

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019年9月12日 (12.09.2019)



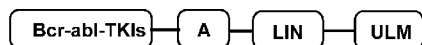
(10) 国际公布号
WO 2019/170150 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 417/14 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2019/077535
- (22) 国际申请日: 2019年3月8日 (08.03.2019)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201810196369.2 2018年3月9日 (09.03.2018) CN
- (71) 申请人: 上海科技大学 (SHANGHAITECH UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区华夏中路393号, Shanghai 201210 (CN)。
- (72) 发明人: 杨小宝 (YANG, Xiaobao); 中国上海市浦东新区华夏中路393号, Shanghai 201210 (CN)。
姜标 (JIANG, Biao); 中国上海市浦东新区华

夏中路393号, Shanghai 201210 (CN)。 阴倩倩 (YIN, Qianqian); 中国上海市浦东新区华夏中路393号, Shanghai 201210 (CN)。 陈金聚 (CHEN, Jinju); 中国上海市浦东新区华夏中路393号, Shanghai 201210 (CN)。 赵全菊 (ZHAO, Quanju); 中国上海市浦东新区华夏中路393号, Shanghai 201210 (CN)。 任超伟 (REN, Chaowei); 中国上海市浦东新区华夏中路393号, Shanghai 201210 (CN)。 孙仁红 (SUN, Renhong); 中国上海市浦东新区华夏中路393号, Shanghai 201210 (CN)。 孙宁 (SUN, Ning); 中国上海市浦东新区华夏中路393号, Shanghai 201210 (CN)。 仇星 (QIU, Xing); 中国上海市浦东新区华夏中路393号, Shanghai 201210 (CN)。 孔莹 (KONG, Ying); 中国上海市浦东新区华夏中路393号, Shanghai 201210 (CN)。 李岩 (LI, Yan); 中国上海市浦东新区华夏中路393号, Shanghai 201210 (CN)。

(54) Title: PROTEIN DEGRADATION TARGETING BCR-ABL COMPOUND AND ANTITUMOR APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 蛋白降解靶向BCR-ABL化合物及其抗肿瘤应用



(57) Abstract: The present invention provides a protein degradation targeting BCR-ABL compound represented by formula (I) and an antitumor application thereof. The compound represented by formula (I) has the effects of degrading and inhibiting BCR-ABL target proteins, and mainly consists of four parts: the first part, BCR-ABL-TKIs, is a compound having BCR-ABL tyrosine kinase inhibitory activity; the second part, LIN, is a link unit; the third part, ULM, is a small molecular ligand of VHL or CRBN proteases having a ubiquitination function; and the fourth part, group A, is a carbonyl group, which covalently binds BCR-ABL-TKIs and LIN, and covalently binds LIN and ULM. A series of compounds designed and synthesized in the present invention have extensive pharmacological activities, have the functions of degrading BCR-ABL proteins and inhibiting BCR-ABL activity, and can thus be used in related tumor treatment.

(57) 摘要: 本公开提供式(I)的蛋白降解靶向BCR-ABL化合物及其抗肿瘤应用。式(I)化合物对BCR-ABL靶蛋白具有降解和抑制作用, 其主要由四部分组成, 第一部分BCR-ABL-TKIs是具有BCR-ABL酪氨酸激酶抑制活性的化合物; 第二部分LIN是链接单元; 第三部分ULM是具有泛素化功能的VHL或者CRBN蛋白酶的小分子配体; 以及第四部分基团A为羰基, 其将BCR-ABL-TKIs和LIN共价结合, 且LIN与ULM共价结合。本公开设计合成的一系列化合物具有广泛的药理活性, 有降解BCR-ABL蛋白和抑制BCR-ABL活性的功能, 可用于相关的肿瘤治疗。

WO 2019/170150 A1

刘林义(LIU, Linyi); 中国上海市浦东新区华夏中路393号, Shanghai 201210 (CN)。

(74) 代理人: 上海胜康律师事务所 (SYNCLAW ATTORNEYS); 中国上海市杨浦区翔殷路128号1号楼D座314, Shanghai 200433 (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))。

蛋白降解靶向 BCR-ABL 化合物及其抗肿瘤应用

技术领域

[0001] 本公开涉及用于蛋白降解靶向BCR-ABL融合蛋白的化合物及其抗肿瘤应用。

背景技术

[0002] T(9;22)(q34;q11) 染色体异位，又称费城染色体易位（Philadelphia translocation）或费城染色体（Philadelphia chromosome, Ph），表现为9号染色体长臂与22号染色体长臂进行相互易位，使位于9号染色体的Abelson白血病病毒(abelson leukemia virus, ABL)1基因易位至22号染色体上的断裂从集区（breakpoint cluster region, Bcr）基因，形成 Bcr-Abl融合基因[1, 2]。该特征性染色体异位存在在大部分慢性粒细胞白血病（chronic myeloid leukemia, CML），部分急性淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)及少数急性髓细胞白血病（acute myeloid leukemia, AML）中。在正常状况下，酪氨酸蛋白激酶的活性受到严格的调控。与正常酪氨酸蛋白激酶比较，BCR-ABL融合蛋白具有持续激活的酪氨酸激酶活性(tyrosine kinase, TK)，激活下游信号通路，包括RAS, Janus激酶(Janus kinase, JAK)/信号转录子和转录激活蛋白(signal transducers and activators of transcription, STAT)和磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI-3K)等，从而促进细胞增殖、生长因子依赖性减弱、凋亡受抑等，从而引起细胞的恶性转化，是Ph⁺白血病（费城染色体阳性白血病）发病的根本原因[3]。

[0003] 过去以干扰素或者化疗为主的传统治疗方案疗效差、副作用大，且不能从根本上消除致病的 Bcr-Abl 基因，因而无法使患者获得遗传学或分子生物学缓解。异基因造血干细胞移植受到年龄与合适供体的限制，且移植相关并发症发生率高、死亡风险大，因而只有小部分患者能做异基因造血干细胞移植。目前酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors, TKIs）使Ph⁺白血病的治疗获得重大突破，目前已成为CML的一线治疗方法[4,5]；同时诱导化疗中加入TKI抑制剂已经成为Ph⁺ ALL患者诱导化疗的金标准[6]，从而整体上提高了患者无病生存率（DFS）和总生存率（OS）。随着对TKI的进一步研究，现在已有一代药物（伊马替尼）、二代药物（如达沙替尼、伯舒替尼）用于Ph⁺白血病的临床治疗。

[0004] 伊马替尼(Gleevec)是第一个用于治疗肿瘤分子靶向药物，于2001年在美国获准上市，作为首个针对BCR-ABL蛋白的TKI抑制剂，成为治疗CML的一线药物[7]。

其作用机理是通过取代BCR-ABL 融合蛋白结构中的磷酸腺苷 (ATP) , 使酪氨酸激酶催化中心位点不能与ATP 相结合, 竞争性抑制BCR-ABL 自身磷酸化和底物磷酸化, 从而达到抑制BCR-ABL 阳性白血病细胞的增殖并促进其凋亡的作用。具有较好的疗效及安全性, 作为一线药物能诱导绝大部分CML慢性期患者获得长期持续的临床缓解, 但对于加速期、急变期患者远期疗效不甚理想, 而且一旦治疗中止, 疾病常常会复发, 因此病人需要长期服药, 由此带来的继发耐药问题以及患者的经济负担都是无法回避的严峻问题。随着对耐药机制的深入研究, Bcr-Abl 激酶区基因点突变或基因表达增加导致的酪氨酸激酶活性增强是引起耐药的主要原因[8]。目前已证实的点突变类型逐渐增多, 可发生在 ATP 结合环 (P-环)、伊马替尼结合位点、激活环 (A-环)、催化区 (C-环), 这些点突变直接阻断或间接干扰药物与Bcr-Abl蛋白的结合, 因而降低了患者对治疗的敏感性。为了克服伊马替尼的耐药问题, 第2代 BCR-ABL的TKI抑制剂应运而生, 包括达沙替尼-dasatinib (Sprycel) [9][10]和伯舒替尼bosutinib (Bosulif) [11]可抑制除T315I以外的绝大部分BCR-ABL突变导致的伊马替尼耐药。

[0005] 达沙替尼是一个Bcr-Abl酪氨酸激酶和Src家族激酶的双重激酶抑制剂。研究表明 Ph^+ 白血病的发生同时依赖于Src激酶和BCR-ABL激酶的双活化[12], 达沙替尼同时抑制酪氨酸激酶和Src激酶, 以及能透过血脑屏障, 于2006年6月28日通过美国FDA用于治疗CML和 Ph^+ ALL。与伊马替尼不同的是, 达沙替尼的抑制作用不依赖构象, 与活化和非活化形式的Bcr-Abl激酶均能结合, 因此能够克服许多 ABL 激酶区点突变导致的耐药(T315I突变体除外)。另外达沙替尼亦能抑制多种人肿瘤细胞中Src激酶蛋白的自主磷酸化, 对一些实体瘤也有效[13]。

[0006] 伯舒替尼是一种强效的蛋白激酶Src-ABL双重抑制剂,可以有效抑制野生型BCR-ABL和大多数Imatinib耐药的BCR-ABL突变(除V299L和T315I外), 2012年9月4日FDA批准主要用于治疗慢性期、加速期或急变期对伊马替尼等治疗不耐受或有耐药的CML患者, 同时临床研究表明其对一些实体瘤也有效[14]。

[0007] 尽管新一代的 TKIs 可以克服耐药问题, 但TKI单独使用并不能清除CML白血病干细胞[16], 这群白血病干细胞是疾病复发的根源, 因此CML病人需要终生长期服药。研究表明TKI无法清除CML白血病干细胞的一种理论假设是: TKI虽然可以抑制白血病干细胞内BCR-ABL的激酶活性, 但BCR-ABL可以发挥非激酶活性功能, 作为脚手架蛋白“protein scaffold”启动代偿信号通路, 帮助白血病干细胞存活[17]。因此靶向降解BCR-ABL的治疗策略或许能够有效清除CML白血病干细胞, 解决病人需要长期服药的问题以及由此带来的继发耐药。

[0008] 恶性肿瘤极大地威胁着人类健康, 针对靶蛋白, 可以通过降解蛋白表达以达到治疗肿瘤的目的。泛素介导的蛋白降解通路控制着真核细胞内绝大多数蛋白质的选择性降解, 在此降解途径中, 蛋白质先被泛素标记, 然后被蛋白酶体识别和降解。其中泛素连

接酶 (Ubiquitin-protein ligase, E3) 直接与蛋白质结合, 决定了降解的特异性[18]。利用生物体内泛素化过程设计具有蛋白降解靶向药物 (Proteolysis Targeting Drug, PROTAD) 是药物开发的新模式。PROTAD 小分子药物就是利用细胞固有的泛素-蛋白酶体系统调控靶向蛋白质降解[19]。PROTAD 可以同时与靶蛋白和E3泛素连接酶结合, 使本来不能与E3结合的靶蛋白泛素化, 进而被蛋白酶体识别并降解。与传统的针对蛋白激酶活性位点的小分子不同, PROTAD 的靶蛋白可以是没有明显活性位点的蛋白质, 如转录因子和支架蛋白等, 而这类蛋白质往往很难通过传统方式设计小分子抑制剂[20]。因此PROTAD 具有非常广泛的应用前景, 目前对PROTAD 技术的应用研究已有成功的报导, 包括雌激素相关受体 α [21], 细胞维甲酸结合蛋白 (CRABP-II) [22]和BRD4[20]。

[0009] 目前为止, 未见到有报道采用招募Von Hippel Lindau (VHL) E3连接酶对BCR-ABL蛋白有降解作用的PROTAD化合物。本公开首次设计合成的PROTAD系列化合物通过招募VHL E3连接酶可以有效降解BCR-ABL和c-ABL蛋白; 另外虽然采用招募Cereblon (CRBN) E3连接酶对BCR-ABL蛋白有降解作用的PROTAD 化合物已有报道[23], 但本公开设计全新的PROTAD对BCR-ABL蛋白降解作用优于现有的文献报道[23]。

发明概述

[0010] 本公开提供一种式(I)化合物:



式(I)

或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物, 其中BCR-ABL-TKIs、LIN、ULM、A部分以及所有取代基如发明详述中所定义。

[0011] 本公开还提供一种医药组合物, 其包含所述的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐, 及至少一种医药学上可接受的载体。

[0012] 本公开还提供一种所述的式(I)化合物, 或其医药学上可接受的盐, 其是用作药剂:



式(I)

[0013] 本公开所述的式(I)化合物, 或其医药学上可接受的盐, 其用于预防及/或治疗癌症。

[0014] 本公开还提供一种所述的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐的用途, 其是用于制备用以预防及/或治疗癌症的药剂。

[0015] 本公开还提供一种治疗或预防癌症的方法，其包括向受试者施用治疗有效量的所述的式(I)化合物，或其医药学上可接受的盐，或所述的药物组合物。

附图说明

[0016] 图1显示了采用Western-blot 法检测根据本公开一实施方式的PROTAD 一系列化合物（图1中的（1）-（27）和（30）-（35））相比于比较实施例化合物（图1中的（28）和（29））对BCR-ABL和c-ABL蛋白的降解活性的结果。

[0017] 图2显示了根据本公开一实施方式的Dasa-Lin-VHL体系化合物(SIAIS151178)对BCR-ABL耐药突变体的降解活性。

[0018] 图3显示了根据本公开一实施方式的Dasa-Lin-VHL体系 PROTAD化合物(SIAIS151178)对BCR-ABL⁺K562细胞移植瘤小鼠模型的影响。

[0019] 图4显示了根据本公开一实施方式的Dasa-Lin-VHL体系 PROTAD化合物(SIAIS151178)在体内水平对BCR-ABL蛋白的降解活性。

具体实施方式

[0020] 目前为止，未见到有报道采用招募Von Hippel Lindau(VHL) E3连接酶对BCR-ABL蛋白有降解作用的PROTAD化合物。本公开首次设计合成的PROTAD 系列化合物通过招募VHL可以有效降解BCR-ABL和c-ABL蛋白。另外本公开设计合成的另一系列全新的PROTAD系列化合物通过招募Cereblon(CRBN) E3连接酶可以高效降解BCR-ABL蛋白。虽然采用招募Cereblon(CRBN) E3连接酶的PROTAD 化合物已有报道[23]，但本公开的PROTAD系列化合物对BCR-ABL蛋白降解作用优于现有的文献报道[23]。

[0021] 因此，本公开的一方面提供一种式(I)化合物：



式(I)

其中Bcr-abl-TKIs通过基团A共价连接LIN，以及其中ULM共价连接LIN；

其中Bcr-abl-TKIs是Bcr-abl酪氨酸激酶抑制剂或者其具有相同功能的类似物；

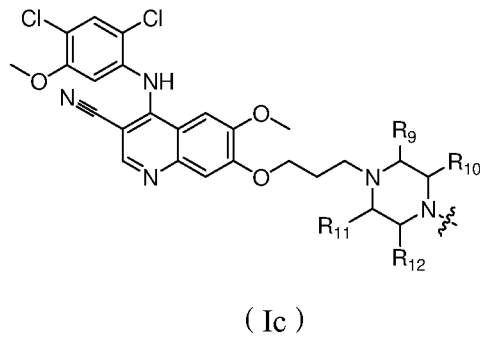
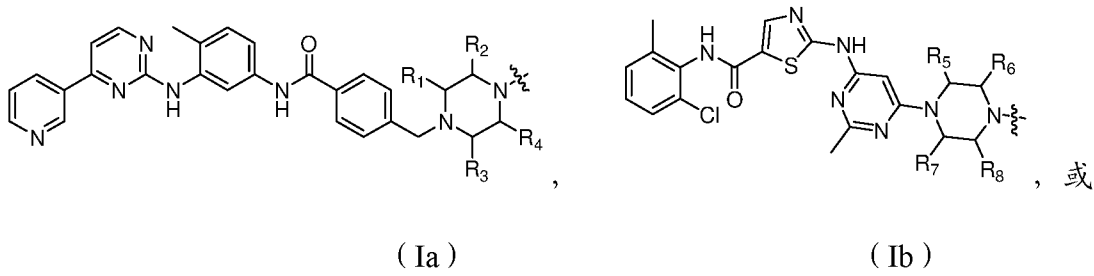
LIN是连接基团，其是直链或支链的亚烷基链，其中所述直链或支链的亚烷基链可选地被一或多个-O-、-CONH-、-NHCO-、-NH-、亚炔基、亚烯基、亚环烷基、亚芳基、亚杂环基或亚杂芳基或它们的任意组合中断一或多次，其中所述直链或支链的亚烷基链可选地被一或多个取代基取代；

ULM是具有泛素化功能的VHL或CRBN蛋白酶小分子配体；以及

基团A为-CO-；

或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物。

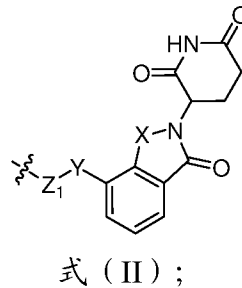
[0022] 在本公开的一实施方式中，所述Bcr-abl-TKIs表示由以下结构通式所表示的化合物部分：



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 分别独立地表示烷基或H。

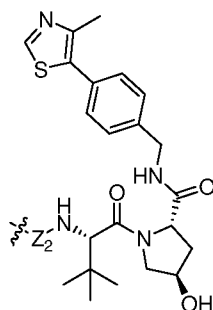
[0023] 在本公开的一子实施方式中，所述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 分别独立地表示直链或支链 C_{1-10} 烷基或H。在本公开的一子实施方式中，所述 C_{1-10} 烷基优选为 C_{1-9} 烷基，较优选为 C_{1-8} 烷基，还较优选为 C_{2-8} 烷基，更优选为 C_{1-7} 烷基，甚至更优选为 C_{1-6} 烷基， C_{1-5} 烷基，或 C_{1-4} 烷基，或 C_{1-3} 烷基。代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、和特戊基。

[0024] 在本公开的一实施方式中，所述ULM表示以下式(II)结构：



其中X表示 $-CH_2-$ 或 $-CO-$ ，Y表示 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 或 $-O-$ ，以及 Z_1 表示羰基或 Z_1 不存在。

[0025] 在本公开的一实施方式中，所述ULM表示以下式(III)结构：



式 (III) ;

其中 Z_2 表示羧基或不存在。

[0026] 在本公开的一实施方式中, 所述LIN是亚甲基或直链或支链的 C_2 - C_{30} 亚烷基链 (优选 C_2 - C_{29} 亚烷基链, C_2 - C_{28} 亚烷基链, C_2 - C_{27} 亚烷基链, C_2 - C_{26} 亚烷基链, C_2 - C_{25} 亚烷基链, C_2 - C_{24} 亚烷基链, C_2 - C_{23} 亚烷基链, C_2 - C_{22} 亚烷基链, C_2 - C_{21} 亚烷基链, C_2 - C_{20} 亚烷基链, C_2 - C_{19} 亚烷基链, C_2 - C_{18} 亚烷基链, C_2 - C_{17} 亚烷基链, C_2 - C_{16} 亚烷基链, C_2 - C_{15} 亚烷基链, C_2 - C_{14} 亚烷基链, C_2 - C_{13} 亚烷基链, C_2 - C_{12} 亚烷基链, C_2 - C_{11} 亚烷基链, C_2 - C_{10} 亚烷基链, C_2 - C_9 亚烷基链, C_2 - C_8 亚烷基链, C_2 - C_7 亚烷基链, C_2 - C_6 亚烷基链, C_2 - C_5 亚烷基链, C_2 - C_4 亚烷基链, C_2 - C_3 亚烷基链), 其中所述LIN可选地被一或多个取代基取代; 在所述LIN是直链或支链的 C_2 - C_{30} 亚烷基链时, 所述直链或支链的 C_2 - C_{30} 亚烷基链可选地被一或多个-O-、-CONH-、-NHCO-、-NH-、亚炔基、亚烯基、亚环烷基、亚芳基、亚杂环基或亚杂芳基或它们的任意组合中断一或多次。

[0027] 在本公开的一实施方式中, 所述LIN表示: 直链或支链的 C_1 - C_{20} 亚烷基链、 $-(CH_2)_{n1}-(O(CH_2)_{n2})_{m1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}-(O(CH_2)_{n2})_{m1}-O-(CH_2)_{n3}-$ 、 $-(CR_{13}R_{14})_{n1}-(O(CR_{15}R_{16})_{n2})_{m1}-$ 、 $-(CR_{17}R_{18})_{n1}-(O(CR_{19}R_{20})_{n2})_{m1}-O-(CR_{21}R_{22})_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}-(CONH-(CH_2)_{n2})_{m1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}-(CONH-(CH_2)_{n2})_{m1}-O-(CH_2)_{n3}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}-(O(CH_2)_{n2})_{m1}-O-(CH_2)_{n3}-CONH-(CH_2)_{n4}-$ 、 $-(O(CH_2)_{n5})_{m2}-O-(CH_2)_{n6}-$ 、 $-(CR_{23}R_{24})_{n1}-(O(CR_{25}R_{26})_{n2})_{m1}-O-(CR_{27}R_{28})_{n3}-CONH-(CR_{29}R_{30})_{n4}-$ 、 $-(O(CR_{31}R_{32})_{n5})_{m2}-O-(CR_{33}R_{34})_{n6}-$ 、 $-(CR_{35}R_{36})_{n1}-CONH-(O(CR_{37}R_{38})_{n2})_{m1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}-NHCO-(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}-(NHCO-(CH_2)_{n2})_{m1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}-(NHCO-(CH_2)_{n2})_{m1}-O-(CH_2)_{n3}-$ 、由一或多个亚炔基、亚烯基、亚环烷基、亚芳基、亚杂环基或亚杂芳基或它们的任意组合中断一或多次的直链或支链的亚烷基链、和其碳链被一或多个亚芳基或亚杂环基或亚杂芳基或它们的任意组合中断一或多次的 $-(CH_2)_{n1}-(O(CH_2)_{n2})_{m1}-$;

R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 分别独立地表示H、直链或支链的 C_1 - C_{10} 烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基, 其中在相同的所述LIN中时, R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} , 或 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 不同时为H;

n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 n_5 、 n_6 、 m_1 、 m_2 分别独立地表示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20的整数。

[0028] 在本公开的一实施方式中，所述LIN表示 $-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{O}(\text{CH}_2)_{n_2})_{m_1}-$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{O}(\text{CH}_2)_{n_2})_{m_1}-\text{O}(\text{CH}_2)_{n_3}-$ ，其中 n_1 、 n_2 、 n_3 、 m_1 分别独立地表示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20的整数；其中所述LIN可选地被一或多个取代基取代，所述取代基选自羟基、氨基、巯基和卤素。在本公开的一实施方式中，所述LIN表示：

$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$ ； $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ ； $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ ；
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ ； $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ ； $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ ；
 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$ ； $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ ； $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ ；
 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ ； $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ ；
 $-(\text{CH}_2)_5\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_5-$ ； $-(\text{CH}_2)_5\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_6-$ ；
 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ ；
 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ ；
 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ ；
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ ；或
 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ 。

[0029] 在本公开的一实施方式中，所述LIN表示可选地被一或多个取代基取代的直链或支链的 C_1 - C_{20} 亚烷基链，其中所述取代基选自羟基、氨基、巯基和卤素。在本公开的一实施方式中，所述LIN表示：

$-\text{CH}_2-$ ； $-(\text{CH}_2)_2-$ ； $-(\text{CH}_2)_3-$ ； $-(\text{CH}_2)_4-$ ； $-(\text{CH}_2)_5-$ ； $-(\text{CH}_2)_6-$ ； $-(\text{CH}_2)_7-$ ； $-(\text{CH}_2)_8-$ ； $-(\text{CH}_2)_9-$ ；
 $-(\text{CH}_2)_{10}-$ ； $-(\text{CH}_2)_{11}-$ ； $-(\text{CH}_2)_{12}-$ ； $-(\text{CH}_2)_{13}-$ ； $-(\text{CH}_2)_{14}-$ ； $-(\text{CH}_2)_{15}-$ ； $-(\text{CH}_2)_{16}-$ ； $-(\text{CH}_2)_{17}-$ ； $-(\text{CH}_2)_{18}-$ ；
 $-(\text{CH}_2)_{19}-$ ；或 $-(\text{CH}_2)_{20}-$ 。

[0030] 在本公开的一实施方式中，所述LIN是被一或多个取代基取代一或多次的直链或支链的亚烷基链，其中所述取代基选自羟基、氨基、巯基和卤素。

[0031] 在本公开的一实施方式中，所述LIN是由一或多个选自羟基、氨基、巯基、卤素或其组合的取代基取代的直链或支链的 C_1 - C_{30} 亚烷基链（优选 C_1 - C_{29} 亚烷基链， C_1 - C_{28} 亚烷基链， C_1 - C_{27} 亚烷基链， C_1 - C_{26} 亚烷基链， C_1 - C_{25} 亚烷基链， C_1 - C_{24} 亚烷基链， C_1 - C_{23} 亚烷基链， C_1 - C_{22} 亚烷基链， C_1 - C_{21} 亚烷基链， C_1 - C_{20} 亚烷基链， C_1 - C_{19} 亚烷基链， C_1 - C_{18} 亚烷基链， C_1 - C_{17} 亚烷基链， C_1 - C_{16} 亚烷基链， C_1 - C_{15} 亚烷基链， C_1 - C_{14} 亚烷基链， C_1 - C_{13} 亚烷基链， C_1 - C_{12} 亚烷基链， C_1 - C_{11} 亚烷基链， C_1 - C_{10} 亚烷基链， C_1 - C_9 亚烷基链， C_1 - C_8 亚烷基链， C_1 - C_7 亚烷基链， C_1 - C_6 亚烷基链， C_1 - C_5 亚烷基链， C_1 - C_4 亚烷基链， C_1 - C_3 亚烷基链，或 C_1 - C_2 亚烷基链）。在本公开的一实施方式中，所述取代基可以是例如1-30个，1-

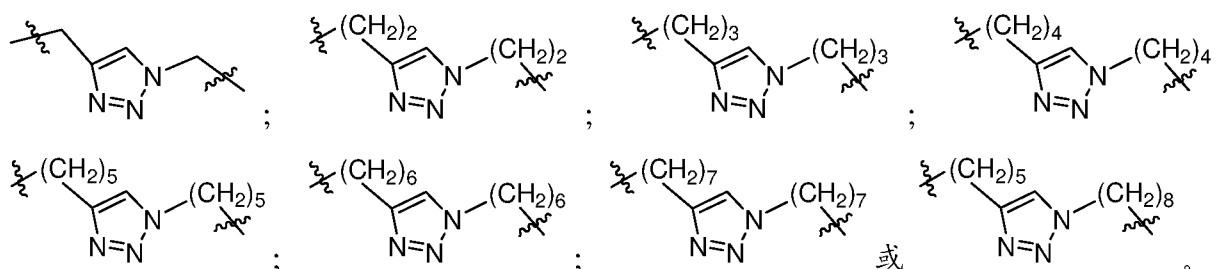
25个, 1-20个, 或者1-15, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 或1-2个, 或是20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1个。

[0032] 在本公开的一实施方式中, 所述LIN表示由一或多个亚杂环基或亚杂芳基或它们的任意组合中断一或多次的直链或支链的亚烷基链、或者其碳链被一或多个亚芳基或亚杂环基或亚杂芳基或它们的任意组合中断一或多次的 $-(CH_2)_{n1}-(O(CH_2)_{n2})_{m1}-$, 其中 $n1$ 、 $n2$ 、 $m1$ 分别独立地表示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20的整数; 其中所述LIN可选地被一或多个取代基取代, 所述取代基选自羟基、氨基、巯基和卤素。在本公开的一实施方式中, 所述LIN表示:

$-(CH_2)_{n1}-$ 三唑基 $-(CH_2)_{n2}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}-(O(CH_2)_{n2})_{m1}-O-(CH_2)_{n3}-$ 三唑基 $-(CH_2)_{n4}-$
 $(O(CH_2)_{n5})_{m2}-O-(CH_2)_{n6}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}-$ 三唑基 $-(CH_2)_{n2}-(O(CH_2)_{n3})_{m1}-O-(CH_2)_{n4}-$ 或 $-(CH_2)_{n1}-$
 $(O(CH_2)_{n2})_{m1}-O-(CH_2)_{n3}-$ 三唑基 $-(CH_2)_{n4}-$; 以及

$n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 、 $n6$ 、 $m1$ 、 $m2$ 分别独立地表示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30的整数。

[0033] 在本公开的一实施方式中, 所述LIN表示:



[0034] 在本公开的一实施方式中, 所述LIN表示 $-(CH_2)_{n1}-(CONH-(CH_2)_{n2})_{m1}-$ 、
 $(CH_2)_{n1}-(CONH-(CH_2)_{n2})_{m1}-O-(CH_2)_{n3}-$ 、或 $-(CH_2)_{n1}-(O(CH_2)_{n2})_{m1}-O-(CH_2)_{n3}-CONH-(CH_2)_{n4}-$
 $(O(CH_2)_{n5})_{m2}-O-(CH_2)_{n6}-$; 其中 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 、 $n6$ 、 $m1$ 、 $m2$ 分别独立地表示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20的整数; 其中所述LIN可选地被一或多个取代基取代, 所述取代基选自羟基、氨基、巯基和卤素。在本公开的一实施方式中, 所述LIN表示:

$-CH_2CONHCH_2-$; $-(CH_2)_2CONH(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_3CONH(CH_2)_3-$; $-(CH_2)_4CONH(CH_2)_4-$; $-(CH_2)_5CONH(CH_2)_5-$; $-(CH_2)_6CONH(CH_2)_6-$; $-(CH_2)_7CONH(CH_2)_7-$; $-(CH_2)_8CONH(CH_2)_8-$; $-(CH_2)_9CONH(CH_2)_9-$; $-(CH_2)_{10}CONH(CH_2)_{10}-$; 或 $-(CH_2)_2CONH(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 。

[0035] 在本公开的一实施方式中, 所述LIN表示 $-(CH_2)_{n1}-NHCO-(CH_2)_{n2}-$, 其中 $n1$ 、 $n2$ 分别独立地表示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30的整数; 其中所述LIN可选地被

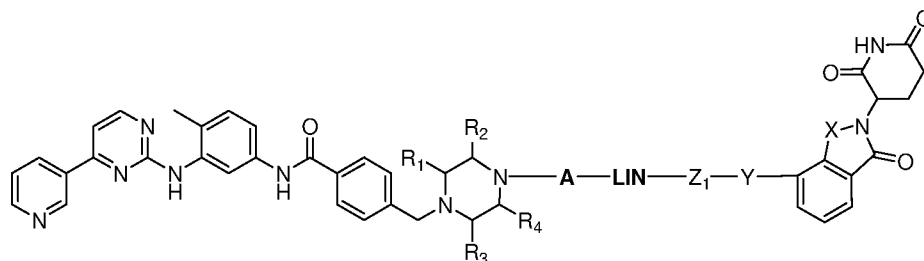
一或多个取代基取代，所述取代基选自羟基、氨基、巯基和卤素。在本公开的一实施方式中，所述LIN是 $-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{NHCO}-(\text{CH}_2)_{n2}-$ ，其中 $n1$ 、 $n2$ 分别独立地表示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30的整数。

[0036] 在本公开的一实施方式中，所述LIN是 $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCO}(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCO}(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{NHCO}(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6\text{NHCO}(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-(\text{CH}_2)_7\text{NHCO}(\text{CH}_2)_7-$ 、 $-(\text{CH}_2)_8\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8-$ 、 $-(\text{CH}_2)_9\text{NHCO}(\text{CH}_2)_9-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{10}\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{11}\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{11}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{12}\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{12}-$ 、或 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCO}(\text{CH}_2)_8-$ 。

[0037] 在本公开的一实施方式中，所述LIN表示由一或多个亚烯基中断一或多次的直链或支链的亚烷基链；其中所述LIN可选地被一或多个取代基取代，所述取代基选自羟基、氨基、巯基和卤素。在本公开的一实施方式中，所述LIN是 $-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{n2}-$ ，其中 $n1$ 、 $n2$ 分别独立地表示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30的整数。

[0038] 在本公开的一实施方式中，所述LIN表示由一或多个亚炔基中断一或多次的直链或支链的亚烷基链；其中所述LIN可选地被一或多个取代基取代，所述取代基选自羟基、氨基、巯基和卤素。在本公开的一实施方式中，所述LIN是 $-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{n2}-$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_{n2}-$ ，其中 $n1$ 、 $n2$ 分别独立地表示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30的整数。

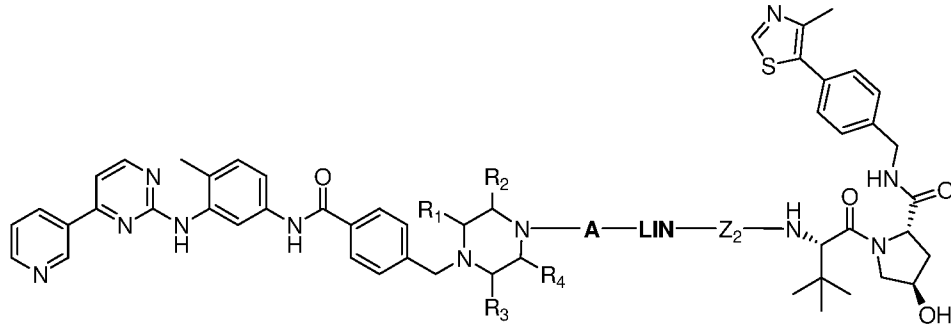
[0039] 在本公开的一实施方式中，所述式(I)化合物还可以是式(IV)化合物：



式(IV)

其中，基团A、LIN、X、Y、Z₁、R₁、R₂、R₃、R₄如上文所定义，且包括其各实施方式中的定义。

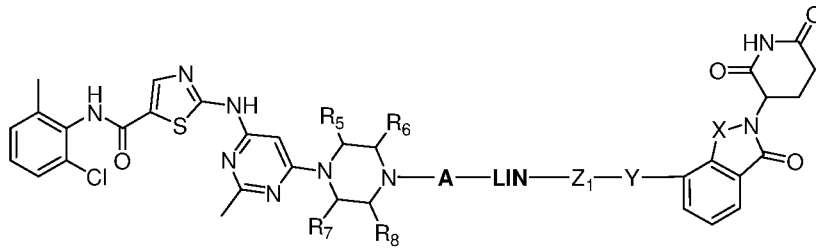
[0040] 在本公开的一实施方式中，所述式(I)化合物还可以是式(V)化合物：



式 (V)

其中，基团A、LIN、Z₂、R₁、R₂、R₃、R₄如上文所定义，且包括其各实施方式中的定义。

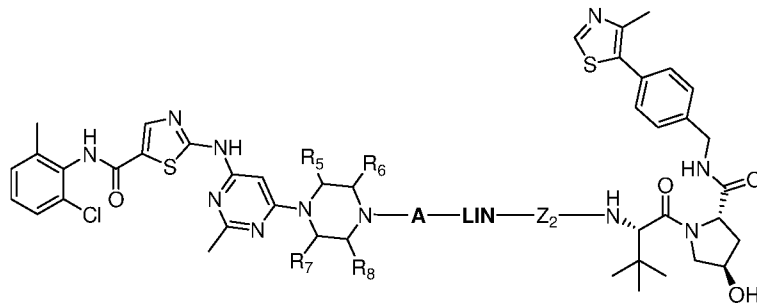
[0041] 在本公开的一实施方式中，所述式(I)化合物还可以是式(VI)化合物：



式 (VI)

其中，基团A、LIN、X、Y、Z₁、R₅、R₆、R₇、R₈如上文所定义，且包括其各实施方式中的定义。

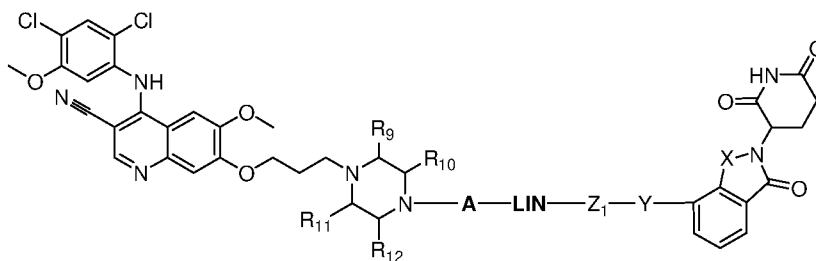
[0042] 在本公开的一实施方式中，所述式(I)化合物还可以是式(VII)化合物：



式 (VII)

其中，基团A、LIN、Z₂、R₅、R₆、R₇、R₈如上文所定义，且包括其各实施方式中的定义。

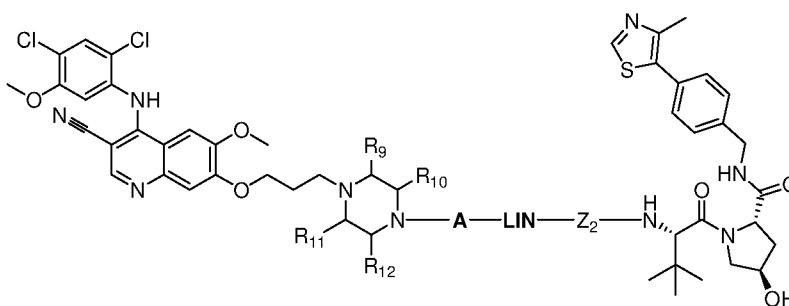
[0043] 在本公开的一实施方式中，所述式(I)化合物还可以是式(VIII)化合物：



式 (VIII)

其中, 基团A、LIN、X、Y、Z₁、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂如上文所定义, 且包括其各实施方式中的定义。

[0044] 在本公开的一实施方式中, 所述式(I)化合物还可以是式 (IX) 化合物:



式 (IX)

其中, 基团A、LIN、Z₂、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂如上文所定义, 且包括其各实施方式中的定义。

[0045] 特别优选的是本公开表1中的以下式I化合物及其盐(尤其医药学上可接受的盐):

表1 化合物结构式及其名称

化合物编号	结构式及其名称
SIAIS171114	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-(2-(2-((6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-6-氧代己基)氧基)乙氧基)乙氧基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-(2-(2-((6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-己基)氧基)乙氧基)乙氧基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS151063	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS151064	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-(2-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)丙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺

SIAIS15 1067	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-(2-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1068	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(16-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)-4,7,10,13-四氧杂十六烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氧基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1069	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1072	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS17 2150	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS18 4128	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1074	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1070	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氧基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1071	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1075	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(7-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)庚酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氧基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1181	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(9-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)壬酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氧基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS18 4053	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-6-氧代己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-7-氧代庚酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-8-氧代辛酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS16 4133	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺

SIAIS16 4132	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-((2-(2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS16 4108	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-3-氧代丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS16 4109	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS16 4110	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS16 4181	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-6-氧代己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS16 4182	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-7-氧代庚酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-8-氧代辛酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(9-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-9-氧代壬酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(10-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-10-氧代癸酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(11-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-11-氧代十一烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氧基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS18 4052	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氧基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(8-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氧基)庚酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS18 0147	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((S)-3-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧基)-2,2-二甲基-5-氧代-11,14,17-三氧杂-4-氮杂二十三烷-23-酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((S)-3-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡

	咯烷-1-羰基)-2,2-二甲基-11,14,17-三氧杂-4-氮杂二十三烷-23-酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1080	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1076	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1077	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((S)-15-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-16,16-二甲基-13-氧代-4,7,10-三氧杂-14-十七烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1078	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((S)-18-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-19,19-二甲基-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂-17-氮杂二十烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1079	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((S)-21-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-22,22-二甲基-19-氧代-4,7,10,13,16-五氧杂-20-氮杂二十三烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)丙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((S)-15-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-16,16-二甲基-4,7,10-三氧杂-14-十七烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((S)-18-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-19,19-二甲基-4,7,10,13-四氧杂-17-氮杂二十烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1174	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1175	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(5-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1176	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧代己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1177	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(7-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-7-氧代庚酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(7-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1178	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(8-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-8-氧代辛酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺

	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(8-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1179	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(9-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-9-氧代壬酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(9-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)壬酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS15 1180	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(10-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-10-氧代癸酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(11-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-11-氧代十一烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(12-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-12-氧代十二烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(13-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-13-氧代十三烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS16 4193	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(14-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-14-氧代十四烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(15-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-15-氧代十五烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(15-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)十五烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS16 4194	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(16-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-16-氧代十六烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
SIAIS18 4032	N1-(5-(4-(6-(((5-((2-氯-6-甲基苯基)氨基甲酰基)噻唑-2-基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)-N10-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)癸二酰胺
SIAIS16 4134	N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-(1-(4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-4-氧代丁基)-1H-1,2,3-噻唑-4-基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺
	6-(2-(2-((6-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氧基)乙氧基)乙氧基)-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)己酰胺
	4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(6-(2-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氨基)己基)氧基)乙氧基)乙氧基)己酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈
SIAIS15 1157	4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈
	4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈
	4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈

	4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(9-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)壬酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈
	4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈
	4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)丁酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈
	4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈
	4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈
	4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)丙氧基)丁酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈
	4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(2-(2-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)丙氧基)乙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈
	(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-4,22-二氧代-10,13,16-三氧杂-3-氮杂二十二烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
	(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-22-氧代-10,13,16-三氧杂-3-氮杂二十二烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
	(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
	(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(3-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
	(2S,4R)-1-((S)-2-((3-(2-(3-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS17 2082	(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-16-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-4,16-二氧代-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
	(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-16-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-16-氧代-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS17 2083	(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-19-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-4,19-二氧代-7,10,13,16-四氧杂-3-氮杂十九烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS17 2084	(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-4,22-二氧代-7,10,13,16,19-五氧杂-3-氮杂二十二烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS17 2072	(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS17 2073	(2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS17 2074	(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

	(2S,4R)-1-((S)-2-((6-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS17 2075	(2S,4R)-1-((S)-2-(7-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
	(2S,4R)-1-((S)-2-((7-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS17 2076	(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
	(2S,4R)-1-((S)-2-((8-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS17 2077	(2S,4R)-1-((S)-2-(9-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-9-氧代壬酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS17 2078	(2S,4R)-1-((S)-2-(10-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-10-氧代癸酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS17 2079	(2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一烷酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
	(2S,4R)-1-((S)-2-((11-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一烷基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
	(2S,4R)-1-((S)-2-(14-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-14-氧代十四烷酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
	(2S,4R)-1-((S)-2-(16-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-16-氧代十六烷酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
	4-((4-(6-(2-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-6-氧代己基)氧基)乙氧基)乙氧基)己酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
	4-((4-(6-(2-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)己基)氧基)乙氧基)乙氧基)己酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
SIAIS11 97001	4-((4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
SIAIS11 97015	4-((4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
SIAIS11 97017	4-((4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
SIAIS11 97019	4-((4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
SIAIS11 97021	4-((4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
	4-((4-(3-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺

	4-((4-(3-(2-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)丙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
	4-((4-(3-(2-(2-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
SIAIS11 97003	4-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
SIAIS11 97005	4-((4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
SIAIS11 97007	4-((4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
SIAIS11 97009	4-((4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
SIAIS11 97011	4-((4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
SIAIS11 97095	4-((4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
	4-((4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
	4-((4-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)戊酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
	4-((4-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)己酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
	4-((4-(7-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)庚酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
	4-((4-(8-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)辛酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
	4-((4-(9-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)壬酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
	4-((4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
	4-((4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
	4-((4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-6-氧代己酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
	4-((4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-7-氧代庚酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
	4-((4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-8-氧代辛酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
	4-((4-(9-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-9-氧代壬酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
	4-((4-(10-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-10-氧代癸酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺
	(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-4,22-二氧代-10,13,16-三氧杂-3-氮杂二十二烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
	(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-22-氧代-10,13,16-三氧杂-3-氮杂二十二烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS11 97043	(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(2-(2-(2-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-

	基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS11 97029	(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(3-(2-(3-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙基)氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
	(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-((3-(2-(3-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙基)氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS11 97031	(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-16-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-4,16-二氧化-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS11 97039	(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-19-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-4,19-二氧化-7,10,13,16-四氧杂-3-氮杂十九烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS11 97041	(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-4,22-二氧化-7,10,13,16,19-五氧杂-3-氮杂二十二烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS07 4027	(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(4-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS07 4028	(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(5-(4-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酰基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS07 4029	(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(6-(4-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS07 4030	(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(7-(4-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚酰基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS07 4031	(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(8-(4-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS07 4032	(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(9-(4-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-9-氧代壬酰基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS07 4033	(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(10-(4-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-10-氧代癸酰基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
SIAIS07 4034	(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(11-(4-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一烷酰基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
	(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(14-(4-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-14-氧代十四烷酰基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
	(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(16-(4-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-16-氧代十六烷酰基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
	(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-((7-(4-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
	(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-((8-(4-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

