(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 120058711 A
(43)申请公布日 2025.05.30

(21)申请号 202510191023.3

(22)申请日 2021.02.26

(66)本国优先权数据
PCT/CN2020/076748 2020.02.26 CN

(62)分案原申请数据
202180031506.7 2021.02.26

(71)申请人 上海睿跃生物科技有限公司
地址 201202 上海市浦东新区川宏路230号6幢

(72)发明人 刘京 迈克尔·布鲁诺·普勒韦 王佳亮 韩笑然 陈立群 张成伟

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 梁非非 武晶晶

(51)Int.Cl.
*C07D 487/04*(2006.01)
*A61K 31/5025*(2006.01)
*A61K 31/519*(2006.01)
*A61P 35/00*(2006.01)
*A61P 29/00*(2006.01)

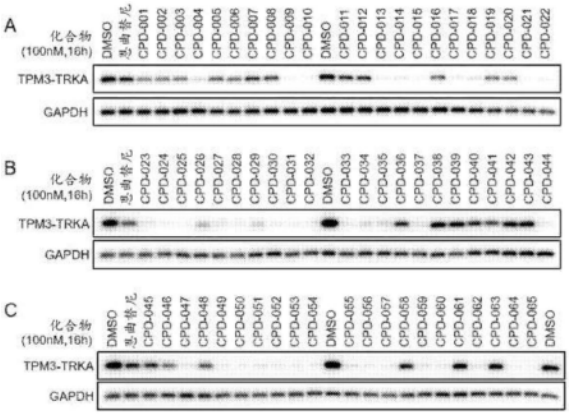
权利要求书3页 说明书534页 附图23页

(54)发明名称

# 原肌球蛋白受体激酶(TRK)降解化合物和使用方法

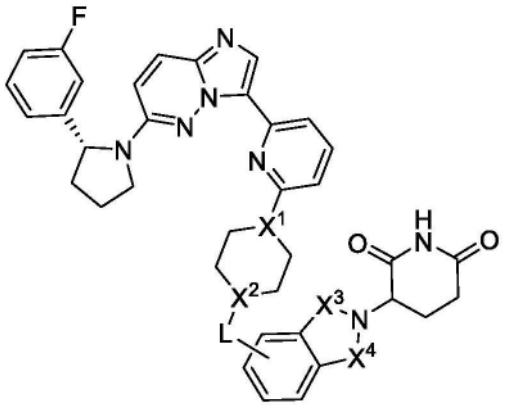
(57)摘要

本公开内容涉及原肌球蛋白受体激酶(TRK)降解化合物和使用方法。具体地,本公开内容涉及二价化合物(例如,双功能小分子化合物)、包含一种或多种二价化合物的组合物,以及使用二价化合物治疗有需要的对象中的某些疾病的方法。本公开内容还涉及用于鉴定这样的二价化合物的方法。




CN 120058711 A

1.式II的二价化合物：

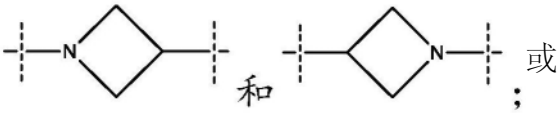


式 II，

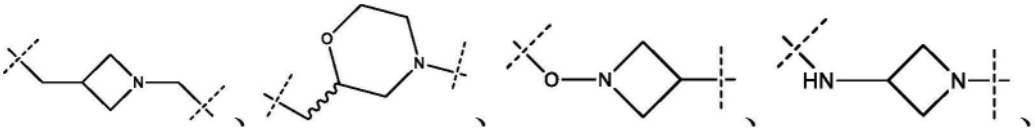
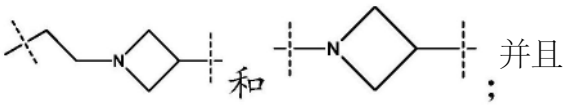
或其药学上可接受的盐，其中：

$X^1$和$X^2$独立地选自CH和N；

$X^3$和$X^4$中的一个是C(O)并且另一个是$CR^1R^2$；并且

L选自  ；

$X^3$和$X^4$各自为C(O)；并且

L选自  、  ；并且

$R^1$和$R^2$为H。

2.根据权利要求1所述的二价化合物，其中$X^1$和$X^2$各自为N。

3.选自以下的二价化合物：

3-(7-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(CPD-247)；

3-(5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(CPD-250)；

3-(4-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(CPD-258)；

3-(5-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(CPD-259)；

3-(5-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(CPD-260)；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)吗啉代)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-286)；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-287)；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-288)；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-292)；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-293)；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-294)；

3-(5-(1-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(CPD-302)；

2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-308)；

3-(6-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(CPD-317)；

3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(CPD-331)；

N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-470)；

N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-471)；

N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-473);

N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-474);

N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-475);和

N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-476);

或其药学上可接受的盐。

4.一种药物组合物,其包含根据权利要求1所述的二价化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或稀释剂。

5.一种药物组合物,其包含根据权利要求3所述的二价化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或稀释剂。

6.根据权利要求1所述的二价化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗原肌球蛋白受体激酶(TRK)介导的疾病的药物中的用途。

7.根据权利要求3所述的二价化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗原肌球蛋白受体激酶(TRK)介导的疾病的药物中的用途。

8.根据权利要求6或权利要求7所述的用途,其中所述TRK介导的疾病是癌症。

9.根据权利要求6或权利要求7所述的用途,其中所述TRK介导的疾病是急性疼痛或慢性疼痛。

# 原肌球蛋白受体激酶(TRK)降解化合物和使用方法

[0001] 本申请是申请日为2021年2月26日、申请号为202180031506.7、发明名称为“原肌球蛋白受体激酶(TRK)降解化合物和使用方法”的中国专利申请(其对应PCT申请的申请日为2021年2月26日、申请号为PCT/CN2021/078240)的分案申请。

[0002] 交叉引用

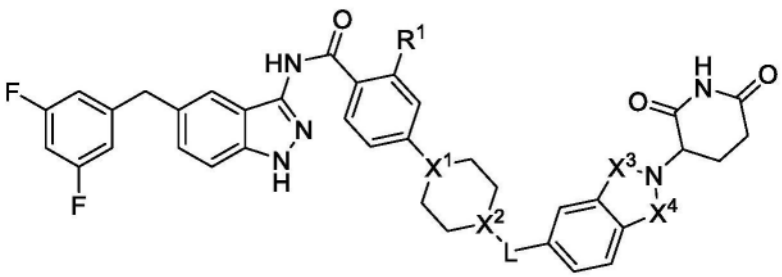
[0003] 本申请要求于2020年2月26日提交的国际专利申请号PCT/CN2020/076748的权益,其通过引用整体并入本文。

## 背景技术

[0004] 本公开内容涉及二价化合物(例如,双功能小分子化合物)、包含一种或多种二价化合物的组合物,以及使用二价化合物治疗有需要的对象中的某些疾病的方法。本公开内容还涉及鉴定这样的二价化合物的方法。

## 发明内容

[0005] 在一个方面,本文提供了式I的化合物:

[0006] 

式 I,

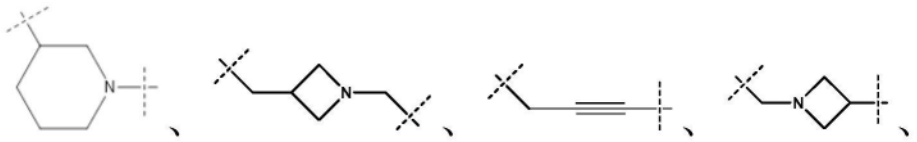
[0007] 或其药学上可接受的盐,其中

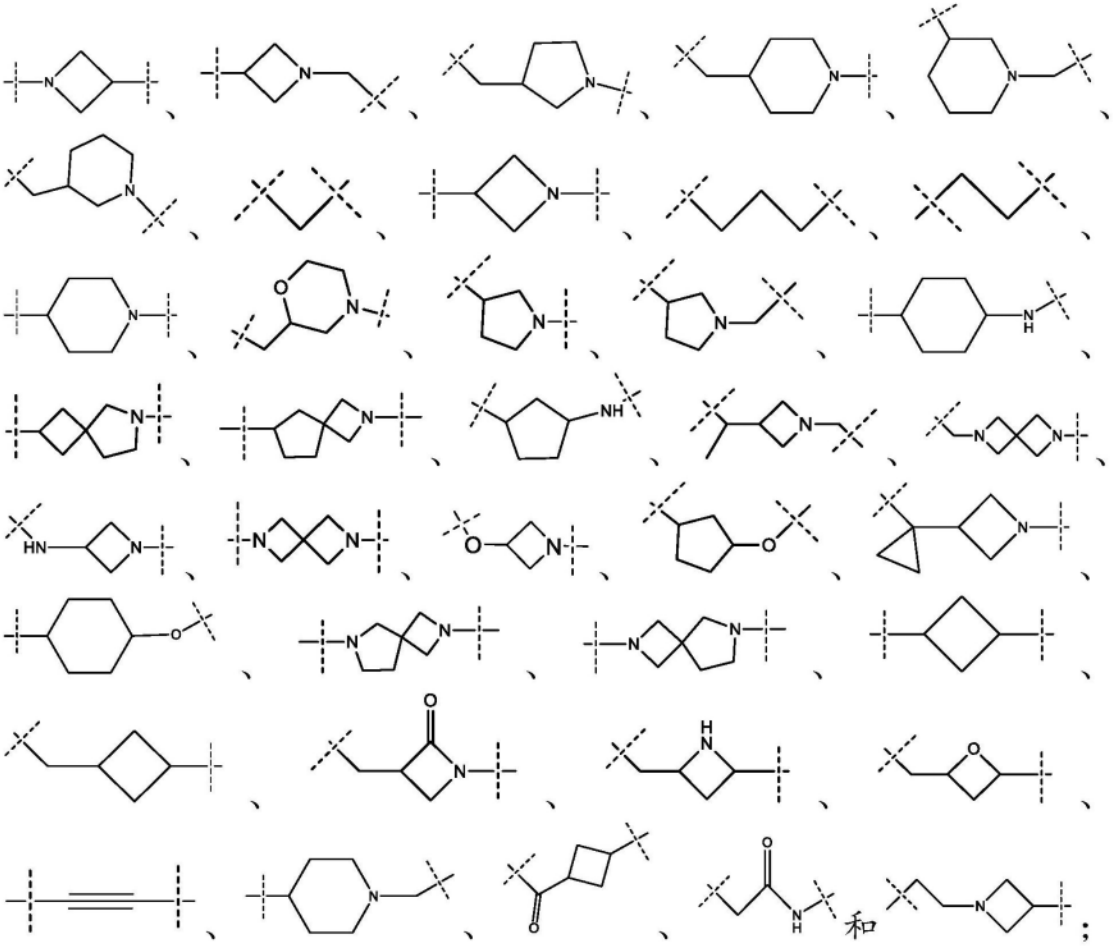
[0008] $X^1$和$X^2$独立地选自CH和N;

[0009] $X^3$和$X^4$独立地选自C(O)和$CR^4R^5$;

[0010] $R^1$选自H、-$NR^2R^3$、卤素、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基和任选取代的$C_{1-6}$烷氧基;

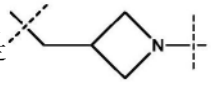
[0011] $R^2$、$R^3$、$R^4$和$R^5$独立地选自H、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基和任选取代的$C_{1-6}$烷氧基;并且

[0012] L选自键、  、



[0013] 或

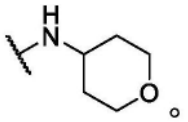
[0014] $X^3$和$X^4$中的一个是C(O)并且另一个是$CR^4R^5$;并且

[0015] L是  。

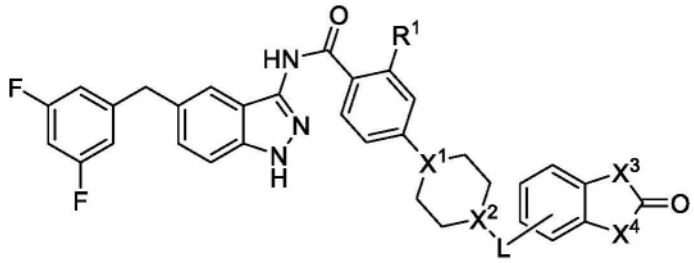
[0016] 在一些实施方案中,$X^1$和$X^2$各自为N。

[0017] 在一些实施方案中,$X^3$为C(O)并且$X^4$为$CR^4R^5$。在一些实施方案中,$X^3$为C(O)并且$X^4$为$CR^4R^5$。

[0018] 在一些实施方案中,$X^3$和$X^4$均为C(O)。在一些实施方案中,$X^3$和$X^4$均为$CR^4R^5$。

[0019] 在一些实施方案中,$R^1$为$-NR^2R^3$。在一些实施方案中,$R^1$为  。

[0020] 在一个方面,本文提供了式Ia的化合物:

[0021] 

式 Ia,

[0022] 或其药学上可接受的盐,其中

[0023] $X^1$和$X^2$独立地选自CH和N;

[0024] $X^3$和$X^4$独立地选自C(O)、$CR^4R^5$和$NR^6$;

[0025] $R^1$选自H、$-NR^2R^3$、卤素、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_1-C_6$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基和任选取代的$C_{1-6}$烷氧基;

[0026] $R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$独立地选自H、卤素、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_1-C_6$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基、任选取代的$C_{1-6}$烷氧基和任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基;

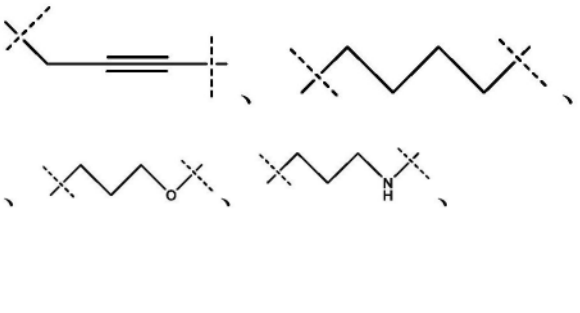
[0027] L选自键、R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^7$)R"、R'C(S)N($R^7$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^7$)R"、R'N($R^7$)R"、R"N($R^7$)COR"、R'N($R^7$)CON($R^8$)R"、R'N($R^7$)C(S)R"、任选取代的$C_1-C_8$亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2-C_8$亚烯基、任选取代的$C_2-C_8$亚炔基、任选取代的$C_1-C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$烷氧基$C_1-C_8$亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$烷基氨基$C_1-C_8$亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$氨基亚烷基、任选取代的$C_4-C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5-C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5-C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0028] 其中L任选地与$X^3$或$X^4$附接;

[0029] R'和R"独立地选自空、任选取代的$C_1-C_8$亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2-C_8$亚烯基、任选取代的$C_2-C_8$亚炔基、任选取代的$C_1-C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$氨基亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$烷氧基$C_1-C_8$亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$烷基氨基$C_1-C_8$亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4-C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5-C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5-C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;并且

[0030] $R^7$和$R^8$独立地选自氢、任选取代的$C_1-C_8$烷基、任选取代的$C_1-C_8$杂烷基、任选取代的$C_1-C_8$杂烷基、任选取代的$C_1-C_8$烷氧基、任选取代的$C_2-C_8$烯基、任选取代的$C_2-C_8$炔基、任选取代的$C_1-C_8$烷氧基-$C_1-C_8$烷基、任选取代的$C_1-C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1-C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1-C_8$氨基烷基、任选取代的$C_1-C_8$烷基氨基$C_1-C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

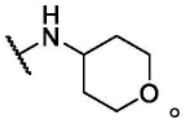
[0031] R’和R”、$R^7$和$R^8$、R’和$R^7$、R’和$R^8$、R”和$R^7$、R”和$R^8$与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环；

[0032] 在一些实施方案中，L选自 

[0033] 在一些实施方案中，$X^1$和$X^2$各自为N。

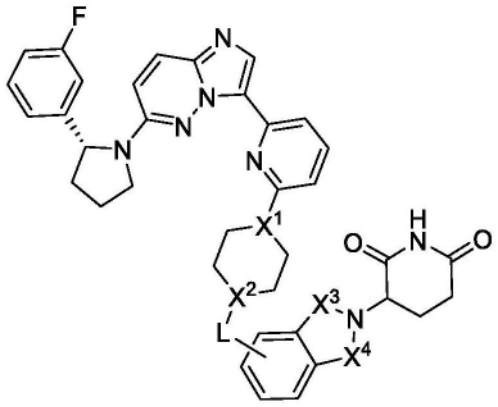
[0034] 在一些实施方案中，$X^3$和$X^4$中的至少一个为$NR^6$。在一些实施方案中，$X^3$和$X^4$均为$NR^6$。

[0035] 在一些实施方案中，$X^3$或$X^4$的任一个为-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)。

[0036] 在一些实施方案中，$R^1$为$-NR^2R^3$。在一些实施方案中，$R^1$为  。

[0037] 在一些实施方案中，L连接到$X^3$。在一些实施方案中，L连接到$X^4$。

[0038] 在一个方面，本文提供了式II的化合物：

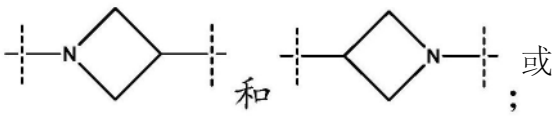
[0039] 

式 II，

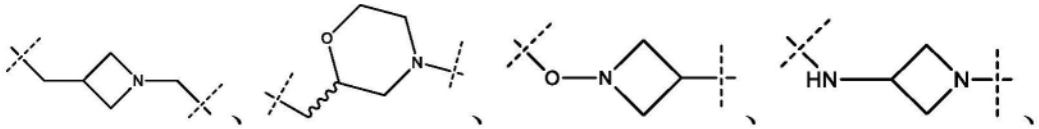
[0040] 或其药学上可接受的盐，其中

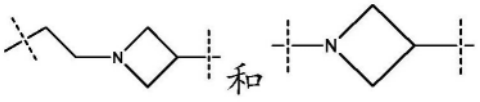
[0041] $X^1$和$X^2$独立地选自CH和N；

[0042] $X^3$和$X^4$中的一个是C(O)并且另一个是$CR^1R^2$；并且

[0043] L选自  或 ；

[0044] $X^3$和$X^4$各自为C(O)；并且

[0045] L选自 

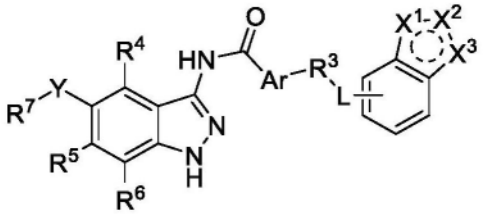

和

；并且

[0046] $R^1$和$R^2$独立地选自H、卤素、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基和任选取代的$C_{1-6}$烷氧基。

[0047] 在一些实施方案中，$X^1$和$X^2$各自为N。

[0048] 在一个方面，本文提供了式III的化合物：

[0049] 

式 III，

[0050] 或其药学上可接受的盐，其中

[0051] $X^1$和$X^3$独立地选自$CR^1$、$CR^1R^2$、O、N和$NR^1$；

[0052] $X^2$选自N、CO和CH；

[0053] Y选自O、$NR^8$和$CR^8R^9$；

[0054] Ar选自$C_{6-10}$芳基和5元至10元杂芳基，其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^{17}$、$SR^{17}$、$NR^{18}R^{19}$、$COR^{17}$、$CO_2R^{17}$、$CONR^{18}R^{19}$、$SOR^{17}$、$SO_2R^{17}$、$SO_2NR^{18}R^{19}$、$NR^{17}COR^{19}$、$NR^{17}C(O)NR^{18}R^{19}$、$NR^{18}SOR^{17}$、$NR^{18}SO_2R^{17}$、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{1-8}$烷基氨基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、-O-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、-NH-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的3元至10元杂环基、-O-(任选取代的3元至10元杂环基)、-NH-(任选取代的3元至10元杂环基)、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；

[0055] L选自键、R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^{21}$)R"、R'C(S)N($R^{21}$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^{21}$)R"、R'N($R^{21}$)R"、R"N($R^{21}$)COR"、R'N($R^{21}$)CON($R^{22}$)R"、R'N($R^{21}$)C(S)R"、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基亚烷基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0056] 其中L任选地与$X^1$或$X^3$附接；

[0057] R'和R"独立地选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代

的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0058] $R^1$和$R^2$在每次出现时独立地选自H、卤素、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基、任选取代的$C_{1-6}$烷氧基和任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基；

[0059] $R^3$选自键、-$OR^{14}$-、-$SR^{14}$-、-$N(R^{15})R^{14}$-、-$COR^{14}$-、-$CO_2R^{14}$-、-$CON(R^{15})R^{14}$-、-$SOR^{14}$-、-$SO_2R^{14}$-、-$SO_2N(R^{15})R^{14}$-、-$N(R^{16})COR^{14}$-、-$N(R^{16})CON(R^{15})R^{14}$-、$N(R^{16})SOR^{14}$-、-$N(R^{16})SO_2R^{14}$-、任选取代的$C_{1-8}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂亚烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；

[0060] $R^4$、$R^5$和$R^6$独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^{10}$、$SR^{11}$、$NR^{12}R^{13}$、$COR^{10}$、$CO_2R^{10}$、$C(O)NR^{12}R^{13}$、$SOR^{10}$、$SO_2R^{10}$、$SO_2NR^{12}R^{13}$、$NR^{10}C(O)R^{13}$、$NR^{10}C(O)NR^{12}R^{13}$、$NR^{10}SOR^{13}$、$NR^{10}SO_2R^{13}$、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基和任选取代的3元至10元杂环基；

[0061] $R^7$选自任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；

[0062] $R^8$和$R^9$独立地选自氢、卤素、OH、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、-O-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的$C_{1-8}$烷基氨基、-NH-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)和任选取代的3元至10元杂环基；或

[0063] $R^8$和$R^9$与它们所连接的原子一起形成任选取代的$C_{3-10}$碳环基或任选取代的3元至10元杂环基；

[0064] $R^{10}$、$R^{11}$、$R^{12}$和$R^{13}$独立地选自氢、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；或

[0065] $R^{12}$和$R^{13}$与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至10元杂环基；

[0066] $R^{14}$选自空、任选取代的$C_{1-8}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂亚烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、-O-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的$C_{1-8}$烷基氨基、-NH-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；

[0067] $R^{15}$和$R^{16}$独立地选自氢、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；或

[0068] $R^{14}$和$R^{15}$与它们所连接的原子一起任选地形成任选取代的$C_{3-10}$碳环基或任选取代

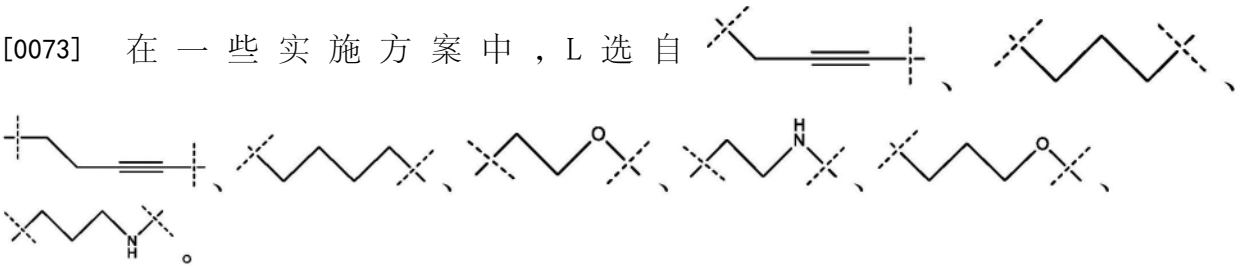
的3元至10元杂环基;

[0069] $R^{17}$、$R^{18}$和$R^{19}$独立地选自氢、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、-O-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基;或

[0070] $R^{18}$和$R^{19}$与它们所连接的原子一起形成任选取代的$C_{3-10}$碳环基或任选取代的3元至10元杂环基;并且

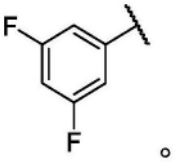
[0071] $R^{21}$和$R^{22}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

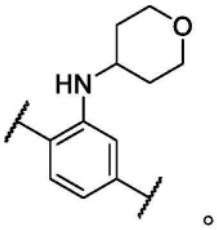
[0072] R'和R"、$R^{21}$和$R^{22}$、R'和$R^{21}$、R'和$R^{22}$、R"和$R^{21}$或者R"和$R^{22}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环。

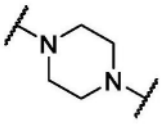
[0073] 在一些实施方案中,L选自  。

[0074] 在一些实施方案中,$R^4$、$R^5$和$R^6$各自是氢。

[0075] 在一些实施方案中,Y是$CR^8R^9$。在一些实施方案中,Y是$CH_2$。

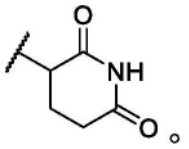
[0076] 在一些实施方案中,$R^7$是任选取代的$C_{6-10}$芳基。在一些实施方案中,$R^7$是  。

[0077] 在一些实施方案中,Ar是被$NR^{18}R^{19}$取代的$C_{6-10}$芳基。在一些实施方案中,Ar是  。

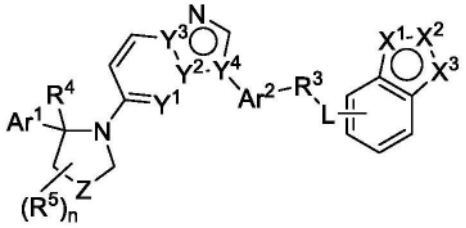
[0078] 在一些实施方案中,$R^3$是任选取代的3元至10元杂环基。在一些实施方案中,$R^3$是  。

[0079] 在一些实施方案中,$X^1$是$CR^1$,$X^2$是CH,并且$X^3$是$NR^1$。在一些实施方案中,$X^1$是$NR^1$,$X^2$是CH,并且$X^3$是$CR^1$。在一些实施方案中,$X^1$是$CR^1$,$X^2$是N,并且$X^3$是$NR^1$。在一些实施方案中,$X^1$

是$NR^1$,$X^2$是N,并且$X^3$是$CR^1$。在一些实施方案中,$X^1$是$NR^1$,$X^2$是CH,并且$X^3$是N。在一些实施方案中,$X^1$是N,$X^2$是CH,并且$X^3$是$NR^1$。在一些实施方案中,$X^1$是$CR^1R^2$,$X^2$是CO,并且$X^3$是$NR^1$。在一些实施方案中,$X^1$是$NR^1$,$X^2$是CO,并且$X^3$是$NR^1$。在一些实施方案中,$X^1$是O,$X^2$是CO,并且$X^3$是$NR^1$。在一些实施方案中,$X^1$是$CR^1$,$X^2$是CO,并且$X^3$是$NR^1$。在一些实施方案中,$X^1$是N,$X^2$是CO,并且$X^3$是$NR^1$。

[0080] 在一些实施方案中,$R^1$是  。

[0081] 在一个方面,本文提供了式IV的化合物:

[0082] 

式 IV,

[0083] 或其药学上可接受的盐,其中

[0084] $X^1$和$X^3$独立地选自$CR^1$、N和$NR^1$;

[0085] $X^2$选自N和CH;

[0086] $Y^1$选自N和$CR^6$;

[0087] $Y^2$、$Y^3$和$Y^4$独立地选自N和C,条件是$Y^2$、$Y^3$和$Y^4$中仅一个是N;

[0088] Z选自空、键、$C(R^5)_2$、$C(R^5)_2C(R^5)_2$、CO、$C(R^5)_2CO$、$CONR^5$、$C(R^5)_2O$、$C(R^5)_2NR^5$和$CH_2NR^5$;

[0089] $Ar^1$和$Ar^2$独立地选自$C_{6-10}$芳基和5元至10元杂芳基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、CN、$NO_2$、$OR^{10}$、$SR^{10}$、$NR^{11}R^{12}$、$COR^{10}$、$CO_2R^{10}$、$CONR^{11}R^{12}$、$SOR^{10}$、$SO_2R^{10}$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}SOR^{12}$、$NR^{10}SO_2R^{12}$、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_{2-8}$烯基、任选取代的$C_{2-8}$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$卤代烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基;

[0090] L选自键、R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^{13}$)R"、R'C(S)N($R^{13}$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^{13}$)R"、R'N($R^{13}$)R"、R"N($R^{13}$)COR"、R'N($R^{13}$)CON($R^{14}$)R"、R'N($R^{13}$)C(S)R"、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基亚烷基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0091] 其中L任选地与$X^1$或$X^3$附接;

[0092] R'和R"独立地选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0093] $R^1$在每次出现时选自H、卤素、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基、任选取代的$C_{1-6}$烷氧基和任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基;

[0094] $R^3$选自键、$-OR^7-$、$-SR^7-$、$-N(R^8)R^7-$、$-COR^7-$、$-CO_2R^7-$、$-CON(R^8)R^7-$、$-SOR^7-$、$-SO_2R^7-$、$-SO_2N(R^8)R^7-$、$-N(R^9)COR^7-$、$-N(R^9)CON(R^8)R^7-$、$N(R^9)SOR^7-$、$-N(R^9)SO_2R^7-$、任选取代的$C_{1-8}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂亚烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基;

[0095] $R^4$和$R^5$在每次出现时独立地选自氢、卤素、OH、$NH_2$、CN、$NO_2$、任选取代的$C_{1-4}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$杂烷基、任选取代的$C_{1-4}$烷氧基、任选取代的$C_{1-4}$杂烷基、任选取代的$C_{1-4}$卤代烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、-O-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、-NH-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)和任选取代的3元至10元杂环基;

[0096] $R^6$选自氢、卤素、CN、$NO_2$、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基和任选取代的3元至10元杂环基;

[0097] $R^7$选自空、任选取代的$C_{1-8}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂亚烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、-O-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的$C_{1-8}$烷基氨基、-NH-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基;

[0098] $R^8$和$R^9$独立地选自氢、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基;或

[0099] $R^7$和$R^8$与它们所连接的原子一起任选地形成任选取代的$C_{3-10}$碳环基或任选取代的3元至10元杂环基;

[0100] $R^{10}$、$R^{11}$和$R^{12}$独立地选自氢、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_{2-8}$烯基、任选取代的$C_{2-8}$炔基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基;或

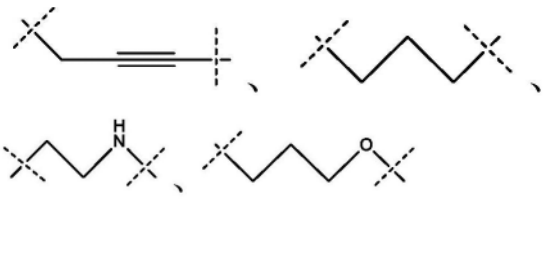
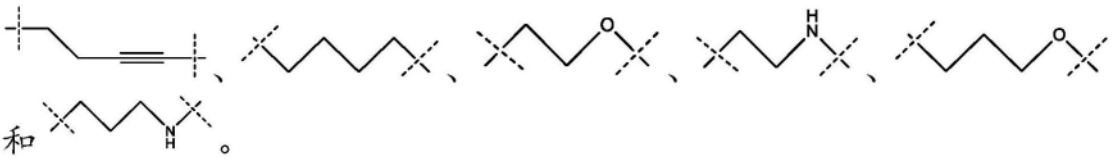
[0101] $R^{11}$和$R^{12}$与它们所连接的原子一起形成任选取代的$C_3$-$C_{10}$碳环基或任选取代的3元至10元杂环基;

[0102] $R^{13}$和$R^{14}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代

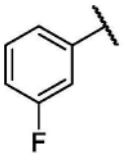
的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

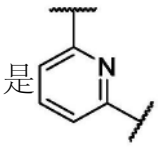
[0103] R'和R"、$R^{13}$和$R^{14}$、R'和$R^{13}$、R'和$R^{14}$、R"和$R^{13}$、R"和$R^{14}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环;并且

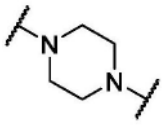
[0104] n是0、1、2、3或4。

[0105] 在一些实施方案中,L选自  、  和。

[0106] 在一些实施方案中,$Y^1$是N,$Y^2$是N,$Y^3$是C,并且$Y^4$是C。

[0107] 在一些实施方案中,$Ar^1$是任选被卤素取代的$C_{6-10}$芳基。在一些实施方案中,$Ar^1$是  。

[0108] 在一些实施方案中,$Ar^2$是任选被$NR^{11}R^{12}$取代的$C_{6-10}$芳基。在一些实施方案中,$Ar^2$是  。

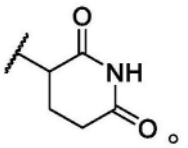
[0109] 在一些实施方案中,$R^3$是任选取代的3元至10元杂环基。在一些实施方案中,$R^3$是  。

[0110] 在一些实施方案中,$R^4$是氢。

[0111] 在一些实施方案中,Z是$C(R^5)_2$。在一些实施方案中,Z是$CH_2$。

[0112] 在一些实施方案中,n是0。

[0113] 在一些实施方案中,$X^1$是$CR^1$,$X^2$是CH,并且$X^3$是$NR^1$。在一些实施方案中,$X^1$是$NR^1$,$X^2$是CH,并且$X^3$是$CR^1$。在一些实施方案中,$X^1$是$CR^1$,$X^2$是N,并且$X^3$是$NR^1$。在一些实施方案中,$X^1$是$NR^1$,$X^2$是N,并且$X^3$是$CR^1$。在一些实施方案中,$X^1$是$NR^1$,$X^2$是CH,并且$X^3$是N。在一些实施方案中,$X^1$是N,$X^2$是CH,并且$X^3$是$NR^1$。

[0114] 在一些实施方案中,$R^1$是甲基。在一些实施方案中,$R^1$是  。

[0115] 根据本公开内容的一个方面,本文公开的二价化合物包括与降解标签缀合的原肌

球蛋白受体激酶(TRK)配体,或其药学上可接受的盐或类似物。

[0116] 在一个实施方案中,TRK配体能够结合至包含TRK、TRK突变体、TRK缺失、TRK剪接或TRK融合蛋白的TRK蛋白。

[0117] 在另一个实施方案中,TRK配体是TRK激酶抑制剂或TRK激酶抑制物的一部分。

[0118] 在另一个实施方案中,TRK配体选自恩曲替尼(entrectinib)(RXDX-101)、GNF-8625、拉罗替尼(larotrectinib)(LOXO-101;ARRY-470)、阿特替尼(altiratinib)(DCC2701、DCC-270、DP-5164)、西曲替尼(sitravatinib)(MGCD516)、卡博替尼(cabozantinib)(XL-184、BMS-907351)、多韦替尼(dovitinib)(TKI-258、CHIR-258)、嘧西利(milciclib)(PHA-848125AC)、贝扎替尼(belizatinib)(TSR-011)、GZ389988、培坎曲替尼(pegcantratinib)、AZD7451、TPX-0005、LOXO-195、瑞戈非尼(regorafenib)、DS-6051b、F17752、PLX7486、AZD-6918、ASP7962、ONO-4474、PF-06273340及其类似物。

[0119] 在另一个实施方案中,降解标签结合至泛素连接酶,或者降解标签是疏水基团或导致TRK蛋白错折叠的标签。

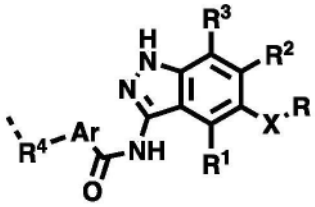
[0120] 在另一个实施方案中,泛素连接酶是E3连接酶。

[0121] 在另一个实施方案中,E3连接酶选自cereblon E3连接酶、VHL E3连接酶、IAP连接酶、MDM2连接酶、TRIM24连接酶、TRIM21连接酶、KEAP1连接酶、DCAF16连接酶、RNF4连接酶、RNF114连接酶和AhR连接酶。

[0122] 在另一个实施方案中,降解标签选自泊马度胺(pomalidomide)、沙利度胺(thalidomide)、来那度胺(lenalidomide)、VHL-1、金刚烷、1-((4,4,5,5,5-五氟戊基)亚磺酰基)壬烷、nutlin-3a、RG7112、RG7338、AMG232、AA-115、贝他定(bestatin)、MV-1、LCL161、CPD36、GDC-0152、CRBN-1、CRBN-2、CRBN-3、CRBN-4、CRBN-5、CRBN-6、CRBN-7、CRBN-8、CRBN-9、CRBN-10、CRBN-11及其类似物。

[0123] 在另一个实施方案中,TRK配体通过连接体部分与降解标签缀合。

[0124] 在另一个实施方案中,TRK配体包含式1的部分:

[0125] 

式1,

[0126] 其中

[0127] X选自CR'R"、CO、O、S、SO、$SO_2$和NR',其中

[0128] R'和R"独立地选自氢、卤素、OH、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$环烷氧基和任选取代的3-10元杂环基;或

[0129] R'和R"与它们所连接的原子一起任选地形成任选取代的3-8元碳环基或杂环基环;

[0130] R选自任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$碳环基、

任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0131] $R^1$、$R^2$和$R^3$独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^5$、$SR^6$、$NR^7R^8$、$COR^5$、$CO_2R^5$、$C(O)NR^7R^8$、$SOR^5$、$SO_2R^5$、$SO_2NR^7R^8$、$NR^7C(O)R^8$、$NR^5C(O)NR^7R^8$、$NR^7SOR^8$、$NR^7SO_2R^8$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$环烷氧基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基和任选取代的$C_2$-$C_8$炔基，其中

[0132] $R^5$、$R^6$、$R^7$和$R^8$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基，或

[0133] $R^7$和$R^8$与它们所连接的原子一起任选地形成任选取代的3-8元杂环基环；

[0134] $R^4$连接到二价化合物的连接体部分，并且选自键、-$OR^9$-、-$SR^9$-、-$NR^{10}R^{11}$-、-$COR^9$-、-$CO_2R^9$-、-$CONR^{10}R^{11}$-、-$SOR^9$-、-$SO_2R^9$-、-$SO_2NR^{10}R^{11}$-、-$NR^{10}COR^{11}$-、-$NR^9CONR^{10}R^{11}$-、-$NR^{10}SOR^{11}$-、-$NR^{10}SO_2R^{11}$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基-O-、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、芳基和任选取代的杂芳基，其中

[0135] $R^9$、$R^{10}$和$R^{11}$独立地选自空、键、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基-O-、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，或

[0136] $R^{10}$和$R^{11}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环；并且

[0137] Ar选自芳基和杂芳基，其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^{12}$、$SR^{12}$、$NR^{13}R^{14}$、$COR^{12}$、$CO_2R^{12}$、$CONR^{13}R^{14}$、$SOR^{12}$、$SO_2R^{12}$、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，其中

[0138] $R^{12}$、$R^{13}$、$R^{14}$和$R^{15}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，或

[0139] $R^{13}$和$R^{14}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[0140] 在一个实施方案中,X选自CR'R"、O和NR';其中

[0141] R'和R"独立地选自氢、F、OH、任选取代的C1-C3烷基和任选取代的C1-C3烷氧基;或

[0142] R'和R"与它们所连接的原子一起任选地形成任选取代的3-6元碳环基或杂环基环。

[0143] 在另一个实施方案中,X选自$CH_2$、亚环丙基、CHF、$CF_2$、O、NH、$NCH_3$、$NCH_2CH_3$和N-异丙基。

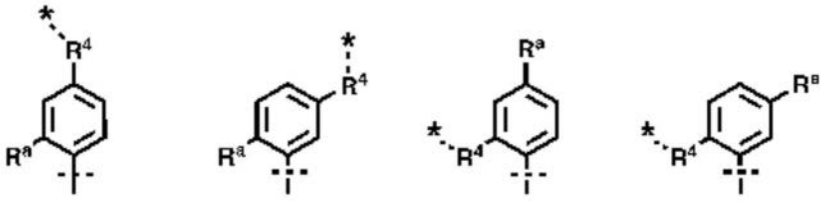
[0144] 在另一个实施方案中,R选自任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

[0145] 在另一个实施方案中,R选自任选取代的苯基和任选取代的杂芳基。

[0146] 在另一个实施方案中,X是$CH_2$;并且R是3,5-二氟苯基。

[0147] 在另一个实施方案中,$R^1$、$R^2$和$R^3$独立地选自氢、F、Cl和OH。

[0148] 在另一个实施方案中,$R^4$-Ar选自式A1、A2、A3和A4的部分:

[0149] 

,

[0150] 其中

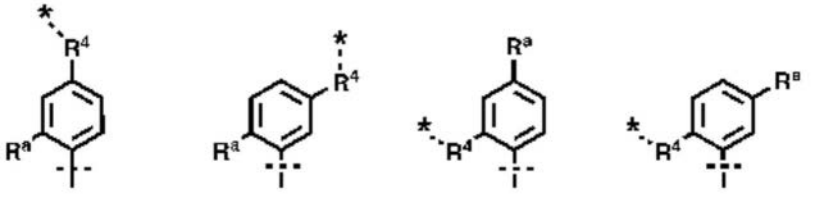
[0151] *表示连接到二价化合物的连接体部分;并且

[0152] $R^a$选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^{12}$、$SR^{12}$、$NR^{13}R^{14}$、$COR^{12}$、$CO_2R^{12}$、$CONR^{13}R^{14}$、$SOR^{12}$、$SO_2R^{12}$、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$NR^{15}COR^{14}$、$NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$、$NR^{15}SOR^{14}$、$NR^{15}SO_2R^{14}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0153] $R^{12}$、$R^{13}$、$R^{14}$和$R^{15}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、芳基和任选取代的杂芳基,或

[0154] $R^{13}$和$R^{14}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[0155] 在另一个实施方案中,$R^4$-Ar选自式A1、A3、A3和A4的部分:

[0156] 

,

[0157] 其中

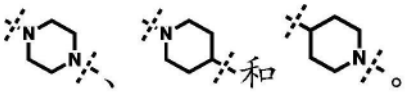
[0158] *表示连接到二价化合物的连接体部分;并且

[0159] $R^a$选自氢、卤素、$NR^{13}R^{14}$和$NR^{13}COR^{14}$,其中

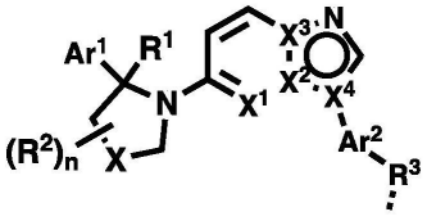
[0160] $R^{13}$和$R^{14}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、苯基和任选取代的$C_5$-$C_6$杂芳基,或

[0161] $R^{13}$和$R^{14}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[0162] 在另一个实施方案中,$R^a$选自H、(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基和2-氟乙基氨基。

[0163] 在另一个实施方案中,$R^4$选自任选取代的  。

[0164] 在另一个实施方案中,TRK配体包含式2的部分:

[0165] 

式 2,

[0166] 其中

[0167] $X^1$、$X^2$、$X^3$和$X^4$独立地选自C、CR'和N(优选地,$X^1$选自CR'和N;并且$X^2$、$X^3$和$X^4$独立地选自C和N),其中

[0168] R'选自氢、卤素、CN、$NO_2$、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基和任选取代的3-6元杂环基;

[0169] X选自空、键、$C(R^2)_2$、$C(R^2)_2C(R^2)_2$、CO、$C(R^2)_2CO$、$CONR^2$、$C(R^2)_2O$、$C(R^2)_2NR^2$和$CH_2NR^2$;

[0170] $R^1$和$R^2$在每次出现时独立地选自氢、卤素、OH、$NH_2$、CN、$NO_2$、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_6$环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基;

[0171] n为1至4;

[0172] $R^3$直接地或通过$R^4$连接到二价化合物的连接体部分;

[0173] $R^3$和$R^4$独立地选自空、键、-$OR^5$-、-$SR^5$-、-$NR^6R^7$-、-$COR^5$-、-$CO_2R^5$-、-$CONR^6R^7$-、-$SOR^5$-、-$SO_2R^5$-、-$SO_2NR^6R^7$-、-$NR^6COR^7$-、-$NR^5C(O)NR^6R^7$-、-$NR^6SOR^7$-、-$NR^6SO_2R^7$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基-O-、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0174] $R^5$、$R^6$和$R^7$独立地选自空、键、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基-O-、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[0175] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环;并且

[0176] $Ar^1$和$Ar^2$独立地选自芳基和杂芳基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、CN、$NO_2$、$OR^{10}$、$SR^{10}$、$NR^{11}R^{12}$、$COR^{10}$、$CO_2R^{10}$、$CONR^{11}R^{12}$、$SOR^{10}$、$SO_2R^{10}$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}SOR^{12}$、$NR^{10}SO_2R^{12}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0177] $R^{10}$、$R^{11}$和$R^{12}$在每次出现时独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[0178] $R^{11}$和$R^{12}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[0179] 在一个实施方案中,$X^1$选自CR'和N,其中R'选自氢、F、Cl、$CH_3$、$CF_3$和环丙基。

[0180] 在另一个实施方案中,$X^2$、$X^3$和$X^4$独立地选自C和N。

[0181] 在另一个实施方案中,X选自键、$CH_2$、$CH_2CH_2$、CO、$CH_2CO$、CONH、$CONCH_3$、$CH_2O$、$CH_2NH$和$CH_2NCH_3$。

[0182] 在另一个实施方案中,$R^1$和$R^2$在每次出现时独立地选自氢、F、Cl、OH、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_4$卤代烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_6$环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基。

[0183] 在另一个实施方案中,X是$CH_2$;并且$Ar^1$是3-氟苯基。

[0184] 在另一个实施方案中,$R^3$直接连接到二价化合物的连接体部分,并且

[0185] $R^3$选自空、键、-$OR^5$-、-$SR^5$-、-$NR^6R^7$-、-$COR^5$-、-$CO_2R^5$-、-$CONR^6R^7$-、-$SOR^5$-、-$SO_2R^5$-、-$SO_2NR^6R^7$-、-$NR^5COR^7$-、-$NR^5COR^7$-、-$NR^5C(O)NR^6R^7$-、-$NR^5SOR^7$-、-$NR^5SO_2R^7$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0186] $R^5$、$R^6$和$R^7$独立地选自空、键、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷

基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[0187] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[0188] 在另一个实施方案中,$R^3$通过$R^4$连接到二价化合物的连接体部分,并且

[0189] $R^3$和$R^4$独立地选自空、键、-$OR^5$-、-$SR^5$-、-$NR^6R^7$-、-$COR^5$-、-$CO_2R^5$-、-$CONR^6R^7$-、-$SOR^5$-、-$SO_2R^5$-、-$SO_2NR^6R^7$-、-$NR^5COR^7$-、-$NR^5C(O)NR^6R^7$-、-$NR^5SOR^7$-、-$NR^5SO_2R^7$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0190] $R^5$、$R^6$和$R^7$独立地选自空、键、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基-O-、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[0191] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[0192] 在另一个实施方案中,$Ar^1$选自$C_6$-$C_{10}$芳基和$C_5$-$C_{10}$杂芳基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自F、Cl、CN、$NO_2$、$OR^{10}$、$NR^{11}R^{12}$、$COR^{10}$、$CO_2R^{10}$、$CONR^{11}R^{12}$、$SOR^{10}$、$SO_2R^{10}$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}SOR^{12}$、$NR^{10}SO_2R^{12}$、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的芳基和任选取代的$C_4$-$C_5$杂芳基,其中

[0193] $R^{10}$、$R^{11}$和$R^{12}$在每次出现时独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[0194] $R^{11}$和$R^{12}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

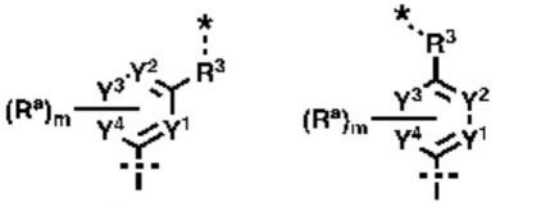
[0195] 在另一个实施方案中,$Ar^2$选自$C_6$-$C_{10}$芳基和$C_5$-$C_{10}$杂芳基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自F、Cl、CN、$NO_2$、$OR^{13}$、$NR^{14}R^{15}$、$COR^{13}$、$CO_2R^{13}$、$CONR^{14}R^{15}$、$SOR^{13}$、$SO_2R^{13}$、$SO_2NR^{14}R^{15}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的芳基和任选取代的$C_4$-$C_5$杂芳基,其中

[0196] $R^{13}$、$R^{14}$和$R^{15}$在每次出现时独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的

$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[0197] $R^{14}$和$R^{15}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[0198] 在另一个实施方案中,$R^3$-$Ar^2$选自式B1和B2的部分:

[0199] 

式 B1 式 B2 ,

[0200] 其中

[0201] *表示连接到二价化合物的连接体部分;

[0202] $Y^1$、$Y^2$、$Y^3$和$Y^4$独立地选自CH和N,条件是$Y^1$、$Y^2$、$Y^3$和$Y^4$中至多3个是N;

[0203] 每个$R^a$独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^{13}$、$NR^{14}R^{15}$、$COR^{13}$、$CO_2R^{13}$、$CONR^{14}R^{15}$、$SOR^{13}$、$SO_2R^{13}$、$SO_2NR^{14}R^{15}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

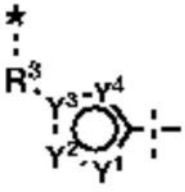
[0204] $R^{13}$、$R^{14}$和$R^{15}$在每次出现时独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[0205] $R^{14}$和$R^{15}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环;

[0206] m是0至4;并且

[0207] $R^3$与式2中定义相同。

[0208] 在另一个实施方案中,$R^3$-$Ar^2$选自式B3的部分:

[0209] 

式 B3 ,

[0210] 其中

[0211] *表示连接到二价化合物的连接体部分;

[0212] $Y^1$、$Y^2$、$Y^3$和$Y^4$独立地选自$CR^a$、N、O和S,条件是$Y^1$、$Y^2$、$Y^3$和$Y^4$中至多3个是N;

[0213] 每个$R^a$独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^{13}$、$NR^{14}R^{15}$、$COR^{13}$、$CO_2R^{13}$、$CONR^{14}R^{15}$、$SOR^{13}$、$SO_2R^{13}$、$SO_2NR^{14}R^{15}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取

代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0214] $R^{13}$、$R^{14}$和$R^{15}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[0215] $R^{14}$和$R^{15}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环;

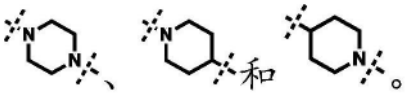
[0216] m是0至4;并且

[0217] $R^3$与式2中定义相同。

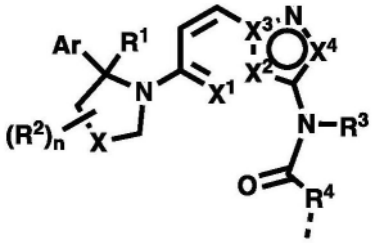
[0218] 在另一个实施方案中,$X^1$是N;$X^2$是N;$X^3$是C;$X^4$是C;并且X是$CH_2$。

[0219] 在另一个实施方案中,$Ar^1$是3-氟苯基。

[0220] 在另一个实施方案中,$Ar^2$是2-吡啶基。

[0221] 在另一个实施方案中,$R^3$选自任选取代的  。

[0222] 在另一个实施方案中,TRK配体包括式3的部分:

[0223] 

式3,

[0224] 其中

[0225] $X^1$、$X^2$、$X^3$和$X^4$独立地选自C、CR'和N(优选地,$X^1$和$X^4$独立地选自CR'和N;$X^2$和$X^3$独立地选自C和N),其中R'选自氢、卤素、CN、$NO_2$和任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、$C_3$-$C_6$碳环基或3-6元杂环基;

[0226] X选自空、键、$C(R^2)_2$、$C(R^2)_2C(R^2)_2$、CO、$C(R^2)_2CO$、$NR^2CO$、$OC(R^2)_2$和$NR^2C(R^2)_2$;

[0227] $R^1$和每个$R^2$独立地选自氢、卤素、OH、$NH_2$、CN、$NO_2$、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_6$环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基;

[0228] n为1至4;

[0229] $R^3$选自氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$羟基烷基和任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基$C_1$-$C_6$烷基;

[0230] $R^4$直接地或通过$R^5$连接到二价化合物的连接体部分,其中

[0231] $R^4$和$R^5$独立地选自空、$-OR^6-$、$-SR^6-$、$-N(R^7)R^6-$、$-COR^6-$、$-CO_2R^6-$、$-CON(R^7)R^6-$、$-SOR^6-$、$-SO_2R^6-$、$-SO_2N(R^7)R^6-$、$-NR^8COR^6-$、$-N(R^8)C(O)N(R^7)R^6-$、$-NR^8SOR^6-$、$-NR^8SO_2R^6-$、任选

取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0232] $R^6$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0233] $R^7$和$R^8$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

[0234] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环;

[0235] Ar选自芳基和杂芳基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、CN、$NO_2$、$OR^{10}$、$SR^{10}$、$NR^{11}R^{12}$、$COR^{10}$、$CO_2R^{10}$、$CONR^{11}R^{12}$、$SOR^{10}$、$SO_2R^{10}$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}SOR^{12}$、$NR^{10}SO_2R^{12}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0236] $R^{10}$、$R^{11}$和$R^{12}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[0237] $R^{11}$和$R^{12}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[0238] 在一个实施方案中,$X^1$和$X^4$选自CR'和N,并且R'选自氢、F、Cl、$CH_3$、$CF_3$和环丙基。

[0239] 在一个实施方案中,$X^1$是N。

[0240] 在一个实施方案中,$X^4$是CH。

[0241] 在另一个实施方案中,$X^2$和$X^3$独立地选自C和N。

[0242] 在一个实施方案中,$X^2$是C并且$X^3$是N。

[0243] 在一个实施方案中,$X^3$是C并且$X^2$是N。

[0244] 在另一个实施方案中,X选自键、$CH_2$、$CH_2CH_2$、CO、$CH_2CO$、CONH、$CONCH_3$、$CH_2O$、$CH_2NH$和$CH_2NCH_3$。

[0245] 在另一个实施方案中,X是$CH_2$。

[0246] 在另一个实施方案中,$R^1$和每个$R^2$独立地选自氢、F、Cl、OH、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_4$卤代烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_6$环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基。

[0247] 在另一个实施方案中,$R^1$和$R^2$是氢。

[0248] 在另一个实施方案中,$R^3$选自氢、$CH_3$、$CH_2CH_3$、丙基、异丙基、环丙基、$CH_2F$、$CHF_2$和

$CF_3$。

[0249] 在另一个实施方案中,$R^3$选自氢。

[0250] 在另一个实施方案中,$R^4$直接连接到二价化合物的连接体部分,并且

[0251] $R^4$选自空、-$OR^6$-、-$SR^6$-、-$N(R^7)R^6$-、-$COR^6$-、-$CO_2R^6$-、-$CON(R^7)R^6$-、-$SOR^6$-、-$SO_2R^6$-、-$SO_2N(R^7)R^6$-、-$NR^8COR^6$-、-$N(R^8)C(O)N(R^7)R^6$-、-$NR^8SOR^6$-、-$NR^8SO_2R^6$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0252] $R^6$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0253] $R^7$和$R^8$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

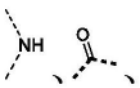
[0254] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环;

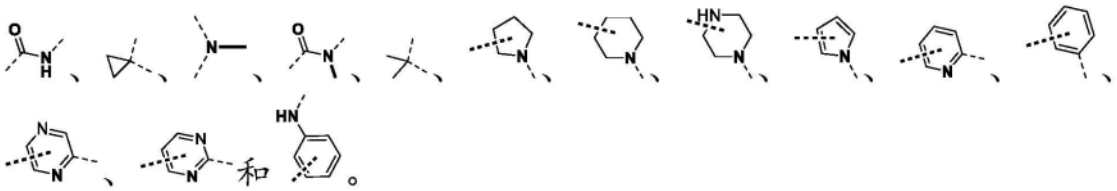
[0255] 在另一个实施方案中,$R^4$通过$R^5$连接到二价化合物的连接体部分,并且$R^4$和$R^5$独立地选自空、-$OR^6$-、-$SR^6$-、-$N(R^7)R^6$-、-$COR^6$-、-$CO_2R^6$-、-$CON(R^7)R^6$-、-$SOR^6$-、-$SO_2R^6$-、-$SO_2N(R^7)R^6$-、-$NR^8COR^6$-、-$N(R^8)C(O)N(R^7)R^6$-、-$NR^8SOR^6$-、-$NR^8SO_2R^6$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

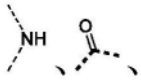
[0256] $R^6$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

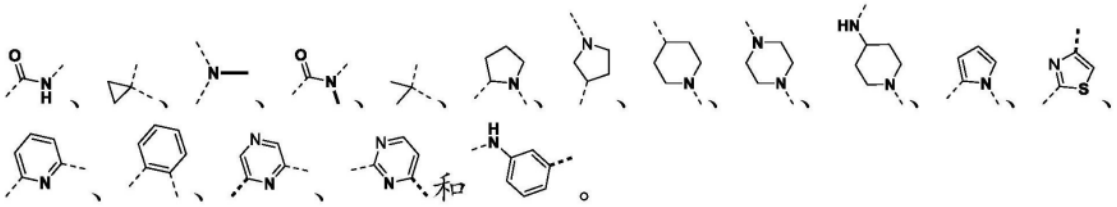
[0257] $R^7$和$R^8$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

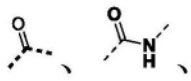
[0258] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

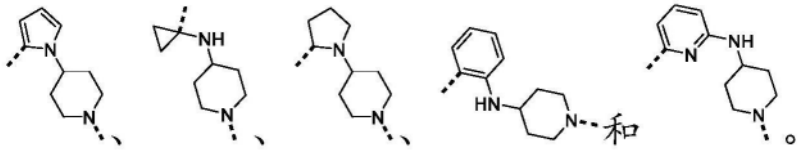
[0259] 在另一个实施方案中,$R^4$和$R^5$独立地选自空、任选取代的 

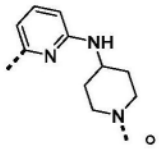


[0260] 在另一个实施方案中，$R^4$和$R^5$独立地选自空、任选取代的 



[0261] 在另一个实施方案中，-$R^4$-$R^5$-选自空、任选取代的 



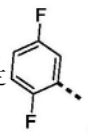
[0262] 在另一个实施方案中，-$R^4$-$R^5$-为任选取代的  。

[0263] 在另一个实施方案中，Ar选自芳基和杂芳基，其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自F、Cl、CN、$NO_2$、$OR^{10}$、$NR^{11}R^{12}$、$COR^{10}$、$CO_2R^{10}$、$CONR^{11}R^{12}$、$SOR^{10}$、$SO_2R^{10}$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}SOR^{12}$、$NR^{10}SO_2R^{12}$、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的芳基和任选取代的$C_4$-$C_5$杂芳基，其中

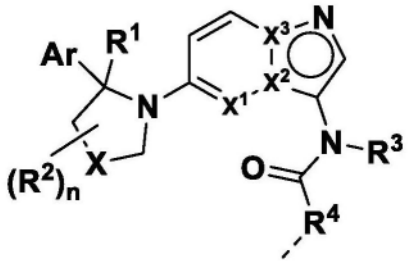
[0264] $R^{10}$、$R^{11}$和$R^{12}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，或

[0265] $R^{11}$和$R^{12}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[0266] 在另一个实施方案中，Ar是芳基，其任选被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自F、Cl、Br、CN和$NO_2$。

[0267] 在另一个实施方案中，Ar是  。

[0268] 在另一个实施方案中，TRK配体包括式3A的部分：

[0269] 

式 3A，

[0270] 其中

[0271] $X^1$选自CR'和N；

[0272] R'选自氢、卤素、CN、$NO_2$和任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、$C_3$-$C_6$碳环基或3-6元杂环基；

[0273] $X^2$和$X^3$选自C或N，条件是$X^2$和$X^3$中仅一个是N；

[0274] X选自空、键、$C(R^2)_2$、$C(R^2)_2C(R^2)_2$、CO、$C(R^2)_2CO$、$NR^2CO$、$OC(R^2)_2$和$NR^2C(R^2)_2$；

[0275] $R^1$和每个$R^2$独立地选自氢、卤素、OH、$NH_2$、CN、$NO_2$、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_6$环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基；