	基)苄基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
	(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-((9-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苄基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-9-氧代壬基)氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0046] 应认识到本公开的式(I)化合物可具有立体构型, 因此能以一种以上的立体异构体形式存在。本公开还涉及具有立体构型的基本上纯异构体形式的化合物, 如约大于90%ee, 如约95%ee或97%ee, 或大于99%ee, 及其混合物, 包括外消旋混合物。这些异构体可以采用不对称合成(例如用手性中间体)或通过手性拆分来制备。

[0047] 本公开的另一方面还提供一种医药组合物, 其包含如本公开所述的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐, 及医药学上可接受的载体。

[0048] 本公开所述的医药组合物, 进一步包括至少一种额外的治疗或预防癌症的药物。

[0049] 在本公开的另一方面, 本公开所述的式(I)化合物, 或其医药学上可接受的盐, 其是用作药剂。

[0050] 在本公开的另一方面, 本公开所述的式(I)化合物, 或其医药学上可接受的盐, 其用于预防及/或治疗癌症。

[0051] 在一实施方式中, 所述癌症选自: Ph⁺慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML): 包括慢性期患者chronic phase (CP), 加速期患者accelerated phase (AP) 以及急变期患者blast crisis (BC); Ph⁺急性淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL); PDGFR (platelet-derived growth factor receptor)基因重排相关的骨髓增生异常综合症/骨髓增殖性疾病(myelodysplastic/myeloproliferative diseases, MDS/MPD); 侵袭性系统性肥大细胞增生症(aggressive systemic mastocytosis, ASM); 高嗜酸性细胞增多综合症(Hypereosinophilic Syndrome, HES); 慢性嗜酸性粒细胞白血病(Chronic Eosinophilic Leukemia, CEL); 隆突性皮肤纤维肉瘤(Dermatofibrosarcoma protuberans, DFSP); 和 Kit⁺胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)。

[0052] 在一实施方式中, 所述Ph⁺慢性粒细胞白血病处于慢性期、加速期或急变期。

[0053] 本公开的式I化合物及其医药学上可接受的盐可用作例如用于经胃肠道或非经胃肠道给药的医药组合物形式的药剂。

[0054] 医药组合物可根据任何本领域普通技术人员已知的方式制备, 通过由将所述式I化合物或其医药学上可接受的盐可选地与其它具医疗价值的物质组合, 连同合适、无毒、惰性、治疗上兼容的固体或液体载体物质及(必要时)常用医药佐剂一起生成合适的所需制剂给药形式来实现。在药物组合物中, 活性成分化合物的含量足以对疾病的过程或病症产生所需的影响。

[0055] 医药组合物可根据制药领域已知的方法除菌后制备成各种不同的剂型。根据所需的给药途径，可将本公开的医药组合物配制成适于口服给药的粉末剂、锭剂、片剂（例如常规片剂、分散片、口腔崩解片）、颗粒剂、丸剂、乳剂、水性或油性混悬剂、胶囊剂（例如软胶囊、硬胶囊、肠溶胶囊）；或者适合于静脉内、肌肉内、体腔内、组织内、皮内或者皮下给药的可注射的溶液剂（例如根据本领域已知方法采用水、林格氏溶液或等渗氯化钠溶液等作为载体或溶剂来配制的无菌注射溶液）等；或者适合于局部给药或通过皮肤或粘膜吸收给药的喷雾剂、含片或栓剂等。

[0056] 在本公开的另一方面，本公开所述的式(I)化合物，或其医药学上可接受的盐，其是用于制备用以预防及/或治疗癌症的药剂。在一子实施方式中，所述癌症选自： Ph^+ 慢性粒细胞白血病（chronic myeloid leukemia, CML）：包括慢性期患者chronic phase (CP)，加速期患者accelerated phase (AP)以及急变期患者blast crisis (BC)； Ph^+ 急性淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)；PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) 基因重排相关的骨髓增生异常综合症/骨髓增殖性疾病（myelodysplastic/myeloproliferative diseases, MDS/MPD）；侵袭性系统性肥大细胞增生症（aggressive systemic mastocytosis, ASM）；高嗜酸性细胞增多综合症(Hypereosinophilic Syndrome, HES)；慢性嗜酸性粒细胞白血病（Chronic Eosinophilic Leukemia, CEL）；隆突性皮肤纤维肉瘤（Dermatofibrosarcoma protuberans, DFSP）；和 Kit^+ 胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)。在一实施方式中，所述 Ph^+ 慢性粒细胞白血病处于慢性期、加速期或急变期。

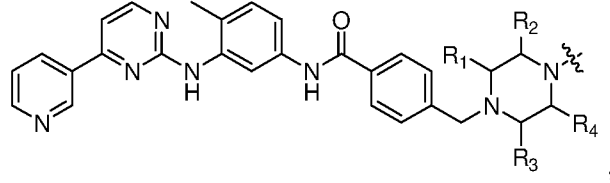
[0057] 本公开的另一方面还提供治疗或预防癌症的方法，其包括向受试者施用治疗有效量的本公开所述的式(I)化合物，或其医药学上可接受的盐，或所述的药物组合物。在一实施方式中，所述癌症选自： Ph^+ 慢性粒细胞白血病（chronic myeloid leukemia, CML）：包括慢性期患者chronic phase (CP)，加速期患者accelerated phase (AP)以及急变期患者blast crisis (BC)； Ph^+ 急性淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)；PDGFR (platelet-derived growth factor receptor)基因重排相关的骨髓增生异常综合症/骨髓增殖性疾病（myelodysplastic/myeloproliferative diseases, MDS/MPD）；侵袭性系统性肥大细胞增生症（aggressive systemic mastocytosis, ASM）；高嗜酸性细胞增多综合症(Hypereosinophilic Syndrome, HES)；慢性嗜酸性粒细胞白血病（Chronic Eosinophilic Leukemia, CEL）；隆突性皮肤纤维肉瘤（Dermatofibrosarcoma protuberans, DFSP）；和 Kit^+ 胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)。在一子实施方式中，所述 Ph^+ 慢性粒细胞白血病处于慢性期、加速期或急变期。

[0058] 在本公开所述的治疗或预防癌症的方法中，本公开所述的式(I)化合物，或其医药学上可接受的盐，或所述的药物组合物，可以通过任何合适方法给药，例如通过至少一种选自鼻腔给药、吸入给药、局部给药、口服给药、口腔粘膜给药、直肠给药、胸膜腔

给药、腹膜给药、阴道给药、肌内给药、皮下给药、经皮给药、硬膜外腔给药、鞘内给药和静脉给药的给药方式施用至所述受试者。

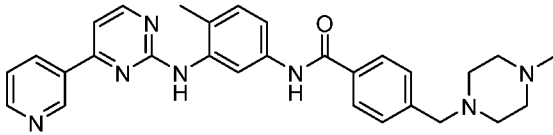
定义

[0059] 在本文中，式 (Ia) 表示的化合物部分：



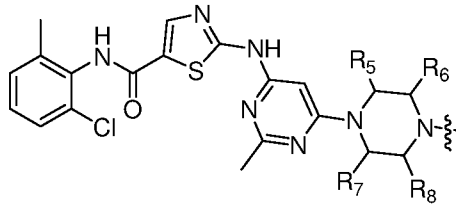
(Ia)

是伊马替尼 (Imatinib) 的哌嗪去除氮上的甲基衍生得到的化合物部分，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 如上文所定义。



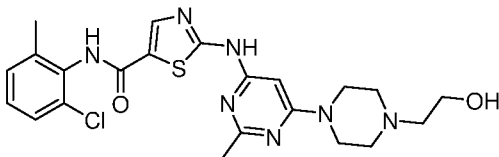
Imatinib

[0060] 在本文中，式 (Ib) 表示的化合物部分：



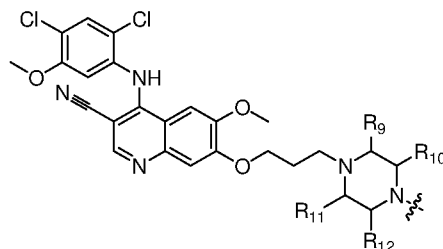
(Ib)

是达沙替尼 (Dasatinib) 的哌嗪去除氮上的羟乙基衍生得到的化合物部分，其中 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 如上文所定义。



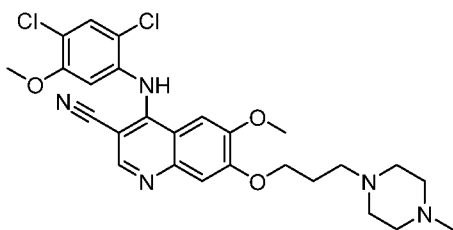
Dasatinib

[0061] 在本文中，式 (Ic) 表示的化合物部分：



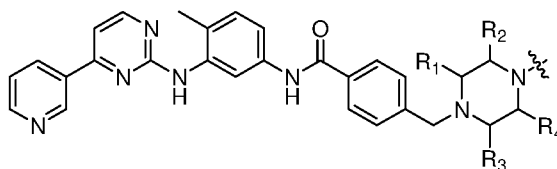
(Ic)

是伯舒替尼 (Bosutinib) 的哌嗪去除氮上的甲基衍生得到的化合物部分, 其中 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 如上文所定义。



Bosutinib

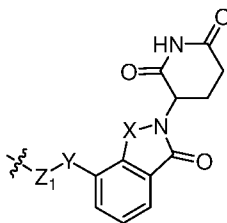
[0062] 在本文中, 由波形线断裂的键显示所绘示基团连接至分子的其他部分的点。例如, 下文所绘示的基团



(Ia)

表示所述式 (Ia) 的化合物部分是通过哌嗪的N原子连接至式 (I) 化合物的基团A。

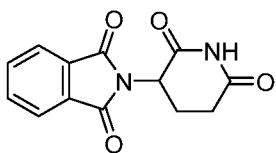
[0063] 在本文中, 所述ULM表示以下的式 (II) 结构



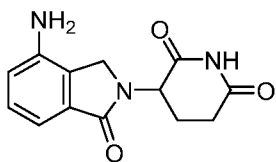
式 (II)

;

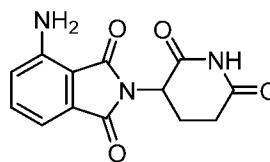
其中X表示 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CO}-$, Y表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{O}-$, 以及 Z_1 表示羰基或 Z_1 不存在。其是CRBN泛素连接酶小分子配体沙利度胺(Thalidomide)、来那度胺(Lenalidomide)、或泊马度胺(Pomalidomide)的衍生物。



Thalidomide (沙利度胺)

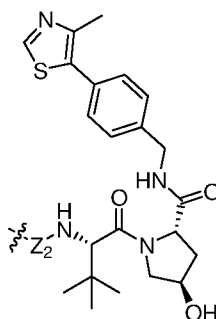


Lenalidomide (来那度胺)



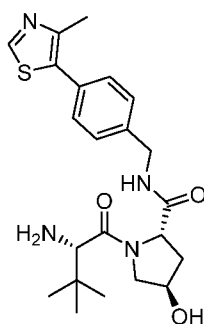
Pomalidomide (泊马度胺)

[0064] 在本文中, 所述ULM表示以下的式 (III) 结构



式 (III) ;

其中 Z_2 表示羧基或不存在。其是 VHL-1 (化学名称为 (2S,4R)-1-((S)-2-amino-3,3-dimethylbutanoyl)-4-hydroxy-N-(4-(4-methylthiazol-5-yl)benzyl)pyrrolidine-2-carboxamide) 的衍生物。



VHL-1

[0065] 在本文中, 本公开的式 (I) 化合物亦称为 PROTAD 化合物、PROTAD 小分子、或降解剂, 它们之间可互换使用。

[0066] 在本文中, 术语“LIN”和“linker”可交换使用, 均表示式 I 化合物中的连接基团 LIN。

[0067] 在本公开中, 单独或组合使用的术语“卤素原子”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘, 且优选为 F、Cl 或 Br。

[0068] 在本公开中, 单独或组合使用的术语“烷基”是指直链或支链的烷基。术语“ C_x-C_y 烷基”(x及y各自为整数)是指含有x至y个碳原子的直链或支链烷基。本公开中单独或组合使用的术语“ C_{1-10} 烷基”是指含有1至10个碳原子的直链或支链烷基。本公开的 C_{1-10} 烷基优选为 C_{1-9} 烷基, 较优选为 C_{1-8} 烷基, 还较优选为 C_{2-8} 烷基, 更优选为 C_{1-7} 烷基, 甚至更优选为 C_{1-6} 烷基, C_{1-5} 烷基, 或 C_{1-4} 烷基。代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、特戊基、己基、庚基、辛基、壬基及癸基。本公开的术语“ C_{1-3} 烷基”是指含有1至3个碳原子的烷基, 其表示性实例包括甲基、乙基、正丙基及异丙基。

[0069] 在本公开中, 单独或组合使用的术语“亚烷基”(其与“亚烷基链”可互换使用)是指由碳和氢原子组成的直链或支链的二价饱和烃基团。术语“ C_x-C_y 亚烷基”(x及y各自为整数)是指含有x至y个碳原子的直链或支链的亚烷基。本公开的 C_1-C_{30} 亚烷基优选为

C₁-C₂₉亚烷基, C₁-C₂₈亚烷基, C₁-C₂₇亚烷基, C₁-C₂₆亚烷基, C₁-C₂₅亚烷基, C₁-C₂₄亚烷基, C₁-C₂₃亚烷基, C₁-C₂₂亚烷基, C₁-C₂₁亚烷基, C₁-C₂₀亚烷基, C₁-C₁₉亚烷基, C₁-C₁₈亚烷基, C₁-C₁₇亚烷基, C₁-C₁₆亚烷基, C₁-C₁₅亚烷基, C₁-C₁₄亚烷基, C₁-C₁₃亚烷基, C₁-C₁₂亚烷基, C₁-C₁₁亚烷基, C₁-C₁₀亚烷基, C₁-C₉亚烷基, C₁-C₈亚烷基, C₁-C₇亚烷基, C₁-C₆亚烷基, C₁-C₅亚烷基, C₁-C₄亚烷基, C₁-C₃亚烷基, 或C₁-C₂亚烷基。代表性实例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基、亚丁基、亚异丁基、亚仲丁基、亚叔丁基、亚戊基、亚异戊基、亚新戊基、亚特戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基、亚壬基、亚癸基、亚十一烷基、亚十二烷基、亚十三烷基、亚十四烷基、亚十五烷基、亚十六烷基、亚十七烷基、亚十八烷基、亚十九烷基、亚二十烷基、亚二十一烷基、亚二十二烷基、亚二十三烷基、亚二十四烷基、亚二十五烷基、亚二十六烷基、亚二十七烷基、亚二十八烷基、亚二十九烷基、和亚三十烷基。

[0070] 在本公开中, 单独或组合使用的术语“亚芳基”是指包含5至14个碳原子并且可选地包含一个或多个稠合环的二价芳香烃基团, 例如亚苯基或亚萘基或亚蒽基。在本公开中, 所述“亚芳基”是可选地经取代的亚芳基。经取代的亚芳基是指经取代基取代1-3次的亚芳基, 其中取代基选自C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、卤素、氨基或羟基。

[0071] 在本公开中, 单独或组合使用的术语“C₁₋₃烷氧基”是指含有1至3个碳原子的直链或支链烷氧基。C₁₋₃烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基及异丙氧基。优选为甲氧基及乙氧基。

[0072] 在本公开中, 单独或组合使用的术语“环烷基”是指具有3至12个碳原子的饱和及部分不饱和(即具有一个或多个双键, 但不是完全共轭)的单环或双环环烷基。术语“C₃-C₁₀环烷基”是指具有3至10个碳原子的饱和及部分不饱和(即具有一个或多个双键, 但不是完全共轭)的单环或双环环烷基。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、十氢萘、八氢并环戊二烯、八氢-1H-茚、螺环基。

[0073] 在本公开中, 单独或组合使用的术语“亚环烷基”是指具有3至12个碳原子的饱和及部分不饱和(即具有一个或多个双键, 但不是完全共轭)的单环或双环环烷二价基团。亚环烷基的代表性实例包括但不限于亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环戊烯基、亚环己基、亚环己烯基、亚环庚基、亚环辛基、亚十氢萘基、八氢并环戊二烯亚基、八氢-1H-茚亚基、亚螺环基。根据明确的定义, 亚环烷基基团可未被取代或被取代。

[0074] 在本公开中, 单独或组合使用的术语“亚杂芳基”是指含有1个或多个(例如1至6个、或者1至5个、或者1至4个、或者1至3个)独立选自氧、氮和硫的杂原子的5-至10-元单环或二环的二价芳香环基团。该种亚杂芳基基团的代表性实例包括但不限于亚咪唑基、亚噁唑基、亚异噁唑基、亚噁二唑基、亚噻吩基、亚噻唑基、亚异噻唑基、亚噻二唑基、亚吡咯基、亚咪唑基、亚吡唑基、亚三唑基、亚吡啶基、亚嘧啶基、亚哒嗪基、亚吡嗪

基、亚吡啶基、亚异吡啶基、亚苯并呋喃基、亚异苯并呋喃基、亚苯并噻吩基、亚吡唑基、亚苯并咪唑基、亚苯并噁唑基、亚苯并异噁唑基、亚苯并噻唑基、亚苯并异噻唑基、亚苯并三唑基、亚苯并[2,1,3]噁二唑基、亚苯并[2,1,3]噻二唑基、亚苯并[1,2,3]噻二唑基、亚喹啉基、亚异喹啉基、亚茶啉基、亚噌啉基、亚喹唑啉基、亚喹喔啉基、亚酞嗪基、吡唑并[1,5-a]吡啶亚基、吡唑并[1,5-a]嘧啶亚基、咪唑并[1,2-a]吡啶亚基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶亚基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶亚基、4H-氟[3,2-b]吡咯亚基、吡咯并[2,1-b]噻唑亚基和咪唑并[2,1-b]噻唑亚基。根据明确的定义，亚杂芳基基团可未被取代或被取代。

[0075] 在本公开中，单独或组合使用的术语“亚杂环基”是指4-至6-元饱和的二价单环基团，其包含有一个或多个独立地选自硫、氧和氮的杂原子。所述亚杂环基的代表性实例包括但不限于亚氮杂环丁基、亚氧杂环丁基、亚吡咯烷基、亚咪唑烷基、亚吡唑烷基、亚三唑基、亚四氢呋喃基、亚四氢噻吩基、亚四氢噻喃基、亚噁唑烷基、亚噻唑烷基、亚吡啶基、亚吡嗪基、亚吗啉基、亚硫代吗啉基和亚二氧杂环己基。所述亚杂环基可以是未取代的或如明确定义的取代的。

[0076] 在本公开中，单独或组合使用的术语“亚炔基”是指具有一个或多个碳碳叁键的包含2至10个（优选2至6个、较优选2至4个）碳原子的直链或支链二价烃基。优选亚炔基的实例包括但不限于亚乙炔基、1-丙炔亚基、1-丁炔亚基和1,3-二炔亚基。

[0077] 在本公开中，单独或组合使用的术语“亚烯基”是指具有一个或多个碳碳双键的包含2至10个（优选2至6个、较优选2至4个）碳原子的直链或支链二价烃基。优选亚烯基的实例包括但不限于亚乙烯基、1-丙烯亚基、1-丁烯亚基。

[0078] 本公开所述式I化合物的盐或药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物亦涵盖于本公开范围内。

[0079] 在本公开的所有实施方式中，所述式I化合物的盐或药学上可接受的盐是指无毒无机的或有机的酸和/或碱加成盐。示例包括：硫酸盐、盐酸盐、枸橼酸盐、马来酸盐、磺酸盐、或对甲苯磺酸盐等。

[0080] “药学上可接受的载体”是指药学上可接受的材料，例如填充剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、稀释剂、赋形剂、增稠剂、溶剂或封装材料，将本公开中有用的化合物携带或运输到患者体内或给予患者，使得其可以执行其预期功能。通常，这样的构建体从一个器官或身体的一部分携带或运输到另一个器官或身体的一部分。载体与制剂的其他成分（包括本公开中有用的化合物）相容并且对患者无害，载体必须是“可接受的”。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括：糖，如乳糖，葡萄糖和蔗糖；淀粉，如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠，乙基纤维素和乙酸钠；粉状黄蓍胶；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，如可可脂和栓剂蜡；油，如花生油，棉籽油，红花油，芝麻油，橄榄油，玉米油和大豆油；二醇，如丙二醇；多元醇，如甘油，山

梨糖醇,甘露醇和聚乙二醇;酯类,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;表面活性剂磷酸盐缓冲溶液;和药物制剂中使用的其他无毒相容物质。

[0081] 本公开的化合物的“治疗有效量”取决于患者的年龄,性别和体重,患者的当前医学状况以及所治疗患者的癌症进展情况。本领域技术人员能够根据这些和其它因素来确定合适的剂量。

[0082] 本公开的术语“室温”是指周围环境温度,例如20-30°C的温度。

[0083] 本公开研制开发的化合物属于一种蛋白降解靶向小分子化合物,其主要由四部分组成,第一部分BCR-ABL-TKIs是具有BCR-ABL酪氨酸激酶抑制活性的化合物;第二部分LIN是链接单元;第三部分ULM是具有泛素化功能的VHL或者CRBN蛋白酶的小分子配体;以及第四部分基团A为羰基,其将BCR-ABL-TKIs和LIN共价结合,且LIN与ULM共价结合。通过Bcr-abl-TKIs对靶蛋白的特异识别,抑制Bcr-abl的酪氨酸激酶活性,同时E3连接酶特异性使Bcr-abl蛋白泛素化从而被蛋白酶体系统降解,靶向BCR-ABL的本公开的PROTAD小分子通过降解消除致病性的BCR-ABL融合蛋白,一方面可以使Ph⁺白血病患者获得遗传学或分子生物学缓解,另一方面对于克服靶向药物的耐药性也有重大意义。除此之外,本公开设计开发的PROTAD小分子还可以降解其他酪氨酸激酶受体,如KIT, SRC 蛋白激酶以及PDGFR等,对于这些靶点相关的肿瘤的治疗也有潜在价值。

实施例

[0084] 在下列说明中,为了提供对本公开的彻底了解而提出许多具体细节。本公开可在不具有部分或所有这些具体细节的情况下实施。在其他情况下,为了不对本公开造成不必要的混淆,不详述众所周知的过程操作。虽然本公开将结合具体实施例来进行说明,但应当理解的是,这并非旨在将本公开限制于这些实施例。

[0085] 整个说明书及实例中使用下列缩写:

Boc	叔丁氧基羰基
n-BuOH	正丁醇
t-BuOH	叔丁醇
Con.	浓度
DCM	二氯甲烷
DME	乙二醇二甲醚
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
EDCI	碳化二亚胺
ESI	电喷雾离子化
equiv	当量

EtOH	乙醇
HATU	O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
HOAT	1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑
HPLC	高效液相层析
HRMS	高分辨率质谱
LC-MS	液相色谱-质谱联用
LRMS	低分辨率质谱
LC	液相层析
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MS	质谱
MW	微波
NMM	N-甲基吗啡啉
NMP	N-甲基吡咯烷酮
¹ H NMR	核磁共振氢谱
rt	室温
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层层析
TMS	三甲基硅烷基
HO ₂ C-LIN-ULM	连接基团与ULM (Ubiquitin Ligase binding Moiety) 共价连接形成的中间体
PROTAD	蛋白降解靶向药物 (Proteolysis Targeting Drug)

[0086] 在本公开中，¹H NMR谱采用Bruker-500MHz型核磁共振仪测定，用含 0.1% TMS的CD₃OD做溶剂，其中¹H NMR谱以CD₃OD($\delta = 3.31$ ppm)作为内标；或用含 0.1% TMS的CDCl₃做溶剂，其中¹H NMR谱以CDCl₃($\delta = 7.26$ ppm)作为内标；或使用含 0.03% TMS的DMSO-*d*₆做溶剂，其中¹H NMR谱以DMSO-*d*₆($\delta = 2.50$ ppm)作为内标；LRMS谱在AB Triple 4600型质谱仪上测定，HPLC制备在SHIMADZU LC-20AP型仪器上测定，HPLC纯度在SHIMADZU LC-30AP或Waters 1525型仪器上测定；产品经柱层析(硅胶: 200-300目), C18反相柱(100 g)制备分离。所有反应未作特别说明均在空气氛围下进行；反应用TLC或LC-MS跟踪。

[0087] 溶剂及试剂处理如下:

反应所用溶剂DCM、DMF、NMP、无水EtOH、无水MeOH等均购自国药集团；

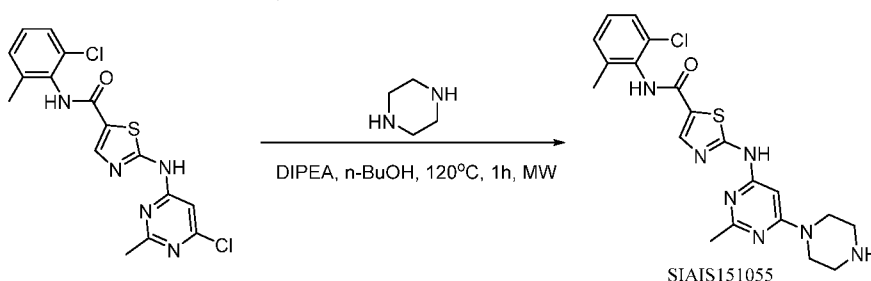
HPLC制备所用的是制备级CH₃CN及去离子水；

中间体去甲基伊马替尼，达沙替尼中间体（N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[(6-氯-2-甲基-4-嘧啶基)氨基]-5-噻唑甲酰胺），伯舒替尼中间体（7-(3-氯丙氧基)-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-3-氰基喹啉），以及各种不同长度碳链链接单元linker（本公开式I化合物的连接基团LIN）均可直接购买得到。

其它试剂和药品未经特别说明均从商业途径买来直接使用。

[0088] 合成中间体

[0089] 中间体制备例1：达沙替尼衍生物的制备

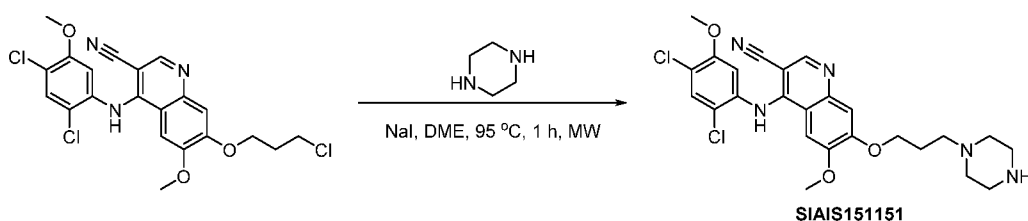


方案1

[0090] 根据方案1制备N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((2-甲基-6-(哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺(SIAIS151055):

[0091] 将N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[(6-氯-2-甲基-4-嘧啶基)氨基]-5-噻唑甲酰胺(1.0 g, 2.54 mmol)，无水哌嗪(1.31 g, 15.21 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(4.9 g, 38.0 mmol)和无水n-BuOH(8mL)一起加入30 mL的微波反应管中，室温下搅拌10分钟，然后缓慢向微波管中鼓入氩气，密封后，将反应管放入微波反应器中，缓慢升温至120°C，并搅拌1 h。将反应液降至室温，放置过夜，有大量白色固体析出，抽滤，滤饼用无水正丁醇洗涤2次，减压除去溶剂得化合物SIAIS151055，为白色固体，0.9 g，收率80%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.88 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 3.45 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 2.79 – 2.71 (m, 4H), 2.44 – 2.37 (m, 3H), 2.25 (s, 3H). HRMS (ESI) C₂₀H₂₃ClN₇OS⁺ [M + H]⁺, 计算值444.1368; 实测值, 444.1301.

[0092] 中间体制备例2：伯舒替尼衍生物的制备

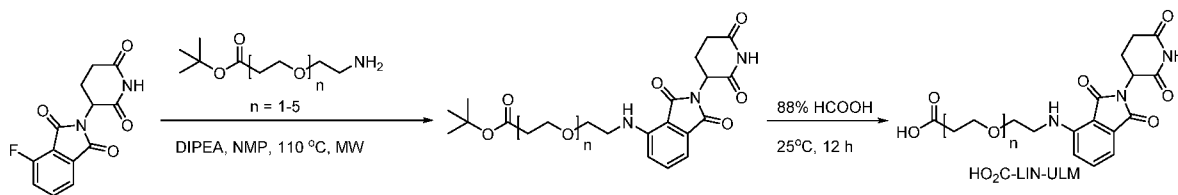


方案2

[0093] 根据方案2制备4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基-7-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)喹啉-3-甲腈 (SIAIS151151):

[0094] 将7-(3-氯丙氧基)-4-[(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基]-6-甲氧基-3-氰基喹啉 (1.0 g, 2.14 mmol), 无水哌嗪(0.93 g, 10.7 mmol), 碘化钠 (0.4 g, 2.14 mmol) 和乙二醇二甲醚 (8mL) 一起加入30 mL的微波反应管中, 室温下搅拌10 min, 然后缓慢向微波管中鼓入氩气, 将反应管放入微波反应器上, 升至95°C并搅拌1 h。将反应液降至室温, 减压蒸去反应溶剂, 随后加入20 mL的饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯萃取 (4 x 50 mL), 合并有机相, 饱和食盐水洗 (20 mL), 无水Na₂SO₄干燥, 减压蒸去溶剂, 粗品经柱层析 (洗脱剂(v/v): 二氯甲烷/甲醇= 10:1) 纯化得化合物SIAIS151151, 为浅棕色固体, 0.55 g, 收率50%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.39 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.43 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.39 – 2.32 (m, 4H), 1.99 – 1.91 (m, 2H). HRMS (ESI): 计算值 C₂₅H₂₈Cl₂N₅O₃⁺ [M + H]⁺, 516.1564; 实测值, 516.1699.

[0095] 制备泊马度胺聚乙二醇(PEG)系列HO₂C-LIN-ULM中间体的通用方法:



方案3

[0096] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (5 mmol, 1equiv), 相应的胺 (6 mmol, 1.2 equiv) 和*N,N*-二异丙基乙胺 (25 mmol, 5 equiv)一起加入30 mL的微波反应管中, 随后加入NMP (8 mL), 室温下搅拌10分钟, 然后缓慢向微波管中鼓入氩气, 将反应管放入微波反应器上, 升至110°C, 并搅拌2 h。将反应液降至室温, 倾入90%食盐水中, 乙酸乙酯萃取(4 x 50 mL), 合并有机相, 水洗(2 x 30 mL), 饱和食盐水洗(50 mL), 无水Na₂SO₄干燥, 减压蒸去溶剂, 粗品经柱层析 (洗脱剂(v/v): 石油醚/乙酸乙酯= 1:1) 纯化得到中间体; 随后将该化合物加入50 mL单口瓶中, 加入88%的20mL甲酸, 室温搅拌12 h。减压蒸去反应溶剂, 加水冻干得最终的目标化合物HO₂C-LIN-ULM。

[0097] 中间体制备例3: 3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酸 (SIAIS151001)的制备

[0098] 根据方案3的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的胺是3-(2-氨基乙氧基)丙酸叔丁酯。得到化合物(SIAIS151001)为黄色固体, 1.0 g, 收率48%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.17 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.4

Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.46 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 2.61 – 2.52 (m, 2H), 2.46 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.05 – 2.00 (m, 1H); HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{18}H_{20}N_3O_7^+ [M + H]^+$, 390.1301; 实测值, 390.1261.

[0099] 中间体制备例4: **3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸 (SIAIS151004)的制备**

[00100] 根据方案3的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的胺是3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酸叔丁酯。得到化合物(SIAIS151004)为黄色固体, 0.95 g, 收率51%。 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.60 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.62 – 3.58 (m, 4H), 3.56 – 3.54 (m, 2H), 3.52 – 3.49 (m, 2H), 3.46 (dd, $J = 11.1, 5.5$ Hz, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.66 – 2.51 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 1H); HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{20}H_{24}N_3O_8^+ [M + H]^+$, 434.1558; 实测值, 434.1445.

[00101] 中间体制备例5: **(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸 (SIAIS151005)的制备**

[00102] 根据方案3的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的胺是 3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸叔丁酯。得到化合物(SIAIS151005)为黄色固体, 0.95 g, 收率61%。 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.0, 7.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.61 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.63 – 3.48 (m, 14H), 2.92 – 2.83 (m, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 2H), 2.18 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{22}H_{28}N_3O_9^+ [M + H]^+$, 478.1820; 实测值, 478.1159.

[00103] 中间体制备例6: **1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸 (SIAIS151006)的制备**

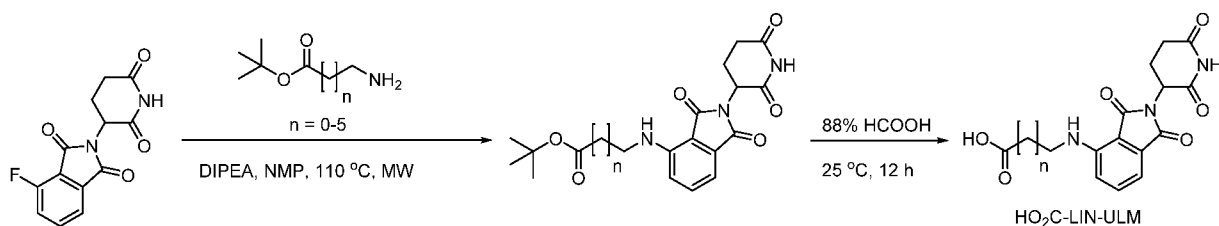
[00104] 根据方案3的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的胺是1-氨基-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸叔丁酯。得到化合物(SIAIS151006)为黄色固体, 0.87 g, 收率53%。 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.60 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.63 – 3.48 (m, 18H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.41 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.07 – 1.98 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{24}H_{32}N_3O_{10}^+ [M + H]^+$, 522.2082; 实测值, 522.2178.

[00105] 中间体制备例7: **1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸 (SIAIS151007)的制备**

[00106] 根据方案3的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的胺是基 1-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸叔丁酯。得到化合物(SIAIS151007)为

黄色固体, 0.8 g, 收率51%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.60 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.63 – 3.54 (m, 8H), 3.54 – 3.48 (m, 12H), 3.30 (dd, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.06 – 1.99 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{26}H_{36}N_3O_{11}^+ [M + H]^+$, 566.2344; 实测值, 566.2679.

[00107] 制备泊马度胺烷基碳链系列HO₂C-LIN-ULM中间体的通用方法:



方案4

[00108] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (7 mmol, 1equiv), 相应的胺 (8.4 mmol, 1.2 equiv) 和*N,N*-二异丙基乙胺 (35 mmol, 5 equiv)一起加入30 mL的微波反应管中, 随后加入NMP (8 mL), 室温下搅拌10分钟, 然后缓慢向微波管中鼓入氩气, 将反应管放入微波反应器上, 升至110°C, 并搅拌2 h。将反应液降至室温, 倾入90%食盐水中, 乙酸乙酯萃取(4 x 50 mL), 合并有机相, 水洗(2 x 30 mL), 饱和食盐水洗(50 mL), 无水Na₂SO₄干燥, 减压蒸去溶剂, 粗品经柱层析(洗脱剂(v/v): 石油醚/乙酸乙酯= 1:1)纯化得到中间体; 随后将该系列化合物加入50 mL单口瓶中, 加入88%的20mL甲酸, 室温搅拌12 h。减压蒸去反应溶剂, 加水冻干得最终的目标化合物HO₂C-LIN-ULM。

[00109] 中间体制备例8: (2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基乙酸 (SIAIS151025)的制备

[00110] 根据方案4的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的胺是氨基乙酸叔丁酯。得到化合物(SIAIS151025)为黄色固体, 1.2 g, 收率48%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 15.9, 8.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.06 (dt, $J = 15.1, 7.6$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.07 – 2.02 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{18}H_{20}N_3O_6^+ [M + H]^+$, 332.0877; 实测值, 332.0720.

[00111] 中间体制备例9: 3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酸(SIAIS151026)的制备

[00112] 根据方案4的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的胺是3-氨基丙酸叔丁酯。得到化合物(SIAIS151026)为黄色固体, 0.93 g, 收率39%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.0, 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.07 – 2.02 (m, 1H).

= 12.6, 6.3 Hz, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.65 – 2.53 (m, 4H), 2.08 – 1.98 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 $C_{16}H_{16}N_3O_6^+$ [M + H]⁺, 346.1034; 实测值, 346.0868.

[00113] 中间体制备例10: 4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酸(SIAIS151019)的制备

[00114] 根据方案4的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的胺是4-氨基丁酸叔丁酯。得到化合物(SIAIS151019)为黄色固体, 0.8 g, 收率61%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.14 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.4, 7.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.65 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 13.7, 6.7$ Hz, 2H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.66 – 2.51 (m, 2H), 2.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.05 – 2.00 (m, 1H), 1.82 – 1.75 (m, 2H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 $C_{17}H_{18}N_3O_6^+$ [M + H]⁺, 360.1190; 实测值, 360.1223.

[00115] 中间体制备例11: 5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酸(SIAIS151020)的制备

[00116] 根据方案4的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的胺是5-氨基戊酸叔丁酯。得到化合物(SIAIS151020)为黄色固体, 0.9 g, 收率50%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.3, 7.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.56 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 1H), 3.32 – 3.28 (m, 2H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.62 – 2.51 (m, 2H), 2.27 – 2.25 (m, 2H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.62 – 1.53 (m, 4H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 $C_{18}H_{20}N_3O_6^+$ [M + H]⁺, 374.1347; 实测值, 374.1384.

[00117] 中间体制备例12: 6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酸(SIAIS151027)的制备

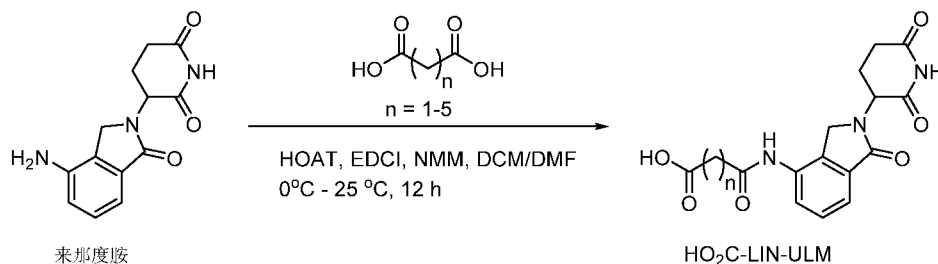
[00118] 根据方案4的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的胺是6-氨基己酸叔丁酯。得到化合物(SIAIS151027)为黄色固体, 1.26 g, 收率61%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.00 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 7.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.54 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.30 – 3.27 (m, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.63 – 2.51 (m, 2H), 2.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.60 – 1.50 (m, 4H), 1.38 – 1.31 (m, 2H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 $C_{19}H_{22}N_3O_6^+$ [M + H]⁺, 388.1503; 实测值, 388.1119.

[00119] 中间体制备例13: 7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酸(SIAIS151086)的制备

[00120] 根据方案4的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的胺是7-氨基庚酸叔丁酯。得到化合物(SIAIS151086)为黄色固体, 1.3 g, 收率64%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.04 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz, 1H), 7.09

(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.53 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 2H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.65 – 2.51 (m, 2H), 2.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.05 – 2.00 (m, 1H), 1.60 – 1.53 (m, 2H), 1.53 – 1.46 (m, 2H), 1.37 – 1.28 (m, 4H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{20}H_{24}N_3O_6^+ [M+H]^+$, 402.1660; 实测值, 402.1643.

[00121] 制备来那度胺烷基碳链系列HO₂C-LIN-ULM中间体的通用方法:



方案5

[00122] 将相应的二酸(5.0 mmol, 2.5 equiv) 加入250 mL的三口瓶中, 随后加入无水DMF (10 mL) 和无水二氯甲烷 (150 mL), 冰水浴搅拌下分别加入NMM(10.0 mmol, 5equiv), 来那度胺 (2 mmol, 1equiv), HOAT (2.4 mmol, 1.2equiv) 和 EDCI (2.4 mmol, 1.2equiv), 加完随后升至室温搅拌过夜。反应完全后加入1 mL的去离子水淬灭, 减压蒸去二氯甲烷, 随后利用C18反相柱制备, 洗脱剂 (v/v): 乙腈/(水+0.1%TFA)= 10%–100%, 减压蒸去乙腈, 冻干后得到目标化合物HO₂C-LIN-ULM。

[00123] 中间体制备例14: 3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3-氧代丙酸 (SIAIS171004)的制备

[00124] 根据方案5的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的二酸是丙二酸。得到化合物(SIAIS171004)为白色固体, 0.32 g, 收率24%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.62 – 7.43 (m, 2H), 5.15 (dd, $J = 13.4, 4.9$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 35.5, 17.5$ Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.63 – 2.59 (m, 1H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.07 – 2.01 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{16}H_{16}N_3O_6^+ [M+H]^+$, 346.1034; 实测值, 346.1015.

[00125] 中间体制备例15: 4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-4-氧代丁酸 (SIAIS164084)的制备

[00126] 根据方案5的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的二酸是琥珀酸。得到化合物(SIAIS164084)为白色固体, 0.11 g, 收率44%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.16 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.57 – 7.40 (m, 2H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 35.5, 17.5$ Hz, 2H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.65 – 2.58 (m, 3H), 2.55 – 2.53 (m, 2H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.06 – 2.00 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{17}H_{18}N_3O_6^+ [M+H]^+$, 360.1190; 实测值, 360.1198.

[00127] 中间体制备例16: 5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-5-氧代戊酸 (SIAIS171005)的制备

[00128] 根据方案5的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的二酸是戊二酸。得到化合物(SIAIS171005)为白色固体, 0.52 g, 收率35%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 35.5, 17.5$ Hz, 2H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.77 – 2.75 (m, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.42 – 2.39 (m, 1H), 2.35 (dd, $J = 13.1, 4.4$ Hz, 1H), 2.30 – 2.27 (m, 1H), 2.03 – 1.97 (m, 1H), 1.85 – 1.79 (m, 2H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{18}H_{20}N_3O_6^+$ $[M+H]^+$, 374.1347; 实测值, 374.1526.

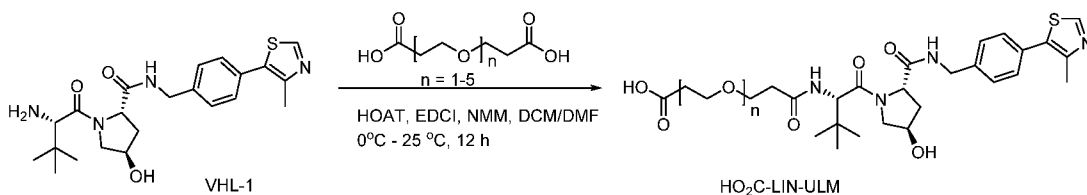
[00129] 中间体制备例17: 6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-6-氧代己酸 (SIAIS164101)的制备

[00130] 根据方案5的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的二酸是己二酸。得到化合物(SIAIS164101)为白色固体, 0.4 g, 收率27%。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 13.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.53 – 4.43 (m, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.81 – 2.76 (m, 1H), 2.55 – 2.48 (m, 1H), 2.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.22 – 2.16 (m, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 4H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{19}H_{22}N_3O_6^+$ $[M+H]^+$, 388.1503; 实测值, 388.1714.

[00131] 中间体制备例18: 7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-7-氧代庚酸 (SIAIS164102)的制备

[00132] 根据方案5的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的二酸是庚二酸。得到化合物(SIAIS164102)为白色固体, 0.45 g, 收率28%。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 13.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 10.1$ Hz, 2H), 2.94 – 2.87 (m, 1H), 2.81 – 2.76 (m, 1H), 2.54 – 2.48 (m, 1H), 2.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.22 – 2.16 (m, 1H), 1.77 – 1.72 (m, 2H), 1.70 – 1.63 (m, 2H), 1.48 – 1.42 (m, 2H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{20}H_{24}N_3O_6^+$ $[M+H]^+$, 402.1660; 实测值, 402.1890.

[00133] 制备VHL-1系列聚乙二醇 (PEG) 系列HO₂C-LIN-ULM中间体的通用方法:



方案6

将相应的二酸(5.0 mmol, 2.5 equiv)加入250 mL的三口瓶中, 随后加入无水DMF (10 mL) 和无水二氯甲烷 (150 mL), 冰水浴搅拌下分别加入NMM(10.0 mmol, 5 equiv), VHL-1 (2 mmol, 1equiv), HOAT (2.4 mmol, 1.2 equiv) 和 EDCI (2.4 mmol, 1.2 equiv), 加完在冰水浴下搅拌5 h, 随后升至室温搅拌过夜。反应完全后加入1 mL的去离子水淬灭, 减压蒸去二氯甲烷, 随后利用C18反相柱制备, (洗脱剂 (v/v): 乙腈/(水+0.1%TFA)=10%–100%), 减压蒸去乙腈, 冻干后得到目标化合物HO₂C-LIN-ULM。

[00134] 中间体制备例19: 2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酸 (SIAIS151010)的制备

[00135] 根据方案6的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的二酸是2,2'-(乙烷-1,2-二基二(氧基))二乙酸。得到化合物(SIAIS151010)为白色固体, 0.2 g, 收率23%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.98 (s, 1H), 8.60 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.40 (s, 4H), 4.57 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.47 – 4.37 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 4.07 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.69 – 3.59 (m, 8H), 2.44 (s, 3H), 2.07 – 2.03 (m, 1H), 1.93 – 1.87 (m, 1H), 0.94 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 C₂₈H₃₉N₄O₈S⁺ [M+H]⁺, 591.2483; 实测值, 591.2365。

[00136] 中间体制备例20: 3-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酸 (SIAIS151002)的制备

[00137] 根据方案6的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的二酸是3,3'-(乙烷-1,2-二基二(氧基))二丙酸。得到化合物(SIAIS151002)为白色固体, 0.53 g, 收率44%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.17 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 18.5, 8.2$ Hz, 4H), 4.55 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.46 – 4.40 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.23 (dd, $J = 15.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.69 – 3.56 (m, 7H), 3.49 – 3.46 (m, 4H), 2.58 – 2.53 (m, 1H), 2.47 – 2.42 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 – 2.32 (m, 1H), 2.06 – 2.01 (m, 1H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 0.94 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 C₃₀H₄₃N₄O₈S⁺ [M +H]⁺, 619.2796; 实测值, 619.2973。

[00138] 中间体制备例21: (S)-15-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-16,16-二甲基-13-氧代-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十七烷酸 (SIAIS151003)的制备

[00139] 根据方案6的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的二酸是3,3'-((氧基双(乙烷-2,1-二基))二(氧基))二丙酸。得到化合物(SIAIS151003)为白色固体, 0.63 g, 收率59%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 8.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 18.5, 8.2$ Hz, 4H), 4.56 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.47 –

4.41 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.23 (dd, $J = 15.9, 5.5$ Hz, 1H), 3.70 – 3.57 (m, 8H), 3.51 – 3.47 (m, 7H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 2.47 – 2.42 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 – 2.32 (m, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.94 – 1.88 (m, 1H), 0.94 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{32}H_{47}N_4O_9S^+$ $[M + H]^+$, 663.3058; 实测值, 663.3008.

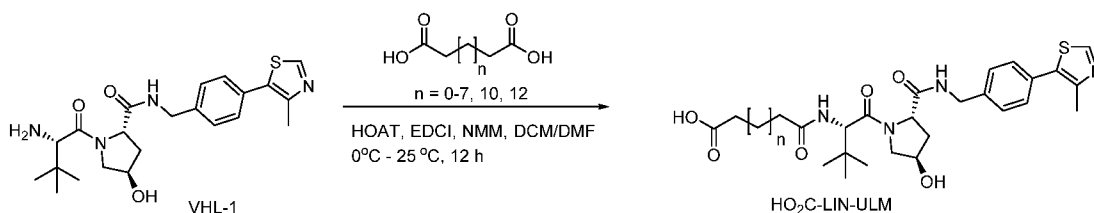
[00140] 中间体制备例22: (S)-18-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧基)-19,19-二甲基-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂-17-氮杂二十烷酸 (SIAIS151008)的制备

[00141] 根据方案6的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的二酸是4,7,10,13-四氧杂十六烷二酸。得到化合物(SIAIS151008)为白色固体, 0.53 g, 收率51%。 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.98 (s, 1H), 8.56 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 18.8, 8.3$ Hz, 4H), 4.55 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.45 – 4.40 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, $J = 15.8, 5.5$ Hz, 1H), 3.69 – 3.54 (m, 10H), 3.48 (d, $J = 2.7$ Hz, 9H), 2.56 – 2.52 (m, 1H), 2.45 – 2.41 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 – 2.32 (m, 1H), 2.06 – 2.00 (m, 1H), 1.94 – 1.88 (m, 1H), 0.93 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{34}H_{51}N_4O_{10}S^+$ $[M + H]^+$, 707.3320; 实测值, 707.2945.

[00142] 中间体制备例23: (S)-21-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧基)-22,22-二甲基-19-氧代-4,7,10,13,16-五氧杂-20-氮杂二十三烷酸 (SIAIS151009)的制备

[00143] 根据方案6的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的二酸是4,7,10,13,16-五氧杂十九烷二酸。得到化合物(SIAIS151009)为白色固体, 0.82 g, 收率85%。 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.98 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 18.6, 7.9$ Hz, 4H), 4.55 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.47 – 4.40 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, $J = 15.7, 5.2$ Hz, 1H), 3.68 – 3.56 (m, 11H), 3.51 – 3.49 (s, 9H), 2.56 – 2.53 (m, 1H), 2.45 – 2.41 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (dd, $J = 13.4, 7.0$ Hz, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 0.93 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{36}H_{55}N_4O_{11}S^+$ $[M + H]^+$, 751.3583; 实测值, 751.3199.

[00144] VHL-1系列聚烷基碳链系列HO₂C-LIN-ULM中间体的制备方法:



方案7

[00145] 将相应的二酸(5.0 mmol, 2.5 equiv) 加入250 mL的三口瓶中, 随后加入无水DMF (10 mL) 和无水二氯甲烷 (150 mL), 冰水浴搅拌下分别加入NMM(10.0 mmol, 5

equiv), VHL-1 (2 mmol, 1equiv), HOAT (2.4 mmol, 1.2equiv) 和 EDCI (2.4 mmol, 1.2equiv), 加完冰水浴下搅拌5 h, 随后升至室温搅拌过夜。反应完全后加入1 mL的去离子水淬灭, 减压蒸去二氯甲烷, 随后利用C18反相柱制备, 洗脱剂 (v/v): 乙腈/(水+0.1%TFA)= 10%–100%, 减压蒸去乙腈, 冻干后得到目标化合物。

[00146] 中间体制备例24: 4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-4-氧代丁酸 (SIAIS074011)的制备

[00147] 根据方案7的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的二酸是琥珀酸。得到化合物(SIAIS074011)为白色固体, 0.82 g, 收率65%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.88 (s, 1H), 8.85 (s, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 4H), 6.09 (br, 1H), 4.67 – 4.54 (m, 3H), 4.49 (s, 1H), 4.29 (dd, *J* = 15.0, 5.0Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.73 – 3.63 (m, 1H), 2.73 – 2.58 (m, 1H), 2.57 – 2.41 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.31 – 2.14 (m, 2H), 0.96 (s, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₂₆H₃₅N₄O₆S⁺ [M + H]⁺, 531.2272; 实测值, 531.2275.

[00148] 中间体制备例25: 5-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-5-氧代戊酸 (SIAIS074012)的制备

[00149] 根据方案7的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的二酸是戊二酸。得到化合物(SIAIS074012)为白色固体, 0.85 g, 收率67%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (s, 1H), 8.65 (br, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 4H), 4.72 – 4.64 (m, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.25 (dd, *J* = 15.4, 5.0 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.39 – 2.13 (m, 6H), 1.92 – 1.74 (m, 2H), 0.96 (s, 9H).HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₂₇H₃₇N₄O₆S⁺ [M + H]⁺, 545.2428; 实测值, 545.2428.

[00150] 中间体制备例26: 6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧代己酸(SIAIS074013)的制备

[00151] 根据方案7的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的二酸是己二酸。得到化合物(SIAIS074013)为白色固体, 0.79 g, 收率55%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 4H), 7.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H). 7.14 (br, 1H), 4.67 – 4.61 (m, 3H), 4.52 (s, 1H). 4.28 (dd, *J* = 15.4, 5.0 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.31 – 2.17 (m, 6H), 1.65 – 1.53 (m, 4H), 0.96 (s, 9H).HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₂₈H₄₀N₄O₆S⁺ [M + H]⁺, 559.2585; 实测值, 559.3632.

[00152] 中间体制备例27: 7-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-7-氧代庚酸 (SIAIS074014)的制备

[00153] 根据方案7的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的二酸是庚二酸。得到化合物(SIAIS074014)为白色固体, 0.8 g, 收率57%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 4H), 7.31 (d, *J* = 9.0 Hz,

1H), 6.38 (br, 1H), 4.79 – 4.46 (m, 3H), 4.55 (s, 1H), 4.28 (dd, $J = 15.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.72 – 3.63 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.38 – 2.33 (m, 1H), 2.28 – 2.21 (m, 4H), 2.18 – 2.12 (m, 1H), 1.62 – 1.52 (m, 3H), 1.33 – 1.23 (m, 3H), 0.96 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{29}H_{41}N_4O_6S^+$ $[M + H]^+$, 573.2741; 实测值, 573.3804.

[00154] 中间体制备例28: 8-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-8-氧代辛酸(SIAIS074015)的制备

[00155] 根据方案7的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的二酸是辛二酸。产物(SIAIS074015)为白色固体, 0.95 g, 收率68%。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 1H), 7.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.34 (s, 4H), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.69 – 4.65 (m, 1H), 4.63 – 4.51 (m, 2H), 4.55 – 4.50 (m, 1H), 4.38 – 4.27 (m, 1H), 4.11 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.72 – 3.62 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.39 – 2.13 (m, 6H), 1.58 – 1.54 (m, 4H), 1.33 – 1.21 (m, 4H), 0.95 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{30}H_{43}N_4O_6S^+$ $[M + H]^+$, 587.2898; 实测值, 587.2917.

[00156] 中间体制备例29: 9-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-9-氧代壬酸(SIAIS074016)的制备

[00157] 根据方案7的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的二酸是壬二酸。产物(SIAIS074016)为白色固体, 0.92 g, 收率64%。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 1H), 7.35 (s, 4H), 7.02 (t, $J = 14.3$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.74 – 4.49 (m, 4H), 4.30 (dd, $J = 15.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 11.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.42 – 2.36 (m, 1H), 2.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.24 – 2.12 (m, 3H), 1.67 – 1.48 (m, 4H), 1.35 – 1.22 (m, 6H), 0.95 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{31}H_{45}N_4O_6S^+$ $[M + H]^+$, 601.3054; 实测值, 601.3150.

[00158] 中间体制备例30: 10-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-10-氧代癸酸(SIAIS074019)的制备

[00159] 根据方案7的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到, 不同之处在于采用的二酸是癸二酸。产物(SIAIS074019)为白色固体, 0.96 g, 收率66%。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 7.39 – 7.36 (m, 1H), 7.35 (s, 4H), 7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.68 – 4.52 (m, 4H), 4.29 (dd, $J = 15.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.72 – 3.62 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.41 – 2.33 (m, 1H), 2.32 – 2.23 (m, 2H), 2.23 – 2.11 (m, 3H), 1.65 – 1.48 (m, 4H), 1.32 – 1.21 (m, 8H), 0.95 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{32}H_{47}N_4O_6S^+$ $[M + H]^+$ 615.3211; 实测值, 615.4391.

[00160] 中间体制备例31: 11-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-11-氧代十一烷酸 (SIAIS074020)的制备

[00161] 根据方案7的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到，不同之处在于采用的二酸是十一烷二酸。产物(SIAIS074020)为白色固体，1 g，收率67%。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.52 (br, 1H), 4.69 – 4.59 (m, 3H), 4.53 (s, 1H), 4.29 (dd, *J* = 15.2, 5.0 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.68 – 3.64 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.44 – 2.40 (m, 1H), 2.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.26 – 2.12 (m, 3H), 1.68 – 1.48 (m, 4H), 1.30 – 1.20 (m, 10H), 0.95 (s, 9H).HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₃₃H₄₉N₄O₆S⁺ [M + H]⁺, 629.3367; 实测值, 629.4540.

[00162] 中间体制备例32: 14-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-14-氧代十四烷酸 (SIAIS164185)的制备

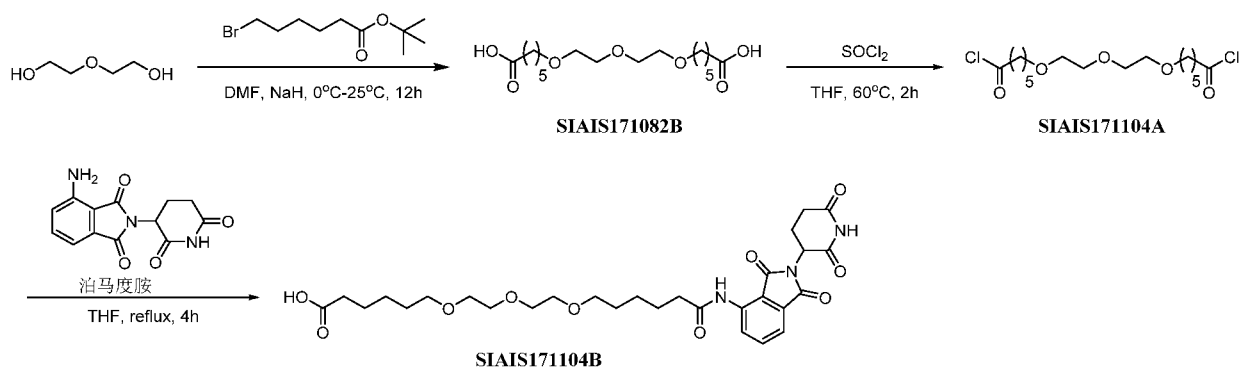
[00163] 根据方案7的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到，不同之处在于采用的二酸是十四烷二酸。产物(SIAIS164185)为白色固体，523 mg，收率70%。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.95 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 – 7.41 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.58 – 4.49 (m, 3H), 4.36 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.32 – 2.22 (m, 11H), 2.12 – 2.05 (m, 1H), 1.63 – 1.56 (m, 10H), 1.29 – 1.28 (m, 8H), 1.04 (s, 9H).HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₃₆H₅₅N₄O₆S⁺ [M+H]⁺, 671.3837; 实测值, 671.0892.

[00164] 中间体制备例33: 16-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-16-氧代十六烷酸(SIAIS164189)的制备

[00165] 根据方案7的方法、在本领域可理解的适当条件下制备得到，不同之处在于采用的二酸是十六烷二酸。产物(SIAIS164189)为白色固体，488 mg，收率68%。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.90 (s, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.59 – 4.48 (m, 3H), 4.40 – 4.31 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.30 – 2.25 (m, 8H), 2.23 – 2.19 (m, 1H), 2.11 – 2.06 (m, 1H), 1.62 – 1.59 (m, 10H), 1.30 – 1.29 (m, 6H), 1.04 (s, 9H).HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₃₈H₅₉N₄O₆S⁺ [M+H]⁺, 699.4150; 实测值, 699.0566.

[00166] 其它HO₂C-LIN-ULM中间体的通用制备方法:

[00167] 中间体制备例34: 6-(2-(2-(((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-6-氧代己基)氧基)乙氧基)乙氧基)己酸 (SIAIS171104B)的制备



[00168] 步骤1: 根据方案8制备**6,6'-((氧基双(乙烷-2,1-二基))二(氧基))二己酸(SIAIS171082B)**

[00169] 将二乙二醇(500 mg, 4.71 mmol), 6-溴己酸叔丁酯(2370 mg, 9.42 mmol)和无水DMF(15 mL)一起加入干燥的100 mL的三口瓶中, 随后鼓入氮气, 冰水浴下缓慢加入NaH(566 mg, 14.13 mmol, 60% in oil), 加毕, 冰水浴下搅拌10min, 随后升至室温并搅拌过夜。反应结束后, 冰水浴下加水缓慢淬灭反应, 乙酸乙酯萃取(50 mL x1), 随后水相用2N的稀盐酸水溶液调至溶液pH = 2-3, 乙酸乙酯萃取(50 mL x3), 合并有机相, 水洗(50 mL x 3), 饱和食盐水洗(500 mL), 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩得目标化合物(SIAIS171082B), 为淡黄色油状物, 620 mg, 收率39%, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.67 – 3.62 (m, 4H), 3.60 – 3.54 (m, 4H), 3.49 – 3.45 (m, 4H), 2.38 – 2.35 (m, 4H), 1.68 – 1.57 (m, 8H), 1.46 – 1.40 (m, 4H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 C₁₆H₃₁O₇⁺ [M+H]⁺, 335.2064; 实测值, 334.9111. 粗品未进行进一步纯化, 直接用于下一步反应。

[00170] 步骤2: 根据方案8制备**6,6'-((氧基双(乙烷-2,1-二基))二(氧基))二己酰氯(SIAIS171104A)**

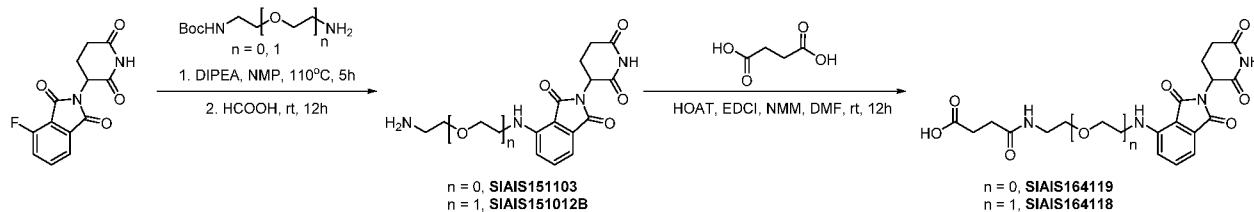
[00171] 将化合物(SIAIS171082B)(100 mg, 0.30 mmol)加入50 mL的蛋形瓶中, 加入无水THF(10 mL), 室温下缓慢滴加二氯亚砷(0.2 mL), 滴毕, 升温至回流状态并搅拌2h。反应完全后, 随后减压蒸去反应溶剂, 得目标产物(SIAIS171104A)为红棕色油状物, 150 mg。该产物未被进一步纯化, 直接用于下一步反应。

[00172] 步骤3: 根据方案8制备**6-(2-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-6-氧代己基)氧基)乙氧基)乙氧基)己酸(SIAIS171104B)**:

[00173] 将泊马度胺(40 mg, 0.15 mmol)和无水THF(3 mL)加入一个25mL的蛋形瓶中, 室温搅拌下缓慢滴加(SIAIS171104A)(150 mg, 粗品), 滴毕, 缓慢升温至回流状态, 并搅拌4h。原料反应完后, 将反应液冷却至室温, 加入1mL的水淬灭并搅拌30min, 减压除去反应溶剂, 得固体粗品; 随后利用C18反相柱制备, 洗脱剂(v/v): 乙腈/(水+0.1%TFA) = 10% – 100%, 减压蒸去乙腈, 冻干后得到目标化合物(SIAIS171104B), 为淡

黄色固体, 20 mg, 收率23%; HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{29}H_{40}N_3O_{10}^+ [M+H]^+$, 590.2708; 实测值, 590.2694.

[00174] 其它HO₂C-LIN-ULM中间体的通用制备方法:



方案9

[00175] 中间体制备例35: 4-((2-氨基乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (SIAIS151103)的制备

[00176] 步骤1: 根据方案9制备4-((2-氨基乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (SIAIS151103):

[00177] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (2.0 g, 7.24 mmol), 叔丁基(2-氨基乙基)氨基甲酸酯(1.28 g, 7.96 mmol)和*N,N*-二异丙基乙胺 (4.68 g, 36.2 mmol)一起加入30 mL的微波反应管中, 随后加入NMP (10 mL), 室温下搅拌10分钟, 然后缓慢向微波管中鼓入氩气, 将反应管放入微波反应器上, 升至110°C, 并搅拌2 h。反应结束后, 将反应液降至室温, 倾入90%食盐水中, 乙酸乙酯萃取(4 x 50 mL), 合并有机相, 水洗(2 x 30 mL), 饱和食盐水洗(50 mL), 无水Na₂SO₄干燥, 减压蒸去溶剂, 粗品经柱层析(洗脱剂(v/v): 石油醚/乙酸乙酯= 1:1)纯化得到中间体; 随后将该化合物加入50 mL单口瓶中, 加入甲酸(20 mL), 室温搅拌12 h。减压蒸去反应溶剂, 加水冻干得目标化合物(SIAIS151103)。产物为黄色固体, 1.6 g, 两步收率70%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 2H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.18 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 12.2, 6.0 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 2.61 – 2.51 (m, 2H), 2.06 – 2.00 (m, 1H)。HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{15}H_{17}N_4O_4^+ [M+H]^+$, 317.1244; 实测值, 317.1236.

[00178] 中间体制备例36: 4-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (SIAIS151012B)的制备

[00179] 步骤1: 根据方案9制备4-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (SIAIS151012B):

[00180] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮 (1.35 g, 4.90 mmol), 叔丁基(2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基甲酸酯(1.5 g, 5.39 mmol)和*N,N*-二异丙基乙胺 (3.16 g, 24.5 mmol)一起加入30 mL的微波反应管中, 随后加入NMP (10 mL), 室温下搅拌10分钟, 然后缓慢向微波管中鼓入氩气, 将反应管放入微波反应器上, 升至110°C, 并搅拌2 h。反应结

束后, 将反应液降至室温, 倾入90%食盐水中, 乙酸乙酯萃取(4 x 50 mL), 合并有机相, 水洗(2 x 30 mL), 饱和食盐水洗(50 mL), 无水Na₂SO₄干燥, 减压蒸去溶剂, 粗品经柱层析(洗脱剂(v/v): 石油醚/乙酸乙酯= 1:1)纯化得到中间体; 随后将该化合物加入50 mL单口瓶中, 加入甲酸(20 mL), 室温搅拌12h。减压蒸去反应溶剂, 加水冻干得目标化合物(SIAIS151012B)。产物为淡黄色固体, 856.6 mg, 两步收率49%, ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.0, 4.3 Hz, 1H), 6.67 – 6.57 (m, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.64 – 3.60 (m, 3H), 3.58 – 3.55 (m, 2H), 3.51 – 3.46 (m, 3H), 2.90 – 2.88 (m, 1H), 2.63 – 2.51 (m, 2H), 2.06 – 2.00 (m, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₁₇H₂₁N₄O₅⁺ [M+H]⁺, 361.1506; 实测值, 361.1685。

[00181] 中间体制备例37: 4-((2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)氨基)-4-氧代丁酸(SIAIS164119)的制备

[00182] 根据方案9制备4-((2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)氨基)-4-氧代丁酸(SIAIS164119):

[00183] 将化合物丁二酸(325 mg, 2.75 mmol)加入100mL的三口瓶中, 随后加入无水DMF (5 mL) 和无水二氯甲烷 (50 mL), 冰水浴搅拌下分别加入NMM(1.12 g, 11 mmol), 化合物(SIAIS151103)(350 mg, 1.10 mmol), HOAt (180 mg, 1.32 mmol) 和 EDCI (252 mg, 1.32 mmol), 加完冰水浴下搅拌5 h, 随后升至室温搅拌过夜。反应完全后加入1 mL的去离子水淬灭, 减压蒸去二氯甲烷, 随后利用C18反相柱制备, 洗脱剂 (v/v): 乙腈/(水+0.1%TFA)= 10%–100%, 减压蒸去乙腈, 冻干后得到目标化合物(SIAIS164119)。产物为黄色固体, 170 mg, 收率41%。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 3.47-3.39 (m, 4H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.79 – 2.65 (m, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.16 – 2.05 (m, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₁₉H₂₁N₄O₇⁺ [M+H]⁺, 417.1405; 实测值, 417.0916。

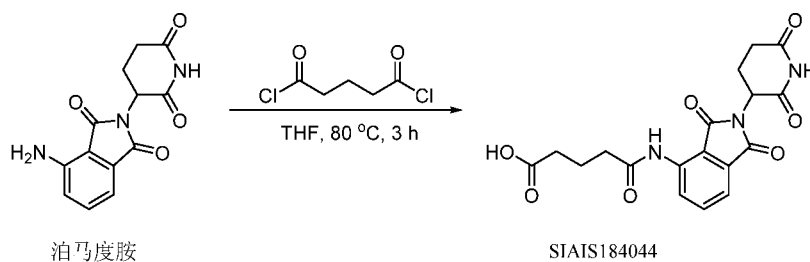
[00184] 中间体制备例38: 4-((2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)-4-氧代丁酸(SIAIS164118)的制备

[00185] 根据方案9制备4-((2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)-4-氧代丁酸(SIAIS164118):

[00186] 将化合物丁二酸(325 mg, 2.75 mmol)加入100mL的三口瓶中, 随后加入无水DMF (5mL) 和无水二氯甲烷 (50 mL), 冰水浴搅拌下分别加入NMM(1.12 g, 11 mmol), 化合物(SIAIS151012B)(390 mg, 1.10 mmol), HOAt (180 mg, 1.32 mmol) 和 EDCI (252 mg, 1.32 mmol), 加完冰水浴下搅拌5 h, 随后升至室温搅拌过夜。反应完全后加入1 mL的去离子水淬灭, 减压蒸去二氯甲烷, 随后利用C18反相柱制备, 洗脱剂 (v/v): 乙腈/(水+0.1%TFA)= 10%–100%, 减压蒸去乙腈, 冻干后得到目标化合物(SIAIS164118)。为淡黄色固体, 280 mg, 收率61%。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.12 – 7.04 (m,

2H), 5.11 – 5.03 (m, 1H), 3.71 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.58 (dd, $J = 11.4, 5.6$ Hz, 2H), 3.50 (dd, $J = 10.8, 5.4$ Hz, 2H), 3.45 – 3.37 (m, 2H), 3.32 – 3.31 (m, 2H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.79 – 2.65 (m, 2H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.55 – 2.48 (m, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{21}H_{25}N_4O_8^+ [M+H]^+$, 461.1667; 实测值, 461.1672。

[00187] 中间体制备例39: 5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-5-氧代戊酸 (SIAIS184044)的制备

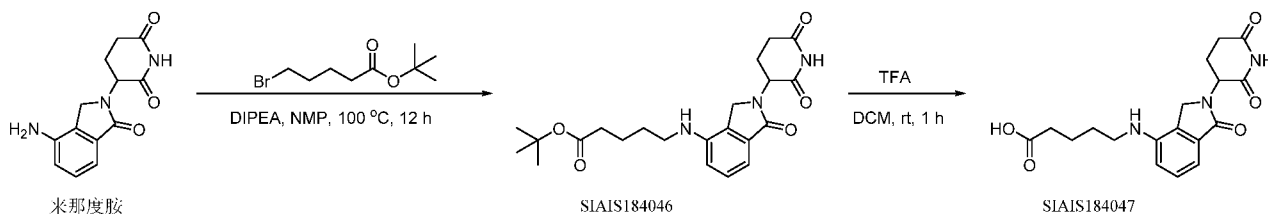


方案10

[00188] 根据方案10制备5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-5-氧代戊酸 (SIAIS184044):

[00189] 将化合物泊马度胺 (273.2 mg, 1 mmol, 1equiv) 和无水THF (15 mL) 加入一个100mL的蛋形瓶中, 室温搅拌下缓慢滴加戊二酰氯 (0.64mL, 5 mmol, 5.0 equiv), 滴加完成之后, 缓慢升温至80°C, 并搅拌3 h。随后将反应液冷却至室温, 加入0.5 mL的水淬灭, 减压除去反应溶剂; 随后粗品利用C18反相柱制备, 洗脱剂(v/v): 乙腈/(水+0.1%TFA) = 10%–100%, 减压蒸去乙腈, 冻干后得淡黄色固体化合物SIAIS184044, 193.7 mg, 收率50%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.14 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.3, 7.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.93 – 2.86 (m, 1H), 2.65 – 2.51 (m, 4H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.78 (m, 2H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{18}H_{18}N_3O_7^+ [M+H]^+$, 388.1139; 实测值, 388.1149。

[00190] 其它HO₂C-LIN-ULM中间体的通用制备方法:



方案11

[00191] 中间体制备例40: 叔丁基 5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酸酯(SIAIS184046)的制备

[00192] 根据方案11制备叔丁基 5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酸酯(SIAIS184046):

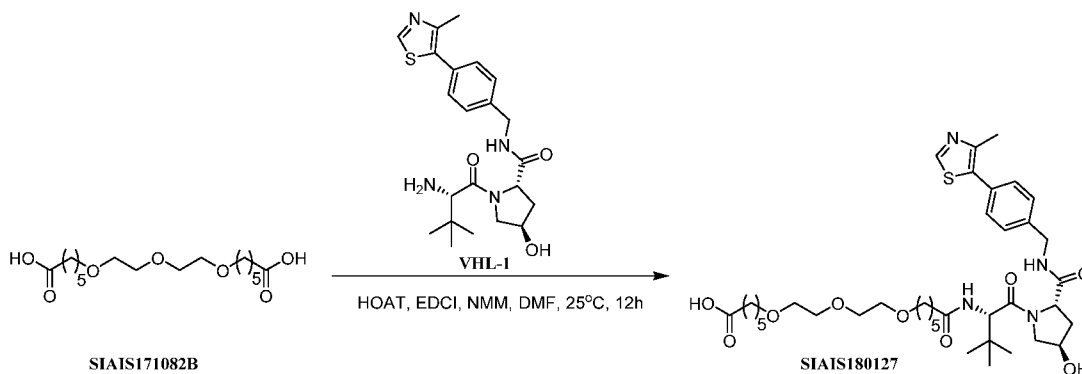
[00193] 将化合物来那度胺 (259.3 mg, 1 mmol) 加入一个25 mL的蛋形瓶中, 随后加入无水NMP (5 mL), *N,N*-二异丙基乙胺 (387.7 mg, 3 mmol) 和5-溴戊酸叔丁酯 (284.6 mg, 1.2 mmol), 加毕, 缓慢升温至100 °C, 并搅拌过夜。反应结束后, 随后利用C18反相柱制备, 洗脱剂(v/v): 乙腈/(水+0.1%TFA) = 10% -100%, 减压蒸去乙腈, 冻干后得到目标化合物(SIAIS184046), 为淡黄色固体, 260 mg, 收率63%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.12 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.62 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.36 - 2.19 (m, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.59 (dd, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 4H), 1.39 (d, *J* = 6.1 Hz, 9H)。HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₂₂H₃₀N₃O₅⁺ [M+H]⁺, 416.2180; 实测值, 416.1274。

[00194] 中间体制备例41: 5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡咯啉-4-基)氨基)戊酸 (SIAIS184047)的制备

[00195] 根据方案11制备5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡咯啉-4-基)氨基)戊酸 (SIAIS184047):

[00196] 将化合物(SIAIS184046) (260 mg, 0.63 mmol) 加入25mL的蛋形瓶中, 随后加入DCM (5 mL), TFA (15 mL), 室温下搅拌1 h。反应结束后, 减压蒸去溶剂, 加水冻干得目标产物(SIAIS184047), 为淡黄色固体, 210 mg, 收率93%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 5.07 - 4.83 (m, 3H), 4.23 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.61 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 4H); HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₁₈H₂₂N₃O₅⁺ [M+H]⁺, 360.1554; 实测值, 360.0739。

[00197] 中间体制备例42: (S)-3-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧基)-2,2-二甲基-5-氧代-11,14,17-三氧杂-4-二十三烷-23-酸 (SIAIS180127)的制备

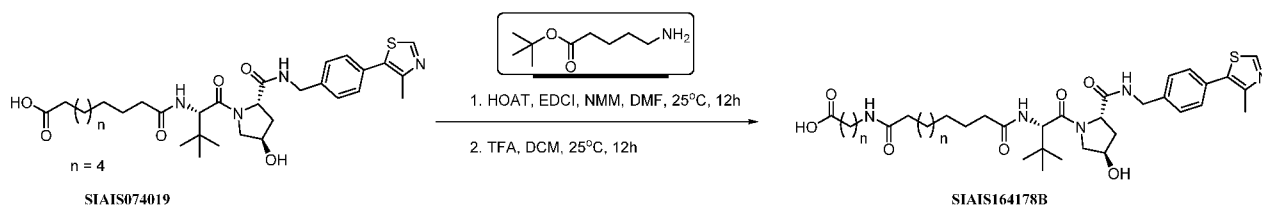


方案12

[00198] 根据方案12制备(S)-3-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧基)-2,2-二甲基-5-氧代-11,14,17-三氧杂-4-二十三烷-23-酸 (SIAIS180127):

[00199] 室温下, 将化合物SIAIS171082B (46 mg, 0.14 mmol), VHL-1 (32 mg, 0.07 mmol), HOAt (14 mg, 0.10 mmol), EDCI (20 mg, 0.10 mmol), 无水DMF (0.3 mL) 和 DCM (1.2 mL), NMM (35 mg, 0.34 mmol) 加入10 mL的蛋形瓶中, 随后室温搅拌过夜。LC-MS检测反应结束后, HPLC制备分离(洗脱剂(v/v): 乙腈/(水+0.05% HCl) = 10% - 100%), 旋去乙腈, 冻干得目标产物 (SIAIS180127), 为白色固体, 33 mg, 收率64%。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.05 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 3H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.63 - 3.61 (m, 4H), 3.58 - 3.56 (m, 4H), 3.50 - 3.44 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.36 - 2.19 (m, 5H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 8H), 1.44 - 1.36 (m, 4H), 1.04 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{38}H_{59}N_4O_9S^+$ $[M+H]^+$, 747.3997; 实测值, 746.6856.

[00200] 中间体制备例43: 5-(10-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-10-氧代癸酰氨基)戊酸 (SIAIS164178B)的制备



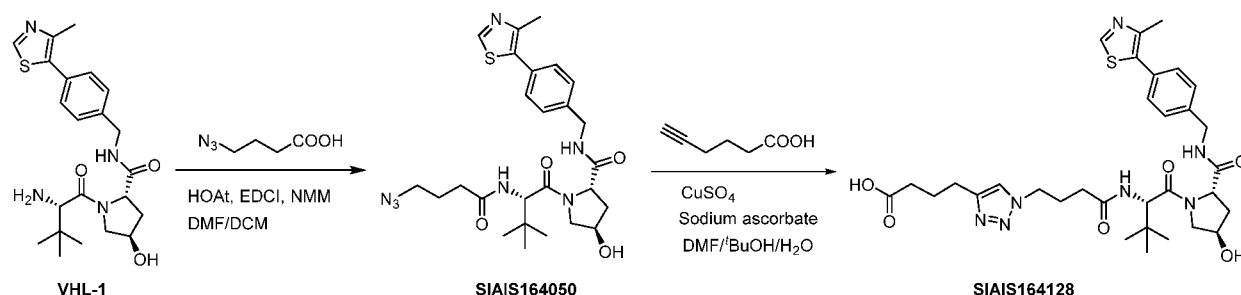
方案13

[00201] 根据方案13制备5-(10-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-10-氧代癸酰氨基)戊酸 (SIAIS164178B):

[00202] 室温下, 在反应瓶中, 依次加入化合物SIAIS074019 (40 mg, 0.07 mmol), 5-氨基戊酸叔丁酯 (11.3 mg, 0.07 mmol), HOAt (17.7 mg, 0.14 mmol), EDCI (24.9 mg, 0.14 mmol), 无水DMF (2 mL) 和NMM (32.9 mg, 0.35 mmol), 室温下搅拌反应过夜。LC-MS检测反应结束后, HPLC制备分离(洗脱剂(v/v): 乙腈/(水+0.05% HCl) = 10% - 100%), 旋去乙腈, 冻干后得目标化合物; 将得到的该化合物加入25mL的蛋形瓶中, 随后加入无水二氯甲烷 (1 mL) 和TFA (3 mL), 室温搅拌2 h。反应完全后, 减压蒸去溶剂, 加水冻干得目标化合物(SIAIS164178B), 为白色固体, 24 mg, 收率92%, ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 8.58 - 8.51 (m, 1H), 7.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.40 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 4.54 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 3H), 3.03 - 2.97 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.22 - 2.17 (m, 2H), 2.13 - 2.07

(m, 1H), 2.05 – 1.99 (m, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.49 – 1.44 (m, 6H), 1.41 – 1.34 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 8H), 0.92 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{37}H_{56}N_5O_7S^+$ $[M+H]^+$, 714.3895; 实测值, 714.1117.

[00203] 其它HO₂C-LIN-ULM中间体的通用制备方法:



方案14

[00204] 中间体制备例44: (2S,4R)-1-((S)-2-(4-叠氮基丁酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (SIAIS164050)的制备

[00205] 根据方案14制备(2S,4R)-1-((S)-2-(4-叠氮基丁酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (SIAIS164050):

室温下, 在反应瓶中, 依次加入VHL-1 (934 mg, 2 mmol, 1 equiv), 4-叠氮丁酸 (258.2 mg, 2 mmol, 1 equiv), HOAt (54.4 mg, 0.4 mmol, 0.2equiv), EDCI (766.8 mg, 4 mmol, 2 equiv), DMF (5 mL), DCM (20 mL), NMM (2.02 g, 20 mmol, 10 equiv), 室温反应过夜。LC-MS检测反应结束后, 旋去DCM, 倾入90%食盐水中, 乙酸乙酯萃取(4 x 50 mL), 合并有机相, 水洗(2 x 30 mL), 饱和食盐水洗 (50 mL), 无水Na₂SO₄干燥, 减压蒸去溶剂, 粗品经柱层析 (洗脱剂(v/v): 二氯甲烷/甲醇 = 40:1) 纯化得到化合物(SIAIS164050), 为淡黄色液体, 734 mg, 收率68%。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.87 (s, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 4H), 4.62 (s, 1H), 4.58 – 4.50 (m, 3H), 4.38 – 4.33 (m, 1H), 3.91 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 10.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.33 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.48 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 2.22 (dd, $J = 13.1, 7.6$ Hz, 1H), 2.11 – 2.06 (m, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 2H), 1.04 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{26}H_{36}N_7O_4S^+$ $[M+H]^+$, 542.2544; 实测值, 542.2256.

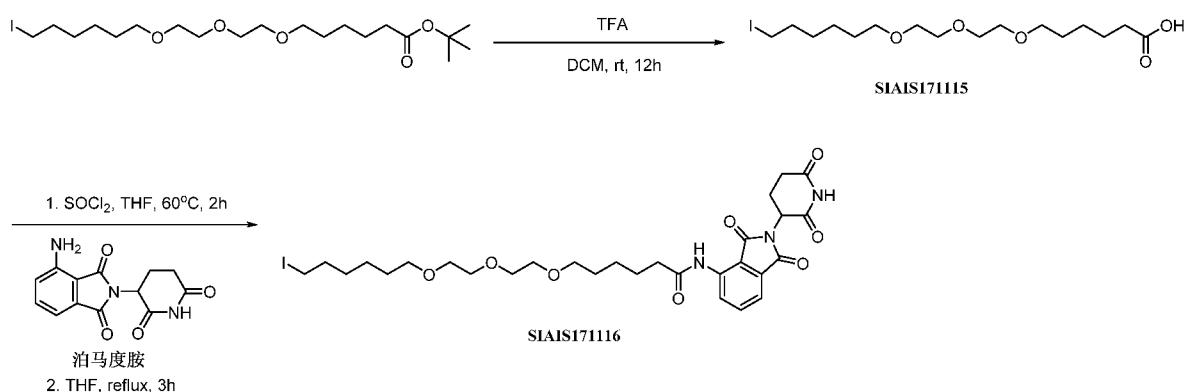
[00206] 中间体制备例45: 4-(1-(4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-4-氧代丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丁酸(SIAIS164128)的制备

[00207] 根据方案14制备4-(1-(4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-4-氧代丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丁酸(SIAIS164128):

[00208] 室温下, 在反应瓶中, 依次加入5-乙炔酸 (22.4 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), 化合物(SIAIS164050) (108.3 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), CuSO₄ (31.9 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), 抗坏血

酸钠 (39.6 mg, 0.2 mmol, 1 equiv), DMF (1mL), ^tBuOH (1mL), H₂O (1mL), 室温反应2 h。LC-MS检测反应结束后, 随后利用C18反相柱制备, 洗脱剂 (v/v): 乙腈/(水+0.1%TFA)=10%–100%, 减压蒸去乙腈, 冻干后得到目标化合物**SIAIS164128**, 白色固体, 100 mg, 收率76%。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.19 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 4H), 4.60 (s, 1H), 4.59 – 4.54 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.36 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.51 (d, *J* = 3.8 Hz, 3H), 2.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.25 – 2.15 (m, 3H), 2.11 – 2.06 (m, 1H), 2.00 – 1.94 (m, 2H), 1.04 (s, 9H)。HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₃₂H₄₄N₇O₆S⁺ [M+H]⁺, 654.3068; 实测值, 654.2990。

[00209] 中间体制备例46: **N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)-6-(2-(2-(6-碘己基氧基)乙氧基)乙氧基)己酰胺 (SIAIS171116)的制备**

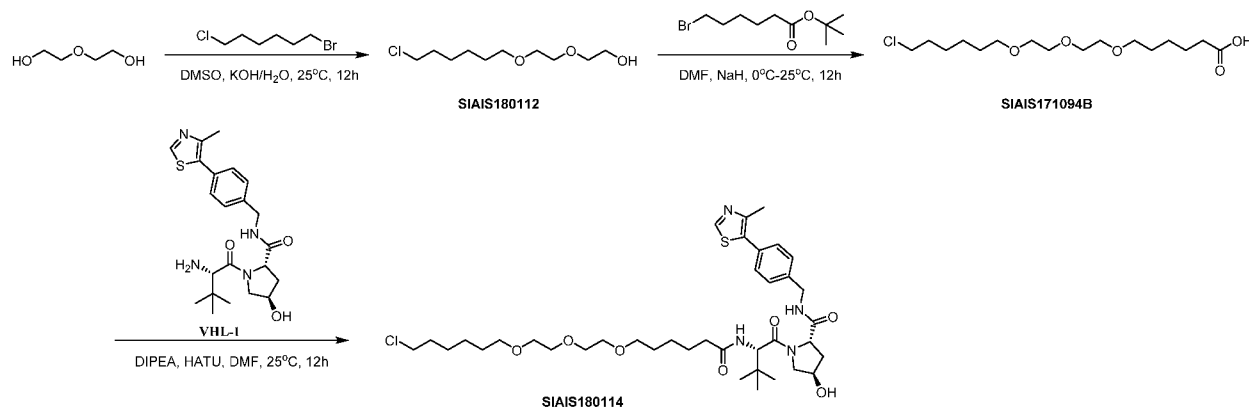


方案15

[00210] 将叔丁基 6-(2-(2-((6-碘己基)氧基)乙氧基)乙氧基)己酸酯 (500 mg, 1.03 mmol) 加入25 mL的三口瓶中, 随后加入TFA (3 mL) 和无水DCM (3 mL), 室温下搅拌过夜。反应完全后, 减压除去溶剂, 加水冻干得目标产物**6-(2-(2-((6-碘己基)氧基)乙氧基)乙氧基)己酰氯(SIAIS171115)** (淡黄色固体, 440 mg, 粗品); 随后将化合物**SIAIS171115** (100 mg, 粗品)加入25 mL的蛋形瓶中, 加入无水THF (3 mL), 室温下缓慢滴加氯化亚砷 (0.2 mL), 滴毕, 升温至回流状态并搅拌2h, 减压蒸去反应溶剂, 得粗品酰氯, 随后向蛋形瓶中加入无水THF (3 mL) 和泊马度胺 (40 mg, 0.15 mmol), 加毕缓慢升温至回流状态, 并搅拌4h。原料反应完后, 将反应液冷却至室温, 加入1mL的水淬灭并搅拌30min, 减压除去反应溶剂, 得固体粗品; 随后利用C18反相柱制备, 洗脱剂 (v/v): 乙腈/(水+0.1%TFA) = 10% –100%, 减压蒸去乙腈, 冻干后得到目标化合物 (**SIAIS171116**) 为淡黄色固体, 50 mg, 收率50%, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 36.0, 18.0 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 3.68 – 3.62 (m, 4H), 3.61 – 3.54 (m, 4H), 3.47 (dt, *J* = 13.1, 6.6 Hz, 4H), 3.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.96 – 2.88 (m, 1H), 2.85 – 2.72 (m, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.23 – 2.13 (m,

1H), 1.87 – 1.74 (m, 4H), 1.67 – 1.56 (m, 4H), 1.49 – 1.33 (m, 6H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 $C_{29}H_{40}IN_3O_8^+ [M+H]^+$, 686.1933; 实测值, 686.1941.