[0276] n为1至4；

[0277] $R^3$选自氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$羟基烷基和任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基$C_1$-$C_6$烷基；

[0278] $R^4$直接地或通过$R^5$连接到二价化合物的连接体部分；

[0279] $R^4$和$R^5$独立地选自空、-$OR^6$-、-$SR^6$-、-$N(R^7)R^6$-、-$COR^6$-、-$CO_2R^6$-、-$CON(R^7)R^6$-、-$SOR^6$-、-$SO_2R^6$-、-$SO_2N(R^7)R^6$-、-$NR^8COR^6$-、-$N(R^8)C(O)N(R^7)R^6$-、-$NR^8SOR^6$-、-$NR^8SO_2R^6$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0280] $R^6$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0281] $R^7$和$R^8$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或

[0282] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环；

[0283] Ar选自芳基和杂芳基，其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代，该取代基

独立地选自卤素、CN、$NO_2$、$OR^{10}$、$SR^{10}$、$NR^{11}R^{12}$、$COR^{10}$、$CO_2R^{10}$、$CONR^{11}R^{12}$、$SOR^{10}$、$SO_2R^{10}$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}SOR^{12}$、$NR^{10}SO_2R^{12}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0284] $R^{10}$、$R^{11}$和$R^{12}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或

[0285] $R^{11}$和$R^{12}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[0286] 在一个实施方案中，$X^1$和$X^3$选自CR’和N，并且R’选自氢、F、Cl、$CH_3$、$CF_3$和环丙基。

[0287] 在一个实施方案中，$X^1$是N。

[0288] 在一个实施方案中，$X^1$是CR’并且R’选自氢、F、Cl、$CH_3$、$CF_3$和环丙基。

[0289] 在一个实施方案中，$X^2$是C并且$X^3$是N。

[0290] 在一个实施方案中，$X^3$是C并且$X^2$是N。

[0291] 在另一个实施方案中，X选自键、$CH_2$、$CH_2CH_2$、CO、$CH_2CO$、CONH、$CONCH_3$、$CH_2O$、$CH_2NH$和$CH_2NCH_3$。

[0292] 在另一个实施方案中，X是$CH_2$。

[0293] 在另一个实施方案中，$R^1$和每个$R^2$独立地选自氢、F、Cl、OH、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_4$卤代烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_6$环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基。

[0294] 在另一个实施方案中，$R^1$和$R^2$是氢。

[0295] 在另一个实施方案中，$R^3$选自氢、$CH_3$、$CH_2CH_3$、丙基、异丙基、环丙基、$CH_2F$、$CHF_2$和$CF_3$。

[0296] 在另一个实施方案中，$R^3$选自氢。

[0297] 在另一个实施方案中，$R^4$直接连接到二价化合物的连接体部分，并且$R^4$选自空、-$OR^6$-、-$SR^6$-、-$N(R^7)R^6$-、-$COR^6$-、-$CO_2R^6$-、-$CON(R^7)R^6$-、-$SOR^6$-、-$SO_2R^6$-、-$SO_2N(R^7)R^6$-、-$NR^8COR^6$-、-$N(R^8)C(O)N(R^7)R^6$-、-$NR^8SOR^6$-、-$NR^8SO_2R^6$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0298] $R^6$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；并且

[0299] $R^7$和$R^8$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取

代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

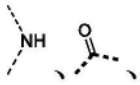
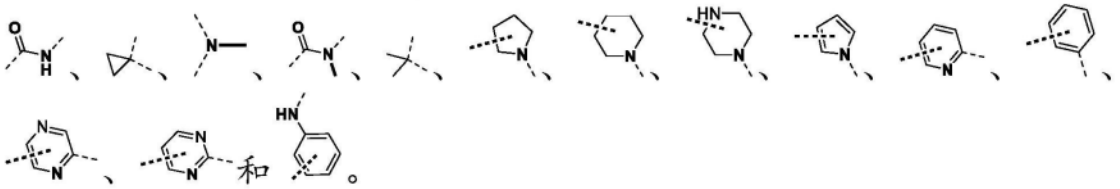
[0300] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

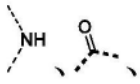
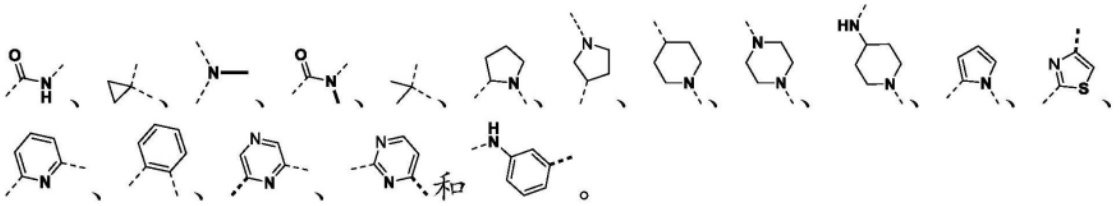
[0301] 在另一个实施方案中,$R^4$通过$R^5$连接到二价化合物的连接体部分,并且$R^4$和$R^5$独立地选自空、-$OR^6$-、-$SR^6$-、-$N(R^7)R^6$-、-$COR^6$-、-$CO_2R^6$-、-$CON(R^7)R^6$-、-$SOR^6$-、-$SO_2R^6$-、-$SO_2N(R^7)R^6$-、-$NR^8COR^6$-、-$N(R^8)C(O)N(R^7)R^6$-、-$NR^8SOR^6$-、-$NR^8SO_2R^6$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

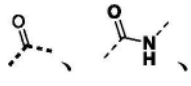
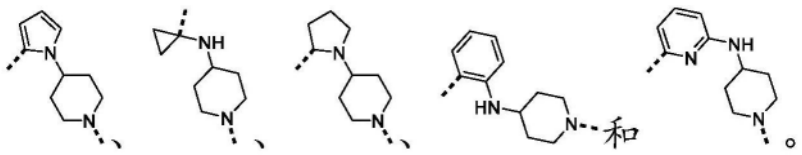
[0302] $R^6$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

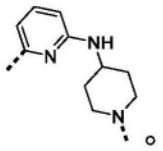
[0303] $R^7$和$R^8$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

[0304] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环;

[0305] 在另一个实施方案中,$R^4$和$R^5$独立地选自空、任选取代的 

和。

[0306] 在另一个实施方案中,$R^4$和$R^5$独立地选自空、任选取代的 

和。

[0307] 在另一个实施方案中,-$R^4$-$R^5$-选自空、任选取代的 

和。

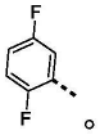
[0308] 在另一个实施方案中，-$R^4$-$R^5$-为任选取代的 

[0309] 在另一个实施方案中，Ar选自芳基和杂芳基，其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自F、Cl、CN、$NO_2$、$OR^{10}$、$NR^{11}R^{12}$、$COR^{10}$、$CO_2R^{10}$、$CONR^{11}R^{12}$、$SOR^{10}$、$SO_2R^{10}$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}SOR^{12}$、$NR^{10}SO_2R^{12}$、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的芳基和任选取代的$C_4$-$C_5$杂芳基，其中

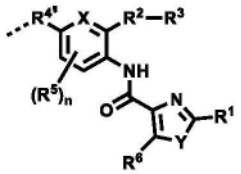
[0310] $R^{10}$、$R^{11}$和$R^{12}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，或

[0311] $R^{11}$和$R^{12}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

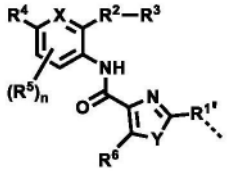
[0312] 在另一个实施方案中，Ar是芳基，其任选被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自F、Cl、Br、CN和$NO_2$。

[0313] 在另一个实施方案中，Ar是 

[0314] 在另一个实施方案中，TRK配体包括式12-1或12-2的部分：

[0315] 

式 12-1，



式 12-2，

[0316] 其中

[0317] X选自$CR^5$和N；

[0318] Y选自O、S和$NR^6$；

[0319] $R^1$、$R^3$和$R^4$独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^7$、$SR^7$、$NR^8R^9$、$COR^7$、$CO_2R^7$、$CONR^8R^9$、$SOR^7$、$SO_2R^7$、$SO_2NR^8R^9$、$NR^{10}COR^9$、$NR^{10}C(O)NR^8R^9$、$NR^{10}SOR^9$、$NR^{10}SO_2R^9$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基-O、和任选取代的3-8元碳环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的3-8元杂环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0320] $R^7$、$R^8$、$R^9$和$R^{10}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的3-8元碳

环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基-O、任选取代的3-8元碳环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、和任选取代的3-8元杂环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

[0321] $R^8$和$R^9$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环;

[0322] $R^{1'}$、$R^2$和$R^{4'}$独立地选自空、-$OR^{11}$-、-$SR^{11}$-、-$NR^{12}R^{11}$-、-$COR^{11}$-、-$CO_2R^{11}$-、-$CON(R^{12})R^{11}$-、-$SOR^{11}$-、-$SO_2R^{11}$-、-$SO_2N(R^{12})R^{11}$-、-$NR^{13}COR^{11}$-、-$NR^{13}C(O)N(R^{12})R^{11}$-、-$NR^{13}SOR^{11}$-、-$NR^{13}SO_2R^{11}$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基-O、任选取代的3-8元碳环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、和任选取代的3-8元杂环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0323] $R^{11}$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基-O-、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0324] $R^{12}$和$R^{13}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

[0325] $R^{11}$和$R^{12}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环;

[0326] $R^5$和$R^6$在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基和任选取代的$C_3$-$C_8$杂环基;并且

[0327] n选自0、1和2。

[0328] 在另一个实施方案中,X选自CH、CF和N。

[0329] 在另一个实施方案中,X是CH。

[0330] 在另一个实施方案中,X是CF。

[0331] 在另一个实施方案中,X是N。

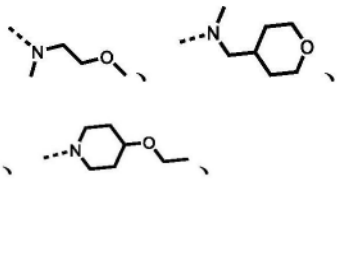
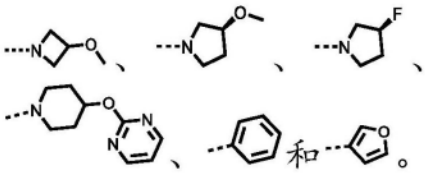
[0332] 在另一个实施方案中,Y选自O和S。

[0333] 在另一个实施方案中,Y是O。

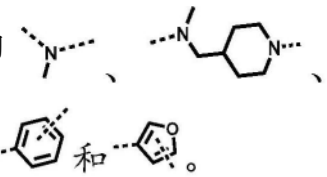
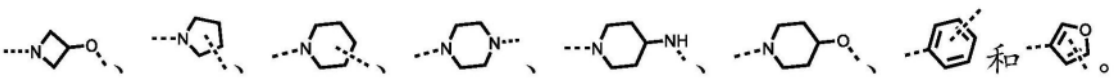
[0334] 在另一个实施方案中,Y是S。

[0335] 在另一个实施方案中,$R^1$选自任选取代的无环氨基、任选取代的环氨基、任选取代

的苯基和任选取代的杂芳基。

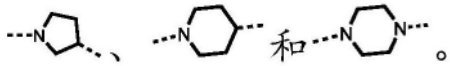
[0336] 在另一个实施方案中，$R^1$选自任选取代的  和  。

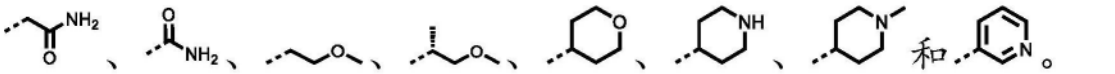
[0337] 在另一个实施方案中，$R^{1'}$选自空、任选取代的无环氨基、任选取代的环氨基、任选取代的苯基和任选取代的杂芳基。

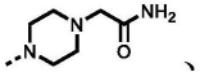
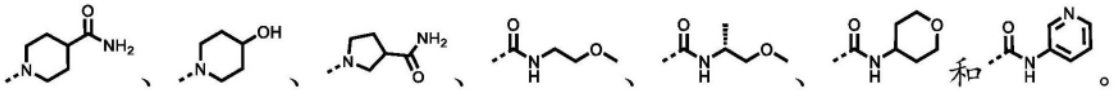
[0338] 在另一个实施方案中，$R^{1'}$选自任选取代的  和  。

[0339] 在另一个实施方案中，$R^2$选自空、-O-、-S-、-N($R^{12}$)-、-C(O)-、-$CO_2$-、-CON($R^{12}$)-、-SO-、-$SO_2$-、-$SO_2$N($R^{12}$)-、-N($R^{13}$)CO-、-N($R^{13}$)C(O)N($R^{12}$)-、-N($R^{13}$)SO-、-N($R^{13}$)$SO_2$-、任选取代的任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基和任选取代的$C_3$-$C_8$杂环基，其中

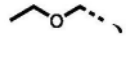
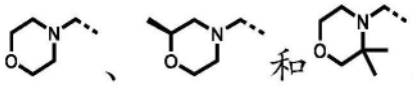
[0340] $R^{12}$和$R^{13}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

[0341] 在另一个实施方案中，$R^2$选自空、-CONH-、  。

[0342] 在另一个实施方案中，$R^3$选自氢、卤素、CN、$NO_2$、OH、$NH_2$、-CONH-、  。

[0343] 在另一个实施方案中，$R^2$-$R^3$选自氢、卤素、CN、$NO_2$、  、  。

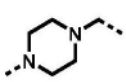
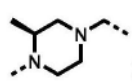
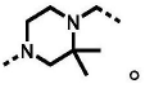
[0344] 在另一个实施方案中，$R^4$选自氢、卤素、CN、$NO_2$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基、和任选取代的3-8元杂环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$烷基、和任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基-O-、任选取代的3-8元碳环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-和任选取代的3-8元杂环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-。

[0345] 在另一个实施方案中，$R^4$选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OCH_3$、  、  。

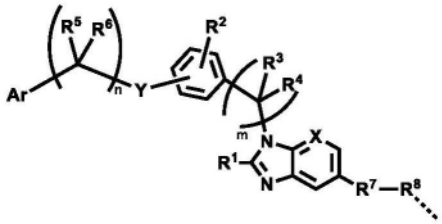
[0346] 在另一个实施方案中,$R^{4'}$选自空、-O-、-S-、-N($R^{12'}$)-、-C(O)-、-$CO_2$-、-CON($R^{12'}$)-、-SO-、-$SO_2$-、-$SO_2$N($R^{12'}$)-、-N($R^{12'}$)CO-、-N($R^{13'}$)C(O)N($R^{12'}$)-、-N($R^{13'}$)SO-、-N($R^{13'}$)$SO_2$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$亚烷基和任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基-O-、任选取代的3-8元碳环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-和任选取代的3-8元杂环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-,其中

[0347] $R^{12'}$和$R^{13'}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

[0348] 在另一个实施方案中,$R^{4'}$选自空、-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、和任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基-O-、任选取代的3-8元碳环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-和任选取代的3-8元杂环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-。

[0349] 在另一个实施方案中,$R^{4'}$选自空、-O-、  、  和  。

[0350] 在另一个实施方案中,TRK配体包括式13的部分:

[0351] 

式13,

[0352] 其中

[0353] X选自$CR^9$和N;

[0354] $R^9$选自氢、卤素、CN、$NO_2$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基和任选取代的$C_3$-$C_8$杂环基;

[0355] Y选自空、-O-、-N(任选取代的$C_1$-$C_8$烷基)-和任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基;

[0356] $R^1$和$R^2$独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、OH、$NH_2$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基和任选取代的$C_3$-$C_8$杂环基;

[0357] $R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$独立地选自氢、卤素、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基和任选取代的$C_3$-$C_8$杂环基;或

[0358] $R^3$和$R^4$;和/或$R^5$和$R^6$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环;

[0359] m选自1、2、3和4;

[0360] n选自0、1、2、3和4;

[0361] $R^7$和$R^8$独立地选自空、-$OR^{10}$-、-$SR^{10}$-、-$NR^{11}R^{10}$-、-$COR^{10}$-、-$CO_2R^{10}$-、-$CONR^{11}R^{10}$-、-$SOR^{10}$-、-$SO_2R^{10}$-、-$SO_2NR^{11}R^{10}$-、-$NR^{12}COR^{10}$-、-$NR^{12}C(O)NR^{11}R^{10}$-、-$NR^{12}SOR^{10}$-、-$NR^{12}SO_2R^{10}$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基-O、任选取代的3-8元碳环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的3-8元杂环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、和任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0362] $R^{10}$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基-O-、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0363] $R^{11}$和$R^{12}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

[0364] $R^{10}$和$R^{11}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环;并且

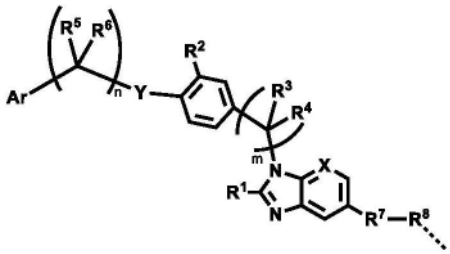
[0365] Ar选自芳基和杂芳基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、CN、$NO_2$、$OR^{14}$、$SR^{14}$、$NR^{15}R^{16}$、$COR^{14}$、$CO_2R^{14}$、$CONR^{15}R^{16}$、$SOR^{14}$、$SO_2R^{14}$、$SO_2NR^{15}R^{16}$、$NR^{14}COR^{16}$、$NR^{14}C(O)NR^{15}R^{16}$、$NR^{14}SOR^{16}$、$NR^{14}SO_2R^{16}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0366] $R^{14}$、$R^{15}$和$R^{16}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任

选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

[0367] $R^{15}$和$R^{16}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[0368] 在另一个实施方案中,TRK配体包括式13-1的部分:

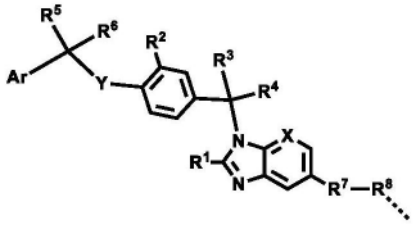
[0369] 

式 13-1,

[0370] 其中

[0371] X、Y、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、Ar、m和n在式13中定义。

[0372] 在另一个实施方案中,TRK配体包括式13-2的部分:

[0373] 

式 13-2,

[0374] 其中

[0375] X、Y、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$和Ar在式13中定义。

[0376] 在另一个实施方案中,X选自CH、CF和N。

[0377] 在另一个实施方案中,X是N。

[0378] 在另一个实施方案中,Y选自-O-、-$CH_2$-和-NH-。

[0379] 在另一个实施方案中,Y是-O-。

[0380] 在另一个实施方案中,$R^1$选自氢和$NH_2$。

[0381] 在另一个实施方案中,$R^1$是$NH_2$。

[0382] 在另一个实施方案中,$R^2$选自氢、卤素、CN、$NO_2$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$碳环基和任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基。

[0383] 在另一个实施方案中,$R^2$选自H、F、Cl、Br、$OCH_3$、$OCF_3$和$OCHF_2$。

[0384] 在另一个实施方案中,$R^2$是$OCH_3$。

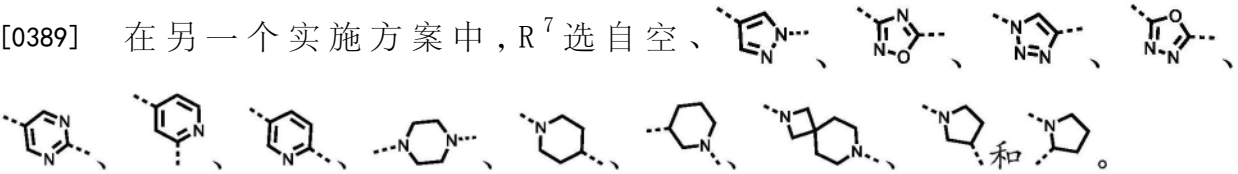
[0385] 在另一个实施方案中,$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$独立地选自H、F、$CH_3$、环丙基和环丁基。

[0386] 在另一个实施方案中,$R^3$和$R^4$;和/或$R^5$和$R^6$与它们所连接的原子一起任选地形成环丙基、环丁基、环戊基和环已基。

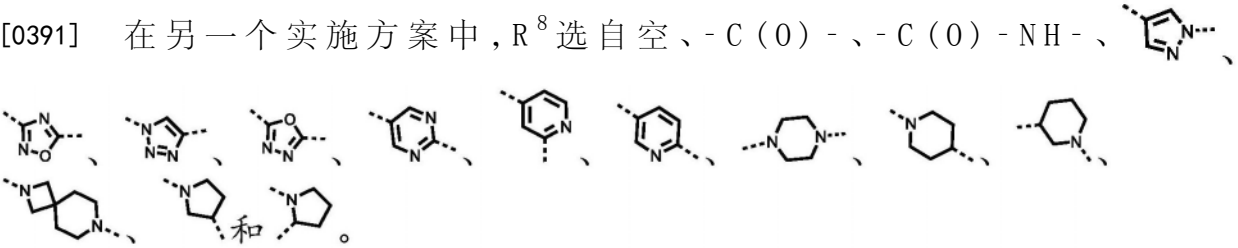
[0387] 在另一个实施方案中,$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$是H。

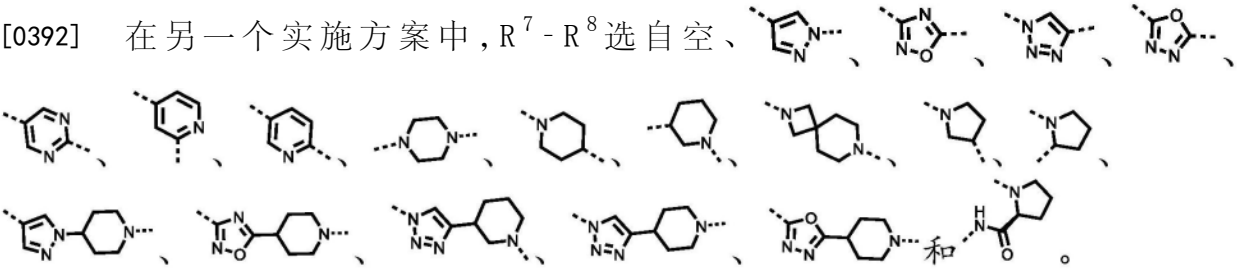
[0388] 在另一个实施方案中,$R^7$选自空、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任

选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

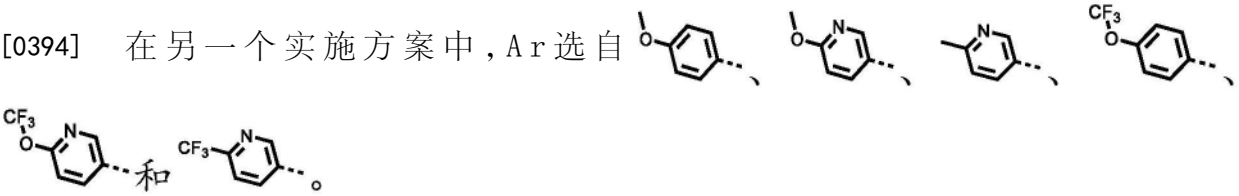
[0389] 在另一个实施方案中，$R^7$选自空、  和。

[0390] 在另一个实施方案中，$R^8$选自空、-C(O)-、-C(O)-NH-、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

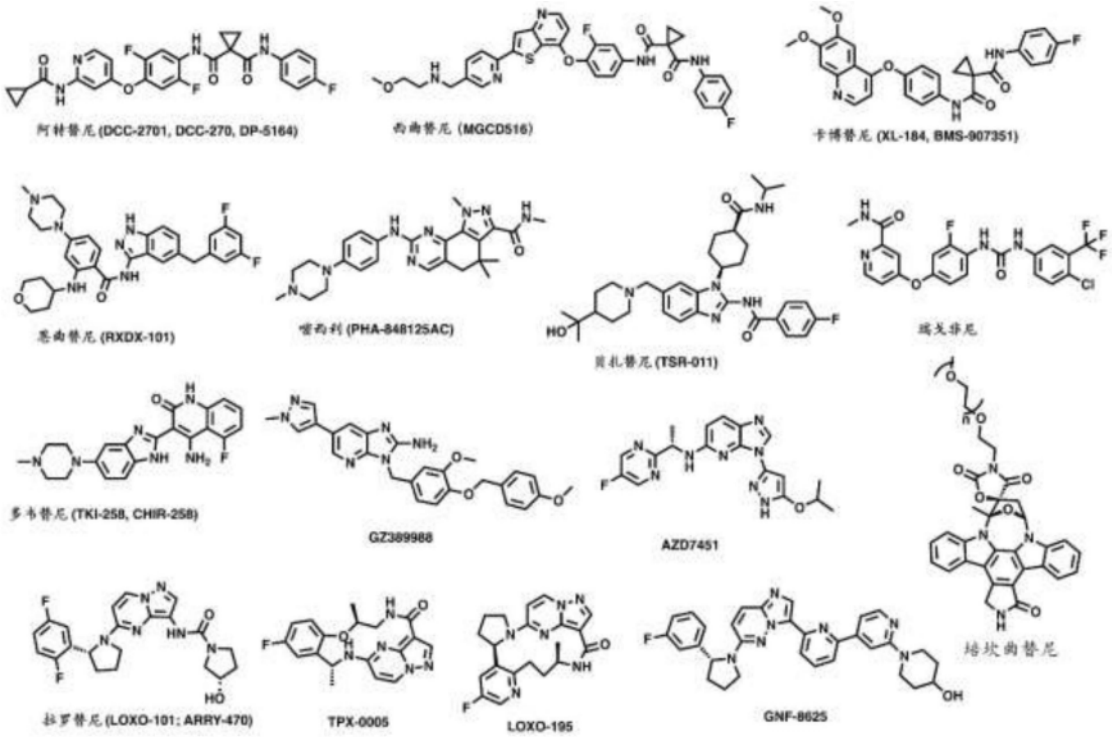
[0391] 在另一个实施方案中，$R^8$选自空、-C(O)-、-C(O)-NH-、  和。

[0392] 在另一个实施方案中，$R^7$-$R^8$选自空、  和。

[0393] 在另一个实施方案中，Ar选自任选取代的苯基和任选取代的吡啶基。

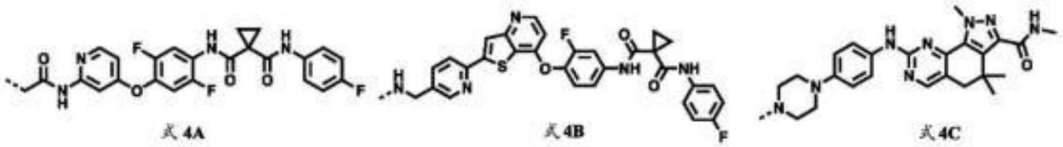
[0394] 在另一个实施方案中，Ar选自  和。

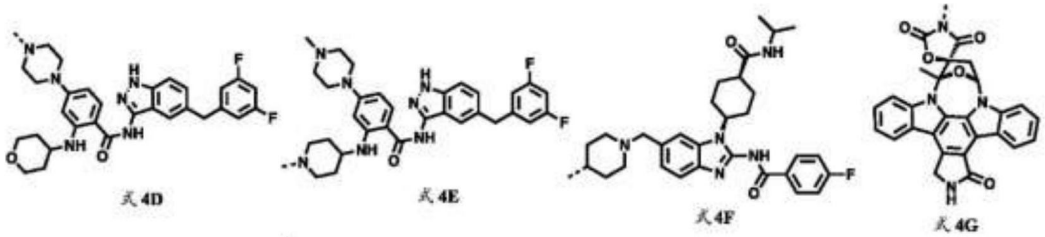
[0395] 在另一个实施方案中，TRK配体衍生自以下任一个：

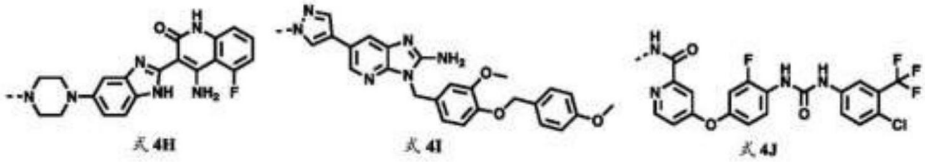
[0396] 


[0397] 在另一个实施方案中,TRK配体衍生自以下TRK激酶抑制剂:DS-6051b、F17752、PLX7486、AZD-6918、ASP7962、VM902A、PF-06273340和ONO-4474。

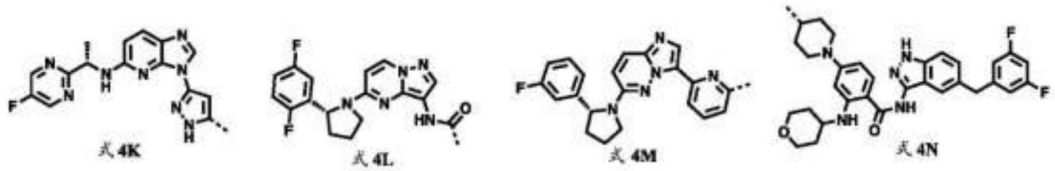
[0398] 在另一个实施方案中,TRK配体选自:

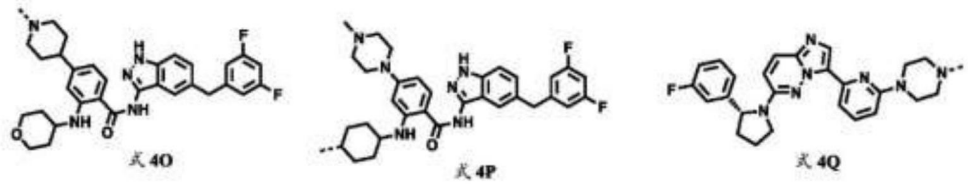

式4A 式4B 式4C

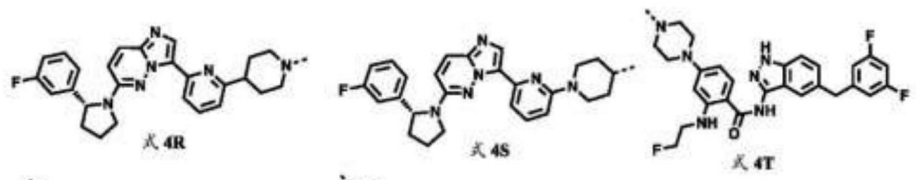

式4D 式4E 式4F 式4G

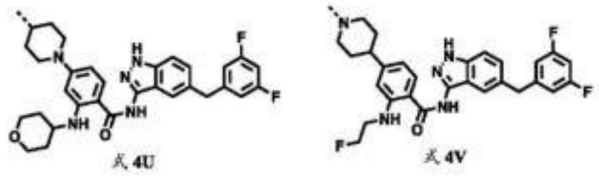

式4H 式4I 式4J

[0399]


式4K 式4L 式4M 式4N


式4O 式4P 式4Q

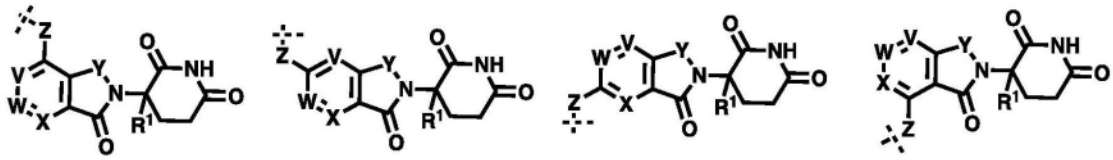

式4R 式4S 式4T


式4U 式4V

。

[0400] 在一些实施方案中,降解标签是选自式5A、5B、5C和5D的部分:

[0401]


式5A 式5B 式5C 式5D,

[0402] 其中

[0403] V、W和X独立地选自$CR^2$和N;

[0404] Y选自CO、$CR^3R^4$和N=N;

[0405] Z选自空、CO、$CR^5R^6$、$NR^5$、O、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚烯基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚炔基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-

10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;优选地,Z选自空、$CH_2$、CH=CH、C≡C、NH、O、任选取代的3-7元碳环基和任选取代的3-7元杂环基;

[0406] $R^1$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;

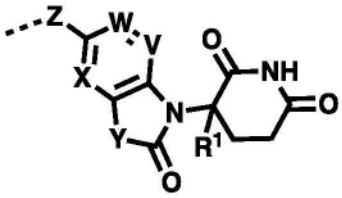
[0407] $R^2$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;

[0408] $R^3$和$R^4$独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;或$R^3$和$R^4$与它们所连接的原子一起形成3-6元碳环基或3-6元杂环基;并且

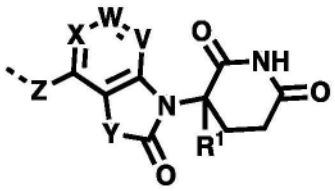
[0409] $R^5$和$R^6$独立地选自空、氢、卤素、氧代、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;或$R^5$和$R^6$与它们所连接的原子一起形成3-6元碳环基或3-6元杂环基。

[0410] 在一些实施方案中,降解标签是选自式5E、5F、5G、5H、5I、5J、5K、5L、5M、5N、5O、5P和5Q的部分:

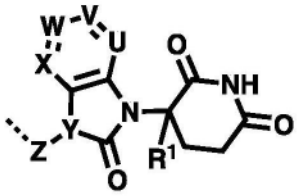
[0411]



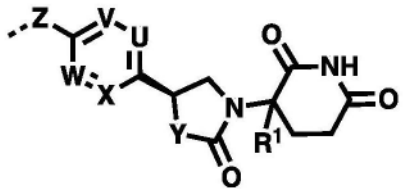
式 5E



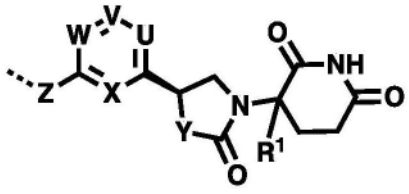
式 5F



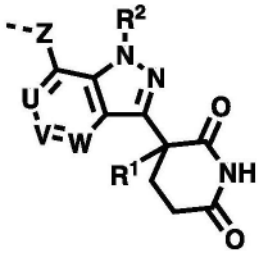
式 5G



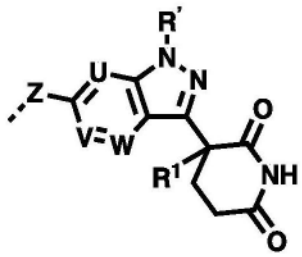
式 5H



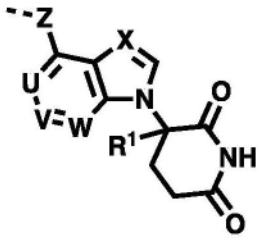
式 5I



式 5J

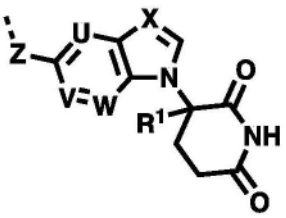


式 5K

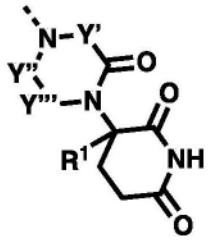


式 5L

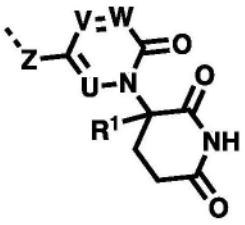
[0412]



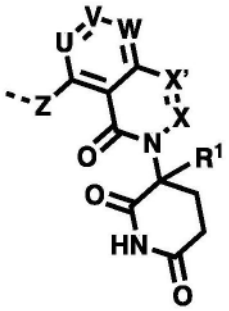
式 5M



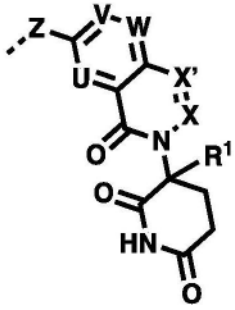
式 5N



式 5O



式 5P



式 5Q

[0413] 其中

[0414] U、V、W、X和X'独立地选自$CR^2$和N;

[0415] Y选自$CR^3R^4$、$NR^3$和O;优选地,Y选自$CH_2$、NH、$NCH_3$和O;

[0416] Y'、Y"和Y"'独立地选自$CR^3R^4$;

[0417] Z选自空、CO、$CR^5R^6$、$NR^5$、O、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚烯基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚炔基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;优选地,Z选自空、$CH_2$、CH=CH、C≡C、NH、O、任选取代的3-7元碳环基和任选取代的3-7元杂环基;

[0418] $R^1$独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;

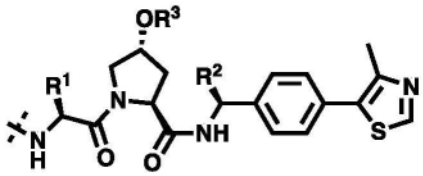
[0419] $R^2$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;

[0420] $R^3$和$R^4$独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3元至6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基,或

[0421] $R^3$和$R^4$与它们所连接的原子一起任选地形成3-6元碳环基或3-6元杂环基;并且

[0422] $R^5$和$R^6$独立地选自空、氢、卤素、氧代、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;或$R^5$和$R^6$与它们所连接的原子一起形成3-6元碳环基或3-6元杂环基。

[0423] 在一个实施方案中,降解标签是式6A的部分:

[0424] 

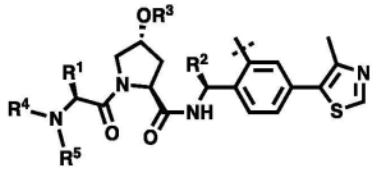
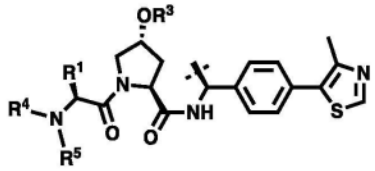
式 6A,

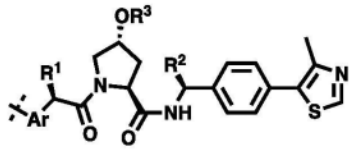
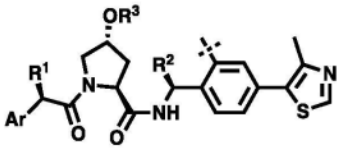
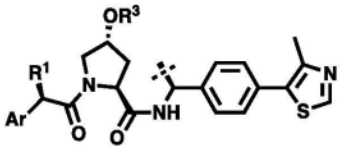
[0425] 其中

[0426] $R^1$和$R^2$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基和任选取代的$C_2$-$C_8$炔基;并且

[0427] $R^3$是氢、任选取代的C(O)$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的C(O)$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的C(O)$C_1$-$C_8$氨基烷基、任选取代的C(O)$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的C(O)(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的C(O)$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的C(O)O$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)O$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的C(O)O$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的C(O)O$C_1$-$C_8$氨基烷基、任选取代的C(O)O$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)O$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的C(O)O(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)O$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的C(O)O$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的C(O)N$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)N$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的C(O)N$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的C(O)N$C_1$-$C_8$氨基烷基、任选取代的C(O)N$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)N$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的C(O)N(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)N$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的C(O)N$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的P(O)$(OH)_2$、任选取代的P(O)$(OC_1$-$C_8$烷基$)_2$和任选取代的P(O)$(OC_1$-$C_8$芳基$)_2$。

[0428] 在一个实施方案中,降解标签是选自式6B、6C、6D、6E和6F的部分:

[0429]  式 6B  式 6C

[0430]  式 6D  式 6E  式 6F

[0431] 其中

[0432] $R^1$和$R^2$独立地选自氢、卤素、OH、$NH_2$、CN、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基和任选取代的$C_2$-$C_8$炔基;(优选地,$R^1$选自异丙基或叔丁基;并且$R^2$选自氢或甲基);

[0433] $R^3$是氢、任选取代的C(O)$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的C(O)$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的C(O)$C_1$-$C_8$氨基烷基、任选取代的C(O)$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的C(O)(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的C(O)$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的C(O)$OC_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)$OC_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的C(O)$OC_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的C(O)$OC_1$-$C_8$氨基烷基、任选取代的C(O)$OC_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)$OC_3$-$C_7$碳环基、任选取代的C(O)O(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)$OC_2$-$C_8$烯基、任选取代的C(O)$OC_2$-$C_8$炔基、任选取代的C(O)$NC_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)$NC_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的C(O)$NC_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的C(O)$NC_1$-$C_8$氨基烷基、任选取代的C(O)$NC_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)$NC_3$-$C_7$碳环基、任选取代的C(O)N(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)$NC_2$-$C_8$烯基、任选取代的C(O)$NC_2$-$C_8$炔基、任选取代的P(O)$(OH)_2$、任选取代的P(O)$(OC_1$-$C_8$烷基$)_2$和任选取代的P(O)$(OC_1$-$C_8$芳基$)_2$;并且

[0434] $R^4$和$R^5$独立地选自氢、$COR^6$、$CO_2R^6$、$CONR^6R^7$、$SOR^6$、$SO_2R^6$、$SO_2NR^6R^7$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0435] $R^6$和$R^7$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[0436] $R^4$和$R^5$;或$R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起形成3-8元碳环基或杂环基环;

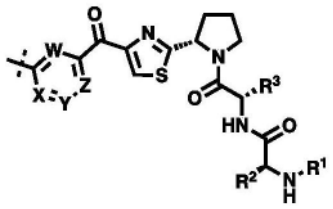
[0437] Ar选自芳基和杂芳基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自F、Cl、CN、$NO_2$、$OR^8$、$NR^8R^9$、$COR^8$、$CO_2R^8$、$CONR^8R^9$、$SOR^8$、$SO_2R^8$、$SO_2NR^8R^9$、$NR^{10}COR^8$、$NR^{10}C(O)NR^8R^9$、$NR^{10}SOR^8$、$NR^{10}SO_2R^8$、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取

代的$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的芳基和任选取代的$C_4$-$C_5$杂芳基,其中

[0438] $R^8$、$R^9$和$R^{10}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[0439] $R^8$和$R^9$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[0440] 在另一个实施方案中,降解标签是式7A的部分:

[0441] 

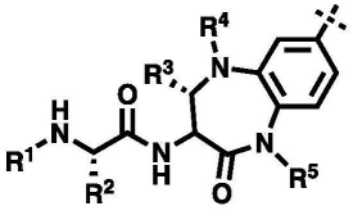
式 7A,

[0442] 其中

[0443] V、W、X和Z独立地选自$CR^4$和N。

[0444] $R^1$、$R^2$、$R^3$和$R^4$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基和任选取代的$C_2$-$C_8$炔基。

[0445] 在另一个实施方案中,降解标签是式7B的部分:

[0446] 

式 7B,

[0447] 其中

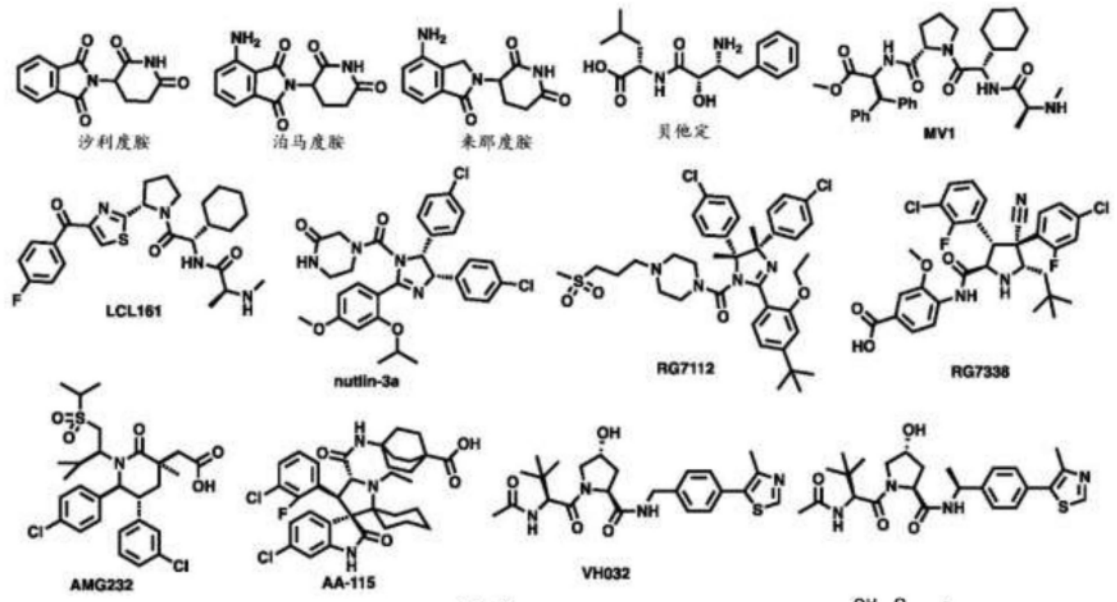
[0448] $R^1$、$R^2$和$R^3$独立地选自氢、卤素、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基和任选取代的$C_2$-$C_8$炔基;

[0449] $R^4$和$R^5$独立地选自氢、$COR^6$、$CO_2R^6$、$CONR^6R^7$、$SOR^6$、$SO_2R^6$、$SO_2NR^6R^7$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的芳基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

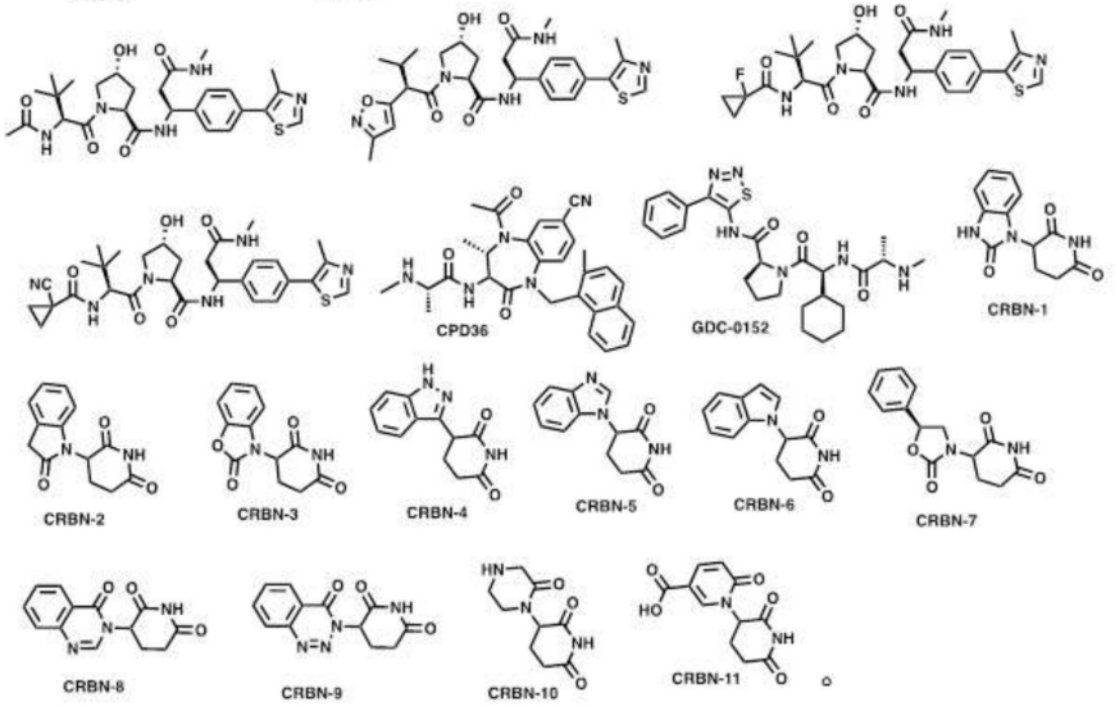
[0450] $R^6$和$R^7$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[0451] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起形成3-8元碳环基或杂环基环。

[0452] 在另一个实施方案中,降解标签衍生自以下任一个:



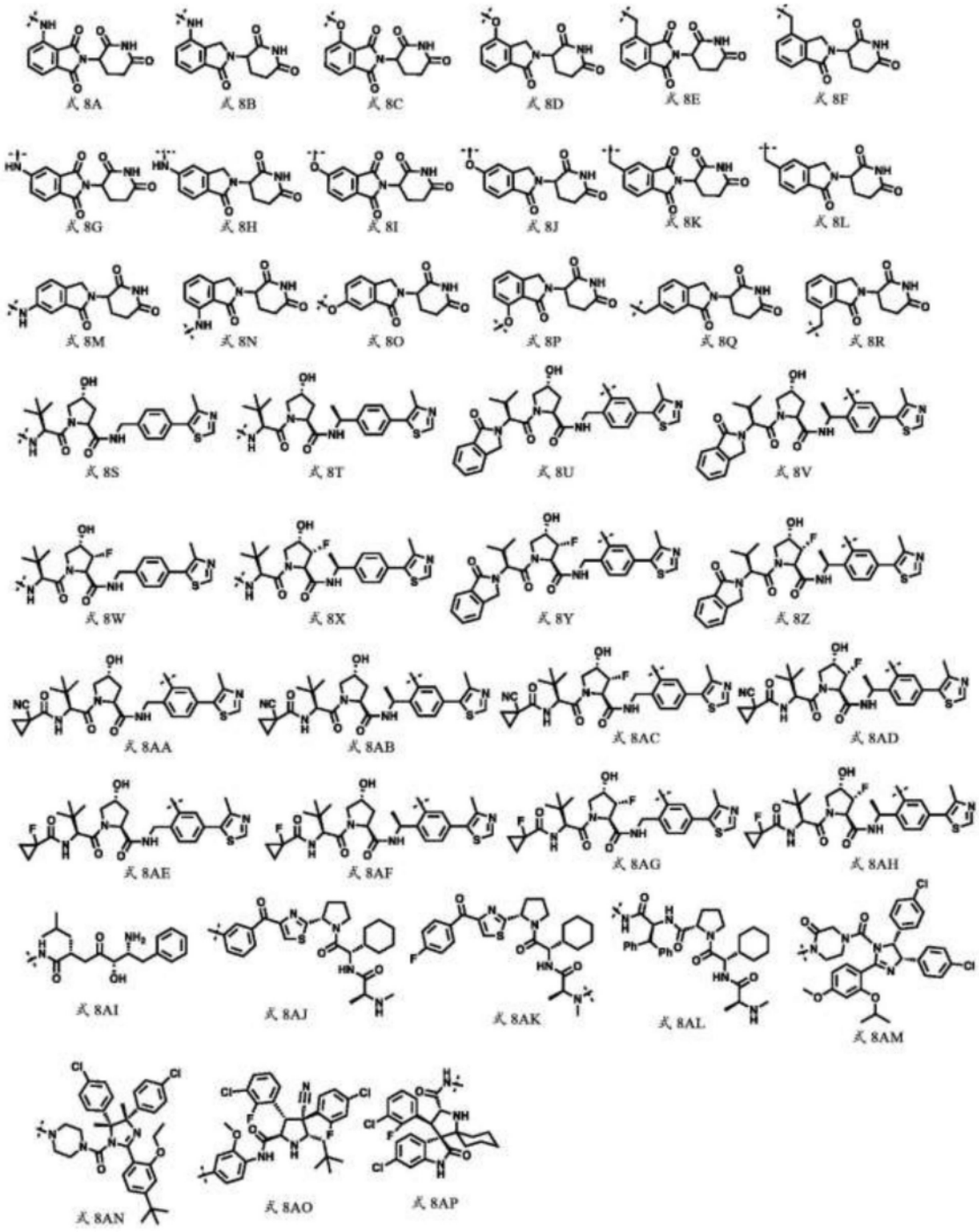

[0453]

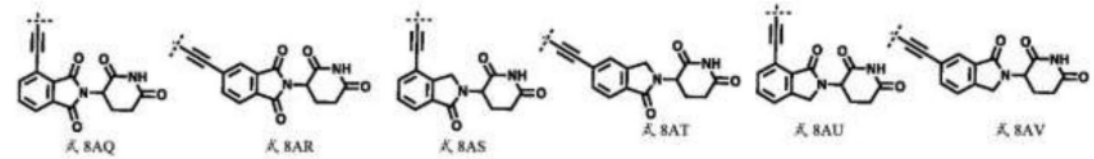



[0454] 在另一个实施方案中,降解标签衍生自以下任一个:沙利度胺、泊马度胺、来那度胺、CRBN-1、CRBN-2、CRBN-3、CRBN-4、CRBN-5、CRBN-6、CRBN-7、CRBN-8、CRBN-9、CRBN-10和CRBN-11。

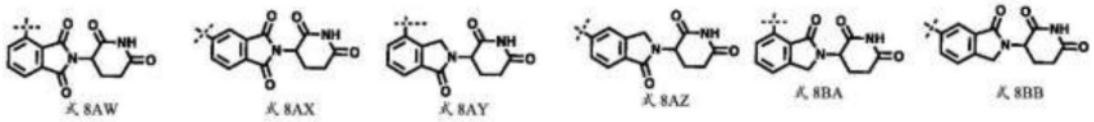
[0455] 在另一个实施方案中,降解标签选自:

[0456]

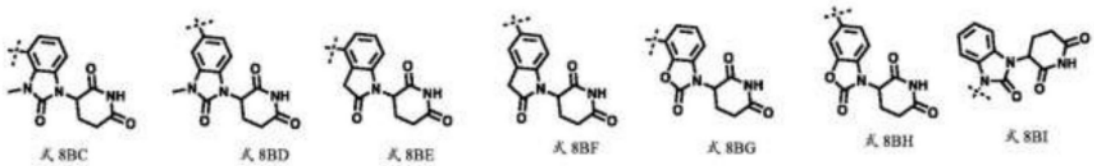

式 8A
式 8B
式 8C
式 8D
式 8E
式 8F
式 8G
式 8H
式 8I
式 8J
式 8K
式 8L
式 8M
式 8N
式 8O
式 8P
式 8Q
式 8R
式 8S
式 8T
式 8U
式 8V
式 8W
式 8X
式 8Y
式 8Z
式 8AA
式 8AB
式 8AC
式 8AD
式 8AE
式 8AF
式 8AG
式 8AH
式 8AI
式 8AJ
式 8AK
式 8AL
式 8AM
式 8AN
式 8AO
式 8AP



式 8AQ 式 8AR 式 8AS 式 8AT 式 8AU 式 8AV

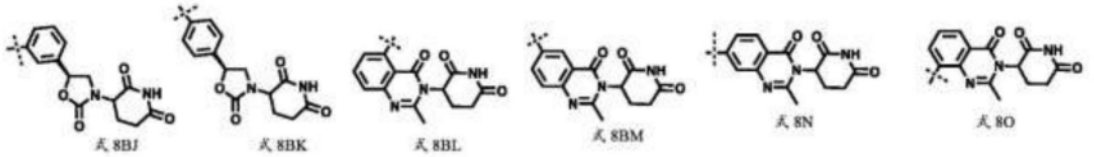


式 8AW 式 8AX 式 8AY 式 8AZ 式 8BA 式 8BB

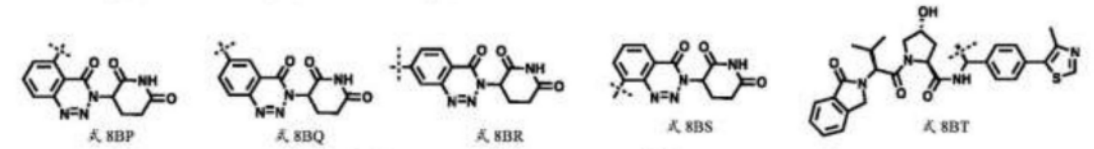


式 8BC 式 8BD 式 8BE 式 8BF 式 8BG 式 8BH 式 8BI

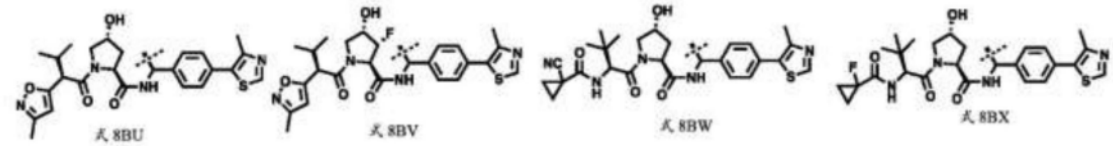
[0457]



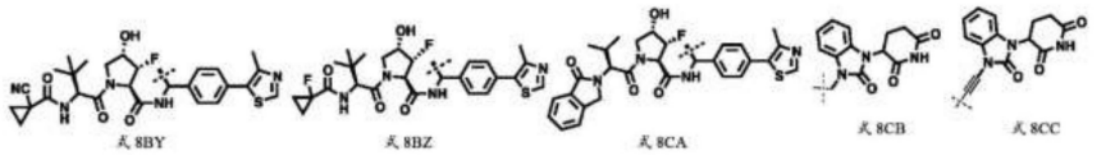
式 8BJ 式 8BK 式 8BL 式 8BM 式 8N 式 8O



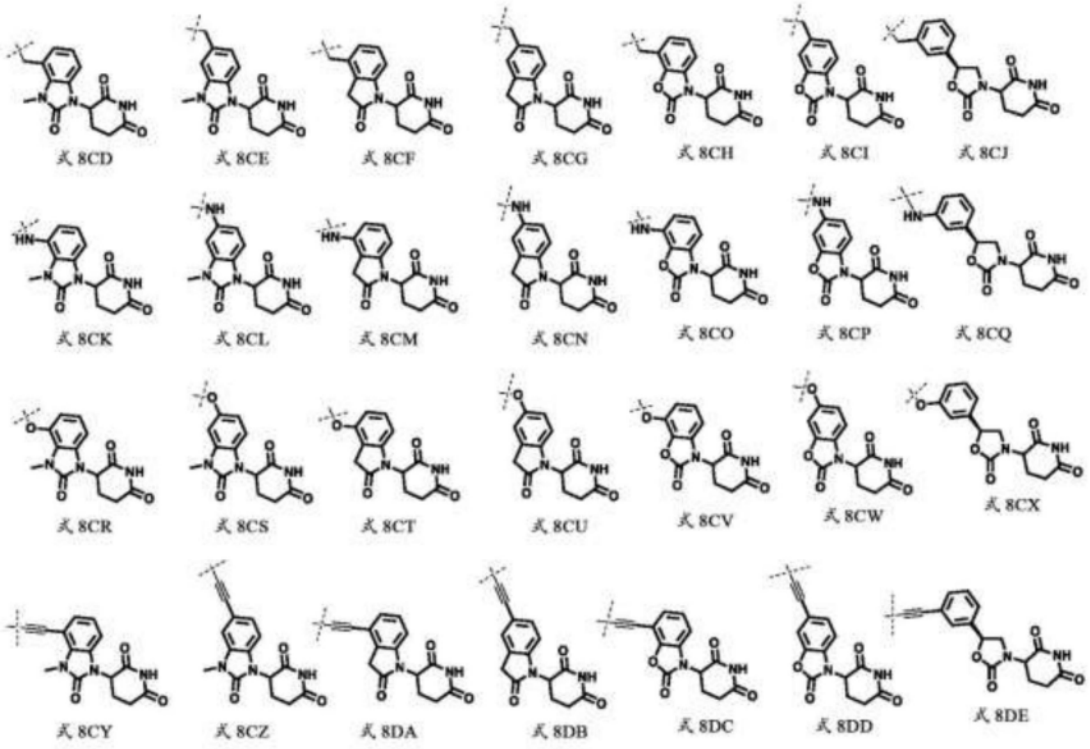
式 8BP 式 8BQ 式 8BR 式 8BS 式 8BT



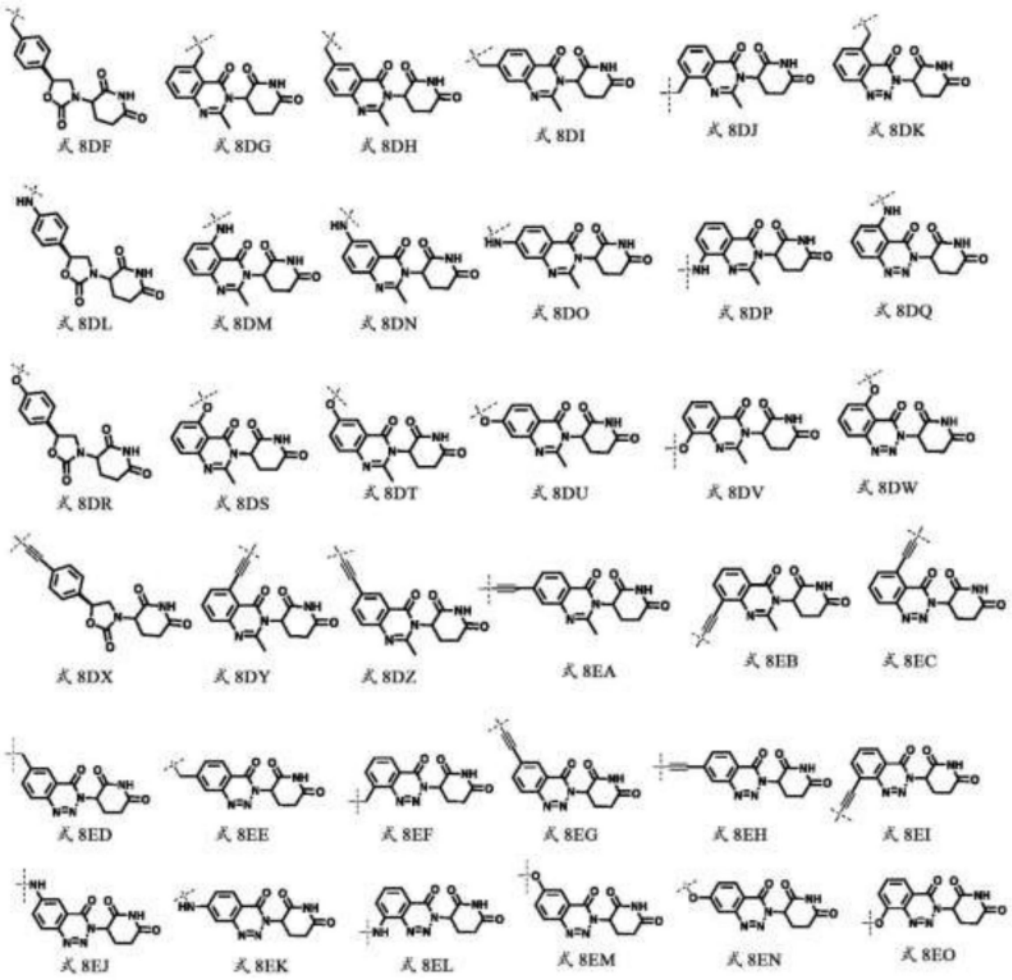
式 8BU 式 8BV 式 8BW 式 8BX

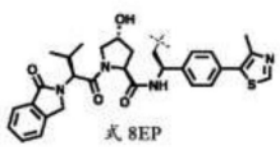


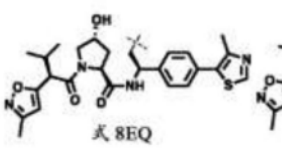
式 8BY 式 8BZ 式 8CA 式 8CB 式 8CC

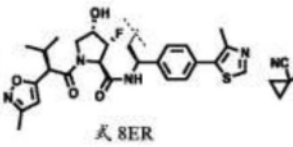

式 8CD
式 8CE
式 8CF
式 8CG
式 8CH
式 8CI
式 8CJ
式 8CK
式 8CL
式 8CM
式 8CN
式 8CO
式 8CP
式 8CQ
式 8CR
式 8CS
式 8CT
式 8CU
式 8CV
式 8CW
式 8CX
式 8CY
式 8CZ
式 8DA
式 8DB
式 8DC
式 8DD
式 8DE