[00211] 中间体制备例47: (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-氯-4-氧代-10,13,16-三氧杂-3-氮杂二十二碳酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(SIAIS180114)的制备



方案16

[00212] 步骤1: 根据方案16制备2-(2-((6-氯己基)氧基)乙氧基)-1-乙醇(SIAIS180112):

[00213] 将二乙二醇(5.3 g, 50.12 mmol), 1-溴-6-氯己烷(10 g, 50.12 mmol)和DMSO(100 mL)一起加入250 mL的蛋形瓶中, 冰水浴下缓慢滴加15%的KOH水溶液(50 mL), 滴毕, 升至室温并搅拌过夜。乙酸乙酯萃取(150 mL x3), 合并有机相, 水洗(100 mL x3), 饱和食盐水洗(100 mL), 无水 Na_2SO_4 干燥、过滤和浓缩, 粗品经柱层析分离(洗脱剂(v/v): 石油醚/乙酸乙酯=3:1), 旋去溶剂得目标产物(SIAIS180112), 为淡黄色油状物, 1.7 g, 收率15%。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.76 – 3.71 (m, 2H), 3.69 – 3.67 (m, 2H), 3.64 – 3.61 (m, 2H), 3.59 (dd, $J = 5.7, 3.6$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.49 (s, 1H), 1.84 – 1.73 (m, 2H), 1.71 – 1.53 (m, 4H), 1.49 – 1.43 (m, 2H), 1.41 – 1.35 (m, 2H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 $C_{10}H_{22}ClO_3^+ [M+H]^+$, 225.1252; 实测值, 225.0804.

[00214] 步骤2: 根据方案16制备6-(2-(2-((6-氯己基)氧基)乙氧基)乙氧基)己酸(SIAIS171094B):

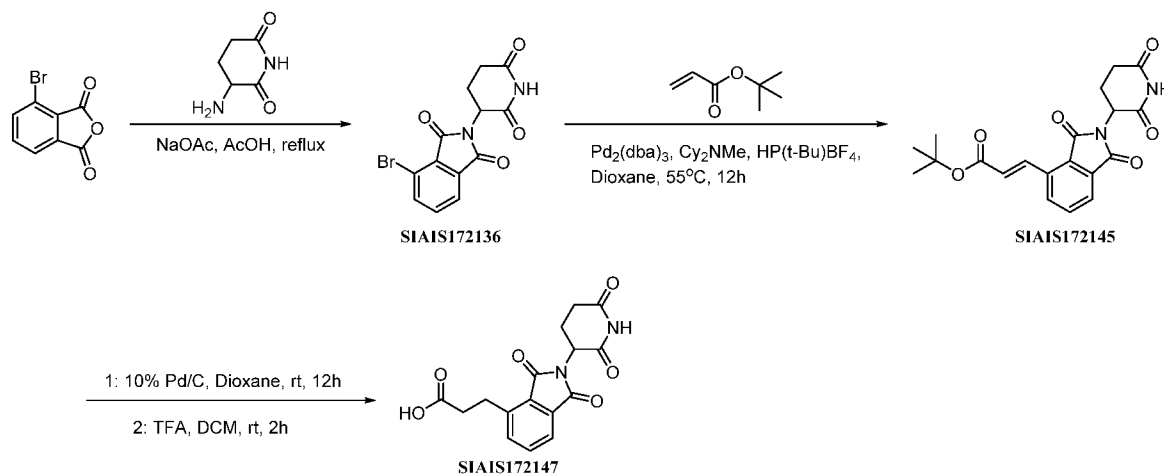
[00215] 将SIAIS180112(700 mg, 3.11 mmol), 6-溴己酸叔丁酯(784 mg, 3.11 mmol)和无水DMF(15 mL)一起加入干燥的100 mL的三口瓶中, 随后鼓入氮气, 冰水浴下缓慢加入NaH(375 mg, 9.30 mmol, 60% in oil), 加毕, 冰水浴下搅拌10min, 随后升至室温并搅拌过夜。反应结束后, 冰水浴下加水缓慢淬灭反应, 乙酸乙酯萃取(50 mL x1), 随后水相用2N的稀盐酸水溶液调至溶液pH = 2-3, 乙酸乙酯萃取(50 mL x3), 合并有机相, 水洗(50 mL x3), 饱和食盐水洗(500 mL), 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩得目标化合物(SIAIS171094B), 为淡黄色油状物, 600 mg, 收率57%, 1H NMR (500 MHz,

CDCl₃) δ 3.65 – 3.63 (m, 4H), 3.60 – 3.57 (m, 4H), 3.53 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.47 (td, $J = 6.6, 1.6$ Hz, 4H), 2.37 – 2.33 (m, 2H), 1.79 – 1.73 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 6H), 1.46 – 1.33 (m, 6H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 C₁₆H₃₂ClO₅⁺ [M+H]⁺, 339.1933; 实测值, 338.8928; 粗品未进行进一步纯化, 直接用于下一步反应。

[00216] 步骤3: 根据方案16制备**(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-2-氯-4-氧代-10,13,16-三氧杂-3-氮杂二十二碳酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (SIAIS180114)**:

[00217] 将**(SIAIS171094B)** (210 mg, 0.62 mmol), **VHL-1** (289.4 mg, 0.62 mmol), HATU (471.3 mg, 1.24 mmol)和无水DMF (10 mL)一起加入50 mL的蛋形瓶中, 随后加入*N,N*-二异丙基乙胺 (400.5 mg, 3.10 mmol), 室温搅拌过夜。反应结束后, 反应液经反相C18柱分离, 洗脱剂(v/v): 乙腈/(水+0.05% TFA) = 10% – 100%, 旋去乙腈, 冻干得目标产物**(SIAIS180114)**. (白色固体, 270 mg, 收率58%). ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.89 (s, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.43 – 7.41 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.60 – 4.52 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.39 – 4.32 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 11.0, 3.9$ Hz, 1H), 3.62 – 3.55 (m, 10H), 3.49 – 3.46 (m, 4H), 2.49 – 2.48 (m, 3H), 2.34 – 2.18 (m, 3H), 2.10 – 2.08 (m, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.63 – 1.56 (m, 6H), 1.49 – 1.36 (m, 6H), 1.03 (m, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 C₃₈H₆₀ClN₄O₇S⁺ [M+H]⁺, 751.3866; 实测值, 750.6442.

[00218] 其它HO₂C-LIN-ULM中间体的通用制备方法:



方案17

[00219] 中间体制备例48: **4-溴-2-(2,6-二氧代基哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (SIAIS172136) 的制备**

[00220] 根据方案17制备**4-溴-2-(2,6-二氧代基哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (SIAIS172136)**:

[00221] 将底物**4-溴异苯并呋喃-1,3-二酮**(500 mg, 2.20 mmol), **3-氨基哌啶-2,6-二酮**(400 mg, 2.42 mmol)和无水醋酸钠 (220 mg, 2.64 mmol)一起加入到100 mL的蛋形瓶中, 随

后加入冰乙酸 (10 mL)。随后将反应液缓慢升至140 °C, 并搅拌12 h。反应结束后, 将反应液降至室温, 有大量白色固体析出; 随后抽滤, 将滤饼, 水 (10 mL) 和甲醇 (2 mL) 一起加入到蛋形瓶中, 充分搅拌0.5h, 随后抽滤, 滤饼用水洗涤。减压干燥得化合物 (SIAIS172136), 产物为白色固体, 700 mg, 收率94%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.14 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 2.65 – 2.50 (m, 2H), 2.08 – 2.04 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{13}H_{10}BrN_2O_4^+ [M+H]^+$, 336.9818; 实测值, 336.9810.

[00222] 中间体制备例49: (E)-3-(2-(2,6-二氧代基哌啶-3-基)-1,3-二氧代基异吲哚啉-4-基)丙烯酸叔丁酯(SIAIS172145)的制备

[00223] 根据方案17制备(E)-3-(2-(2,6-二氧代基哌啶-3-基)-1,3-二氧代基异吲哚啉-4-基)丙烯酸叔丁酯(SIAIS172145):

[00224] 将配体三叔丁基膦四氟硼酸(110 mg, 0.38 mmol), *N*-甲基二环己基胺 (250 mg, 1.28 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (163 mg, 0.64 mmol)和无水二氧六环 (6 mL) 一起加入50 mL的蛋形瓶中, 室温下搅拌30 min。随后加入化合物(SIAIS172136) (300 mg, 0.89 mmol)和丙烯酸叔丁酯 (228 mg, 1.98 mmol)。加毕后, 将反应液在氮气保护下缓慢升至55°C, 并搅拌12 h。反应结束后, 减压蒸去反应溶剂, 硅胶拌样, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 40% EA/PE) 纯化得化合物(SIAIS172145), 产物为淡黄色固体, 270 mg, 收率79%。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 12.5, 5.3$ Hz, 1H), 2.94 – 2.72 (m, 3H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 1.54 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{20}H_{21}N_2O_6^+ [M+H]^+$, 385.1394; 实测值, 385.1389.

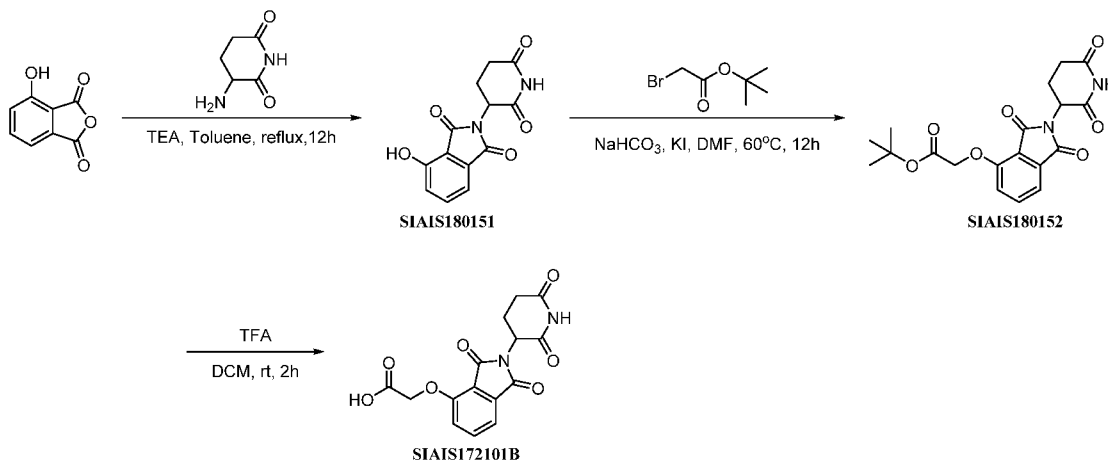
[00225] 中间体制备例50: 3-(2-(2,6-二氧代基哌啶-3-基)-1,3-二氧代基异吲哚啉-4-基)丙酸(SIAIS172147)的制备

[00226] 根据方案17制备3-(2-(2,6-二氧代基哌啶-3-基)-1,3-二氧代基异吲哚啉-4-基)丙酸(SIAIS172147):

[00227] 将反应物SIAIS172145 (250 mg, 0.65 mmol)加入100 mL的蛋形瓶中, 随后分别加入二氧六环 (20 mL) 和10% 湿Pd/C, 反应体系用 H_2 (25 psi) 置换三次, 将反应液室温搅拌过夜。反应完毕后, 抽滤, 二氧六环洗涤, 滤液在减压下浓缩得淡黄色油状物, 粗品未进行进一步纯化, 直接用于下步反应; 将上述所得的粗品, TFA (1 mL) 和无水二氯甲烷 (5 mL) 一起加入50 mL的蛋形瓶中, 随后室温下搅拌2h。反应完全后, 减压除去反应溶剂, 将所得的粗品进行C18反相柱制备, 洗脱剂 (v/v): 乙腈/(水+0.1%TFA)= 10%–100%, 减压蒸去乙腈, 冻干后得到目标化合物(SIAIS172147), 产物为白色固体, 180 mg, 两步收率84%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.22 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 5.13 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 2.64

(t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.62 – 2.50 (m, 2H), 2.08 – 2.02(m, 1H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{16}H_{15}N_2O_6^+$ $[M+H]^+$, 331.0925; 实测值, 331.0919.

[00228] 中间体制备例51: 2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酸(SIAIS172101B)的制备



方案18

[00229] 步骤1:根据方案18制备2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(SIAIS180151):

[00230] 将底物4-羟基异苯并呋喃-1,3-二酮 (500 mg, 3.05 mmol), 3-氨基哌啶-2,6-二酮 (502 mg, 3.05 mmol)和三乙胺 (340 mg, 3.36 mmol)一起加入到100 mL的蛋形瓶中, 随后加入无水甲苯 (20 mL)。随后将反应液缓慢升至110 °C, 并搅拌12 h。反应结束后, 将反应液降至室温, 有大量棕色固体析出; 随后抽滤, 将滤饼加入到装有10 mL的30%乙酸乙酯/石油醚溶液的蛋形瓶中, 充分搅拌0.2h, 随后抽滤, 滤饼用石油醚洗涤。减压干燥得化合物(SIAIS180151), 产物为白色固体, 770 mg, 收率92%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.17 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.62 – 2.51 (m, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{13}H_{11}N_2O_5^+$ $[M+H]^+$, 275.0662; 实测值, 275.0666.

[00231] 步骤2: 根据方案18制备2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酸叔丁酯(SIAIS180152):

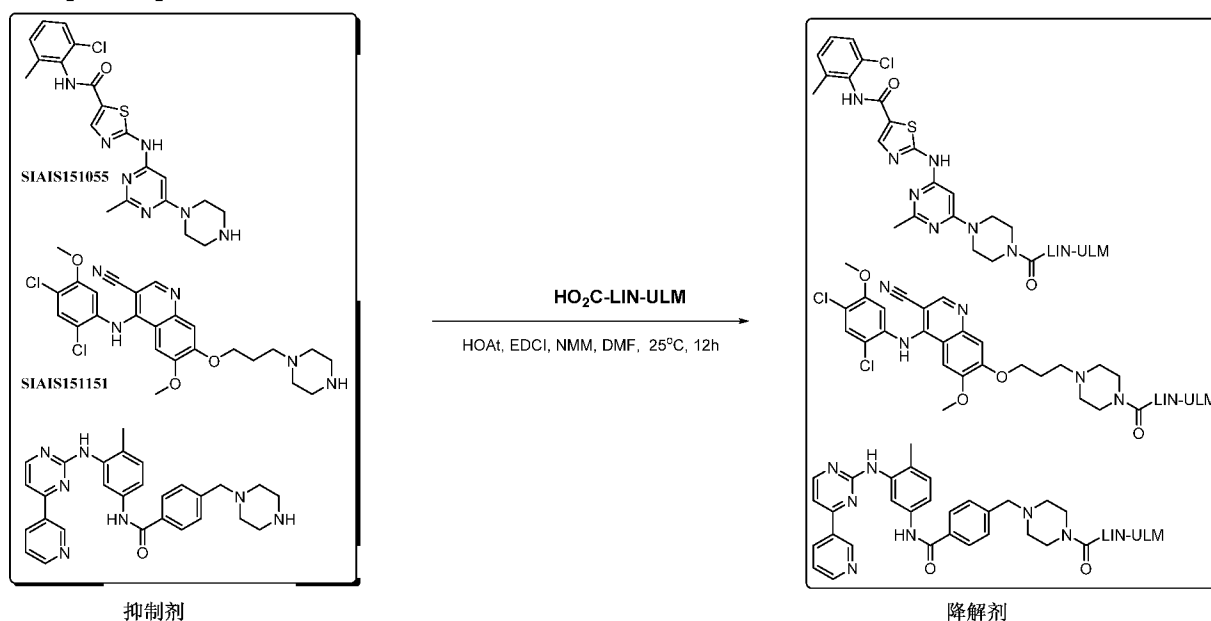
[00232] 将化合物SIAIS180151(412 mg, 1.50 mmol), 溴乙酸叔丁酯 (350 mg, 1.80 mmol), 无水碳酸氢钠(190 mg, 2.25 mmol), 碘化钾(25 mg, 0.15 mmol)和无水DMF (10 mL)一起加入50 mL的蛋形瓶中, 缓慢升温至60 °C并搅拌12h。反应结束后, 向反应瓶中加入水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 水洗, 饱和食盐水, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸去反应溶剂, 硅胶拌样, 粗品经柱层析(洗脱剂: 40% EA/PE)纯化得化合物(SIAIS180152), 产物为淡黄色固体, 520 mg, 收率89%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H),

4.97 (s, 2H), 2.95 – 2.83 (m, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.44-1.43 (m, 9H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 $C_{19}H_{21}N_2O_7^+$ [M+H]⁺, 389.1343; 实测值, 389.1339.

[00233] 步骤3: 根据方案18制备2-((2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氧基)乙酸 (SIAIS172101B):

[00234] 将上述所得化合物SIAIS180152 (500 mg, 1.29 mmol), TFA (2 mL) 和无水二甲氧甲烷 (10 mL) 一起加入50 mL的蛋形瓶中, 随后室温下搅拌2h。反应完全后, 减压除去反应溶剂, 将所得的粗品进行C18反相柱制备, 洗脱剂 (v/v): 乙腈/(水+0.1%TFA)=10%–100%, 减压蒸去乙腈, 冻干后得到目标化合物(SIAIS172101B), 产物为白色固体, 400 mg, 收率92%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.25 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.5, 7.3$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 2.63 – 2.51 (m, 2H), 2.08 – 2.00 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 $C_{15}H_{13}N_2O_7^+$ [M+H]⁺, 333.0717; 实测值, 333.0719.

[00235] 本公开蛋白降解靶向BCR-ABL蛋白PROTAD化合物的通用合成方法:

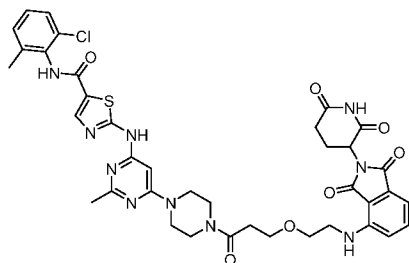


方案19

[00236] 根据方案19, 室温下, 在反应瓶中, 依次加入相应的抑制剂 (1 equiv), 相应的HO₂C-LIN-ULM中间体 (1 equiv), HOAt (2 equiv), EDCI (2 equiv), 无水DMF (2 mL), NMM (5 equiv), 室温下搅拌反应过夜。LC-MS检测反应结束后, HPLC制备分离(洗脱剂(v/v): 乙腈/(水+0.05% HCl) = 10%–100%), 旋去乙腈, 冻干后得目标化合物。

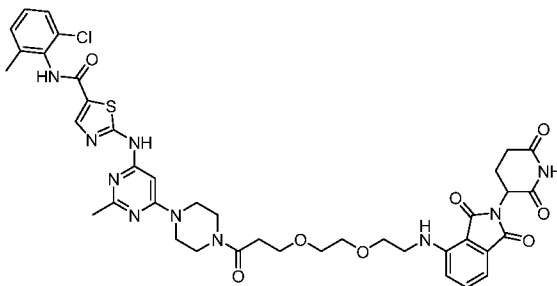
[00237] 制备实例

[00238] 实施例1: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(((4-(3-((2-(2,6-二氧化吡啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS151063)的制备



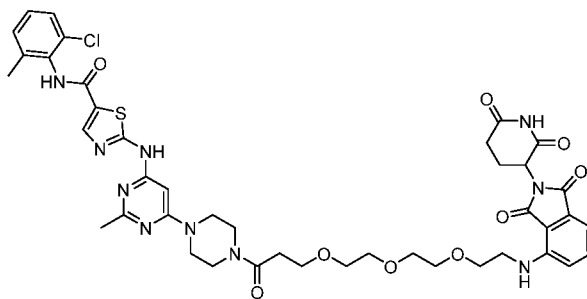
[00239] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151001制备得到化合物(SIAIS151063), 为黄色固体, 30.2 mg, 收率82%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.21 (s, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.02 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.84 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.79 – 3.62 (m, 10H), 3.52 – 3.45 (m, 2H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 2.77 – 2.61 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.13 – 2.05 (m, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₃₈H₄₀ClN₁₀O₇S⁺ [M+H]⁺, 815.2485; 实测值, 815.3241.

[00240] 实施例2: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS151064)的制备



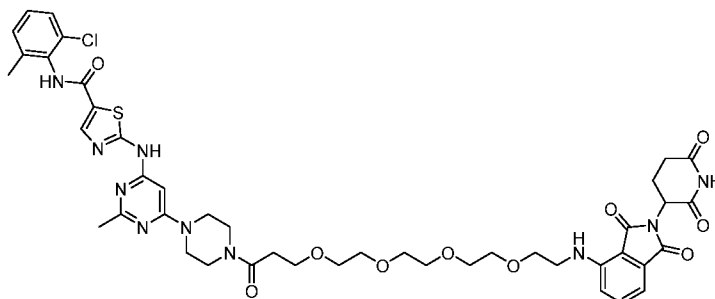
[00241] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151004制备得到化合物(SIAIS151064), 为黄色固体, 13.7 mg, 收率35%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.18 (s, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 3.79 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 3.70 (dd, *J* = 11.6, 6.3 Hz, 6H), 3.64 (t, *J* = 3.8 Hz, 6H), 3.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 2.78 – 2.65 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 – 2.09 (m, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₀H₄₄ClN₁₀O₈S⁺ [M+H]⁺, 859.2747; 实测值, 859.3538.

[00242] 实施例3: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS151067)的制备



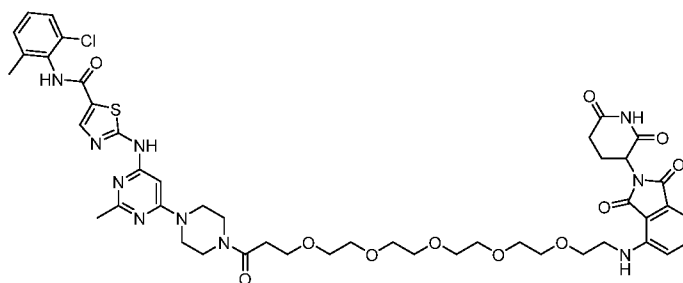
[00243] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物 **SIAIS151055**和HO₂C-LIN-ULM中间体 **SIAIS151005**制备得到化合物(**SIAIS151067**), 为黄色固体, 15.7 mg, 收率38%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.17 (s, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 6.99 (dd, *J* = 14.0, 7.8 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 3.84 – 3.72 (m, 10H), 3.68 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.65 – 3.62 (m, 6H), 3.61 – 3.59 (m, 2H), 3.43 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.92 – 2.81 (m, 1H), 2.77 – 2.66 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 – 2.09 (m, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₂H₄₈ClN₁₀O₉S⁺ [M+H]⁺, 903.3009; 实测值, 903.2500.

[00244] 实施例4: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (**SIAIS151068**)的制备



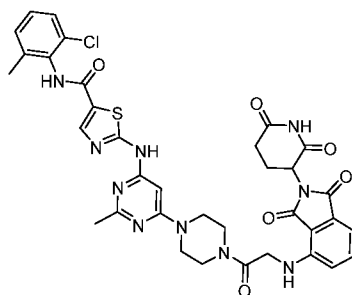
[00245] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物**SIAIS151055**和HO₂C-LIN-ULM中间体 **SIAIS151006**制备得到化合物(**SIAIS151068**), 为黄色固体, 18.6 mg, 收率43%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.17 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 7.06 – 6.95 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 3.85 – 3.71 (m, 10H), 3.70 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.66 – 3.57 (m, 12H), 3.44 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 – 2.07 (m, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₄H₅₂ClN₁₀O₁₀S⁺ [M+H]⁺, 947.3272; 实测值, 947.2704.

[00246] 实施例5: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (**SIAIS151069**)的制备



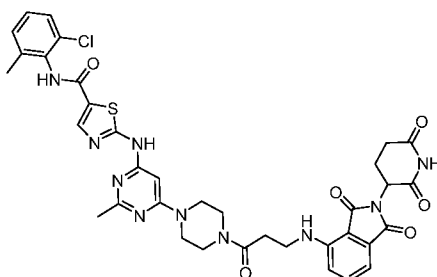
[00247] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151007制备得到化合物(SIAIS151069), 为黄色固体, 35 mg, 收率78%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.18 (s, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 16.0, 7.8 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.04 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.86 – 3.73 (m, 10H), 3.71 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.78 – 3.68 (m, 10H), 3.65 – 3.60 (m, 7H), 3.59 – 3.57 (m, 9H), 3.46 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.89 – 2.81 (m, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 – 2.08 (m, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₆H₅₆ClN₁₀O₁₁S⁺ [M+H]⁺, 991.3534; 实测值, 991.2469.

[00248] 实施例6: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基乙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS151072) 的制备



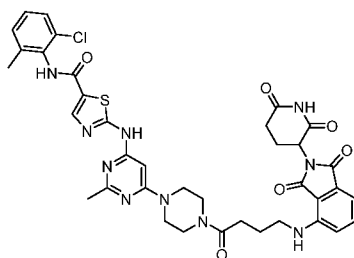
[00249] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151025制备得到化合物(SIAIS151072), 为黄色固体, 19.1 mg, 收率56%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.11 (s, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.98 (dd, *J* = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.83 – 3.63 (m, 8H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.06 – 1.99 (m, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₃₅H₃₄ClN₁₀O₆S⁺ [M+H]⁺, 757.2067; 实测值, 757.1286.

[00250] 实施例7: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS151074)的制备



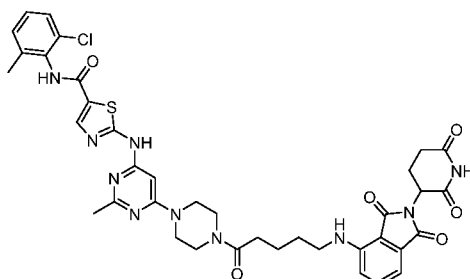
[00251] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151026制备得到化合物(SIAIS151074), 为黄色固体, 24.4 mg, 收率70%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.20 (s, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.03 (dd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 10H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.75 – 2.63 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.10 – 2.03 (m, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₃₆H₃₆ClN₁₀O₆S⁺ [M+H]⁺, 771.2223; 实测值, 771.1824.

[00252] 实施例8: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(((6-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺(SIAIS151070)的制备



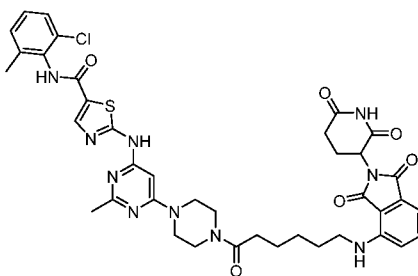
[00253] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151019制备得到化合物(SIAIS151070), 为黄色固体, 31.2 mg, 收率88%, ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.53 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.51 – 3.48 (m, 8H), 3.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.04 – 2.00 (m, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 2H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₃₇H₃₈ClN₁₀O₆S⁺ [M+H]⁺, 785.2380; 实测值, 785.1578.

[00254] 实施例9: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(((6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺(SIAIS151071)的制备



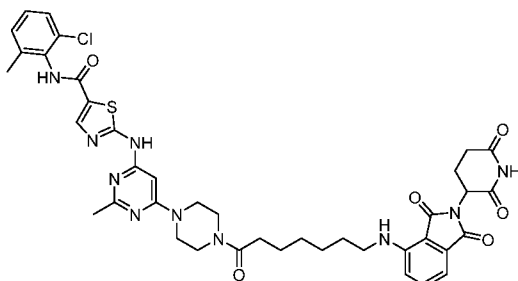
[00255] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151020制备得到化合物(SIAIS151071), 为黄色固体, 10 mg, 收率28%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.21 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.04 (dd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 3.83 – 3.69 (m, 8H), 3.40 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.76 – 2.67 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.53 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.13 – 2.07 (m, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 4H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₃₈H₄₀ClN₁₀O₆S⁺ [M+H]⁺, 799.2536; 实测值, 799.1711.

[00256] 实施例10: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS151075)的制备



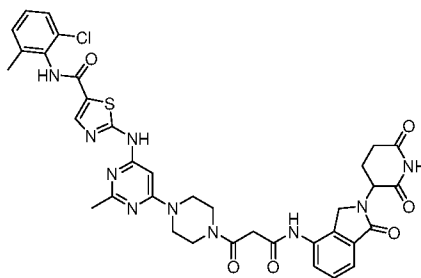
[00257] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151027制备得到化合物(SIAIS151075), 为黄色固体, 26.7 mg, 收率73%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.19 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.04 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 3.81 – 3.64 (m, 8H), 3.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.13 – 2.07 (m, 1H), 1.74 – 1.67 (m, 4H), 1.53 – 1.47 (m, 2H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₃₉H₄₂ClN₁₀O₆S⁺ [M+H]⁺, 813.2693; 实测值, 813.2278.

[00258] 实施例11: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS151181)的制备



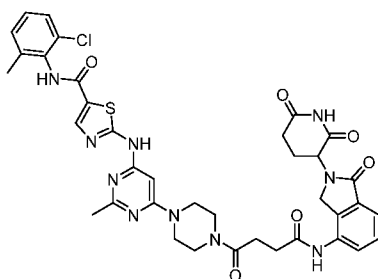
[00259] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151086制备得到化合物(SIAIS151181), 为黄色固体, 22.3 mg, 收率60%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.54 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 3H), 7.03 (dd, *J* = 10.7, 7.8 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.04 (dd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 3.89 – 3.62 (m, 8H), 3.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 1H), 2.77 – 2.68 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.13 – 2.08 (m, 1H), 1.72 – 1.64 (m, 4H), 1.53 – 1.39 (m, 4H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₀H₄₄ClN₁₀O₆S⁺ [M+H]⁺, 827.2849; 实测值, 827.3884.

[00260] 实施例12: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3-氧代丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS164108)的制备



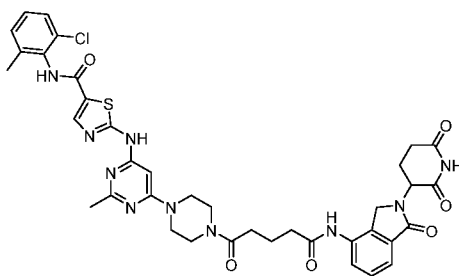
[00261] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS171004制备得到化合物(SIAIS164108), 为白色固体, 12.6 mg, 收率49%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.22 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.15 (dd, *J* = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 22.0, 17.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 8H), 2.96 – 2.88 (m, 1H), 2.81 – 2.75 (m, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.53 – 2.43 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 – 2.17 (m, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₃₆H₃₆ClN₁₀O₆S⁺ [M+H]⁺, 771.2223; 实测值, 771.3122.

[00262] 实施例13: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS164109)的制备



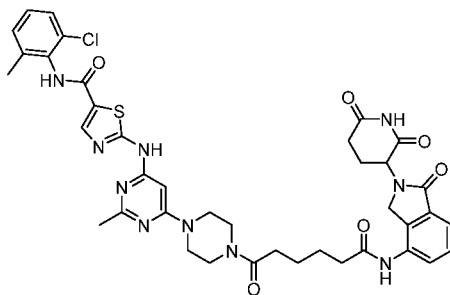
[00263] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS164084制备得到化合物(SIAIS164109), 为白色固体, 12.7 mg, 收率48%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.23 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.18 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 20.0, 17.5 Hz, 2H), 4.04 – 3.65 (m, 8H), 2.96 – 2.88 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 5H), 2.63 (s, 3H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.23 – 2.16 (m, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₃₇H₃₈ClN₁₀O₆S⁺ [M+H]⁺, 785.2380; 实测值, 785.3319.

[00264] 实施例14: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺(SIAIS164110)的制备



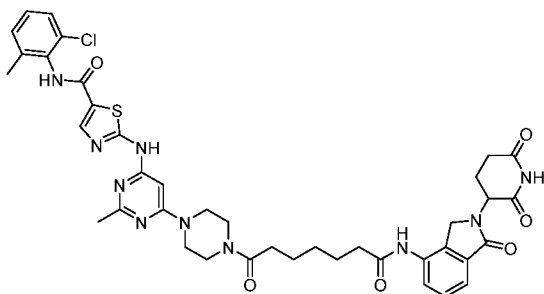
[00265] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS171005制备得到化合物(SIAIS164110), 为白色固体, 13.1 mg, 收率49%, ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 22.0, 17.5 Hz, 2H), 3.62 – 3.51 (m, 8H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.63 – 2.58 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.47 – 2.40 (m, 4H), 2.39 – 2.30 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 2H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₃₈H₄₀ClN₁₀O₆S⁺ [M+H]⁺, 799.2536; 实测值.799.3481.

[00266] 实施例14: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-6-氧代己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺(SIAIS164181)的制备



[00267] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS164101制备得到化合物(SIAIS164181), 为白色固体, 7 mg, 收率38%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.23 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.18 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 2H), 3.76 (s, 8H), 2.91 (dd, *J* = 22.3, 9.1 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.57 – 2.44 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 1.84 – 1.69 (m, 4H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₃₉H₄₂ClN₁₀O₆S⁺ [M+H]⁺, 813.2693; 实测值.813.2683.

[00268] 实施例15: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-7-氧代庚酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺(SIAIS164182)的制备



[00269] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS164102制备得到化合物(SIAIS164182), 为白色固体, 9.7 mg, 收率52%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.24 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.17 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 9.6 Hz, 3H), 3.75 (s, 8H), 2.91 (ddd, *J* = 18.7, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.81 – 2.75 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.49 (dt, *J* = 15.8, 6.0 Hz, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.23 – 2.16 (m, 1H), 1.80 – 1.66 (m, 5H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₃₉H₄₂ClN₁₀O₆S⁺ [M+H]⁺, 827.2849; 实测值.826.8941.

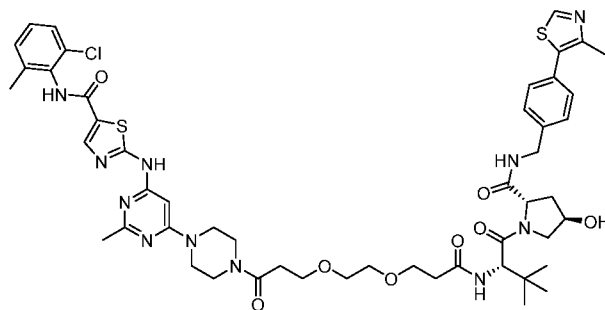
[00270] 实施例16: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧

代乙氧基)乙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS151080) 的制备



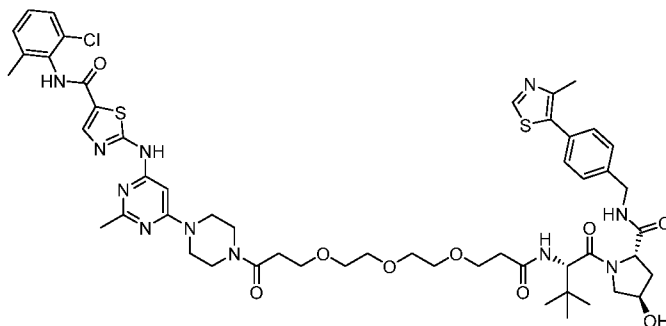
[00271] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151010制备得到化合物(SIAIS151080), 为白色固体, 23 mg, 收率45%。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.92 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 5H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.58 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.53 – 4.46 (m, 2H), 4.44 – 4.35 (m, 3H), 4.07 (dd, *J* = 21.0, 16.0 Hz, 2H), 3.88 – 3.66 (m, 14H), 2.55 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.29 – 2.24 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 1.04 (s, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₈H₅₉ClN₁₁O₈S₂⁺ [M+H]⁺, 1016.3673; 实测值, 1016.3214.

[00272] 实施例17: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS151076) 的制备



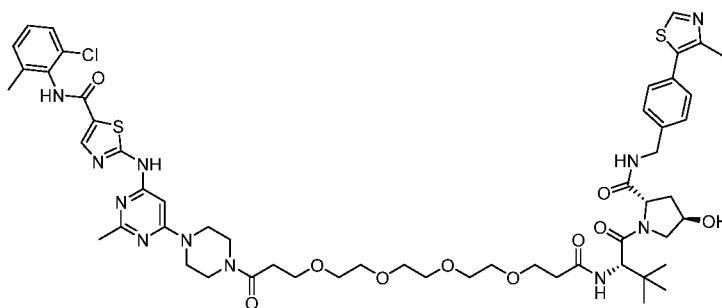
[00273] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151002制备得到化合物(SIAIS151076), 为白色固体, 26.7 mg, 收率73%。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.93 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.37 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.59 – 4.49 (m, 3H), 4.36 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.86 – 3.69 (m, 13H), 3.64 – 3.60 (m, 4H), 2.71 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.56 – 2.52 (m, 1H), 2.50 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25 – 2.20 (m, 1H), 2.11 – 2.06 (m, 1H), 1.04 (s, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₅₀H₆₃ClN₁₁O₈S₂⁺ [M+H]⁺, 1044.3986; 实测值, 1044.3367.

[00274] 实施例18: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((S)-15-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-16,16-二甲基-13-氧代-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十七烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS151077)的制备



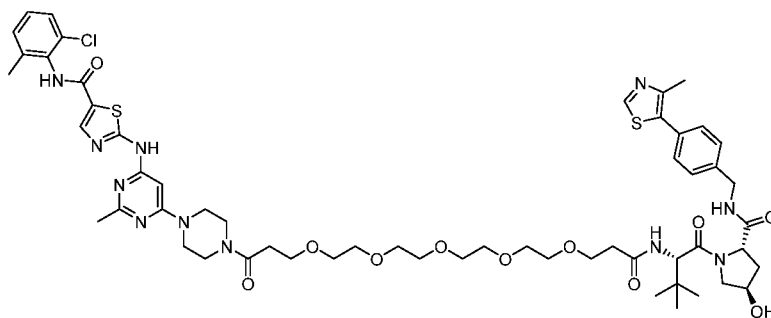
[00275] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151003制备得到化合物(SIAIS151077), 为白色固体, 41.5 mg, 收率84%。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.85 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.49 – 4.37 (m, 3H), 4.25 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.78 – 3.65 (m, 12H), 3.62 – 3.57 (m, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 8H), 2.61 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.47 – 2.43 (m, 1H), 2.39 – 2.34 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.15 – 2.09 (m, 1H), 2.01 – 1.95 (m, 1H), 0.93 (s, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₅₂H₆₇ClN₁₁O₉S₂⁺ [M+H]⁺, 1088.4248; 实测值, 1088.3640.

[00276] 实施例19: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((S)-18-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-19,19-二甲基-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂-17-氮杂二十烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS151078)的制备



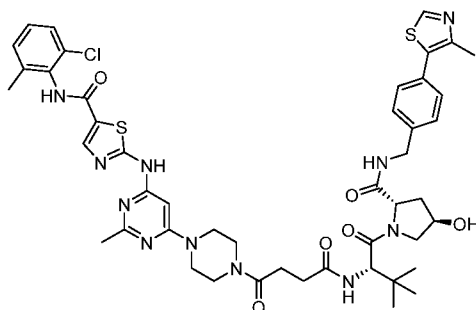
[00277] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151008制备得到化合物(SIAIS151078), 为白色固体, 23 mg, 收率45%。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.95 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.59 – 4.47 (m, 3H), 4.35 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 3H), 3.81 – 3.75 (m, 9H), 3.73 – 3.67 (m, 2H), 3.62 – 3.57 (m, 12H), 2.71 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.57 – 2.53 (m, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 2.11 – 2.05 (m, 1H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₅₄H₇₁ClN₁₁O₁₀S₂⁺ [M+H]⁺, 1132.4510; 实测值, 1132.3996.

[00278] 实施例20: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((S)-21-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-22,22-二甲基-19-氧代-4,7,10,13,16-五氧杂-20-氮杂二十三烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS151079)的制备



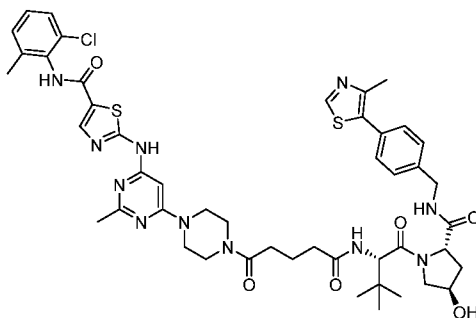
[00279] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151009制备得到化合物(SIAIS151079), 为白色固体, 27.5 mg, 收率53%. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.86 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.53 – 4.38 (m, 3H), 4.35 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.80 – 3.73 (m, 3H), 3.71 – 3.65 (m, 9H), 3.63 – 3.57 (m, 2H), 3.52 – 3.48 (m, 16H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.47 – 2.43 (m, 1H), 2.39 – 2.34 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.15 – 2.09 (m, 1H), 2.00 – 1.95 (m, 1H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 C₅₆H₇₅ClN₁₁O₁₁S₂⁺ [M+H]⁺, 1176.4772; 实测值, 1176.4277.

[00280] 实施例21: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS151174)的制备



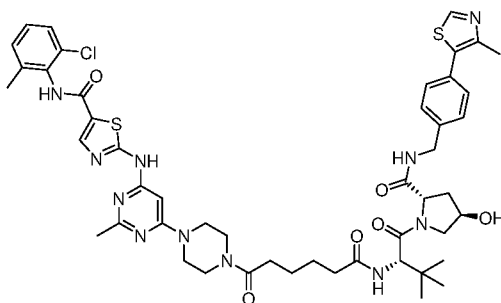
[00281] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS074011制备得到化合物(SIAIS151174), 为白色固体, 8.5 mg, 收率26%. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 4H), 7.37 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.58 – 4.47 (m, 3H), 4.40 – 4.36 (m, 1H), 4.08 – 3.67 (m, 10H), 2.79 – 2.57 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25 – 2.18 (m, 1H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 C₄₆H₅₅ClN₁₁O₆S₂⁺ [M+H]⁺, 956.3461; 实测值, 956.2902.

[00282] 实施例22: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(5-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS151175)的制备



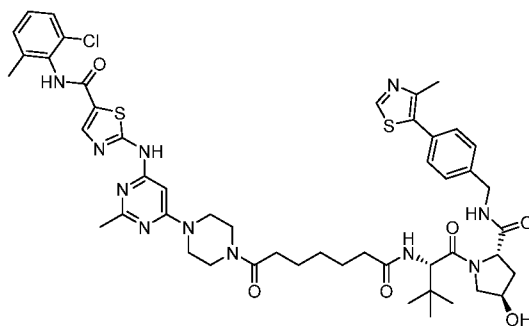
[00283] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS074012制备得到化合物(SIAIS151175), 为白色固体, 7.6 mg, 收率24%. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.44 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.59 – 4.49 (m, 3H), 4.41 – 4.36 (m, 1H), 3.98 – 3.66 (m, 10H), 2.64 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.40 – 2.34 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.25 – 2.21 (m, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.10 – 2.05 (m, 2H), 1.09 – 1.03 (m, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₇H₅₇ClN₁₁O₆S₂⁺ [M+H]⁺, 970.3618; 实测值, 970.3060.

[00284] 实施例23: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧代己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS151176)的制备



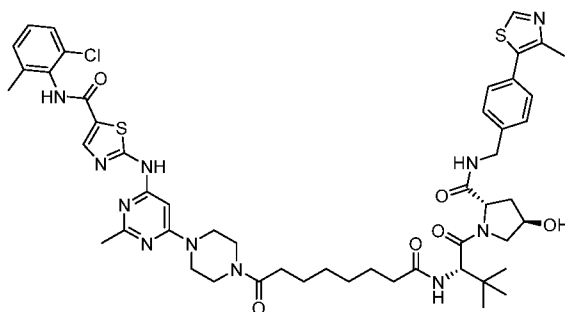
[00285] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS074013制备得到化合物(SIAIS151176), 为白色固体, 7.8 mg, 收率23%. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.49 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.46 (m, 2H), 7.38 – 7.35 (m, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.58 – 4.48 (m, 3H), 4.41 – 4.37 (m, 1H), 3.96 – 3.74 (m, 10H), 2.65 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.35 – 2.29 (m, 5H), 2.25 – 2.19 (m, 1H), 2.10 – 2.05 (m, 1H), 1.70 – 1.62 (m, 4H), 1.04 (s, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₈H₅₉ClN₁₁O₆S₂⁺ [M+H]⁺, 984.3774; 实测值, 984.3125.

[00286] 实施例24: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(7-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-7-氧代庚酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS151177)的制备



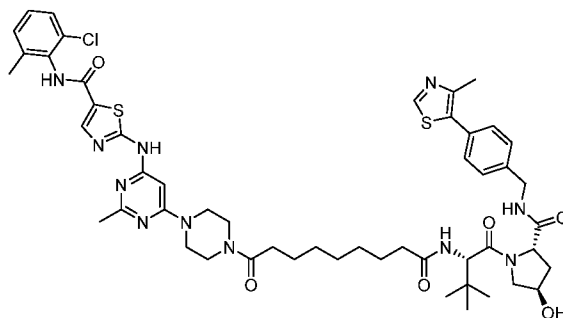
[00287] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS074014制备得到化合物(SIAIS151177), 为白色固体, 8.3 mg, 收率25%. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.45 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 – 7.46 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.60 – 4.48 (m, 3H), 4.41 – 4.37 (m, 1H), 4.05 – 3.65 (m, 10H), 2.65 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.19 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.10 – 2.05 (m, 1H), 1.68 – 1.62 (m, 4H), 1.43 – 1.37 (m, 2H), 1.02 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 C₄₉H₆₁ClN₁₁O₆S₂⁺ [M+H]⁺, 998.3931; 实测值, 998.3324.

[00288] 实施例25: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(8-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-8-氧代辛酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS151178)的制备



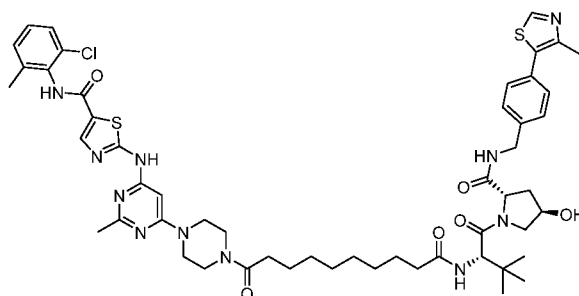
[00289] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS074015制备得到化合物(SIAIS151178), 为白色固体, 12.1 mg, 收率36%. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.34 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.59 – 4.49 (m, 3H), 4.40 – 4.36 (m, 1H), 4.03 – 3.68 (m, 10H), 2.65 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.30 – 2.19 (m, 3H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 1.67 – 1.60 (m, 4H), 1.42 – 1.35 (m, 4H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 C₅₀H₆₃ClN₁₁O₆S₂⁺ [M+H]⁺, 1012.4087; 实测值, 1012.3439.

[00290] 实施例26: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(9-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-9-氧代壬酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS151179)的制备



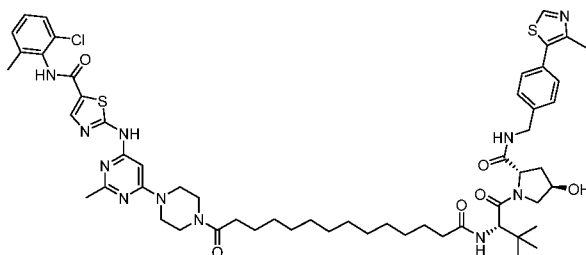
[00291] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS074016制备得到化合物(SIAIS151179), 为白色固体, 9.3 mg, 收率27%. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.43 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.46 (m, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.59 – 4.49 (m, 3H), 4.40 – 4.36 (m, 1H), 4.09 – 3.69 (m, 10H), 2.65 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.30 – 2.19 (m, 3H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.66 – 1.59 (m, 4H), 1.40 – 1.32 (m, 6H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₅₁H₆₅ClN₁₁O₆S₂⁺ [M+H]⁺, 1026.4244; 实测值, 1026.5215.

[00292] 实施例27: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(10-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-10-氧代癸酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS151180)的制备



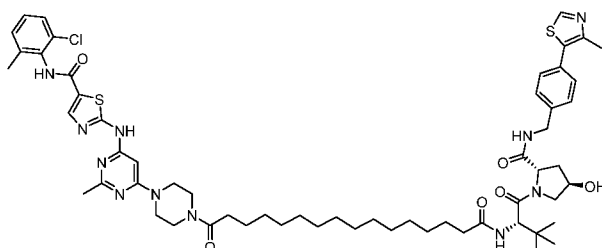
[00293] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS074019制备得到化合物(SIAIS151180), 为白色固体, 8.4 mg, 收率24%. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.45 (m, 2H), 7.38 – 7.35 (m, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.59 – 4.48 (m, 3H), 4.41 – 4.35 (m, 1H), 3.96 – 3.72 (m, 10H), 2.64 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29 – 2.19 (m, 3H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.64 – 1.58 (m, 4H), 1.40 – 1.30 (m, 8H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₅₂H₆₇ClN₁₁O₆S₂⁺ [M+H]⁺, 1040.4400; 实测值, 1040.3784.

[00294] 实施例28: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(14-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-14-氧代十四烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺(SIAIS164193)的制备



[00295] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS164185制备得到化合物(SIAIS164193), 为白色固体, 6.2mg, 收率25%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.40 (q, *J* = 8.1 Hz, 5H), 7.31 – 7.23 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 4.54 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.44 – 4.41 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.21 (dd, *J* = 15.7, 5.4 Hz, 1H), 3.50 – 3.45 (m, 8H), 3.43 – 3.40 (m, 2H), 2.46 – 2.41 (m, 8H), 2.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.28 – 2.23 (m, 6H), 2.13 – 2.08 (m, 1H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.24 – 1.22 (m, 10H), 0.93 (s, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₅₆H₇₄ClN₁₁O₆S₂⁺ [M+H]⁺, 1096.5026; 实测值, 1096.6575.

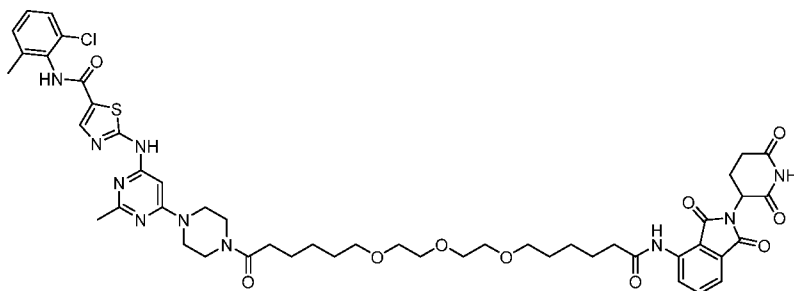
[00296] 实施例29: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(16-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-16-氧代十六烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺(SIAIS164194)的制备



[00297] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS164189制备得到化合物 (SIAIS164194), 为白色固体, 6.8 mg, 收率27%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.57 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.7 Hz, 5H), 7.31 – 7.25 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 4.55 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.48 – 4.41 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, *J* = 16.0, 5.5 Hz, 1H), 3.48 – 3.45 (m, 8H), 3.43 – 3.38 (m, 2H), 2.45 (t, *J* = 5.0 Hz, 8H), 2.34 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H), 2.27 – 2.24 (m, 6H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 2.04 – 2.00 (m, 1H), 1.50 (d, *J*

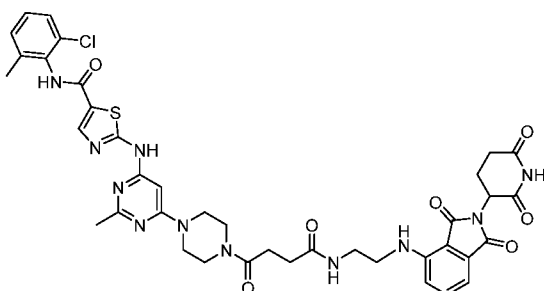
= 6.2 Hz, 6H), 1.24 – 1.23 (m, 14H), 0.94 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 $C_{58}H_{78}ClN_{11}O_6S_2^+$ $[M + H]^+$, 1124.5339; 实测值, 1123.6957.

[00298] 实施例30: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-(2-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-6-氧代己基)氧基)乙氧基)乙氧基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺(SIAIS171114)的制备



[00299] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物 SIAIS151055 和 $HO_2C-LIN-ULM$ 中间体 SIAIS171104B 制备得到化合物 (SIAIS171114), 为黄色固体, 3.0 mg, 收率17%, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 1H), 7.57 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.13 (dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz, 1H), 4.00 – 3.75 (m, 8H), 3.66 – 3.53 (m, 8H), 3.50 – 3.42 (m, 4H), 2.94 – 2.82 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 1.77 – 1.74 (m, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 6H), 1.52 – 1.35 (m, 4H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 $C_{49}H_{60}ClN_{10}O_{10}S^+$ $[M+H]^+$, 1015.3898; 实测值, 1015.3921.

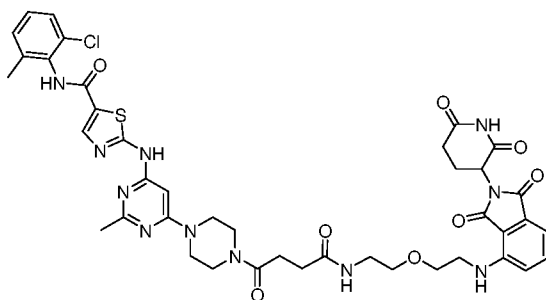
[00300] 实施例31: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS164133)的制备



[00301] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物 SIAIS151055 和 $HO_2C-LIN-ULM$ 中间体 SIAIS164119 制备得到化合物 (SIAIS164133), 为黄色固体, 11.4 mg, 收率60%. 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.23 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.5, 7.2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.6, 5.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 8H), 3.50 – 3.41 (m, 4H),

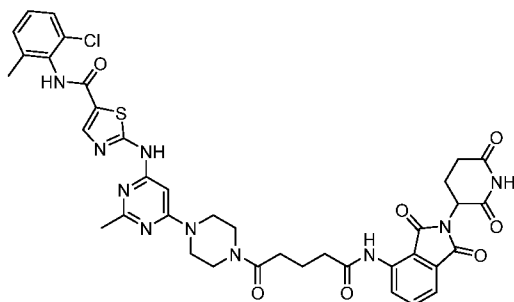
2.88 – 2.81 (m, 1H), 2.76 – 2.65 (ddd, $J = 20.8, 15.5, 5.6$ Hz, 7H), 2.52 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15 – 2.05 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{39}H_{41}ClN_{11}O_7S^+$ $[M+H]^+$, 842.2594; 实测值, 842.0407.

[00302] 实施例32: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-((2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS164132)的制备



[00303] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS164118制备得到化合物(SIAIS164132), 为黄色固体, 7.9 mg, 收率40%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.23 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.5, 7.2$ Hz, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 17.6, 7.8$ Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.10 (dd, $J = 12.5, 5.4$ Hz, 1H), 3.97 – 3.69 (m, 10H), 3.59 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.77 – 2.55 (m, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.13 – 2.09 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{41}H_{45}ClN_{11}O_8S^+$ $[M+H]^+$, 886.2856; 实测值, 886.0532.

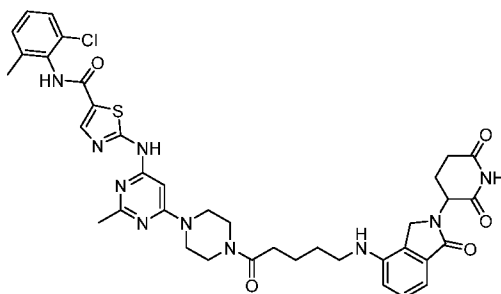
[00304] 实施例33: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS184053)的制备



[00305] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS184044制备得到化合物(SIAIS184053), 为黄色固体, 10 mg, 收率55%, ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.59 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 – 7.76 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.35 – 7.20 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.14 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz,

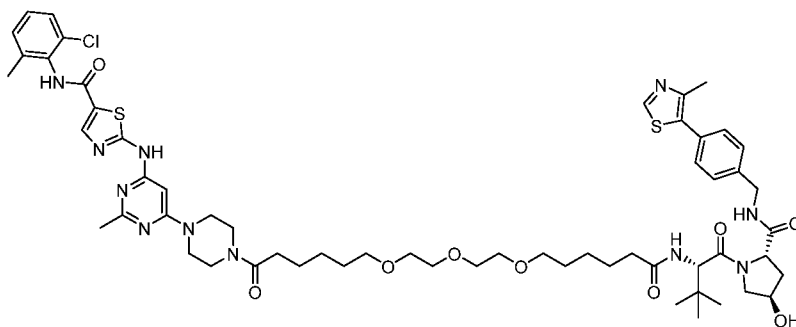
1H), 3.76 – 3.68 (m, 8H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 2.60 (dd, $J = 26.0, 6.5$ Hz, 2H), 2.53 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 2.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.94 – 1.81 (m, 2H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{38}H_{38}ClN_{10}O_7S^+$ $[M+H]^+$, 813.2329; 实测值, 813.2346.

[00306] 实施例34: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺(SIAIS184052)的制备



[00307] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS184047制备得到化合物(SIAIS184052), 为白色固体, 10.9 mg, 收率41%。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.63 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (td, $J = 15.2, 7.4$ Hz, 3H), 6.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.2, 5.3$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.59 (s, 8H), 3.16 (s, 2H), 2.92 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 2.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.63 (s, 4H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{38}H_{42}ClN_{10}O_5S^+$ $[M+H]^+$, 785.2743; 实测值.785.2776.

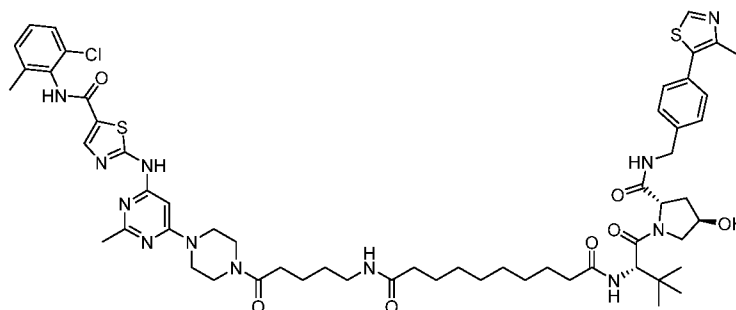
[00308] 实施例35: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((S)-3-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-2,2-二甲基-5-氧代-11,14,17-三氧杂-4-氮杂二十三烷-23-酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺(SIAIS180147)的制备



[00309] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的达沙替尼衍生物 SIAIS151055 和 HO₂C-LIN-ULM 中间体 SIAIS180127 制备得到化合物(SIAIS180147), 为白色固体, 2.9 mg, 收率8%。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.54 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 1H),

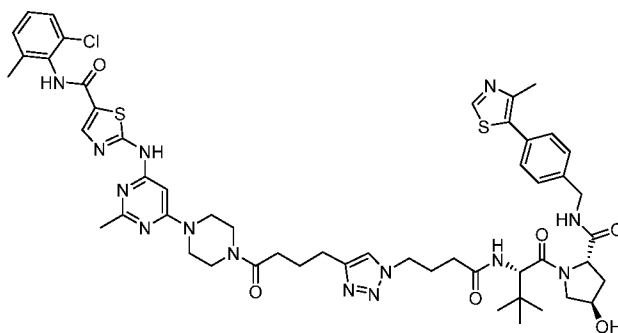
7.29 – 7.23 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.58 – 4.53 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.38 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.95 – 3.73 (m, 10H), 3.63 – 3.61 (m, 4H), 3.59 – 3.55 (m, 4H), 3.50 – 3.45 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.30 – 2.19 (m, 3H), 2.10 – 2.05 (m, 1H), 1.67 – 1.57 (m, 8H), 1.46 – 1.37 (m, 4H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{58}H_{79}ClN_{11}O_9S_2^+$ $[M+H]^+$, 1172.5187; 实测值, 1172.3144.

[00310] 实施例36: N1-(5-(4-(6-((5-((2-氯-6-甲基苯基)氨基甲酰基)噻唑-2-基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)-N10-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)癸二酰胺 (SIAIS184032)的制备



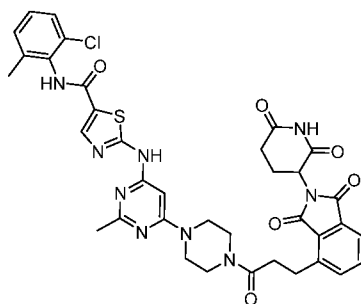
[00311] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物 SIAIS151055 和 $HO_2C-LIN-ULM$ 中间体 SIAIS164178B 制备得到化合物 (SIAIS184032), 为白色固体, 10.2 mg, 收率45%. 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.88 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.38 – 7.35 (m, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.56 (dd, $J = 16.1, 8.0$ Hz, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.40 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 4H), 3.82 – 3.75 (m, 6H), 3.20 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.30 – 2.26 (m, 1H), 2.25 – 2.21 (m, 2H), 2.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.65 – 1.56 (m, 8H), 1.32 (s, 8H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{57}H_{76}ClN_{12}O_7S_2^+$ $[M+H]^+$, 1139.5084; 实测值, 1139.4847.

[00312] 实施例37: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-(1-(4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-4-氧代丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS164134)的制备



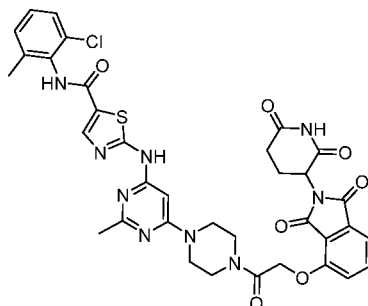
[00313] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS164128制备得到化合物(SIAIS164134), 为白色固体, 9.1 mg, 收率37%. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.73 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 – 7.36 (m, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.62 – 4.55 (m, 3H), 4.53 – 4.50 (m, 3H), 4.43 – 4.39 (m, 1H), 3.94 – 3.75 (m, 10H), 2.86 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.58 – 2.54 (m, 5H), 2.38 – 2.31 (m, 5H), 2.26 – 2.22 (m, 3H), 2.10 – 2.02 (m, 3H), 1.04 (s, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₅₂H₆₄ClN₁₄O₆S₂⁺ [M+H]⁺, 1079.4258; 实测值, 1079.1240.

[00314] 实施例38: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺(SIAIS172150)的制备



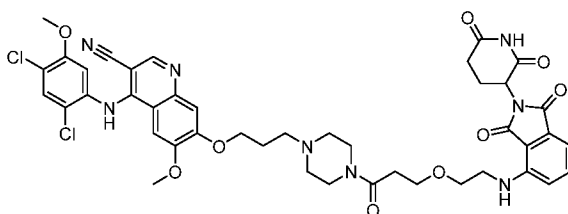
[00315] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物SIAIS151055和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS172147制备得到化合物(SIAIS172150), 为白色固体, 24.2 mg, 收率47%. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.12 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 – 7.82 (m, 2H), 7.78 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.14 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 6H), 3.49 (dd, *J* = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 3.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.06 – 2.02 (m, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₃₆H₃₅ClN₉O₆S⁺ [M+H]⁺, 756.2114; 实测值, 756.2140.

[00316] 实施例39: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺(SIAIS184128)的制备



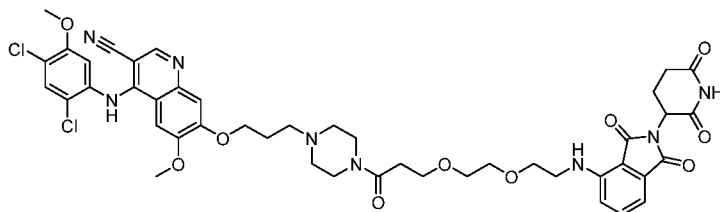
[00317] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用达沙替尼衍生物 **SIAIS151055** 和 $\text{HO}_2\text{C-LIN-ULM}$ 中间体 **SIAIS172101B** 制备得到化合物 (**SIAIS184128**), 为白色固体, 18.5 mg, 收率52%. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 8.21 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.5, 7.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.17 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 5.14 – 5.08 (m, 1H), 3.80 (d, $J = 29.3$ Hz, 8H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.78 – 2.68 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.16 – 2.10 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{ClN}_9\text{O}_7\text{S}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$, 758.1907; 实测值, 758.1913.

[00318] 实施例40: 4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈 (**SIAIS151157**)的制备



[00319] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物 **SIAIS151151** 和 $\text{HO}_2\text{C-LIN-ULM}$ 中间体 **SIAIS151001** 制备得到化合物 (**SIAIS151157**), 为黄色固体, 12.3 mg, 收率48%, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 8.86 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 12.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.77 – 4.69 (m, 1H), 4.38 (t, $J = 4.9$ Hz, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.88 – 3.80 (m, 2H), 3.78 – 3.68 (s, 4H), 3.53 – 3.49 (m, 2H), 3.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.23 – 2.94 (m, 3H), 2.90 – 2.81 (m, 2H), 2.74 – 2.66 (m, 2H), 2.43 – 2.35 (m, 2H), 2.14 – 2.08 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_9^+ [\text{M}+\text{H}]^+$, 887.2681; 实测值, 887.2507.

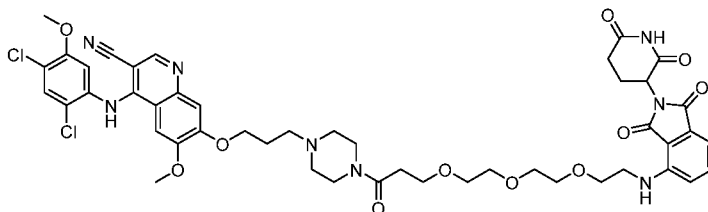
[00320] 实施例41: 4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈 (**SIAIS151158**)的制备



[00321] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物 **SIAIS151151** 和 $\text{HO}_2\text{C-LIN-ULM}$ 中间体 **SIAIS151004** 制备得到化合物 (**SIAIS151158**), 为黄色固体, 14 mg, 收率52%, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ 8.83 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (s,

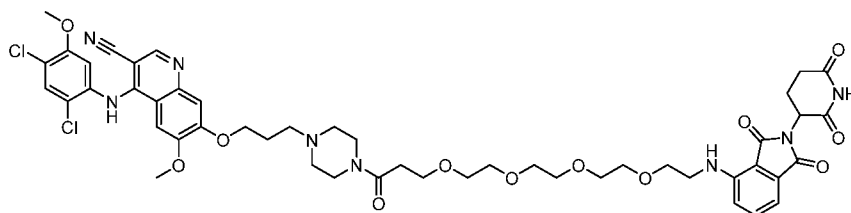
1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.78 – 4.65 (m, 1H), 4.38 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.36 – 4.24 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.81 – 3.60 (m, 12H), 3.48 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.46 – 3.40 (m, 2H), 3.28 – 3.12 (m, 2H), 3.10 – 2.95 (m, 1H), 2.92 – 2.83 (m, 2H), 2.76 – 2.66 (m, 2H), 2.46 – 2.39 (m, 2H), 2.14 – 2.09 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{45}H_{49}Cl_2N_8O_{10}^+$ $[M+H]^+$, 931.2943; 实测值, 931.2866.

[00322] 实施例42: 4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈 (SIAIS151159)的制备



[00323] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151005制备得到化合物(SIAIS151159), 为黄色固体, 13.2 mg, 收率46%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.83 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.0, 7.0$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.78 – 4.70 (m, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.81 – 3.58 (m, 16H), 3.50 – 3.43 (m, 4H), 3.27 – 3.00 (m, 3H), 2.95 – 2.83 (m, 2H), 2.78 – 2.65 (m, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 2.15 – 2.08 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{47}H_{53}Cl_2N_8O_{11}^+$ $[M+H]^+$, 975.3205; 实测值, 975.3144.

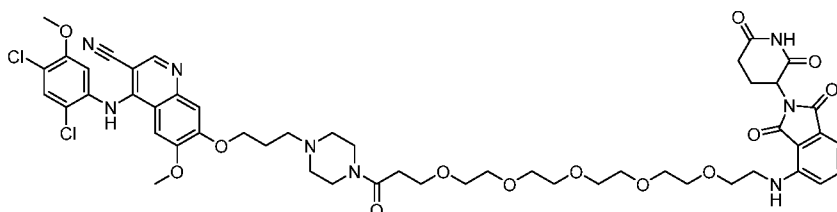
[00324] 实施例43: 4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈 (SIAIS151160)的制备



[00325] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151006制备得到化合物(SIAIS151160), 为黄色固体, 9.8 mg, 收率33%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.83 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 12.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.45 – 4.34 (m, 3H), 4.07 (s, 3H),

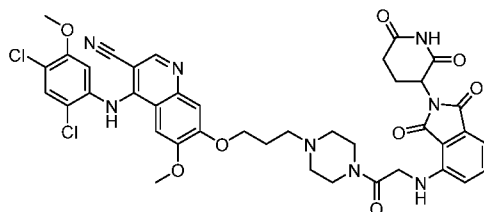
3.95 (s, 3H), 3.76 – 3.72 (m, 6H), 3.65 – 3.55 (m, 14H), 3.49 – 3.44 (m, 4H), 3.24 – 3.04 (m, 3H), 2.90 – 2.83 (m, 2H), 2.77 – 2.67 (m, 2H), 2.53 – 2.43 (m, 2H), 2.13 – 2.08 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 $C_{49}H_{57}Cl_2N_8O_{12}^+$ [M+H]⁺, 1019.3468; 实测值, 1019.3348.

[00326] 实施例44: 4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈 (SIAIS151161)的制备



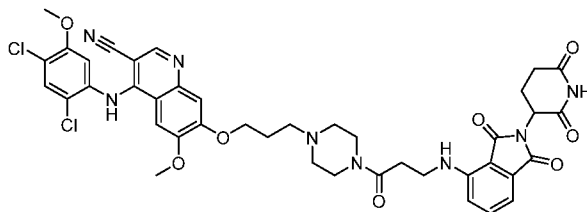
[00327] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151007制备得到化合物(SIAIS151161), 为黄色固体, 13.2 mg, 收率43%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.84 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 9.8 Hz, 2H), 7.00 (dd, *J* = 18.1, 7.8 Hz, 2H), 5.05 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.44 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.39 – 4.30 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.80 – 3.70 (m, 6H), 3.67 – 3.58 (m, 18H), 3.50 – 3.44 (m, 4H), 3.28 – 3.00 (m, 3H), 2.91 – 2.82 (m, 2H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 2.52 – 2.4 (m, 2H), 2.16 – 2.07 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 $C_{51}H_{61}Cl_2N_8O_{13}^+$ [M+H]⁺, 1063.3730; 实测值, 1063.3582.

[00328] 实施例45: 4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈 (SIAIS151164)的制备



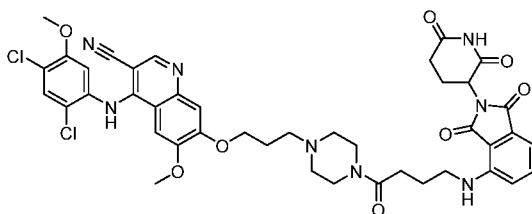
[00329] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151025制备得到化合物(SIAIS151164), 为黄色固体, 8.6 mg, 收率36%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.85 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 4.76 – 4.58 (m, 1H), 4.50 – 4.42 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.40 – 4.14 (m, 3H), 3.81 – 3.61 (s, 3H), 3.57 – 3.47 (m, 2H), 3.30 – 2.97 (m, 3H), 2.91 – 2.82 (m, 1H), 2.77 – 2.69 (m, 2H), 2.52 – 2.45 (m, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 $C_{40}H_{39}Cl_2N_8O_8^+$ [M+H]⁺, 829.2262; 实测值, 829.2137.

[00330] 实施例46: 4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈(SIAIS151165)的制备



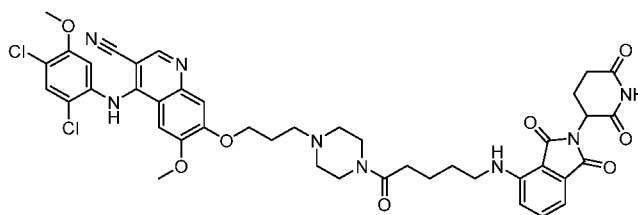
[00331] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151026制备得到化合物(SIAIS151165), 为黄色固体, 9.2 mg, 收率38%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.85 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 4.79 – 4.64 (m, 1H), 4.44 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.33 – 4.13 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.82 – 3.52 (m, 5H), 3.47 – 3.42 (m, 2H), 3.26 – 2.92 (m, 3H), 2.90 – 2.79 (m, 2H), 2.79 – 2.63 (m, 3H), 2.47 – 2.43 (m, 2H), 2.13 – 2.08 (m, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₁H₄₁Cl₂N₈O₈⁺ [M+H]⁺, 843.2419; 实测值, 843.1989.

[00332] 实施例47: 4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈(SIAIS151162)的制备



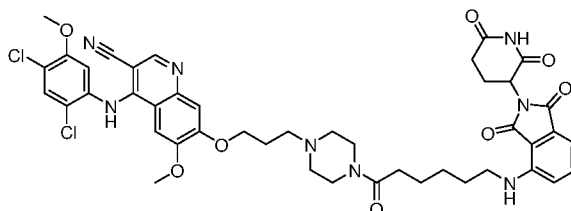
[00333] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151019制备得到化合物(SIAIS151162), 为黄色固体, 11.3 mg, 收率45%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.84 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 4.78 – 4.62 (m, 1H), 4.44 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.34 – 4.14 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.79 – 3.52 (m, 3H), 3.49 – 3.40 (m, 4H), 3.25 – 2.95 (m, 3H), 2.91 – 2.78 (m, 1H), 2.76 – 2.68 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.49 – 2.43 (m, 2H), 2.13 – 2.08 (m, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 2H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₂H₄₃Cl₂N₈O₈⁺ [M+H]⁺, 857.2575; 实测值, 857.2471.

[00334] 实施例48: 4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈(SIAIS151163)的制备



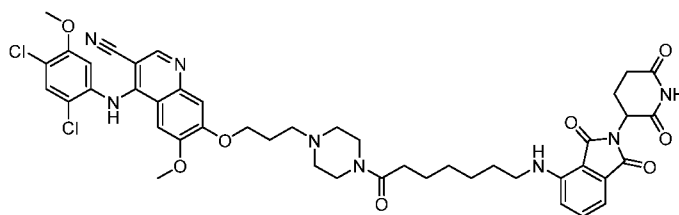
[00335] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151020制备得到化合物(SIAIS151163), 为黄色固体, 12 mg, 收率47%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.86 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.77 – 4.62 (m, 1H), 4.45 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.32 – 4.15 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.82 – 3.56 (m, 3H), 3.50 – 3.43 (m, 2H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 3.22 – 2.94 (m, 3H), 2.87 – 2.80 (m, 1H), 2.75 – 2.67 (m, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.49 – 2.43 (m, 2H), 2.12 – 2.06 (m, 1H), 1.80 – 1.71(m, 4H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₃H₄₅Cl₂N₈O₈⁺ [M+H]⁺, 871.2732; 实测值, 871.2615.

[00336] 实施例49: 4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈(SIAIS151166)的制备



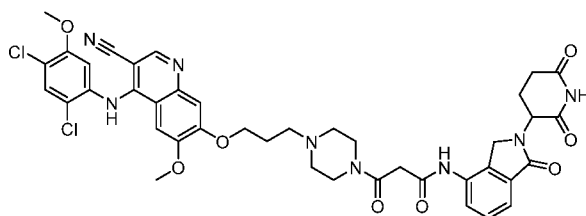
[00337] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151027制备得到化合物(SIAIS151166), 为黄色固体, 12.8 mg, 收率50%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.85 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 7.04 (dd, *J* = 12.2, 7.8 Hz, 2H), 5.05 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.79 – 4.64 (m, 1H), 4.45 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.35 – 4.18 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.84 – 3.54 (m, 3H), 3.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.27 – 2.95 (m, 3H), 2.89 – 2.82 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.54 – 2.43 (m, 4H), 2.13 – 2.08 (m, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 4H), 1.53 – 1.47 (m, 2H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₄H₄₇Cl₂N₈O₈⁺ [M+H]⁺, 885.2888; 实测值, 885.2423.

[00338] 实施例50: 4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈 (SIAIS151167)的制备



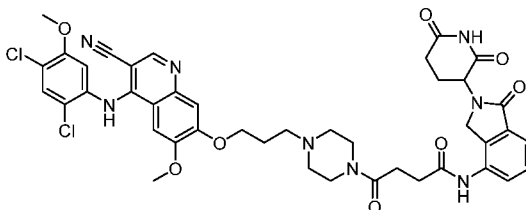
[00339] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151086制备得到4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈 (SIAIS151167), 为黄色固体, 14.1 mg, 收率54%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.82 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (dd, , J = 8.5, 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.79 – 4.63 (m, 1H), 4.44 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.32 – 4.14 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.80 – 3.54 (m, 3H), 3.48 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.25 – 3.00 (m, 3H), 2.89 – 2.81 (m, 1H), 2.78 – 2.65 (m, 2H), 2.54 – 2.43 (m, 4H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.72 – 1.62 (m, 4H), 1.52 – 1.43 (m, 4H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 C₄₅H₄₉Cl₂N₈O₈⁺ [M+H]⁺, 899.3045; 实测值, 899.2559.

[00340] 实施例51: 3-(4-(3-((3-氟基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)-3-氧代丙酰胺 (SIAIS164104)的制备



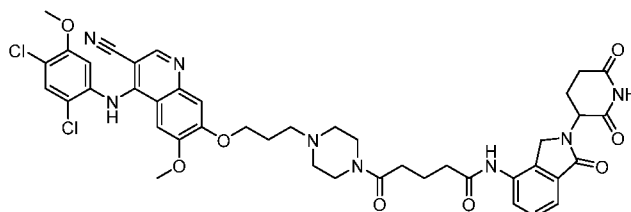
[00341] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS171004制备得到化合物(SIAIS164104), 为黄色固体, 13.2 mg, 收率54%, ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.32 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 4H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 – 4.42 (m, 2H), 4.38 – 4.30 (m, 3H), 4.14 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 2H), 3.34 – 3.28 (m, 2H), 3.25 – 3.08 (m, 3H), 3.03 – 2.88 (m, 2H), 2.64 – 2.60 (m, 1H), 2.41 – 2.28 (m, 3H), 2.09 – 2.02 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 C₄₁H₄₁Cl₂N₈O₈⁺ [M+H]⁺, 843.2419; 实测值, 843.3409.

[00342] 实施例52: 4-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)-4-氧代丁酰胺 (SIAIS164105)的制备



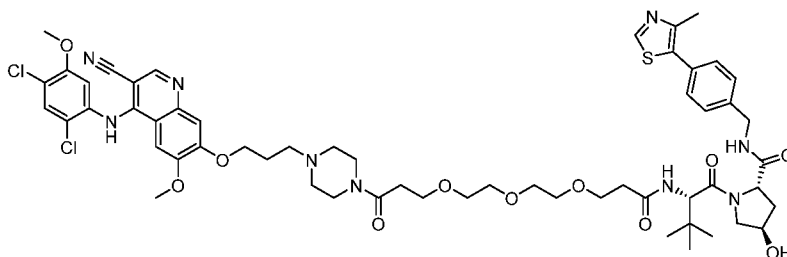
[00343] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS164084制备得到化合物(SIAIS164105), 为黄色固体, 11.8 mg, 收率48%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.87 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 5.18 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.40 – 4.32 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.80 – 3.72 (m, 2H), 3.71 – 3.61 (m, 1H), 3.51 – 3.45 (m, 2H), 3.25 – 3.15 (m, 1H), 3.12 – 3.03 (s, 1H), 3.00 – 2.55 (m, 7H), 2.50 – 2.43 (m, 3H), 2.22 – 2.16 (m, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₂H₄₃Cl₂N₈O₈⁺ [M+H]⁺, 857.2575; 实测值, 857.3555.

[00344] 实施例53: 5-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)-5-氧代戊酰胺 (SIAIS164106)的制备



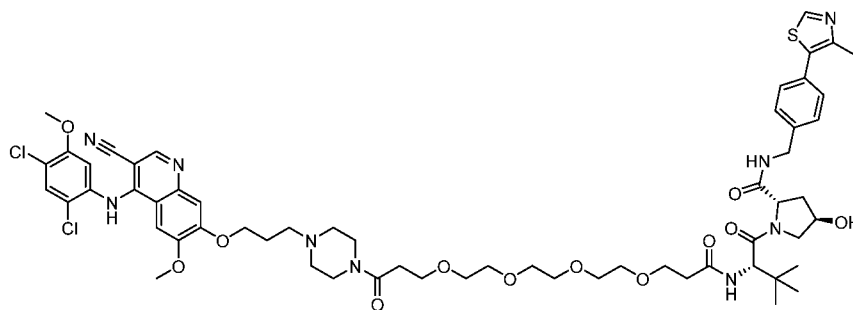
[00345] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS171005制备得到化合物(SIAIS164106), 为黄色固体, 14.1 mg, 收率56%, ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.18 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 – 7.81 (m, 2H), 7.56 – 7.45 (m, 4H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 – 4.44 (m, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 4H), 4.09 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.57 – 3.54 (m, 3H), 3.31 – 3.24 (m, 2H), 3.16 – 3.05 (m, 3H), 2.98 – 2.87 (m, 2H), 2.63 – 2.59 (m, 1H), 2.47 – 2.42 (m, 3H), 2.38 – 2.30 (m, 3H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.88 – 1.82 (m, 2H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₃H₄₅Cl₂N₈O₈⁺ [M+H]⁺, 871.2732; 实测值, 871.3725.

[00346] 实施例54: (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-16-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-4,16-二氧代-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (SIAIS172082)的制备



[00347] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151003制备得到化合物(SIAIS172082), 为白色固体, 6.2 mg, 收率46%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.95 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.60 – 4.56 (m, 2H), 4.50 – 4.47 (m, 3H), 4.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.82 – 3.76 (m, 4H), 3.74 – 3.70 (m, 3H), 3.67 – 3.59 (m, 10H), 3.53 – 3.47 (m, 2H), 3.27 – 3.17 (m, 2H), 3.11 – 3.05 (m, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.69 – 2.55 (m, 6H), 2.51 – 2.45 (m, 3H), 2.26 – 2.22 (m, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.04 (s, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₅₇H₇₂Cl₂N₉O₁₁S⁺ [M+H]⁺, 1160.4444; 实测值, 1160.4225.

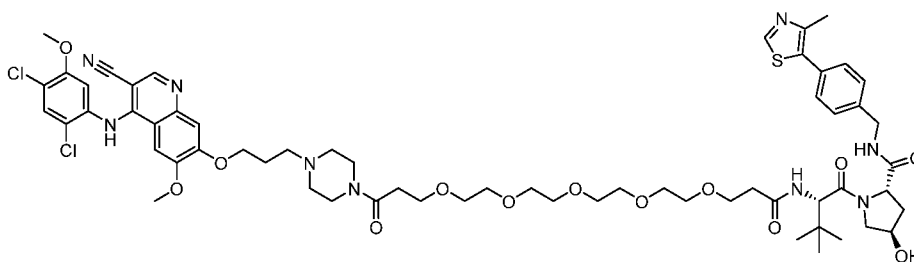
[00348] 实施例55: (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-19-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-4,19-二氧代-7,10,13,16-四氧杂-3-氮杂十九烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (SIAIS172083)的制备



[00349] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151008制备得到化合物(SIAIS172083), 为白色固体, 5.0 mg, 收率36%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.90 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.59 – 4.52 (m, 2H), 4.50 – 4.46 (m, 3H), 4.42 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.82 – 3.71 (m, 7H), 3.64 – 3.60 (m, 14H), 3.53 – 3.47 (m, 2H), 3.26 – 3.15 (m, 2H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 2.92 – 2.84 (m, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 5H), 2.51 –

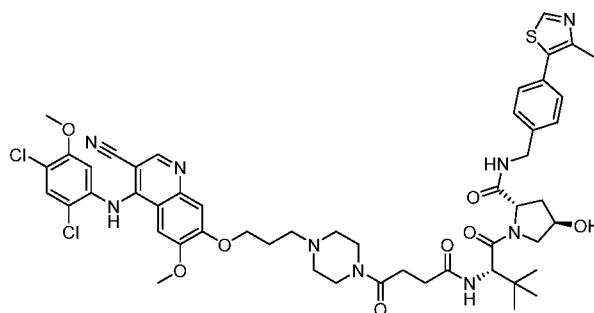
2.46 (m, 3H), 2.28 – 2.21 (m, 1H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.04 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{63}H_{84}Cl_2N_9O_8S^+$ $[M+H]^+$, 1204.4706; 实测值, 1204.4476.

[00350] 实施例56: (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-4,22-二氧代-7,10,13,16,19-五氧杂-3-氮杂二十二碳酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (SIAIS172084)的制备



[00351] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151009制备得到化合物(SIAIS172084), 为白色固体, 6.0 mg, 收率42%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.57 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.58 – 4.52 (m, 2H), 4.49 – 4.45 (m, 3H), 4.41 – 4.37 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.81 – 3.68 (m, 9H), 3.62 – 3.60 (m, 20H), 3.50 – 3.46 (m, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.51 – 2.45 (m, 3H), 2.25 – 2.21 (m, 1H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.03 (s, 9H), HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{61}H_{80}Cl_2N_9O_{13}S^+$ $[M+H]^+$, 1248.4968; 实测值, 1248.4678.

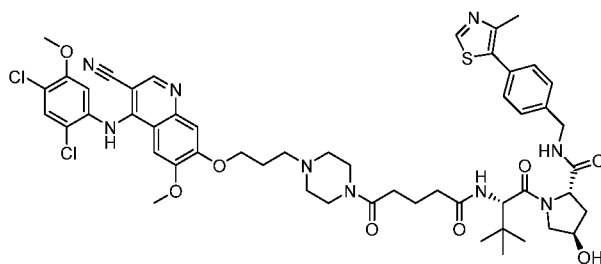
[00352] 实施例57: (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(SIAIS172072)的制备



[00353] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS074011制备得到化合物 (SIAIS172072), 为白色固体, 10 mg, 收率83%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.97 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.43 – 7.39 (m, 4H), 4.62 – 4.48 (m, 4H), 4.44 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.37 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.80

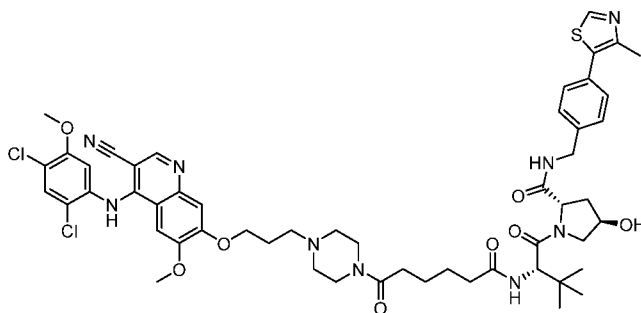
(dd, $J = 11.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.33 – 3.31 (m, 6H), 2.78 – 2.58 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.48 – 2.43 (m, 2H), 2.24 – 2.20 (m, 1H), 2.11 – 2.06 (m, 1H), 1.05 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{51}H_{60}Cl_2N_9O_8S^+$ $[M+H]^+$, 1028.3657; 实测值, 1028.3466.

[00354] 实施例58: (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (SIAIS172073)的制备



[00355] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS074012制备得到化合物(SIAIS172073), 为白色固体, 10.7 mg, 收率87%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.61 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.47 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 4.63 – 4.49 (m, 4H), 4.46 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.40 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.82 – 3.59 (m, 4H), 3.51 – 3.45 (m, 2H), 3.34 – 3.31 (m, 2H), 3.30 – 3.00 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.47 (s, 4H), 2.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.28 – 2.21 (m, 1H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 1.97 – 1.89 (m, 2H), 1.05 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{52}H_{62}Cl_2N_9O_8S^+$ $[M+H]^+$, 1042.3814; 实测值, 1042.3593.