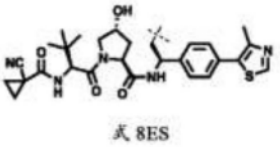
[0458]

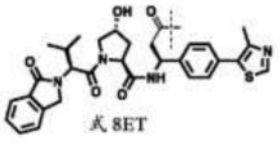

式 8DF
式 8DG
式 8DH
式 8DI
式 8DJ
式 8DK
式 8DL
式 8DM
式 8DN
式 8DO
式 8DP
式 8DQ
式 8DR
式 8DS
式 8DT
式 8DU
式 8DV
式 8DW
式 8DX
式 8DY
式 8DZ
式 8EA
式 8EB
式 8EC
式 8ED
式 8EE
式 8EF
式 8EG
式 8EH
式 8EI
式 8EJ
式 8EK
式 8EL
式 8EM
式 8EN
式 8EO

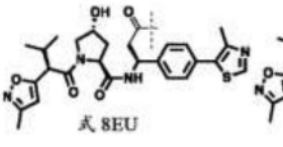

式 8EP

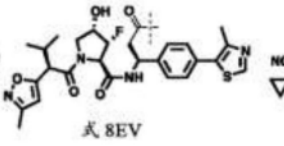

式 8EQ

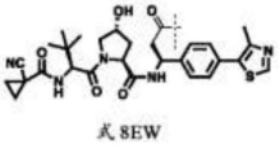

式 8ER

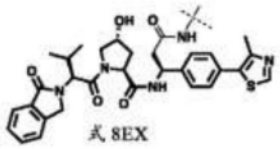

式 8ES

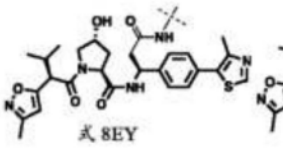

式 8ET

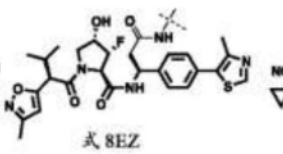

式 8EU

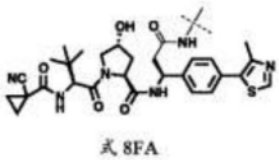

式 8EV

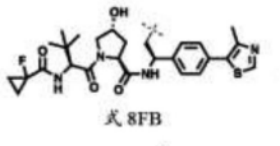

式 8EW

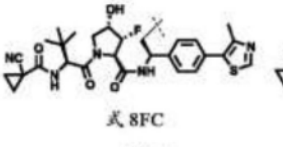

式 8EX

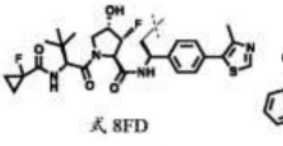

式 8EY

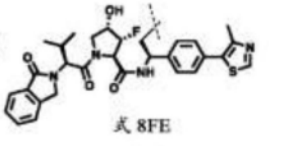

式 8EZ

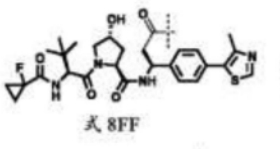

式 8FA

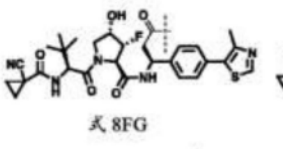

式 8FB

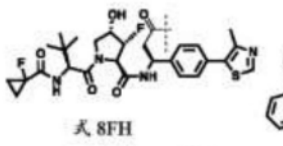

式 8FC

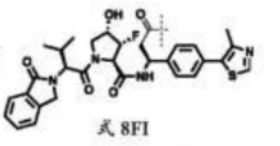

式 8FD


式 8FE

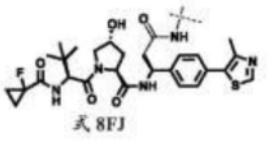

式 8FF

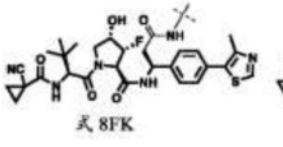

式 8FG

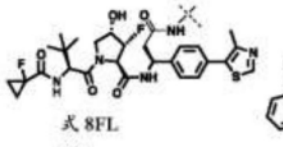

式 8FH

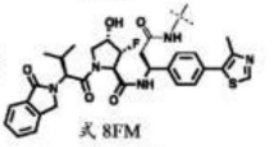

式 8FI

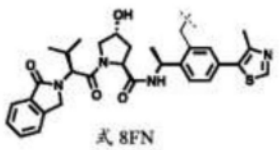
[0459]

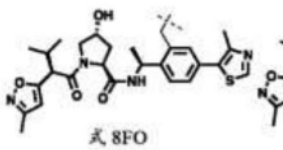

式 8FJ

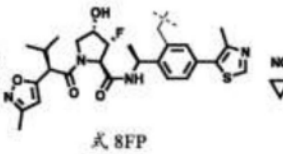

式 8FK

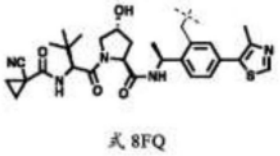

式 8FL

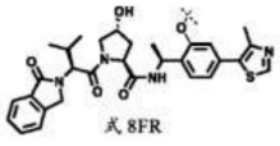

式 8FM

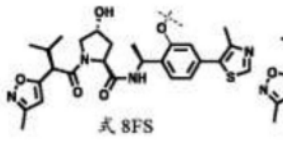

式 8FN

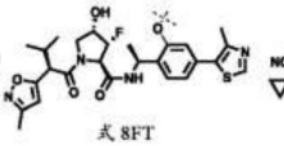

式 8FO

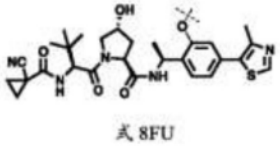

式 8FP

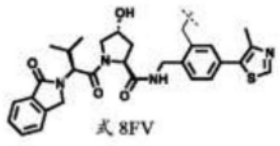

式 8FQ

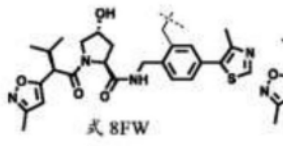

式 8FR

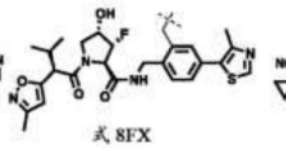

式 8FS

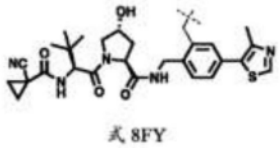

式 8FT

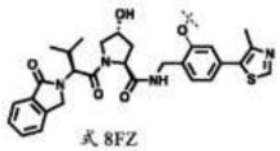

式 8FU

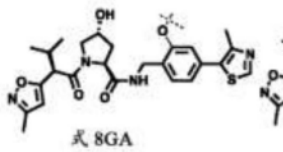

式 8FV

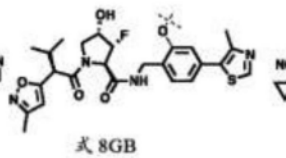

式 8FW

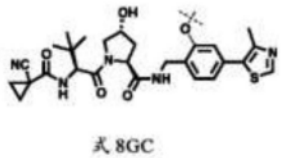

式 8FX

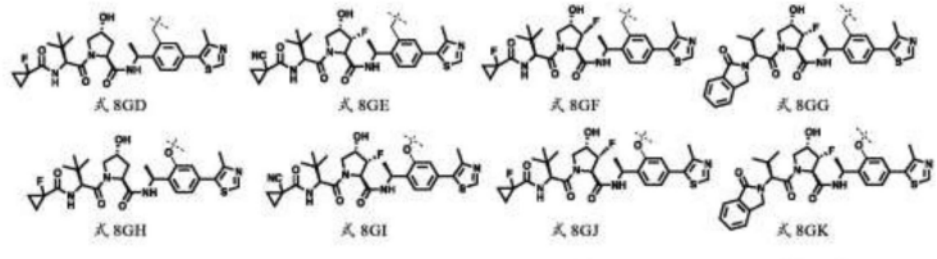

式 8FY


式 8FZ

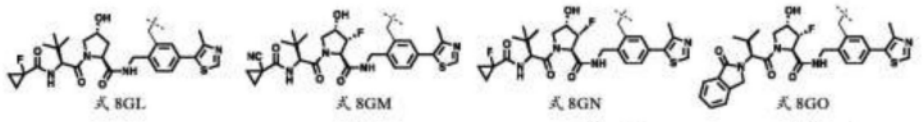

式 8GA

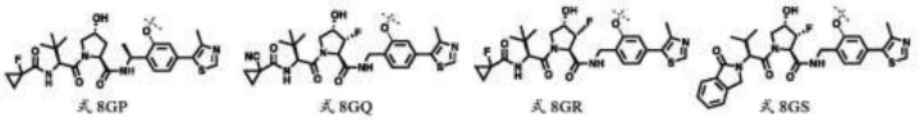

式 8GB

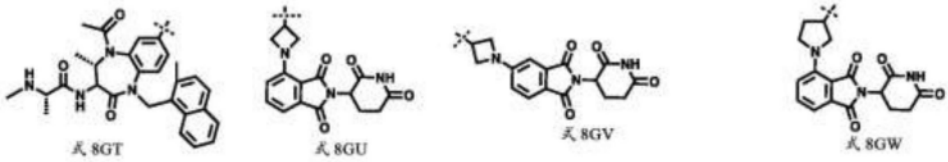

式 8GC


式 8GD
式 8GE
式 8GF
式 8GG

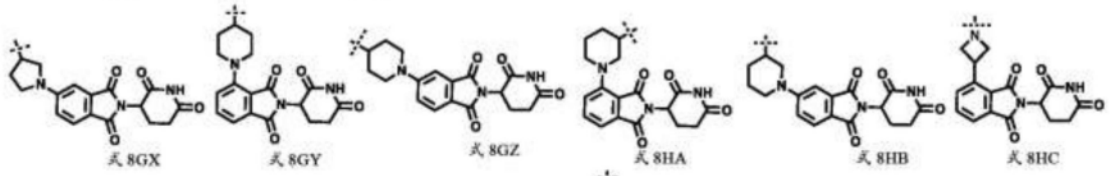

式 8GH
式 8GI
式 8GJ
式 8GK

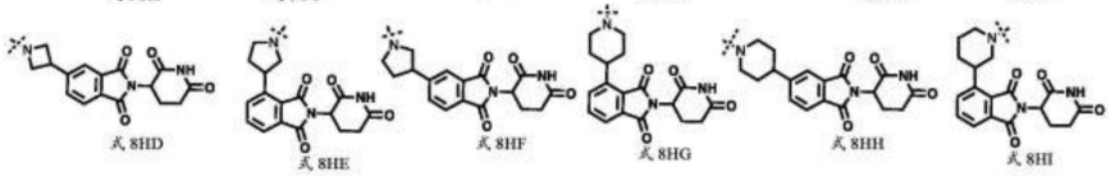

式 8GL
式 8GM
式 8GN
式 8GO

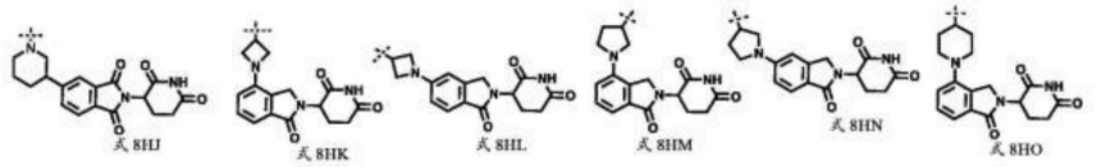

式 8GP
式 8GQ
式 8GR
式 8GS

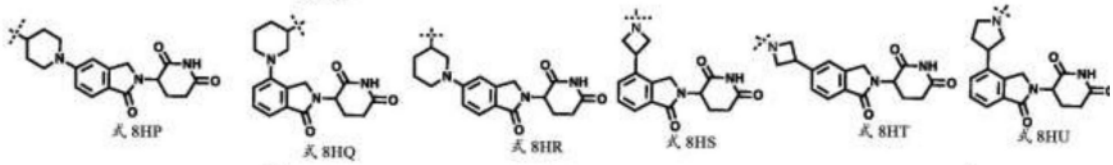

式 8GT
式 8GU
式 8GV
式 8GW

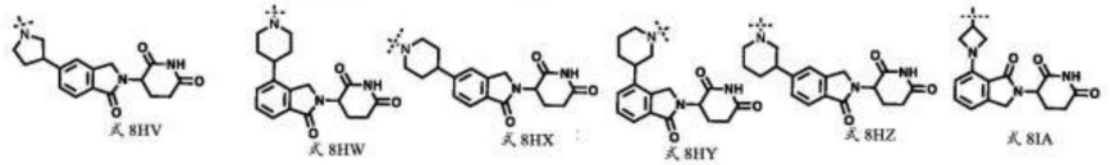
[0460]


式 8GX
式 8GY
式 8GZ
式 8HA
式 8HB
式 8HC

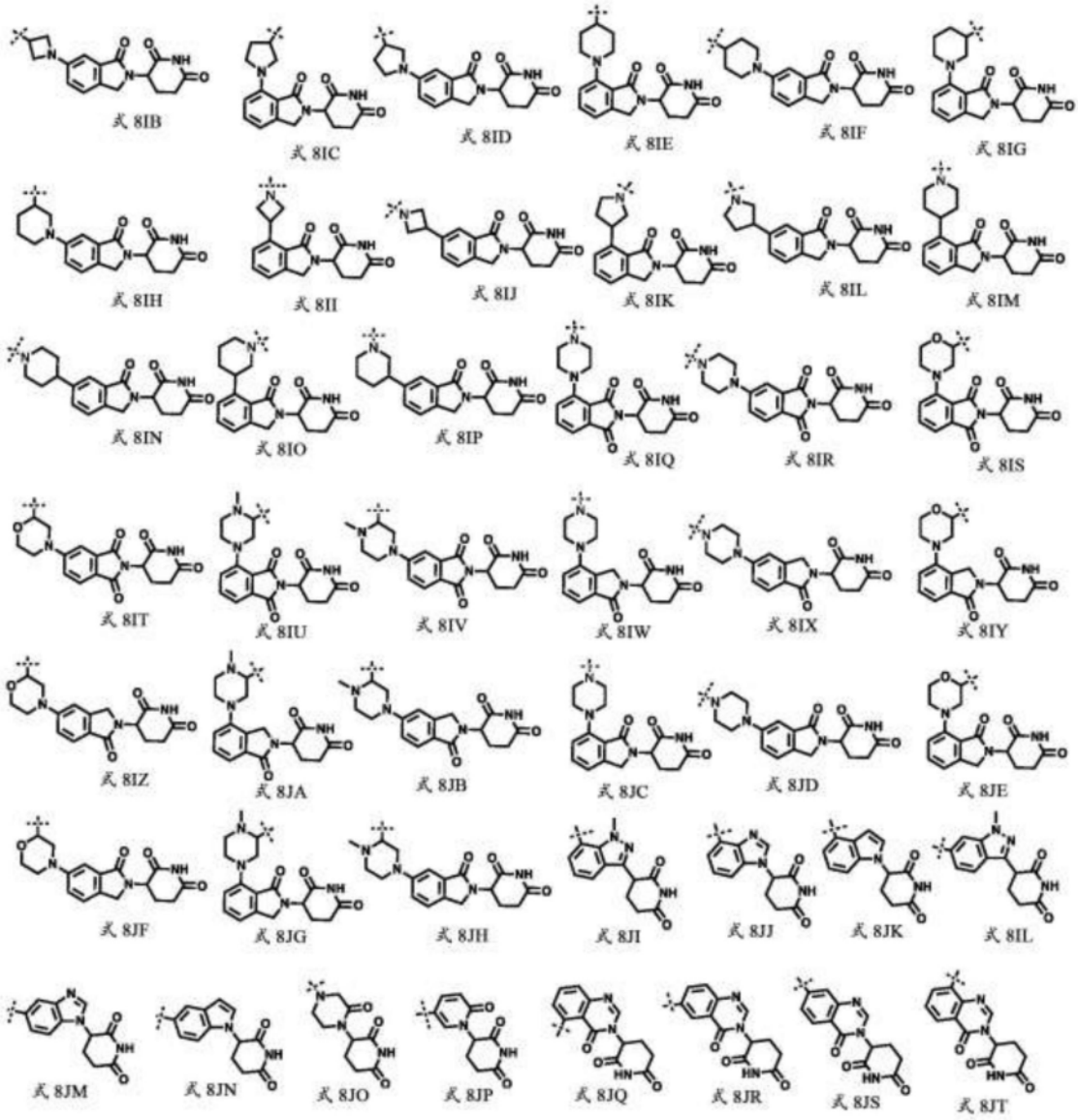

式 8HD
式 8HE
式 8HF
式 8HG
式 8HH
式 8HI

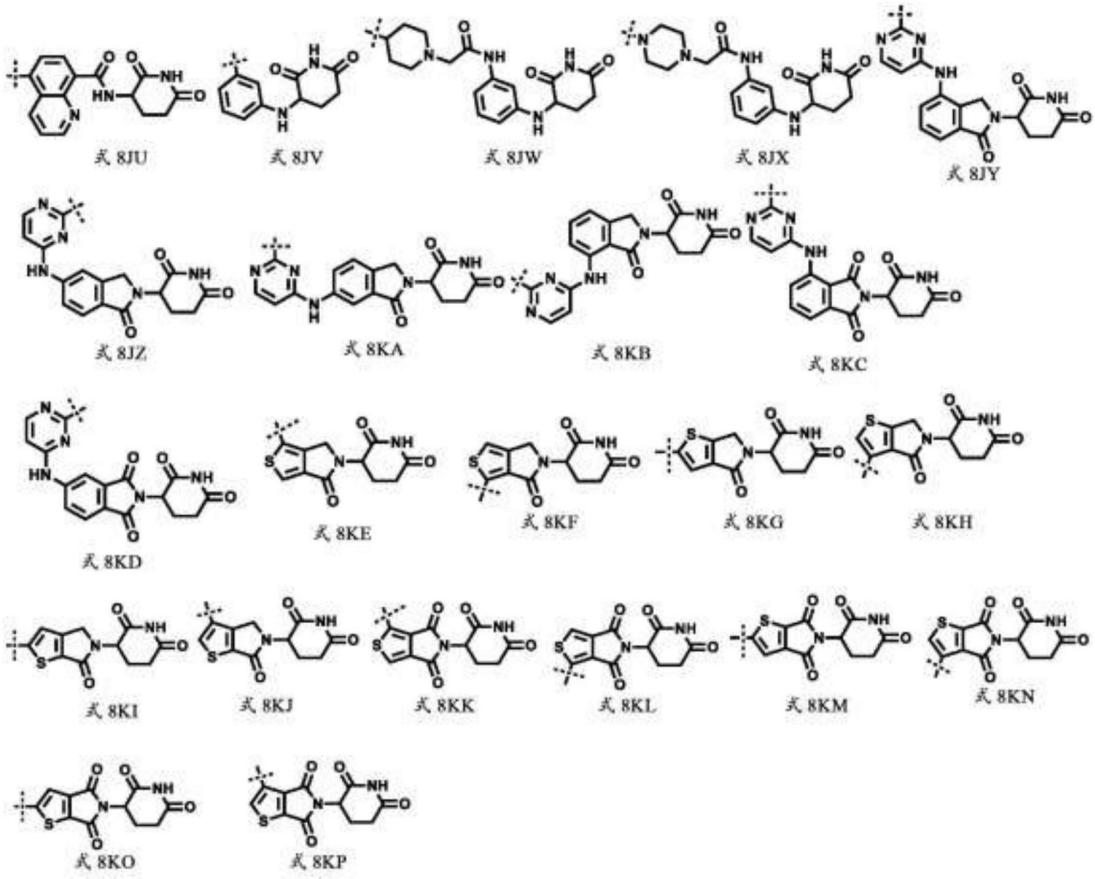

式 8HJ
式 8HK
式 8HL
式 8HM
式 8HN
式 8HO


式 8HP
式 8HQ
式 8HR
式 8HS
式 8HT
式 8HU


式 8HV
式 8HW
式 8HX
式 8HY
式 8HZ
式 8IA

[0461]

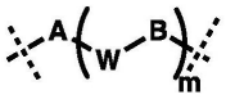

式 8IB
式 8IC
式 8ID
式 8IE
式 8IF
式 8IG
式 8IH
式 8II
式 8IJ
式 8IK
式 8IL
式 8IM
式 8IN
式 8IO
式 8IP
式 8IQ
式 8IR
式 8IS
式 8IT
式 8IU
式 8IV
式 8IW
式 8IX
式 8IY
式 8IZ
式 8JA
式 8JB
式 8JC
式 8JD
式 8JE
式 8JF
式 8JG
式 8JH
式 8JI
式 8JJ
式 8JK
式 8JL
式 8JM
式 8JN
式 8JO
式 8JP
式 8JQ
式 8JR
式 8JS
式 8JT

[0462] 

。

[0463] 在另一个实施方案中,降解标签选自:式8A、8B、8C、8D、8E、8F、8G、8H、8I、8J、8K、8L、8M、8O、8P、8Q、8R、8AQ、8AR、8AS、8AT、8AU、8AV、8AW、8AX、8AY、8AZ、8BA、8BB、8BC、8BD、8BE、8BF、8BG、8BH、8BI、8BJ、8BK、8BL、8BM、式8BN、8BO、8BP、8BQ、8BR、8BS、8CB、8CC、8CD、8CE、8CF、8CG、8CH、8CI、8CJ、8CK、8CL、8CM、8CN、8CO、8CP、8CQ、8CR、8CS、8CT、8CU、8CV、8CW、8CX、8CY、8CZ、8DA、8DB、8DC、8DD、8DE、8DF、8DG、8DH、8DI、8DJ、8DK、8DL、8DM、8DN、8DO、8DP、8DQ、8DR、8DS、8DT、8DU、8DV、8DW、8DX、8DY、8DZ、8EA、8EB、8EC、8ED、8EE、8EF、8EG、8EH、8EI、8EJ、8EK、8EL、8EM、8EN、8EO、8EP、8EO、8GU、8GV、8GW、8GX、8GY、8GZ、8HA、8HB、8HC、8HD、8HE、8HF、8HG、8HH、8HI、8HJ、8HK、8HL、8HM、8HN、8HO、8HP、8HQ、8HR、8HS、8HT、8HU、8HV、8HW、8HX、8HY、8HZ、8IA、8IB、8IC、8ID、8IE、8IF、8IG、8IH、8II、8IJ、8IK、8IL、8IM、8IN、8IO、8IP、8IQ、8IR、8IS、8IT、8IU、8IV、8IW、8IX、8IY、8IZ、8JA、8JB、8JC、8JD、8JE、8JF、8JG、8JH、8JI、8JJ、8JK、8JL、8JM、8JN、8JO、8JP、8JQ、8JR、8JS、8JT、8JU、8JV、8JW、8JX、8JY、8JZ、8KA、8KB、8KC、8KD、8KE、8KF、8KG、8KH、8KI、8KJ、8KK、8KL、8KM、8KN、8KO和8KP。

[0464] 在一些实施方案中,连接体部分具有式9:

[0465] 

式 9

[0466] 其中

[0467] A、W和B在每次出现时独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^1$)R"、R'C(S)N($R^1$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^1$)R"、R'N

$(R^1)R''$、$R''N(R^1)COR''$、$R'N(R^1)CON(R^2)R''$、$R'N(R^1)C(S)R''$、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0468] R'和R"独立地选自空、任选取代的($C_1$-$C_8$亚烷基)-$R^r$(优选地,$CH_2$-$R^r$)、任选取代的$R^r$-($C_1$-$C_8$亚烷基)、任选取代的($C_1$-$C_8$亚烷基)-$R^r$-($C_1$-$C_8$烷基),或选自包含以下项的部分:任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

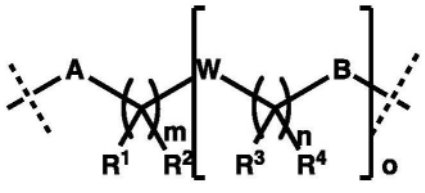
[0469] $R^r$选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0470] $R^1$和$R^2$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0471] R'和R"、$R^1$和$R^2$、R'和$R^1$、R'和$R^2$、R"和$R^1$或者R"和$R^2$与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环;并且

[0472] m为0至15。

[0473] 在一个实施方案中,连接体部分具有式9A:

[0474] 


式 9A,

[0475] 其中

[0476] $R^1$、$R^2$、$R^3$和$R^4$在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-

$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、和任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-8元环烷氧基、任选取代的3-10元碳环基氨基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[0477] $R^1$和$R^2$或者$R^3$和$R^4$与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环;

[0478] A、W和B在每次出现时独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^5$)R"、R'C(S)N($R^5$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^5$)R"、R'N($R^5$)R"、R'N($R^5$)COR"、R'N($R^5$)CON($R^6$)R"、R'N($R^5$)C(S)R"、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0479] R'和R"独立地选自空、任选取代的($C_1$-$C_8$亚烷基)-$R^r$(优选地,$CH_2$-$R^r$)、任选取代的$R^r$-($C_1$-$C_8$亚烷基)、任选取代的($C_1$-$C_8$亚烷基)-$R^r$-($C_1$-$C_8$亚烷基),或选自包含以下项的部分:任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0480] $R^r$选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0481] $R^5$和$R^6$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

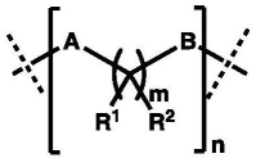
[0482] R'和R"、$R^5$和$R^6$、R'和$R^5$、R'和$R^6$、R"和$R^5$或者R"和$R^6$与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环;

[0483] m为0至15;

[0484] n在每次出现时为0至15;并且

[0485] o为0至15。

[0486] 在另一个实施方案中,连接体部分具有式9B:

[0487] 


式 9B,

[0488] 其中

[0489] $R^1$和$R^2$在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、和任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-8元环烷氧基、任选取代的3-10元碳环基氨基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[0490] $R^1$和$R^2$与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环;

[0491] A和B在每次出现时独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^3$)R"、R'C(S)N($R^3$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^3$)R"、R'N($R^3$)R"、R'N($R^3$)COR"、R'N($R^3$)CON($R^4$)R"、R'N($R^3$)C(S)R"、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0492] R'和R"独立地选自空、任选取代的($C_1$-$C_8$亚烷基)-$R^r$(优选地,$CH_2$-$R^r$)、任选取代的$R^r$-($C_1$-$C_8$亚烷基)、任选取代的($C_1$-$C_8$亚烷基)-$R^r$-($C_1$-$C_8$亚烷基),或选自包含以下项的部分:任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0493] $R^r$选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

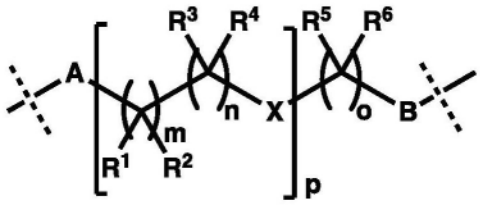
[0494] $R^3$和$R^4$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0495] R'和R"、$R^3$和$R^4$、R'和$R^3$、R'和$R^4$、R"和$R^3$或者R"和$R^4$与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环;

[0496] 每个m是0至15;并且

[0497] n为0至15。

[0498] 在另一个实施方案中,连接体部分具有式9C:

[0499] 


式 9C,

[0500] 其中

[0501] X选自O、NH和$NR^7$;

[0502] $R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-8元环烷氧基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0503] A和B独立地选自空或者二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^8$)R"、R'C(S)N($R^8$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^8$)R"、R'N($R^8$)R"、R'N($R^8$)COR"、R'N($R^8$)CON($R^9$)R"、R'N($R^8$)C(S)R"、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0504] R'和R"独立地选自空、任选取代的($C_1$-$C_8$亚烷基)-$R^r$(优选地,$CH_2$-$R^r$)、任选取代的$R^r$-($C_1$-$C_8$亚烷基)、任选取代的($C_1$-$C_8$亚烷基)-$R^r$-($C_1$-$C_8$亚烷基),或选自包含以下项的部分:任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0505] $R^r$选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠

碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0506] $R^7$、$R^8$和$R^9$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0507] R'和R"、$R^8$和$R^9$、R'和$R^8$、R'和$R^9$、R"和$R^8$或者R"和$R^9$与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环；

[0508] m在每次出现时为0至15；

[0509] n在每次出现时为0至15；

[0510] o为0至15；并且

[0511] p为0至15。

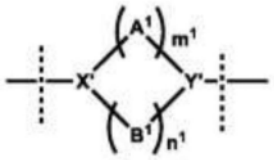
[0512] 在一个实施方案中，在式9C中，m和n为0或1，并且p为0至15；

[0513] 在一个实施方案中，在式9C中，X选自O和NH；

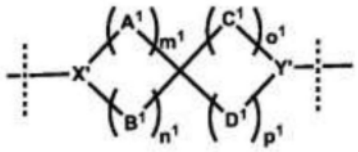
[0514] 在一个实施方案中，在式9C中，$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$独立地选自氢和任选取代的$C_1$-$C_6$烷基。

[0515] 在另一个实施方案中，连接体部分包括选自3至13元环、4至13元稠环、5至13元桥环和5至13元螺环的一个或多个环。

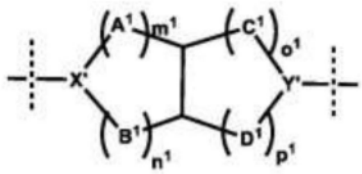
[0516] 在另一个实施方案中，连接体部分包括选自式C1、C2、C3、C4和C5的环：



式C1

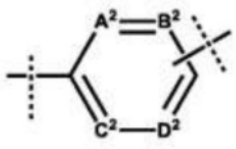


式C2

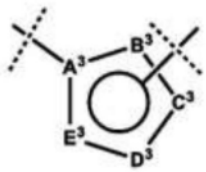


式C3

[0517]



式C4



式C5

[0518] 其中

[0519] X'和Y'独立地选自N和$CR^b$；

[0520] $A^1$、$B^1$、$C^1$和$D^1$在每次出现时独立地选自空、O、CO、SO、$SO_2$、$NR^b$和$CR^bR^c$；

[0521] $A^2$、$B^2$、$C^2$和$D^2$在每次出现时独立地选自N和$CR^b$；

[0522] $A^3$、$B^3$、$C^3$、$D^3$和$E^3$在每次出现时独立地选自N、O、S、$NR^b$和$CR^b$；

[0523] $R^b$和$R^c$在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、和任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-

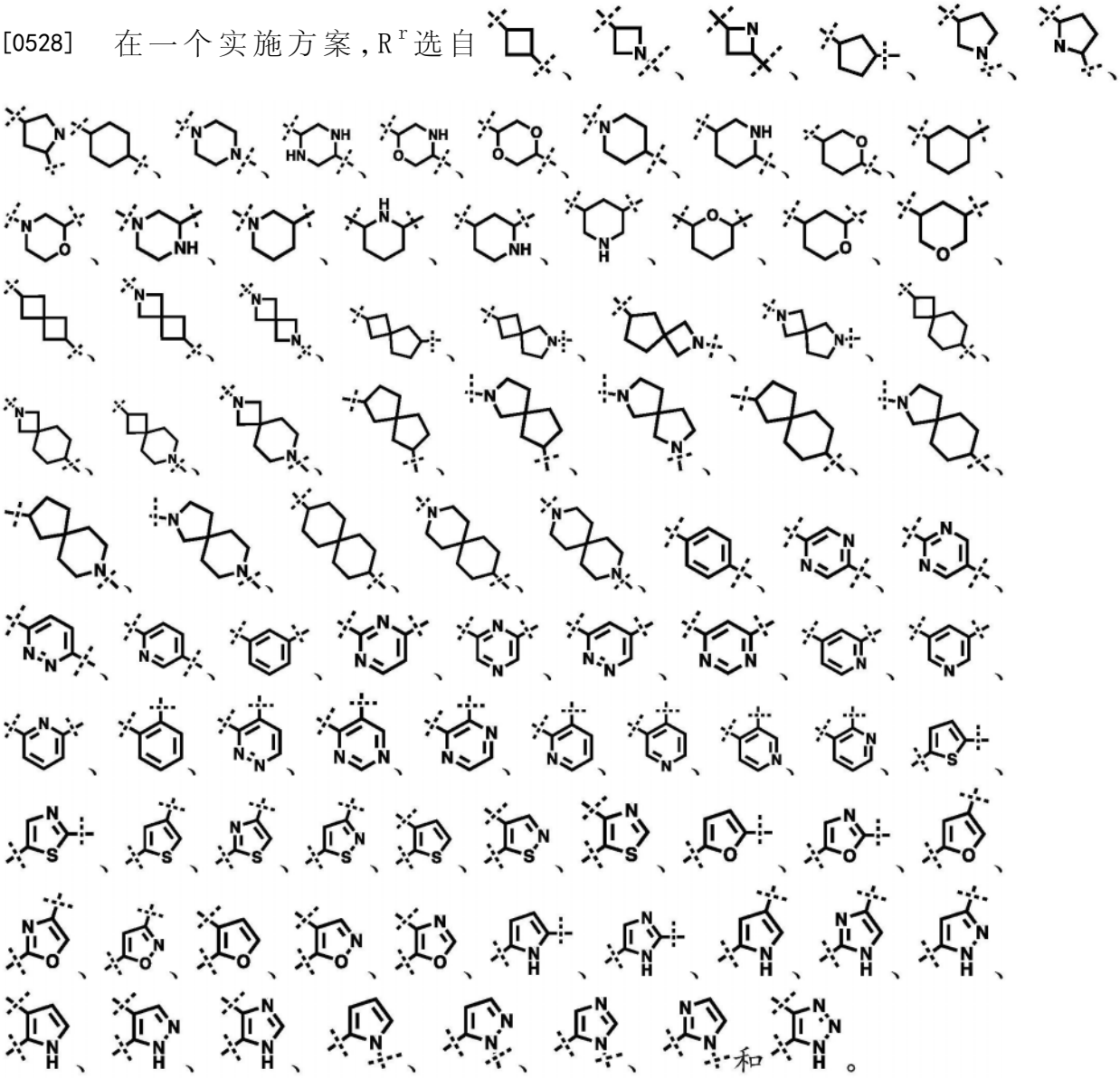
10元碳环基、任选取代的3-8元环烷氧基、任选取代的3-10元碳环基氨基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0524] $R^b$和$R^b$或者$R^b$和$R^c$与它们所连接的原子一起形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环；并且

[0525] $m^1$、$n^1$、$o^1$和$p^1$独立地选自0、1、2、3、4和5。

[0526] 在一个实施方案中，A、B和W在每次出现时独立地选自空、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-CO-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-NH-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-NH-CO-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-CO-NH-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-NH-$(CH_2)_{0-3}$-CO-NH-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-NH-$(CH_2)_{1-3}$-NH-CO-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-CO-NH-$(CH_2)_{1-3}$-NH-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R_r$-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-$R_r$-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(CO-NH)-$(CH_2)_{0-3}$-$R_r$-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(NH-CO)-$(CH_2)_{0-3}$-$R_r$-$(CH_2)_{0-3}$-和任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(NH)-$(CH_2)_{0-3}$-$R_r$-$(CH_2)_{0-3}$-。

[0527] 在一个实施方案，$R^r$具有式C1、C2、C3、C4或C5。

[0528] 在一个实施方案，$R^r$选自  和。

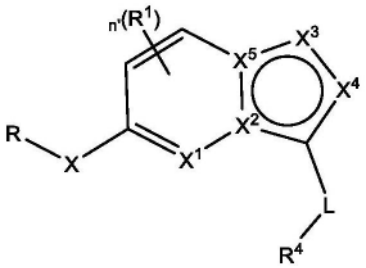
[0529] 在另一个实施方案中,连接体的长度为0至40个原子。

[0530] 在另一个实施方案中,连接体的长度为0至20个原子。

[0531] 在另一个实施方案中,连接体的长度为0至10个原子。

[0532] 在另一个实施方案中,连接体选自空、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-9}$-、任选取代的-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{0-9}$-、任选取代的-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-1}$-(CO)-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-(CO)-$(CH_2)_{1-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{2-9}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-$(CH_2)_{0-1}$-(CO)-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-和任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂环基)-$(CH_2)_{0-3}$-。

[0533] 在一个方面,本文提供了一种包含通过连接体与降解标签缀合的原肌球蛋白受体激酶(TRK)配体的二价化合物,或其药学上可接受的盐或类似物,其中连接体和降解标签各自独立地选自本文公开的那些,并且TRK配体是式10的部分,其通过$R^4$连接到连接体:

[0534] 

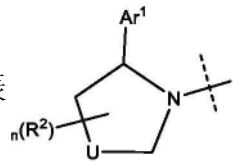
式 10

[0535] 其中

[0536] $X^1$、$X^2$、$X^3$、$X^4$和$X^5$各自独立地选自C、$CR^1$和N;

[0537] X选自$CR^1R^2$、CO、O、S、SO、$SO_2$和$NR^1$;

[0538] R选自任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$碳环基、任选取代的3-10元杂环基和$Ar^1$;或

[0539] X-R在一起代表  ;

[0540] U选自空、键、$C(R^2)_2$、$C(R^2)_2C(R^2)_2$、CO、$C(R^2)_2CO$、$CONR^2$、$C(R^2)_2O$、$C(R^2)_2NR^2$和

$CH_2NR^2$；

[0541] $R^1$和$R^2$在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^6$、$SR^6$、$NR^7R^8$、$COR^6$、$CO_2R^6$、$C(O)NR^7R^8$、$SOR^6$、$SO_2R^6$、$SO_2NR^7R^8$、$NR^6C(O)R^8$、$NR^6C(O)NR^7R^8$、$NR^6SOR^8$、$NR^6SO_2R^8$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$环烷氧基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基和任选取代的$C_2$-$C_8$炔基；或

[0542] $R^1$和$R^2$、$R^1$和另一个$R^1$或者$R^2$和另一个$R^2$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环；

[0543] $R^6$、$R^7$和$R^8$在每次出现时独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，或

[0544] $R^7$和$R^8$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环；

[0545] n为0、1、2、3或4；

[0546] n’为0、1、2或3；

[0547] L是$Ar^2$、$NR^3CO$或$NR^3COAr^2$；

[0548] $R^3$选自氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$羟基烷基和任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基$C_1$-$C_6$烷基；

[0549] $R^4$直接地或通过$R^5$连接到二价化合物的连接体部分，其中

[0550] $R^4$和$R^5$是二价基团，该二价基团独立地选自空、-O-、-S-、$-NR^9-$、-CO-、$-CO_2-$、$-CONR^9-$、-SO-、$-SO_2R^9-$、$-SO_2NR^9-$、$-NR^{10}CO-$、$-NR^{10}C(O)NR^9-$、$-NR^{10}SO-$、$-NR^{10}SO_2-$、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元亚杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0551] $R^9$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0552] $R^{10}$选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

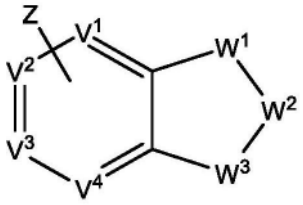
[0553] $Ar^1$和$Ar^2$独立地选自芳基和杂芳基，其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自卤素、CN、$NO_2$、$OR^{11}$、$SR^{11}$、$NR^{12}R^{13}$、$COR^{11}$、$CO_2R^{11}$、$CONR^{12}R^{13}$、$SOR^{11}$、$SO_2R^{11}$、$SO_2NR^{12}R^{13}$、$NR^{11}COR^{13}$、$NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$、$NR^{11}SOR^{13}$、$NR^{11}SO_2R^{13}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选

取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;并且

[0554] $R^{11}$、$R^{12}$和$R^{13}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基,或

[0555] $R^{12}$和$R^{13}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[0556] 在另一方面,本文提供了一种包含通过连接体与降解标签缀合的原肌球蛋白受体激酶(TRK)配体的二价化合物,或其药学上可接受的盐或类似物,其中TRK配体和连接体各自独立地选自本文公开的那些,并且降解标签是式11的部分,其通过Z或$V^1$、$V^2$、$V^3$、$V^4$、$W^1$、$W^2$和$W^3$中的任一个连接到连接体:

[0557] 


式 11

[0558] 其中

[0559] $V^1$、$V^2$、$V^3$和$V^4$各自独立地选自$CR^{2'}$和N;

[0560] $W^1$、$W^2$和$W^3$各自独立地选自CO、O、$CR^{3'}R^{4'}$和$NR^{5'}$,其中$R^{5'}$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基和被$R^{1'}$任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基,条件是没有两个相邻的CO基团;

[0561] Z选自空、CO、$CR^{3'}R^{4'}$、$NR^{3'}$、O、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_{10}$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_{10}$亚炔基、任选取代的3-7元碳环基和任选取代的3-7元杂环基;

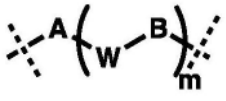
[0562] $R^{1'}$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;

[0563] $R^{2'}$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;并且

[0564] $R^{3'}$和$R^{4'}$在每次出现时独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;或

[0565] $R^{3'}$和$R^{4'}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[0566] 在另一方面,本文提供了一种包含通过连接体与降解标签缀合的原肌球蛋白受体激酶(TRK)配体的二价化合物,或其药学上可接受的盐或类似物,其中TRK配体和降解标签各自独立地选自本文公开的那些,并且连接体是式9的部分:

[0567] 


式 9

[0568] 其中

[0569] A和B在每次出现时独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^{1"}$)R"、R'C(S)N($R^{1"}$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^{1"}$)R"、R'N($R^{1"}$)R"、R"N($R^{1"}$)COR"、R"N($R^{1"}$)CON($R^{2"}$)R"、R'N($R^{1"}$)C(S)R"、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基;

[0570] 每个W独立地选自空、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

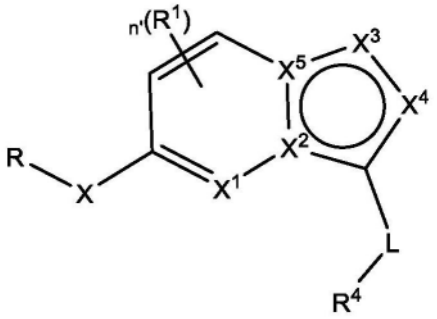
[0571] R'和R"独立地选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基;

[0572] $R^{1"}$和$R^{2"}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;并且

[0573] m为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。

[0574] 在另一方面,本文提供了一种包含通过连接体与降解标签缀合的原肌球蛋白受体激酶(TRK)配体的二价化合物,或其药学上可接受的盐或类似物,其中TRK配体是式10的部分,其通过$R^4$与连接体连接:

[0575]



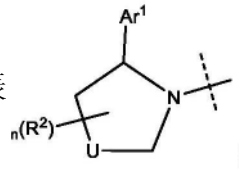

式 10

[0576] 其中

[0577] $X^1$、$X^2$、$X^3$、$X^4$和$X^5$各自独立地选自C、$CR^1$和N;

[0578] X选自$CR^1R^2$、CO、O、S、SO、$SO_2$和$NR^1$;

[0579] R选自任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$碳环基、任选取代的3-10元杂环基和$Ar^1$;或

[0580] X-R在一起代表 

;

[0581] U选自空、键、$C(R^2)_2$、$C(R^2)_2C(R^2)_2$、CO、$C(R^2)_2CO$、$CONR^2$、$C(R^2)_2O$、$C(R^2)_2NR^2$和$CH_2NR^2$;

[0582] $R^1$和$R^2$在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^6$、$SR^6$、$NR^7R^8$、$COR^6$、$CO_2R^6$、$C(O)NR^7R^8$、$SOR^6$、$SO_2R^6$、$SO_2NR^7R^8$、$NR^6C(O)R^8$、$NR^6C(O)NR^7R^8$、$NR^6SOR^8$、$NR^6SO_2R^8$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$环烷氧基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基和任选取代的$C_2$-$C_8$炔基;或

[0583] $R^1$和$R^2$、$R^1$和另一个$R^1$或者$R^2$和另一个$R^2$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环;

[0584] $R^6$、$R^7$和$R^8$在每次出现时独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[0585] $R^7$和$R^8$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环;

[0586] n为0、1、2、3或4;

[0587] n'为0、1、2或3;

[0588] L是$Ar^2$、$NR^3CO$或$NR^3COAr^2$;

[0589] $R^3$选自氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$羟基烷基和任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基$C_1$-$C_6$烷基;

[0590] $R^4$直接地或通过$R^5$连接到二价化合物的连接体部分,其中

[0591] $R^4$和$R^5$是二价基团,其独立地选自空、-O-、-S-、$-NR^9-$、-CO-、$-CO_2-$、$-CONR^9-$、-SO-、$-SO_2R^9-$、$-SO_2NR^9-$、$-NR^{10}CO-$、$-NR^{10}C(O)NR^9-$、$-NR^{10}SO-$、$-NR^{10}SO_2-$、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元亚杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0592] $R^9$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

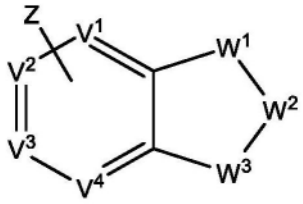
[0593] $R^{10}$选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0594] $Ar^1$和$Ar^2$独立地选自芳基和杂芳基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、CN、$NO_2$、$OR^{11}$、$SR^{11}$、$NR^{12}R^{13}$、$COR^{11}$、$CO_2R^{11}$、$CONR^{12}R^{13}$、$SOR^{11}$、$SO_2R^{11}$、$SO_2NR^{12}R^{13}$、$NR^{11}COR^{13}$、$NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$、$NR^{11}SOR^{13}$、$NR^{11}SO_2R^{13}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;并且

[0595] $R^{11}$、$R^{12}$和$R^{13}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[0596] $R^{12}$和$R^{13}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环;

[0597] 其中降解标签是式11的部分,其通过Z或$V^1$、$V^2$、$V^3$、$V^4$、$W^1$、$W^2$和$W^3$中的任一个连接到连接体:

[0598] 


式 11

[0599] 其中

[0600] $V^1$、$V^2$、$V^3$和$V^4$各自独立地选自$CR^{2'}$和N;

[0601] $W^1$、$W^2$和$W^3$各自独立地选自CO、O、$CR^{3'}R^{4'}$和$NR^{5'}$,其中$R^{5'}$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基和被$R^{1'}$任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基,条件是没有两个相邻的CO基团;

[0602] Z选自空、CO、$CR^{3'}R^{4'}$、$NR^{3'}$、O、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚烯基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚炔基、任选取代的3-7元碳环基和任选取代的3-7元杂环基;

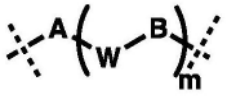
[0603] $R^{1'}$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;

[0604] $R^{2'}$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;并且

[0605] $R^{3'}$和$R^{4'}$在每次出现时独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;或

[0606] $R^{3'}$和$R^{4'}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环;并且

[0607] 其中连接体是式9的部分:

[0608] 

式 9

[0609] 其中

[0610] A和B在每次出现时独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^{1"}$)R"、R'C(S)N($R^{1"}$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^{1"}$)R"、R'N($R^{1"}$)R"、R"N($R^{1"}$)COR"、R"N($R^{1"}$)CON($R^{2"}$)R"、R'N($R^{1"}$)C(S)R"、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基;

[0611] 每个W独立地选自空、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0612] R'和R"独立地选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基;

[0613] $R^{1"}$和$R^{2"}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;并且

[0614] m为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。

[0615] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,U选自键、$CH_2$、$CH_2CH_2$、CO、$CH_2CO$、CONH、$CONCH_3$、$CH_2O$、$CH_2NH$和$CH_2NCH_3$。

[0616] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,$R^1$和$R^2$在每次出现时独立地选自氢、F、Cl、OH、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_4$卤代烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_6$环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基。

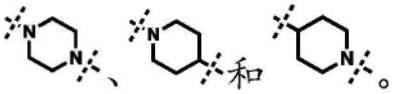
[0617] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,$R^1$和$R^2$在每次出现时独立地选自氢、F、Cl、$CH_3$、$CF_3$和环丙基。

[0618] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,$Ar^1$选自任选取代的$C_6$-$C_{10}$芳基和任选取代的$C_5$-$C_{10}$杂芳基。

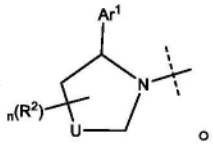
[0619] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,$Ar^1$选自3-氟苯基、3,5-二氟苯基和2,5-二氟苯基。

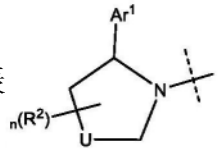
[0620] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,L是$Ar^2$并且$R^4$通过$R^5$连接到二价化合物的连接体部分。

[0621] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,L是$Ar^2$并且$R^4$直接连接到二价化合物的连接体部分。

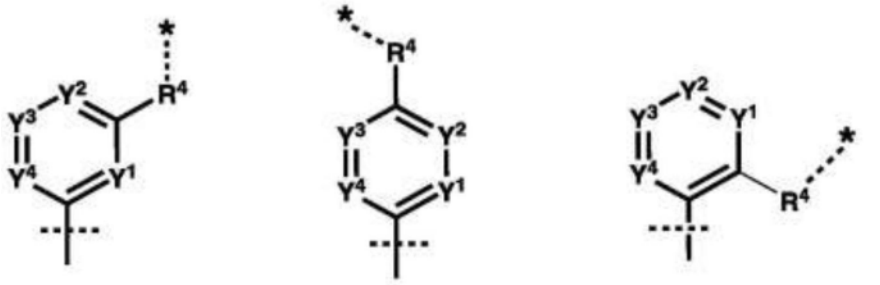
[0622] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,$R^4$选自  。

[0623] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,L是$Ar^2$,并且$Ar^2$选自任选取代的$C_6$-$C_{10}$芳基和任选取代的$C_5$-$C_{10}$杂芳基。

[0624] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,X-R在一起代表  。

[0625] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,$X^1$是N;$X^2$是N;$X^3$是N;$X^4$是CH;$X^5$是C;X-R在一起代表  ;U是$CH_2$;$Ar^1$是3-氟苯基;L是$Ar^2$;并且$Ar^2$是2-吡啶基。

[0626] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,L是$Ar^2$或$NR^3COAr^2$并且$Ar^2$-$R^4$选自式B1、B2和B3的部分:

[0627] 

式B1 式B2 式B3 ,

[0628] 其中

[0629] *表示连接到二价化合物的连接体部分;

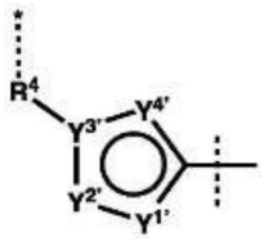
[0630] $Y^1$、$Y^2$、$Y^3$和$Y^4$独立地选自$CR^a$和N,条件是$Y^1$、$Y^2$、$Y^3$和$Y^4$中至多3个是N;

[0631] 每个$R^a$独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^{14}$、$NR^{15}R^{16}$、$COR^{14}$、$CO_2R^{14}$、$CONR^{15}R^{16}$、$SOR^{14}$、$SO_2R^{14}$、$SO_2NR^{15}R^{16}$、$NR^{14}COR^{15}$、$NR^{14}C(O)NR^{15}R^{16}$、$NR^{14}SOR^{15}$、$NR^{14}SO_2R^{15}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;并且

[0632] $R^{14}$、$R^{15}$和$R^{16}$在每次出现时独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[0633] $R^{15}$和$R^{16}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环。

[0634] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,L是$Ar^2$或$NR^3COAr^2$并且$Ar^2$-$R^4$选自式B4的部分:

[0635] 

式 B4 ,

[0636] 其中

[0637] *表示连接到二价化合物的连接体部分;

[0638] $Y^{1'}$、$Y^{2'}$、$Y^{3'}$和$Y^{4'}$独立地选自$CR^a$、N、O和S,条件是$Y^{1'}$、$Y^{2'}$、$Y^{3'}$和$Y^{4'}$中多达3个是N;

[0639] 每个$R^a$独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^{14}$、$NR^{15}R^{16}$、$COR^{14}$、$CO_2R^{14}$、$CONR^{15}R^{16}$、$SOR^{14}$、$SO_2R^{14}$、$SO_2NR^{15}R^{16}$、$NR^{14}COR^{15}$、$NR^{14}C(O)NR^{15}R^{16}$、$NR^{14}SOR^{15}$、$NR^{14}SO_2R^{15}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;并且

[0640] $R^{14}$、$R^{15}$和$R^{16}$在每次出现时独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[0641] $R^{15}$和$R^{16}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环。

[0642] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,L是$NR^3CO$,并且$R^3$选自氢、$CH_3$、$CH_2CH_3$、丙基、异丙基、环丙基、$CH_2F$、$CHF_2$和$CF_3$。

[0643] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,L是$NR^3CO$并且$R^4$直接连接到二价化合物的连接体部分。

[0644] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,L是$NR^3CO$并且$R^4$通过$R^5$连接到二价化合物的连接体部分。

[0645] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,L是$NR^3COAr^2$,其中$R^3$选自氢、$CH_3$、$CH_2CH_3$、丙基、异丙基、环丙基、$CH_2F$、$CHF_2$和$CF_3$;并且$Ar^2$选自任选取代的$C_6$-$C_{10}$芳基和任选取代的$C_5$-$C_{10}$杂芳基。

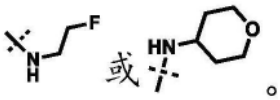
[0646] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,L是$NR^3COAr^2$并且$R^4$直接连接到二价化合物的连接体部分。

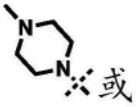
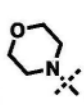
[0647] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,L是$NR^3COAr^2$并且$R^4$通过$R^5$连接到二价化合物的连接体部分。

[0648] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,L是$NR^3COAr^2$并且$Ar^2$-$R^4$选自式B1、B2和B3的部分。

[0649] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,L是$NR^3COAr^2$并且$Ar^2$-$R^4$选自式B1的

部分,其中$Y^1$是CH或N。

[0650] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,L是$NR^3COAr^2$并且$Ar^2$-$R^4$选自式B2的部分,其中$Y^1$是$CR^a$,并且$R^a$是H、  或。

[0651] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,L是$NR^3COAr^2$并且$Ar^2$-$R^4$选自式B3的部分,其中$Y^2$是$CR^a$,并且$R^a$是  或  。

[0652] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,L是$NR^3COAr^2$并且X-R是X-$Ar^1$。

[0653] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,L是$NR^3COAr^2$并且X-R是X-$Ar^1$,其中X是$CH_2$;并且$Ar^1$选自3-氟苯基、3,5-二氟苯基或2,5-二氟苯基。

[0654] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,$V^1$、$V^2$、$V^3$和$V^4$各自独立地为$CR^{2'}$。

[0655] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,$W^1$、$W^2$和$W^3$中的至少一个是$NR^{5'}$。

[0656] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,$W^1$、$W^2$和$W^3$中的至少一个是$NR^{5'}$,并且$R^{5'}$中仅一个是被$R^{1'}$任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基。

[0657] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,$W^1$是CO。

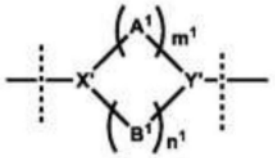
[0658] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,$W^2$是CO。

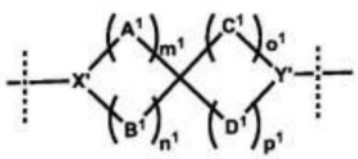
[0659] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,$W^3$是CO。

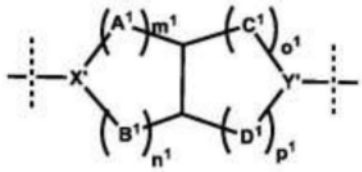
[0660] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,$W^1$和$W^3$均为CO。

[0661] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,$W^2$是CO并且$W^1$和$W^3$均为$NR^{5'}$,并且$R^{5'}$中仅一个是被$R^{1'}$任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基。

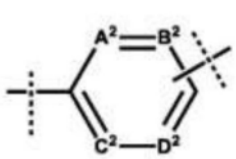
[0662] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,W在每次出现时独立地选自式C1、C2、C3、C4和C5:

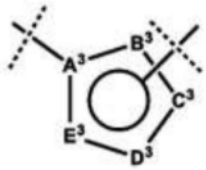

式C1


式C2


式C3

[0663]


式C4


式C5

[0664] 其中

[0665] X'和Y'独立地选自N和$CR^b$;

[0666] $A^1$、$B^1$、$C^1$和$D^1$在每次出现时独立地选自空、O、CO、SO、$SO_2$、$NR^b$和$CR^bR^c$;

[0667] $A^2$、$B^2$、$C^2$和$D^2$在每次出现时独立地选自N和$CR^b$;

[0668] $A^3$、$B^3$、$C^3$、$D^3$和$E^3$在每次出现时独立地选自N、O、S、$NR^b$和$CR^b$;

[0669] $R^b$和$R^c$在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-

$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、和任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-8元环烷氧基、任选取代的3-10元碳环基氨基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或$R^b$和$R^b$或者$R^b$和$R^c$与它们所连接的原子一起形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环;并且