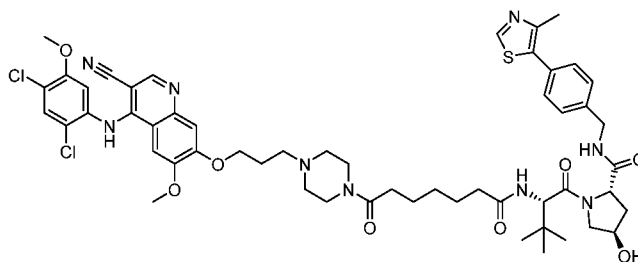
[00356] 实施例59: (2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (SIAIS172074)的制备



[00357] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS074013制备得到化合物(SIAIS172074), 为白色固体, 9.0 mg, 收率73%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.93 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 – 7.56 (m, 2H), 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 4.64 – 4.45 (m, 6H), 4.41 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 3H), 3.70 – 3.46 (m, 4H), 3.30 – 3.06 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.53 – 2.44 (m, 4H), 2.38 –

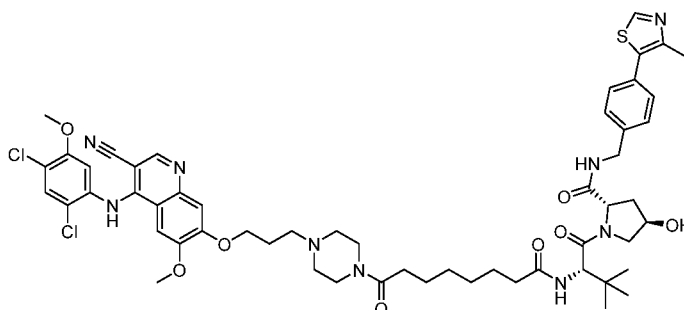
2.28 (m, 2H), 2.27 – 2.20 (m, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.72 – 1.62 (m, 4H), 1.04 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 $C_{53}H_{64}Cl_2N_9O_8S^+$ $[M+H]^+$, 1056.3970; 实测值, 1056.3754.

[00358] 实施例60: (2S,4R)-1-((S)-2-(7-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (SIAIS172075)的制备



[00359] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS074014制备得到化合物(SIAIS172075), 为白色固体, 9.6 mg, 收率77%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.99 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 – 7.56 (m, 2H), 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.64 – 4.45 (m, 6H), 4.41 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 3H), 3.72 – 3.43 (m, 4H), 3.30 – 3.04 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.52 – 2.44 (m, 4H), 2.34 – 2.21 (m, 3H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 1.68 – 1.61 (m, 4H), 1.42 – 1.36 (m, 2H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 $C_{54}H_{66}Cl_2N_9O_8S^+$ $[M+H]^+$, 1070.4127; 实测值, 1070.3939.

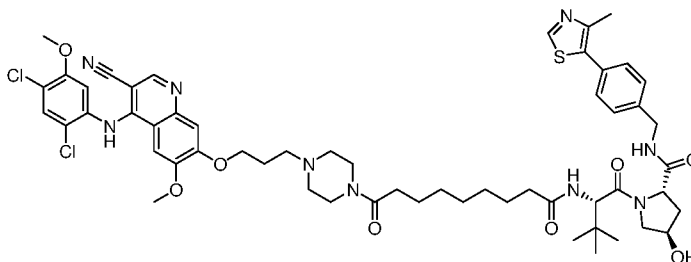
[00360] 实施例61: (2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (SIAIS172076)的制备



[00361] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS074015制备得到化合物(SIAIS172076). 为白色固体, 6.0 mg, 收率48%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.99 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 – 7.57 (m, 2H), 7.54 – 7.52 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.59 – 4.54 (m, 2H), 4.50 – 4.46 (m, 3H), 4.41 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 3H), 3.70 – 3.46 (m, 4H), 3.30 – 3.04 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.51 – 2.45 (m, 4H), 2.33 – 2.22 (m, 3H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.66 – 1.60 (m, 4H), 1.42 –

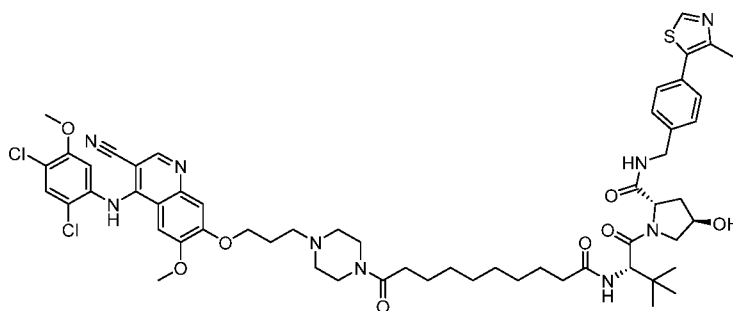
1.36 (m, 4H), 1.04 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{55}H_{68}Cl_2N_9O_8S^+$ $[M+H]^+$, 1084.4238; 实测值, 1084.4072.

[00362] 实施例62: (2S,4R)-1-((S)-2-(9-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-9-氧代壬酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (SIAIS172077)的制备



[00363] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS074016制备得到化合物(SIAIS172077), 为白色固体, 6.4 mg, 收率48%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.93 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.53 – 7.51 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.60 – 4.53 (m, 2H), 4.50 – 4.46 (m, 3H), 4.41 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 3H), 3.68 – 3.46 (m, 4H), 3.30 – 3.08 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.51 – 2.44 (m, 4H), 2.34 – 2.20 (m, 3H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.66 – 1.60 (m, 4H), 1.38 – 1.34 (m, 6H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{56}H_{70}Cl_2N_9O_8S^+$ $[M+H]^+$, 1098.4440; 实测值, 1098.4216.

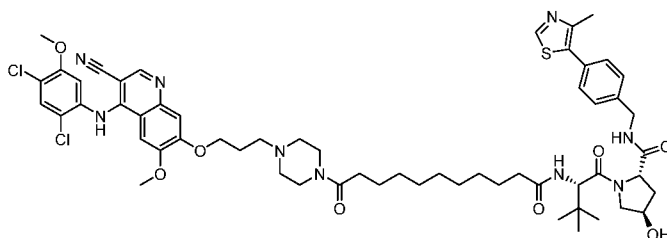
[00364] 实施例63: (2S,4R)-1-((S)-2-(10-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-10-氧代癸酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (SIAIS172078)的制备



[00365] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS074019制备得到化合物(SIAIS172078), 为白色固体, 7.3 mg, 收率56%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.80 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.56 (dd, $J = 11.8, 6.1$ Hz, 2H), 4.50 – 4.46 (m, 3H), 4.40 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 3H), 3.70 – 3.46 (m,

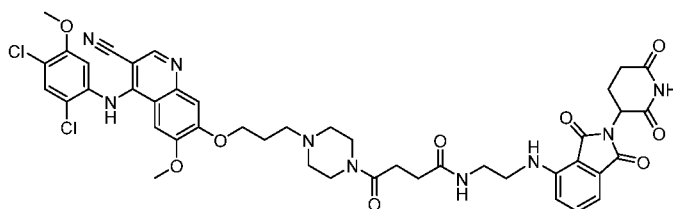
4H), 3.30 – 3.06 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.51 – 2.44 (m, 4H), 2.33 – 2.20 (m, 3H), 2.10 – 2.05 (m, 1H), 1.66 – 1.58 (m, 4H), 1.38 – 1.32 (s, 8H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{57}H_{72}Cl_2N_9O_8S^+$ $[M+H]^+$, 1112.4596; 实测值, 1112.4366.

[00366] 实施例64: (2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一烷酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (SIAIS172079)的制备



[00367] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS074020制备得到化合物(SIAIS172079), 为白色固体, 6.6 mg, 收率50%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.86 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.56 (dd, J = 16.5, 9.5 Hz, 2H), 4.50 – 4.46 (m, 3H), 4.41 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 3H), 3.66 – 3.46 (m, 4H), 3.30 – 3.04 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.50 – 2.44 (m, 4H), 2.33 – 2.21 (m, 3H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.64 – 1.58 (m, 4H), 1.38 – 1.32 (m, 10H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{58}H_{74}Cl_2N_9O_8S^+$ $[M+H]^+$, 1126.4753; 实测值, 1126.4546.

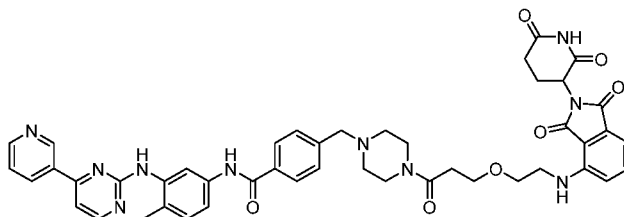
[00368] 实施例65: 4-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-N-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-4-氧代丁酰胺 (SIAIS164136)的制备



[00369] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用伯舒替尼衍生物SIAIS151151和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS164119制备得到化合物(SIAIS164136), 为黄色固体, 12.4 mg, 收率71%. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.87 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.45 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.53 (d, J = 59.0 Hz, 8H), 3.10 (s, 2H), 2.86 (ddd, J = 19.1, 13.9, 5.2 Hz, 1H), 2.78 – 2.67 (m, 3H), 2.49 (dd, J = 26.8, 20.9 Hz, 5H), 2.11 (dd, J =

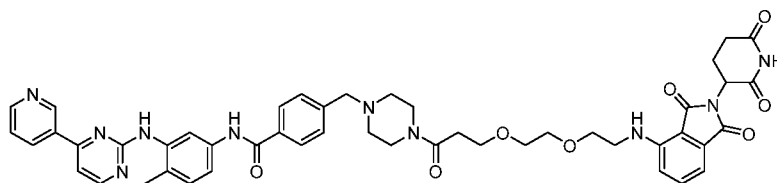
10.2, 5.1 Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 $C_{44}H_{46}Cl_2N_9O_9^+$ $[M+H]^+$, 914.2790; 实测值, 914.0165.

[00370] 实施例66: 4-((4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺(SIAIS1197001)的制备



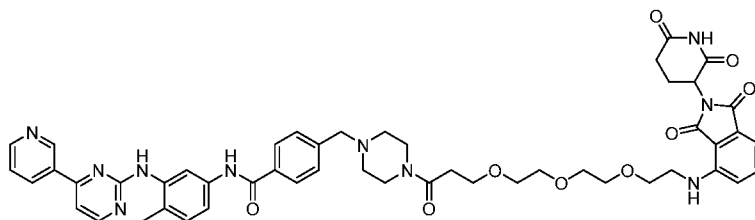
[00371] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和 $HO_2C-LIN-ULM$ 中间体 **SIAIS151001**制备得到化合物(**SIAIS1197001**), 为黄色固体, 13.3 mg, 收率38%, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.43 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.74 (dd, $J = 5.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.77 (dd, $J = 7.9, 5.3$ Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 3H), 7.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 10.5, 7.8$ Hz, 2H), 5.04 (dd, $J = 12.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.79 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.38 – 3.31 (m, 8H), 2.91 – 2.84 (m, 2H), 2.78 – 2.60 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.13 – 2.05 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 $C_{46}H_{47}N_{10}O_7^+$ $[M+H]^+$, 851.3624; 实测值, 851.3165.

[00372] 实施例67: 4-((4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺(SIAIS1197015)的制备



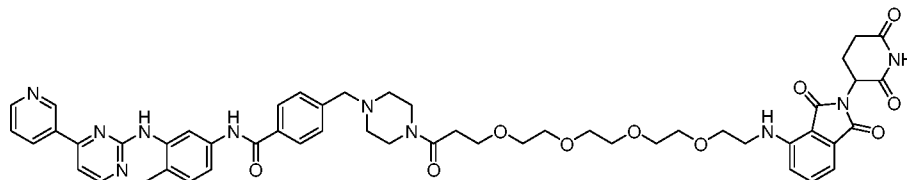
[00373] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和 $HO_2C-LIN-ULM$ 中间体 **SIAIS151004**制备得到化合物(**SIAIS1197015**), 为黄色固体, 12.5 mg, 收率33%, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.44 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 24.0, 7.8$ Hz, 2H), 5.03 (dd, $J = 12.6, 5.6$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.78 – 3.69 (m, 8H), 3.48 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.30 – 3.16 (m, 8H), 2.87 – 2.78 (m, 2H), 2.76 – 2.66 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 1H). HRMS (ESI) m/z: 计算值 $C_{48}H_{51}N_{10}O_7^+$ $[M+H]^+$, 895.3886; 实测值, 895.4430.

[00374] 实施例68: 4-((4-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺(SIAIS1197017)的制备



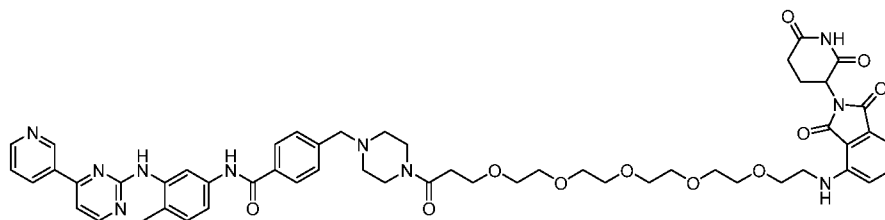
[00375] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151005制备得到化合物(SIAIS1197017), 为黄色固体, 16.6 mg, 收率43%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.38 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.69 (dd, *J* = 7.4, 5.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 2H), 5.06 – 5.02 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.78 – 3.61 (m, 19H), 3.43 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.77 – 2.64 (m, 3H), 2.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.13 – 2.05 (m, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₅₀H₅₅N₁₀O₇⁺ [M+H]⁺, 939.4148; 实测值, 939.4696.

[00376] 实施例69: 4-((4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺(SIAIS1197019)的制备



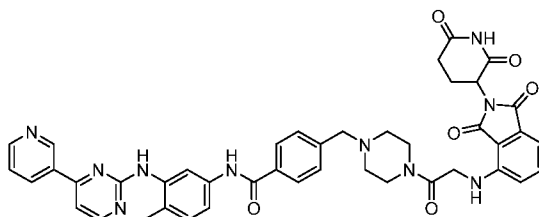
[00377] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151006制备得到化合物(SIAIS1197019), 为黄色固体, 18.4 mg, 收率45%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.44 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.81 (dd, *J* = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.03 (dd, *J* = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.83 – 3.58 (m, 18H), 3.41 – 3.35 (m, 9H), 2.89 – 2.78 (m, 1H), 2.78 – 2.59 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₅₂H₅₉N₁₀O₇⁺ [M + H]⁺, 983.4410; 实测值, 983.3912.

[00378] 实施例70: 4-((4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺(SIAIS1197021)的制备



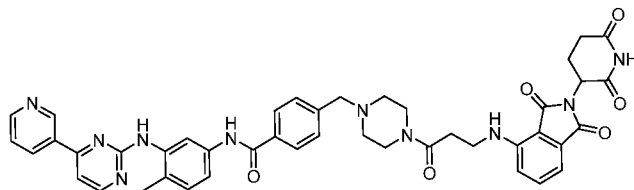
[00379] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和HO₂C-LIN-ULM中间体 **SIAIS151007**制备得到化合物(**SIAIS1197021**), 为黄色固体, 9.5 mg, 收率21%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.44 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (dd, *J* = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 7.9, 4.5 Hz, 2H), 5.03 (dd, *J* = 12.7, 5.4 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.77 – 3.58 (m, 20H), 3.42 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.34 – 3.31 (m, 8H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₅₄H₆₃N₁₀O₇⁺ [M + H]⁺, 1027.4672; 实测值, 1027.4310.

[00380] 实施例71: 4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基乙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺(**SIAIS1197003**)的制备



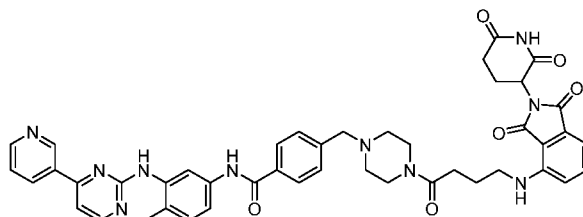
[00381] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和HO₂C-LIN-ULM中间体 **SIAIS151025**制备得到化合物(**SIAIS1197003**), 为黄色固体, 11.1 mg, 收率33%。 ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.79 – 8.72 (m, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.82 (dd, *J* = 8.1, 5.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.45 – 3.32 (m, 8H), 2.92 – 2.80 (m, 1H), 2.80 – 2.63 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.18 – 2.06 (m, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₃H₄₁N₁₀O₆⁺ [M + H]⁺, 793.3205; 实测值, 793.2798.

[00382] 实施例72: 4-((4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺 (SIAIS1197005)的制备



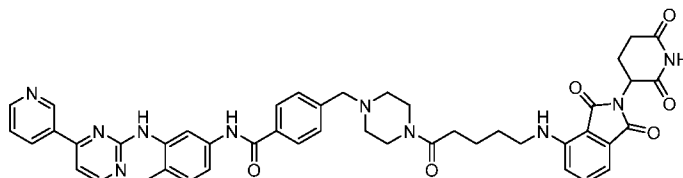
[00383] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和HO₂C-LIN-ULM中间体SIAIS151026制备得到化合物 (SIAIS1197005), 为黄色固体, 16.8 mg, 收率50%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.46 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.82 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.68 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.30 – 3.15 (m, 8H), 2.93 – 2.63 (m, 5H), 2.33 (s, 3H), 2.15 – 2.04 (m, 1H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₄H₄₃N₁₀O₆⁺ [M + H]⁺, 807.3362; 实测值, 807.2928.

[00384] 实施例73: 4-((4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺 (SIAIS1197007)的制备



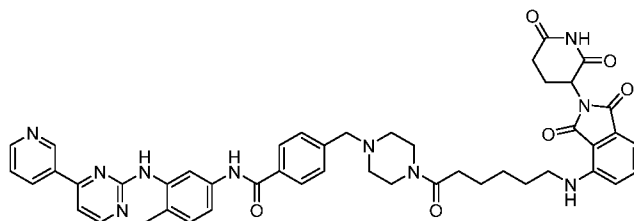
[00385] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151019制备得到化合物 (SIAIS1197007), 为黄色固体, 14.0 mg, 收率40%. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.47 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.78 (dd, *J* = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.82 (dd, *J* = 7.9, 5.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.44 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.41 – 3.32 (m, 8H), 2.96 – 2.64 (m, 3H), 2.57 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 2H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₅H₄₅N₁₀O₆⁺ [M + H]⁺, 821.3518; 实测值, 821.3642.

[00386] 实施例74: 4-((4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺 (SIAIS1197009)的制备



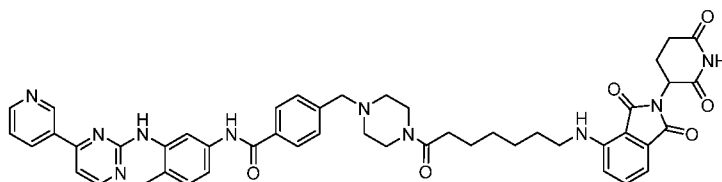
[00387] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151020制备得到化合物 (SIAIS1197009), 为黄色固体, 14.8 mg, 收率43%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 10H), 2.92 – 2.66 (m, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 1.76 (s, 4H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₆H₄₇N₁₀O₆⁺ [M + H]⁺, 835.3675; 实测值, 835.3783.

[00388] 实施例75: 4-((4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺 (SIAIS1197011)的制备



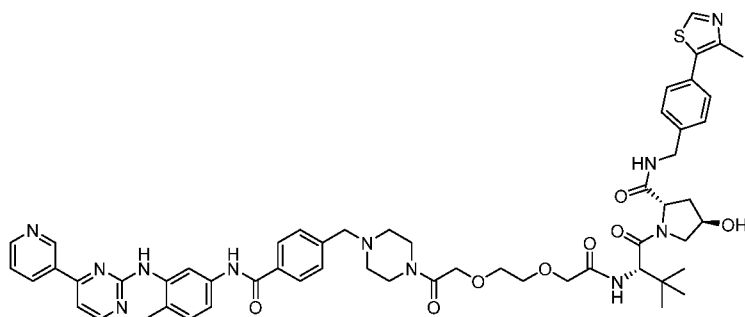
[00389] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151027制备得到化合物 (SIAIS1197011), 为黄色固体, 15.4 mg, 收率43%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.45 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.76 (dd, *J* = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.80 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 7.8, 4.3 Hz, 2H), 5.07 (dd, *J* = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 10H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.79 – 2.66 (m, 2H), 2.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 1.77 – 1.65 (m, 4H), 1.54 – 1.46 (m, 2H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₇H₄₉N₁₀O₆⁺ [M + H]⁺, 849.3831; 实测值, 849.3960.

[00390] 实施例76: 4-((4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苄基)苯甲酰胺 (SIAIS1197095)的制备



[00391] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151086制备得到化合物 (SIAIS1197095), 为黄色固体, 16.0 mg, 收率45%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.46 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 7.8, 4.0 Hz, 2H), 5.04 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.37 – 3.32 (m, 10H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.77 – 2.65 (m, 2H), 2.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 1.73 – 1.57 (m, 4H), 1.51 – 1.37 (m, 4H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₄₈H₅₁N₁₀O₆⁺ [M + H]⁺, 863.3988; 实测值, 863.4003.

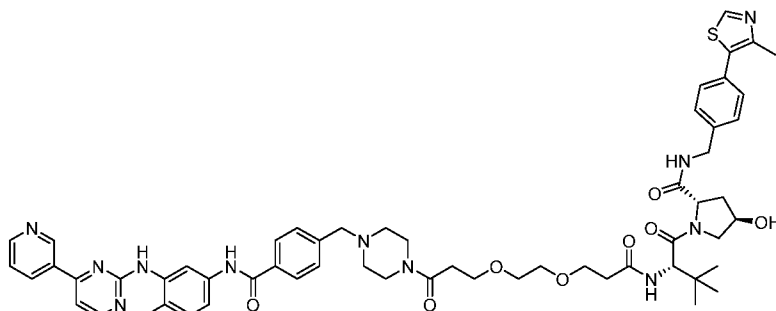
[00392] 实施例77: (2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(2-(2-(2-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苄基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(SIAIS1197043)的制备



[00393] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和HO₂C-LIN-ULM中间体 SIAIS151010制备得到化合物 (SIAIS1197043), 为白色固体, 15.2 mg, 收率33%。 ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.76 (dd, *J* = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 8.52 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 – 7.37 (m, 5H), 7.35 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.50 (dd, *J* = 16.5, 6.8 Hz, 1H), 4.47 – 4.39 (m, 3H), 4.30 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 4.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.80 (dd, *J* = 10.9, 3.7 Hz, 3H), 3.77 – 3.70 (m, 4H), 3.43 – 3.32 (m, 10H), 2.49 – 2.42 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.28 – 2.21 (m, 1H), 2.11 –

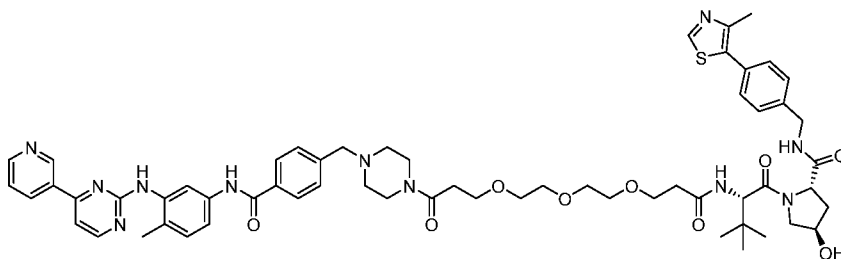
2.03 (m, 1H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{56}H_{66}N_{11}O_8S^+$ $[M + H]^+$, 1052.4811; 实测值, 1052.4419.

[00394] 实施例78: (2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(3-(2-(3-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (SIAIS1197029)的制备



[00395] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和 $HO_2C-LIN-ULM$ 中间体 SIAIS151002制备得到化合物(SIAIS1197029), 为白色固体, 13.2 mg, 收率29%。 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.45 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.81 (dd, $J = 7.9, 5.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.50 – 7.37 (m, 6H), 7.36 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.54 (dd, $J = 22.1, 14.0$ Hz, 2H), 4.49 – 4.46 (m, 3H), 4.35 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.82 – 3.67 (m, 7H), 3.59 (s, 4H), 3.38 – 3.32 (m, 8H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.50 – 2.48 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{58}H_{70}N_{11}O_8S^+$ $[M + H]^+$, 1080.5124; 实测值, 1080.4665.

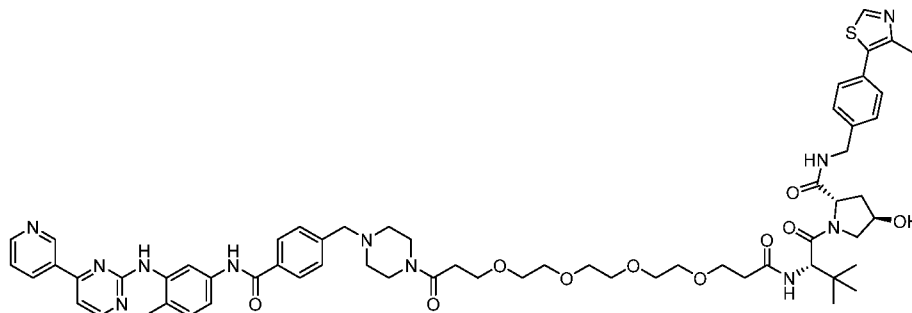
[00396] 实施例79: (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-16-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-4,16-二氧代-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (SIAIS1197031)的制备



[00397] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和 $HO_2C-LIN-ULM$ 中间体 SIAIS151003制备得到化合物(SIAIS1197031), 为白色固体, 14.5 mg, 收率31%。 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.53 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.81 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.93 (dd, $J = 8.2, 5.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.50 – 7.36 (m, 6H), 7.34 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.56 (dd, $J = 17.0, 8.2$ Hz, 1H), 4.49 – 4.45 (m, 3H), 4.35

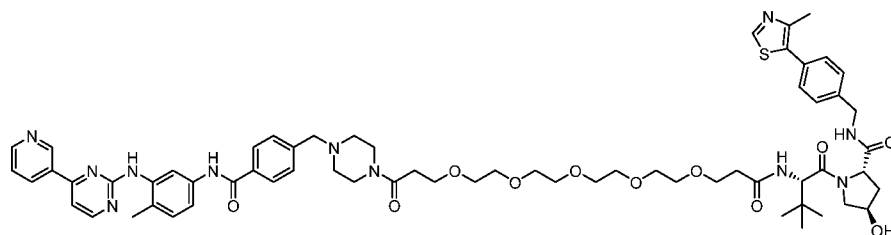
(dd, $J = 15.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.82 – 3.66 (m, 8H), 3.64 – 3.57 (m, 10H), 3.41 – 3.31 (m, 4H), 2.66 (t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.55 – 2.50 (m, 1H), 2.48 – 2.45 (m, 3H), 2.50 – 2.40 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.22 – 2.16 (m, 1H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{60}H_{74}N_{11}O_9S^+$ $[M + H]^+$, 1124.5386; 实测值, 1124.4786.

[00398] 实施例80: (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-19-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-4,19-二氧代-7,10,13,16-四氧杂-3-氮杂十九烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(SIAIS1197039)的制备



[00399] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和 $HO_2C-LIN-ULM$ 中间体 SIAIS151008制备得到化合物(SIAIS1197039), 为白色固体, 16.0 mg, 收率36%, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.47 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.78 (dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J = 8.0, 5.3$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.49 – 7.37 (m, 6H), 7.35 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.54 (dd, $J = 15.0, 6.2$ Hz, 2H), 4.50 – 4.45 (m, 3H), 4.34 (dd, $J = 15.5, 7.6$ Hz, 1H), 3.79 – 3.66 (m, 7H), 3.63 – 3.57 (m, 16H), 3.35 – 3.32 (m, 4H), 2.53 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.49 – 2.42 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 2.10 – 2.03 (m, 1H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{62}H_{78}N_{11}O_{10}S^+$ $[M + H]^+$, 1168.5648; 实测值, 1168.5174.

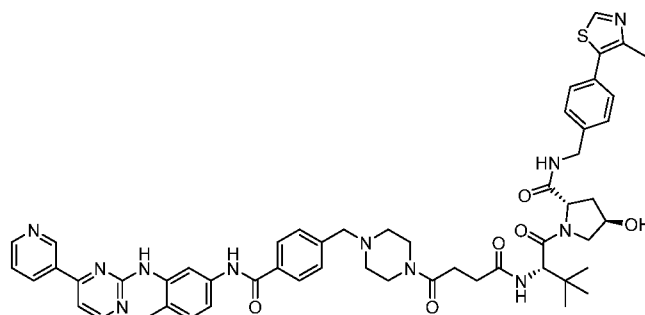
[00400] 实施例81: (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-4,22-二氧代-7,10,13,16,19-五氧杂-3-氮杂二十二碳酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(SIAIS1197041)的制备



[00401] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和 $HO_2C-LIN-ULM$ 中间体 SIAIS151009制备得到化合物(SIAIS1197041), 为白色固体, 16.4 mg, 收率33%。 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.52 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.91

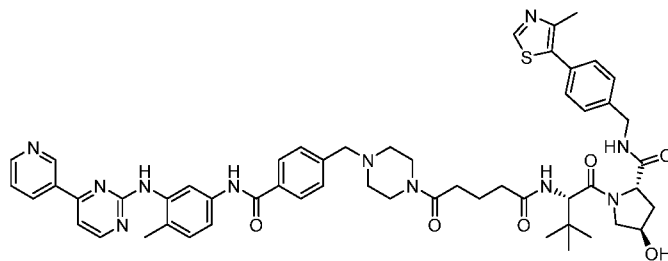
(s, 1H), 8.81 (dd, $J = 5.4, 1.3$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.92 (dd, $J = 8.0, 5.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.50 – 7.37 (m, 6H), 7.35 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.55 (dd, $J = 18.0, 7.0$ Hz, 2H), 4.51 – 4.46 (m, 3H), 4.35 (dd, $J = 15.7, 7.4$ Hz, 1H), 3.82 – 3.66 (m, 7H), 3.63 – 3.57 (m, 20H), 3.40 – 3.34 (m, 4H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.50 – 2.43 (m, 1H), 2.46 (s, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.23 – 2.16 (m, 1H), 2.09 – 2.03 (m, 1H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{64}H_{82}N_{11}O_{11}S^+$ $[M + H]^+$, 1212.5910; 实测值, 1212.5910.

[00402] 实施例82: (2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(4-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(SIAIS074027)的制备



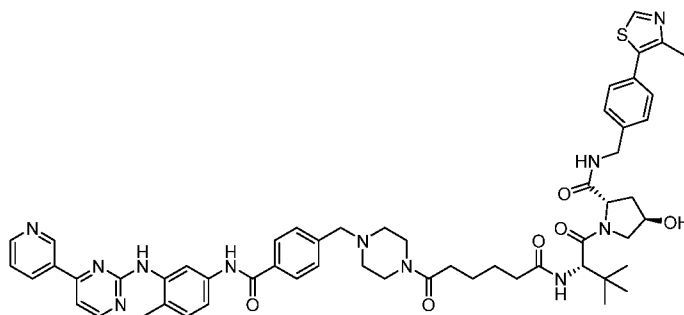
[00403] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和 $HO_2C-LIN-ULM$ 中间体 SIAIS074011制备得到化合物(SIAIS074027), 为白色固体, 42.2 mg, 收率68%。 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.57 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 9.14 – 9.07 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.85 (dd, $J = 5.4, 1.3$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.99 (dd, $J = 8.2, 5.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 5H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 4.58 – 4.47 (m, 5H), 4.36 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.23 – 3.71 (m, 5H), 3.73 – 3.46 (m, 2H), 3.38 (s, 4H), 2.76 – 2.52 (m, 4H), 2.53 – 2.38 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.21 – 2.19 (m, 1H), 2.10 – 2.05 (m, 1H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{54}H_{62}N_{11}O_6S^+$ $[M + H]^+$, 992.4600; 实测值, 992.2307.

[00404] 实施例83: (2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(5-(4-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(SIAIS074028)的制备



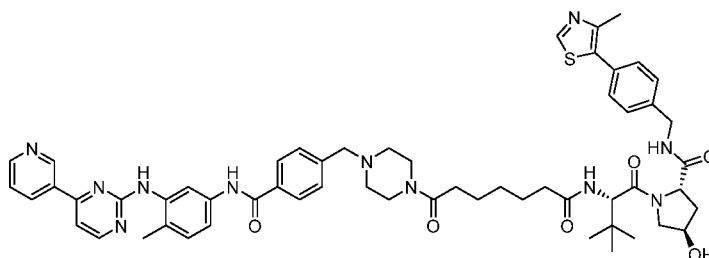
[00405] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和HO₂C-LIN-ULM中间体 **SIAIS074012**制备得到化合物(**SIAIS074028**), 为白色固体, 40.3 mg, 收率64%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.59 (s, 1H), 9.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 9.04 – 8.91 (m, 1H), 8.86 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 – 7.94 (m, 3H), 7.71 – 7.55 (m, 2H), 7.56 – 7.36 (m, 5H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 4.70 – 4.40 (m, 6H), 4.37 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.02 – 3.72 (m, 4H), 3.67 – 3.48 (m, 2H), 3.48 – 3.32 (m, 4H), 2.51 – 2.42 (m, 4H), 2.42 – 2.27 (m, 5H), 2.23 – 2.18 (m, 1H), 2.15 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 14.1 Hz, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₅₅H₆₄N₁₁O₆S⁺ [M + H]⁺, 1006.4756; 实测值, 1006.4807.

[00406] 实施例84: **(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(6-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺**(**SIAIS074029**)的制备



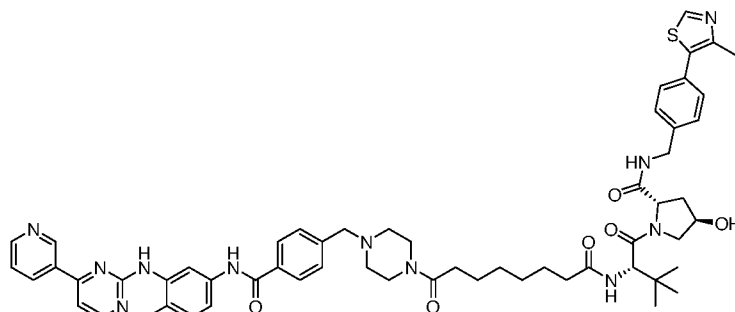
[00407] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和HO₂C-LIN-ULM中间体 **SIAIS074013**制备得到化合物(**SIAIS074029**), 为白色固体, 38.4 mg, 收率60%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.58 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 9.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 9.04 – 8.93 (m, 1H), 8.88 – 8.83 (m, 1H), 8.56 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 – 7.99 (m, 3H), 7.66 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.52 – 7.37 (m, 5H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 4.68 – 4.29 (m, 8H), 3.97 – 3.72 (m, 4H), 3.68 – 3.51 (m, 2H), 2.57 – 2.41 (m, 5H), 2.39 – 2.24 (m, 5H), 2.24 – 2.18 (m, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.64 – 1.63 (m, 5H), 1.02 (s, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₅₆H₆₆N₁₁O₆S⁺ [M + H]⁺, 1020.4913; 实测值, 1020.4922.

[00408] 实施例85: **(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(7-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺**(**SIAIS074030**)的制备



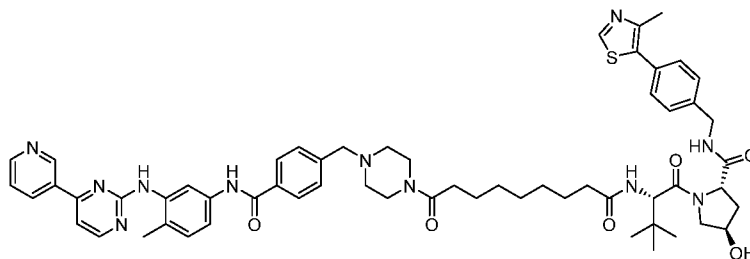
[00409] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和HO₂C-LIN-ULM中间体 **SIAIS074014**制备得到化合物(**SIAIS074030**), 为白色固体, 40.2 mg, 收率62%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.60 (s, 1H), 9.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 9.07 – 8.96 (m, 1H), 8.87 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.56 – 7.38 (m, 5H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 4.74 – 4.19 (m, 8H), 4.01 – 3.73 (m, 4H), 3.69 – 3.49 (m, 2H), 2.54 – 2.36 (m, 5H), 2.36 – 2.15 (m, 6H), 2.13 – 1.98 (m, 2H), 1.72 – 1.54 (m, 4H), 1.46 – 1.31 (m, 4H), 1.02 (s, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₅₇H₆₈N₁₁O₆S⁺ [M + H]⁺, 1034.5069; 实测值, 1034.5069.

[00410] 实施例86: (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-3,3-二甲基-2-(8-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(**SIAIS074031**)的制备



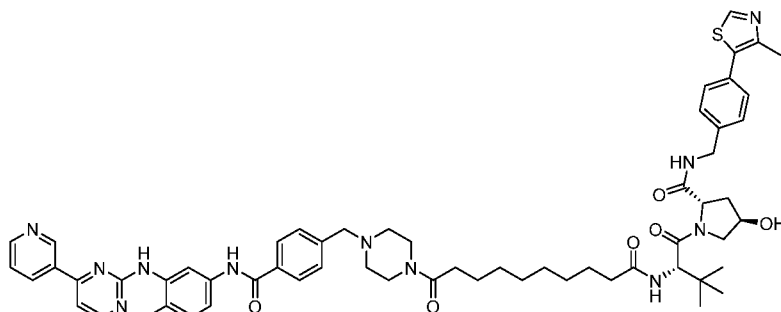
[00411] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和HO₂C-LIN-ULM中间体 **SIAIS074015**制备得到化合物(**SIAIS074031**), 为白色固体, 33.3 mg, 收率61%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.59 (s, 1H), 9.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 9.05 – 8.94 (m, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.55 (d, 6.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 – 7.95 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.59 – 7.37 (m, 5H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 4.79 – 4.21 (m, 8H), 3.99 – 3.70 (m, 4H), 3.71 – 3.47 (m, 2H), 2.53 – 2.36 (m, 5H), 2.36 – 2.14 (m, 6H), 2.14 – 1.96 (m, 2H), 1.61 (s, 4H), 1.43 – 1.30 (m, 6H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₅₈H₇₀N₁₁O₆S⁺ [M + H]⁺, 1048.5226; 实测值, 1048.5218.

[00412] 实施例87: (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-3,3-二甲基-2-(9-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-9-氧代壬酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(**SIAIS074032**)的制备



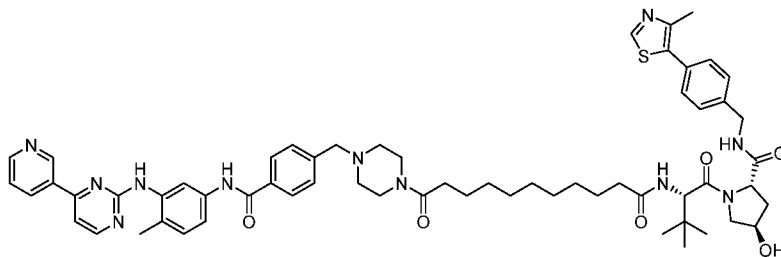
[00413] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和HO₂C-LIN-ULM中间体 **SIAIS074016**制备得到化合物(**SIAIS074032**), 为白色固体, 32.1 mg, 收率58%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.62 (s, 1H), 9.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 9.06 – 8.98 (m, 1H), 8.89 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.60 – 7.39 (m, 5H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 4.79 – 4.25 (m, 8H), 4.10 – 3.74 (m, 4H), 3.44 – 3.39 (m, 2H), 2.55 – 2.14 (m, 11H), 2.14 – 1.95 (m, 2H), 1.60 (s, 4H), 1.35 – 1.30 (m, 8H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₅₉H₇₂N₁₁O₆S⁺ [M + H]⁺, 1062.5382; 实测值, 1062.5299.

[00414] 实施例88: (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-3,3-二甲基-2-(10-(4-(4-((4-甲基-3-((4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-10-氧代癸酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(**SIAIS074033**)的制备



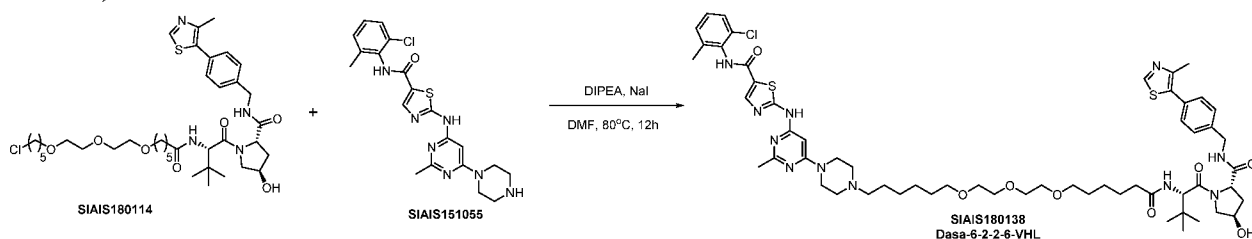
[00415] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和HO₂C-LIN-ULM中间体 **SIAIS074019**制备得到化合物 (**SIAIS074033**), 为白色固体, 33.6 mg, 收率60%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.57 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.99 – 8.93 (m, 1H), 8.85 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.99 (dd, *J* = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.53 – 7.38 (m, 5H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 4.70 – 4.30 (m, 8H), 3.99 – 3.74 (m, 4H), 3.71 – 3.52 (m, 2H), 2.53 – 2.36 (m, 5H), 2.35 – 2.17 (m, 6H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.60 (s, 4H), 1.34 – 1.30 (m, 10H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₆₀H₇₄N₁₁O₆S⁺ [M + H]⁺, 1076.5539; 实测值, 1076.5445.

[00416] 实施例89: (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-3,3-二甲基-2-(11-(4-(4-((4-甲基-3-((4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一烷酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(**SIAIS074034**)的制备



[00417] 根据方案19所述通用方法, 在本领域可理解的适当条件下, 采用相应的底物去甲基伊马替尼和HO₂C-LIN-ULM中间体 **SIAIS074020**制备得到化合物(**SIAIS074034**), 为白色固体, 32.4 mg, 收率57%, ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.57 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.99 (dd, *J* = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.53 – 7.37 (m, 5H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 4.69 – 4.28 (m, 8H), 4.02 – 3.76 (m, 4H), 3.63 – 3.61 (m, 2H), 2.52 – 2.37 (m, 5H), 2.34 – 2.17 (m, 6H), 2.13 – 1.99 (m, 2H), 1.60 (s, 4H), 1.32 – 1.30 (m, 12H), 1.03 (s, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₆₁H₇₆N₁₁O₆S⁺ [M + H]⁺, 1090.5695; 实测值, 1090.5593.

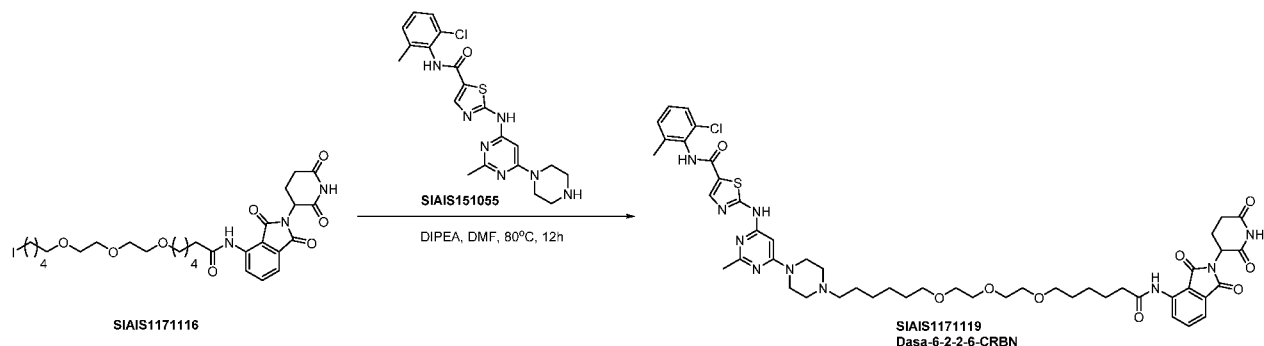
[00418] 比较实施例1: **N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((S)-3-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-2,2-二甲基-5-氧代-11,14,17-三氧杂-4-氮杂二十三烷-23-基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (SIAIS180138; Dasa-6-2-2-6-VHL)的制备**



方案20

[00419] 根据方案20, 将达沙替尼衍生物**SIAIS151055** (0.45 mmol, 1 equiv) 加入25 mL的蛋形瓶中, 随后加入无水DMF (2 mL), *N,N*-二异丙基乙胺 (2.25 mmol, 5 equiv) 和 NaI (0.90 mmol, 2 equiv), 室温搅拌下加入相应的氯代底物 (**SIAIS180114**) (0.90 mmol, 2 equiv), 加毕缓慢升温至80°C, 并搅拌过夜。LC-MS检测反应结束后, 反应液过滤, 滤液经HPLC制备分离(洗脱剂(v/v): 乙腈/(水+0.05% HCl) = 10% -100%), 旋去乙腈, 冻干后得到化合物(**SIAIS180138; Dasa-6-2-2-6-VHL**), 为白色固体, 2.7 mg, 收率9%。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.93 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.60 – 4.53 (m, 2H), 4.52 – 4.48 (m, 1H), 4.42 – 4.39 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.68 – 3.60 (m, 6H), 3.59 – 3.54 (m, 4H), 3.51 – 3.46 (m, 4H), 3.34 – 3.31 (m, 2H), 3.30 – 3.18 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.36 – 2.19 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.69 – 1.54 (m, 6H), 1.47 – 1.37 (m, 6H), 1.04 (s, 9H). HRMS (ESI) *m/z*: 计算值 C₅₈H₈₁ClN₁₁O₈S₂⁺ [M+H]⁺, 1158.5394; 实测值, 1158.3389.