[0670] $m^1$、$n^1$、$o^1$和$p^1$独立地选自0、1、2、3、4和5。

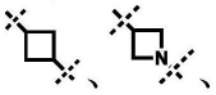
[0671] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,连接体的长度为3至40个原子。

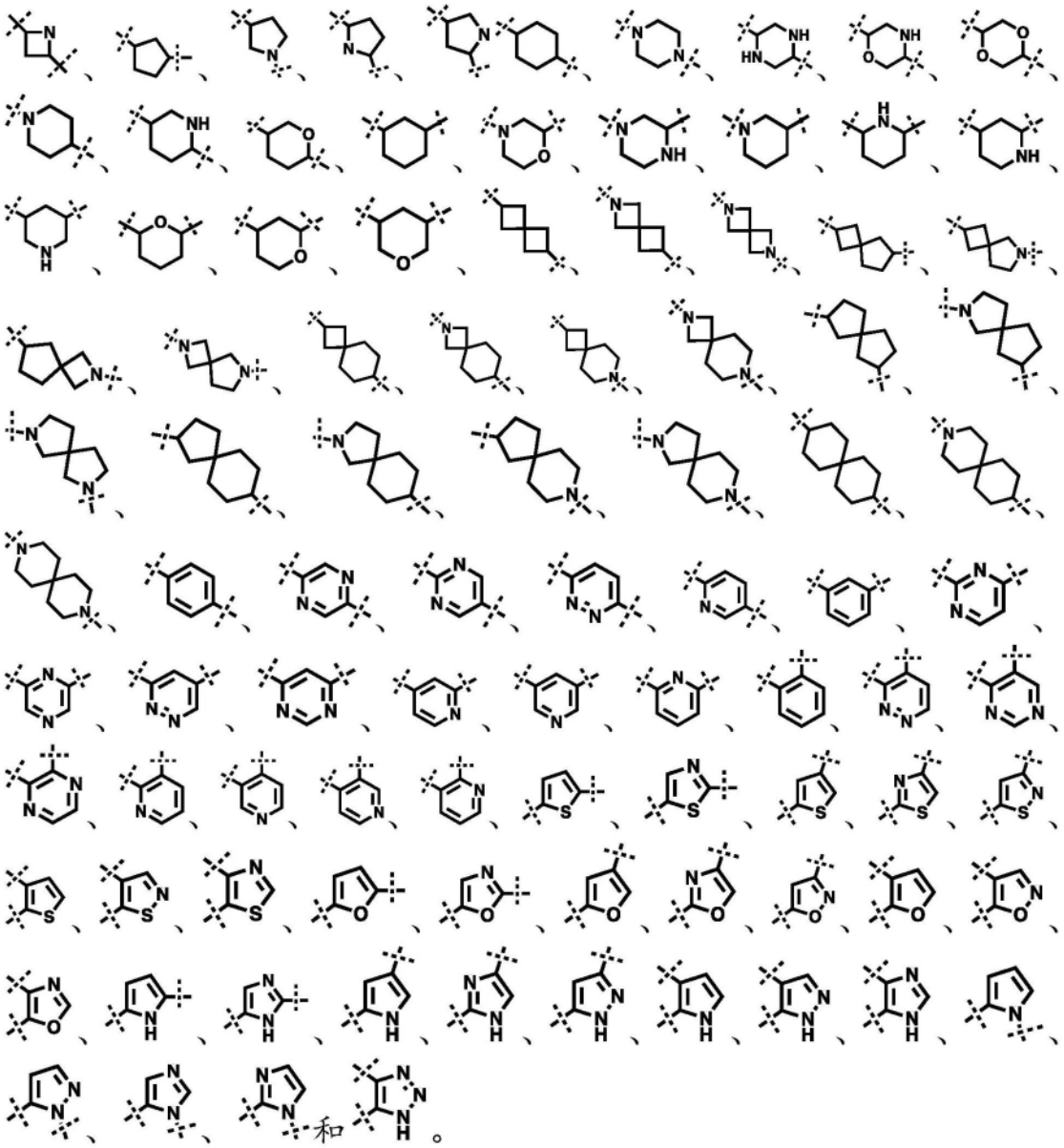
[0672] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,连接体的长度为3至20个原子。

[0673] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,连接体的长度为3至10个原子。

[0674] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,连接体选自任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-、-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-9}$-、任选取代的-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{2-9}$-、任选取代的-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-1}$-(CO)-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-O-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-NH-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-O-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-O-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-NH-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-NH-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-O-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-NH-$(CH_2)_{0-3}$-;并且W选自任选取代的3-10元亚碳环基、任选取代的3-10元亚杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠亚碳环基、任选取代的5-13元稠亚杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥亚碳环基、任选取代的5-13元桥亚杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺亚碳环基、任选取代的5-13元螺亚杂环基、任选取代的亚芳基和任选取代的杂亚芳基。

[0675] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,连接体选自任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-和任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂环基)-$(CH_2)_{0-3}$-。

[0676] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,W选自 



[0677] 在一些实施方案中,二价化合物选自CPD-001至CPD-516或其药学上可接受的盐或类似物。

[0678] 在一些实施方案中,二价化合物选自CPD-009、CPD-010、CPD-013、CPD-014、CPD-015、CPD-021、CPD-022、CPD-023、CPD-024、CPD-025、CPD-026、CPD-027、CPD-028、CPD-029、CPD-030、CPD-031、CPD-032、CPD-033、CPD-044、CPD-047、CPD-049、CPD-050、CPD-051、CPD-052、CPD-053、CPD-054、CPD-055、CPD-056、CPD-057、CPD-059、CPD-060、CPD-062、CPD-064、CPD-065、TR-104、TR-105、TR-106、TR-107、TR-108、TR-109、TR-113、TR-115、TR-116、TR-117、TR-118、TR-119、TR-120、TR-121、TR-122、TR-123、TR-124、TR-125、TR-127、TR-128、TR-129、TR-130、TR-131、TR-132、TR-134、TR-135、TR-137、TR-140、TR-141、TR-142、TR-143、TR-144、TR-145、TR-146、TR-147、TR-149、TR-151、TR-152、TR-153、TR-155、TR-156、TR-157、TR-158、TR-160、TR-161、TR-162、TR-163、TR-164、TR-165、TR-166、TR-167、TR-168、TR-169、TR-171、TR-172、TR-173、TR-176、TR-177、TR-181、TR-182、TR-184、TR-185、TR-186、TR-189、TR-190、TR-191、TR-194、TR-196、TR-198、TR-202、TR-203、TR-204、TR-208、TR-211、TR-216、TR-

217、TR-220、TR-221、TR-223、TR-224、TR-225、TR-226、TR-TR-231、TR-232、TR-233、TR-235、TR-241、TR-247、TR-249、TR-250、TR-253、TR-254、TR-255、TR-258、TR-259、TR-260、TR-263、TR-264、TR-265、TR-266、TR-267、TR-268、TR-270、TR-275、TR-276、TR-279、TR-280、TR-281、TR-282、TR-284、TR-285、TR-286、TR-287、TR-288、TR-289、TR-290、TR-292、TR-293、TR-294、TR-301、TR-302、TR-303、TR-304、TR-305、TR-306、TR-308、TR-309、TR-315、TR-316、TR-317、TR-318、TR-319、TR-320、TR-321、TR-324、TR-325、TR-326、TR-327、TR-331、TR-332、TR-333、TR-335、TR-336、TR-337、TR-338、TR-339、TR-340、TR-341、TR-342、TR-343、TR-344、CPD-470、CPD-471、CPD-472、CPD-473、CPD-474、CPD-475、CPD-476、CPD-478、CPD-480、CPD-481、CPD-482、CPD-483、CPD-484、CPD-499、CPD-500、CPD-501及其药学上可接受的盐或类似物。

[0679] 在一些实施方案中,二价化合物选自TR-106、TR-108、TR-109、TR-113、TR-115、TR-116、TR-117、TR-119、TR-121、TR-122、TR-123、TR-124、TR-125、TR-127、TR-128、TR-129、TR-130、TR-131、TR-132、TR-135、TR-137、TR-140、TR-141、TR-142、TR-143、TR-144、TR-145、TR-146、TR-149、TR-151、TR-152、TR-155、TR-156、TR-160、TR-161、TR-162、TR-165、TR-166、TR-167、TR-168、TR-169、TR-171、TR-172、TR-173、TR-176、TR-177、TR-181、TR-182、TR-184、TR-185、TR-186、TR-189、TR-190、TR-191、TR-194、TR-196、TR-198、TR-204、TR-208、TR-211、TR-216、TR-217、TR-220、TR-221、TR-224、TR-225、TR-226、TR-TR-231、TR-232、TR-233、TR-241、TR-247、TR-249、TR-250、TR-253、TR-254、TR-255、TR-258、TR-259、TR-260、TR-263、TR-264、TR-265、TR-266、TR-267、TR-270、TR-275、TR-276、TR-279、TR-280、TR-281、TR-282、TR-284、TR-285、TR-286、TR-287、TR-288、TR-289、TR-290、TR-292、TR-293、TR-301、TR-302、TR-304、TR-305、TR-306、TR-308、TR-309、TR-315、TR-316、TR-317、TR-318、TR-319、TR-320、TR-321、TR-324、TR-325、TR-331、TR-332、TR-335、TR-336、TR-337、TR-338、TR-339、TR-340、TR-341、TR-342、TR-343、TR-344、CPD-470、CPD-471、CPD-472、CPD-473、CPD-474、CPD-475、CPD-476、CPD-478、CPD-480、CPD-481、CPD-482、CPD-483、CPD-484、CPD-499、CPD-500、CPD-501及其药学上可接受的盐或类似物。

[0680] 在一些实施方案中,二价化合物选自TR-123、TR-172、TR-173、TR-181、TR-182、TR-184、TR-185、TR-186、TR-191、TR-196、TR-198、TR-204、TR-221、TR-224、TR-225、TR-226、TR-231、TR-233、TR-241、TR-249、TR-254、TR-258、TR-259、TR-260、TR-263、TR-264、TR-265、TR-266、TR-267、TR-270、TR-275、TR-276、TR-279、TR-280、TR-281、TR-282、TR-284、TR-285、TR-286、TR-287、TR-288、TR-290、TR-292、TR-293、TR-301、TR-302、TR-304、TR-306、TR-308、TR-309、TR-315、TR-316、TR-317、TR-318、TR-319、TR-320、TR-321、TR-324、TR-325、TR-331、TR-332、TR-335、TR-336、TR-337、TR-338、TR-339、TR-340、TR-341、TR-342、TR-343、TR-344、CPD-470、CPD-471、CPD-472、CPD-473、CPD-474、CPD-475、CPD-476、CPD-478、CPD-480、CPD-481、CPD-482、CPD-483、CPD-484、CPD-499、CPD-500、CPD-501及其药学上可接受的盐或类似物。

[0681] 在一些实施方案中,二价化合物不是CPD-001至CPD-246中的任一个。

[0682] 在一些实施方案中,二价化合物选自CPD-247至CPD-516或其药学上可接受的盐或类似物。

[0683] 在一些实施方案中,二价化合物选自TR-247、TR-249、TR-250、TR-253、TR-254、TR-255、TR-258、TR-259、TR-260、TR-263、TR-264、TR-265、TR-266、TR-267、TR-268、TR-270、TR-

275、TR-276、TR-279、TR-280、TR-281、TR-282、TR-284、TR-285、TR-286、TR-287、TR-288、TR-289、TR-290、TR-292、TR-293、TR-294、TR-301、TR-302、TR-303、TR-304、TR-305、TR-306、TR-308、TR-309、TR-315、TR-316、TR-317、TR-318、TR-319、TR-320、TR-321、TR-324、TR-325、TR-326、TR-327、TR-331、TR-332、TR-333、TR-335、TR-336、TR-337、TR-338、TR-339、TR-340、TR-341、TR-342、TR-343、TR-344、CPD-470、CPD-471、CPD-472、CPD-473、CPD-474、CPD-475、CPD-476、CPD-478、CPD-480、CPD-481、CPD-482、CPD-483、CPD-484、CPD-499、CPD-500、CPD-501及其药学上可接受的盐或类似物。

[0684] 在一些实施方案中,二价化合物包括本文所述的化合物的对映异构体。在一些实施方案中,二价化合物包括(S)对映异构体。在一些实施方案中,二价化合物包括(R)对映异构体。一些实施方案包括包含二价化合物的组合物。在一些实施方案中,组合物包含化合物的(S)对映异构体或由其组成。在一些实施方案中,组合物包含化合物的(R)对映异构体或由其组成。在一些实施方案中,组合物包含(S)对映异构体和(R)对映异构体的混合物或由其组成。在一些实施方案中,组合物包含(S)对映异构体和(R)对映异构体的外消旋混合物或由其组成。在一些实施方案中,组合物是药物组合物。

[0685] 在一些实施方案中,二价化合物是2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-123)。

[0686] 在一些实施方案中,二价化合物是2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-172)。

[0687] 在一些实施方案中,二价化合物是2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-173)。

[0688] 在一些实施方案中,二价化合物是2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-181)。

[0689] 在一些实施方案中,二价化合物是2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-182)。

[0690] 在一些实施方案中,二价化合物是2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-184);

[0691] 在一些实施方案中,二价化合物是3-(6-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-185)。

[0692] 在一些实施方案中,二价化合物是3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-186)。

[0693] 在一些实施方案中,二价化合物是3-(5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯

烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-191)。

[0694] 在一些实施方案中,二价化合物是3-(6-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-196)。

[0695] 在一些实施方案中,二价化合物是2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-198)。

[0696] 在一些实施方案中,二价化合物是2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-204)。

[0697] 在一些实施方案中,二价化合物是3-[5-[3-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]丙基氨基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(TR-221)。

[0698] 在一些实施方案中,二价化合物是3-((S)-5-(4-(3-(4-(6-(6-((S)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(TR-224)。

[0699] 在一些实施方案中,二价化合物是2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-225)。

[0700] 在一些实施方案中,二价化合物是2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-226)。

[0701] 在一些实施方案中,二价化合物是N-[5-[(3,5-二氟苯基)甲基]-1H-吲唑-3-基]-4-[4-[[1-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氮杂环丁烷-3-基]甲基]哌嗪-1-基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)苯甲酰胺(TR-231)。

[0702] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-233)。

[0703] 在一些实施方案中,二价化合物是3-(4-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-241)。

[0704] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-249)。

[0705] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-254)。

[0706] 在一些实施方案中,二价化合物是3-(4-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯

烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-258)。

[0707] 在一些实施方案中,二价化合物是3-(5-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-259)。

[0708] 在一些实施方案中,二价化合物是3-(5-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-260)。

[0709] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(TR-263)。

[0710] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(TR-264)。

[0711] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(TR-265)。

[0712] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)-2-((2-氟乙基)氨基)苯甲酰胺(TR-266)。

[0713] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((2-氟乙基)氨基)苯甲酰胺(TR-267)。

[0714] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-270)。

[0715] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-275)。

[0716] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-276)。

[0717] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-279)。

[0718] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-280)。

[0719] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-

(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-281)。

[0720] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吗啉-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-282)。

[0721] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-284)。

[0722] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)吡咯烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-285)。

[0723] 在一些实施方案中,二价化合物是2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)吗啉代)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-286)。

[0724] 在一些实施方案中,二价化合物是2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-287)。

[0725] 在一些实施方案中,二价化合物是2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-288)。

[0726] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-290)。

[0727] 在一些实施方案中,二价化合物是2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-292)。

[0728] 在一些实施方案中,二价化合物是2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-293)。

[0729] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-301)。

[0730] 在一些实施方案中,二价化合物是3-(5-(1-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-302)。

[0731] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丁基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-304)。

[0732] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-

(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-306)。

[0733] 在一些实施方案中,二价化合物是2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-308)。

[0734] 在一些实施方案中,二价化合物是3-(6-(1-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-309)。

[0735] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-315)。

[0736] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-316)。

[0737] 在一些实施方案中,二价化合物是3-(6-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-317)。

[0738] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-318)。

[0739] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-319)。

[0740] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丁基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-320)。

[0741] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-321)。

[0742] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-324)。

[0743] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-325)。

[0744] 在一些实施方案中,二价化合物是3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-331)。

[0745] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-

(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-332)。

[0746] 在一些实施方案中,二价化合物是3-(6-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-335)。

[0747] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-336)。

[0748] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-337)。

[0749] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-338)。

[0750] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-339)。

[0751] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-340)。

[0752] 在一些实施方案中,二价化合物是(S)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-341)。

[0753] 在一些实施方案中,二价化合物是(R)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-342)。

[0754] 在一些实施方案中,二价化合物是(S)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-343)。

[0755] 在一些实施方案中,二价化合物是(R)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-344)。

[0756] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-470)。

[0757] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-471)。

[0758] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡

唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-472)。

[0759] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-473)。

[0760] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-474)。

[0761] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-475)。

[0762] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-476)。

[0763] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-478)。

[0764] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-480)。

[0765] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-481)。

[0766] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-482)。

[0767] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-483)。

[0768] 在一些实施方案中,二价化合物是N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-484)。

[0769] 在一些实施方案中,二价化合物是2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)乙酰胺(CPD-499)。

[0770] 在一些实施方案中,二价化合物是2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(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)乙酰胺(CPD-500)。

[0771] 在一些实施方案中,二价化合物是2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)乙酰胺(CPD-501)。

[0772] 根据本公开内容的一个方面,本文公开的组合物包含二价化合物或其药学上可接受的盐或类似物,以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0773] 根据本公开内容的一个方面,本文公开的治疗原肌球蛋白受体激酶(TRK)介导的疾病的方法包括向患有TRK介导的疾病的对象施用二价化合物或其药学上可接受的盐或类似物。

[0774] 在一个实施方案中,TRK介导的疾病由TRK表达、突变或融合引起。

[0775] 在一个实施方案中,其中具有TRK介导的疾病的对象相对于没有TRK介导的疾病的健康对象具有升高的TRK功能。

[0776] 在一个实施方案中,二价化合物选自CPD-001至CPD-516或其类似物。

[0777] 在一个实施方案中,二价化合物选自CPD-247至CPD-516或其类似物。

[0778] 在一个实施方案中,二价化合物经口服、肠胃外、皮内、皮下、局部或直肠施用于对象。在一个实施方案中,该方法进一步包括向对象施用用于治疗癌症的附加治疗方案。

[0779] 在一个实施方案中,附加治疗方案选自手术、化学疗法、放射疗法、激素疗法和免疫疗法。

[0780] 在一个实施方案中,TRK介导的疾病选自非小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、浸润性乳腺癌、肺腺癌、子宫癌、肾上腺癌、胰腺癌、卵巢癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、前列腺癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、Spitzoid癌、软组织肉瘤、乳头状甲状腺癌、头颈鳞状细胞癌、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、类乳腺分泌性癌、急性髓样白血病、导管癌、肺神经内分泌瘤、嗜铬细胞瘤和维尔姆斯瘤。

[0781] 在一个实施方案中,TRK介导的疾病或病况包括癌症、炎性疾病、急性和慢性疼痛、瘙痒症、骨相关疾病、神经变性疾病、感染性疾病和其他疾病,包括但不限于神经母细胞瘤、前列腺癌、胰腺癌、黑素瘤、头颈癌、胃癌、肺癌、肝癌、子宫癌、肾上腺癌、胆道系统癌症、肠癌、结直肠癌、卵巢癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、脑癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、分泌性乳腺癌、分泌型乳腺癌、唾液腺癌、乳头状甲状腺癌、导管癌、成人髓样白血病、急性髓样白血病、大细胞神经内分泌肿瘤、肺神经内分泌瘤、肉瘤、嗜铬细胞瘤、纤维肉瘤、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、恶性纤维组织细胞瘤、胚胎型横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、神经纤维肉瘤、中枢神经系统赘生物、骨肉瘤、滑膜肉瘤、脂肪肉瘤、软组织腺泡状肉瘤、Spitzoid癌、维尔姆斯瘤、淋巴瘤(例如,包括霍奇金淋巴瘤、淋巴浆细胞样淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B-谱系大细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和T细胞间变性大细胞淋巴瘤)、炎性肺病(例如,哮喘)、炎性肠病(例如,溃疡性结肠炎、克罗恩病)、炎性皮肤病(例如,特应性皮炎、湿疹和银屑病)、间质性膀胱炎、鼻炎、急性疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、手术疼痛、炎性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、骨关节炎疼痛、慢性腰痛、骨质疏松症腰痛、骨折疼痛、类风湿关节炎疼痛、带状疱疹后疼痛、糖尿病神经病变疼痛、纤维肌痛、胰腺炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、子宫内膜异位症疼痛、肠易激综合征疼痛、偏头痛、牙髓炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、膀胱疼痛综合征、中枢疼痛综合征、术后疼痛综合征、骨和关节疼

痛、反复性运动疼痛、牙痛、肌筋膜疼痛、围手术期疼痛、痛经、肌筋膜疼痛、心绞痛、头痛、原发性痛觉过敏、继发性痛觉过敏、原发性异常性疼痛、继发性异常性疼痛、其他由中枢致敏引起的疼痛、全身性皮肤瘙痒症、局部性皮肤瘙痒症、老年皮肤瘙痒症、妊娠瘙痒症、肛门瘙痒症、外阴瘙痒症、转移性骨病、治疗诱导的骨丢失、骨质疏松症、类风湿关节炎、骨转移、强直性脊柱炎、佩吉特病、牙周病、溶骨性疾病、多发性硬化、帕金森病、阿尔茨海默病、Chagas病、恶病质、厌食症、脱髓鞘病和髓鞘形成障碍。在某些实施方案中,该疾病或病况是复发性疾病。

[0782] 在一个实施方案中,TRK介导的疾病是复发性癌症。

[0783] 在一个实施方案中,TRK介导的疾病对于一种或多种既往治疗是难治性的。

[0784] 根据本公开内容的一个方面,公开了一种鉴定介导TRK降解或减少的二价化合物的方法。该方法包括:

[0785] 提供包含通过连接体与降解标签缀合的TRK配体的异双功能测试化合物;

[0786] 使异双功能测试化合物与包含泛素连接酶和TRK的细胞接触;

[0787] 确定细胞中的TRK水平是否降低;以及

[0788] 将异双功能测试化合物鉴定是介导TRK降解或减少的二价化合物。

[0789] 在一个实施方案中,该细胞是癌细胞。

[0790] 在一个实施方案中,该癌细胞是TRK介导的癌细胞。

[0791] 在一个实施方案中,该细胞是神经元。

[0792] 援引并入

[0793] 本说明书中所提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度犹如具体地且单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请均通过引用而并入。

## 附图说明

[0794] 本发明的新颖特征在所附权利要求书中具体阐述。通过参考以下对利用本发明原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述以及附图,将会对本发明的特征和优点获得更好的理解,在这些附图中:

[0795] 图1中A显示了用恩曲替尼或二价化合物CPD-001-CPD-022处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0796] 图1中B显示了用恩曲替尼或二价化合物CPD-023-CPD-044处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0797] 图1中C显示了用恩曲替尼或二价化合物CPD-045-CPD-065处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0798] 图2显示了在不同时间点,用恩曲替尼或二价化合物CPD-027、CPD-053和CPD-060处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0799] 图3显示了用一定剂量范围的CPD-027、CPD-053和CPD-060处理后,皮下异种移植物肿瘤中KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0800] 图4中A显示了KM12细胞活力与二价化合物CPD-010、CPD-053和CPD-057的浓度的关系图。

[0801] 图4中B显示了KM12和H358细胞活力与二价化合物CPD-053的浓度。

[0802] 图5中A显示了用GNF-8625、LOXO101或二价化合物TR-104-TR-129处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0803] 图5中B显示了用一定剂量范围的TR-115、TR-116、TR-119、TR-123、TR-124、TR-127或TR-129处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0804] 图5中C显示了用一定剂量范围的TR-130、TR-131、TR-132、TR-140、TR-146、TR-150或TR-168处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0805] 图6中A显示了用一定剂量范围的TR-171、TR-172、TR-173或TR-176处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0806] 图6中B显示了用一定剂量范围的TR-177、TR-181、TR-182或GNF-8625处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0807] 图6中C显示了用一定剂量范围的TR-186、TR-188、TR-189或TR-190处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0808] 图6中D显示了用一定剂量范围的TR-191、TR-194、TR-196、TR198或GNF-8625处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0809] 图7显示了用一定剂量范围的TR-123处理后,KM12细胞中过表达的TPM3-TRKA、AGBL4-TRKB和ETV6-TRKC融合蛋白的免疫印迹。

[0810] 图8中A显示了用一定剂量范围的化合物TR-123或TR-123-阴性(TR-123-阴性)处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0811] 图8中B显示了用一定剂量范围的化合物TR-123或TR-123-阴性处理后,HEL细胞表达的野生型TRKA蛋白的免疫印迹。

[0812] 图9中A显示了用单剂量的TR-123或与MG-132、硼替佐米或MLN4924的组合处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0813] 图9中B显示了用单剂量的TR-123或与MG-132、硼替佐米、MLN4924或泊马度胺的组合处理后,HEL细胞表达的野生型TRKA蛋白的免疫印迹。

[0814] 图10中A显示了用一定剂量范围的TR-123处理后,皮下KM12异种移植物肿瘤中TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0815] 图10中B显示了用TR-171、TR-172、TR-173、TR-177或TR-181处理后,皮下KM12异种移植物肿瘤中表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0816] 图11显示了TR-123的血浆浓度与给药后时间点的关系图。

[0817] 图12中A显示了皮下KM12异种移植物肿瘤体积与用一定剂量范围的CPD-060处理后的天数的关系图。

[0818] 图12中B显示了体重与用一定剂量范围的CPD-060处理后的天数的关系图。

[0819] 图13中A显示了用一定剂量范围的TR-202、TR-203或TR-204处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0820] 图13中B显示了用一定剂量范围的TR-208、TR-210、TR-211或TR-214处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0821] 图13中C显示了用一定剂量范围的TR-215、TR216、TR-217、TR218、TR-219或TR-220处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0822] 图13中D显示了用一定剂量范围的TR-221、TR-222、TR-223、TR-224、TR-225、TR-

226或TR-227处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0823] 图13中E显示了用一定剂量范围的TR-231、TR-232、TR-233、TR-234或TR-235处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0824] 图14显示了TR-198的血浆浓度随通过静脉内注射或经口管饲给药后的时间变化的图示。

[0825] 图15中A显示了皮下KM12异种移植物肿瘤体积随用一定剂量范围的TR-181或单剂量的TR-198处理后的天数变化的图示。

[0826] 图15中B显示了体重随用一定剂量范围的TR-181或单剂量的TR-198处理后的天数变化的图示。

[0827] 图16中A显示了在大鼠中用单剂量的媒介物(Veh)、TR-181或布洛芬(Ibu)处理后,受伤肢体所承担体重的百分比的图示。

[0828] 图16中B显示了在豚鼠中用单剂量的TR-181或布洛芬(Ibu)处理后,受伤肢体所承担体重的百分比的图示。

[0829] 图17中A显示了用一定剂量范围的TR-247、TR-248、TR-249、TR-250、TR-251、TR-252或TR-253处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0830] 图17中B显示了用一定剂量范围的TR-254、TR-255、TR-256、TR-257、TR-258、TR-259或TR-260处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0831] 图17中C显示了用一定剂量范围的TR-261、TR-262、TR-263、TR-264、TR-265、TR-256或TR-267处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0832] 图18中A显示了用一定剂量范围的TR-268、TR-269、Tr-270、TR-271或TR-272处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0833] 图18中B显示了用一定剂量范围的TR-273、TR-274、TR-275、TR-276或TR-277处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0834] 图18中C显示了用一定剂量范围的TR-279、Tr-280、TR-281、TR-282或TR-283处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0835] 图19中A显示了用一定剂量范围的TR-284、TR-285、TR-286、TR-287或TR-288处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0836] 图19中B显示了用一定剂量范围的TR-289、TR-290、TR-291、TR-292、TR-293或TR-294处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0837] 图19中C显示了用一定剂量范围的TR-295、TR-296、TR-297、TR-298、TR-300或TR-301处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0838] 图20中A显示了用一定剂量范围的TR-302、TR-303、TR-304、TR-305、TR-306或TR-307处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0839] 图20中B显示了用一定剂量范围的TR-308、TR-309、TR-310、TR-311、TR-312或TR-313处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0840] 图20中C显示了用一定剂量范围的TR-314、TR-315、TR-316、TR-317、TR-318、TR-319或TR-320处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0841] 图21中A显示了用一定剂量范围的TR-321、TR-322、TR-323、TR-324、TR-325、TR-326或TR-327处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0842] 图21中B显示了用一定剂量范围的TR-328、TR-329、TR-330、TR-331、TR-332、TR-333或TR-334处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0843] 图21中C显示了用一定剂量范围的TR-335、TR-336、TR-337、TR-338、TR-339或TR-340处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0844] 图22显示了在用一定剂量范围的恩曲替尼、CPD-032、CPD-037或CPD-055处理后,SU-DHL-1细胞中表达的NPM-ALK融合蛋白的免疫印迹。

[0845] 图23中A显示了TR-231和TR-275的血浆浓度随通过静脉内注射或经口管饲给药后的随时间变化的图示。

[0846] 图23中B显示了在不同口服剂量和不同时间点用TR-231和TR-275处理后,皮下KM12异种移植物肿瘤中表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0847] 图24中A显示了用媒介物或40mg/kg TR-231每天处理两次的小鼠中的KM12异种移植物肿瘤生长曲线。

[0848] 图24中B显示了用媒介物或40mg/kg TR-275每天处理两次的小鼠中的KM12异种移植物肿瘤生长曲线。

[0849] 图25A-25C显示了用异双功能化合物处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0850] 图26显示了用异双功能化合物处理后,HEL细胞表达的野生型TRKA蛋白的免疫印迹。

[0851] 图27A-27C显示了KM12细胞活力与异双功能化合物CPD-470、CPD-471、CPD-474、CPD-480、CPD-481、CPD-482、CPD-499、CPD-500和CPD-501的浓度的关系图。

[0852] 图28A-28B显示了用异双功能化合物处理后,细胞系中表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

## 具体实施方式

[0853] 在本公开内容中认识到,原肌球蛋白受体激酶(TRK)受体家族包括三个成员:TRKA、TRKB和TRKC,它们分别由NTRK1、NTRK2和NTRK3基因编码。TRK是主要与神经元组织的发育和功能有关的受体酪氨酸激酶。TRK的主要配体包括TRKA的神经生长因子(NGF)、TRKB的脑源生长因子(BDGF)和TRKC的神经营养蛋白(Vaishnavi等人,2015)。配体与TRK胞外域的结合诱导受体的二聚化和活化,从而激活下游信号转导途径,诸如PI3K/AKT、RAF/MEK/ERK和PLCγ途径。这些途径具有已经明确的支持细胞增殖、存活和促进肿瘤发生的作用(Hanahan和Weinberg,2011)。

[0854] 在本文进一步认识到,与许多其他致癌受体酪氨酸激酶一样,TRK在多种人类恶性肿瘤中被异常激活。有趣的是,癌症中激活TRK的主要分子机制不是点突变,而是NTRK基因的符合读框的(in-frame)融合(Vaishnavi等人,2015)。通常,由于染色体重排,NTRK基因的3'区与伴侣基因的5'区接合。所得的嵌合蛋白始终保留TRK蛋白的激酶结构域,表明催化功能对于转化活性至关重要。NTRK基因中编码自抑制结构域的5'区的缺失使这些融合激酶具有组成型活性。另外,嵌合蛋白的表达是由融合伴侣的启动子驱动的,这常常导致过表达。最常见的TRK融合包括LMNA-TRKA、TPM3-TRKA和ETV6-TRKC(Amatu等人,2016)。因此,遗传事件导致TRK融合激酶的过表达和组成型活性。这些融合体具有致癌性,如其转化小鼠胚胎成

纤维细胞和正常上皮的能力所显示的(Russell等人,2000;Vaishnavi等人,2015)。

[0855] TRK融合首先在人类结肠癌中报道,当时被命名为oncD(Martin-Zanca等人,1986)。高通量RNA测序的最新进展极大地提高了鉴定患者样品中的染色体重排事件的效率。因此,TRK融合已在广泛多种人类恶性肿瘤中发现,包括但不限于非小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、Spitzoid癌、软组织肉瘤、乳头状甲状腺癌、头颈鳞状细胞癌、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、类乳腺分泌性癌、急性髓样白血病和导管癌(Amatu等人,2016;Khotskaya等人,2017)。TRK融合的频率相对较低。例如,大约0.5%至2.7%的结肠癌受到TRK融合的影响(Creancier等人,2015;Lee等人,2015)。然而,对于某些癌症类型,诸如分泌性乳腺癌,TRK融合可见于绝大多数病例中(Tognon等人,2002)。

[0856] 在诸如肺神经内分泌肿瘤、无汗综合征、肥胖症、先天性心脏缺损和急性髓样白血病等其他人类疾病中观察到TRK突变和缺失(Khotskaya等人,2017)。另外,TRK扩增与若干人类疾病有关,诸如肝癌、浸润性乳腺癌、肺腺癌、子宫癌、肾上腺癌、胰腺癌、卵巢癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、嗜铬细胞瘤、维尔姆斯瘤和前列腺癌(Khotskaya等人,2017)。

[0857] 神经生长因子(NGF)及其主要受体原肌球蛋白受体激酶A(TRKA)在中枢和外周疼痛中的作用早已被公认(Denk等人,2017)。伤害感受神经元表达TRKA,并通过向中枢神经系统传递疼痛信号来介导痛觉。多种NGF中和抗体,诸如他尼珠单抗(tanezumab),正在患有骨关节炎、腰痛、癌症疼痛、神经性疼痛和其他疼痛病况的患者中进行临床评估(Miller等人,2017)。NGF抗体在缓解疼痛方面的功效已在临床上得到明确证明。然而,NGF中和抗体的施用已被证明会在一些患者中导致快速进展的关节破坏,从而导致全关节置换(Schnitzer and Marks,2015)。这些不良事件可能与持续暴露于NGF抗体有关。靶向TRK代表了阻断NGF/TRK信号通路用于疼痛管理的另一种有前景的治疗策略。然而,目前可用的泛-TRK激酶抑制剂可能通过调节中枢神经系统中的TRK家族成员诱导显著的靶向(on-target)不良反应。外周限制性TRK双功能降解剂有望选择性阻断外周神经中的NGF/TRK通路,同时在中枢神经系统中省去这些靶标。

[0858] TRK与以下疾病相关:癌症、炎性疾病、急性和慢性疼痛、瘙痒症、骨相关疾病、神经变性疾病、感染性疾病和其他疾病,包括但不限于神经母细胞瘤、前列腺癌、胰腺癌、黑素瘤、头颈癌、胃癌、肺癌、肝癌、子宫癌、肾上腺癌、胆道系统癌症、肠癌、结直肠癌、卵巢癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、脑癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、分泌性乳腺癌、唾液腺癌、乳头状甲状腺癌、导管癌、急性髓样白血病、大细胞神经内分泌肿瘤、肺神经内分泌瘤、肉瘤、嗜铬细胞瘤、纤维肉瘤、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、恶性纤维组织细胞瘤、胚胎型横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、神经纤维肉瘤、中枢神经系统赘生物、骨肉瘤、滑膜肉瘤、脂肪肉瘤、软组织腺泡状肉瘤、Spitzoid癌、维尔姆斯瘤、淋巴瘤(例如,包括霍奇金淋巴瘤、淋巴浆细胞样淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B-谱系大细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和T细胞间变性大细胞淋巴瘤)、炎性肺病(例如,哮喘)、炎性肠病(例如,溃疡性结肠炎、克罗恩病)、炎性皮肤病(例如,特应性皮炎、湿疹和银屑病)、间质性膀胱炎、鼻炎、急性疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、手术疼痛、炎性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、骨关节炎疼痛、慢性腰痛、骨质疏松症腰痛、骨折疼痛、类风湿关节炎疼痛、带状疱疹后疼痛、糖尿

病神经病变疼痛、纤维肌痛、胰腺炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、子宫内膜异位症疼痛、肠易激综合征疼痛、偏头痛、牙髓炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、膀胱疼痛综合征、中枢疼痛综合征、术后疼痛综合征、骨和关节疼痛、反复性运动疼痛、牙痛、肌筋膜疼痛、围手术期疼痛、痛经、肌筋膜疼痛、心绞痛、头痛、原发性痛觉过敏、继发性痛觉过敏、原发性异常性疼痛、继发性异常性疼痛、其他由中枢致敏引起的疼痛、全身性皮肤瘙痒症、局部性皮肤瘙痒症、老年皮肤瘙痒症、妊娠瘙痒症、肛门瘙痒症、外阴瘙痒症、转移性骨病、治疗诱导的骨丢失、骨质疏松症、类风湿关节炎、骨转移、强直性脊柱炎、佩吉特病、牙周病、溶骨性疾病、多发性硬化、帕金森病、阿尔茨海默病、Chagas病、恶病质、厌食症、脱髓鞘病和髓鞘形成障碍。

[0859] TRK激酶抑制剂目前正在进行临床或临床前开发,包括但不限于恩曲替尼(RXDX-101)(Menichincheri等人,2016)、GNF-8625(Choi等人,2015)、拉罗替尼(LOXO-101;ARRY-470)(Drilon等人,2018)、阿特替尼(DCC2701、DCC-270、DP-5164)(Smith等人,2015)、西曲替尼(MGCD516)(Patwardhan等人,2016)、卡博替尼(XL-184、BMS-907351)(Fuse等人,2017)、多韦替尼(TKI-258、CHIR-258)(Chong等人,2017)、嘧西利(PHA-848125AC)(Brasca等人,2009)、贝扎替尼(TSR-011)(Ricciuti等人,2017)、GZ389988(Bailey等人,2017a,b)、培坎曲替尼(Cranston等人,2017)、AZD7451(Tatematsu等人,2014)、TPX-0005(Cui等人,2016)、LOXO-195(Blake等人,2016)、瑞戈非尼(Subbiah等人,2017)、DS-6051b(Fujiwara等人,2018)、F17752(Amatu等人,2016)、PLX7486(Amatu等人,2016)、AZD-6918(Li等人,2015)、ASP7962(Bailey等人,2017a,b)、VM902A(Bailey等人,2017a,b)、ONO-4474(Bailey等人,2017a,b)和PF-06273340(Skerratt等人,2016)。最先进的是恩曲替尼和拉罗替尼(Khotskaya等人,2017)。这些药物在篮子试验(basket trial)中进行测试,根据TRK融合的检测而不是组织学招募患者。拉罗替尼的2期结果表明,大多数患者(75%)对治疗有反应,55%的患者在1年内仍无进展(Drilon等人,2018)。恩曲替尼的1期结果也记录了TRK融合肿瘤患者的显著和持久反应(Drilon等人,2017b)。TRK抑制剂的显著疗效与肿瘤类型无关。这些实质性结果共同强调了TRK融合作为人类恶性肿瘤亚组中唯一致癌驱动因素的作用,而不管组织来源如何。

[0860] TRK激酶抑制剂的非特异性副作用及其抗性的发展仍然是开发有效治疗中的挑战。因此,新型小分子靶向TRK通过抑制和/或降解的功能将非常有用。

[0861] 不希望受任何理论的约束,本公开内容被认为至少部分基于以下发现,即降解TRK、TRK融合蛋白、TRK剪接和/或TRK突变蛋白的新型异二价小分子可用于治疗TRK介导的疾病,特别是非小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、浸润性乳腺癌、肺腺癌、子宫癌、肾上腺癌、胰腺癌、卵巢癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、前列腺癌低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、Spitzoid癌、软组织肉瘤、乳头状甲状腺癌、头颈鳞状细胞癌、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、类乳腺分泌性癌、急性骨样白血病、导管癌、肺神经内分泌肿瘤、嗜铬细胞瘤和维尔姆斯瘤(Amatu等人,2016;Khotskaya等人,2017)。所公开的新型双功能TRK降解剂可用于治疗TRK介导的癌症、炎性疾病、急性和慢性疼痛、瘙痒、骨相关疾病、神经退行性疾病、传染病和其他疾病,包括但不限于神经母细胞瘤、前列腺癌、胰腺癌、黑素瘤、头颈癌、胃癌、肺癌、肝癌、子宫癌、肾上腺癌、胆道系统癌症、肠癌、结直肠癌、卵巢癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、脑癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、分泌性乳腺癌、分泌型乳腺癌、唾液腺癌、乳头状甲

状腺癌、导管癌、成人髓样白血病、急性髓样白血病、大细胞神经内分泌肿瘤、肺神经内分泌瘤、肉瘤、嗜铬细胞瘤、纤维肉瘤、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、恶性纤维组织细胞瘤、胚胎型横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、神经纤维肉瘤、中枢神经系统赘生物、骨肉瘤、滑膜肉瘤、脂肪肉瘤、软组织腺泡状肉瘤、Spitzoid癌、维尔姆斯瘤、淋巴瘤(例如,包括霍奇金淋巴瘤、淋巴浆细胞样淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B-谱系大细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和T细胞间变性大细胞淋巴瘤)、炎性肺病(例如,哮喘)、炎性肠病(例如,溃疡性结肠炎、克罗恩病)、炎性皮肤病(例如,特应性皮炎、湿疹和银屑病)、间质性膀胱炎、鼻炎、急性疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、手术疼痛、炎性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、骨关节炎疼痛、慢性腰痛、骨质疏松症腰痛、骨折疼痛、类风湿关节炎疼痛、带状疱疹后疼痛、糖尿病神经病变疼痛、纤维肌痛、胰腺炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、子宫内膜异位症疼痛、肠易激综合征疼痛、偏头痛、牙髓炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、膀胱疼痛综合征、中枢疼痛综合征、术后疼痛综合征、骨和关节疼痛、反复性运动疼痛、牙痛、肌筋膜疼痛、围手术期疼痛、痛经、肌筋膜疼痛、心绞痛、头痛、原发性痛觉过敏、继发性痛觉过敏、原发性异常性疼痛、继发性异常性疼痛、其他由中枢致敏引起的疼痛、全身性皮肤瘙痒症、局部性皮肤瘙痒症、老年皮肤瘙痒症、妊娠瘙痒症、肛门瘙痒症、外阴瘙痒症、转移性骨病、治疗诱导的骨丢失、骨质疏松症、类风湿关节炎、骨转移、强直性脊柱炎、佩吉特病、牙周病、溶骨性疾病、多发性硬化、帕金森病、阿尔茨海默病、Chagas病、恶病质、厌食症、脱髓鞘病和髓鞘形成障碍。

[0862] 小分子诱导的靶蛋白的选择性降解可以通过招募E3泛素连接酶并用疏水标签模拟蛋白质错折叠来实现(Buckley和Crews,2014)。此外,小分子具有一个结合E3泛素连接酶的部分和另一个结合感兴趣的蛋白靶标的部分(Buckley和Crews,2014)。诱导临近导致靶标的泛素化,随后其通过蛋白酶体介导的蛋白水解降解。已确定或开发几种类型的高亲和力小分子E3连接酶配体。它们包括(1)免疫调节药物(IMiD),诸如沙利度胺和泊马度胺,其结合cereblon(CRBN或CRL4CRBN),cereblon是cullin-RING泛素连接酶(CRL)复合物的组分(Bondeson等人,2015;Chamberlain等人,2014;Fischer等人,2014;Ito等人,2010;Winter等人,2015);(2)VHL-1,一种含羟基脯氨酸的配体,其结合van Hippel-Lindau蛋白(VHL或CRL2VHL),van Hippel-Lindau蛋白是另一种CRL复合物的组分(Bondeson等人,2015;Buckley等人,2012a;Buckley等人,2012b;Galdeano等人,2014;Zengerle等人,2015);(3)化合物7,其选择性结合KEAP1,KEAP1是CRL3复合物的组分(Davies等人,2016);(4)AMG232,其选择性结合MDM2,MDM2是异二聚体RING E3连接酶(Sun等人,2014);和(5)LCL161,其选择性结合IAP,IAP是同二聚体RING E3连接酶(Ohoka等人,2017;Okuhira等人,2011;Shibata等人,2017)。E3连接酶招募双功能降解剂技术已应用于多种蛋白质靶标的降解(Bondeson等人,2015;Buckley等人,2015;Lai等人,2016;Lu等人,2015;Winter等人,2015;Zengerle等人,2015)。此外,还开发了一种利用体积庞大且疏水的金刚烷基的疏水标记方法以模拟蛋白质错折叠,导致蛋白酶体降解靶标蛋白质(Buckley和Crews,2014)。该方法已应用于选择性降解假激酶HER3(Xie等人,2014)。本发明人尚未看到将这些方法中的任何一种应用于TRK、TRK突变体、TRK缺失、TRK剪接或TRK融合蛋白的降解的任何努力。

[0863] 目前可用的靶向TRK的小分子集中于抑制TRK的激酶活性。已报道了许多选择性小分子TRK激酶抑制剂,诸如恩曲替尼(RXDX-101)(Menichincheri等人,2016)、GNF-8625

(Choi等人,2015)、拉罗替尼(LOXO-101;ARRY-470)(Drilon等人,2018)、阿特替尼(DCC2701、DCC-270、DP-5164)(Smith等人,2015)、西曲替尼(MGCD516)(Patwardhan等人,2016)、卡博替尼(XL-184、BMS-907351)(Fuse等人,2017)、多韦替尼(TKI-258、CHIR-258)(Chong等人,2017)、嘧西利(PHA-848125AC)(Brasca等人,2009)、贝扎替尼(TSR-011)(Ricciuti等人,2017)、GZ389988(Bailey等人,2017a,b)、培坎曲替尼(Cranston等人,2017)、AZD7451(Tatematsu等人,2014)、TPX-0005(Cui等人,2016)、LOXO-195(Blake等人,2016)、瑞戈非尼(Subbiah等人,2017)、DS-6051b(Fujiwara等人,2018)、F17752(Amatu等人,2016)、PLX7486(Amatu等人,2016)、AZD-6918(Li等人,2015)、ASP7962(Bailey等人,2017a,b)、VM902A(Bailey等人,2017a,b)、ONO-4474(Bailey等人,2017a,b)和PF-06273340(Skerratt等人,2016)。

[0864] 在本公开内容中,采用了一种新颖的方法:开发不仅直接并选择性调节TRK的激酶活性,而且还直接并选择性调节其蛋白质水平的化合物。诱导蛋白质降解的策略包括募集E3泛素连接酶、模拟具有疏水标签的蛋白质错误折叠以及抑制分子伴侣。与诸如基因敲除或短发夹RNA介导的(shRNA)敲减等技术相比,这样的基于使用二价小分子化合物的方法允许在体外和体内对蛋白质水平进行更灵活调节。与基因敲除或shRNA敲减不同,小分子方法通过调节相应小分子的施用途径、浓度和施用频率,进一步在疾病模型中提供了研究剂量和时间依赖性的机会。

[0865] 二价化合物

[0866] 对于本公开内容而言,术语“双功能化合物”、“双功能降解物”、“双功能TRK降解物”、“二价化合物”和“异双功能化合物”可互换使用。

[0867] 在一些方面,本公开内容提供了二价化合物,包括与降解标签缀合的TRK配体,或其药学上可接受的盐或类似物。TRK配体可以直接地或通过连接体部分与降解标签缀合。在某些实施方案中,TRK配体可以直接地与降解标签缀合。在某些实施方案中,TRK配体可以经由连接体部分与降解标签缀合。

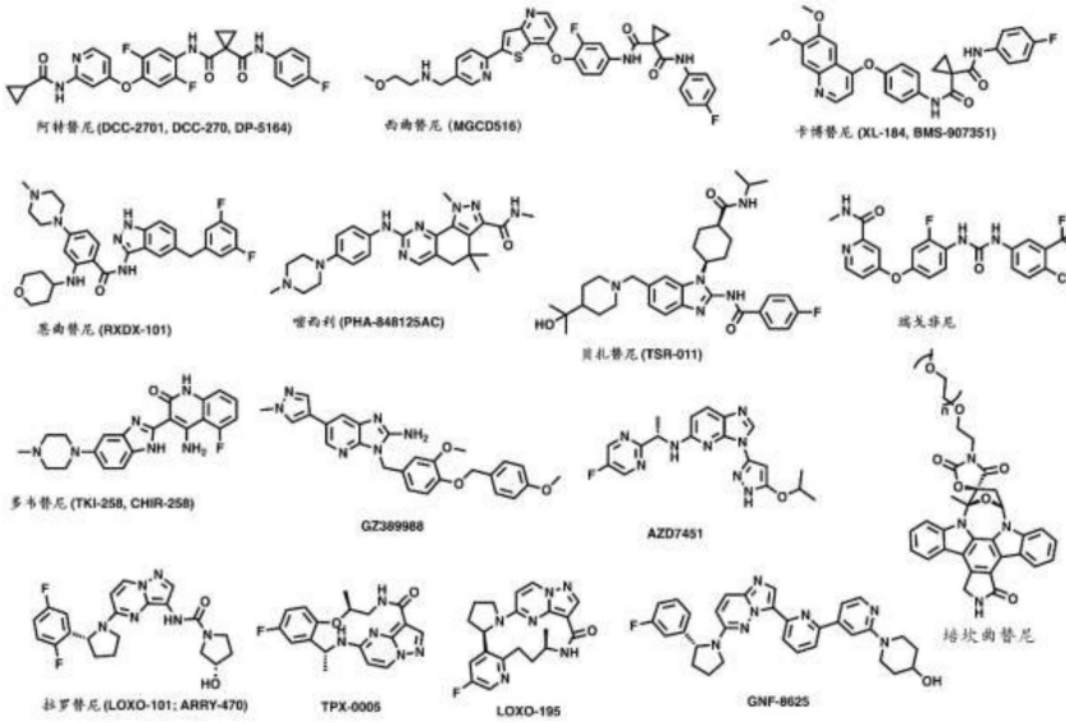
[0868] 如本文所用,术语“原肌球蛋白受体激酶配体”和“TRK”配体”或“TRK靶向部分”被解释为包括与TRK蛋白关联或结合的从小分子到大蛋白质的任何分子。在某些实施方案中,TRK配体能够结合包含TRK、TRK突变体、TRK缺失、TRK剪接或TRK融合蛋白的TRK蛋白。TRK配体可以,是例如但不限于小分子化合物(即,分子量小于约1.5千道尔顿(kDa)的分子)、肽或多肽、核酸或寡核苷酸、碳水化合物(诸如寡糖)或其抗体或片段。

[0869] TRK配体

[0870] TRK配体或靶向部分可以是TRK激酶抑制剂或TRK激酶抑制剂的一部分。在某些实施方案中,TRK激酶抑制剂包括(例如,恩曲替尼(RXDX-101)(Menichincheri等人,2016)、GNF-8625(Choi等人,2015)、拉罗替尼(LOXO-101;ARRY-470)(Drilon等人,2018)、阿特替尼(DCC2701、DCC-270、DP-5164)(Smith等人,2015)、西曲替尼(MGCD516)(Patwardhan等人,2016)、卡博替尼(XL-184、BMS-907351)(Fuse等人,2017)、多韦替尼(TKI-258、CHIR-258)(Chong等人,2017)、嘧西利(PHA-848125AC)(Brasca等人,2009)、贝扎替尼(TSR-011)(Ricciuti等人,2017)、GZ389988(Bailey等人,2017a,b)、培坎曲替尼(Cranston等人,2017)、AZD7451(Tatematsu等人,2014)、TPX-0005(Cui等人,2016)、LOXO-195(Blake等人,2016)、瑞戈非尼(Subbiah等人,2017)、DS-6051b(Fujiwara等人,2018)、F17752(Amatu等

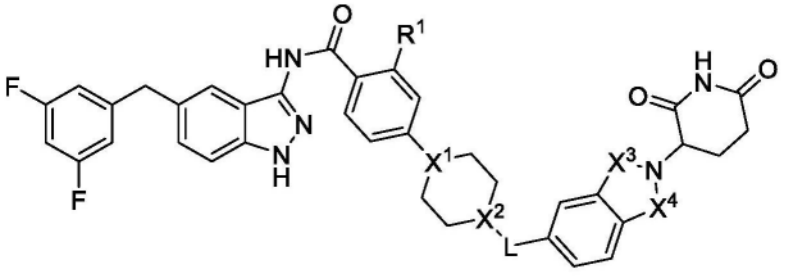
人,2016)、PLX7486(Amatu等人,2016)、AZD-6918(Li等人,2015)、ASP7962(Bailey等人,2017a,b)、VM902A(Bailey等人,2017a,b)、ONO-4474(Bailey等人,2017a,b)、PF-06273340(Skerratt等人,2016)及其类似物)中的一个或多个,其能够抑制TRK的激酶活性。如本文所用,"TRK"激酶抑制剂"是指抑制、延缓或以其他方式导致生理、化学或酶作用或功能的抑制,并导致结合减少至少5%的试剂。抑制剂也可以或替代地是指阻止或减少基因或蛋白质的表达、转录或翻译的药物、化合物或试剂。抑制剂可以减少或阻止蛋白质的功能,例如通过结合或激活/失活另一蛋白质或受体。

[0871] 在某些实施方案中,TRK配体衍生自TRK激酶抑制剂,包括:

[0872] 


[0873] 在某些实施方案中,TRK配体包括但不限于DS-6051b(Fujiwara等人,2018)、F17752(Amatu等人,2016)、PLX7486(Amatu等人,2016)、AZD-6918(Li等人,2015)、ASP7962(Bailey等人,2017a,b)、VM902A(Bailey等人,2017a,b)、PF-06273340(Skerratt等人,2016)和ONO-4474(Bailey等人,2017a,b)。在某些实施方案中,TRK配体衍生自DS-6051b(Fujiwara等人,2018)、F17752(Amatu等人,2016)、PLX7486(Amatu等人,2016)、AZD-6918(Li等人,2015)、ASP7962(Bailey等人,2017a,b)、VM902A(Bailey等人,2017a,b)、PF-06273340(Skerratt等人,2016)和ONO-4474(Bailey等人,2017a,b)中的任一种或多种。

[0874] 在一个方面,本文提供了式I的化合物:

[0875] 

式 I,

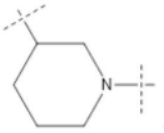
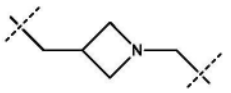
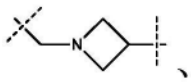
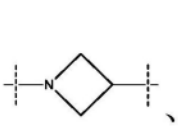
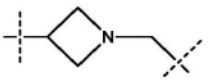
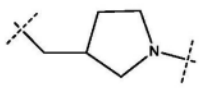
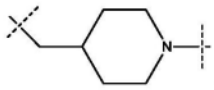
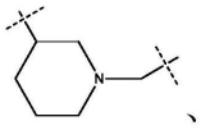
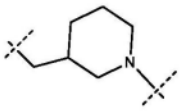
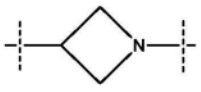
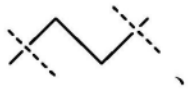
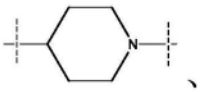
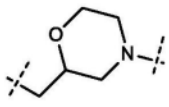
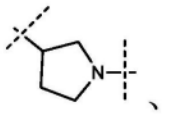
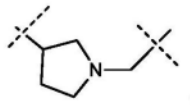
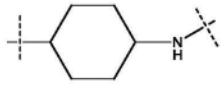
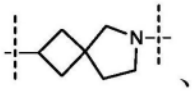
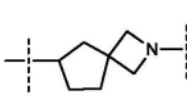
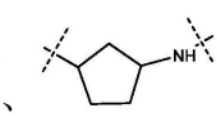
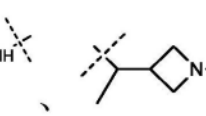
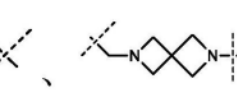
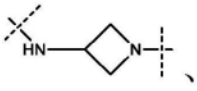
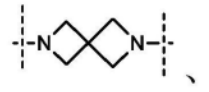
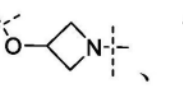
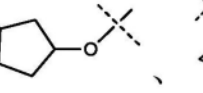
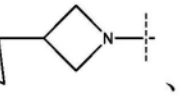
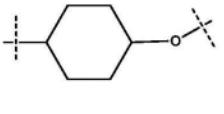
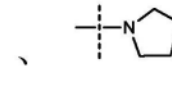
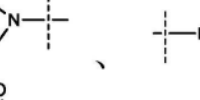
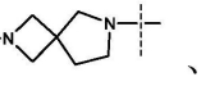
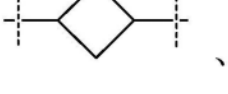
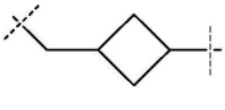
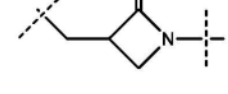
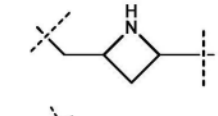
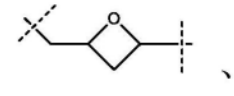
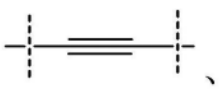
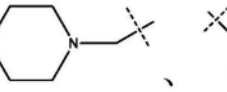
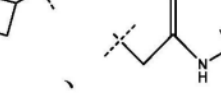
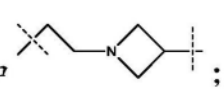
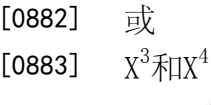
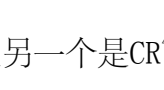
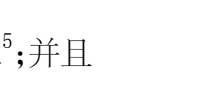
[0876] 或其药学上可接受的盐,其中

[0877] $X^1$和$X^2$独立地选自CH和N;

[0878] $X^3$和$X^4$独立地选自C(O)和$CR^4R^5$;

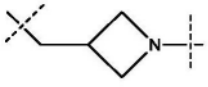
[0879] $R^1$选自H、-$NR^2R^3$、卤素、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基和任选取代的$C_{1-6}$烷氧基;

[0880] $R^2$、$R^3$、$R^4$和$R^5$独立地选自H、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基和任选取代的$C_{1-6}$烷氧基;并且

[0881] L选自键、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  和;

[0882] 或

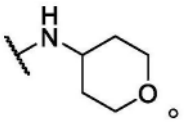
[0883] $X^3$和$X^4$中的一个是C(O)并且另一个是$CR^4R^5$;并且

[0884] L是  。

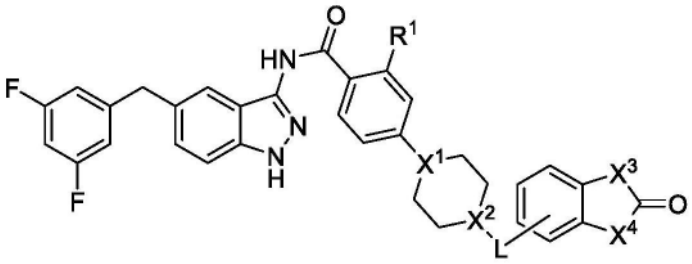
[0885] 在一些实施方案中,$X^1$和$X^2$各自为N。

[0886] 在一些实施方案中,$X^3$为C(O)并且$X^4$为$CR^4R^5$。在一些实施方案中,$X^3$为C(O)并且$X^4$

为$CR^4R^5$。在一些实施方案中,$X^3$和$X^4$均为C(O)。在一些实施方案中,$X^3$和$X^4$均为$CR^4R^5$。

[0887] 在一些实施方案中,$R^1$为$-NR^2R^3$。在一些实施方案中,$R^1$是  。

[0888] 在一个方面,本文提供了式Ia的化合物:

[0889] 

式 Ia,

[0890] 或其药学上可接受的盐,其中

[0891] $X^1$和$X^2$独立地选自CH和N;

[0892] $X^3$和$X^4$独立地选自C(O)、$CR^4R^5$和$NR^6$;

[0893] $R^1$选自H、$-NR^2R^3$、卤素、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基和任选取代的$C_{1-6}$烷氧基;

[0894] $R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$独立地选自H、卤素、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基、任选取代的$C_{1-6}$烷氧基和任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基;

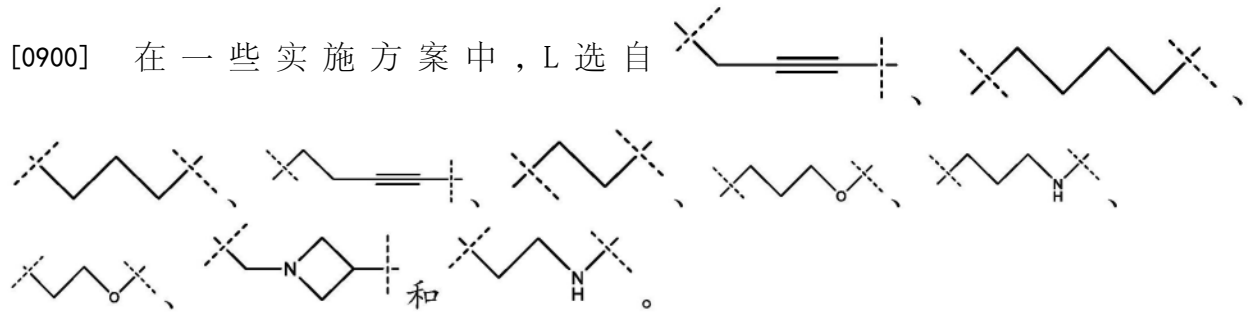
[0895] L选自键、R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^7$)R"、R'C(S)N($R^7$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^7$)R"、R'N($R^7$)R"、R"N($R^7$)COR"、R'N($R^7$)CON($R^8$)R"、R'N($R^7$)C(S)R"、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基亚烷基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0896] 其中L任选地与$X^3$或$X^4$附接;

[0897] R'和R"独立地选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;并且

[0898] $R^7$和$R^8$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

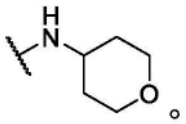
[0899] R'和R"、$R^7$和$R^8$、R'和$R^7$、R'和$R^8$、R"和$R^7$、R"和$R^8$与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环;

[0900] 在一些实施方案中,L选自  和 。

[0901] 在一些实施方案中,$X^1$和$X^2$各自为N。

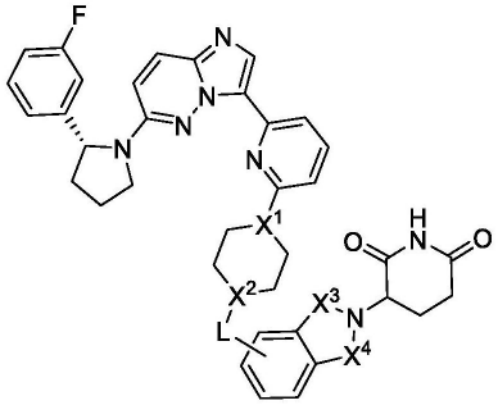
[0902] 在一些实施方案中,$X^3$和$X^4$中的至少一个为$NR^6$。在一些实施方案中,$X^3$和$X^4$均为$NR^6$。

[0903] 在一些实施方案中,$X^3$或$X^4$的任一个为-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)。

[0904] 在一些实施方案中,$R^1$为$-NR^2R^3$。在一些实施方案中,$R^1$是  。

[0905] 在一些实施方案中,L连接到$X^3$。在一些实施方案中,L连接到$X^4$。

[0906] 在一个方面,本文提供了式II的化合物:

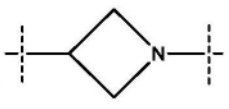
[0907] 

式 II,

[0908] 或其药学上可接受的盐,其中

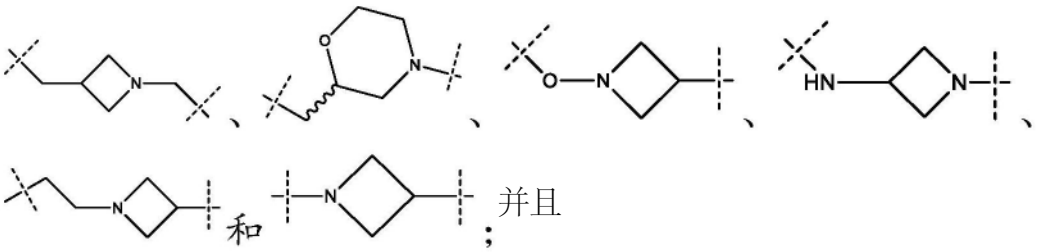
[0909] $X^1$和$X^2$独立地选自CH和N;

[0910] $X^3$和$X^4$中的一个是C(O)并且另一个是$CR^1R^2$;并且

[0911] L选自  和  或;

[0912] $X^3$和$X^4$各自为C(O);并且

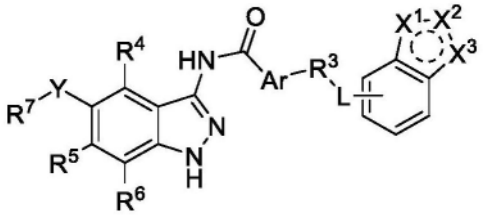
[0913] L选自



[0914] $R^1$和$R^2$独立地选自H、卤素、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基和任选取代的$C_{1-6}$烷氧基。

[0915] 在一些实施方案中,$X^1$和$X^2$各自为N。

[0916] 在一个方面,本文提供了式III的化合物:

[0917] 

式 III,

[0918] 或其药学上可接受的盐,其中

[0919] $X^1$和$X^3$独立地选自$CR^1$、$CR^1R^2$、O、N和$NR^1$;

[0920] $X^2$选自N、CO和CH;

[0921] Y选自O、$NR^8$和$CR^8R^9$;

[0922] Ar选自$C_{6-10}$芳基和5元至10元杂芳基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^{17}$、$SR^{17}$、$NR^{18}R^{19}$、$COR^{17}$、$CO_2R^{17}$、$CONR^{18}R^{19}$、$SOR^{17}$、$SO_2R^{17}$、$SO_2NR^{18}R^{19}$、$NR^{17}COR^{19}$、$NR^{17}C(O)NR^{18}R^{19}$、$NR^{18}SOR^{17}$、$NR^{18}SO_2R^{17}$、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{1-8}$烷基氨基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、-O-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、-NH-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的3元至10元杂环基、-O-(任选取代的3元至10元杂环基)、-NH-(任选取代的3元至10元杂环基)、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基;

[0923] L选自键、R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^{21}$)R"、R'C(S)N($R^{21}$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^{21}$)R"、R'N($R^{21}$)R"、R"N($R^{21}$)COR"、R'N($R^{21}$)CON($R^{22}$)R"、R'N($R^{21}$)C(S)R"、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基亚烷基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的

芳基和任选取代的杂芳基；

[0924] 其中L任选地与$X^1$或$X^3$附接；

[0925] R’和R”独立地选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0926] $R^1$和$R^2$在每次出现时独立地选自H、卤素、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基、任选取代的$C_{1-6}$烷氧基和任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基；

[0927] $R^3$选自键、-$OR^{14}$-、-$SR^{14}$-、-$N(R^{15})R^{14}$-、-$COR^{14}$-、-$CO_2R^{14}$-、-$CON(R^{15})R^{14}$-、-$SOR^{14}$-、-$SO_2R^{14}$-、-$SO_2N(R^{15})R^{14}$-、-$N(R^{16})COR^{14}$-、-$N(R^{16})CON(R^{15})R^{14}$-、$N(R^{16})SOR^{14}$-、-$N(R^{16})SO_2R^{14}$-、任选取代的$C_{1-8}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂亚烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；

[0928] $R^4$、$R^5$和$R^6$独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^{10}$、$SR^{11}$、$NR^{12}R^{13}$、$COR^{10}$、$CO_2R^{10}$、$C(O)NR^{12}R^{13}$、$SOR^{10}$、$SO_2R^{10}$、$SO_2NR^{12}R^{13}$、$NR^{10}C(O)R^{13}$、$NR^{10}C(O)NR^{12}R^{13}$、$NR^{10}SOR^{13}$、$NR^{10}SO_2R^{13}$、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基和任选取代的3元至10元杂环基；

[0929] $R^7$选自任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；

[0930] $R^8$和$R^9$独立地选自氢、卤素、OH、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、-O-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的$C_{1-8}$烷基氨基、-NH-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)和任选取代的3元至10元杂环基；或

[0931] $R^8$和$R^9$与它们所连接的原子一起形成任选取代的$C_{3-10}$碳环基或任选取代的3元至10元杂环基；

[0932] $R^{10}$、$R^{11}$、$R^{12}$和$R^{13}$独立地选自氢、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；或

[0933] $R^{12}$和$R^{13}$与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至10元杂环基；

[0934] $R^{14}$选自空、任选取代的$C_{1-8}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂亚烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、-O-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的$C_{1-8}$烷基氨基、-NH-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；

[0935] $R^{15}$和$R^{16}$独立地选自氢、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基;或

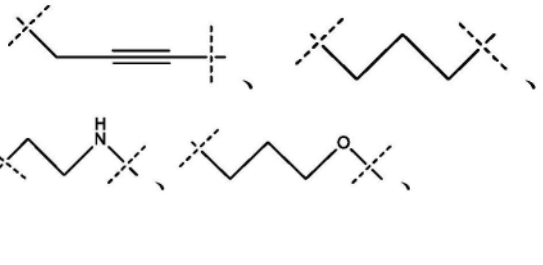
[0936] $R^{14}$和$R^{15}$与它们所连接的原子一起任选地形成任选取代的$C_{3-10}$碳环基或任选取代的3元至10元杂环基;

[0937] $R^{17}$、$R^{18}$和$R^{19}$独立地选自氢、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、-O-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基;或

[0938] $R^{18}$和$R^{19}$与它们所连接的原子一起形成任选取代的$C_{3-10}$碳环基或任选取代的3元至10元杂环基;并且

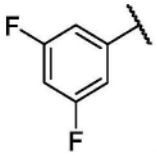
[0939] $R^{21}$和$R^{22}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

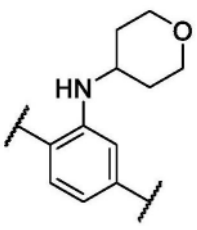
[0940] R'和R"、$R^{21}$和$R^{22}$、R'和$R^{21}$、R'和$R^{22}$、R"和$R^{21}$或者R"和$R^{22}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环。

[0941] 在一些实施方案中,L选自  。

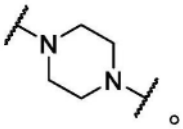
[0942] 在一些实施方案中,$R^4$、$R^5$和$R^6$各自是氢。

[0943] 在一些实施方案中,Y是$CR^8R^9$。在一些实施方案中,Y是$CH_2$。

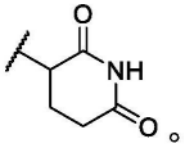
[0944] 在一些实施方案中,$R^7$是任选取代的$C_{6-10}$芳基。在一些实施方案中,$R^7$是  。

[0945] 在一些实施方案中,Ar是被$NR^{18}R^{19}$取代的$C_{6-10}$芳基。在一些实施方案中,Ar是  。

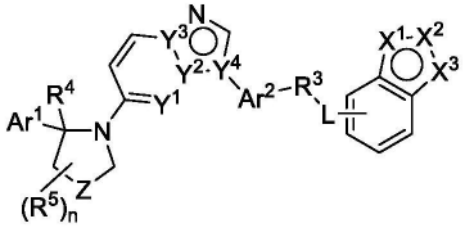
[0946] 在一些实施方案中,$R^3$是任选取代的3元至10元杂环基。在一些实施方案中,$R^3$是



[0947] 在一些实施方案中，$X^1$是$CR^1$，$X^2$是CH，并且$X^3$是$NR^1$。在一些实施方案中，$X^1$是$NR^1$，$X^2$是CH，并且$X^3$是$CR^1$。在一些实施方案中，$X^1$是$CR^1$，$X^2$是N，并且$X^3$是$NR^1$。在一些实施方案中，$X^1$是$NR^1$，$X^2$是N，并且$X^3$是$CR^1$。在一些实施方案中，$X^1$是$NR^1$，$X^2$是CH，并且$X^3$是N。在一些实施方案中，$X^1$是N，$X^2$是CH，并且$X^3$是$NR^1$。在一些实施方案中，$X^1$是$CR^1R^2$，$X^2$是CO，并且$X^3$是$NR^1$。在一些实施方案中，$X^1$是$NR^1$，$X^2$是CO，并且$X^3$是$NR^1$。在一些实施方案中，$X^1$是O，$X^2$是CO，并且$X^3$是$NR^1$。在一些实施方案中，$X^1$是$CR^1$，$X^2$是CO，并且$X^3$是$NR^1$。在一些实施方案中，$X^1$是N，$X^2$是CO，并且$X^3$是$NR^1$。

[0948] 在一些实施方案中，$R^1$是  。

[0949] 在一个方面，本文提供了式IV的化合物：

[0950] 

式 IV，

[0951] 或其药学上可接受的盐，其中

[0952] $X^1$和$X^3$独立地选自$CR^1$、N和$NR^1$；

[0953] $X^2$选自N和CH；

[0954] $Y^1$选自N和$CR^6$；

[0955] $Y^2$、$Y^3$和$Y^4$独立地选自N和C，条件是$Y^2$、$Y^3$和$Y^4$中仅一个是N；

[0956] Z选自空、键、$C(R^5)_2$、$C(R^5)_2C(R^5)_2$、CO、$C(R^5)_2CO$、$CONR^5$、$C(R^5)_2O$、$C(R^5)_2NR^5$和$CH_2NR^5$；

[0957] $Ar^1$和$Ar^2$独立地选自$C_{6-10}$芳基和5元至10元杂芳基，其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自卤素、CN、$NO_2$、$OR^{10}$、$SR^{10}$、$NR^{11}R^{12}$、$COR^{10}$、$CO_2R^{10}$、$CONR^{11}R^{12}$、$SOR^{10}$、$SO_2R^{10}$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}SOR^{12}$、$NR^{10}SO_2R^{12}$、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_{2-8}$烯基、任选取代的$C_{2-8}$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$卤代烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；

[0958] L选自键、R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^{13}$)R"、R'C(S)N($R^{13}$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^{13}$)R"、R'N($R^{13}$)R"、R"N($R^{13}$)COR"、R'N($R^{13}$)CON($R^{14}$)R"、R'N($R^{13}$)C(S)R"、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷

基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基亚烷基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0959] 其中L任选地与$X^1$或$X^3$附接；

[0960] R'和R"独立地选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0961] $R^1$在每次出现时选自H、卤素、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基、任选取代的$C_{1-6}$烷氧基和任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基；

[0962] $R^3$选自键、$-OR^7-$、$-SR^7-$、$-N(R^8)R^7-$、$-COR^7-$、$-CO_2R^7-$、$-CON(R^8)R^7-$、$-SOR^7-$、$-SO_2R^7-$、$-SO_2N(R^8)R^7-$、$-N(R^9)COR^7-$、$-N(R^9)CON(R^8)R^7-$、$N(R^9)SOR^7-$、$-N(R^9)SO_2R^7-$、任选取代的$C_{1-8}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂亚烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；

[0963] $R^4$和$R^5$在每次出现时独立地选自氢、卤素、OH、$NH_2$、CN、$NO_2$、任选取代的$C_{1-4}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$杂烷基、任选取代的$C_{1-4}$烷氧基、任选取代的$C_{1-4}$杂烷基、任选取代的$C_{1-4}$卤代烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、-O-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、-NH-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)和任选取代的3元至10元杂环基；

[0964] $R^6$选自氢、卤素、CN、$NO_2$、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基和任选取代的3元至10元杂环基；

[0965] $R^7$选自空、任选取代的$C_{1-8}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂亚烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、-O-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的$C_{1-8}$烷基氨基、-NH-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；

[0966] $R^8$和$R^9$独立地选自氢、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；或

[0967] $R^7$和$R^8$与它们所连接的原子一起任选地形成任选取代的$C_{3-10}$碳环基或任选取代的3元至10元杂环基；

[0968] $R^{10}$、$R^{11}$和$R^{12}$独立地选自氢、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取

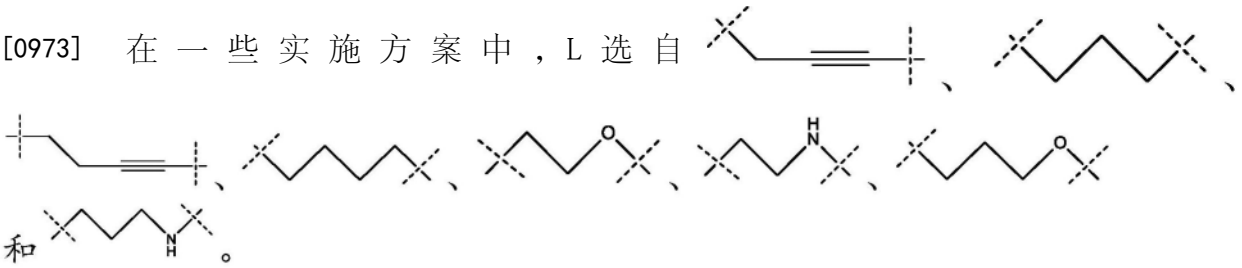
代的$C_{2-8}$烯基、任选取代的$C_{2-8}$炔基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基;或

[0969] $R^{11}$和$R^{12}$与它们所连接的原子一起形成任选取代的$C_3$-$C_{10}$碳环基或任选取代的3元至10元杂环基;

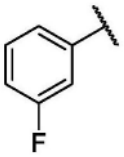
[0970] $R^{13}$和$R^{14}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

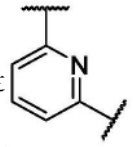
[0971] R'和R"、$R^{13}$和$R^{14}$、R'和$R^{13}$、R'和$R^{14}$、R"和$R^{13}$、R"和$R^{14}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环;并且

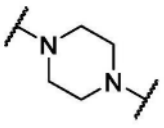
[0972] n是0、1、2、3或4。

[0973] 在一些实施方案中,L选自  和。

[0974] 在一些实施方案中,$Y^1$是N,$Y^2$是N,$Y^3$是C,并且$Y^4$是C。

[0975] 在一些实施方案中,$Ar^1$是任选被卤素取代的$C_{6-10}$芳基。在一些实施方案中,$Ar^1$是  。

[0976] 在一些实施方案中,$Ar^2$是任选被$NR^{11}R^{12}$取代的$C_{6-10}$芳基。在一些实施方案中,$Ar^2$是  。

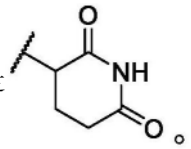
[0977] 在一些实施方案中,$R^3$是任选取代的3元至10元杂环基。在一些实施方案中,$R^3$是  。

[0978] 在一些实施方案中,$R^4$是氢。

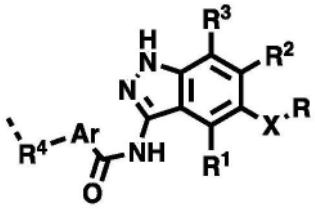
[0979] 在一些实施方案中,Z是$C(R^5)_2$。在一些实施方案中,Z是$CH_2$。

[0980] 在一些实施方案中,n是0。

[0981] 在一些实施方案中,$X^1$是$CR^1$,$X^2$是CH,并且$X^3$是$NR^1$。在一些实施方案中,$X^1$是$NR^1$,$X^2$是CH,并且$X^3$是$CR^1$。在一些实施方案中,$X^1$是$CR^1$,$X^2$是N,并且$X^3$是$NR^1$。在一些实施方案中,$X^1$是$NR^1$,$X^2$是N,并且$X^3$是$CR^1$。在一些实施方案中,$X^1$是$NR^1$,$X^2$是CH,并且$X^3$是N。在一些实施方案中,$X^1$是N,$X^2$是CH,并且$X^3$是$NR^1$。

[0982] 在一些实施方案中,$R^1$是甲基。在一些实施方案中,$R^1$是  。

[0983] 在另一个实施方案中,TRK配体包括式1的部分;

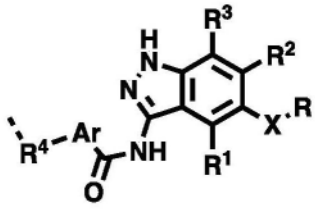
[0984] 

式 1

[0985] 其中,

[0986] $R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、Ar和X如前述所定义。

[0987] 在另一个实施方案中,TRK配体包含式1的部分:

[0988] 

式 1,

[0989] 其中

[0990] X选自CR'R"、CO、O、S、SO、$SO_2$和NR',其中

[0991] R'和R"独立地选自氢、卤素、OH、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$环烷氧基和任选取代的3-10元杂环基;或

[0992] R'和R"与它们所连接的原子一起任选地形成任选取代的3-8元碳环基或杂环基环;

[0993] R选自任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0994] $R^1$、$R^2$和$R^3$独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^5$、$SR^6$、$NR^7R^8$、$COR^5$、$CO_2R^5$、$C(O)NR^7R^8$、$SOR^5$、$SO_2R^5$、$SO_2NR^7R^8$、$NR^7C(O)R^8$、$NR^5C(O)NR^7R^8$、$NR^7SOR^8$、$NR^7SO_2R^8$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$环烷氧基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基和任选取代的$C_2$-$C_8$炔基,其中

[0995] $R^5$、$R^6$、$R^7$和$R^8$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,或

[0996] $R^7$和$R^8$与它们所连接的原子一起任选地形成任选取代的3-8元杂环基环;

[0997] $R^4$连接到二价化合物的连接体部分,并且选自键、$OR^9$、$SR^9$、$NR^{10}R^{11}$、$COR^9$、$CO_2R^9$、$CONR^{10}R^{11}$、$SOR^9$、$SO_2R^9$、$SO_2NR^{10}R^{11}$、$NR^{10}COR^{11}$、$NR^9CONR^{10}R^{11}$、$NR^{10}SOR^{11}$、$NR^{10}SO_2R^{11}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0998] $R^9$、$R^{10}$和$R^{11}$独立地选自空、键、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[0999] $R^{10}$和$R^{11}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环;并且

[1000] Ar选自芳基和杂芳基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^{12}$、$SR^{12}$、$NR^{13}R^{14}$、$COR^{12}$、$CO_2R^{12}$、$CONR^{13}R^{14}$、$SOR^{12}$、$SO_2R^{12}$、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[1001] $R^{12}$、$R^{13}$、$R^{14}$和$R^{15}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[1002] $R^{13}$和$R^{14}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[1003] 在一个实施方案,

[1004] X选自CR’R”、O和NR’,其中

[1005] R’和R”独立地选自氢、F、OH、任选取代的$C_1$-$C_3$烷基、任选取代的$C_1$-$C_3$杂烷基和任选取代的$C_1$-$C_3$烷氧基,或

[1006] R’和R”与它们所连接的原子一起形成任选取代的3-6元碳环基或杂环基环。

[1007] 在另一个实施方案中,X选自$CH_2$、亚环丙基、CHF、$CF_2$、O、NH、$NCH_3$、$NCH_2CH_3$和N-异丙基。

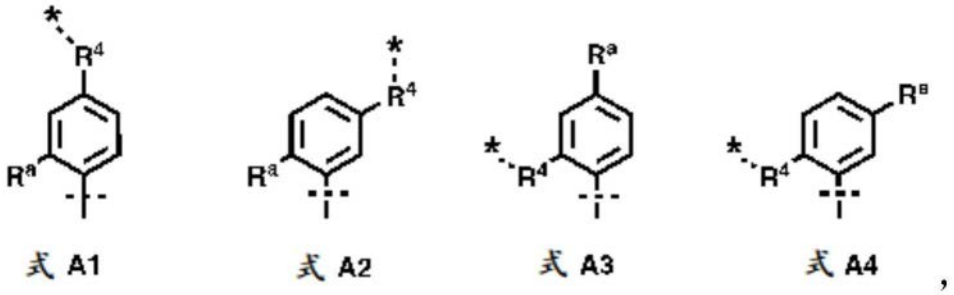
[1008] 在另一个实施方案中,R选自任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

[1009] 在另一个实施方案中,R选自任选取代的苯基和任选取代的杂芳基。

[1010] 在另一个实施方案中,X是$CH_2$;并且R是3,5-二氟苯基。

[1011] 在另一个实施方案中,$R^1$、$R^2$和$R^3$独立地选自氢、F、Cl和OH。

[1012] 在另一个实施方案中,$R^4$-Ar选自式A1、A2、A3和A4的部分:

[1013] 

,

[1014] 其中

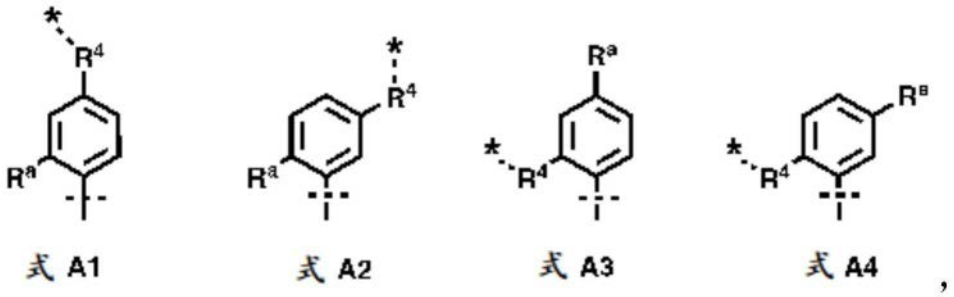
[1015] *表示连接到二价化合物的连接体部分;并且

[1016] $R^a$选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^{12}$、$SR^{12}$、$NR^{13}R^{14}$、$COR^{12}$、$CO_2R^{12}$、$CONR^{13}R^{14}$、$SOR^{12}$、$SO_2R^{12}$、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[1017] $R^{12}$、$R^{13}$、$R^{14}$和$R^{15}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、芳基和任选取代的杂芳基,或

[1018] $R^{13}$和$R^{14}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[1019] 在另一个实施方案中,$R^4$-Ar选自式A1、A3、A3和A4的部分:

[1020] 

,

[1021] 其中

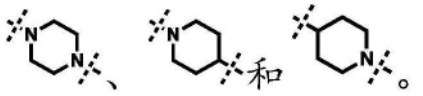
[1022] *表示连接到二价化合物的连接体部分;并且

[1023] $R^a$选自氢、卤素、$NR^{13}R^{14}$和$NR^{13}COR^{14}$,其中

[1024] $R^{13}$和$R^{14}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、苯基和任选取代的$C_5$-$C_6$杂芳基,或

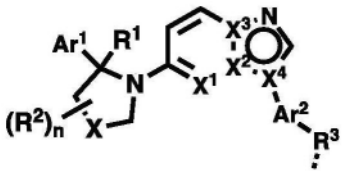
[1025] $R^{13}$和$R^{14}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[1026] 在另一个实施方案中,$R^a$选自H、(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基和2-氟乙基)氨基。

[1027] 在另一个实施方案中,$R^4$选自 

。

[1028] 在另一个实施方案中,TRK配体包括式2的部分;

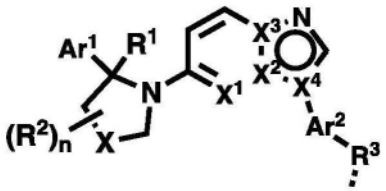
[1029] 

式 2

[1030] 其中,

[1031] $R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$Ar^1$、$Ar^2$、X、$X^1$、$X^2$、$X^3$、$X^4$和n如前述所定义。

[1032] 在另一个实施方案中,TRK配体包含式2的部分:

[1033] 

式 2,

[1034] 其中

[1035] $X^1$、$X^2$、$X^3$和$X^4$独立地选自C、CR'和N(优选地,$X^1$选自CR'和N,$X^2$、$X^3$和$X^4$独立地选自C和N),其中

[1036] R'选自氢、卤素、CN、$NO_2$、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基和任选取代的3-6元杂环基;

[1037] X选自空、键、$C(R^2)_2$、$C(R^2)_2C(R^2)_2$、CO、$C(R^2)_2CO$、$CONR^2$、$C(R^2)_2O$、$C(R^2)_2NR^2$和$CH_2NR^2$;

[1038] $R^1$和$R^2$在每次出现时独立地选自氢、卤素、OH、$NH_2$、CN、$NO_2$、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_6$环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基;

[1039] n为1至4;

[1040] $R^3$直接地或通过$R^4$连接到二价化合物的连接体部分;

[1041] $R^3$和$R^4$独立地选自空、键、$OR^5$、$SR^5$、$NR^6R^7$、$COR^5$、$CO_2R^5$、$CONR^6R^7$、$SOR^5$、$SO_2R^5$、$SO_2NR^6R^7$、$NR^6COR^7$、$NR^5C(O)NR^6R^7$、$NR^6SOR^7$、$NR^6SO_2R^7$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[1042] $R^5$、$R^6$和$R^7$独立地选自空、键、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[1043] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环;并且

[1044] $Ar^1$和$Ar^2$独立地选自芳基和杂芳基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、CN、$NO_2$、$OR^{10}$、$SR^{10}$、$NR^{11}R^{12}$、$COR^{10}$、$CO_2R^{10}$、$CONR^{11}R^{12}$、$SOR^{10}$、$SO_2R^{10}$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}SOR^{12}$、$NR^{10}SO_2R^{12}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[1045] $R^{10}$、$R^{11}$和$R^{12}$在每次出现时独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[1046] $R^{11}$和$R^{12}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[1047] 在一个实施方案中,$X^1$选自CR'和N,其中R'选自氢、F、Cl、$CH_3$、$CF_3$和环丙基。

[1048] 在另一个实施方案中,$X^2$、$X^3$和$X^4$独立地选自C和N。

[1049] 在另一个实施方案中,X选自键、$CH_2$、$CH_2CH_2$、CO、$CH_2CO$、CONH、$CONCH_3$、$CH_2O$、$CH_2NH$和$CH_2NCH_3$。

[1050] 在另一个实施方案中,$R^1$和$R^2$在每次出现时独立地选自氢、F、Cl、OH、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_4$卤代烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_6$环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基。

[1051] 在另一个实施方案中,X是$CH_2$;并且$Ar^1$是3-氟苯基。

[1052] 在另一个实施方案中,$R^3$直接连接到二价化合物的连接体部分,并且$R^3$选自空、键、-$OR^5$-、-$SR^5$-、-$NR^6R^7$-、-$COR^5$-、-$CO_2R^5$-、-$CONR^6R^7$-、-$SOR^5$-、-$SO_2R^5$-、-$SO_2NR^6R^7$-、-$NR^5COR^7$-、-$NR^5C(O)NR^6R^7$-、-$NR^5SOR^7$-、-$NR^5SO_2R^7$-、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[1053] $R^5$、$R^6$和$R^7$独立地选自空、键、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[1054] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[1055] 在另一个实施方案中,$R^3$通过$R^4$连接到二价化合物的连接体部分,并且$R^3$和$R^4$独立地选自空、键、-$OR^5$-、-$SR^5$-、-$NR^6R^7$-、-$COR^5$-、-$CO_2R^5$-、-$CONR^6R^7$-、-$SOR^5$-、-$SO_2R^5$-、-$SO_2NR^6R^7$-、-$NR^5COR^7$-、-$NR^5C(O)NR^6R^7$-、-$NR^5SOR^7$-、-$NR^5SO_2R^7$-、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代

的杂芳基,其中

[1056] $R^5$、$R^6$和$R^7$独立地选自空、键、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[1057] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[1058] 在另一个实施方案中,$Ar^1$选自$C_6$-$C_{10}$芳基和$C_5$-$C_{10}$杂芳基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自F、Cl、CN、$NO_2$、$OR^{10}$、$NR^{11}R^{12}$、$COR^{10}$、$CO_2R^{10}$、$CONR^{11}R^{12}$、$SOR^{10}$、$SO_2R^{10}$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}SOR^{12}$、$NR^{10}SO_2R^{12}$、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的芳基和任选取代的$C_4$-$C_5$杂芳基,其中

[1059] $R^{10}$、$R^{11}$和$R^{12}$在每次出现时独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

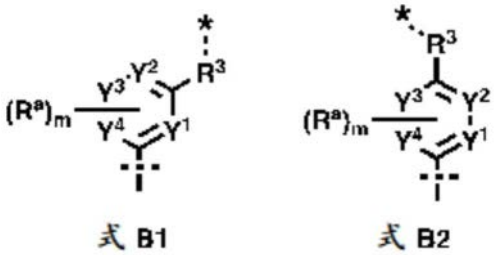
[1060] $R^{11}$和$R^{12}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[1061] 在另一个实施方案中,$Ar^2$选自$C_6$-$C_{10}$芳基和$C_5$-$C_{10}$杂芳基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自F、Cl、CN、$NO_2$、$OR^{13}$、$NR^{14}R^{15}$、$COR^{13}$、$CO_2R^{13}$、$CONR^{14}R^{15}$、$SOR^{13}$、$SO_2R^{13}$、$SO_2NR^{14}R^{15}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的芳基和任选取代的$C_4$-$C_5$杂芳基,其中

[1062] $R^{13}$、$R^{14}$和$R^{15}$在每次出现时独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[1063] $R^{14}$和$R^{15}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[1064] 在另一个实施方案中,$R^3$-$Ar^2$选自式B1和B2的部分:

[1065] 


式 B1 式 B2 ,

[1066] 其中

[1067] *表示连接到二价化合物的连接体部分;

[1068] $Y^1$、$Y^2$、$Y^3$和$Y^4$独立地选自CH和N,条件是$Y^1$、$Y^2$、$Y^3$和$Y^4$中至多3个是N;

[1069] 每个$R^a$独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^{13}$、$NR^{14}R^{15}$、$COR^{13}$、$CO_2R^{13}$、$CONR^{14}R^{15}$、$SOR^{13}$、

$SO_2R^{13}$、$SO_2NR^{14}R^{15}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

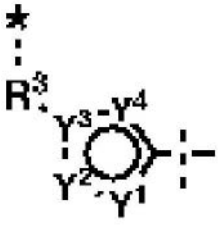
[1070] $R^{13}$、$R^{14}$和$R^{15}$在每次出现时独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[1071] $R^{14}$和$R^{15}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环;

[1072] m是0至4;并且

[1073] $R^3$与式2中定义相同。

[1074] 在另一个实施方案中,$R^3$-$Ar^2$选自式B3的部分:

[1075] 

式 B3 ,

[1076] 其中

[1077] *表示连接到二价化合物的连接体部分;

[1078] $Y^1$、$Y^2$、$Y^3$和$Y^4$独立地选自$CR^a$、N、O和S,条件是$Y^1$、$Y^2$、$Y^3$和$Y^4$中至多3个是N;

[1079] 每个$R^a$独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^{13}$、$NR^{14}R^{15}$、$COR^{13}$、$CO_2R^{13}$、$CONR^{14}R^{15}$、$SOR^{13}$、$SO_2R^{13}$、$SO_2NR^{14}R^{15}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[1080] $R^{13}$、$R^{14}$和$R^{15}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[1081] $R^{14}$和$R^{15}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环;

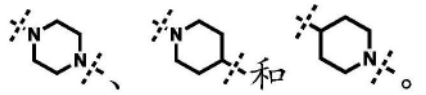
[1082] m是0至4;并且

[1083] $R^3$与式2中定义相同。

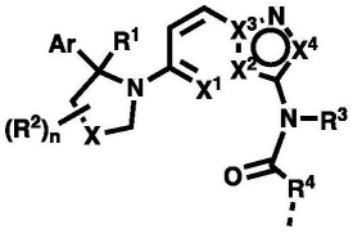
[1084] 在另一个实施方案中,$X^1$是N;$X^2$是N;$X^3$是C;$X^4$是C;并且X是$CH_2$。

[1085] 在另一个实施方案中,$Ar^1$是3-氟苯基。

[1086] 在另一个实施方案中,$Ar^2$是2-吡啶基。

[1087] 在另一个实施方案中,$R^3$选自  。

[1088] 在另一个实施方案中,TRK配体包括式3的部分;

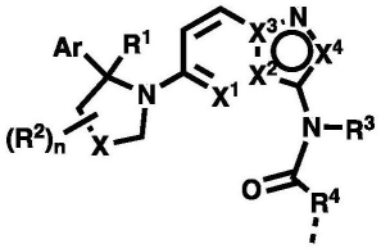
[1089] 

式 3

[1090] 其中,

[1091] $R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、Ar、X、$X^1$、$X^2$、$X^3$、$X^4$和n如前述所定义。

[1092] 在另一个实施方案中,TRK配体包括式3的部分:

[1093] 

式 3,

[1094] 其中

[1095] $X^1$、$X^2$、$X^3$和$X^4$独立地选自C、CR'和N(优选地,$X^1$和$X^4$独立地选自CR'和N;$X^2$和$X^3$独立地选自C和N),其中

[1096] R'选自氢、卤素、CN、$NO_2$和任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、$C_3$-$C_6$碳环基或3-6元杂环基;

[1097] X选自空、键、$C(R^2)_2$、$C(R^2)_2C(R^2)_2$、CO、$C(R^2)_2CO$、$NR^2CO$、$OC(R^2)_2$和$NR^2C(R^2)_2$;

[1098] $R^1$和每个$R^2$独立地选自氢、卤素、OH、$NH_2$、CN、$NO_2$、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_6$环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基;

[1099] n为1至4;

[1100] $R^3$选自氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$羟基烷基和任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基$C_1$-$C_6$烷基;

[1101] $R^4$直接地或通过$R^5$连接到二价化合物的连接体部分,并且$R^4$和$R^5$独立地选自空、-$OR^6$-、-$SR^6$-、-$N(R^7)R^6$-、-$COR^6$-、-$CO_2R^6$-、-$CON(R^7)R^6$-、-$SOR^6$-、-$SO_2R^6$-、-$SO_2N(R^7)R^6$-、-$NR^8COR^6$-、-$N(R^8)C(O)N(R^7)R^6$-、-$NR^8SOR^6$-、-$NR^8SO_2R^6$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的

3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1102] $R^6$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1103] $R^7$和$R^8$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

[1104] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环;

[1105] Ar选自芳基和杂芳基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、CN、$NO_2$、$OR^{10}$、$SR^{10}$、$NR^{11}R^{12}$、$COR^{10}$、$CO_2R^{10}$、$CONR^{11}R^{12}$、$SOR^{10}$、$SO_2R^{10}$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}SOR^{12}$、$NR^{10}SO_2R^{12}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[1106] $R^{10}$、$R^{11}$和$R^{12}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[1107] $R^{11}$和$R^{12}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[1108] 在一个实施方案中,$X^1$和$X^4$选自CR'和N,并且R'选自氢、F、Cl、$CH_3$、$CF_3$和环丙基。

[1109] 在另一个实施方案中,$X^2$和$X^3$独立地选自C和N。

[1110] 在一个实施方案中,$X^2$是C并且$X^3$是N。

[1111] 在一个实施方案中,$X^3$是C并且$X^2$是N。

[1112] 在另一个实施方案中,X选自键、$CH_2$、$CH_2CH_2$、CO、$CH_2CO$、CONH、$CONCH_3$、$CH_2O$、$CH_2NH$和$CH_2NCH_3$。

[1113] 在另一个实施方案中,$R^1$和每个$R^2$独立地选自氢、F、Cl、OH、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_4$卤代烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_6$环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基。

[1114] 在另一个实施方案中,$R^3$选自氢、$CH_3$、$CH_2CH_3$、丙基、异丙基、环丙基、$CH_2F$、$CHF_2$和$CF_3$。

[1115] 在另一个实施方案中,$R^4$直接连接到二价化合物的连接体部分,并且$R^4$选自空、-$OR^6$-、-$SR^6$-、-$N(R^7)R^6$-、-$COR^6$-、-$CO_2R^6$-、-$CON(R^7)R^6$-、-$SOR^6$-、-$SO_2R^6$-、-$SO_2N(R^7)R^6$-、-$NR^8COR^6$-、-$N(R^8)C(O)N(R^7)R^6$-、-$NR^8SOR^6$-、-$NR^8SO_2R^6$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的

$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1116] $R^6$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1117] $R^7$和$R^8$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或

[1118] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环；

[1119] 在另一个实施方案中，$R^4$通过$R^5$连接到二价化合物的连接体部分，并且$R^4$和$R^5$独立地选自空、-$OR^6$-、-$SR^6$-、-$N(R^7)R^6$-、-$COR^6$-、-$CO_2R^6$-、-$CON(R^7)R^6$-、-$SOR^6$-、-$SO_2R^6$-、-$SO_2N(R^7)R^6$-、-$NR^8COR^6$-、-$N(R^8)C(O)N(R^7)R^6$-、-$NR^8SOR^6$-、-$NR^8SO_2R^6$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1120] $R^6$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1121] $R^7$和$R^8$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或

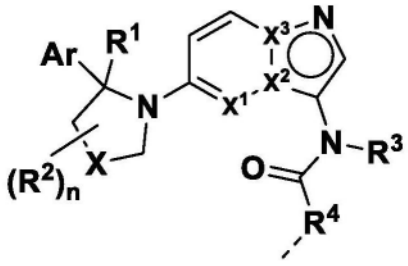
[1122] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环；

[1123] 在另一个实施方案中，Ar选自芳基和杂芳基，其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自F、Cl、CN、$NO_2$、$OR^{10}$、$NR^{11}R^{12}$、$COR^{10}$、$CO_2R^{10}$、$CONR^{11}R^{12}$、$SOR^{10}$、$SO_2R^{10}$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}SOR^{12}$、$NR^{10}SO_2R^{12}$、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的芳基和任选取代的$C_4$-$C_5$杂芳基，其中

[1124] $R^{10}$、$R^{11}$和$R^{12}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，或

[1125] $R^{11}$和$R^{12}$与它们所连接的原子一起形成3-8元碳环基或杂环基环。

[1126] 在另一个实施方案中，TRK配体包括式3A的部分：

[1127] 

式 3A，

[1128] 其中

[1129] $X^1$选自CR'和N；

[1130] R'选自氢、卤素、CN、$NO_2$、和任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基或任选取代的3-6元杂环基；

[1131] $X^2$和$X^3$选自C或N，条件是$X^2$和$X^3$中仅一个是N；

[1132] X选自空、键、$C(R^2)_2$、$C(R^2)_2C(R^2)_2$、CO、$C(R^2)_2CO$、$NR^2CO$、$OC(R^2)_2$和$NR^2C(R^2)_2$；

[1133] $R^1$和每个$R^2$独立地选自氢、卤素、OH、$NH_2$、CN、$NO_2$、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_6$环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基；

[1134] n为1至4；

[1135] $R^3$选自氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$羟基烷基和任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基$C_1$-$C_6$烷基；

[1136] $R^4$直接地或通过$R^5$连接到二价化合物的连接体部分；

[1137] $R^4$和$R^5$独立地选自空、-$OR^6$-、-$SR^6$-、-$N(R^7)R^6$-、-$COR^6$-、-$CO_2R^6$-、-$CON(R^7)R^6$-、-$SOR^6$-、-$SO_2R^6$-、-$SO_2N(R^7)R^6$-、-$NR^8COR^6$-、-$N(R^8)C(O)N(R^7)R^6$-、-$NR^8SOR^6$-、-$NR^8SO_2R^6$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1138] $R^6$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1139] $R^7$和$R^8$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或

[1140] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环；

[1141] Ar选自芳基和杂芳基，其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代，该取代基

独立地选自卤素、CN、$NO_2$、$OR^{10}$、$SR^{10}$、$NR^{11}R^{12}$、$COR^{10}$、$CO_2R^{10}$、$CONR^{11}R^{12}$、$SOR^{10}$、$SO_2R^{10}$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}SOR^{12}$、$NR^{10}SO_2R^{12}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1142] $R^{10}$、$R^{11}$和$R^{12}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或

[1143] $R^{11}$和$R^{12}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

[1144] 在一个实施方案中，$X^1$和$X^3$选自CR’和N，并且R’选自氢、F、Cl、$CH_3$、$CF_3$和环丙基。

[1145] 在一个实施方案中，$X^1$是N。

[1146] 在一个实施方案中，$X^1$是CR’并且R’选自氢、F、Cl、$CH_3$、$CF_3$和环丙基。

[1147] 在一个实施方案中，$X^2$是C并且$X^3$是N。

[1148] 在一个实施方案中，$X^3$是C并且$X^2$是N。

[1149] 在另一个实施方案中，X选自键、$CH_2$、$CH_2CH_2$、CO、$CH_2CO$、CONH、$CONCH_3$、$CH_2O$、$CH_2NH$和$CH_2NCH_3$。

[1150] 在另一个实施方案中，X是$CH_2$。

[1151] 在另一个实施方案中，$R^1$和每个$R^2$独立地选自氢、F、Cl、OH、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_4$卤代烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_6$环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基。

[1152] 在另一个实施方案中，$R^1$和$R^2$是氢。

[1153] 在另一个实施方案中，$R^3$选自氢、$CH_3$、$CH_2CH_3$、丙基、异丙基、环丙基、$CH_2F$、$CHF_2$和$CF_3$。

[1154] 在另一个实施方案中，$R^3$选自氢。

[1155] 在另一个实施方案中，

[1156] $R^4$直接连接到二价化合物的连接体部分，并且

[1157] $R^4$选自空、-$OR^6$-、-$SR^6$-、-$N(R^7)R^6$-、-$COR^6$-、-$CO_2R^6$-、-$CON(R^7)R^6$-、-$SOR^6$-、-$SO_2R^6$-、-$SO_2N(R^7)R^6$-、-$NR^8COR^6$-、-$N(R^8)C(O)N(R^7)R^6$-、-$NR^8SOR^6$-、-$NR^8SO_2R^6$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1158] $R^6$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；并且

[1159] $R^7$和$R^8$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

[1160] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

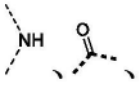
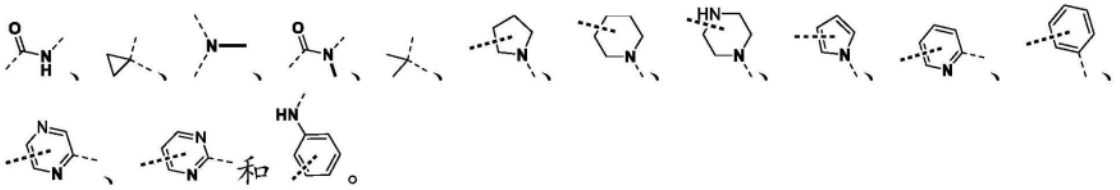
[1161] 在另一个实施方案中,$R^4$通过$R^5$连接到二价化合物的连接体部分,且

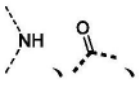
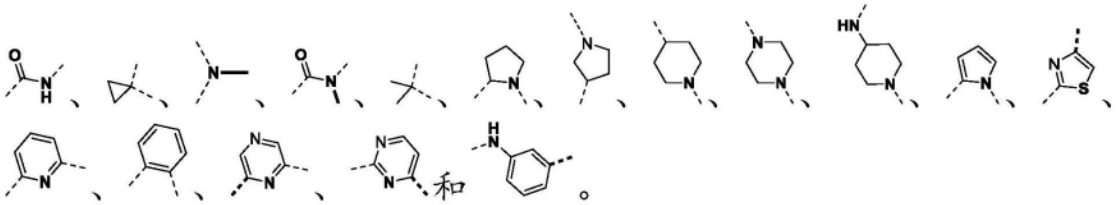
[1162] $R^4$和$R^5$独立地选自空、-$OR^6$-、-$SR^6$-、-$N(R^7)R^6$-、-$COR^6$-、-$CO_2R^6$-、-$CON(R^7)R^6$-、-$SOR^6$-、-$SO_2R^6$-、-$SO_2N(R^7)R^6$-、-$NR^8COR^6$-、-$N(R^8)C(O)N(R^7)R^6$-、-$NR^8SOR^6$-、-$NR^8SO_2R^6$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

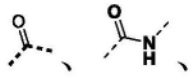
[1163] $R^6$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

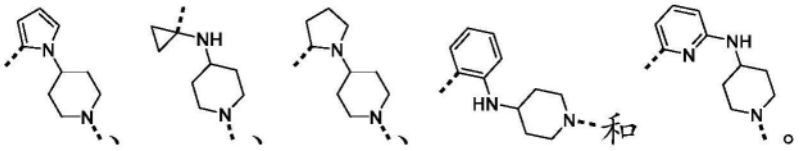
[1164] $R^7$和$R^8$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

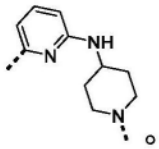
[1165] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环。

[1166] 在另一个实施方案中,$R^4$和$R^5$独立地选自空、任选取代的   和 。

[1167] 在另一个实施方案中,$R^4$和$R^5$独立地选自空、任选取代的   和 。

[1168] 在另一个实施方案中,-$R^4$-$R^5$-选自空、任选取代的 



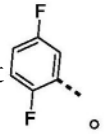
[1169] 在另一个实施方案中，-$R^4$-$R^5$-为任选取代的  。

[1170] 在另一个实施方案中，Ar选自芳基和杂芳基，其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自F、Cl、CN、$NO_2$、$OR^{10}$、$NR^{11}R^{12}$、$COR^{10}$、$CO_2R^{10}$、$CONR^{11}R^{12}$、$SOR^{10}$、$SO_2R^{10}$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}SOR^{12}$、$NR^{10}SO_2R^{12}$、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的芳基和任选取代的$C_4$-$C_5$杂芳基，其中

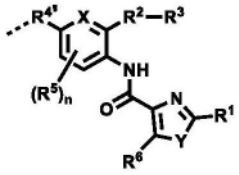
[1171] $R^{10}$、$R^{11}$和$R^{12}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，或

[1172] $R^{11}$和$R^{12}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环。

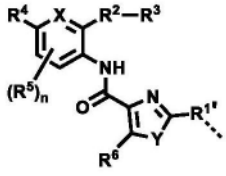
[1173] 在另一个实施方案中，Ar是芳基，其任选被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自F、Cl、Br、CN和$NO_2$。

[1174] 在另一个实施方案中，Ar是  。

[1175] 在另一个实施方案中，TRK配体包括式12-1或12-2的部分：

[1176] 

式 12-1，



式 12-2，

[1177] 其中

[1178] X选自$CR^5$和N；

[1179] Y选自O、S和$NR^6$；

[1180] $R^1$、$R^3$和$R^4$独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^7$、$SR^7$、$NR^8R^9$、$COR^7$、-$CO_2R^7$、$CONR^8R^9$、$SOR^7$、$SO_2R^7$、$SO_2NR^8R^9$、$NR^{10}COR^9$、$NR^{10}C(O)NR^8R^9$、$NR^{10}SOR^9$、$NR^{10}SO_2R^9$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基-O、任选取代的3-8元碳环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、和任选取代的3-8元杂环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的

$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1181] $R^7$、$R^8$、$R^9$和$R^{10}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基-O、任选取代的3-8元碳环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、和任选取代的3-8元杂环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或

[1182] $R^8$和$R^9$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环；

[1183] $R^{1'}$、$R^2$和$R^{4'}$独立地选自空、-$OR^{11}$-、-$SR^{11}$-、-$NR^{12}R^{11}$-、-$COR^{11}$-、-$CO_2R^{11}$-、-$CON(R^{12})R^{11}$-、-$SOR^{11}$-、-$SO_2R^{11}$-、-$SO_2N(R^{12})R^{11}$-、-$NR^{13}COR^{11}$-、-$NR^{13}C(O)N(R^{12})R^{11}$-、-$NR^{13}SOR^{11}$-、-$NR^{13}SO_2R^{11}$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基-O、任选取代的3-8元碳环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、和任选取代的3-8元杂环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1184] $R^{11}$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基-O-、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1185] $R^{12}$、$R^{13}$和$R^{14}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或

[1186] $R^{11}$和$R^{12}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环；

[1187] $R^5$和$R^6$在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基和任选取代的$C_3$-$C_8$杂环基；并且

[1188] n选自0、1和2。

[1189] 在另一个实施方案中，X选自CH、CF和N。

[1190] 在另一个实施方案中，X是CH。

[1191] 在另一个实施方案中，X是CF。

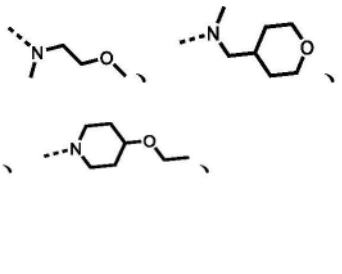
[1192] 在另一个实施方案中，X是N。

[1193] 在另一个实施方案中，Y选自O和S。

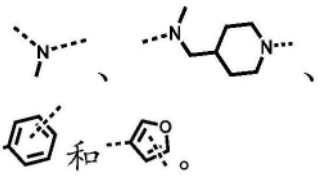
[1194] 在另一个实施方案中,Y是O。

[1195] 在另一个实施方案中,Y是S。

[1196] 在另一个实施方案中,$R^1$选自任选取代的无环氨基、任选取代的环氨基、任选取代的苯基和任选取代的杂芳基。

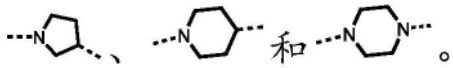
[1197] 在另一个实施方案中,$R^1$选自任选取代的 

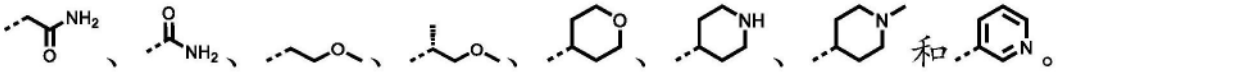
[1198] 在另一个实施方案中,$R^{1'}$选自空、任选取代的无环氨基、任选取代的环氨基、任选取代的苯基和任选取代的杂芳基。

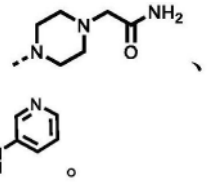
[1199] 在另一个实施方案中,$R^{1'}$选自任选取代的 

[1200] 在另一个实施方案中,$R^2$选自空、-O-、-S-、-N($R^{12}$)-、-C(O)-、-$CO_2$-、-CON($R^{12}$)-、-SO-、-$SO_2$-、-$SO_2$N($R^{12}$)-、--N($R^{13}$)CO-、-N($R^{13}$)C(O)N($R^{12}$)-、-N($R^{13}$)SO-、-N($R^{13}$)$SO_2$-、任选取代的任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基和任选取代的$C_3$-$C_8$杂环基,其中

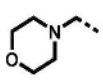
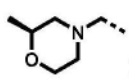
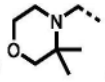
[1201] $R^{12}$和$R^{13}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

[1202] 在另一个实施方案中,$R^2$选自空、-CONH-、 

[1203] 在另一个实施方案中,$R^3$选自氢、卤素、CN、$NO_2$、OH、$NH_2$、-CONH-、 

[1204] 在另一个实施方案中,$R^2$-$R^3$选自氢、卤素、CN、$NO_2$、 

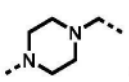
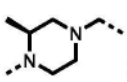
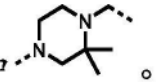
[1205] 在另一个实施方案中,$R^4$选自氢、卤素、CN、$NO_2$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基、和任选取代的3-8元杂环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$烷基、和任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基-O-、任选取代的3-8元碳环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-和任选取代的3-8元杂环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-。

[1206] 在另一个实施方案中，$R^4$选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OCH_3$、  、  、  和  。

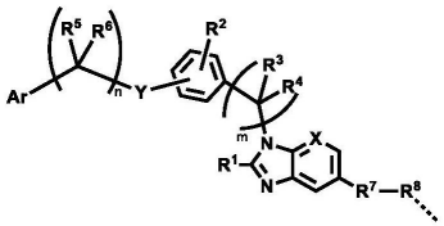
[1207] 在另一个实施方案中，$R^{4'}$选自空、-O-、-S-、-N($R^{12'}$)-、-C(O)-、-$CO_2$-、-CON($R^{12'}$)-、-SO-、-$SO_2$-、-$SO_2$N($R^{12'}$)-、-N($R^{12'}$)CO-、-N($R^{13'}$)C(O)N($R^{12'}$)-、-N($R^{13'}$)SO-、-N($R^{13'}$)$SO_2$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、和任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基-O-、任选取代的3-8元碳环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-和任选取代的3-8元杂环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-，其中

[1208] $R^{12'}$和$R^{13'}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

[1209] 在另一个实施方案中，$R^{4'}$选自空、-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、和任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基-O-、任选取代的3-8元碳环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-和任选取代的3-8元杂环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-。

[1210] 在另一个实施方案中，$R^{4'}$选自空、-O-、  、  和  。

[1211] 在另一个实施方案中，TRK配体包括式13的部分：

[1212] 

式 13，

[1213] 其中

[1214] X选自$CR^9$和N；

[1215] $R^9$选自氢、卤素、CN、$NO_2$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基和任选取代的$C_3$-$C_8$杂环基；

[1216] Y选自空、-O-、-N(任选取代的$C_1$-$C_8$烷基)-和任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基；

[1217] $R^1$和$R^2$独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、OH、$NH_2$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任

选取代的$C_3$-$C_8$碳环基和任选取代的$C_3$-$C_8$杂环基；

[1218] $R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$独立地选自氢、卤素、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基和任选取代的$C_3$-$C_8$杂环基；或

[1219] $R^3$和$R^4$；和/或$R^5$和$R^6$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环；

[1220] m选自1、2、3和4；

[1221] n选自0、1、2、3和4；

[1222] $R^7$和$R^8$独立地选自空、-$OR^{10}$-、-$SR^{10}$-、-$NR^{11}R^{10}$-、-$COR^{10}$-、-$CO_2R^{10}$-、-$CONR^{11}R^{10}$-、-$SOR^{10}$-、-$SO_2R^{10}$-、-$SO_2NR^{11}R^{10}$-、-$NR^{12}COR^{10}$-、-$NR^{12}C(O)NR^{11}R^{10}$-、-$NR^{12}SOR^{10}$-、-$NR^{12}SO_2R^{10}$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基-O、任选取代的3-8元碳环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、和任选取代的3-8元杂环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1223] $R^{10}$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基-O-、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1224] $R^{11}$和$R^{12}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或

[1225] $R^{10}$和$R^{11}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环；并且

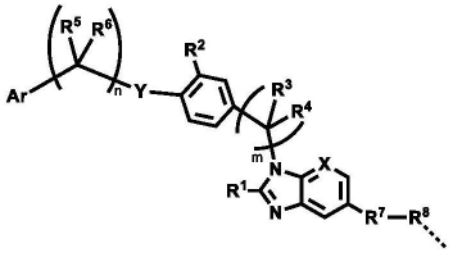
[1226] Ar选自芳基和杂芳基，其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自卤素、CN、$NO_2$、$OR^{14}$、$SR^{14}$、$NR^{15}R^{16}$、$COR^{14}$、$CO_2R^{14}$、$CONR^{15}R^{16}$、$SOR^{14}$、$SO_2R^{14}$、$SO_2NR^{15}R^{16}$、$NR^{14}COR^{16}$、$NR^{14}C(O)NR^{15}R^{16}$、$NR^{14}SOR^{16}$、$NR^{14}SO_2R^{16}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的

3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1227] $R^{14}$、$R^{15}$和$R^{16}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

[1228] $R^{15}$和$R^{16}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环。

[1229] 在另一个实施方案中,TRK配体包括式13-1的部分:

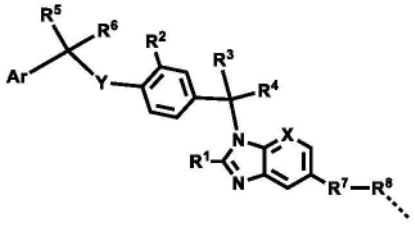
[1230] 

式 13-1,

[1231] 其中

[1232] X、Y、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、Ar、m和n在式13中定义。

[1233] 在另一个实施方案中,TRK配体包括式13-2的部分:

[1234] 

式 13-2,

[1235] 其中

[1236] X、Y、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$和Ar在式13中定义。

[1237] 在另一个实施方案中,X选自CH、CF和N。

[1238] 在另一个实施方案中,X是N。

[1239] 在另一个实施方案中,Y选自-O-、-$CH_2$-和-NH-。

[1240] 在另一个实施方案中,Y是-O-。

[1241] 在另一个实施方案中,$R^1$选自氢和$NH_2$。

[1242] 在另一个实施方案中,$R^1$是$NH_2$。

[1243] 在另一个实施方案中,$R^2$选自氢、卤素、CN、$NO_2$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$碳环基和任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基。