[00420] 比较实施例2: **N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-(2-(2-((6-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-6-氧代己基)氧基)乙氧基)乙氧基)己基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺(SIAIS171119; Dasa-6-2-2-6-CRBN)的制备**



方案21

[00421] 根据方案21, 将达沙替尼衍生物**SIAIS151055** (9.7 mg, 0.022 mmol) 加入一个25 mL的蛋形瓶中, 随后加入无水DMF (1.5mL), N,N-二异丙基乙胺 (18.8 mg, 0.15 mmol), 室温搅拌下加入碘代底物 (**SIAIS171116**) (10 mg, 0.015 mmol), 加毕缓慢升温至80°C, 并搅拌过夜。LC-MS检测反应结束后, 反应液过滤, 滤液经HPLC制备分离(洗脱剂(v/v): 乙腈/(水+0.05% HCl) = 10% -100%), 旋去乙腈, 冻干后得最终化合物 (**SIAIS171119**; **Dasa-6-2-2-6-CRBN**), 为黄色固体, 2 mg, 收率14%。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.64 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.13 (dd, $J = 12.6, 5.5$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.66 – 3.44 (m, 14H), 3.31 – 3.29 (m, 4H), 3.23 – 3.19 (m, 2H), 2.92 – 2.83 (m, 1H), 2.78 – 2.68 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 1.90 – 1.73 (m, 4H), 1.70 – 1.62 (m, 4H), 1.52 – 1.36 (m, 6H)。HRMS (ESI) m/z : 计算值 $C_{49}H_{62}ClN_{10}O_9S^+ [M+H]^+$, 1001.4105; 实测值, 1001.4128。

[00422]

[00423] 生物活性检测实验

[00424] 实验试剂

试剂和抗体	生产厂商
RPMI1640	Gibco
胎牛血清	Gibco
Penicillin-Streptomycin (青霉素和链霉素)	Gibco
DMSO	Sigma-Aldrich
Dasatinib	Selleck
Cell counting Kit-8 (CCK-8) 细胞增殖-毒性检测试剂盒	Dojindo (日本同仁化学研究所)
MG-132	Merck Millipore

Carfilzomib (PR-171)	Selleck
Pierce Detergent Compatible Bradford Assay Kit (#23246)	Thermo Scientific
Western Blot Blocking Buffer (Fish Gelatin)	Takara
Immobilon western chemilum HRP substrate	Merck Millipore
c-Abl (#2862S)	Cell Signaling Technology
phospho-c-Abl (Y245) (#2861S)	
CRKL (#3182S)	
phospho- CRKL(#3181S)	
C-Kit(#3074S)	
phospho-CRKL (Y207) (#3181S)	
STAT5 (#9363S)	
phospho-STAT5 (Y694) (#4322S)	
β -Actin (13E5) (#5125S)	
Anti-rabbit IgG HRP-linked (#7074S)	

[00425] 实验细胞

BCR-ABL 阳性细胞-K562 细胞（人慢性髓系白血病细胞）购自美国模式培养物保藏所（American Type Culture Collection (ATCC)）；

BCR-ABL 阴性细胞：

U937细胞人单核细胞白血病细胞系购自美国模式培养物保藏所（American Type Culture Collection (ATCC)）；

HEK293细胞（人胚肾细胞）购自美国模式培养物保藏所（American Type Culture Collection (ATCC)）。

[00426] 实验方法

[00427] 细胞培养

[00428] 使用的细胞培养在含5% CO₂的37°C培养箱中。细胞完全培养基为RPMI 1640培养基中加入10% 胎牛血清，青霉素、链霉素终浓度为100U/mL。所有细胞实验前用支原体检测试剂盒检测为支原体阴性。

一. PROTAD化合物肿瘤细胞半数抑制浓度（IC₅₀）测定

[00429] 细胞以2000-5000个细胞/每孔的数量接种在含有100 μ L RPMI1640完全培养基中。将待测化学物从最高浓度10 μ M进行3倍梯度稀释，从高到低共设置10个浓度，然后取稀释好的本公开实施例PROTAD化合物100 μ L加入接种好的100 μ L细胞中，药物处理细

胞48小时后,按照CCK-8的试剂操作说明书进行细胞活性测定,阴性对照为DMSO,阳性对照为商品化的抑制剂。CCK-8处理2小时后,使用酶标仪测定O.D.450的值。本公开PROTAD化合物对细胞的生长抑制率计算公式为细胞抑制率%=(对照组O.D.值-实验组O.D.值)/对照组O.D.值*100%,进一步通过Prism Graphpad软件进行绘制抑制曲线和统计本公开化合物的IC₅₀。

[00430]结果显示:本公开中的PROTAD系列化合物可以显著抑制BCR-ABL阳性K562细胞的增殖(如表2所示),对其他非BCR-ABL驱动细胞株,如U937细胞或HEK293细胞没有明显增殖抑制作用,说明本公开PROTAD化合物具有显著的增殖抑制活性和很好的选择性。所有的实施例化合物的IC₅₀都低于100 nM。值得一提的是抑制剂Dasatinib的IC₅₀为0.4nM,我们设计合成的PROTAD化合物的IC₅₀最低达到了1.47nM,对肿瘤细胞生长抑制的效果达到了与母本药物Dasatinib极为接近的水平。

表2: CCK-8测定本公开实施例化合物对于肿瘤细胞增殖抑制活性的IC₅₀值。

化合物名称	增殖抑制活性(IC ₅₀ , nM)		
	K562 (BCR-ABL +)	U937 (BCR-ABL-)	HEK293 (BCR-ABL-)
Dasatinib (达沙替尼)	0.47	NA	NA
Bosutinib (伯舒替尼)	29.63	NA	
Imatinib (伊马替尼)	205.5	NA	NA
SIAIS171114	2.57	NA	NA
SIAIS151063	2.7	275.7	972.2
SIAIS151064	8.054	NA	NA
SIAIS151067	14.75	NA	NA
SIAIS151068	40.4	NA	NA
SIAIS151069	31.9	NA	NA
SIAIS151072	1.223	NA	NA
SIAIS172150	2.84	NA	NA
SIAIS184128	7	NA	NA
SIAIS151074	6.8	NA	NA
SIAIS151070	5.5	NA	NA
SIAIS151071	0.55	NA	NA
SIAIS151075	0.03	NA	NA
SIAIS151181	1.47	NA	NA
SIAIS184053	16.5	NA	NA
SIAIS164108	12.25	NA	NA
SIAIS164109	7.08	NA	NA
SIAIS164110	1.03	NA	NA
SIAIS184052	4.2	NA	NA
SIAIS180147	14.9	NA	NA
SIAIS151080	2240	NA	NA
SIAIS151076	670	NA	NA
SIAIS151077	3430	NA	NA
SIAIS151078	2160	NA	NA
SIAIS151079	1610	NA	NA
SIAIS151174	78	NA	NA
SIAIS151175	87	NA	3894
SIAIS151176	89	NA	NA
SIAIS151177	37.6	NA	NA
SIAIS151178	41.3	NA	NA

SIAIS151179	22.4	NA	NA
SIAIS151180	14.3	NA	NA
SIAIS164193	14.4	NA	NA
SIAIS164194	32.3	NA	NA
SIAIS184032	72	NA	NA
SIAIS164134	12	NA	NA
SIAIS164136	77.58	NA	NA
SIAIS151158	3133	NA	NA
SIAIS151159	4258	NA	NA
SIAIS151160	4646	NA	NA
SIAIS151161	7259	NA	NA
SIAIS151162	712.4	NA	NA
SIAIS151163	126.2	NA	NA
SIAIS151166	894	NA	NA
SIAIS151167	3654	NA	NA
SIAIS164136	77.58	NA	NA
SIAIS164104	811	NA	NA
SIAIS164105	459.3	NA	NA
SIAIS164106	438.2	NA	NA

注：NA：表示最高浓度10 μ M处理时未见有明显的增殖抑制作用。

二. PROTAD化合物对靶蛋白半数降解浓度 (DC₅₀) 测定

蛋白质免疫印迹 Western-blot测定

[00431] (1) 细胞种板：K562细胞加入24孔板中，细胞密度 3×10^5 /mL，总体积为1.5mL；本公开实施例PROTAD系列化合物和比较实施例化合物 (Dasa-6-2-2-6-VHL, Dasa-6-2-2-6-CRBN) 分别设置1nM、10nM、100nM、1 μ M、10 μ M 5个浓度梯度，同时设置加入DMSO和商品化母本抑制剂组 (Dasatinib (达沙替尼)、(Bosutinib (伯舒替尼))、(Imatinib (伊马替尼))) 作为阴性对照和阳性对照，药物处理16h后收集细胞于1.5mL EP管中，3000 rpm 离心3分钟，收集细胞沉淀后加入30 μ L PBS 悬细胞后再加入30ul的2 \times SDS 裂解液，金属浴100 $^{\circ}$ C，加热5分钟，然后冰上放置5分钟，10000 rpm 离心5分钟，吸取上清为提取的细胞总蛋白。用Bradford 法测定蛋白浓度，每个样品等浓度后，加入溴酚蓝作为上样指示剂；

[00432] (2) 电泳：在Bio Rad电泳仪中开始时，电压80V 电泳，当染料进入分离胶后，电压调成120V；

[00433] (3) 转膜：裁剪相应大小的滤纸和硝酸纤维素膜 (NC膜)；滤纸和NC膜均在转移电泳缓冲液中浸透。按“滤纸-凝胶-NC膜-滤纸”的顺序装置好放入电泳槽中转膜；恒压100V，1.5 h；之后抗体孵育和显影等操作按照Cell Signaling Technology的抗体说明书进行。

[00434] 结果如表3 所示：采用Western-blot检测了本公开PROTAD系列化合物处理后的K562细胞16小时后的BCR-ABL以及c-ABL蛋白的表达，免疫蛋白印记实验表明：(1) 本公开的PROTAD系列化合物 (即所述降解剂) 能够诱导BCR-ABL和c-ABL蛋白的降解，

并且这种降解作用呈剂量依赖性。而商品化母本抑制剂仅是抑制了BCR-ABL的酪氨酸激酶的活性，而不像本公开的降解剂那样可以将靶蛋白BCR-ABL降解。（2）本公开设计合成的Dasa-Lin-VHL体系化合物是首次报道可以有效降解BCR-ABL以及c-ABL蛋白，而比较实施例1的Dasa-6-2-2-6-VHL化合物并不能降解BCR-ABL蛋白；（3）本公开设计合成的Dasa-Lin-CRBN体系化合物降解活性优于报道的比较实施例化合物Dasa-6-2-2-6-CRBN。所有原始blotting结果见图1。

表3 本公开实施例PROTAD化合物对BCR-ABL蛋白和c-ABL蛋白的降解结果。

化合物名称	BCR-ABL(DC ₅₀ , nM)	c-ABL(DC ₅₀ , nM)
Dasatinib (达沙替尼)	NA	NA
Bosutinib (伯舒替尼)	NA	NA
Imatinib (伊马替尼)	NA	NA
SIAIS171114	10-100	10-100
SIAIS151063	1-10	1-10
SIAIS151064	1-10	10-100
SIAIS151067	1-10	10-100
SIAIS151068	1-10	10-100
SIAIS151069	1-10	10-100
SIAIS151072	<1	1-10
SIAIS172150	10-100	10-100
SIAIS184128	1-10	1-10
SIAIS151070	1-10	1-10
SIAIS151071	<1	1-10
SIAIS151075	1-10	1-10
SIAIS151181	1-10	1-10
SIAIS184053	10-100	10-100
SIAIS164108	10-100	10-100
SIAIS164109	100-1000	100-1000
SIAIS164110	10-100	10-100
SIAIS184052	1-10	10-100
SIAIS151078	100-1000	>1000
SIAIS151174	100-1000	100-1000
SIAIS151175	10-100	100-1000
SIAIS151176	10-100	100-1000
SIAIS151177	1-10	10-100
SIAIS151178	1-10	10-100
SIAIS151179	10-100	100-1000
SIAIS151180	1-10	10-100
SIAIS151158	10-100	10-100
SIAIS151159	10-100	10-100
SIAIS151160	10-100	10-100
SIAIS151161	100-1000	100-1000
SIAIS151164	10-100	10-100
SIAIS151162	10-100	10-100
SIAIS151163	10-100	10-100
SIAIS151166	10-100	10-100
SIAIS151167	10-100	10-100
SIAIS164136	1-10	1-10
SIAIS164105	10-100	10-100
SIAIS1197039	1000-1000	1000-1000
SIAIS074031	100-1000	100-1000

注：NA：表示最高浓度10 μ M处理时未见明显降解。

三. PROTAD化合物SIAIS151178对BCR-ABL耐药突变体的降解活性

[00435] 临床Ph⁺ CML患者在使用TKI 抑制剂时常面临的问题是获得性耐药，BCR-ABL激酶区点突变是导致耐药的主要原因。基于此，我们研究本公开实施例PROTAD化合物对临床BCR-ABLTKI耐药相关的BCR-ABL突变体的降解情况。我们先以Dasa-Lin-VHL体系化合物SIAIS151178为代表性化合物，检测其对BCR-ABL系列突变体的降解活性。

[00436] (1) BCR-ABL突变体稳转株建立：将BCR-ABL目的片段克隆到逆转录病毒载体PMIGR1中，进而利用Stratagene-QuikChange® Site-Directed Mutagenesis Kit 获得PMIGR1-BCR-ABL-G250E/E255K/V299L/F317L/F317V/T315I/T315A等突变体形式，利用逆转录病毒感染体系在U937细胞上建立稳定表达BCR-ABL野生型及突变体的细胞株

[00437] (2) 细胞种板：将建立好的上述细胞加入24孔板中，细胞密度3 \times 10⁵/mL，总体积为1.5mL；本公开实施例PROTAD化合物SIAIS151178分别设置10nM、100nM、1 μ M、10 μ M等浓度梯度，同时设置小分子抑制剂处理组Dasatinib（达沙替尼）作为对照，药物的处理24h后收集细胞于1.5mL EP管中，3000 rpm 离心3分钟，收集细胞沉淀后加入30 μ L PBS 悬细胞后再加入30ul的2 \times SDS 裂解液，金属浴100 $^{\circ}$ C，收集的样品接下来完成western blotting 检测本公开化合物SIAIS151178对BCR-ABL 耐药突变的影响

[00438] 我们使用U937细胞外源检测Dasa-Lin-VHL体系PROTAD小分子SIAIS151178对各种临床耐药相关的BCR-ABL突变体的降解情况（图2），结果表明本公开设计合成的Dasa-Lin-VHL体系化合物SIAIS151178可剂量依赖性显著降解BCR-ABL-G250E/V299L/F317L/F317V等突变体形式。

四. PROTAD化合物对BCR-ABL+K562细胞移植瘤小鼠模型的影响

[00439] 除在体外使用K562细胞株对本公开PROTAD系列化合物进行了初步筛选外，我们同样在体内水平利用K562细胞移植瘤模型对本公开PROTAD化合物抑制肿瘤的活性进行研究。我们同样先以Dasa-Lin-VHL体系化合物SIAIS151178为代表性化合物开展体内抗BCR-ABL阳性白血病活性研究。

[00440] (1) K562-Luc细胞建立：将荧光素酶luciferase目的片段克隆到慢病毒载体Plenti-IRES-ZSGREEN载体中，利用慢病毒感染体系在K562细胞上建立稳定表达报告基因luciferase的K562-Luc细胞株。

[00441] (2) BCR-ABL+K562细胞小鼠移植瘤模型：将5 \times 10⁶ K562-Luc细胞接种于免疫缺陷NOD-SCID小鼠皮下，2周后待小鼠肿瘤体积接近200mm³，将小鼠随机分组，实验设计分为5组。Vehicle（溶媒）处理组，本公开设计合成的Dasa-Lin-VHL体系化合物SIAIS151178三个剂量处理组（5,15,45mg/kg），抑制剂Dasatinib处理组，给药2周，期间定期测量小鼠荷瘤大小及体重改变。给药2周后同时利用小鼠活体成像观察小鼠荷瘤情况。随后停止给药，观察肿瘤复发情况。

[00442] 体内实验（见图3）表明Dasa-Lin-VHL体系PROTAD小分子SIAIS151178可剂量依赖性的抑制K562细胞移植瘤的生长，且15mg/kg剂量浓度能够引起肿瘤消退。给药期间观察SIAIS151178对小鼠体重没有明显影响，也未发现明显的毒副作用，说明该PROTAD小分子体内呈现出很好的抗肿瘤活性和安全性。

五. PROTAD化合物体内水平对BCR-ABL蛋白的降解活性

[00443] 我们进一步对本公开PROTAD化合物是否能在体内水平引起BCR-ABL蛋白降解进行研究。我们仍然以Dasa-Lin-VHL体系化合物SIAIS151178为代表性化合物，发现SIAIS151178在小鼠水平同样可以剂量依赖性降解BCR-ABL和C-ABL蛋白，并显著抑制BCR-ABL信号通路活性（结果见图4）。

[00444] 综上所述，使用K562细胞株对本公开PROTAD系列化合物进行了初步筛选。结果显示：（1）本公开PROTAD系列化合物可以显著抑制BCR-ABL阳性细胞株的增殖，对非BCR-ABL驱动的细胞株无明显抑制活性，呈现很好的增殖抑制活性和选择性。（2）本公开设计合成的Dasa-Lin-VHL体系化合物是首次报道，可以有效降解BCR-ABL以及c-ABL蛋白，而比较实施例1的Dasa-6-2-2-6-VHL化合物并不能降解BCR-ABL蛋白；并且以本公开设计合成的Dasa-Lin-VHL体系化合物SIAIS151178为例，SIAIS151178体外细胞水平可以降解野生型BCR-ABL以及一些临床相关的突变体蛋白，体内小鼠移植瘤模型上可以降解BCR-ABL，抑制BCR-ABL信号通路，并显著抑制肿瘤生长。（3）本公开设计合成的Dasa-Lin-CRBN体系化合物降解BCR-ABL活性优于报道的比较实施例化合物Dasa-6-2-2-6-CRBN。（4）以本公开设计合成的Dasa-Lin-VHL体系化合物SIAIS151178为例，SIAIS151178还可以降解其他酪氨酸激酶受体，如SRC蛋白激酶，KIT，以及PDGFR等，对于这些靶点相关的肿瘤的治疗也有潜在价值。

[00445] 虽然BCR-ABL抑制剂的临床应用极大改善了Ph⁺CML患者的预后，但依然面临两个主要问题：病人需要长期服药，带来很大的经济负担的同时也面临获得性耐药的问题。TKI 虽然可以诱导CML白血病细胞凋亡，但不能杀伤CML白血病起始细胞，研究表明BCR-ABL除发挥激酶功能外，还可以作为scaffold protein 募集蛋白复合物发挥支架蛋白功能，由此knock-down BCR-ABL蛋白具有治疗学意义。理论上，本公开PROTAD化合物可以降解BCR-ABL蛋白，从某种程度上可能清除白血病干细胞，延缓耐药的发生，同时也可以降解与耐药相关的突变体形式，对解决临床存在的TKI停药复发和耐药性问题有着重大的意义。此项研究对费城染色体阳性的白血病以及其它实体瘤患者提供了一种新的治疗策略。

[参考文献]

1. Nowell, P.C., *The minute chromosome (Phl) in chronic granulocytic leukemia*. Blut, 1962. 8: p. 65-6.

2. Rowley, J.D., *Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining*. Nature, 1973. **243**(5405): p. 290-3.
3. Kurzrock, R., et al., *Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics*. Ann Intern Med, 2003. **138**(10): p. 819-30.
4. Kantarjian, H., et al., *Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia*. N Engl J Med, 2002. **346**(9): p. 645-52.
5. Mauro, M.J. and B.J. Druker, *STI571: targeting BCR-ABL as therapy for CML*. Oncologist, 2001. **6**(3): p. 233-8.
6. Leoni, V. and A. Biondi, *Tyrosine kinase inhibitors in BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia*. Haematologica, 2015. **100**(3): p. 295-9.
7. Buchdunger, E., A. Matter, and B.J. Druker, *Bcr-Abl inhibition as a modality of CML therapeutics*. Biochim Biophys Acta, 2001. **1551**(1): p. M11-8.
8. O'Hare, T., C.A. Eide, and M.W. Deininger, *Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia*. Blood, 2007. **110**(7): p. 2242-9.
9. Quintas-Cardama, A., et al., *Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure*. Blood, 2007. **109**(2): p. 497-9.
10. Kantarjian, H.M., et al., *Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance*. Blood, 2007. **110**(10): p. 3540-6.
11. Cortes, J., *Bosutinib in the treatment of chronic myelogenous leukemia*. Clin Adv Hematol Oncol, 2012. **10**(11): p. 736-7.
12. Li, S., *Src-family kinases in the development and therapy of Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia*. Leuk Lymphoma, 2008. **49**(1): p. 19-26.
13. Araujo, J. and C. Logothetis, *Dasatinib: a potent SRC inhibitor in clinical development for the treatment of solid tumors*. Cancer Treat Rev, 2010. **36**(6): p. 492-500.
14. Daud, A.I., et al., *Phase I study of bosutinib, a src/abl tyrosine kinase inhibitor, administered to patients with advanced solid tumors*. Clin Cancer Res, 2012. **18**(4): p. 1092-100.
15. Poch Martell, M., et al., *Ponatinib in the therapy of chronic myeloid leukemia*. Expert Rev Hematol, 2016. **9**(10): p. 923-32.

16. Konig, H., et al., *Enhanced BCR-ABL kinase inhibition does not result in increased inhibition of downstream signaling pathways or increased growth suppression in CML progenitors*. *Leukemia*, 2008. **22**(4): p. 748-55.
17. Ichim, C.V., *Kinase-independent mechanisms of resistance of leukemia stem cells to tyrosine kinase inhibitors*. *Stem Cells Transl Med*, 2014. **3**(4): p. 405-15.
18. Komander, D. and M. Rape, *The ubiquitin code*. *Annu Rev Biochem*, 2012. **81**: p. 203-29.
19. Sakamoto, K.M., *Protacs for treatment of cancer*. *Pediatr Res*, 2010. **67**(5): p. 505-8.
20. Lu, J., et al., *Hijacking the E3 Ubiquitin Ligase Cereblon to Efficiently Target BRD4*. *Chem Biol*, 2015. **22**(6): p. 755-63.
21. Bondeson, D.P., et al., *Catalytic in vivo protein knockdown by small-molecule PROTACs*. *Nat Chem Biol*, 2015. **11**(8): p. 611-7.
22. Itoh, Y., et al., *Development of target protein-selective degradation inducer for protein knockdown*. *Bioorg Med Chem*, 2011. **19**(10): p. 3229-41.
23. Lai, A.C., et al., *Modular PROTAC Design for the Degradation of Oncogenic BCR-ABL*. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016. **55**(2): p. 807-10.

权利要求书

1. 一种式(I)化合物:



式(I)

其中BCR-ABL-TKIs通过基团A共价连接LIN, 以及ULM共价连接LIN;

其中BCR-ABL-TKIs是BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂或者其具有相同功能的类似物;

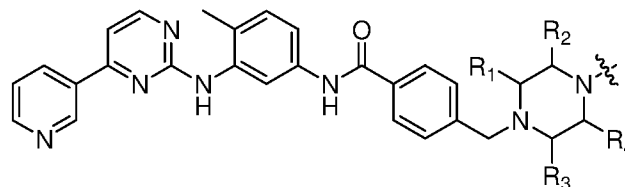
LIN是连接基团, 其是直链或支链的亚烷基链, 其中所述直链或支链的亚烷基链可选地被一或多个-O-、-CONH-、-NHCO-、-NH-、亚炔基、亚烯基、亚环烷基、亚芳基、亚杂环基或亚杂芳基或它们的任意组合中断一或多次, 其中所述直链或支链的亚烷基链可选地被一或多个取代基取代;

ULM是具有泛素化功能的VHL或CRBN蛋白酶小分子配体; 以及

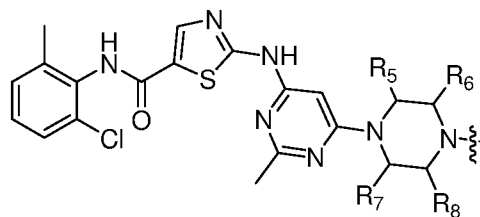
基团A为-CO-;

或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物。

2. 如权利要求1所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物, 其中所述BCR-ABL-TKIs表示由以下通式所表示的化合物部分:

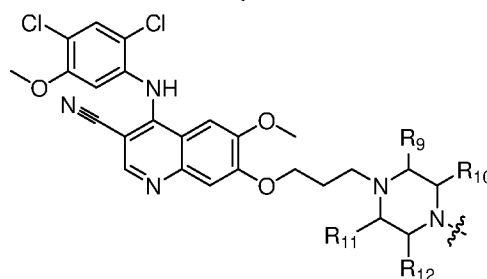


式 (Ia)



式 (Ib)

或



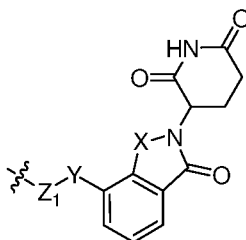
;

式 (Ic)

其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 分别独立地表示烷基或H。

3. 如权利要求2所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物, 其中所述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 分别独立地表示直链或支链 C_{1-10} 烷基或H。

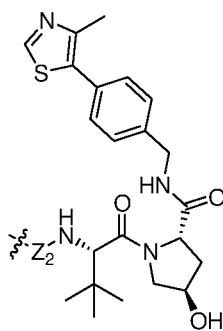
4. 如权利要求1-3中任一项所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物, 其中所述ULM表示以下式(II)结构:



式 (II) ;

其中X表示- CH_2 -或- CO -, Y表示- CH_2 -、- NH -或- O -, 以及 Z_1 表示- CO -或 Z_1 不存在。

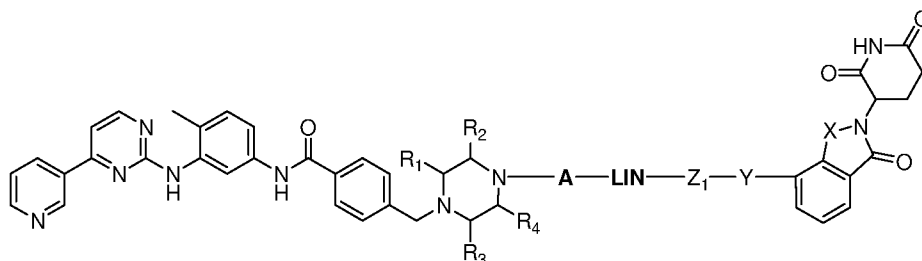
5. 如权利要求1-3中任一项所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物, 其中所述ULM表示以下式(III)结构:



式 (III) ;

其中 Z_2 表示- CO -或不存在。

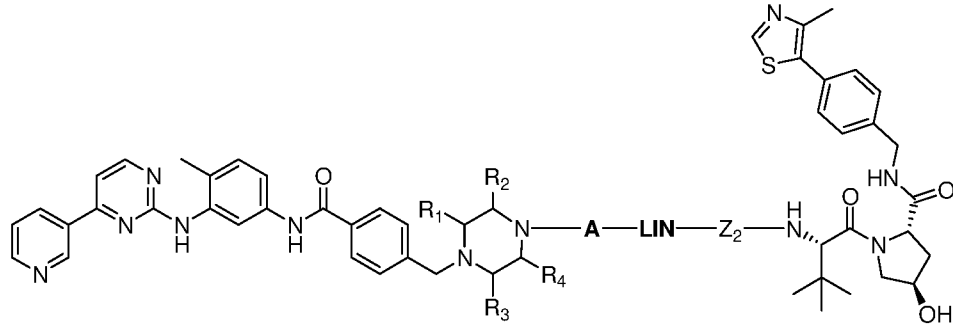
6. 如权利要求4所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物, 其中所述式(I)化合物亦是式(IV)化合物:



式 (IV)

其中, 基团A、LIN、X、Y、Z₁、R₁、R₂、R₃、R₄如在权利要求4中所定义。

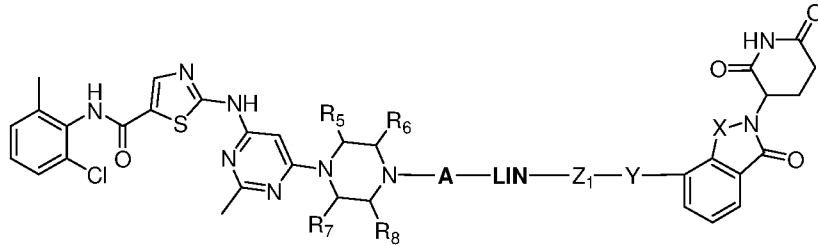
7. 如权利要求5所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物, 其中所述式(I)化合物亦是式(V)化合物:



式 (V)

其中, 基团A、LIN、Z₂、R₁、R₂、R₃、R₄如在权利要求5中所定义。

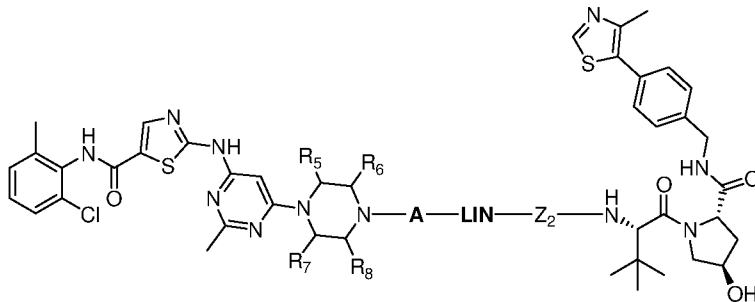
8. 如权利要求4所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物, 其中所述式(I)化合物亦是式(VI)化合物:



式 (VI)

其中, 基团A、LIN、X、Y、Z₁、R₅、R₆、R₇、R₈如在权利要求4中所定义。

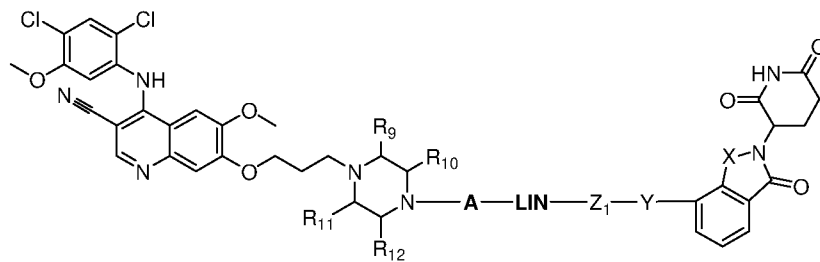
9. 如权利要求5所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物, 其中所述式(I)化合物亦是式(VII)化合物:



式 (VII)

其中, 基团A、LIN、Z₂、R₅、R₆、R₇、R₈如在权利要求5中所定义。

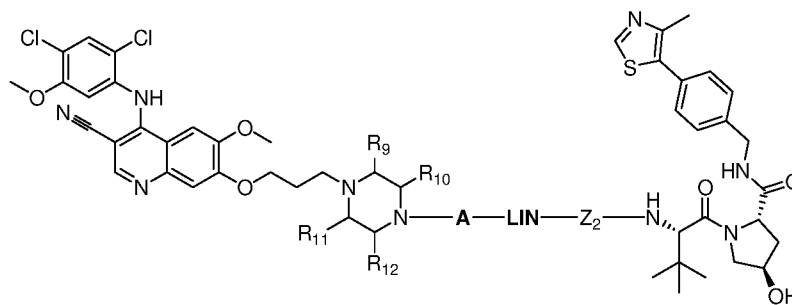
10. 如权利要求4所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物，其中所述式(I)化合物亦是式(VIII)化合物：



式(VIII)

其中，基团A、LIN、X、Y、Z₁、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂如在权利要求4中所定义。

11. 如权利要求5所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物，其中所述式(I)化合物亦是式(IX)化合物：



式(IX)

其中，基团A、LIN、Z₂、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂如在权利要求5中所定义。

12. 如权利要求1至11中任一项所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物，其中所述LIN表示：直链或支链的C₁-C₃₀亚烷基链、-(CH₂)_{n1}-、-(O(CH₂)_{n2})_{m1}-、-(CH₂)_{n1}-(O(CH₂)_{n2})_{m1}-O-(CH₂)_{n3}-、-(CR₁₃R₁₄)_{n1}-(O(CR₁₅R₁₆)_{n2})_{m1}-、-(CR₁₇R₁₈)_{n1}-(O(CR₁₉R₂₀)_{n2})_{m1}-O-(CR₂₁R₂₂)_{n3}-、-(CH₂)_{n1}-(CONH-(CH₂)_{n2})_{m1}-、-(CH₂)_{n1}-(CONH-(CH₂)_{n2})_{m1}-O-(CH₂)_{n3}-、-(CH₂)_{n1}-(O(CH₂)_{n2})_{m1}-O-(CH₂)_{n3}-CONH-(CH₂)_{n4}-、-(O(CH₂)_{n5})_{m2}-O-(CH₂)_{n6}-、-(CR₂₃R₂₄)_{n1}-(O(CR₂₅R₂₆)_{n2})_{m1}-O-(CR₂₇R₂₈)_{n3}-CONH-(CR₂₉R₃₀)_{n4}-、-(O(CR₃₁R₃₂)_{n5})_{m2}-O-(CR₃₃R₃₄)_{n6}-、-(CR₃₅R₃₆)_{n1}-CONH-(O(CR₃₇R₃₈)_{n2})_{m1}-、-(CH₂)_{n1}-NHCO-(CH₂)_{n2}-、-(CH₂)_{n1}-(NHCO-(CH₂)_{n2})_{m1}-、-(CH₂)_{n1}-(NHCO-(CH₂)_{n2})_{m1}-O-(CH₂)_{n3}-、由一或多个亚炔基、亚烯基、亚环烷基、亚芳基、亚杂环基或亚杂芳基或它们的任意组合中断一或多次的直链或支链的亚烷基链、或其碳链被一或多个亚芳基或亚杂环基或亚杂芳基或它们的任意组合中断一或多次的-(CH₂)_{n1}-(O(CH₂)_{n2})_{m1}-；

R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈分别独立地表示H、直链或支链

的C₁-C₁₀烷基或C₃-C₁₀环烷基，其中在相同的所述LIN中时，R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄，或R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈不同时为H；

n1、n2、n3、n4、n5、n6、m1、m2分别独立地表示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20的整数。

13. 如权利要求12所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物，其中所述LIN表示：

-CH₂O(CH₂)₂OCH₂-;
 -CH₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₃O(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₃O(CH₂)₂O(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₃O(CH₂)₃-;
 -(CH₂)₂O(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂O(CH₂)₂OCH₂-;
 -(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₃-;
 -(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₃-;
 -(CH₂)₅O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₅-;
 -(CH₂)₅O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₆-;
 -(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₃-;
 -(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₃O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂-; 或
 -(CH₂)₃O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₂O(CH₂)₃-。

14. 如权利要求12所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物，其中所述LIN表示：

-CH₂-; -(CH₂)₂-; -(CH₂)₃-; -(CH₂)₄-; -(CH₂)₅-; -(CH₂)₆-; -(CH₂)₇-; -(CH₂)₈-; -(CH₂)₉-; -(CH₂)₁₀-; -(CH₂)₁₁-; -(CH₂)₁₂-; -(CH₂)₁₃-; -(CH₂)₁₄-; -(CH₂)₁₅-; -(CH₂)₁₆-; -(CH₂)₁₇-; -(CH₂)₁₈-; -(CH₂)₁₉-; 或-(CH₂)₂₀-。

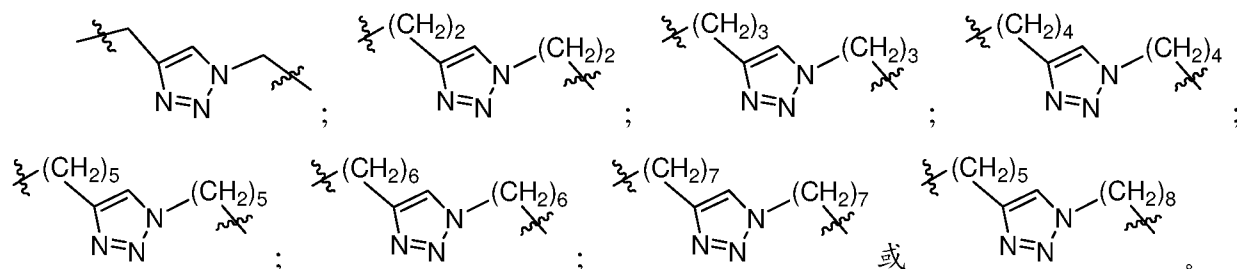
15. 如权利要求1所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物, 其中所述取代基选自羟基、氨基、巯基和卤素。

16. 如权利要求15所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物, 其中所述LIN是由一或多个选自羟基、氨基、巯基、卤素或其组合的取代基取代的直链或支链的C₁-C₂₀亚烷基链。

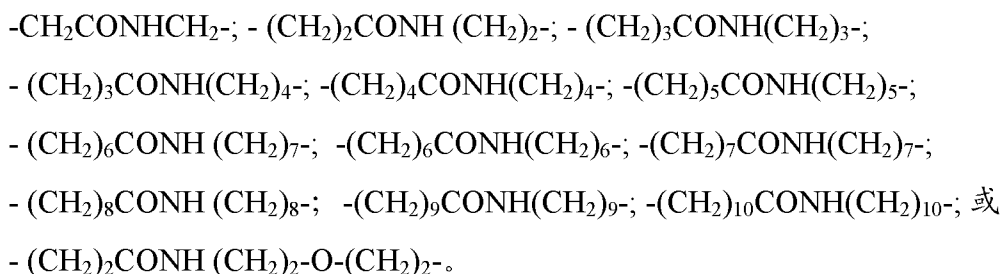
17. 如权利要求12所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物, 其中所述LIN表示: $-(\text{CH}_2)_{n1}$ -三唑基- $(\text{CH}_2)_{n2}$ -、 $-(\text{CH}_2)_{n1}$ - $(\text{O}(\text{CH}_2)_{n2})_{m1}$ - $\text{O}(\text{CH}_2)_{n3}$ -三唑基- $(\text{CH}_2)_{n4}$ - $(\text{O}(\text{CH}_2)_{n5})_{m2}$ - $\text{O}(\text{CH}_2)_{n6}$ -、 $-(\text{CH}_2)_{n1}$ -三唑基- $(\text{CH}_2)_{n2}$ - $(\text{O}(\text{CH}_2)_{n3})_{m1}$ - $\text{O}(\text{CH}_2)_{n4}$ -或 $-(\text{CH}_2)_{n1}$ - $(\text{O}(\text{CH}_2)_{n2})_{m1}$ - $\text{O}(\text{CH}_2)_{n3}$ -三唑基- $(\text{CH}_2)_{n4}$ -; 以及

$n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 、 $n6$ 、 $m1$ 、 $m2$ 分别独立地表示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20的整数。

18. 如权利要求17所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物, 其中所述LIN表示:



19. 如权利要求12所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物, 其中所述LIN表示:



20. 如权利要求12所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物, 其中所述LIN是 $-(\text{CH}_2)_{n1}$ -NHCO- $(\text{CH}_2)_{n2}$ - , 其中 $n1$ 、 $n2$ 分别独立地表示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20的整数。

21. 如权利要求20所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物, 其中所述LIN是 $-(\text{CH}_2)_4$ NHCO $(\text{CH}_2)_8-$ 。

22. 如权利要求12所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物，其中所述LIN是 $-(CH_2)_{n1}-CH=CH-(CH_2)_{n2}-$ ，其中 $n1$ 、 $n2$ 分别独立地表示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20的整数。

23. 如权利要求12所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物，其中所述LIN是 $-(CH_2)_{n1}-C\equiv C-(CH_2)_{n2}-$ 或 $-(CH_2)_{n1}-C\equiv C-C\equiv C-(CH_2)_{n2}-$ ，其中 $n1$ 、 $n2$ 分别独立地表示1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20的整数。

24. 如权利要求1所述的式(I)化合物或其盐、对映异构体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物，其选自：

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(((6-(4-(6-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-6-氧代己基)氧基)乙氧基)乙氧基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺；

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(((6-(4-(6-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)氧基)乙氧基)乙氧基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺；

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(((6-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺；

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(((6-(4-(3-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺；

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(((6-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺；

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(((6-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺；

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(((6-(4-(3-(2-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)丙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺；

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(((6-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺；

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(((6-(4-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺；

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(16-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)-4,7,10,13-四氧杂十六烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基乙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(7-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)庚酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(9-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)壬酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-6-氧代己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-7-氧代庚酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-8-氧代辛酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-((2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-((2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3-氧代丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-6-氧代己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-7-氧代庚酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-8-氧代辛酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(9-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-9-氧代壬酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(10-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-10-氧代癸酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(11-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-11-氧代十一烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(8-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)庚酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((S)-3-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧基)-2,2-二甲基-5-氧代-11,14,17-三氧杂-4-氮杂二十三烷-23-酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((S)-3-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧基)-2,2-二甲基-11,14,17-三氧杂-4-氮杂二十三烷-23-酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((S)-15-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧基)-16,16-二甲基-13-氧代-4,7,10-三氧杂-14-十七烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((S)-18-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧基)-19,19-二甲基-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂-17-氮杂二十烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-((S)-21-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧基)-22,22-二甲基-19-氧代-4,7,10,13,16-五氧杂-20-氮杂二十三烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(3-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)丙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-((S)-15-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-16,16-二甲基-4,7,10-三氧杂-14-十七烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-((S)-18-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-19,19-二甲基-4,7,10,13-四氧杂-17-氮杂二十烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-(4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-(5-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-(6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧代己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-(6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-(7-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-7-氧代庚酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-(7-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-(8-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-8-氧代辛酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-(8-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-(9-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-9-氧代壬酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-(9-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)壬酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-(10-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-10-氧代癸酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-(11-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-11-氧代十一烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-(12-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-12-氧代十二烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-(13-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-13-氧代十三烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-(14-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-14-氧代十四烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-(15-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-15-氧代十五烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-(15-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)十五烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苄基)-2-((6-(4-(16-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-16-氧代十六烷酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N1-(5-(4-(6-((5-((2-氯-6-甲基苯基)氨基甲酰基)噻唑-2-基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)-N10-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)癸二酰胺;

N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(4-(1-(4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-4-氧代丁基)-1H-1,2,3-噻唑-4-基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺;

6-(2-(2-((6-(4-(3-((3-氟基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氧基)乙氧基)乙氧基)-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)己酰胺;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(6-(2-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氨基)己基)氧基)乙氧基)乙氧基)己酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(2-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)丙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(2-(2-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异喹啉-4-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异喹啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(16-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异喹啉-4-基)-4,7,10,13-四氧杂十六烷酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异喹啉-4-基)氧基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异喹啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异喹啉-4-基)氨基乙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异喹啉-4-基)氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异喹啉-4-基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异喹啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异喹啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异喹啉-4-基)氧基)丁酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异喹啉-4-基)戊酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异喹啉-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异喹啉-4-基)氧基)戊酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)己酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(9-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)壬酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氧基)辛酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-N-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氨基)乙基)-4-氧代丁酰胺;