[1244] 在另一个实施方案中,$R^2$选自H、F、Cl、Br、$OCH_3$、$OCF_3$和$OCHF_2$。

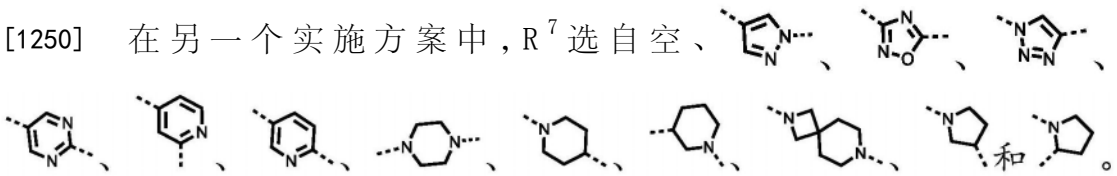
[1245] 在另一个实施方案中,$R^2$是$OCH_3$。

[1246] 在另一个实施方案中,$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$独立地选自H、F、$CH_3$、环丙基和环丁基。

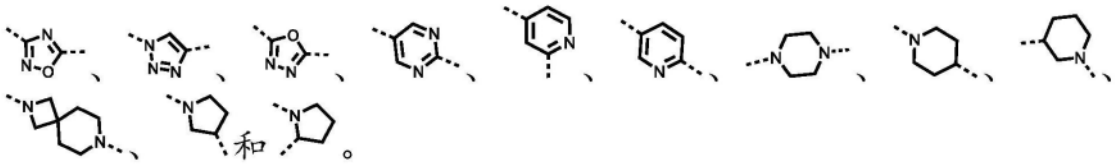
[1247] 在另一个实施方案中,$R^3$和$R^4$;和/或$R^5$和$R^6$与它们所连接的原子一起任选地形成环丙基、环丁基、环戊基和环已基。

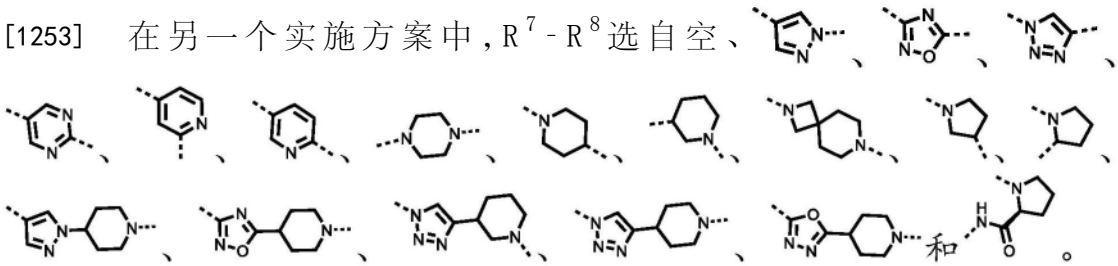
[1248] 在另一个实施方案中,$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$是H。

[1249] 在另一个实施方案中,$R^7$选自空、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

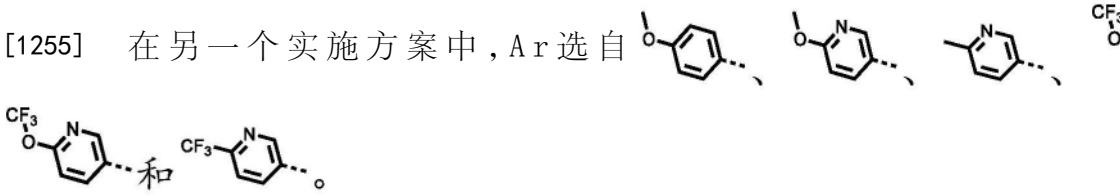
[1250] 在另一个实施方案中,$R^7$选自空、  和。

[1251] 在另一个实施方案中,$R^8$选自空、-C(O)-、-C(O)-NH-、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

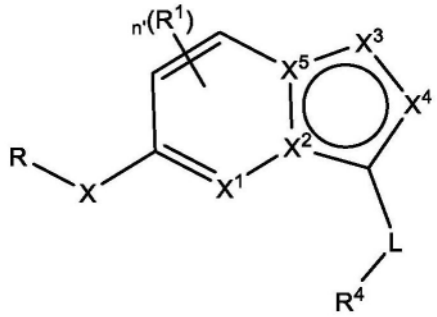
[1252] 在另一个实施方案中,$R^8$选自空、-C(O)-、-C(O)-NH-、  和。

[1253] 在另一个实施方案中,$R^7$-$R^8$选自空、  和。

[1254] 在另一个实施方案中,Ar选自任选取代的苯基和任选取代的吡啶基。

[1255] 在另一个实施方案中,Ar选自  和。

[1256] 在一些实施方案中,TRK配体是式10的部分,其通过$R^4$与连接体连接:

[1257] 

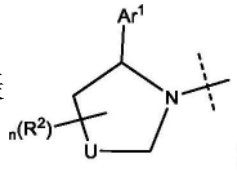
式 10

[1258] 其中

[1259] $X^1$、$X^2$、$X^3$、$X^4$和$X^5$各自独立地选自C、$CR^1$和N；

[1260] X选自$CR^1R^2$、CO、O、S、SO、$SO_2$和$NR^1$；

[1261] R选自任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$碳环基、任选取代的3-10元杂环基和$Ar^1$；或

[1262] X-R在一起代表 

；

[1263] U选自空、键、$C(R^2)_2$、$C(R^2)_2C(R^2)_2$、CO、$C(R^2)_2CO$、$CONR^2$、$C(R^2)_2O$、$C(R^2)_2NR^2$和$CH_2NR^2$；

[1264] $R^1$和$R^2$在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^6$、$SR^6$、$NR^7R^8$、$COR^6$、$CO_2R^6$、$C(O)NR^7R^8$、$SOR^6$、$SO_2R^6$、$SO_2NR^7R^8$、$NR^6C(O)R^8$、$NR^6C(O)NR^7R^8$、$NR^6SOR^8$、$NR^6SO_2R^8$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_{10}$环烷氧基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基，或

[1265] $R^1$和$R^2$、$R^1$和另一个$R^1$或者$R^2$和另一个$R^2$与它们所连接的原子一起形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环；

[1266] $R^6$、$R^7$和$R^8$在每次出现时独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，或

[1267] $R^7$和$R^8$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环；

[1268] n为0、1、2、3或4；

[1269] n’为0、1、2或3；

[1270] L是$Ar^2$、$NR^3CO$或$NR^3COAr^2$；

[1271] $R^3$选自氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$羟基烷基和任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基$C_1$-$C_6$烷基；

[1272] $R^4$直接地或通过$R^5$连接到二价化合物的连接体部分，其中

[1273] $R^4$和$R^5$是二价基团，其独立地选自空、-O-、-S-、$-NR^9-$、-CO-、$-CO_2-$、$-CONR^9-$、-SO-、$-SO_2R^9-$、$-SO_2NR^9-$、$-NR^{10}CO-$、$-NR^{10}C(O)NR^9-$、$-NR^{10}SO-$、$-NR^{10}SO_2-$、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元亚杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1274] $R^9$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1275] $R^{10}$选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1276] $Ar^1$和$Ar^2$独立地选自芳基和杂芳基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、CN、$NO_2$、$OR^{11}$、$SR^{11}$、$NR^{12}R^{13}$、$COR^{11}$、$CO_2R^{11}$、$CONR^{12}R^{13}$、$SOR^{11}$、$SO_2R^{11}$、$SO_2NR^{12}R^{13}$、$NR^{11}COR^{13}$、$NR^{11}C(O)NR^{12}R^{13}$、$NR^{11}SOR^{13}$、$NR^{11}SO_2R^{13}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;并且

[1277] $R^{11}$、$R^{12}$和$R^{13}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[1278] $R^{12}$和$R^{13}$与它们所连接的原子一起形成3-8元碳环基或杂环基环。

[1279] 在某些实施方案中,U选自键、$CH_2$、$CH_2CH_2$、CO、$CH_2CO$、CONH、$CONCH_3$、$CH_2O$、$CH_2NH$和$CH_2NCH_3$。

[1280] 在某些实施方案中,$R^1$和$R^2$在每次出现时独立地选自氢、F、Cl、OH、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_4$卤代烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_6$环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基。

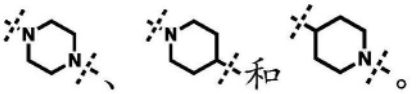
[1281] 在某些实施方案中,$R^1$和$R^2$在每次出现时独立地选自氢、F、Cl、$CH_3$、$CF_3$和环丙基。

[1282] 在某些实施方案中,$Ar^1$选自任选取代的$C_6$-$C_{10}$芳基和任选取代的$C_5$-$C_{10}$杂芳基。

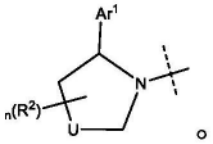
[1283] 在某些实施方案中,$Ar^1$选自3-氟苯基、3,5-二氟苯基和2,5-二氟苯基。

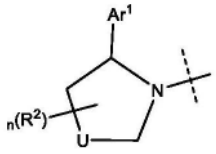
[1284] 在某些实施方案中,L是$Ar^2$并且$R^4$通过$R^5$连接到二价化合物的连接体部分。

[1285] 在某些实施方案中,L是$Ar^2$并且$R^4$直接连接到二价化合物的连接体部分。

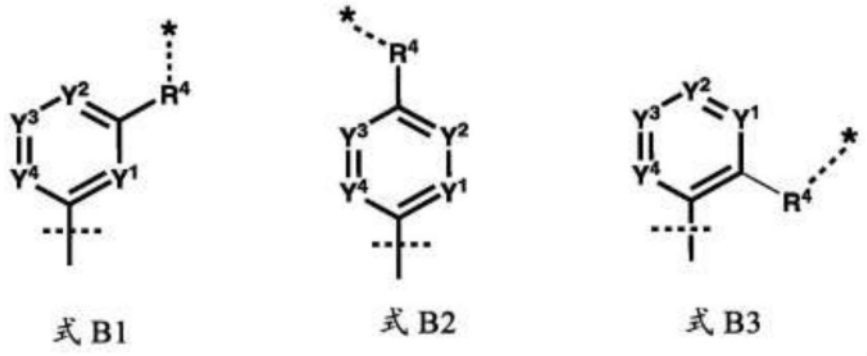
[1286] 在某些实施方案中,$R^4$选自  。

[1287] 在某些实施方案中,L是$Ar^2$,并且$Ar^2$选自任选取代的$C_6$-$C_{10}$芳基和任选取代的$C_5$-$C_{10}$杂芳基。

[1288] 在某些实施方案中,X-R在一起代表  。

[1289] 在某些实施方案中,$X^1$是N;$X^2$是N;$X^3$是N;$X^4$是CH;$X^5$是C;X-R在一起代表  ;U是$CH_2$;$Ar^1$是3-氟苯基;L是$Ar^2$;并且$Ar^2$是2-吡啶基。

[1290] 在某些实施方案中,L是$Ar^2$或$NR^3COAr^2$,且$Ar^2$-$R^4$选自式B1、B2和B3的部分:

[1291] 

,

[1292] 其中

[1293] *表示连接到二价化合物的连接体部分;

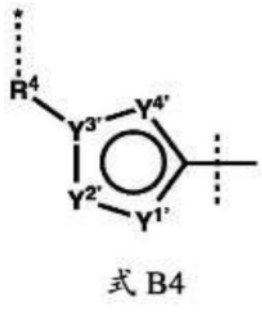
[1294] $Y^1$、$Y^2$、$Y^3$和$Y^4$独立地选自$CR^a$和N,条件是$Y^1$、$Y^2$、$Y^3$和$Y^4$中至多3个是N;

[1295] 每个$R^a$独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^{14}$、$NR^{15}R^{16}$、$COR^{14}$、$CO_2R^{14}$、$CONR^{15}R^{16}$、$SOR^{14}$、$SO_2R^{14}$、$SO_2NR^{15}R^{16}$、$NR^{14}COR^{15}$、$NR^{14}C(O)NR^{15}R^{16}$、$NR^{14}SOR^{15}$、$NR^{14}SO_2R^{15}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;并且

[1296] $R^{14}$、$R^{15}$和$R^{16}$在每次出现时独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[1297] $R^{15}$和$R^{16}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环。

[1298] 在某些实施方案中,L是$Ar^2$或$NR^3COAr^2$,并且$Ar^2$-$R^4$选自式B4的部分:

[1299] 

,

[1300] 其中

[1301] *表示连接到二价化合物的连接体部分;

[1302] $Y^{1'}$、$Y^{2'}$、$Y^{3'}$和$Y^{4'}$独立地选自$CR^a$、N、O和S,条件是$Y^{1'}$、$Y^{2'}$、$Y^{3'}$和$Y^{4'}$中至多3个是N;

[1303] 每个$R^a$独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^{14}$、$NR^{15}R^{16}$、$COR^{14}$、$CO_2R^{14}$、$CONR^{15}R^{16}$、$SOR^{14}$、$SO_2R^{14}$、$SO_2NR^{15}R^{16}$、$NR^{14}COR^{15}$、$NR^{14}C(O)NR^{15}R^{16}$、$NR^{14}SOR^{15}$、$NR^{14}SO_2R^{15}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;并且

[1304] $R^{14}$、$R^{15}$和$R^{16}$在每次出现时独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂碳环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[1305] $R^{15}$和$R^{16}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环。

[1306] 在某些实施方案中,L是$NR^3CO$,并且$R^3$选自氢、$CH_3$、$CH_2CH_3$、丙基、异丙基、环丙基、$CH_2F$、$CHF_2$和$CF_3$。

[1307] 在某些实施方案中,L是$NR^3CO$并且$R^4$直接连接到二价化合物的连接体部分。

[1308] 在某些实施方案中,L是$NR^3CO$并且$R^4$通过$R^5$连接到二价化合物的连接体部分。

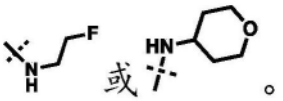
[1309] 在某些实施方案中,L是$NR^3COAr^2$,其中$R^3$选自氢、$CH_3$、$CH_2CH_3$、丙基、异丙基、环丙基、$CH_2F$、$CHF_2$和$CF_3$;并且$Ar^2$选自任选取代的$C_6$-$C_{10}$芳基和任选取代的$C_5$-$C_{10}$杂芳基。

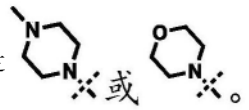
[1310] 在某些实施方案中,L是$NR^3COAr^2$并且$R^4$直接连接到二价化合物的连接体部分。

[1311] 在某些实施方案中,L是$NR^3COAr^2$并且$R^4$通过$R^5$连接到二价化合物的连接体部分。

[1312] 在某些实施方案中,L是$NR^3COAr^2$并且$Ar^2$-$R^4$选自式B1、B2和B3的部分。

[1313] 在本文公开的二价化合物的某些实施方案中,L是$NR^3COAr^2$并且$Ar^2$-$R^4$选自式B1的部分,其中$Y^1$是CH或N。

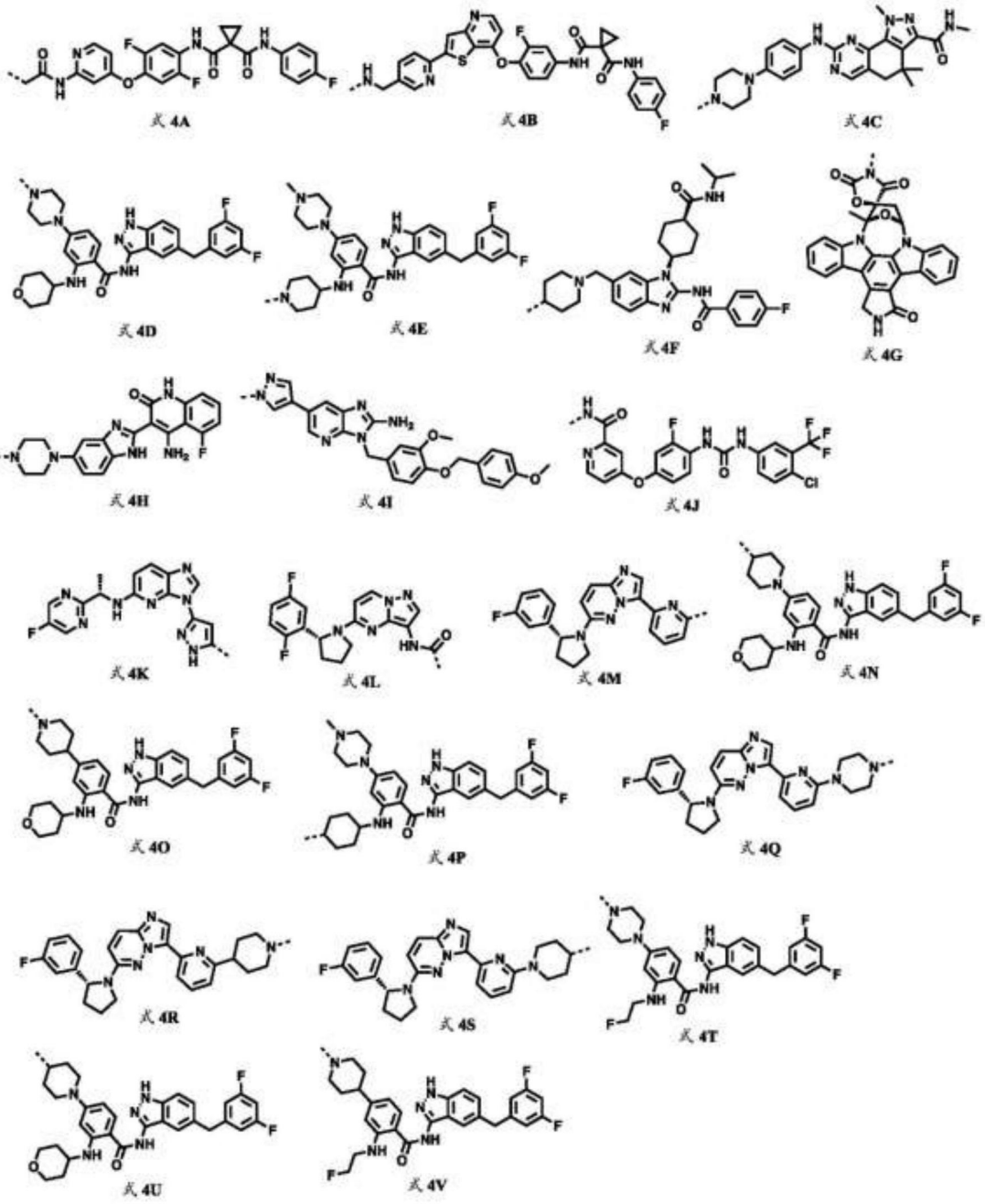
[1314] 在某些实施方案中,L是$NR^3COAr^2$并且$Ar^2$-$R^4$选自式B2的部分,其中$Y^1$是$CR^a$,并且$R^a$是H、  。

[1315] 在某些实施方案中,L是$NR^3COAr^2$并且$Ar^2$-$R^4$选自式B3的部分,其中$Y^2$是$CR^a$,并且$R^a$是  。

[1316] 在某些实施方案中,L是$NR^3COAr^2$并且X-R是X-$Ar^1$。

[1317] 在某些实施方案中,L是$NR^3COAr^2$并且X-R是X-$Ar^1$,其中X是$CH_2$;并且$Ar^1$选自3-氟苯基、3,5-二氟苯基或2,5-二氟苯基。

[1318] 在另一个实施方案中,TRK配体选自:

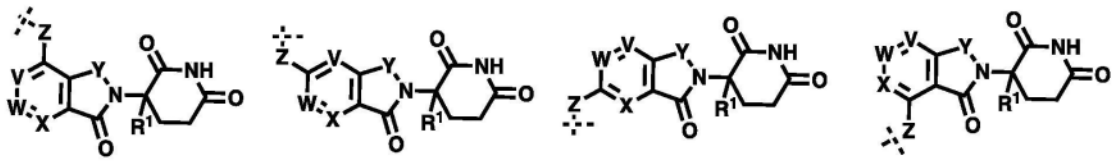
[1319] 

。

[1320] 降解标签

[1321] 如本文所用的,术语“降解标签”是指与泛素连接酶缔合或结合以向TRK募集相应的泛素化机制的化合物,或者是导致TRK蛋白错误折叠以及随后在蛋白酶体处降解或功能丧失的疏水性基团或标签。

[1322] 在一些实施方案中,降解标签是选自式5A、5B、5C和5D的部分:

[1323] 


[1324] 其中

[1325] V、W和X独立地选自$CR^2$和N;

[1326] Y选自CO、$CR^3R^4$和N=N;

[1327] Z选自空、CO、$CR^5R^6$、$NR^5$、O、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚烯基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚炔基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;优选地,Z选自空、$CH_2$、CH=CH、C≡C、NH、O、任选取代的3-7元碳环基和任选取代的3-7元杂环基;

[1328] $R^1$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;

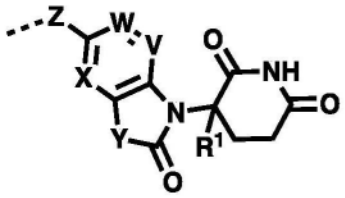
[1329] $R^2$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;

[1330] $R^3$和$R^4$独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;或$R^3$和$R^4$与它们所连接的原子一起形成3-6元碳环基或3-6元杂环基;并且

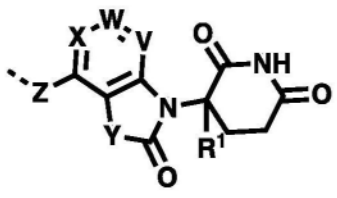
[1331] $R^5$和$R^6$独立地选自空、氢、卤素、氧代、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;或$R^5$和$R^6$与它们所连接的原子一起形成3-6元碳环基或3-6元杂环基。

[1332] 在一些实施方案中,降解标签是选自式5E、5F、5G、5H、5I、5J、5K、5L、5M、5N、5O、5P和5Q的部分:

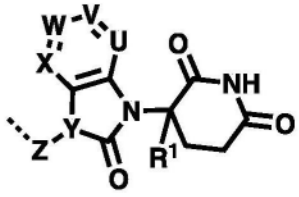
[1333]



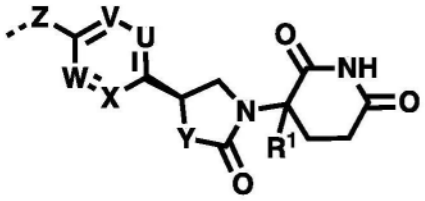
式 5E



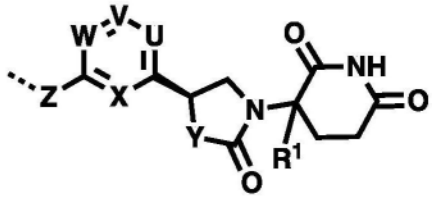
式 5F



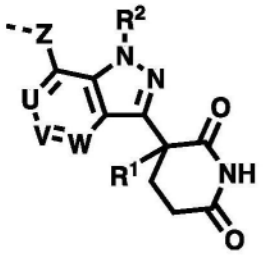
式 5G



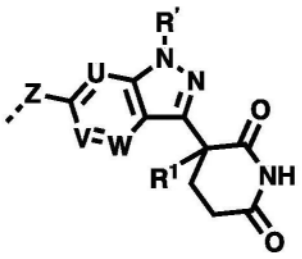
式 5H



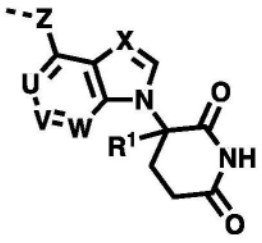
式 5I



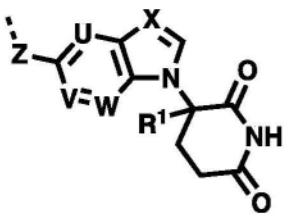
式 5J



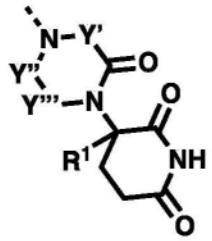
式 5K



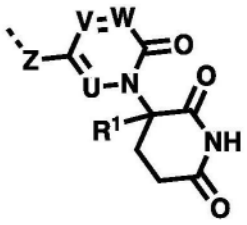
式 5L



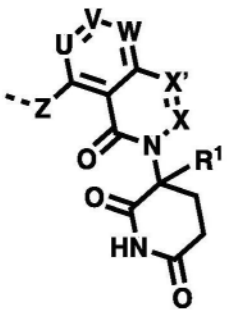
式 5M



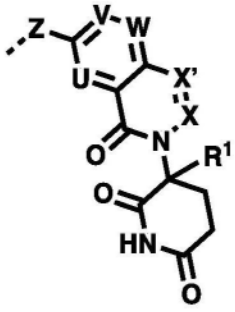
式 5N



式 5O



式 5P



式 5Q

[1334] 其中

[1335] U、V、W、X和X'独立地选自$CR^2$和N;

[1336] Y选自$CR^3R^4$、$NR^3$和O;优选地,Y选自$CH_2$、NH、$NCH_3$和O;

[1337] Y'、Y"和Y"'独立地选自$CR^3R^4$;

[1338] Z选自空、CO、$CR^5R^6$、$NR^5$、O、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚烯基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚炔基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;优选地,Z选自空、$CH_2$、CH=CH、C≡C、NH、O、任选取代的3-7元碳环基和任选取代的3-7元杂环基;

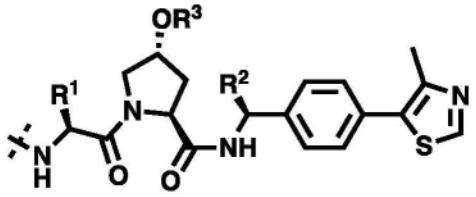
[1339] $R^1$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;

[1340] $R^2$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;

[1341] $R^3$和$R^4$独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;或$R^3$和$R^4$与它们所连接的原子一起形成3-6元碳环基或3-6元杂环基;并且

[1342] $R^5$和$R^6$独立地选自空、氢、卤素、氧代、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;或$R^5$和$R^6$与它们所连接的原子一起形成3-6元碳环基或3-6元杂环基。

[1343] 在一个实施方案中,降解标签是式6A的部分:

[1344] 


[1345] 式 6A,

[1346] 其中

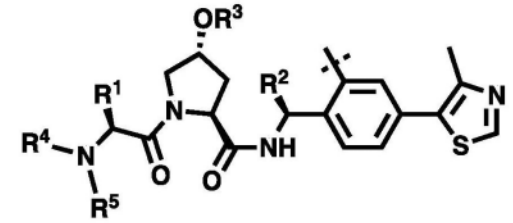
[1347] $R^1$和$R^2$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基和任选取代的$C_2$-$C_8$炔基;并且

[1348] $R^3$是氢、任选取代的C(O)$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的C(O)$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的C(O)$C_1$-$C_8$氨基烷基、任选取代的C(O)$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的C(O)(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的C(O)$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的C(O)O$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)O$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的C(O)O$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的C(O)O$C_1$-$C_8$氨基烷基、任选取代的C(O)O$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)O$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的C(O)O(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)O$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的C(O)O$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的C(O)N$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)N$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的C(O)N$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的C(O)N$C_1$-$C_8$氨基烷基、任选取代的C(O)N$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的C(O)N$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的C(O)N(3-7元杂环

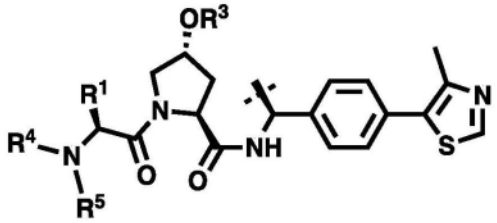
基)、任选取代的C(O)NC$_2$-C$_8$烯基、任选取代的C(O)NC$_2$-C$_8$炔基、任选取代的P(O)(OH)$_2$、任选取代的P(O)(OC$_1$-C$_8$烷基)$_2$和任选取代的P(O)(OC$_1$-C$_8$芳基)$_2$。

[1349] 在一个实施方案中,降解标签是选自式6B、6C、6D、6E和6F的部分:

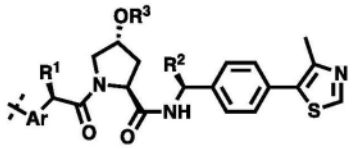
[1350]



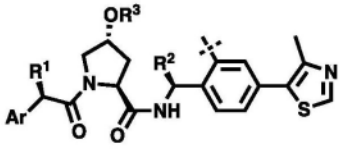
式 6B



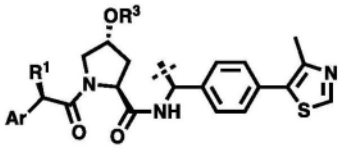
式 6C



式 6D



式 6E



式 6F

[1351] 其中

[1352] R$^1$和R$^2$独立地选自氢、卤素、OH、NH$_2$、CN、任选取代的C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的C$_1$-C$_6$杂烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$烷氧基C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$卤代烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$羟基烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$氨基烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$烷基氨基C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的C$_3$-C$_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C$_2$-C$_8$烯基和任选取代的C$_2$-C$_8$炔基;(优选地,R$^1$选自异丙基或叔丁基;并且R$^2$选自氢或甲基);

[1353] R$^3$是氢、任选取代的C(O)C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的C(O)C$_1$-C$_8$烷氧基C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的C(O)C$_1$-C$_8$卤代烷基、任选取代的C(O)C$_1$-C$_8$羟基烷基、任选取代的C(O)C$_1$-C$_8$氨基烷基、任选取代的C(O)C$_1$-C$_8$烷基氨基C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的C(O)C$_3$-C$_7$碳环基、任选取代的C(O)(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)C$_2$-C$_8$烯基、任选取代的C(O)C$_2$-C$_8$炔基、任选取代的C(O)OC$_1$-C$_8$烷氧基C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的C(O)OC$_1$-C$_8$卤代烷基、任选取代的C(O)OC$_1$-C$_8$羟基烷基、任选取代的C(O)OC$_1$-C$_8$氨基烷基、任选取代的C(O)OC$_1$-C$_8$烷基氨基C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的C(O)OC$_3$-C$_7$碳环基、任选取代的C(O)O(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)OC$_2$-C$_8$烯基、任选取代的C(O)OC$_2$-C$_8$炔基、任选取代的C(O)NC$_1$-C$_8$烷氧基C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的C(O)NC$_1$-C$_8$卤代烷基、任选取代的C(O)NC$_1$-C$_8$羟基烷基、任选取代的C(O)NC$_1$-C$_8$氨基烷基、任选取代的C(O)NC$_1$-C$_8$烷基氨基C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的C(O)NC$_3$-C$_7$碳环基、任选取代的C(O)N(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)NC$_2$-C$_8$烯基、任选取代的C(O)NC$_2$-C$_8$炔基、任选取代的P(O)(OH)$_2$、任选取代的P(O)(OC$_1$-C$_8$烷基)$_2$和任选取代的P(O)(OC$_1$-C$_8$芳基)$_2$;并且

[1354] R$^4$和R$^5$独立地选自氢、COR$^6$、CO$_2$R$^6$、CONR$^6$R$^7$、SOR$^6$、SO$_2$R$^6$、SO$_2$NR$^6$R$^7$、任选取代的C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的C$_1$-C$_6$杂烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$烷氧基C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$烷基氨基C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[1355] R$^6$和R$^7$独立地选自氢、任选取代的C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的C$_1$-C$_6$杂烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$烷氧基、任选取代的C$_1$-C$_8$烷氧基C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$烷基氨基C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

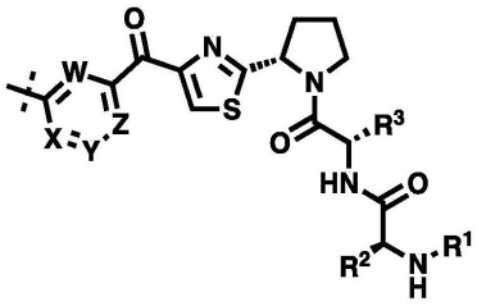
[1356] $R^4$和$R^5$;或$R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环;

[1357] Ar选自芳基和杂芳基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自F、Cl、CN、$NO_2$、$OR^8$、$NR^8R^9$、$COR^8$、$CO_2R^8$、$CONR^8R^9$、$SOR^8$、$SO_2R^8$、$SO_2NR^8R^9$、$NR^{10}COR^8$、$NR^{10}C(O)NR^8R^9$、$NR^{10}SOR^8$、$NR^{10}SO_2R^8$、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的芳基和任选取代的$C_4$-$C_5$杂芳基,其中

[1358] $R^8$、$R^9$和$R^{10}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_6$烯基、任选取代的$C_2$-$C_6$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[1359] $R^8$和$R^9$与它们所连接的原子一起形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环。

[1360] 在另一个实施方案中,降解标签是式7A的部分:

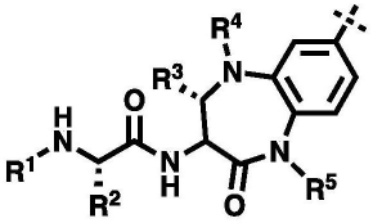
[1361] 

式 7A,

[1362] 其中V、W、X和Z独立地选自$CR^4$和N。

[1363] $R^1$、$R^2$、$R^3$和$R^4$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基和任选取代的$C_2$-$C_8$炔基。

[1364] 在另一个实施方案中,降解标签是式7B的部分:

[1365] 

式 7B,

[1366] 其中

[1367] $R^1$、$R^2$和$R^3$独立地选自氢、卤素、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基和任选取代的$C_2$-$C_8$炔基;

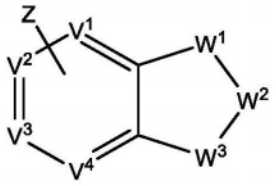
[1368] $R^4$和$R^5$独立地选自氢、$COR^6$、$CO_2R^6$、$CONR^6R^7$、$SOR^6$、$SO_2R^6$、$SO_2NR^6R^7$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨

基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的芳基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[1369] $R^6$和$R^7$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[1370] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起形成3-8元碳环基或杂环基环。

[1371] 在某些实施方案中,降解标签是式11的部分,其通过Z或$V^1$、$V^2$、$V^3$、$V^4$、$W^1$、$W^2$和$W^3$中的任一个连接到连接体:

[1372] 


式 11

[1373] 其中

[1374] $V^1$、$V^2$、$V^3$和$V^4$各自独立地选自$CR^{2'}$和N;

[1375] $W^1$、$W^2$和$W^3$各自独立地选自CO、O、$CR^{3'}R^{4'}$和$NR^{5'}$,其中$R^{5'}$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基和被$R^{1'}$任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基,条件是没有两个相邻的CO基团;

[1376] Z选自空、CO、$CR^{3'}R^{4'}$、$NR^{3'}$、O、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚烯基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚炔基、任选取代的3-7元碳环基和任选取代的3-7元杂环基;

[1377] $R^{1'}$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;

[1378] $R^{2'}$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;并且

[1379] $R^{3'}$和$R^{4'}$在每次出现时独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;或$R^{3'}$和$R^{4'}$与它们所连接的原子一起形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环

[1380] 在某些实施方案中,$V^1$、$V^2$、$V^3$和$V^4$各自独立地为$CR^{2'}$。

[1381] 在某些实施方案中,$W^1$、$W^2$和$W^3$中的至少一个是$NR^{5'}$。

[1382] 在某些实施方案中,$W^1$、$W^2$和$W^3$中的至少一个是$NR^{5'}$,并且$R^{5'}$中仅一个是被$R^{1'}$任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基。

[1383] 在某些实施方案中,$W^1$是CO。

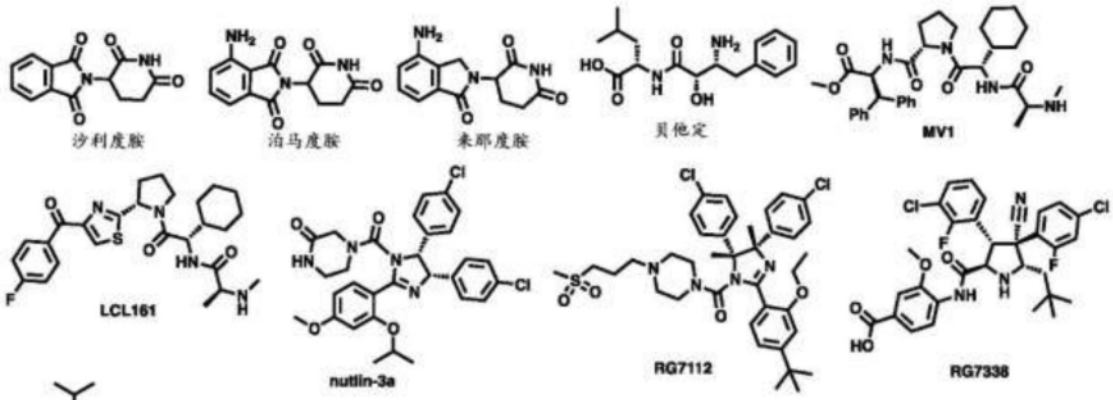
[1384] 在某些实施方案中,$W^2$是CO。

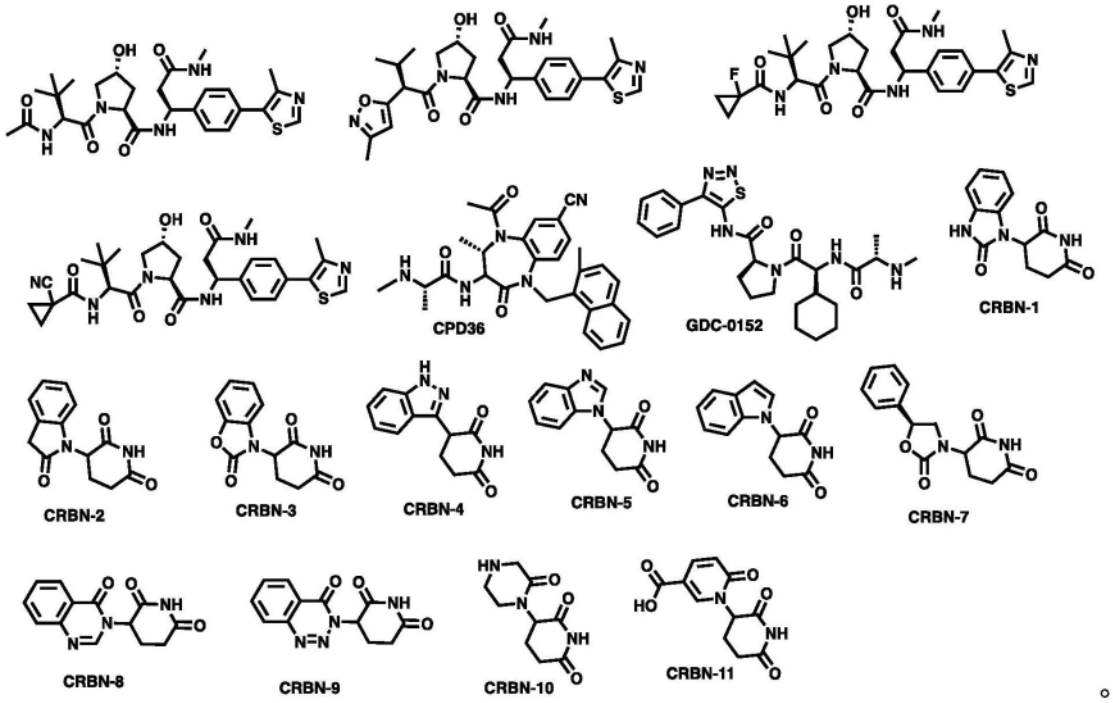
[1385] 在某些实施方案中,$W^3$是CO。

[1386] 在某些实施方案中,$W^1$和$W^3$均为CO。

[1387] 在某些实施方案中,$W^2$是CO并且$W^1$和$W^3$均为$NR^{5'}$,并且$R^{5'}$中仅一个是被$R^{1'}$任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基。

[1388] 在另一个实施方案中,降解标签衍生自以下任一个:

[1389] 


[1390] 

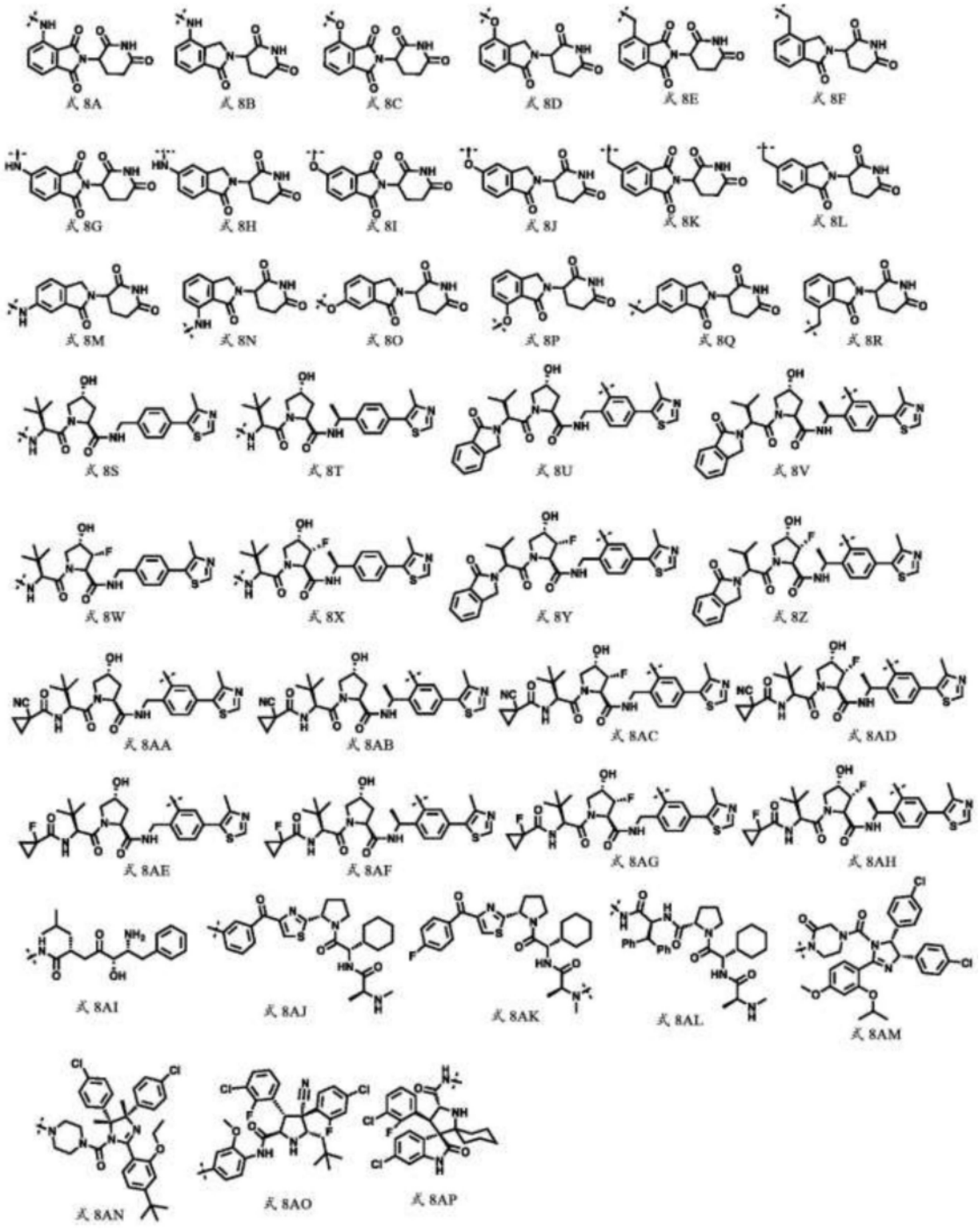

。

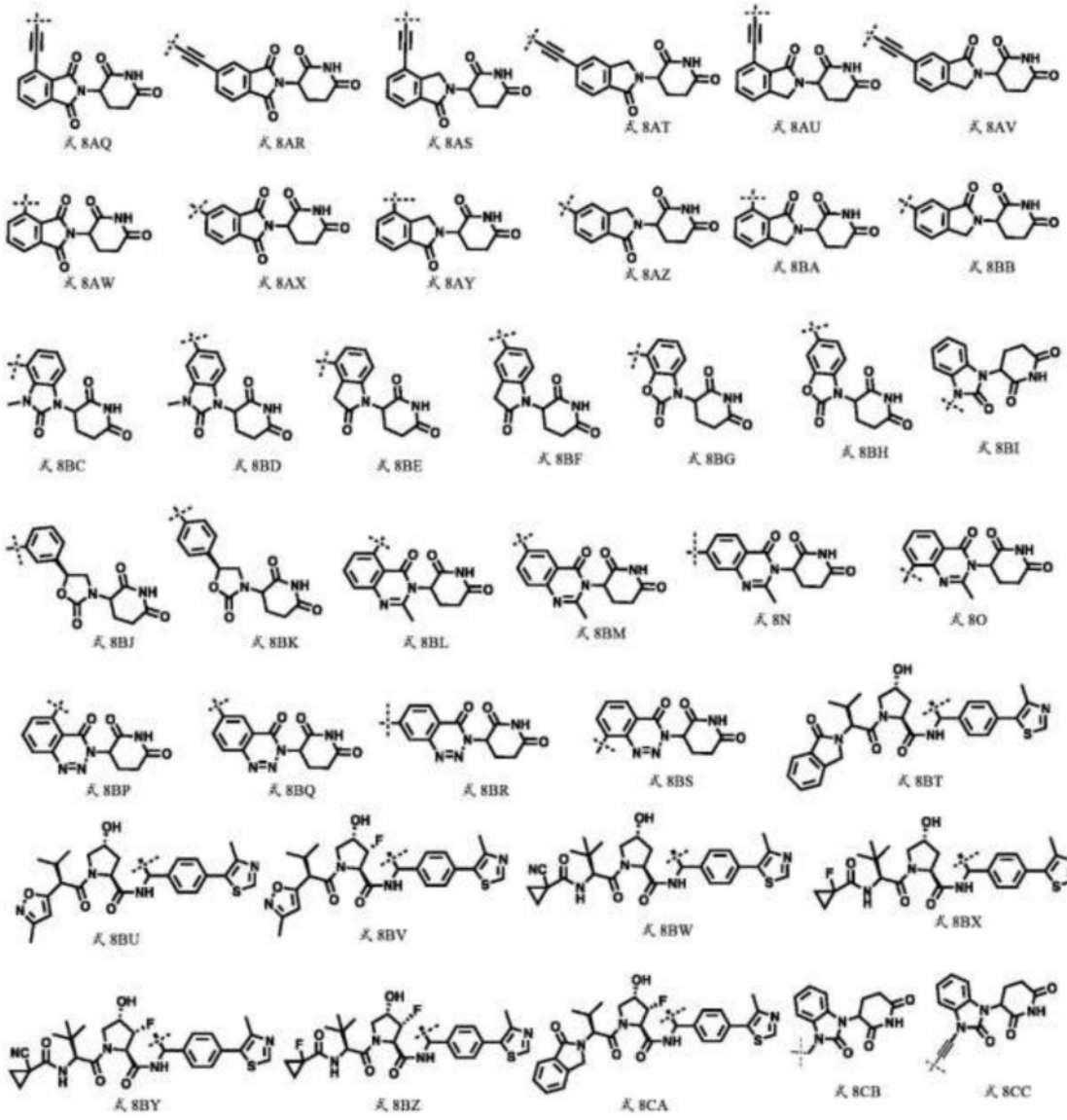
[1391] 在某些实施方案中,降解标签是E3连接酶。在某些实施方案中,降解标签包括cereblon E3连接酶、VHL E3连接酶、IAP连接酶、MDM2连接酶、TRIM24连接酶、TRIM21连接酶、KEAP1连接酶、DCAF16连接酶、RNF4连接酶、RNF114连接酶和AhR连接酶中的一种或多种。在某些实施方案中,本公开内容的降解标签包括例如,泊马度胺(Fischer等人,2014)、沙利度胺(Fischer等人,2014)、来那度胺(Fischer等人,2014)、VH032(Galdeano等人,2014;Maniaci等人,2017)、金刚烷(Xie等人,2014)、1-((4,4,5,5,5-五氟戊基)亚磺酰基)壬烷(E.Wakeling,1995)、nutlin-3a(Vassilev等人,2004)、RG7112(Vu等人,2013)、RG7338、AMG 232(Sun等人,2014)、AA-115(Aguilar等人,2017)、贝他定(Hiroyuki Suda等人,1976)、MV1(Varfolomeev等人,2007)、LCL161(Weisberg等人,2010)、CPD36、GDC-0152、CRBN-1、CRBN-2、CRBN-3、CRBN-4、CRBN-5、CRBN-6、CRBN-7、CRBN-8、CRBN-9、CRBN-10、CRBN-11和/或其类似

物。在某些实施方案中,降解标签衍生自包含泊马度胺(Fischer等人,2014)、沙利度胺(Fischer等人,2014)、来那度胺(Fischer等人,2014)、VH032(Galdeano等人,2014;Maniaci等人,2017)、金刚烷(Xie等人,2014)、1-((4,4,5,5,5-五氟戊基)亚磺酰基)壬烷(E.Wakeling,1995)、nutlin-3a(Vassilev等人,2004)、RG7112(Vu等人,2013)、RG7338、AMG 232(Sun等人,2014)、AA-115(Aguilar等人,2017)、贝他定(Hiroyuki Suda等人,1976)、MV1(Varfolomeev等人,2007)、LCL161(Weisberg等人,2010)、CPD36、GDC-0152、CRBN-1、CRBN-2、CRBN-3、CRBN-4、CRBN-5、CRBN-6、CRBN-7、CRBN-8、CRBN-9、CRBN-10、CRBN-11和/或其类似物的化合物。

[1392] 在另一个实施方案中,降解标签选自:

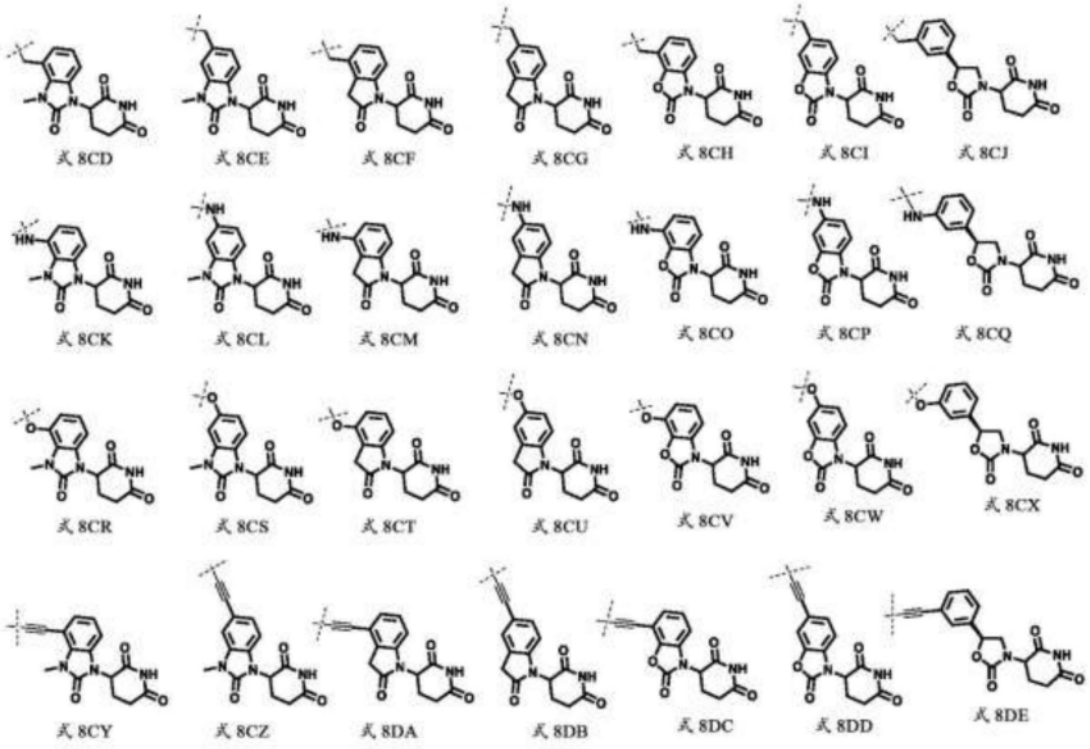
[1393]



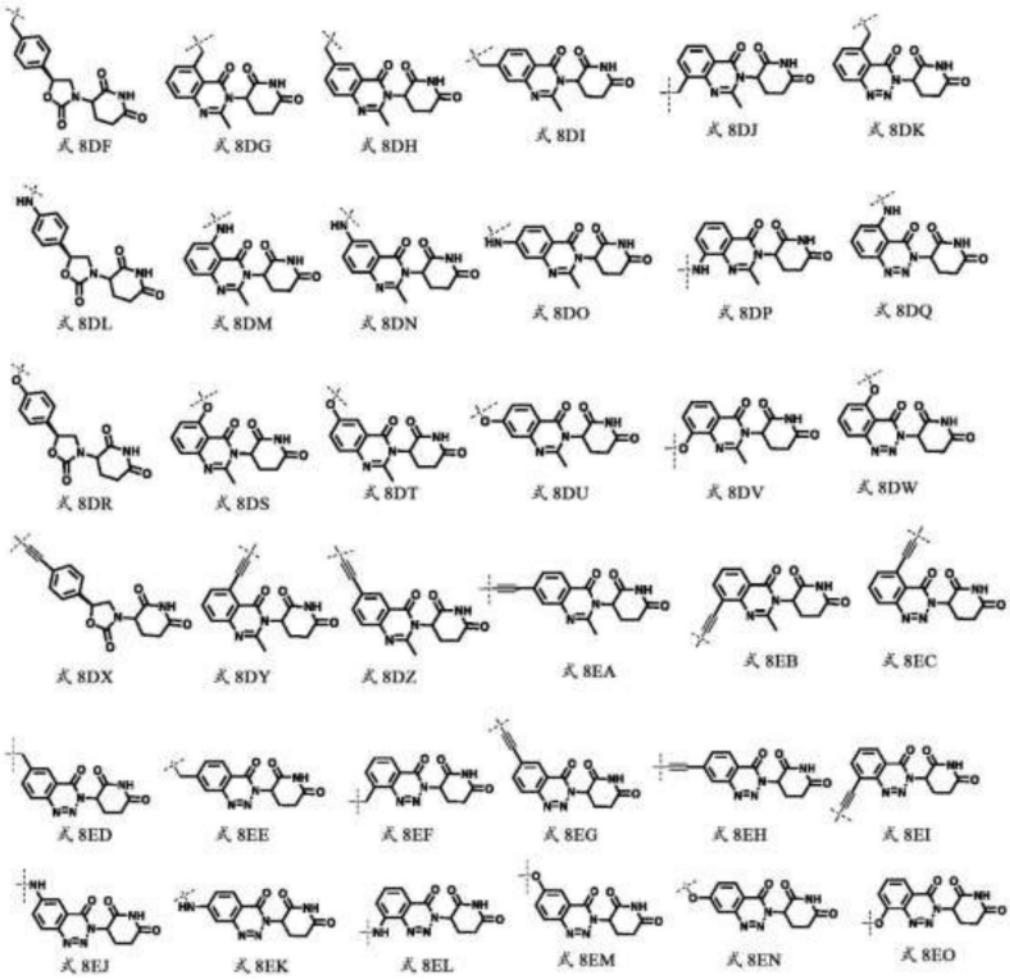

式 8AQ
式 8AR
式 8AS
式 8AT
式 8AU
式 8AV
式 8AW
式 8AX
式 8AY
式 8AZ
式 8BA
式 8BB
式 8BC
式 8BD
式 8BE
式 8BF
式 8BG
式 8BH
式 8BI

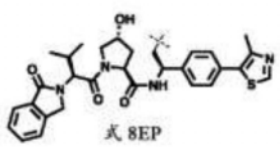
[1394]

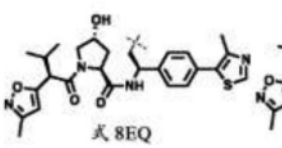

式 8BJ
式 8BK
式 8BL
式 8BM
式 8N
式 8O
式 8BP
式 8BQ
式 8BR
式 8BS
式 8BT
式 8BU
式 8BV
式 8BW
式 8BX
式 8BY
式 8BZ
式 8CA
式 8CB
式 8CC

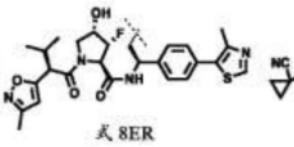

式 8CD
式 8CE
式 8CF
式 8CG
式 8CH
式 8CI
式 8CJ
式 8CK
式 8CL
式 8CM
式 8CN
式 8CO
式 8CP
式 8CQ
式 8CR
式 8CS
式 8CT
式 8CU
式 8CV
式 8CW
式 8CX
式 8CY
式 8CZ
式 8DA
式 8DB
式 8DC
式 8DD
式 8DE

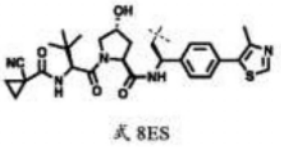
[1395]

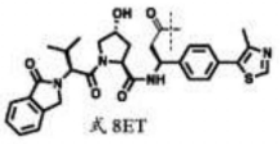

式 8DF
式 8DG
式 8DH
式 8DI
式 8DJ
式 8DK
式 8DL
式 8DM
式 8DN
式 8DO
式 8DP
式 8DQ
式 8DR
式 8DS
式 8DT
式 8DU
式 8DV
式 8DW
式 8DX
式 8DY
式 8DZ
式 8EA
式 8EB
式 8EC
式 8ED
式 8EE
式 8EF
式 8EG
式 8EH
式 8EI
式 8EJ
式 8EK
式 8EL
式 8EM
式 8EN
式 8EO

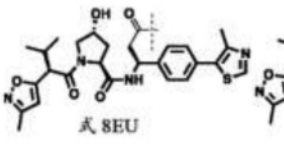

式 8EP

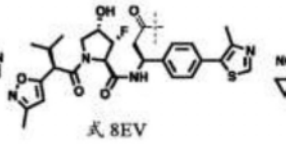

式 8EQ

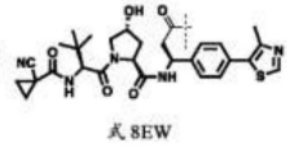

式 8ER

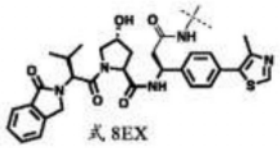

式 8ES

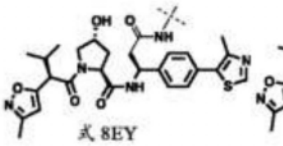

式 8ET

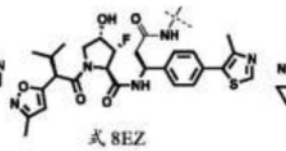

式 8EU

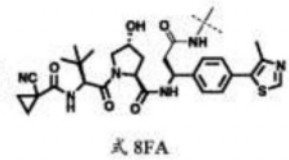

式 8EV

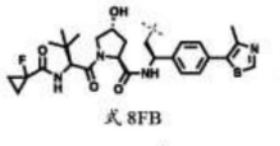

式 8EW

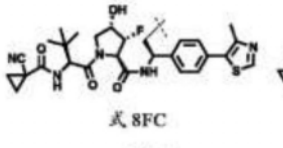

式 8EX

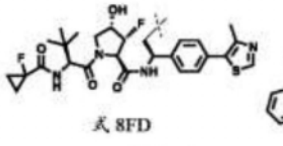

式 8EY

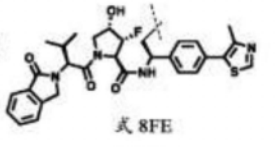

式 8EZ

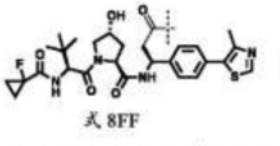

式 8FA

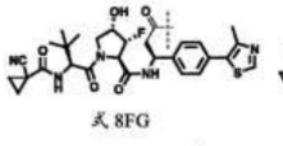

式 8FB

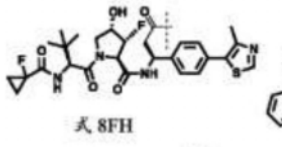

式 8FC

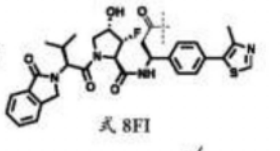

式 8FD


式 8FE

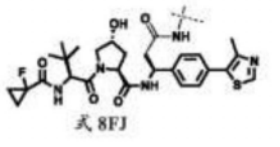

式 8FF

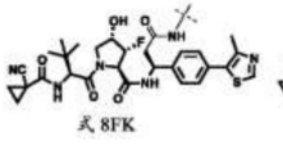

式 8FG

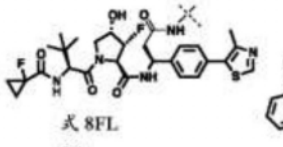

式 8FH

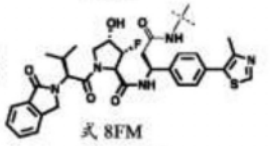

式 8FI

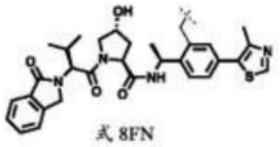
[1396]

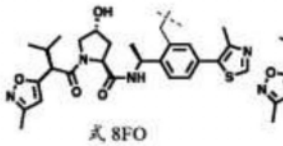

式 8FJ

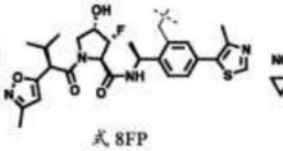

式 8FK

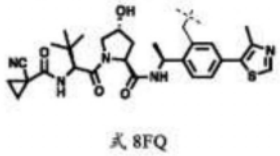

式 8FL

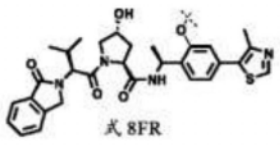

式 8FM

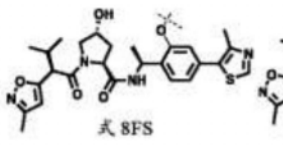

式 8FN

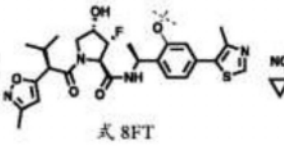

式 8FO

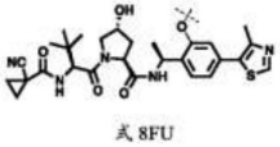

式 8FP

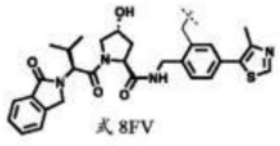

式 8FQ

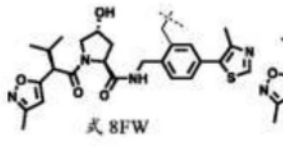

式 8FR

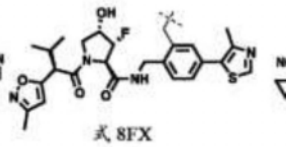

式 8FS

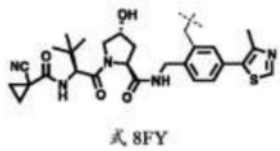

式 8FT

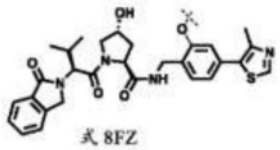

式 8FU

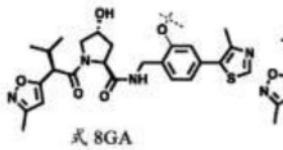

式 8FV

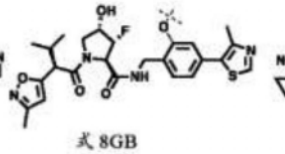

式 8FW

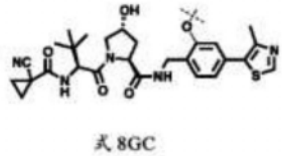

式 8FX

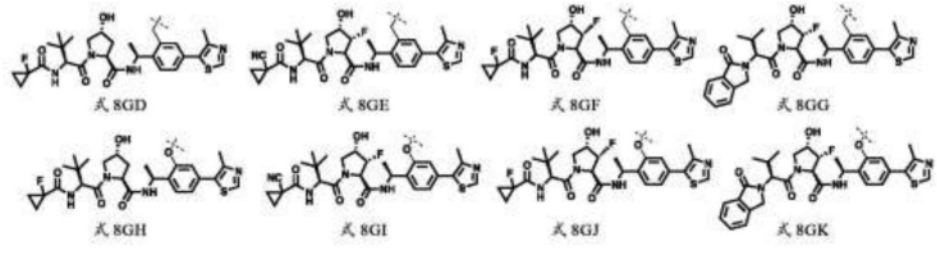

式 8FY


式 8FZ

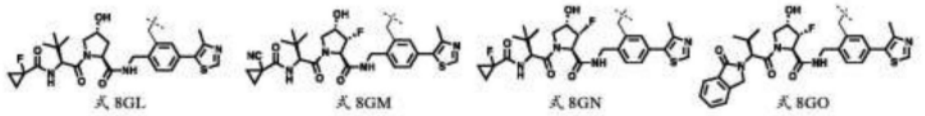

式 8GA

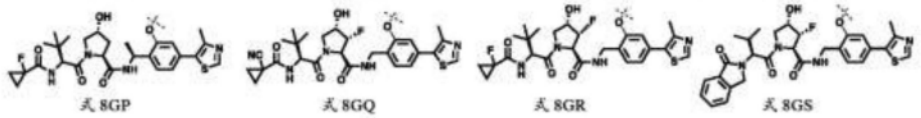

式 8GB

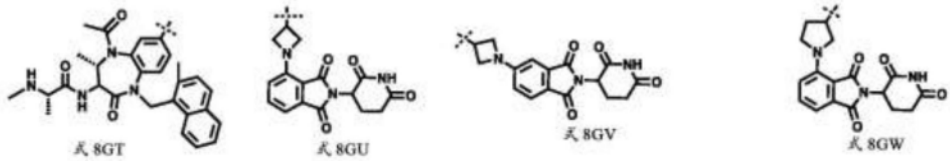

式 8GC


式 8GD 式 8GE 式 8GF 式 8GG

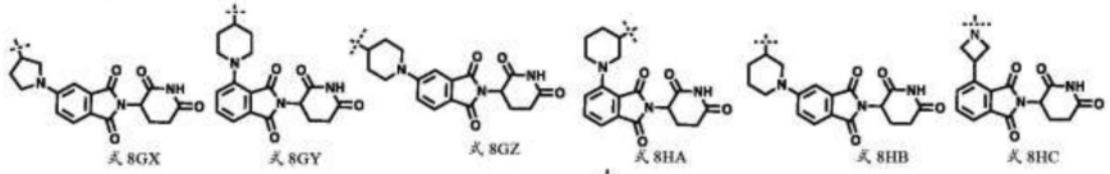

式 8GH 式 8GI 式 8GJ 式 8GK

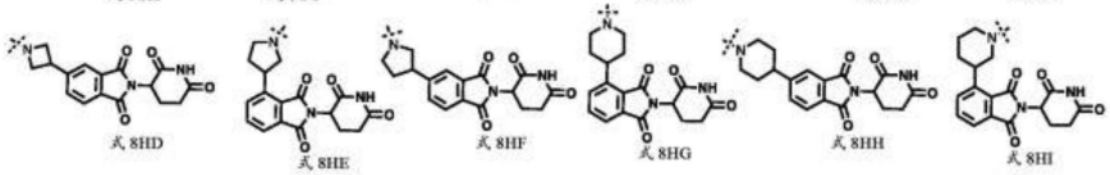

式 8GL 式 8GM 式 8GN 式 8GO

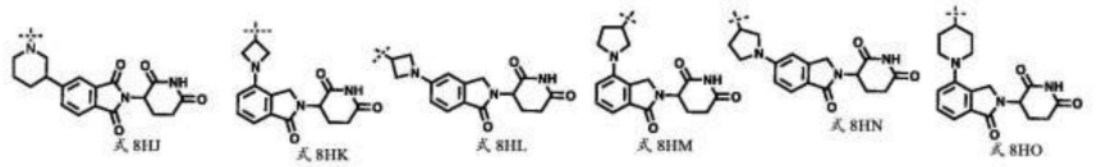

式 8GP 式 8GQ 式 8GR 式 8GS

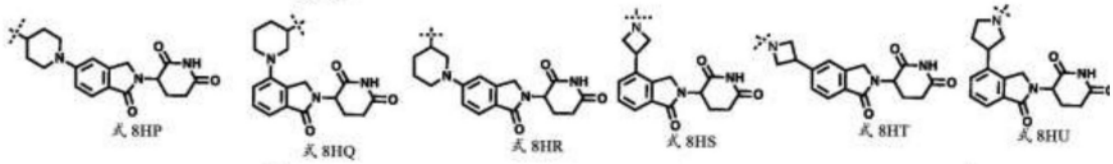

式 8GT 式 8GU 式 8GV 式 8GW

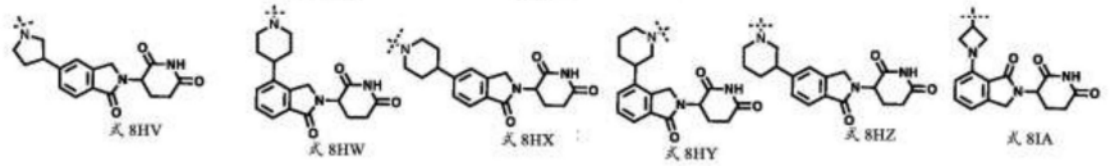
[1397]

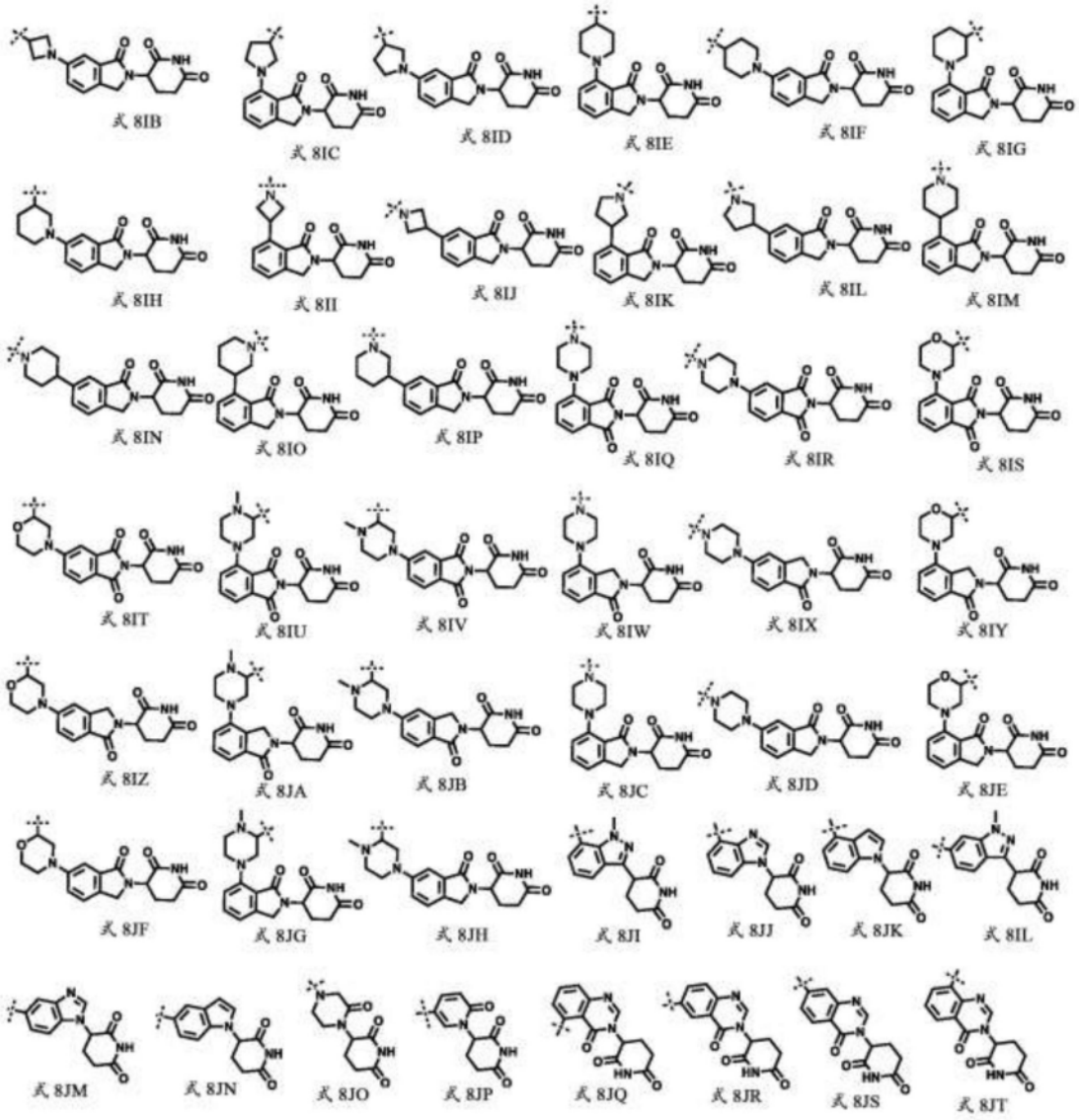

式 8GX 式 8GY 式 8GZ 式 8HA 式 8HB 式 8HC


式 8HD 式 8HE 式 8HF 式 8HG 式 8HH 式 8HI


式 8HJ 式 8HK 式 8HL 式 8HM 式 8HN 式 8HO


式 8HP 式 8HQ 式 8HR 式 8HS 式 8HT 式 8HU


式 8HV 式 8HW 式 8HX 式 8HY 式 8HZ 式 8IA

[1398] 


[1399] 在另一个实施方案中,降解标签选自:式8A、8B、8C、8D、8E、8F、8G、8H、8I、8J、8K、8L、8M、8O、8P、8Q、8R、8AQ、8AR、8AS、8AT、8AU、8AV、8AW、8AX、8AY、8AZ、8BA、8BB、8BC、8BD、8BE、8BF、8BG、8BH、8BI、8BJ、8BK、8BL、8BM、和8BN、8BO、8BP、8BQ、8BR、8BS、8CB、8CC、8CD、8CE、8CF、8CG、8CH、8CI、8CJ、8CK、8CL、8CM、8CN、8CO、8CP、8CQ、8CR、8CS、8CT、8CU、8CV、8CW、8CX、8CY、8CZ、8DA、8DB、8DC、8DD、8DE、8DF、8DG、8DH、8DI、8DJ、8DK、8DL、8DM、8DN、8DO、8DP、8DQ、8DR、8DS、8DT、8DU、8DV、8DW、8DX、8DY、8DZ、8EA、8EB、8EC、8ED、8EE、8EF、8EG、8EH、8EI、8EJ、8EK、8EL、8EM、8EN、8EO、8EP、8EO、8GU、8GV、8GW、8GX、8GY、8GZ、8HA、8HB、8HC、8HD、8HE、8HF、8HG、8HH、8HI、8HJ、8HK、8HL、8HM、8HN、8HO、8HP、8HQ、8HR、8HS、8HT、8HU、8HV、8HW、8HX、8HY、8HZ、8IA、8IB、8IC、8ID、8IE、8IF、8IG、8IH、8II、8IJ、8IK、8IL、8IM、8IN、8IO、8IP、8IQ、8IR、8IS、8IT、8IU、8IV、8IW、8IX、8IY、8IZ、8JA、8JB、8JC、8JD、8JE、8JF、8JG、8JH、8JI、8JJ、8JK、8JL、8JM、8JN、8JO、8JP、8JQ、8JR、8JS和8JT。

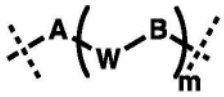
[1400] 连接体部分

[1401] 如本文所用,“连接体”或“连接体部分”是键、分子或分子基团,其将两个单独的实体彼此结合起来。连接体提供了两个实体的最佳间距。术语“连接体”在某些方面是指将TRK配体桥接至降解标签的任何试剂或分子。本领域普通技术人员认识到,假如连接体附接至

本公开内容的缀合物后不会干扰TRK配体的功能(即其结合TRK的能力)或降解标签的功能(即其募集泛素连接酶的能力),则位于TRK配体或降解标签上的位点(其对于本公开内容的降解物的功能不是必需的)是用于附接该连接体的理想位点。

[1402] 可以调节二价化合物的连接体的长度,以最小化二价化合物的分子量,避免TRK配体或靶向部分与泛素连接酶冲突并且/或者通过疏水性标签诱导TRK错误折叠。在某些实施方案中,连接体包含无环或环状的饱和或不饱和碳、乙二醇、酰胺、氨基、醚、脲、氨基甲酸酯、芳族、杂芳族、杂环或羰基基团。在某些实施方案中,连接体的长度为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个原子。

[1403] 在一些实施方案中,连接体部分具有式9:

[1404] 


式 9

[1405] 其中

[1406] A、W和B在每次出现时独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^1$)R"、R'C(S)N($R^1$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^1$)R"、R'N($R^1$)R"、R'N($R^1$)COR"、R'N($R^1$)CON($R^2$)R"、R'N($R^1$)C(S)R"、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[1407] R'和R"独立地选自空、任选取代的($C_1$-$C_8$亚烷基)-$R^r$(优选地,$CH_2$-$R^r$)、任选取代的$R^r$-($C_1$-$C_8$亚烷基)、任选取代的($C_1$-$C_8$亚烷基)-$R^r$-($C_1$-$C_8$亚烷基),或选自包含以下项的部分:任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1408] $R^r$选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

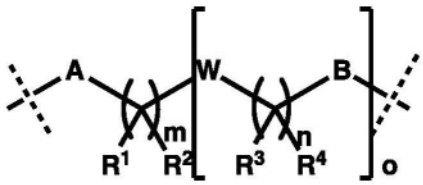
[1409] $R^1$和$R^2$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、

任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1410] R'和R"、$R^1$和$R^2$、R'和$R^1$、R'和$R^2$、R"和$R^1$、R"和$R^2$与它们所连接的原子一起形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环;并且

[1411] m为0至15。

[1412] 在一个实施方案中,连接体部分具有式9A:

[1413] 


式 9A,

[1414] 其中

[1415] $R^1$、$R^2$、$R^3$和$R^4$在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、和任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-8元环烷氧基、任选取代的3-10元碳环基氨基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或

[1416] $R^1$和$R^2$或者$R^3$和$R^4$与它们所连接的原子一起形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环;

[1417] A、W和B在每次出现时独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^5$)R"、R'C(S)N($R^5$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^5$)R"、R'N($R^5$)R"、R'N($R^5$)COR"、R'N($R^5$)CON($R^6$)R"、R'N($R^5$)C(S)R"、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[1418] R'和R"独立地选自空、任选取代的($C_1$-$C_8$烷基)-$R^r$(优选地,$CH_2$-$R^r$)、任选取代的$R^r$-($C_1$-$C_8$亚烷基)、任选取代的($C_1$-$C_8$亚烷基)-$R^r$-($C_1$-$C_8$亚烷基),或选自包含以下项的部分:任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代

的杂芳基；

[1419] $R^r$选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1420] $R^5$和$R^6$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

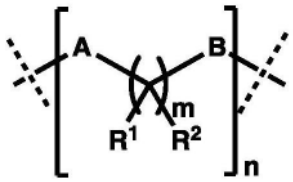
[1421] R'和R"、$R^5$和$R^6$、R'和$R^5$、R'和$R^6$、R"和$R^5$或者R"和$R^6$与它们所连接的原子一起形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环；

[1422] m为0至15；

[1423] n在每次出现时为0至15；并且

[1424] o为0至15。

[1425] 在另一个实施方案中，连接体部分具有式9B：

[1426] 


式 9B，

[1427] 其中

[1428] $R^1$和$R^2$在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、和任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-8元环烷氧基、任选取代的3-10元碳环基氨基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，或

[1429] $R^1$和$R^2$与它们所连接的原子一起形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环；

[1430] A和B在每次出现时独立地选自空或二价部分，该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^3$)R"、R'C(S)N($R^3$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^3$)R"、R'N($R^3$)R"、R'N($R^3$)COR"、R'N($R^3$)CON($R^4$)R"、R'N($R^3$)C(S)R"、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，其中

[1431] R'和R"独立地选自空、任选取代的($C_1$-$C_8$亚烷基)-$R^r$(优选地，$CH_2$-$R^r$)、任选取代的$R^r$-($C_1$-$C_8$亚烷基)、任选取代的($C_1$-$C_8$亚烷基)-$R^r$-($C_1$-$C_8$亚烷基)，或选自包含以下项的部分：任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基

氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1432] $R^r$选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

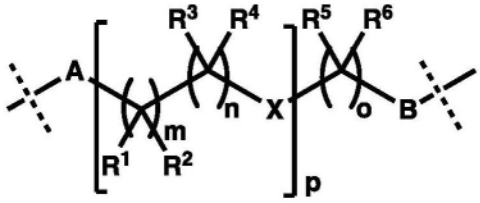
[1433] $R^3$和$R^4$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1434] R’和R”、$R^3$和$R^4$、R’和$R^3$、R’和$R^4$、R”和$R^3$或者R”和$R^4$与它们所连接的原子一起形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环；

[1435] 每个m是0至15;并且

[1436] n为0至15。

[1437] 在另一个实施方案中,连接体部分具有式9C：

[1438] 


式 9C,

[1439] 其中

[1440] X选自O、NH和$NR^7$；

[1441] $R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-8元环烷氧基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1442] A和B独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R’-R”、R’COR”、R’$CO_2$R”、R’C(O)N($R^8$)R”、R’C(S)N($R^8$)R”、R’OR”、R’SR”、R’SOR”、R’$SO_2$R”、R’$SO_2$N($R^8$)R”、R’N($R^8$)R”、R’N($R^8$)COR”、R’N($R^8$)CON($R^9$)R”、R’N($R^8$)C(S)R”、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任

选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[1443] R'和R"独立地选自空、任选取代的($C_1$-$C_8$亚烷基)-$R^r$(优选地,$CH_2$-$R^r$)、任选取代的$R^r$-($C_1$-$C_8$亚烷基)、任选取代的($C_1$-$C_8$亚烷基)-$R^r$-($C_1$-$C_8$亚烷基),或选自包含以下项的部分:任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1444] $R^r$选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1445] $R^7$、$R^8$和$R^9$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1446] R'和R"、$R^8$和$R^9$、R'和$R^8$、R'和$R^9$、R"和$R^8$、R"和$R^9$与它们所连接的原子一起形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环;

[1447] m在每次出现时为0至15;

[1448] n在每次出现时为0至15;

[1449] o为0至15;并且

[1450] p为0至15。

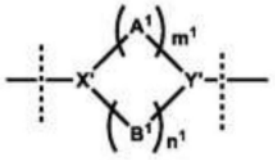
[1451] 在一个实施方案中,在式9C中,m和n为0或1,并且p为0至15;

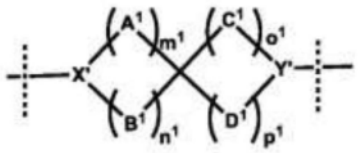
[1452] 在一个实施方案中,在式9C中,X选自O和NH;

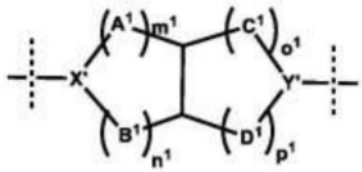
[1453] 在一个实施方案中,在式9C中,$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$独立地选自氢和任选取代的$C_1$-$C_6$烷基。

[1454] 在另一个实施方案中,连接体部分包括选自3至13元环、4至13元稠环、5至13元桥环和5至13元螺环的一个或多个环。

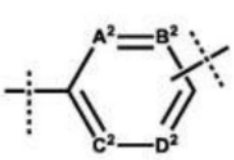
[1455] 在某些实施方案中,连接体部分包括选自式C1、C2、C3、C4和C5的环:

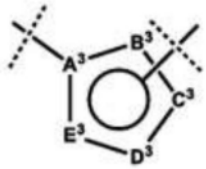

式C1


式C2


式C3

[1456]


式C4


式C5

[1457] 其中

[1458] X'和Y'独立地选自N和$CR^b$;

[1459] $A^1$、$B^1$、$C^1$和$D^1$在每次出现时独立地选自空、O、CO、SO、$SO_2$、$NR^b$和$CR^bR^c$;

[1460] $A^2$、$B^2$、$C^2$和$D^2$在每次出现时独立地选自N和$CR^b$;

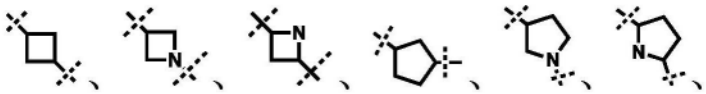
[1461] $A^3$、$B^3$、$C^3$、$D^3$和$E^3$在每次出现时独立地选自N、O、S、$NR^b$和$CR^b$;

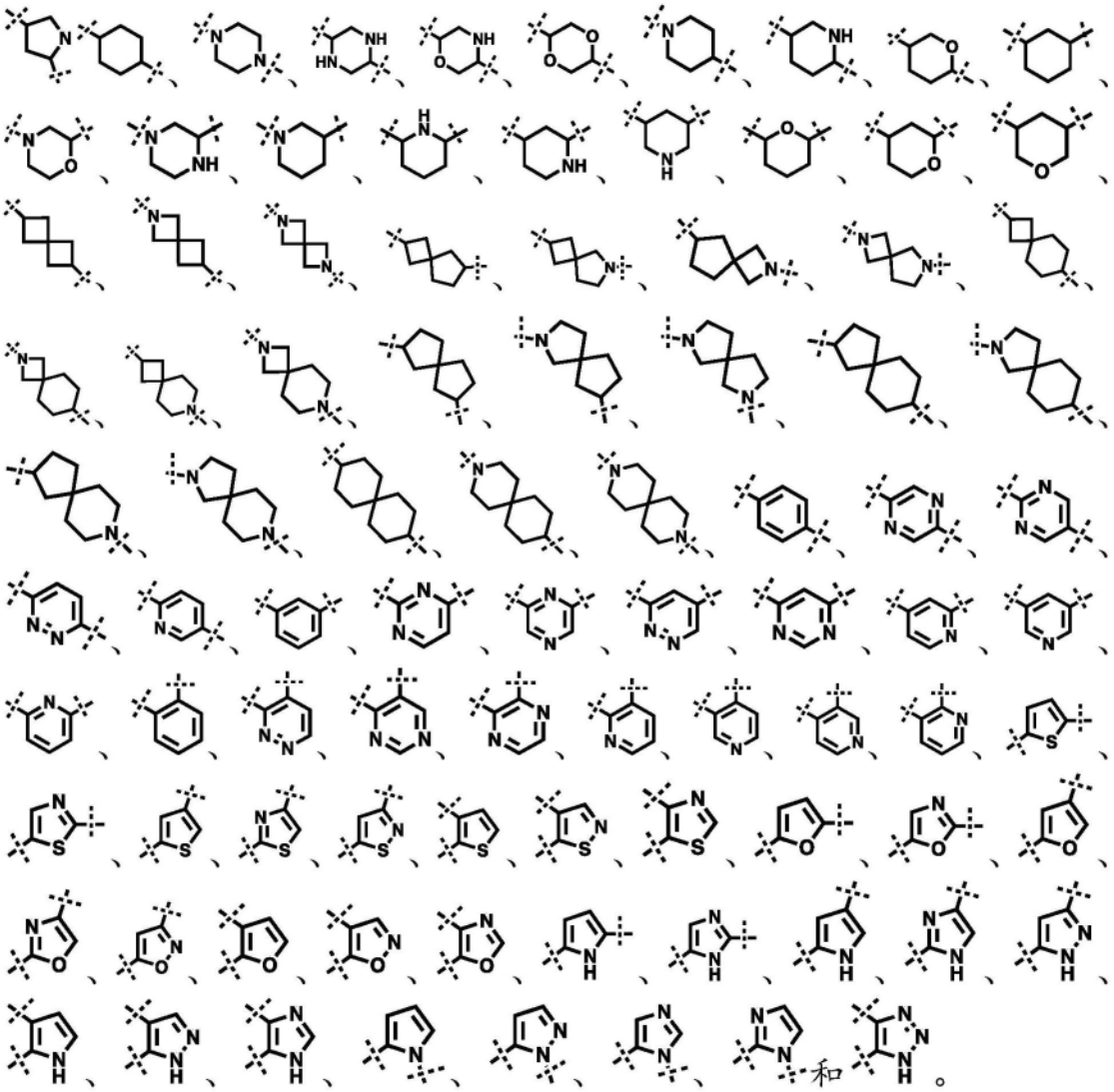
[1462] $R^b$和$R^c$在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、和任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-8元环烷氧基、任选取代的3-10元碳环基氨基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或$R^b$和$R^b$或者$R^b$和$R^c$与它们所连接的原子一起形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环;并且

[1463] $m^1$、$n^1$、$o^1$和$p^1$独立地选自0、1、2、3、4和5。

[1464] 在一个实施方案中,A、B和W在每次出现时独立地选自空、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-CO-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-NH-$(CH_2)_{0-8}$-、-$(CH_2)_{0-8}$-NH-CO-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-CO-NH-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-NH-$(CH_2)_{0-3}$-CO-NH-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-NH-$(CH_2)_{1-3}$-NH-CO-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-CO-NH-$(CH_2)_{1-3}$-NH-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-$R^r$-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(CO-NH)-$(CH_2)_{0-3}$-$R^r$-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(NH-CO)-$(CH_2)_{0-3}$-$R^r$-$(CH_2)_{0-3}$-和任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(NH)-$(CH_2)_{0-3}$-$R^r$-$(CH_2)_{0-3}$-。

[1465] 在一个实施方案,$R^r$具有式C1、C2、C3、C4或C5。

[1466] 在一个实施方案,$R^r$选自 



[1467] 在另一个实施方案中,连接体的长度为0至40个原子。

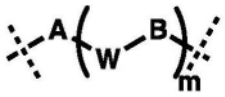
[1468] 在另一个实施方案中,连接体的长度为0至20个原子。

[1469] 在另一个实施方案中,连接体的长度为0至10个原子。

[1470] 在另一个实施方案中,连接体选自空、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-9}$-、任选取代的-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{0-9}$-、任选取代的-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-1}$-(CO)-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-(CO)-$(CH_2)_{1-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{2-9}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-$(CH_2)_{0-1}$-(CO)-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂环基)-

$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-和任选取代的-$(CH_2)_{0-8}$-$R^r$-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂环基)-$(CH_2)_{0-3}$-。

[1471] 在某些实施方案中,连接体是式9的部分:

[1472] 


式9

[1473] 其中

[1474] A和B在每次出现时独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^{1"}$)R"、R'C(S)N($R^{1"}$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^{1"}$)R"、R'N($R^{1"}$)R"、R"N($R^{1"}$)COR"、R"N($R^{1"}$)CON($R^{2"}$)R"、R'N($R^{1"}$)C(S)R"、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基;

[1475] 每个W独立地选自空、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1476] R'和R"独立地选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基;

[1477] $R^{1"}$和$R^{2"}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;并且

[1478] m为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。

[1479] 在某些实施方案中,连接体的长度为3至40个原子。

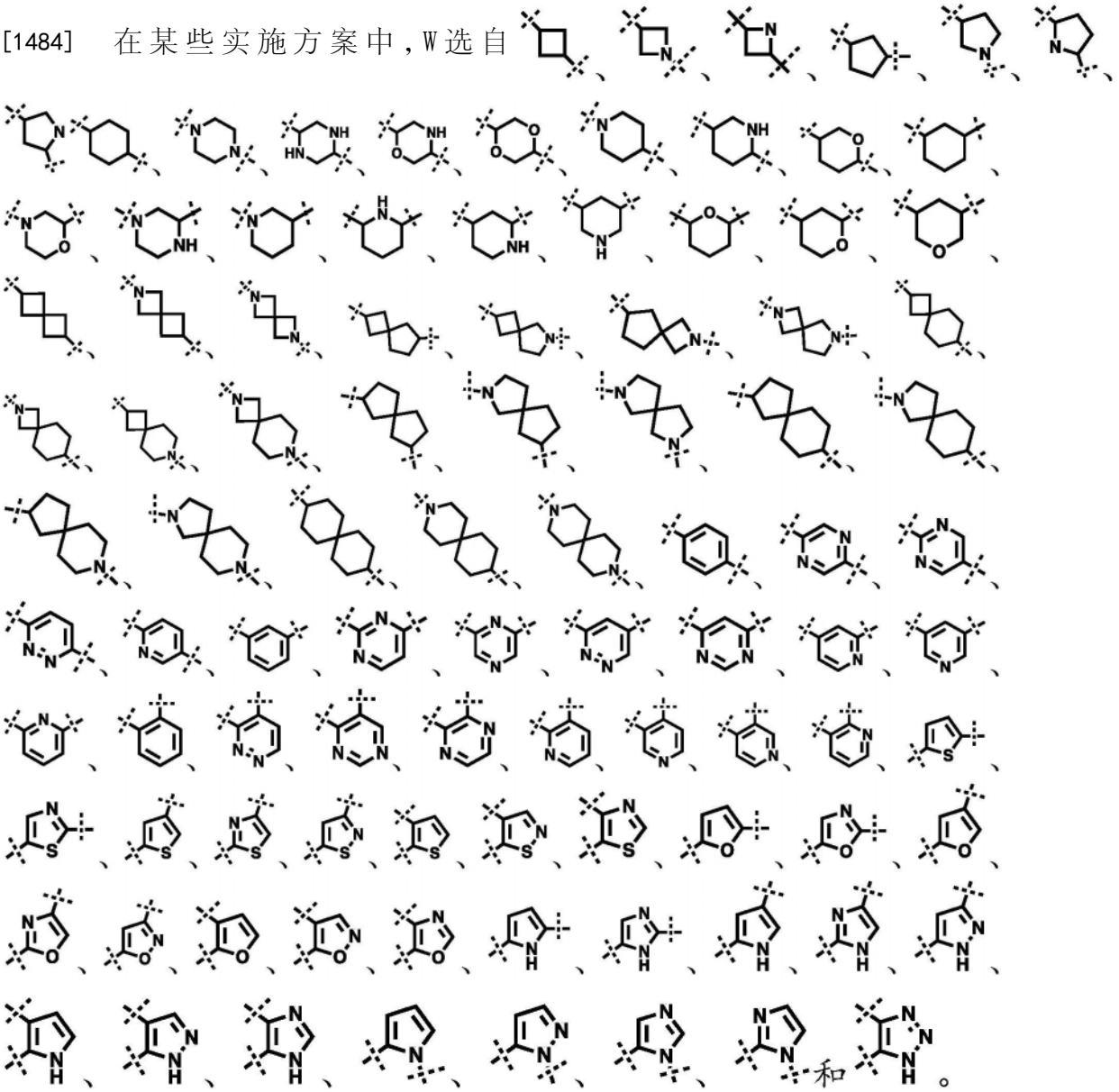
[1480] 在某些实施方案中,连接体的长度为3至20个原子。

[1481] 在某些实施方案中,连接体的长度为3至10个原子。

[1482] 在某些实施方案中,连接体选自任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-9}$-、任选取代的-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{2-9}$-、任选取代的-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-1}$-(CO)-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-O-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-

NH-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-O-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-O-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-NH-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-NH-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-O-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-NH-$(CH_2)_{0-3}$-;并且W选自任选取代的3-10元亚碳环基、任选取代的3-10元亚杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠亚碳环基、任选取代的5-13元稠亚杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥亚碳环基、任选取代的5-13元桥亚杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺亚碳环基、任选取代的5-13元螺亚杂环基、任选取代的亚芳基和任选取代的杂亚芳基。

[1483] 在某些实施方案中,连接体选自任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-和任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂环基)-$(CH_2)_{0-3}$-。

[1484] 在某些实施方案中,W选自  和。

[1485] 不希望受任何特定理论的约束,本文设想,在一些实施方案中,将泊马度胺或VHL-1附接到分子的任一部分可以将cereblon E3连接酶或VHLE3连接酶招募到TRK。

[1486] 与WT(野生型)细胞相比,本文公开的二价化合物可以选择性地影响TRK介导的疾病细胞(即,二价化合物能够杀死TRK介导的疾病细胞或抑制其生长,同时也具有相对较低

的裂解WT细胞或抑制其生长的能力),例如对于一种或多种TRK介导的疾病细胞具有的$GI_{50}$比其对于一种或多种WT细胞(例如,与TRK介导的疾病细胞具有相同物种和组织类型的WT细胞)的$GI_{50}$低超过1.5倍、低超过2倍、低超过2.5倍、低超过3倍、低超过4倍、低超过5倍、低超过6倍、低超过7倍、低超过8倍、低超过9倍、低超过10倍、低超过15倍或低超过20倍。

[1487] 在一些方面,本文提供了一种用于鉴定介导TRK降解或减少的二价化合物的方法,该方法包括:提供包含通过连接体与降解标签缀合的TRK配体的异双功能测试化合物;使异双功能测试化合物与包含泛素连接酶和TRK的细胞接触;确定细胞中TRK水平是否降低;以及将异双功能测试化合物鉴定为介导TRK降解或减少的二价化合物。在某些实施方案中,细胞是癌细胞。在某些实施方案中,癌细胞是TRK介导的癌细胞。

[1488] 与蛋白激酶的交叉反应性

[1489] 在一些方面,TRK配体可与TRK、TRK剪接、TRK融合蛋白和/或TRK突变蛋白结合。在一些方面,TRK配体可与ROS1、ROS1融合蛋白、ROS1剪接蛋白和/或ROS1突变蛋白结合。在一些方面,TRK配体可与ALK、ALK融合蛋白、ALK剪接蛋白和/或ALK突变蛋白结合。在一些方面,TRK配体可与TRK、ROS1或ALK结合。在一些方面,TRK配体可与TRK或ROS1结合。在一些方面,TRK配体可与TRK或ALK结合。在一些方面,TRK配体可与ROS1或ALK结合。

[1490] 在一些方面,公开的TRK降解剂可降解TRK、TRK剪接蛋白、TRK融合蛋白、TRK突变蛋白、ALK、ALK剪接蛋白、ALK融合蛋白、ALK突变蛋白、ROS1、ROS1剪接蛋白、ROS1融合蛋白或ROS1突变蛋白。

[1491] 二价化合物的合成和测试

[1492] 可以使用本领域已知的标准生物物理测定(例如,等温滴定量热法(ITC)、表面等离子体共振(SPR))来评估合成的新二价化合物的结合亲和力。然后,可以使用细胞测定来评估二价化合物诱导TRK降解和抑制癌细胞增殖的能力。除了评估二价化合物诱导的TRK、TRK突变体、TRK剪接或TRK融合蛋白的蛋白水平变化,还可以评估酶活性。适用于任何或所有这些步骤的测定是本领域已知的,并且包括例如,蛋白质印迹、定量质谱(MS)分析、流式细胞术、酶活性测定、ITC、SPR、细胞生长抑制、异种移植、原位和患者衍生的异种移植模型。用于任何或所有这些步骤的合适细胞系是本领域已知的,并且包括癌细胞系:1);KM12,2);CUTO3.29,3);MO91,4);HEL。在任何或所有这些步骤中使用的合适的小鼠模型是本领域已知的,并且包括皮下异种移植模型、原位模型、患者衍生的异种移植物模型和患者衍生的原位模型。

[1493] 作为非限制性实例,在具体示例性二价化合物的实施例中描述了详细的合成方案。

[1494] 考虑了本文公开的化合物的药学上可接受的同位素变化形式,其可以使用本领域已知的常规方法或与实施例中描述的方法相对应的方法(将适当的试剂替换为这些试剂的适当的同位素变化形式)来合成。具体而言,同位素变化形式是其中至少一个原子被与通常在自然界中发现的原子的原子序数相同但原子质量不同的原子所替代的化合物。有用的同位素是本领域已知的,例如,包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素。因此,示例性同位素包括,例如,$^{2}H$、$^{3}H$、$^{13}C$、$^{14}C$、$^{15}N$、$^{17}O$、$^{18}O$、$^{32}P$、$^{35}S$、$^{18}F$和$^{36}Cl$。

[1495] 同位素变化形式(例如,含有$^{2}H$的同位素变化形式)可以提供由更高的代谢稳定性导致的治疗优点,例如,延长的体内半衰期或降低的剂量需求。另外,某些同位素变化形式

(特别是那些含有放射性同位素的同位素变化形式)可用于药物或底物组织分布研究。鉴于其容易引入且检测手段方便,放射性同位素氚($^{3}H$)和碳-14($^{14}C$)对于此目的尤其有用。

[1496] 考虑了本文公开的化合物的药学上可接受的溶剂化物。溶剂化物可以如下生成,例如,将用来对本文公开的化合物进行结晶的溶剂替代为同位素变化形式(例如,用$D_2O$代替$H_2O$,用$d_6$-丙酮代替丙酮,或用$d_6$-DMSO代替DMSO)。

[1497] 考虑了本文公开的化合物的药学上可接受的氟化变化形式,其可以使用本领域已知的常规方法或与实施例中描述的方法相对应的方法(将适当的试剂替换为这些试剂的适当的氟化变化形式)来合成。具体而言,氟化变化形式是其中至少一个氢原子被氟原子替代的化合物。氟化变化形式可以提供由更高的代谢稳定性导致的治疗优点,例如,延长的体内半衰期或降低的剂量需求。

[1498] 考虑了本文公开的化合物的药学上可接受的前药,其可以使用本领域已知的常规方法或与实施例中描述的方法相对应的方法(例如,将羟基或羧酸基团转化为酯基团)来合成。如本文所用,“前药”是指可以通过某些化学或生理过程(例如,酶促过程和代谢水解)转化为治疗剂的化合物。因此,术语“前药”还指药学上可接受的生物活性化合物的前体。当施用于对象时,前药可能是无活性的,即酯,但在体内例如通过水解为游离羧酸或游离羟基而转化为活性化合物。前药化合物在生物体中通常提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优点。术语“前药”还意在包括任何共价键合的载体,当这样的前药被施用于对象时该载体在体内释放活性化合物。活性化合物的前药可通过以某种方式修饰在该活性化合物中存在的官能团来制备,该方式使得该修饰在常规操作中或在体内裂解成母体活性化合物。前药包括其中羟基、氨基或巯基键合到任何基团上的化合物,当将活性化合物的前药施用于对象时,该任何基团裂解以分别形成游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的示例包括但不限于活性化合物中的醇的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物,或活性化合物中的胺官能团的乙酰胺、甲酰胺、苯甲酰胺衍生物,等等。

[1499] 术语定义

[1500] 除非另外定义,否则在本文中使用的技术和科学术语具有与由本公开内容所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。

[1501] 如本文所用,除非上下文另有明确规定,否则单数形式“一个(a)”、“一个(an)”和“该(the)”包括复数指示物。

[1502] 当与化学部分(例如,烷基、卤代烷基或杂烷基)结合使用时,术语“$C_{x-y}$”是指包括链中含有x至y个碳的基团。例如,术语“$C_{1-6}$烷基”是指取代的或未取代的饱和烃基,包括含有1至6个碳的直链烷基和支链烷基。术语-$C_{x-y}$亚烷基-是指在亚烷基链中具有x至y个碳的取代的或未取代的亚烷基链。例如,-$C_{1-6}$亚烷基-可选自亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基和亚己基,其中任一种为任选取代的。

[1503] 如本文所用,术语“包含”和“包括”以其开放的非限制性含义使用。

[1504] “烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成,不含不饱和度的直链或支链的烃链基团。烷基可以包含一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五或十六个碳原子。在某些实施方案中,烷基包含1至15个碳原子(例如,$C_1$-$C_{15}$烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1至13个碳原子(例如,$C_1$-$C_{13}$烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1至8个碳原子(例如,$C_1$-$C_8$烷基)。在其他实施方案中,烷基包含5至15个碳原子(例如,$C_5$-$C_{15}$烷基)。在其他

实施方案中,烷基包含5至8个碳原子(例如,$C_5$-$C_8$烷基)。烷基通过单键连接到分子的其余部分上,例如,甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、戊基、3-甲基己基、2-甲基己基等。

[1505] "烯基"是指仅由碳原子和氢原子组成,含有至少一个双键的直链或支链的烃链基团。烯基可以包含二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五或十六个碳原子。在某些实施方案中,烯基包含2至12个碳原子(例如,$C_2$-$C_{12}$烯基)。在某些实施方案中,烯基包含2至8个碳原子(例如,$C_2$-$C_8$烯基)。在某些实施方案中,烯基包含2至6个碳原子(例如,$C_2$-$C_6$烯基)。在其他实施方案中,烯基包含2至4个碳原子(例如,$C_2$-$C_4$烯基)。烯基通过单键与分子的其余部分连接,例如,乙烯基、丙-1-烯基(即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。

[1506] 如本文所用,术语"烯丙基"是指-$CH_2CH$=$CH_2$基团。

[1507] 如本文所用,术语"炔基"是指仅由碳原子和氢原子组成,含有至少一个三键的直链或支链的烃链基团。炔基可以包含二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五或十六个碳原子。在某些实施方案中,炔基包含2至12个碳原子(例如,$C_2$-$C_{12}$炔基)。在某些实施方案中,炔基包含2至8个碳原子(例如,$C_2$-$C_8$炔基)。在其他实施方案中,炔基具有2至6个碳原子(例如,$C_2$-$C_6$炔基)。在其他实施方案中,炔基具有2至4个碳原子(例如,$C_2$-$C_4$炔基)。炔基通过单键与分子的其余部分连接。这样的基团的示例包括但不限于乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基等。

[1508] 如本文所用,术语"烷氧基"是指通过氧原子与分子的其余部分连接的本文定义的烷基。这样的基团的示例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。

[1509] "杂烷基"是指具有一个或多个选自碳以外的原子的骨架链原子的取代的或未取代的烷基。选自碳以外的原子的示例性骨架链原子包括例如,O、N、P、Si、S或其组合,其中氮、磷和硫原子可以任选地被氧化,并且氮杂原子可以任选择地被季铵化。如果给定,数值范围是指链的总长度。例如,3至8元杂烷基具有3至8个原子的链长。与分子其余部分的连接可以通过杂原子或杂烷基链中的碳。除非说明书中另有特别说明,否则杂烷基任选被一个或多个取代基取代,该取代基是诸如本文所述的那些取代基。

[1510] 如本文所用,术语"芳基"是指通过从环碳原子上去除氢原子而由芳族单环或多环烃环体系衍生的基团。芳族单环或多环烃环体系仅包含氢和碳原子。芳基可包含6至18个碳原子,其中该环系中的至少一个环是完全不饱和的,即,其根据休克尔(Hückel)理论包含环状、离域的(4n+2)π-电子体系。在某些实施方案中,芳基包含6至14个碳原子(即,$C_6$-$C_{14}$芳基)。在某些实施方案中,芳基包含6至10个碳原子(即,$C_6$-$C_{10}$芳基)。这样的基团的示例包括但不限于苯基、芴基和萘基。如本文所用,术语"Ph"和"苯基"是指-$C_6H_5$基团。

[1511] 术语"杂芳基"是指由包含2至17个碳原子以及1至6个选自氮、氧和硫的杂原子的3至18元芳环基团衍生的基团。如本文所用,杂芳基基团可以是单环、双环、三环或四环环系,其中该环系中的至少一个环是完全不饱和的,即,其根据休克尔(Hückel)理论包含环状、离域的(4n+2)π-电子体系。杂芳基包括稠合或桥连的环系。在某些实施方案中,杂芳基是指由3至10元芳环基团衍生的基团(3-10元杂芳基)。在某些实施方案中,杂芳基是指由5至7元芳环衍生的基团(5-7元杂芳基)。杂芳基包括稠合或桥连的环系。杂芳基基团中的杂原子任选

地被氧化。如果存在一个或多个氮原子,其任选地被季铵化。杂芳基通过环中的任何原子与分子的其余部分连接。这样的基团的示例包括但不限于吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、呋喃并吡啶基等。在某些实施方案中,杂芳基通过环碳原子与分子的其余部分连接。在某些实施方案中,杂芳基通过氮原子(N-连接的)或碳原子(C-连接的)与分子的其余部分连接。例如,衍生自吡咯的基团可以是吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C-连接的)。另外,衍生自咪唑的基团可以是咪唑-1-基(N-连接的)或咪唑-3-基(C-连接的)。

[1512] 如本文所用,术语“杂环基”或“杂碳环基”是指在其环系中具有总共4、5、6、7、8、9、10、11、12或13个原子的非芳族、单环、双环、三环或四环基团,并含有3至12个碳原子和1至4个杂原子,每个杂原子独立地选自O、S和N,条件是所述基团的环不包含两个相邻O原子或两个相邻S原子。杂环基可包括稠环、桥环或螺环环系。在某些实施方案中,杂环基包括3至10个环原子(3-10元杂环基)。在某些实施方案中,杂环基包括3至8个环原子(3-8元杂环基)。在某些实施方案中,杂环基包括4至8个环原子(4-8元杂环基)。在某些实施方案中,杂环基包括3至6个环原子(3-6元杂环基)。杂环基可以在任何可用原子上含有氧取代基,这将导致稳定的化合物。例如,这样的基团可在可用碳或氮原子上含有氧原子。如果化学上可行,这样的基团可含有多于一个氧取代基。此外,应当理解,当这样的杂环基含有硫原子时,所述硫原子可被一个或两个氧原子氧化以提供亚砜或砜。4元杂环基基团的示例为氮杂环丁基(衍生自氮杂环丁烷)。5元环杂烷基基团的示例为吡咯烷基。6元环杂烷基基团的示例为哌啶基。9元环杂烷基基团的示例为吲哚啉基。10元环杂烷基基团的示例为4H-喹嗪基。这样的杂环基基团的进一步示例包括但不限于,四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢硫吡喃基、哌啶代、吗啉代、硫吗啉代、噻烷基、哌嗪基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、高哌啶基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、氧氮杂卓基、二氮杂卓基、硫氮杂卓基、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环已烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫戊环基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂二环[3.1.0]己烷基、3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基、3H-吲哚基、喹嗪基、3-氧代哌嗪基、4-甲基哌嗪基、4-乙基哌嗪基和1-氧代-2,8,二氮杂螺[4.5]癸-8-基。杂芳基可以通过碳原子(C-附接的)或氮原子(N-附接的)附接到分子的其余部分。例如,衍生自哌嗪的基团可以是哌嗪-1-基(N-附接的)或哌嗪-2-基(C-附接的)。

[1513] 术语“碳环基”是指在其环体系中具有总共4、5、6、7、8、9、10、11、12或13个碳原子的饱和、单环、二环、三环或四环基团。碳环基可以是稠环、桥环或螺环。在某些实施方案中,碳环基包含3至8个碳环原子($C_3$-$C_8$碳环基)。在某些实施方案中,碳环基包含3至6个碳环原子($C_3$-$C_6$碳环基)。这样的基团的示例包括但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环已基、环庚基、金刚烷基等。

[1514] 术语“亚碳环基”是通过从如上定义的碳环基环上去除氢原子而获得的双齿基团。这样的基团的示例包括但不限于,亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环戊烯基、亚环已烯

基、亚环庚烯基等。

[1515] 如本文所用,术语“螺环”具有其常规含义,即含有两个或多个环的任何环系,其中两个环具有一个共同的环碳。如本文所定义,螺环环系的每个环独立地包含3至20个环原子。优选地,它们具有3至10个环原子。螺环系的非限制性示例包括螺[3.3]庚烷、螺[2.4]辛烷和螺[4.5]癸烷。

[1516] 术语氰基”是指-C≡N基团。

[1517] “醛”基团是指-C(O)H基团。

[1518] “烷氧基”基团是指如本文定义的-O-烷基。

[1519] “烷氧基羰基”是指如本文定义的-C(O)-烷氧基。

[1520] “烷基氨基烷基”基团是指如本文定义的-烷基-NR-烷基基团。

[1521] “烷基磺酰基”基团是指如本文定义的-$SO_2$烷基。

[1522] “氨基”基团是指任选取代的-$NH_2$。

[1523] “氨基烷基”基团是指如本文定义的-烷基氨基基团。

[1524] “氨基羰基”是指如本文定义的-C(O)-氨基。

[1525] “芳基烷基”基团是指-烷基芳基,其中烷基和芳基在本文中定义。

[1526] “芳氧基”基团是指如本文定义的-O-芳基和-O-杂芳基基团。

[1527] “芳氧基羰基”是指如本文定义的-C(O)-芳氧基。

[1528] “芳基磺酰基”基团是指如本文定义的-$SO_2$芳基。

[1529] “羰基”基团是指如本文定义的-C(O)-基团。

[1530] “羧酸”基团是指-C(O)OH基团。

[1531] “环烷氧基”是指如本文定义的-O-碳环基。

[1532] “卤代”或“卤素”基团是指氟、氯、溴或碘。

[1533] “卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基。

[1534] “羟基”基团是指-OH基团。

[1535] “硝基”基团是指-$NO_2$基团。

[1536] “氧代”基团是指=O取代基。

[1537] “三卤代甲基”基团是指被三个卤素原子取代的甲基。

[1538] 当指部分时,术语“长度”是指是从部分一端到另一端的碳和/或杂原子的最小数量。当其指连接体时,其是指从连接到TRK配体的一端到连接到降解标签的一端的原子的最小数量。其适用于其中连接体为线性或支链的情况,以及连接体包括环系的情况。

[1539] 术语“取代的”是指指定基团或部分带有一个或多个取代基,该取代基独立地选自$C_1$-$C_4$烷基、芳基、杂芳基、芳基-$C_1$-$C_4$烷基-、杂芳基-$C_1$-$C_4$烷基-、$C_1$-$C_4$卤代烷基、-$OC_1$-$C_4$烷基、-$OC_1$-$C_4$烷基苯基、-$C_1$-$C_4$烷基-OH、-$OC_1$-$C_4$卤代烷基、卤素、-OH、-$NH_2$、-$C_1$-$C_4$烷基-$NH_2$、-N($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基)、-NH($C_1$-$C_4$烷基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基苯基)、-NH($C_1$-$C_4$烷基苯基)、氰基、硝基、氧基、-$CO_2$H、-C(O)O$C_1$-$C_4$烷基、-CON($C_1$-$C_4$烷基)($C_1$-$C_4$烷基)、-CONH($C_1$-$C_4$烷基)、-$CONH_2$、-NHC(O)($C_1$-$C_4$烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)C(O)($C_1$-$C_4$烷基)、-N($C_1$-$C_4$烷基)C(O)(苯基)、-C(O)$C_1$-$C_4$烷基、-C(O)$C_1$-$C_4$烷基苯基、-C(O)$C_1$-$C_4$卤代烷基、-OC(O)$C_1$-$C_4$烷基、-$SO_2$($C_1$-$C_4$烷基)、-$SO_2$(苯基)、-$SO_2$($C_1$-$C_4$卤代烷基)、-$SO_2NH_2$、-$SO_2$NH($C_1$-$C_4$烷基)、-$SO_2$NH(苯基)、-$NHSO_2$($C_1$-$C_4$烷基)、-$NHSO_2$(苯基)和-$NHSO_2$($C_1$-$C_4$卤代烷基)。

[1540] 术语“空”是指没有原子或部分,并且结构中相邻原子之间存在键。

[1541] 术语“任选取代的”是指指定基团可以是未取代的或被本文定义的一个或多个取代基取代的。应当理解,在本发明的化合物中,当一个基团被称为“未取代的”或被比填充化合物中所有原子的化合价更少的基团“取代”时,这样的基团上的剩余化合价由氢填充。例如,如果$C_6$芳基(本文中也称为“苯基”)被一个附加取代基取代,则本领域普通技术人员将理解,这样的基团在$C_6$芳基环的碳原子上具有4个开放位置(6个初始位置,减去一个本发明的化合物的其余部分附接到附加取代基的位置,剩余4个位置开放)。在这样的情况下,剩余4个碳原子各自与一个氢原子结合以填充它们的化合价。类似地,如果本化合物中的$C_6$芳基被称为“二取代的”,则本领域普通技术人员将理解为$C_6$芳基的剩余3个碳原子为未取代的。这三个未取代的碳原子各自与一个氢原子结合以填充它们的化合价。除非另有规定,否则任选取代的自由基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代的自由基,该取代基选自卤素、CN、$NO_2$、$OR^m$、$SR^m$、$NR^nR^o$、$COR^m$、$CO_2R^m$、$CONR^nR^o$、$SOR^m$、$SO_2R^m$、$SO_2NR^nR^o$、$NR^nCOR^o$、$NR^mC(O)NR^nR^o$、$NR^nSOR^o$、$NR^nSO_2R^o$、$C_1$-$C_8$烷基、$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、$C_1$-$C_8$卤代烷基、$C_1$-$C_8$羟基烷基、$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、$C_3$-$C_7$碳环基、3-7元杂环基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、芳基和杂芳基,其中$R^m$、$R^n$和$R^o$独立地选自空、氢、$C_1$-$C_8$烷基、$C_2$-$C_8$烯基、$C_2$-$C_8$炔基、$C_3$-$C_7$碳环基、3-7元杂环基、芳基和杂芳基,或$R^n$和$R^o$与它们所连接的原子一起形成3-8元碳环基或杂环基环。

[1542] 如本文所用,在不同式中的相同符号表示不同的定义,例如,式1中$R^1$的定义关于式1进行定义,且式6中$R^1$的定义关于式6进行定义。

[1543] 如本文所用,当m(或n或o或p)用范围定义时,例如,“m为0至15”或“m=0-3”是指m为从0到15的整数(即m为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15),或者m为从0到3的整数(即m为0、1、2或3),或者是所定义的范围内的任何整数。

[1544] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。任一种本文所述二价化合物的药学上可接受的盐旨在包括任何和所有药学上合适的盐形式。本文所述化合物的优选的药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[1545] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留了游离碱的生物有效性和性质的那些盐,其在生物学上或其他方面不是不合需要的,并且其是用诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等无机酸形成的。还包括用诸如以下有机酸形成的盐:脂肪族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂肪族和芳香族磺酸等,并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。因此,示例性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还涉及氨基酸的盐诸如精氨酸盐、葡糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见,例如,Berge S.M.等人,“Pharmaceutical Salts,”Journal of Pharmaceutical Science,66:1-19(1997),其通过引用整体并入本文)。碱性化合物的酸加成盐可按照熟练技术人员熟悉的方法和技术通过使游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐来制备。

[1546] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留了游离酸的生物有效性和性质的那些盐,其在生物学上或其他方面不是不合需要的。这些盐是通过向游离酸中添加无机碱或有机碱而制备的。药学上可接受的碱加成盐可用金属或胺诸如碱金属和碱土金属或有机胺形成。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于下列有机碱的盐:伯胺、仲胺和叔胺,取代胺(包括天然存在的取代胺),环胺和碱性离子交换树脂,例如,异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、亚乙基二苯胺、N-甲基葡糖胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱(theobromine)、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。参见Berge等人,同上。

[1547] 药物组合物

[1548] 在一些方面,本文所述的组合物和方法包括包含一种或多种本文所公开的二价化合物的药物组合物和药物的制备和用途。还包括药物组合物本身。

[1549] 在一些方面,本文公开的组合物可包含用于治疗癌症的其他化合物、药物或药剂。例如,在一些情况下,本文公开的药物组合物可以与一种或多种(例如,一、二、三、四、五种或少于十种)化合物组合。这样的附加化合物可包括例如常规化疗剂或本领域已知的其他任何癌症治疗。当共同施用时,本文公开的二价化合物可与常规化疗剂或本领域已知的其他任何癌症治疗协同使用,以产生在机理上加和或协同的治疗效果。

[1550] 在一些方面,可以使用药学上可接受的酸、碱或缓冲液调节本文公开的组合物的pH,以增强二价化合物或其递送形式的稳定性。

[1551] 药物组合物通常包含药学上可接受的赋形剂、佐剂或媒介物。如本文所用,短语“药学上可接受的”是指通常被认为在生理上可忍受,并且在施用于人类时通常不产生诸如胃不适、头晕等变应性或类似的不良反应的分子实体和组合物。药学上可接受的赋形剂、佐剂或媒介物是这样的物质,其可以与本发明的化合物一起施用于患者,且不损害其药理学活性,并且当以足以递送治疗量的该化合物的剂量施用时是无毒的。示例性的常规无毒药学上可接受的赋形剂、佐剂和媒介物包括但不限于与药物施用相容的盐水、溶剂、分散介质、涂料、抗细菌和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。