3-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)-3-氧代丙酰胺;

4-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)-4-氧代丁酰胺;

5-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)-5-氧代戊酰胺;

6-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)-6-氧代己酰胺;

7-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)-7-氧代庚酰胺;

8-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)-8-氧代辛酰胺;

9-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)-9-氧代壬酰胺;

10-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)-10-氧代癸酰胺;

11-(4-(3-((3-氟基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)-11-氧代十二烷酰胺;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(9-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)壬酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)丁酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)戊酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)己酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)庚酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)辛酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(9-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)壬酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(8-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)辛酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(9-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)壬酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)丁酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)丙氧基)丁酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-7-(3-(4-(2-(2-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)丙氧基)乙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-3-甲腈;

(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(3-((3-氟基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-4,22-二氧代-10,13,16-三氧杂-3-氮杂二十二烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(3-((3-氟基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-22-氧代-10,13,16-三氧杂-3-氮杂二十二烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(3-((3-氟基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(3-(4-(3-((3-氟基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-((3-(2-(3-(4-(3-((3-氟基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-16-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-4,16-二氧代-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-16-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-16-氧代-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-19-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-4,19-二氧代-7,10,13,16-四氧杂-3-氮杂十九烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-4,22-二氧代-7,10,13,16,19-五氧杂-3-氮杂二十二烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-((6-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(7-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-((7-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-((8-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(9-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-9-氧代壬酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(10-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-10-氧代癸酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一烷酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-((11-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一烷基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(14-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-14-氧代十四烷酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(16-(4-(3-((3-氰基-4-((2,4-二氯-5-甲氧基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-16-氧代十六烷酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

4-((4-(6-(2-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-6-氧代己基)氧基)乙氧基)乙氧基)己酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺;

4-((4-(6-(2-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)氧基)乙氧基)乙氧基)己酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺;

4-((4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺;

4-((4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺;

4-((4-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺;

4-((4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺;

4-((4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺;

4-((4-(3-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺;

4-((4-(3-(2-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)丙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺;

4-((4-(3-(2-(2-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺;

4-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺;

4-((4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺;

4-((4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺;

4-((4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺;

4-((4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺;

4-((4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)苯甲酰胺;

- 4-((4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苄基)苯甲酰胺;
- 4-((4-(5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)戊酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苄基)苯甲酰胺;
- 4-((4-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)己酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苄基)苯甲酰胺;
- 4-((4-(7-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)庚酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苄基)苯甲酰胺;
- 4-((4-(8-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)辛酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苄基)苯甲酰胺;
- 4-((4-(9-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)壬酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苄基)苯甲酰胺;
- 4-((4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苄基)苯甲酰胺;
- 4-((4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苄基)苯甲酰胺;
- 4-((4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-6-氧代己酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苄基)苯甲酰胺;
- 4-((4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-7-氧代庚酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苄基)苯甲酰胺;
- 4-((4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-8-氧代辛酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苄基)苯甲酰胺;
- 4-((4-(9-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-9-氧代壬酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苄基)苯甲酰胺;
- 4-((4-(10-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-10-氧代癸酰基)哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苄基)苯甲酰胺;
- (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苄基)氨基)甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-4,22-二氧代-10,13,16-三氧杂-3-氮杂二十二烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-22-氧代-10,13,16-三氧杂-3-氮杂二十二烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(2-(2-(2-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(3-(2-(3-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-((3-(2-(3-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙基)氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-16-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-4,16-二氧代-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-19-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-4,19-二氧代-7,10,13,16-四氧杂-3-氮杂十九烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-4,22-二氧代-7,10,13,16,19-五氧杂-3-氮杂二十二烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(4-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(5-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(6-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(7-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(8-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(9-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-9-氧代壬酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(10-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-10-氧代癸酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(11-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一烷酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(14-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-14-氧代十四烷酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-(16-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-16-氧代十六烷酰氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-((7-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺;

(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-((8-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺; 和

(2S,4R)-1-((S)-3,3-二甲基-2-((9-(4-(4-((4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酰基)苄基)哌嗪-1-基)-9-氧代壬基)氨基)丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。

25. 一种医药组合物，其包含如权利要求1至24中任一项所述的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐，及至少一种医药学上可接受的载体。

26. 如权利要求25所述的医药组合物，进一步包括至少一种额外的治疗或预防癌症的药物。

27. 如权利要求1至24中任一项所述的式(I)化合物，或其医药学上可接受的盐，其是用作药剂。

28. 如权利要求1至24中任一项所述的式(I)化合物，或其医药学上可接受的盐，其用于预防及/或治疗癌症。

29. 如权利要求28所述的式(I)化合物，或其医药学上可接受的盐，其中所述癌症选自： Ph^+ 慢性粒细胞白血病； Ph^+ 急性淋巴细胞性白血病；PDGFR基因重排相关的骨髓增生异常综合症/骨髓增殖性疾病；侵袭性系统性肥大细胞增生症；高嗜酸性细胞增多综合症；慢性嗜酸性粒细胞白血病；隆突性皮肤纤维肉瘤；和 Kit^+ 胃肠道间质瘤。

30. 如权利要求29所述的式(I)化合物，或其医药学上可接受的盐，其中所述 Ph^+ 慢性粒细胞白血病处于慢性期、加速期或急变期。

31. 一种如权利要求1至24中任一项所述的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐的用途，其用于制备用以预防及/或治疗癌症的药剂。

32. 如权利要求31所述的用途，所述癌症选自由以下组成的群： Ph^+ 慢性粒细胞白血病； Ph^+ 急性淋巴细胞性白血病；PDGFR基因重排相关的骨髓增生异常综合症/骨髓增殖性疾病；侵袭性系统性肥大细胞增生症；高嗜酸性细胞增多综合症；慢性嗜酸性粒细胞白血病；隆突性皮肤纤维肉瘤；和 Kit^+ 胃肠道间质瘤。

33. 如权利要求32所述的用途，其中所述 Ph^+ 慢性粒细胞白血病处于慢性期、加速期或急变期。

34. 治疗或预防癌症的方法，其包括向受试者施用治疗有效量的如权利要求2至24中任一项所述的式(I)化合物，或其医药学上可接受的盐，或如权利要求25或26所述的药物组合物。

35. 如权利要求34所述的方法，其中所述癌症选自： Ph^+ 慢性粒细胞白血病； Ph^+ 急性淋巴细胞性白血病；PDGFR基因重排相关的骨髓增生异常综合症/骨髓增殖性疾病；侵袭性系统性肥大细胞增生症；高嗜酸性细胞增多综合症；慢性嗜酸性粒细胞白血病；隆突性皮肤纤维肉瘤；和 Kit^+ 胃肠道间质瘤。

36. 如权利要求35所述的方法，其中所述 Ph^+ 慢性粒细胞白血病处于慢性期、加速期或急变期。

37. 如权利要求34-36中任一项所述的方法，其中通过至少一种选自鼻腔给药、吸入给药、局部给药、口服给药、口腔粘膜给药、直肠给药、胸膜腔给药、腹膜给药、阴道给药、肌内给药、皮下给药、经皮给药、硬膜外腔给药、鞘内给药和静脉给药的给药方式施用至所述受试者。

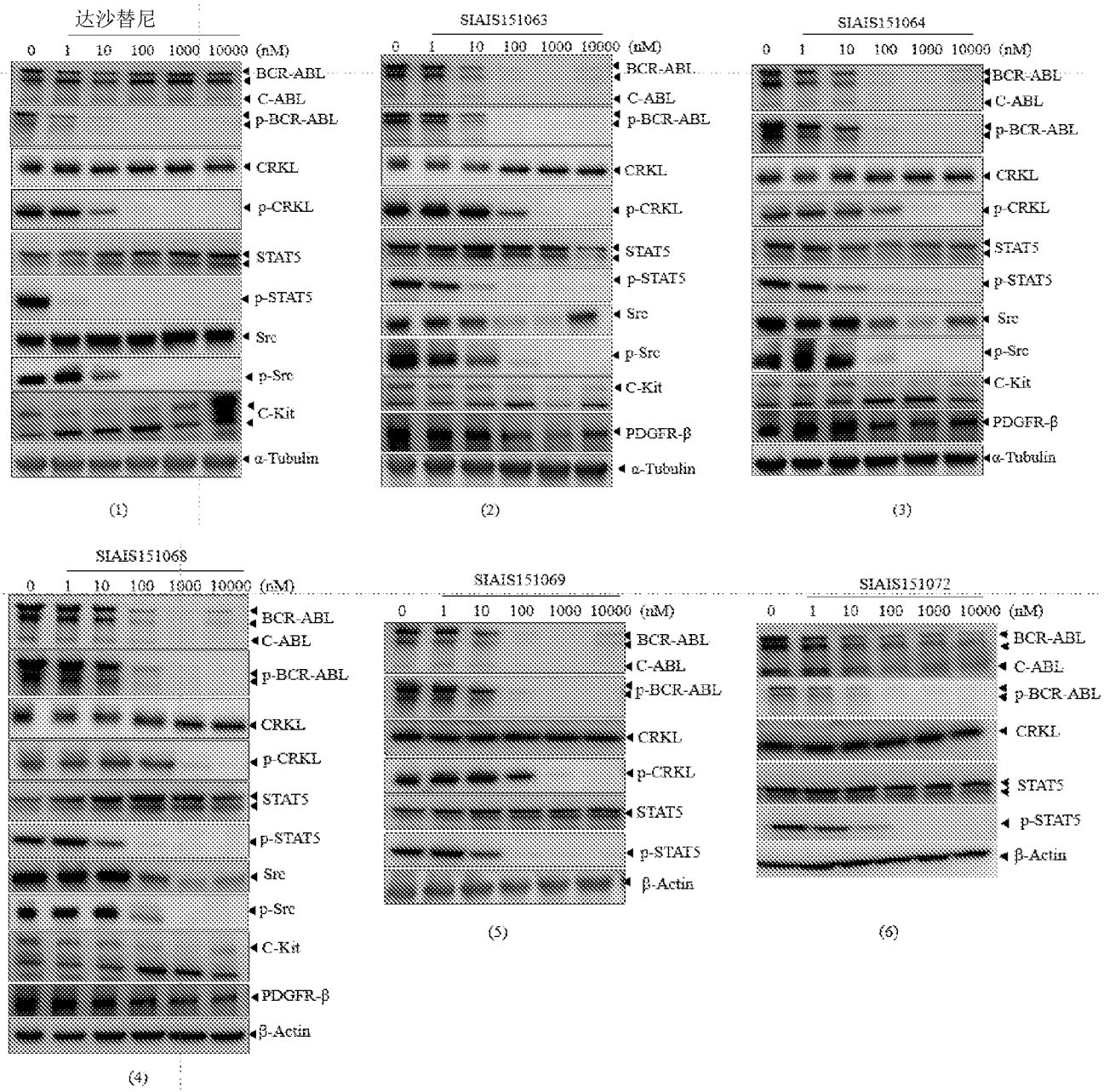


图 1

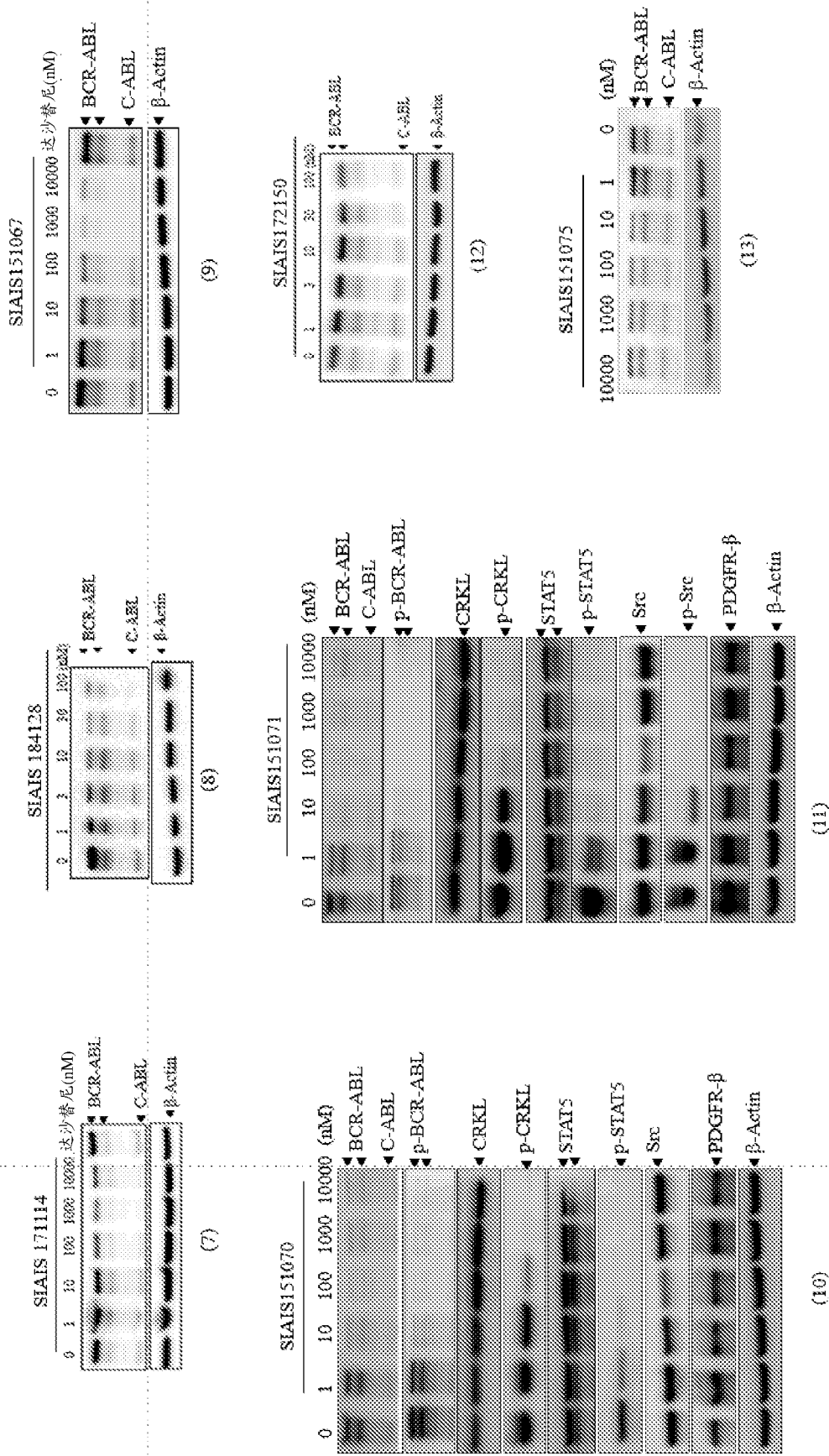


图1 (续)

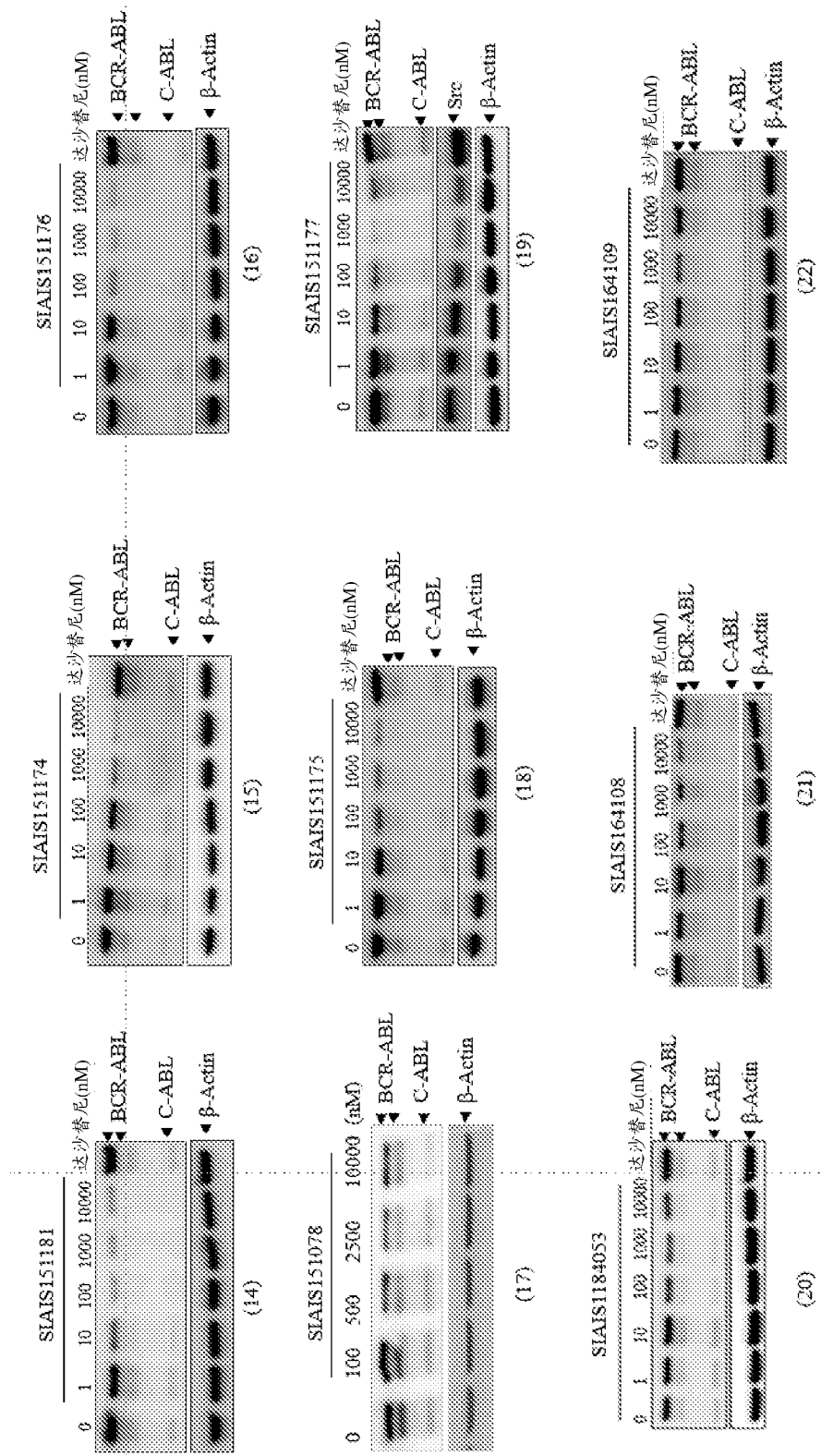


图 1 (续)

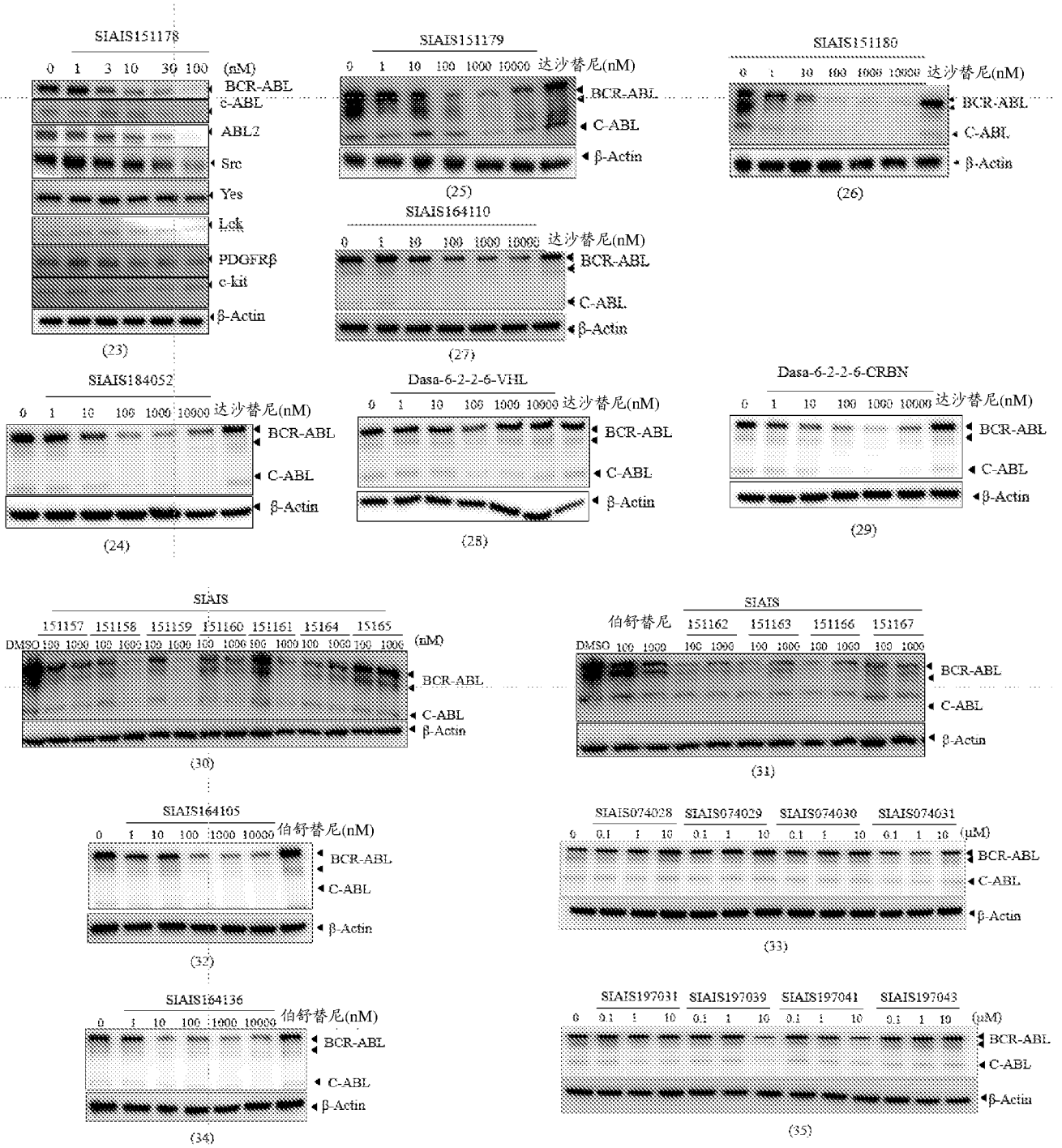


图 1 (续)

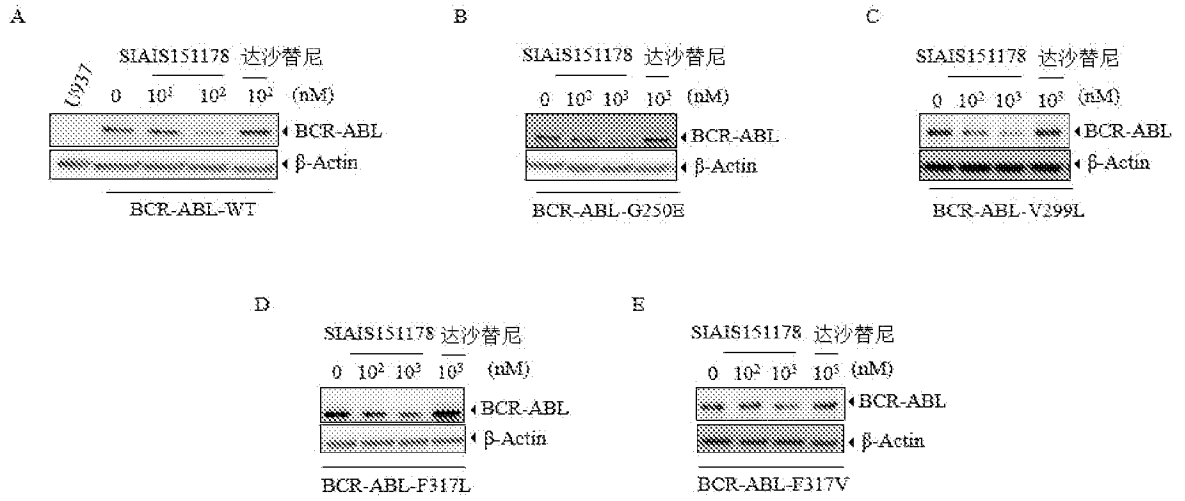


图 2

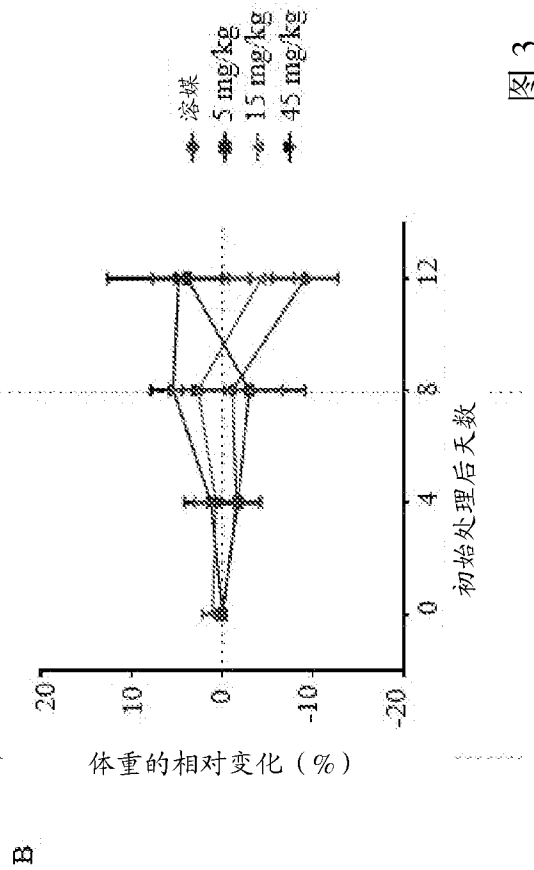
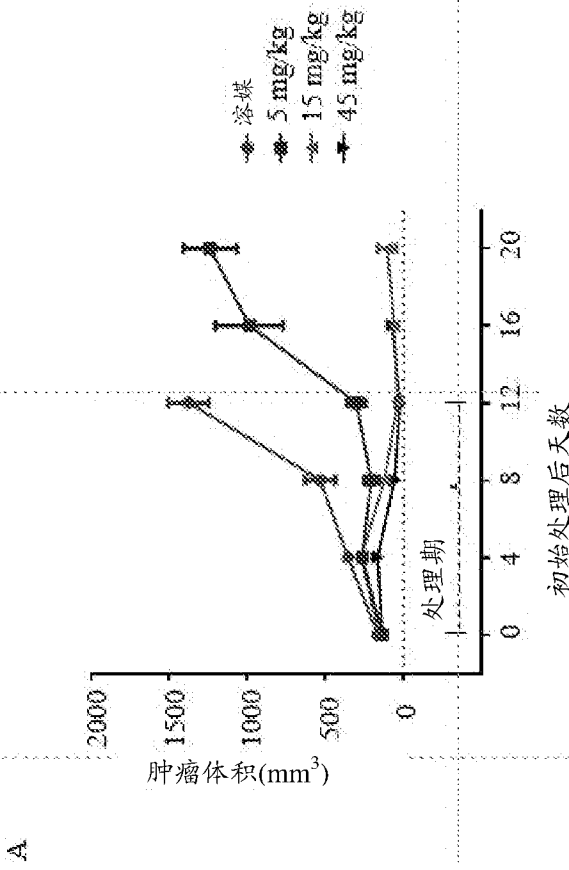
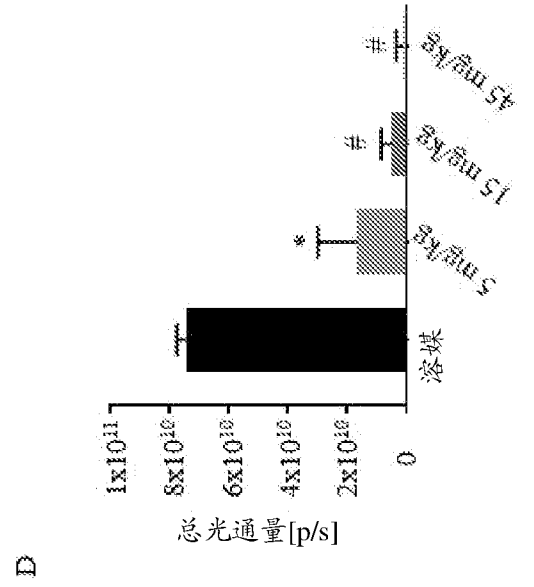
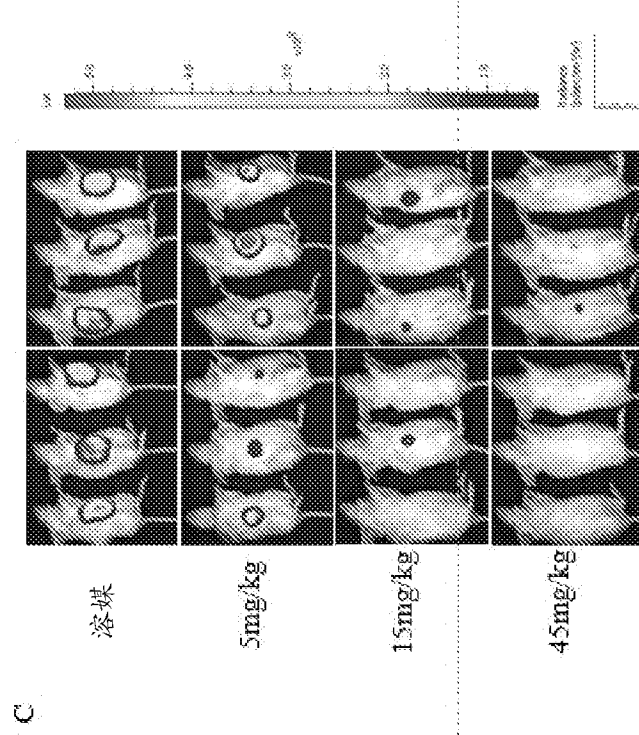


图 3

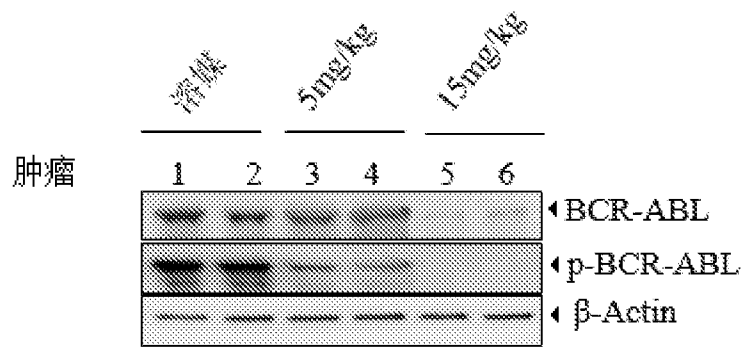


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/077535

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 417/14(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D, A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, 万方, WANFANG, Web of Science, 百度学术, BAIDU SCHOLAR, Registry, Caplus, 赵全菊, 仇星, 上海科技大学, 李岩, 孙宁, 刘林义, 姜标, 任超伟, 孔莹, 陈金聚, 杨小宝, 孙仁红, 耶鲁大学, CREWS, 克瑞武兹, 伯舒替尼, 伊马替尼, 达沙替尼, 双功能, 蛋白降解, 泛素, 白血病, 激酶, 抑制剂, imatinib, dasatinib, bosutinib, bcr, abl, bifunctional, proteolysis targeting chimera, protac, ubiquitin, leukemia, kinase, inhibitor.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2018098288 A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.) 31 May 2018 (2018-05-31) claims 1-48	1-33
X	WO 2017117474 A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC. ET AL.) 06 July 2017 (2017-07-06) description, pages 27-28, 30-31, 47-48, 60, 69 and 80	1-5, 10-33
X	CN 104736569 A (YALE UNIVERSITY ET AL.) 24 June 2015 (2015-06-24) description, paragraphs 44-55, 295-297, 368-392, 398, 446-448, 492-494, 528-530, 652-654 and 1736	1-33
X	CN 106458993 A (ARVINAS, INC.) 22 February 2017 (2017-02-22) description, paragraphs 18-23, 129-143, 238-240, 274-276, 400-401 and 594	1-33
X	WO 2016149668 A1 (ARVINAS INC. ET AL.) 22 September 2016 (2016-09-22) description, paragraphs 42, 262-280, 295-297 and 342-345, and claims 1-26	1-33
X	WO 2017079267 A1 (YALE UNIVERSITY) 11 May 2017 (2017-05-11) claims 1-30	1-33
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 16 May 2019		Date of mailing of the international search report 14 June 2019
Name and mailing address of the ISA/CN State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/077535

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LAI, A.C. et al. "Modular PROTAC Design for the Degradation of Oncogenic BCR-ABL" <i>Angew. Chem. Int. Ed. Engl.</i> , Vol. 2, No. (55), 11 January 2016 (2016-01-11), pp. 807-810	1-33
A	WO 2013170147 A1 (YALE UNIVERSITY) 14 November 2013 (2013-11-14) claims 1-50	1-33

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.: **34-37**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claims 34-37 relate to treatment methods for a human or animal body, are the subject matter excluded from international search and preliminary examination, and do not comply with 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/CN2019/077535

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018098288	A1	31 May 2018	None			
WO	2017117474	A1	06 July 2017	US	2019016703	A1	17 January 2019
CN	104736569	A	24 June 2015	RU	2018126714	A	12 March 2019
				BR	112014017095	A2	13 June 2017
				EP	2802608	A2	19 November 2014
				AU	2013207900	A1	24 July 2014
				CA	2861066	A1	18 July 2013
				EP	2802608	A4	05 August 2015
				AU	2018201554	A1	29 March 2018
				MX	2014008520	A	14 August 2015
				JP	2015508414	A	19 March 2015
				AU	2013207900	B2	07 December 2017
				AU	2013207900	A8	31 July 2014
				JP	2019023206	A	14 February 2019
				KR	20150010935	A	29 January 2015
				WO	2013106643	A2	18 July 2013
				WO	2013106643	A3	06 September 2013
				MX	358660	B	30 August 2018
				RU	2666530	C2	11 September 2018
				RU	2014133019	A	27 February 2016
				US	2014356322	A1	04 December 2014
				HK	1208875	A0	18 March 2016
				IN	201406402	P1	27 November 2015
CN	106458993	A	22 February 2017	AU	2015247817	A1	27 October 2016
				CA	2945975	A1	22 October 2015
				EP	3131588	A4	10 January 2018
				EP	3131588	A2	22 February 2017
				RU	2016144289	A	18 May 2018
				BR	112016024016	A2	23 January 2018
				KR	20170002446	A	06 January 2017
				US	2015291562	A1	15 October 2015
				MX	2016013563	A	09 May 2017
				JP	2017513862	A	01 June 2017
				WO	2015160845	A3	10 December 2015
				RU	2016144289	A3	18 May 2018
				WO	2015160845	A2	22 October 2015
				IN	201637035502	A	16 December 2016
				HK	1232864	A0	19 January 2018
WO	2016149668	A1	22 September 2016	MX	2017011919	A	22 May 2018
				EP	3270917	A4	08 August 2018
				AU	2016232705	A1	21 September 2017
				BR	112017019751	A2	29 May 2018
				EP	3270917	A1	24 January 2018
				US	2016272639	A1	22 September 2016
				JP	2018512449	A	17 May 2018
				KR	20180011759	A	02 February 2018
				RU	2017134730	A	05 April 2019
				CN	108601764	A	28 September 2018
				CA	2979070	A1	22 September 2016
				HK	1249058	A0	26 October 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/077535

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
-----				IN	201737033221	A	13 October 2017
WO	2017079267	A1	11 May 2017	US	2018186785	A1	05 July 2018
				US	2017121321	A1	04 May 2017
				AU	2016349781	A1	10 May 2018
				CA	3002709	A1	11 May 2017
				CN	108366992	A	03 August 2018
				MX	2018005340	A	17 May 2018
				BR	112018008918	A2	21 November 2018
				JP	2018531983	A	01 November 2018
				EP	3370715	A1	12 September 2018
				KR	20180097530	A	31 August 2018
				US	9938264	B2	10 April 2018
				IN	201817015421	A	21 September 2018

WO	2013170147	A1	14 November 2013	US	2015119435	A1	30 April 2015
				EP	2846784	A1	18 March 2015
				EP	2846784	A4	09 March 2016

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 417/14(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D, A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, 万方, Web of Science, 百度学术, Registry, Caplus, 赵全菊, 仇星, 上海科技大学, 李岩, 孙宁, 刘林义, 姜标, 任超伟, 孔莹, 陈金聚, 杨小宝, 孙仁红, 耶鲁大学, CREWS, 克瑞武兹, 伯舒替尼, 伊马替尼, 达沙替尼, 双功能, 蛋白降解, 泛素, 白血病, 激酶, 抑制剂, imatinib, dasatinib, bosutinib, bcr, abl, bifunctional, proteolysis targeting chimera, protac, ubiquitin, leukemia, kinase, inhibitor.</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2018098288 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC) 2018年 5月 31日 (2018 - 05 - 31) 权利要求1-48</td> <td>1-33</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2017117474 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC等) 2017年 7月 6日 (2017 - 07 - 06) 说明书第27-28、30-31、47-48、60、69、80页</td> <td>1-5, 10-33</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 104736569 A (耶鲁大学等) 2015年 6月 24日 (2015 - 06 - 24) 说明书第44-55, 295-297, 368-392, 398, 446-448, 492-494, 528-530, 652-654, 1736段</td> <td>1-33</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 106458993 A (阿尔维纳斯股份有限公司) 2017年 2月 22日 (2017 - 02 - 22) 说明书第18-23, 129-143, 238-240, 274-276, 400-401, 594段</td> <td>1-33</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2016149668 A1 (ARVINAS INC等) 2016年 9月 22日 (2016 - 09 - 22) 说明书第42, 262-280, 295-297, 342-345段, 权利要求1-26</td> <td>1-33</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	WO 2018098288 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC) 2018年 5月 31日 (2018 - 05 - 31) 权利要求1-48	1-33	X	WO 2017117474 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC等) 2017年 7月 6日 (2017 - 07 - 06) 说明书第27-28、30-31、47-48、60、69、80页	1-5, 10-33	X	CN 104736569 A (耶鲁大学等) 2015年 6月 24日 (2015 - 06 - 24) 说明书第44-55, 295-297, 368-392, 398, 446-448, 492-494, 528-530, 652-654, 1736段	1-33	X	CN 106458993 A (阿尔维纳斯股份有限公司) 2017年 2月 22日 (2017 - 02 - 22) 说明书第18-23, 129-143, 238-240, 274-276, 400-401, 594段	1-33	X	WO 2016149668 A1 (ARVINAS INC等) 2016年 9月 22日 (2016 - 09 - 22) 说明书第42, 262-280, 295-297, 342-345段, 权利要求1-26	1-33
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
PX	WO 2018098288 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC) 2018年 5月 31日 (2018 - 05 - 31) 权利要求1-48	1-33																		
X	WO 2017117474 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC等) 2017年 7月 6日 (2017 - 07 - 06) 说明书第27-28、30-31、47-48、60、69、80页	1-5, 10-33																		
X	CN 104736569 A (耶鲁大学等) 2015年 6月 24日 (2015 - 06 - 24) 说明书第44-55, 295-297, 368-392, 398, 446-448, 492-494, 528-530, 652-654, 1736段	1-33																		
X	CN 106458993 A (阿尔维纳斯股份有限公司) 2017年 2月 22日 (2017 - 02 - 22) 说明书第18-23, 129-143, 238-240, 274-276, 400-401, 594段	1-33																		
X	WO 2016149668 A1 (ARVINAS INC等) 2016年 9月 22日 (2016 - 09 - 22) 说明书第42, 262-280, 295-297, 342-345段, 权利要求1-26	1-33																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: “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</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2019年 5月 16日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2019年 6月 14日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>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</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>吴昊</p> <p>电话号码 86-(20)-28950523</p>																		

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2017079267 A1 (UNIV YALE) 2017年 5月 11日 (2017 - 05 - 11) 权利要求1-30	1-33
X	Ashton C. Lai等. "Modular PROTAC Design for the Degradation of Oncogenic BCR-ABL" Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 第2卷, 第55期, 2016年 1月 11日 (2016 - 01 - 11), 第807-810页	1-33
A	WO 2013170147 A1 (UNIV YALE) 2013年 11月 14日 (2013 - 11 - 14) 权利要求1-50	1-33

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： 34-37
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34-37涉及人体动物体的治疗方法，属于国际检索和初步审查排除的主题，不符合PCT
细则39.1(iv)的规定。
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/CN2019/077535

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	2018098288	A1	2018年 5月 31日	无			
WO	2017117474	A1	2017年 7月 6日	US	2019016703	A1	2019年 1月 17日
CN	104736569	A	2015年 6月 24日	RU	2018126714	A	2019年 3月 12日
				BR	112014017095	A2	2017年 6月 13日
				EP	2802608	A2	2014年 11月 19日
				AU	2013207900	A1	2014年 7月 24日
				CA	2861066	A1	2013年 7月 18日
				EP	2802608	A4	2015年 8月 5日
				AU	2018201554	A1	2018年 3月 29日
				MX	2014008520	A	2015年 8月 14日
				JP	2015508414	A	2015年 3月 19日
				AU	2013207900	B2	2017年 12月 7日
				AU	2013207900	A8	2014年 7月 31日
				JP	2019023206	A	2019年 2月 14日
				KR	20150010935	A	2015年 1月 29日
				WO	2013106643	A2	2013年 7月 18日
				WO	2013106643	A3	2013年 9月 6日
				MX	358660	B	2018年 8月 30日
				RU	2666530	C2	2018年 9月 11日
				RU	2014133019	A	2016年 2月 27日
				US	2014356322	A1	2014年 12月 4日
				HK	1208875	A0	2016年 3月 18日
				IN	201406402	P1	2015年 11月 27日
CN	106458993	A	2017年 2月 22日	AU	2015247817	A1	2016年 10月 27日
				CA	2945975	A1	2015年 10月 22日
				EP	3131588	A4	2018年 1月 10日
				EP	3131588	A2	2017年 2月 22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
				US	2015291562	A1	2015年 10月 15日
				MX	2016013563	A	2017年 5月 9日
				JP	2017513862	A	2017年 6月 1日
				WO	2015160845	A3	2015年 12月 10日
				RU	2016144289	A3	2018年 5月 18日
				WO	2015160845	A2	2015年 10月 22日
				IN	201637035502	A	2016年 12月 16日
				HK	1232864	A0	2018年 1月 19日
WO	2016149668	A1	2016年 9月 22日	MX	2017011919	A	2018年 5月 22日
				EP	3270917	A4	2018年 8月 8日
				AU	2016232705	A1	2017年 9月 21日
				BR	112017019751	A2	2018年 5月 29日
				EP	3270917	A1	2018年 1月 24日
				US	2016272639	A1	2016年 9月 22日
				JP	2018512449	A	2018年 5月 17日
				KR	20180011759	A	2018年 2月 2日
				RU	2017134730	A	2019年 4月 5日
				CN	108601764	A	2018年 9月 28日
				CA	2979070	A1	2016年 9月 22日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/077535

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)
				HK	1249058	A0	2018年 10月 26日
				IN	201737033221	A	2017年 10月 13日
WO	2017079267	A1	2017年 5月 11日	US	2018186785	A1	2018年 7月 5日
				US	2017121321	A1	2017年 5月 4日
				AU	2016349781	A1	2018年 5月 10日
				CA	3002709	A1	2017年 5月 11日
				CN	108366992	A	2018年 8月 3日
				MX	2018005340	A	2018年 5月 17日
				BR	112018008918	A2	2018年 11月 21日
				JP	2018531983	A	2018年 11月 1日
				EP	3370715	A1	2018年 9月 12日
				KR	20180097530	A	2018年 8月 31日
				US	9938264	B2	2018年 4月 10日
				IN	201817015421	A	2018年 9月 21日
WO	2013170147	A1	2013年 11月 14日	US	2015119435	A1	2015年 4月 30日
				EP	2846784	A1	2015年 3月 18日
				EP	2846784	A4	2016年 3月 9日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)