[1552] 特别是,可以在本发明药物组合物中使用的药学上可接受的赋形剂、佐剂和媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送系统(SEDDS)诸如d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯、在药物剂型中使用的表面活性剂诸如吐温或其他类似的聚合递送基质、血清蛋白诸如人血清白蛋白、缓冲液物质诸如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。环糊精诸如α-、β-和γ-环糊精也可有利地用于增强本文所述的通式化合物的递送。

[1553] 根据选择用来递送本文公开的二价化合物的剂型,可以使用不同的药学上可接受的赋形剂、佐剂和媒介物。在用于口服使用的片剂的情况下,可使用的药学上可接受的赋形剂、佐剂和媒介物包括乳糖和玉米淀粉。通常还添加诸如硬脂酸镁等润滑剂。对于胶囊形式

的口服施用,有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当口服施用水性混悬剂或乳剂时,可将活性成分悬浮或溶解在与乳化剂或悬浮剂组合的油相中。如果需要,可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[1554] 如本文所用,本文公开的二价化合物被定义为包括其药学上可接受的衍生物或前药。“药学上可接受的衍生物”是指本文公开的化合物或药剂的任何药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,例如氨基甲酸盐、酯、磷酸酯、酯的盐或其他衍生物,其在向接受者施用后能够(直接或间接地)提供本文所述的化合物或其活性代谢物或残余物。特别有利的衍生物和前药是当向对象施用本文公开的化合物时,相对于母体种类提高这样的化合物的生物利用度(例如,通过使口服的化合物更易于吸收至血液中)或增强母体化合物向生物区室(例如,脑或淋巴系统)的递送的那些衍生物或前药。优选的前药包括其中增强水溶性或通过肠膜的主动转运的基团被附加到本文所述的通式结构上的衍生物。这样的衍生物是本领域技术人员公认的,无需过多实验。尽管如此,还是参考以下教导:Burger的Medicinal Chemistry and Drug Discovery,第5版,第1卷:Principles and Practice,其以教导这样的衍生物的程度通过引用并入本文。

[1555] 本文公开的二价化合物包括纯对映异构体、对映异构体混合物、纯非对映异构体、非对映异构体混合物、非对异构体外消旋体、非对映异构体外消旋体的混合物和内消旋形式,及其药学上可接受的盐、溶剂复合物、形态学形式或氘化衍生物。单一对映异构体或非对映异构体,即光学活性形式,可通过不对称合成或通过外消旋体的拆分获得。外消旋体的拆分可以例如,通过常规方法来完成,诸如在拆分剂存在下结晶,或使用例如手性高压液相色谱(HPLC)柱的色谱法。此外,化合物包括具有碳-碳双键的化合物的Z型和E型(或顺式和反式)。当本文所述的化合物以各种互变异构形式存在时,术语“化合物”旨在包括化合物的所有互变异构形式。

[1556] 本文公开的二价化合物还包括那些化合物的结晶和无定形形式,包括例如化合物的多晶型物、假多晶型物、溶剂化物(包括水合物)、非溶剂化多晶形物(包括无水化合物)、构象多晶型物和无定形形式及其混合物。除非提及特定的结晶或无定形形式,否则“晶型”、“多晶型物”和“新晶型”可在本文中互换使用,并且意指包括化合物的所有晶型和无定形形式,包括例如多晶型物、假多晶型物、溶剂化物(包括水合物)、非溶剂化多晶形物(包括无水化合物)、构象多晶型物和无定形形式及其混合物。类似地,二价化合物的“药学上可接受的盐”还包括那些化合物的结晶和无定形形式,包括例如药学上可接受的盐的多晶型物、假多晶型物、溶剂化物(包括水合物)、非溶剂化多晶形物(包括无水化合物)、构象多晶型物和无定形形式及其混合物。

[1557] “溶剂化物”通过溶剂和化合物的相互作用而形成。术语“化合物”旨在包括化合物的溶剂化物。类似地,“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的盐的溶剂化物。合适的溶剂化物是药学上可接受的溶剂化剂,诸如水合物,包括一水合物和半水合物。

[1558] 在一些方面,本文公开的药物组合物可包含有效量的一种或多种二价化合物。如本文所用,术语“有效量”和“有效治疗”是指使用一段时间(包括短期或长期施用,以及定期或连续施用)的一种或多种化合物或药物组合物的量或浓度,其在施用范围内有效引起预期的效果或生理结果(例如,细胞生长、细胞增殖或癌症的治疗或预防)。在一些方面,药物组合物可以进一步包含一定量的一种或多种用于治疗癌症的附加化合物、药物或药剂(例

如,常规化疗剂),该量有效引起预期的效果或生理结果(例如,细胞生长、细胞增殖或癌症的治疗或预防)。

[1559] 在一些方面,本文公开的药物组合物可以被配制用于在美国销售、进口到美国或从美国出口。

[1560] 药物组合物的施用

[1561] 本文公开的药物组合物可以被配制或适应于通过任何途径,例如食品和药品管理局(FDA)批准的任何途径施用于对象。示例性方法在FDA数据标准手册(DSM)中描述(可在http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/DataStandardsManualmonograp hs获得)。特别是,药物组合物可以被配制用于并通过口服、肠胃外或透皮递送来施用。如本文所用,术语"肠胃外"包括皮下、皮内、静脉内、肌肉内、腹膜内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或输注技术。

[1562] 例如,本文公开的药物组合物可以例如经局部、直肠、经鼻(例如,通过吸入喷雾或雾化器)、经颊、阴道、皮下(例如,通过注射或通过植入的贮库(implanted reservior))或经眼施用。

[1563] 例如,本发明的药物组合物可以以任何口服可接受的剂型口服施用,包括但不限于胶囊、片剂、乳剂和水性悬浮液、分散体和溶液。

[1564] 例如,本发明的药物组合物可以以用于直肠给药的栓剂的形式施用。可通过将本发明的化合物与合适的非刺激性赋形剂混合来制备这些组合物,该非刺激性赋形剂在室温下为固体但在直肠温度下为液体,因此将会在直肠中融化从而释放活性组分。这样的材料包括但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[1565] 例如,本发明的药物组合物可以通过鼻气雾剂或吸入来施用。这样的组合物根据药物配制领域公知的技术来制备,并可以制备为在盐水中的溶液,使用苄醇或其他合适的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物或其他本领域已知的增溶剂或分散剂。

[1566] 例如,本发明的药物组合物可以通过注射(例如,作为溶液或粉末)来施用。这样的组合物可以根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂(例如,吐温80)和悬浮剂进行配制。无菌可注射制品还可以是无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂是甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,常规使用无菌的不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何柔和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸诸如油酸及其甘油酯衍生物在注射剂的制备中是有用的,天然的药学上可接受的油,例如,橄榄油或蓖麻油,尤其是其聚氧乙基化形式,也是有用的。这些油溶液或悬浮液还可以包含在药学上可接受的剂型诸如乳液和/或悬浮液的配制中常用的长链醇稀释剂或分散剂,或羧甲基纤维素或类似的分散剂。其他常用的表面活性剂诸如吐温、司盘(Spans)或在药学上可接受的固体、液体或其他剂型的制备中常用的其他类似的乳化剂或生物利用度增强剂也可以用于配制目的。

[1567] 在一些方面,本发明的药物组合物的有效剂量可包括但不限于,例如,约0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.25、1.5、

1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2500、5000或10000mg/kg/天,或根据特定药物组合物的要求。

[1568] 当本文公开的药物组合物包括本文所述的二价化合物与一种或多种附加化合物(例如,一种或多种附加化合物、药物或药剂,其用于治疗癌症或其他任何病况或疾病,包括已知与癌症相关或由癌症引起的病况或疾病)的组合时,该二价化合物和附加化合物的剂量水平可以均为单药治疗方案中通常施用的剂量的约1%至100%,更优选约5%至95%。附加药剂可作为多剂量方案的一部分与本发明的化合物分开施用。备选地,这些药剂可以是单一剂型的一部分,在单一组合物中与本发明的化合物混合在一起。

[1569] 在一些方面,本文公开的药物组合物可与施用说明书一起包含在容器、包装或分配器中。

[1570] 治疗方法

[1571] 本文公开的方法预期施用有效量的化合物或组合物以达到期望或陈述的效果。通常,本发明的化合物或组合物将每天施用约1次至约6次,或者备选地或附加地,作为连续输注施用。这样的施用可以用作长期或短期疗法。可与载体材料组合以产生单个剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和具体的施用方式而不同。典型的制品将含有约5%至约95%的活性化合物(w/w)。备选地,这样的制品可含有约20%至约80%的活性化合物。

[1572] 在一些方面,本文提供了用于预防或治疗疾病或病况的本文所述的二价化合物。

[1573] 在一些方面,本文提供了本文所述的二价化合物,其用于治疗或预防有需要的受试者中的本文公开的一种或多种疾病或病况。在某些实施方案中,该疾病或病况是TRK介导的疾病或病况。在某些实施方案中,该疾病或病况是由TRK表达、突变或融合导致的。在某些实施方案中,该疾病或病况包括非小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、浸润性乳腺癌、肺腺癌、子宫癌、肾上腺癌、胰腺癌、卵巢癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、前列腺癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、Spitzoid癌、软组织肉瘤、乳头状甲状腺癌、头颈鳞状细胞癌、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、类乳腺分泌性癌、急性髓样白血病、导管癌、肺神经内分泌瘤、嗜铬细胞瘤和维尔姆斯瘤。在某些实施方案中,该疾病或病况包括癌症、炎性疾病、急性和慢性疼痛、瘙痒症、骨相关疾病、神经变性疾病、感染性疾病和其他疾病,包括但不限于神经母细胞瘤、前列腺癌、胰腺癌、黑素瘤、头颈癌、胃癌、肺癌、肝癌、子宫癌、肾上腺癌、胆道系统癌症、肠癌、结直肠癌、卵巢癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、脑癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、分泌性乳腺癌、分泌型乳腺癌、唾液腺癌、乳头状甲状腺癌、导管癌、成人髓样白血病、急性髓样白血病、大细胞神经内分泌肿瘤、肺神经内分泌瘤、肉瘤、嗜铬细胞瘤、纤维肉瘤、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、恶性纤维组织细胞瘤、胚胎型横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、神经纤维肉瘤、中枢神经系统赘生物、骨肉瘤、滑膜肉瘤、脂肪肉瘤、软组织腺泡状肉瘤、Spitzoid癌、维尔姆斯瘤、淋巴瘤(例如,包括霍奇金淋巴瘤、淋巴浆细胞样淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、粘膜相关淋巴样组织淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B-谱系大细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和T细胞间变性大细胞淋巴瘤)、炎性肺病(例如哮喘)、炎性肠病(例如溃疡性结肠炎、克罗恩病)、炎性皮肤病(例如特应性皮炎、湿疹和银屑病)、间质性膀胱炎、鼻炎、急性疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、手术疼痛、炎性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、骨关节炎疼痛、慢性腰痛、骨质疏松症腰痛、骨折疼痛、类风湿关节炎疼痛、带状疱疹后疼痛、糖尿病神

经病变疼痛、纤维肌痛、胰腺炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、子宫内膜异位症疼痛、肠易激综合征疼痛、偏头痛、牙髓炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、膀胱疼痛综合征、中枢疼痛综合征、术后疼痛综合征、骨和关节疼痛、反复性运动疼痛、牙痛、肌筋膜痛、围手术期疼痛、痛经、肌筋膜痛、心绞痛、头痛、原发性痛觉过敏、继发性痛觉过敏、原发性异常性疼痛、继发性异常性疼痛、其他由中枢致敏引起的疼痛、全身性皮肤瘙痒症、局部性皮肤瘙痒症、老年皮肤瘙痒症、妊娠瘙痒症、肛门瘙痒症、外阴瘙痒症、转移性骨病、治疗诱导的骨丢失、骨质疏松症、类风湿关节炎、骨转移、强直性脊柱炎、佩吉特病、牙周病、溶骨性疾病、多发性硬化、帕金森病、阿尔茨海默病、Chagas病、恶病质、厌食症、脱髓鞘病和髓鞘形成障碍。在某些实施方案中，该疾病或病况是复发性疾病。在某些实施方案中，该疾病或病况是复发性癌症。在某些实施方案中，该疾病或病况对于一种或多种既往治疗是难治性的。一些实施方案包括治疗任何这些癌症的方法，包括向有需要的对象施用本文所述的化合物。对象可以是脊椎动物对象。对象可以是哺乳动物，诸如人。可以用本文所述的化合物治疗的TRK介导的癌症的示例包括结肠癌。可以用本文所述的化合物治疗的TRK介导的癌症的示例包括淋巴瘤。淋巴瘤的示例包括间变性淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤。

[1574] 在一些方面，本文提供了二价化合物在制备用于预防或治疗一种或多种本文公开的疾病或病况的药物中的用途。

[1575] 在一些方面，公开的方法包括向需要这样的治疗或已经确定即将需要这样的治疗的对象(例如，哺乳动物对象，例如人类对象)施用治疗有效量的一种或多种本文所述的化合物或组合物。在一些方面，公开的方法包括选择对象并向该对象施用有效量的一种或多种本文所述的化合物或组合物，并且任选地根据预防或治疗癌症的需要重复施用。

[1576] 在一些方面，对象的选择可包括从对象(例如，候选对象)获得样品，并测试该样品以表明该对象适合选择。在一些方面，例如，可由卫生保健专业人员将对象确认或确定为曾经患有病况或疾病，具有升高的患病况或疾病的风险，或患有病况或疾病。在一些方面，合适的对象包括例如这样的对象，其患有病况或疾病，或者曾患有病况或疾病但已解决该疾病或其方面，表现出疾病的症状减轻(例如，相对于患有相同病况或疾病的其他对象(例如，大多数对象))，或者在病况或疾病下存活延长的时间(例如，相对于患有相同病况或疾病的其他对象(例如，大多数对象))，例如，在无症状状态下(例如，相对于患有相同病况或疾病的其他对象(例如，大多数对象))。在一些方面，可以根据患者记录、家族史或检测阳性免疫应答的指征来确定表现出针对病况或疾病的阳性免疫应答。在一些方面，在对象选择中可以包括多方。例如，第一方可以从候选对象获取样品，而第二方可以检测该样品。在一些方面，可以由医疗从业人员(例如，全科医生)选择或推荐对象。在一些方面，对象选择可包括从选定的对象获取样品，并储存该样品或在本文公开的方法中使用。样品可以包括例如细胞或细胞群体。

[1577] 在一些方面，治疗方法可包括如预防或治疗本文公开的疾病或病况(例如，TRK介导的疾病)所需地单次施用、多次施用和重复施用本文公开的一种或多种化合物。在一些方面，治疗方法可包括在治疗前、治疗期间或治疗后评估对象的疾病水平。在一些方面，治疗可以持续直到检测到对象的疾病水平下降。治疗或施用可减少肿瘤生长。治疗或施用可减少肿瘤大小。癌症的治疗可包括抑制癌症生长或发展。

[1578] 如本文所用，术语“对象”是指任何动物。在一些情况下，该对象是哺乳动物。在一

些情况下,如本文所用,术语“对象”是指人(例如,男性、女性或儿童)。

[1579] 如本文所用,术语“施用”或“给药”是指植入、摄取、注射、吸入或以其他方式吸收化合物或组合物,无论其形式如何。例如,本文公开的方法包括施用有效量的化合物或组合物以达到期望或陈述的效果。

[1580] 如本文所用的术语“治疗”或“处理”是指部分或完全缓解、抑制、改善或减轻对象所患的疾病或病况。这表示使疾病或病症(例如,癌症)的一种或多种症状得到改善或以其他方式有益地改变的任何方式。如本文所用,特定病症(例如,癌症)的症状的改善是指可以归因于本发明二价化合物、组合物和方法的治疗或与该治疗相关的任何减轻,无论是永久的还是暂时的,持续的还是短暂的。在一些实施方案中,治疗可以促进或导致,例如,(例如,对象中的)肿瘤细胞数相对于治疗前的肿瘤细胞数的减少;(例如,对象中的)肿瘤细胞的活力(例如,平均活力)相对于治疗前的肿瘤细胞活力的降低;肿瘤细胞的生长速度的降低;局部或远端肿瘤转移速度的降低;或对象中与一种或多种肿瘤相关的一种或多种症状相对于对象在治疗前的症状的减少。

[1581] 如本文所用,术语“预防”和“防止”是指对象中疾病的发生减少或引起疾病或其相关症状的风险降低。预防可以是完全的,例如,对象中完全没有疾病或病理性细胞。预防也可以是部分的,例如,对象中的疾病或病理性细胞与未使用本发明的情况相比更少发生、更晚发生或发展更为缓慢。在某些实施方案中,对象患上一种或多种TRK介导的疾病的风险升高。可用二价化合物治疗的示例性TRK介导的疾病包括,例如,非小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、浸润性乳腺癌、肺腺癌、子宫癌、肾上腺癌、胰腺癌、卵巢癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、前列腺癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、spitzoid癌、软组织肉瘤、乳头状甲状腺癌、头颈鳞状细胞癌、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、类乳腺分泌性癌、急性髓样白血病、导管癌、肺神经内分泌瘤、嗜铬细胞瘤和维尔姆斯瘤。可用二价化合物治疗的示例性TRK介导的疾病包括,例如,癌症、炎性疾病、急性和慢性疼痛、瘙痒症、骨相关疾病、神经变性疾病、感染性疾病和其他疾病,包括但不限于神经母细胞瘤、前列腺癌、胰腺癌、黑素瘤、头颈癌、胃癌、肺癌、肝癌、子宫癌、肾上腺癌、胆道系统癌症、肠癌、结直肠癌、卵巢癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、脑癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、分泌性乳腺癌、分泌型乳腺癌、唾液腺癌、乳头状甲状腺癌、导管癌、成人髓样白血病、急性髓样白血病、大细胞神经内分泌肿瘤、肺神经内分泌瘤、肉瘤、嗜铬细胞瘤、纤维肉瘤、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、恶性纤维组织细胞瘤、胚胎型横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、神经纤维肉瘤、中枢神经系统赘生物、骨肉瘤、滑膜肉瘤、脂肪肉瘤、软组织腺泡状肉瘤、Spitzoid癌、维尔姆斯瘤、淋巴瘤(例如,包括霍奇金淋巴瘤、淋巴浆细胞样淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B-谱系大细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和T细胞间变性大细胞淋巴瘤)、炎性肺病(例如,哮喘)、炎性肠病(例如,溃疡性结肠炎、克罗恩病)、炎性皮肤病(例如,特应性皮炎、湿疹和银屑病)、间质性膀胱炎、鼻炎、急性疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、手术疼痛、炎性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、骨关节炎疼痛、慢性腰痛、骨质疏松症腰痛、骨折疼痛、类风湿关节炎疼痛、带状疱疹后疼痛、糖尿病神经病变疼痛、纤维肌痛、胰腺炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、子宫内膜异位症疼痛、肠易激综合征疼痛、偏头痛、牙髓炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、膀胱疼痛综合征、中枢疼痛综合征、术后疼痛综合征、骨和关节疼痛、反复性运动

疼痛、牙痛、肌筋膜疼痛、围手术期疼痛、痛经、肌筋膜疼痛、心绞痛、头痛、原发性痛觉过敏、继发性痛觉过敏、原发性异常性疼痛、继发性异常性疼痛、其他由中枢致敏引起的疼痛、全身性皮肤瘙痒症、局部性皮肤瘙痒症、老年皮肤瘙痒症、妊娠瘙痒症、肛门瘙痒症、外阴瘙痒症、转移性骨病、治疗诱导的骨丢失、骨质疏松症、类风湿关节炎、骨转移、强直性脊柱炎、佩吉特病、牙周病、溶骨性疾病、多发性硬化、帕金森病、阿尔茨海默病、Chagas病、恶病质、厌食症、脱髓鞘病和髓鞘形成障碍。

[1582] 针对任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性、年龄、体重、总体健康状态、性别、饮食、给药时间、排泄率、药物组合、疾病、病况或症状的严重程度和病程、患者对疾病、病况或症状的倾向以及主治医师的判断。

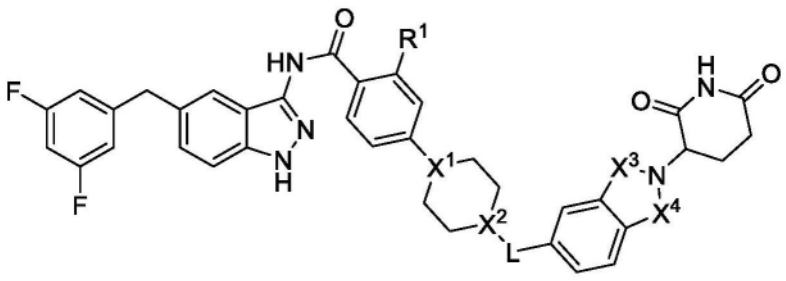
[1583] 可以通过一次或多次给药、施用或剂量来施用有效量。治疗化合物的治疗有效量(即有效剂量)取决于所选的治疗化合物。此外,用治疗有效量的本文所述化合物或组合物治疗对象可包括单一治疗或一系列治疗。例如,可以至少一次施用有效量。可以从每天一次或多次到每周一次或多次施用组合物;包括每隔一天一次。熟练技术人员应当理解,某些因素可以影响有效治疗对象所需的剂量和时机,包括但不限于疾病或病症的严重程度、既往治疗、对象的一般健康或年龄以及存在的其他疾病。

[1584] 施用后,可以评价对象以检测、评估或确定其疾病水平。在一些情况下,可继续治疗,直到检测到对象的疾病水平改变(例如,降低)。在患者的状况得到改善(例如,对象的疾病水平发生改变(例如,降低))后,必要时可以施用维持剂量的本文公开的化合物或组合物。随后,例如根据症状,可将给药剂量或频率或这两者降低至改善的状况得以保持的水平。然而,在疾病症状有任何复发时,患者可能需要长期的间歇性治疗。

[1585] 本公开内容还通过以下实施例进行描述和演示。然而,在说明书中任何地方使用这些和其他实施例仅是说明性的,而绝非限制本发明或任何例示的术语的范围和含义。同样,本发明不限于本文所述的任何特定的优选实施方案或方面。实际上,本领域技术人员在阅读本说明书后可能会明白许多修改和变化,并且可以在精神或范围上不背离本发明的情况下进行这样的变化。因此,本发明仅受所附权利要求书的条目以及这些权利要求的等同方案的整个范围的限制。

[1586] 本发明提供了包括但不限于以下实施方式:

[1587] 1.式I的化合物:

[1588] 

式 I,

[1589] 或其药学上可接受的盐,其中

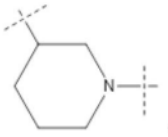
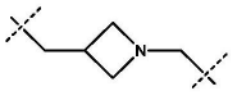
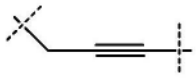
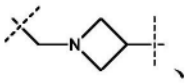
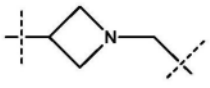
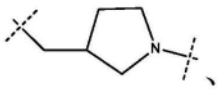
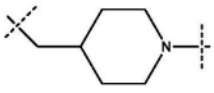
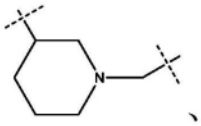
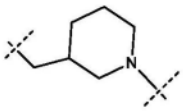
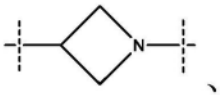
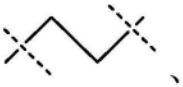
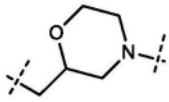
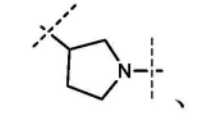
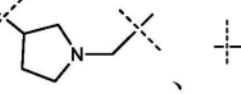
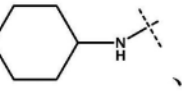
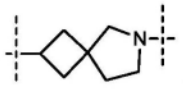
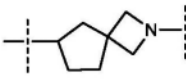
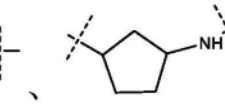
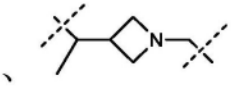
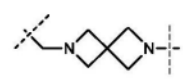
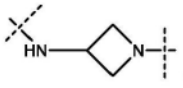
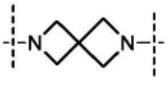
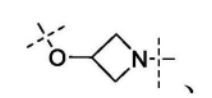
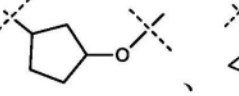
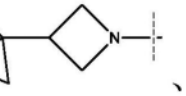
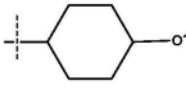
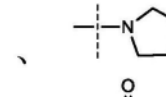
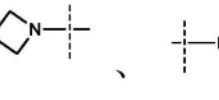
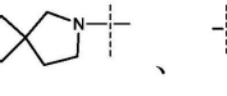
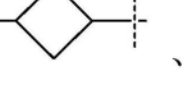
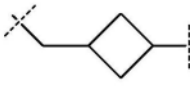
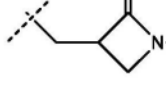
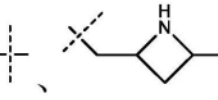
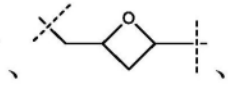
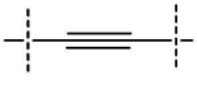
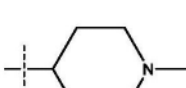
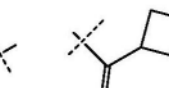
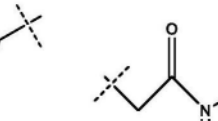
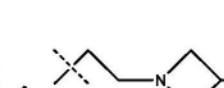
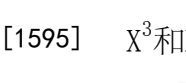
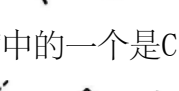
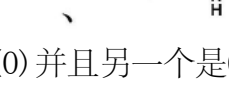
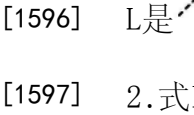
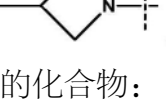
[1590] $X^1$和$X^2$独立地选自CH和N;

[1591] $X^3$和$X^4$独立地选自C(O)和$CR^4R^5$;

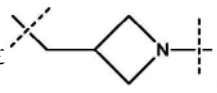
[1592] $R^1$选自H、-$NR^2R^3$、卤素、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的

$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基和任选取代的$C_{1-6}$烷氧基；

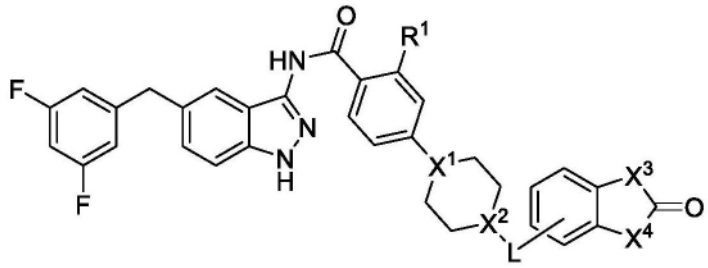
[1593] $R^2$、$R^3$、$R^4$和$R^5$独立地选自H、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基和任选取代的$C_{1-6}$烷氧基；并且

[1594] L选自键、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、  、  、、、、、、、、、、、、、、、、  、、、、、和；或

[1595] $X^3$和$X^4$中的一个是C(O)并且另一个是$CR^4R^5$；并且

[1596] L是  。

[1597] 2.式Ia的化合物：

[1598] 

[1599] 式 Ia,

[1600] 或其药学上可接受的盐,其中

[1601] $X^1$和$X^2$独立地选自CH和N;

[1602] $X^3$和$X^4$独立地选自C(O)、$CR^4R^5$和$NR^6$;

[1603] $R^1$选自H、$-NR^2R^3$、卤素、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_1-C_6$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基和任选取代的$C_{1-6}$烷氧基;

[1604] $R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$独立地选自H、卤素、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_1-C_6$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基、任选取代的$C_{1-6}$烷氧基和任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基;

[1605] L选自键、R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^7$)R"、R'C(S)N($R^7$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^7$)R"、R'N($R^7$)R"、R"N($R^7$)COR"、R'N($R^7$)CON($R^8$)R"、R'N($R^7$)C(S)R"、任选取代的$C_1-C_8$亚烷基、任选取代的$C_1-C_6$杂亚烷基、任选取代的$C_2-C_8$亚烯基、任选取代的$C_2-C_8$亚炔基、任选取代的$C_1-C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$烷氧基$C_1-C_8$亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$烷基氨基$C_1-C_8$亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$氨基亚烷基、任选取代的$C_4-C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5-C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5-C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

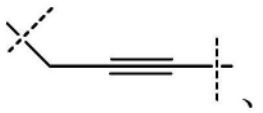
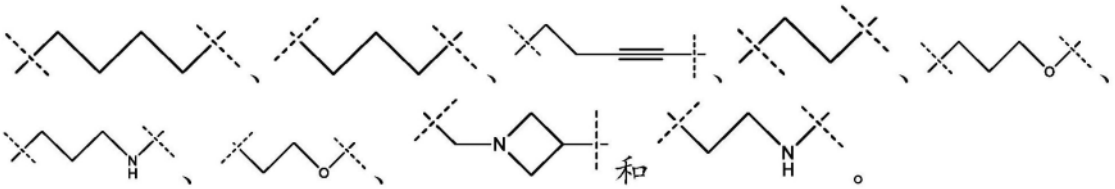
[1606] 其中L任选地与$X^3$或$X^4$附接;

[1607] R'和R"独立地选自空、任选取代的$C_1-C_8$亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2-C_8$亚烯基、任选取代的$C_2-C_8$亚炔基、任选取代的$C_1-C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$氨基亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$烷氧基$C_1-C_8$亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$烷基氨基$C_1-C_8$亚烷基、任选取代的$C_1-C_8$卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4-C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5-C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5-C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;并且

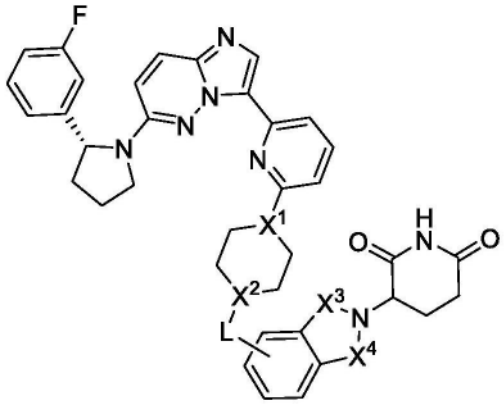
[1608] $R^7$和$R^8$独立地选自氢、任选取代的$C_1-C_8$烷基、任选取代的$C_1-C_8$杂烷基、任选取代的$C_1-C_8$杂烷基、任选取代的$C_1-C_8$烷氧基、任选取代的$C_2-C_8$烯基、任选取代的$C_2-C_8$炔基、任选取代的$C_1-C_8$烷氧基-$C_1-C_8$烷基、任选取代的$C_1-C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1-C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1-C_8$氨基烷基、任选取代的$C_1-C_8$烷基氨基$C_1-C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选

取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

[1609] R’和R”、$R^7$和$R^8$、R’和$R^7$、R’和$R^8$、R”和$R^7$或者R”和$R^8$与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环。

[1610] 3.根据实施方式所述的化合物2,其中L选自  、  和。

[1611] 4.式II的化合物:

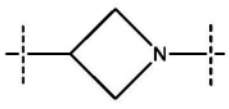
[1612] 

式 II,

[1613] 或其药学上可接受的盐,其中

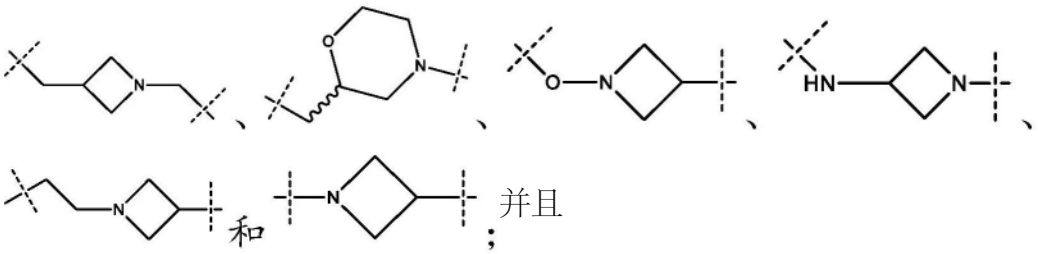
[1614] $X^1$和$X^2$独立地选自CH和N;

[1615] $X^3$和$X^4$中的一个是C(O)并且另一个是$CR^1R^2$;并且

[1616] L选自  和  ;或

[1617] $X^3$和$X^4$各自为C(O);并且

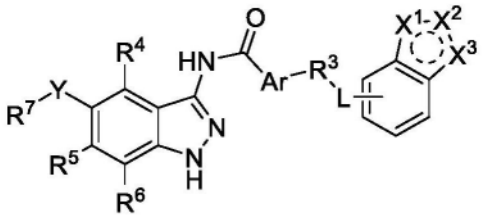
[1618] L选自



;并且

[1619] $R^1$和$R^2$独立地选自H、卤素、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基和任选取代的$C_{1-6}$烷氧基。

[1620] 5.式III的化合物:

[1621] 

式 III,

[1622] 或其药学上可接受的盐,其中

[1623] $X^1$和$X^3$独立地选自$CR^1$、$CR^1R^2$、O、N和$NR^1$;

[1624] $X^2$选自N、CO和CH;

[1625] Y选自O、$NR^8$和$CR^8R^9$;

[1626] Ar选自$C_{6-10}$芳基和5元至10元杂芳基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^{17}$、$SR^{17}$、$NR^{18}R^{19}$、$COR^{17}$、$CO_2R^{17}$、$CONR^{18}R^{19}$、$SOR^{17}$、$SO_2R^{17}$、$SO_2NR^{18}R^{19}$、$NR^{17}COR^{19}$、$NR^{17}C(O)NR^{18}R^{19}$、$NR^{18}SOR^{17}$、$NR^{18}SO_2R^{17}$、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{1-8}$烷基氨基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、-O-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、-NH-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的3元至10元杂环基、-O-(任选取代的3元至10元杂环基)、-NH-(任选取代的3元至10元杂环基)、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基;

[1627] L选自键、R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^{21}$)R"、R'C(S)N($R^{21}$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^{21}$)R"、R'N($R^{21}$)R"、R"N($R^{21}$)COR"、R'N($R^{21}$)CON($R^{22}$)R"、R'N($R^{21}$)C(S)R"、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基亚烷基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1628] 其中L任选地与$X^1$或$X^3$附接;

[1629] R'和R"独立地选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1630] $R^1$和$R^2$在每次出现时独立地选自H、卤素、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基、任选取代的$C_{1-6}$烷氧基和任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基;

[1631] $R^3$选自键、-$OR^{14}$-、-$SR^{14}$-、-$N(R^{15})R^{14}$-、-$COR^{14}$-、-$CO_2R^{14}$-、-$CON(R^{15})R^{14}$-、-$SOR^{14}$-、-$SO_2R^{14}$-、-$SO_2N(R^{15})R^{14}$-、-$N(R^{16})COR^{14}$-、-$N(R^{16})CON(R^{15})R^{14}$-、$N(R^{16})SOR^{14}$-、-$N(R^{16})SO_2R^{14}$-、任选取代的$C_{1-8}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂亚烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；

[1632] $R^4$、$R^5$和$R^6$独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^{10}$、$SR^{11}$、$NR^{12}R^{13}$、$COR^{10}$、$CO_2R^{10}$、$C(O)NR^{12}R^{13}$、$SOR^{10}$、$SO_2R^{10}$、$SO_2NR^{12}R^{13}$、$NR^{10}C(O)R^{13}$、$NR^{10}C(O)NR^{12}R^{13}$、$NR^{10}SOR^{13}$、$NR^{10}SO_2R^{13}$、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基和任选取代的3元至10元杂环基；

[1633] $R^7$选自任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；

[1634] $R^8$和$R^9$独立地选自氢、卤素、OH、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、-O-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的$C_{1-8}$烷基氨基、-NH-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)和任选取代的3元至10元杂环基；或

[1635] $R^8$和$R^9$与它们所连接的原子一起形成任选取代的$C_{3-10}$碳环基或任选取代的3元至10元杂环基；

[1636] $R^{10}$、$R^{11}$、$R^{12}$和$R^{13}$独立地选自氢、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；或

[1637] $R^{12}$和$R^{13}$与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至10元杂环基；

[1638] $R^{14}$选自空、任选取代的$C_{1-8}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂亚烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、-O-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的$C_{1-8}$烷基氨基、-NH-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；

[1639] $R^{15}$和$R^{16}$独立地选自氢、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；或

[1640] $R^{14}$和$R^{15}$与它们所连接的原子一起任选形成任选取代的$C_{3-10}$碳环基或任选取代的3元至10元杂环基；

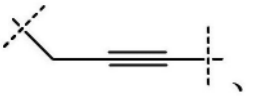
[1641] $R^{17}$、$R^{18}$和$R^{19}$独立地选自氢、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、-O-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；或

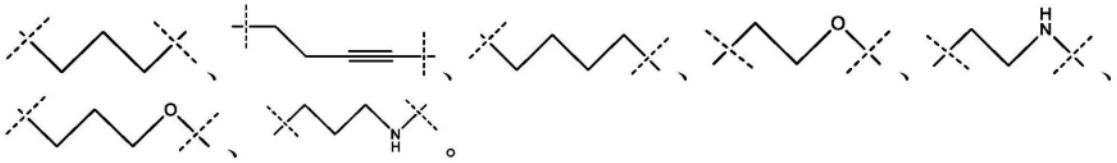
[1642] $R^{18}$和$R^{19}$与它们所连接的原子一起形成任选取代的$C_{3-10}$碳环基或任选取代的3元至10元杂环基；并且

[1643] $R^{21}$和$R^{22}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代

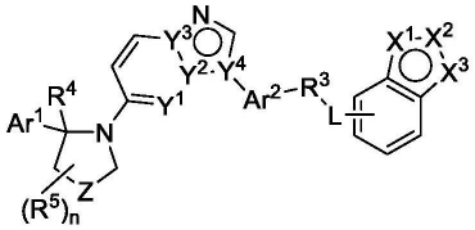
的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

[1644] R'和R"、$R^{21}$和$R^{22}$、R'和$R^{21}$、R'和$R^{22}$、R"和$R^{21}$或者R"和$R^{22}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元碳环基或3-20元杂环基。

[1645] 6.根据实施方式5所述的化合物,其中L选自  、



[1646] 7.式IV的化合物:

[1647] 

式IV,

[1648] 或其药学上可接受的盐,其中

[1649] $X^1$和$X^3$独立地选自$CR^1$、N和$NR^1$;

[1650] $X^2$选自N和CH;

[1651] $Y^1$独立地选自N和$CR^6$;

[1652] $Y^2$、$Y^3$和$Y^4$独立地选自N和C,条件是$Y^2$、$Y^3$和$Y^4$中仅一个是N;

[1653] Z选自空、键、$C(R^5)_2$、$C(R^5)_2C(R^5)_2$、CO、$C(R^5)_2CO$、$CONR^5$、$C(R^5)_2O$、$C(R^5)_2NR^5$和$CH_2NR^5$;

[1654] $Ar^1$和$Ar^2$独立地选自$C_{6-10}$芳基和5元至10元杂芳基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、CN、$NO_2$、$OR^{10}$、$SR^{10}$、$NR^{11}R^{12}$、$COR^{10}$、$CO_2R^{10}$、$CONR^{11}R^{12}$、$SOR^{10}$、$SO_2R^{10}$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}SOR^{12}$、$NR^{10}SO_2R^{12}$、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{2-8}$烯基、任选取代的$C_{2-8}$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$卤代烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基;

[1655] L选自键、R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^{13}$)R"、R'C(S)N($R^{13}$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^{13}$)R"、R'N($R^{13}$)R"、R"N($R^{13}$)COR"、R'N($R^{13}$)CON($R^{14}$)R"、R'N($R^{13}$)C(S)R"、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基亚烷基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、

任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1656] 其中L任选地与$X^1$或$X^3$附接；

[1657] R'和R"独立地选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1658] $R^1$在每次出现时选自H、卤素、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的5元至10元杂芳基、任选取代的$C_{1-6}$杂烷基、任选取代的$C_{1-6}$卤代烷基、任选取代的$C_{1-6}$烷氧基和任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基；

[1659] $R^3$选自键、$-OR^7-$、$-SR^7-$、$-N(R^8)R^7-$、$-COR^7-$、$-CO_2R^7-$、$-CON(R^8)R^7-$、$-SOR^7-$、$-SO_2R^7-$、$-SO_2N(R^8)R^7-$、$-N(R^9)COR^7-$、$-N(R^9)CON(R^8)R^7-$、$N(R^9)SOR^7-$、$-N(R^9)SO_2R^7-$、任选取代的$C_{1-8}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂亚烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；

[1660] $R^4$和$R^5$在每次出现时独立地选自氢、卤素、OH、$NH_2$、CN、$NO_2$、任选取代的$C_{1-4}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$杂烷基、任选取代的$C_{1-4}$烷氧基、任选取代的$C_{1-4}$杂烷基、任选取代的$C_{1-4}$卤代烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、-O-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、-NH-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)和任选取代的3元至10元杂环基；

[1661] $R^6$选自氢、卤素、CN、$NO_2$、任选取代的$C_{1-6}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基和任选取代的3元至10元杂环基；

[1662] $R^7$选自空、任选取代的$C_{1-8}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂亚烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、-O-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的$C_{1-8}$烷基氨基、-NH-(任选取代的$C_{3-10}$碳环基)、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；

[1663] $R^8$和$R^9$独立地选自氢、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_{1-8}$杂烷基、任选取代的$C_{1-8}$烷氧基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基；或

[1664] $R^7$和$R^8$与它们所连接的原子一起任选形成任选取代的$C_{3-10}$碳环基或任选取代的3元至10元杂环基；

[1665] $R^{10}$、$R^{11}$和$R^{12}$独立地选自氢、任选取代的$C_{1-8}$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_{2-8}$烯基、任选取代的$C_{2-8}$炔基、任选取代的$C_{3-10}$碳环基、任选取代的3元至10元杂环基、

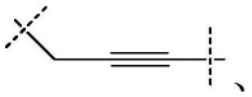
任选取代的$C_{6-10}$芳基和任选取代的5元至10元杂芳基;或

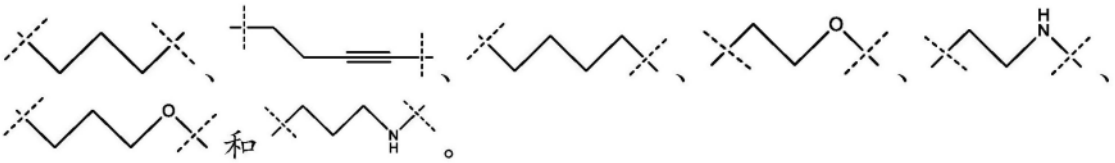
[1666] $R^{11}$和$R^{12}$与它们所连接的原子一起形成任选取代的$C_3$-$C_{10}$碳环基或任选取代的3元至10元杂环基;

[1667] $R^{13}$和$R^{14}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$氨基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

[1668] R'和R"、$R^{13}$和$R^{14}$、R'和$R^{13}$、R'和$R^{14}$、R"和$R^{13}$、R"和$R^{14}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元碳环基或3-20元杂环基环;并且

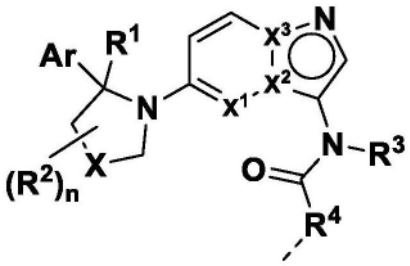
[1669] n为0、1、2、3或4。

[1670] 8.根据实施方式7所述的化合物,其中L选自  、




。

[1671] 9.一种包含通过连接体与降解标签缀合的原肌球蛋白受体激酶(TRK)配体的二价化合物,或其药学上可接受的盐或类似物,其中所述TRK配体包含式3A的部分:

[1672] 


式3A,

[1673] 其中

[1674] $X^1$选自CR'和N;

[1675] R'选自氢、卤素、CN、$NO_2$和任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、$C_3$-$C_6$碳环基或3-6元杂环基;

[1676] $X^2$和$X^3$选自C或N,条件是$X^2$和$X^3$中仅一个是N;

[1677] X选自空、键、$C(R^2)_2$、$C(R^2)_2C(R^2)_2$、CO、$C(R^2)_2CO$、$NR^2CO$、$OC(R^2)_2$和$NR^2C(R^2)_2$;

[1678] $R^1$和每个$R^2$独立地选自氢、卤素、OH、$NH_2$、CN、$NO_2$、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_6$环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基;

[1679] n为1至4;

[1680] $R^3$选自氢、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$羟基烷基和

任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基$C_1$-$C_6$烷基；

[1681] $R^4$直接或通过$R^5$连接到所述二价化合物的连接体部分；

[1682] $R^4$和$R^5$独立地选自空、-$OR^6$-、-$SR^6$-、-$N(R^7)R^6$-、-$COR^6$-、-$CO_2R^6$-、-$CON(R^7)R^6$-、-$SOR^6$-、-$SO_2R^6$-、-$SO_2N(R^7)R^6$-、-$NR^8COR^6$-、-$N(R^8)C(O)N(R^7)R^6$-、-$NR^8SOR^6$-、-$NR^8SO_2R^6$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1683] $R^6$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1684] $R^7$和$R^8$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或

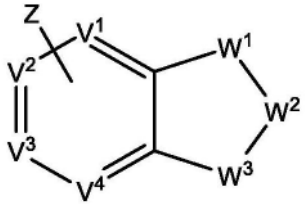
[1685] $R^6$和$R^7$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环；

[1686] Ar选自芳基和杂芳基，其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自卤素、CN、$NO_2$、$OR^{10}$、$SR^{10}$、$NR^{11}R^{12}$、$COR^{10}$、$CO_2R^{10}$、$CONR^{11}R^{12}$、$SOR^{10}$、$SO_2R^{10}$、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{10}SOR^{12}$、$NR^{10}SO_2R^{12}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1687] $R^{10}$、$R^{11}$和$R^{12}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或

[1688] $R^{11}$和$R^{12}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环；

[1689] 所述降解标签是式11的部分，其通过Z或$V^1$、$V^2$、$V^3$、$V^4$、$W^1$、$W^2$和$W^3$中的任一个连接到所述连接体：

[1690] 


式 11

[1691] 其中

[1692] $V^1$、$V^2$、$V^3$和$V^4$各自独立地选自$CR^{2'}$和N；

[1693] $W^1$、$W^2$和$W^3$各自独立地选自CO、O、$CR^{3'}R^{4'}$和$NR^{5'}$，其中$R^{5'}$选自氢、卤素、氰基、硝基、

任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基和任选被$R^{1'}$取代的2,6-二氧代哌啶-3-基,条件是没有两个相邻的CO基团;

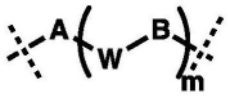
[1694] Z选自空、CO、$CR^{3'}R^{4'}$、$NR^{3'}$、O、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚烯基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚炔基、任选取代的3-7元碳环基和任选取代的3-7元杂环基;

[1695] $R^{1'}$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;

[1696] $R^{2'}$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;并且

[1697] $R^{3'}$和$R^{4'}$在每次出现时独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3元至6元碳环基和任选取代的3元至6元杂环基;或$R^{3'}$和$R^{4'}$与它们所连接的原子一起形成3-8元碳环基或杂环基环;并且

[1698] 其中所述连接体是式9的部分:

[1699] 


式9

[1700] 其中

[1701] A和B在每次出现时独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^{1"}$)R"、R'C(S)N($R^{1"}$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^{1"}$)R"、R'N($R^{1"}$)R"、R"N($R^{1"}$)COR"、R"N($R^{1"}$)CON($R^{2"}$)R"、R'N($R^{1"}$)C(S)R"、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基;

[1702] 每个W独立地选自空、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1703] R'和R"独立地选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基;

[1704] $R^{1"}$和$R^{2"}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;并且

[1705] m为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。

[1706] 10.根据实施方式9所述的二价化合物,其中

[1707] X选自键、$CH_2$、$CH_2CH_2$、CO、$CH_2CO$、CONH、$CON(CH_3)$、$CH_2O$、$CH_2NH$和$CH_2N(CH_3)$。

[1708] 11.根据实施方式9至10中任一项所述的二价化合物,其中

[1709] $R^1$和$R^2$在每次出现时独立地选自氢、F、Cl、OH、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_4$烷基氨基、任选取代的$C_1$-$C_4$卤代烷基、任选取代的$C_3$-$C_6$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_6$环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基。

[1710] 12.根据实施方式11所述的二价化合物,其中

[1711] $R^1$和$R^2$在每次出现时独立地选自氢、F、Cl、$CH_3$、$CF_3$和环丙基。

[1712] 13.根据权利要求9至12中任一项所述的二价化合物,其中

[1713] Ar选自任选取代的$C_6$-$C_{10}$芳基和任选取代的$C_5$-$C_{10}$杂芳基。

[1714] 14.根据实施方式13所述的二价化合物,其中

[1715] Ar选自3-氟苯基、3,5-二氟苯基和2,5-二氟苯基。

[1716] 15.根据实施方式9至14中任一项所述的二价化合物,其中

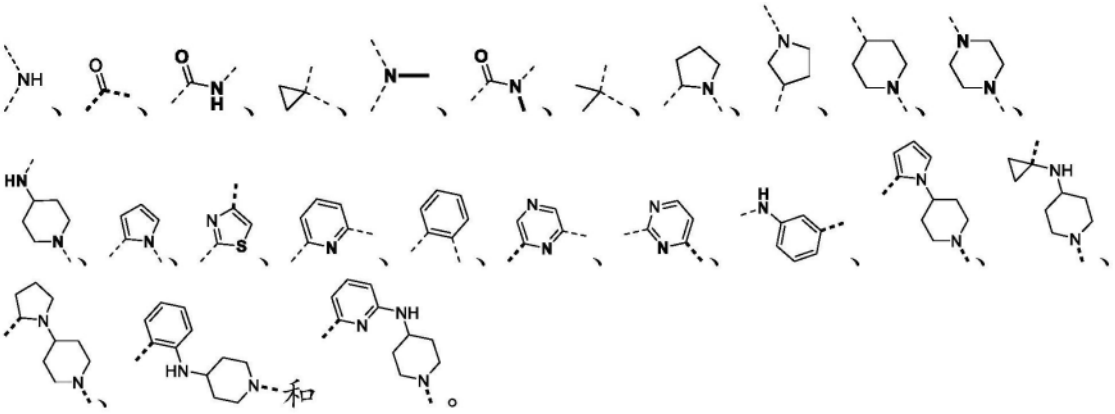
[1717] $R^4$通过$R^5$连接到所述二价化合物的所述连接体部分。

[1718] 16.根据实施方式9至14中任一项所述的二价化合物,其中

[1719] $R^4$直接连接到所述二价化合物的所述连接体部分。

[1720] 17.根据实施方式15至16中任一项所述的二价化合物,其中

[1721] $R^4$选自




[1722] 18.根据实施方式9至17中任一项所述的二价化合物,其中

[1723] $X^1$为N;

[1724] $X^2$为N;

[1725] $X^3$为C;

[1726] X为$CH_2$;并且

[1727] Ar为3-氟苯基。

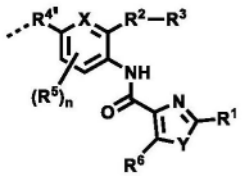
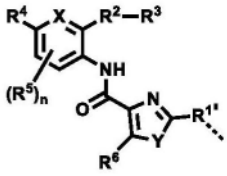
[1728] 19.根据实施方式9至14中任一项所述的二价化合物,其中

[1729] $R^3$选自氢、$CH_3$、$CH_2CH_3$、丙基、异丙基、环丙基、$CH_2F$、$CHF_2$和$CF_3$。

[1730] 20.根据实施方式9至14中任一项所述的二价化合物,其中

[1731] $R^3$选自氢、$CH_3$、$CH_2CH_3$、丙基、异丙基、环丙基、$CH_2F$、$CHF_2$和$CF_3$;并且Ar选自任选取代的$C_6$-$C_{10}$芳基和任选取代的$C_5$-$C_{10}$杂芳基。

[1732] 21.一种包含通过连接体与降解标签缀合的原肌球蛋白受体激酶(TRK)配体的二价化合物,或其药学上可接受的盐或类似物,其中所述TRK配体包含式12-1或式12-2的部分:

[1733]  

式 12-1， 式 12-2，

[1734] 其中

[1735] X选自$CR^5$和N；

[1736] Y选自O、S和$NR^6$；

[1737] $R^1$、$R^3$和$R^4$独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、$OR^7$、$SR^7$、$NR^8R^9$、$COR^7$、$-CO_2R^7$、$CONR^8R^9$、$SOR^7$、$SO_2R^7$、$SO_2NR^8R^9$、$NR^{10}COR^9$、$NR^{10}C(O)NR^8R^9$、$NR^{10}SOR^9$、$NR^{10}SO_2R^9$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基-O、任选取代的3-8元碳环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、和任选取代的3-8元杂环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1738] $R^7$、$R^8$、$R^9$和$R^{10}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基-O、任选取代的3-8元碳环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、和任选取代的3-8元杂环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或

[1739] $R^8$和$R^9$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环；

[1740] $R^{1'}$、$R^2$和$R^{4'}$独立地选自空、$-OR^{11}-$、$-SR^{11}-$、$-NR^{12}R^{11}-$、$-COR^{11}-$、$-CO_2R^{11}-$、$-CON(R^{12})R^{11}-$、$-SOR^{11}-$、$-SO_2R^{11}-$、$-SO_2N(R^{12})R^{11}-$、$-NR^{13}COR^{11}-$、$-NR^{13}C(O)N(R^{12})R^{11}-$、$-NR^{13}SOR^{11}-$、$-NR^{13}SO_2R^{11}-$、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基-O、任选取代的3-8元碳环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、和任选取代的3-8元杂环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1741] $R^{11}$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基-O-、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

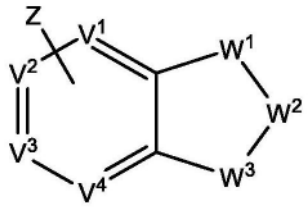
[1742] $R^{12}$和$R^{13}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

[1743] $R^{11}$和$R^{12}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环;

[1744] $R^5$和$R^6$在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基和任选取代的$C_3$-$C_8$杂环基;并且

[1745] n选自0、1和2;

[1746] 所述降解标签是式11的部分,其通过Z或$V^1$、$V^2$、$V^3$、$V^4$、$W^1$、$W^2$和$W^3$中的任一个连接到所述连接体:

[1747] 


式 11

[1748] 其中

[1749] $V^1$、$V^2$、$V^3$和$V^4$各自独立地选自$CR^{2'}$和N;

[1750] $W^1$、$W^2$和$W^3$各自独立地选自CO、O、$CR^{3'}R^{4'}$和$NR^{5'}$,其中$R^{5'}$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基和被$R^{1'}$任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基,条件是没有两个相邻的CO基团;

[1751] Z选自空、CO、$CR^{3'}R^{4'}$、$NR^{3'}$、O、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚烯基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚炔基、任选取代的3-7元碳环基和任选取代的3-7元杂环基;

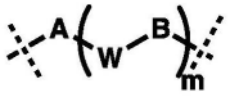
[1752] $R^{1'}$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;

[1753] $R^{2'}$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;并且

[1754] $R^{3'}$和$R^{4'}$在每次出现时独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3元至6元碳环基和任选取代的3元至6元杂环基;或

[1755] $R^{3'}$和$R^{4'}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环;并且

[1756] 其中所述连接体是式9的部分:

[1757] 


式 9

[1758] 其中

[1759] A和B在每次出现时独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'$CO_2$R"、R'C(O)N($R^{1"}$)R"、R'C(S)N($R^{1"}$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^{1"}$)R"、R'N($R^{1"}$)R"、R"N($R^{1"}$)COR"、R"N($R^{1"}$)CON($R^{2"}$)R"、R'N($R^{1"}$)C(S)R"、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基;

[1760] 每个W独立地选自空、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1761] R'和R"独立地选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基;

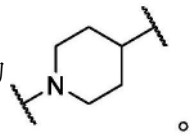
[1762] $R^{1"}$和$R^{2"}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;并且

[1763] m为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。

[1764] 22.根据实施方式21所述的二价化合物,其中X为$CR^5$。

[1765] 23.根据实施方式21或22所述的二价化合物,其中X为CH。

[1766] 24.根据实施方式21至23中任一项所述的二价化合物,其中$R^2$为任选取代的3-8元杂环基。

[1767] 25.根据实施方式21至24中任一项所述的二价化合物,其中$R^2$为  。

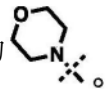
[1768] 26.根据实施方式21至25中任一项所述的二价化合物,其中$R^3$为$CONR^8R^9$。

[1769] 27.根据实施方式21至26中任一项所述的二价化合物,其中$R^3$为$CONH_2$。

[1770] 28.根据实施方式21至27中任一项所述的二价化合物,其中n为0。

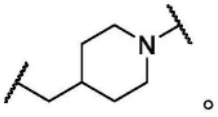
[1771] 29.根据实施方式21至28中任一项所述的二价化合物,其中Y为O。

[1772] 30.根据实施方式21至29中任一项所述的二价化合物,其中$R^1$为任选取代的3-8元杂环基。

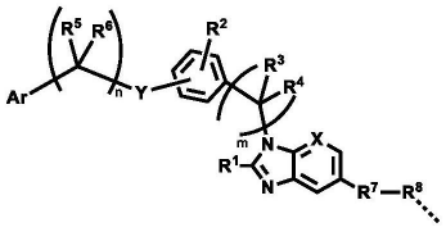
[1773] 31.根据实施方式21至30中任一项所述的二价化合物,其中$R^1$为  。

[1774] 32.根据实施方式21至31中任一项所述的二价化合物,其中$R^6$为氢。

[1775] 33.根据实施方式21至32中任一项所述的二价化合物,其中$R^{4"}$为任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$亚烷基。

[1776] 34.根据实施方式21至33中任一项所述的二价化合物,其中$R^{4'}$为  。

[1777] 35.一种包含通过连接体与降解标签缀合的原肌球蛋白受体激酶(TRK)配体的二价化合物,或其药学上可接受的盐或类似物,其中所述TRK配体包含式13的部分:

[1778] 

式 13,

[1779] 其中

[1780] X选自$CR^9$和N;

[1781] $R^9$选自氢、卤素、CN、$NO_2$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基和任选取代的$C_3$-$C_8$杂环基;

[1782] Y选自空、-O-、-N(任选取代的$C_1$-$C_8$烷基)-和任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基;

[1783] $R^1$和$R^2$独立地选自氢、卤素、CN、$NO_2$、OH、$NH_2$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基和任选取代的$C_3$-$C_8$杂环基;

[1784] $R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$独立地选自氢、卤素、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基和任选取代的$C_3$-$C_8$杂环基;或

[1785] $R^3$和$R^4$;或$R^5$和$R^6$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环;

[1786] m选自1、2、3和4;

[1787] n选自0、1、2、3和4;

[1788] $R^7$和$R^8$独立地选自空、-$OR^{10}$-、-$SR^{10}$-、-$NR^{11}R^{10}$-、-$COR^{10}$-、-$CO_2R^{10}$-、-$CONR^{11}R^{10}$-、-$SOR^{10}$-、-$SO_2R^{10}$-、-$SO_2NR^{11}R^{10}$-、-$NR^{12}COR^{10}$-、-$NR^{12}C(O)NR^{11}R^{10}$-、-$NR^{12}SOR^{10}$-、-$NR^{12}SO_2R^{10}$-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元碳环基-O-、任选取代的3-8元杂环基-O、任选取代的3-8元碳环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、和任选取代的3-8元杂环基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1789] $R^{10}$选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-O-亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基-N($C_1$-$C_8$烷基)-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$亚碳环基、任选取代的

$C_3$-$C_8$亚碳环基-O-、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1790] $R^{11}$和$R^{12}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的3-8元碳环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-8元杂环基-$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基、任选取代的$C_3$-$C_8$碳环基-O-、任选取代的3-8元碳环基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

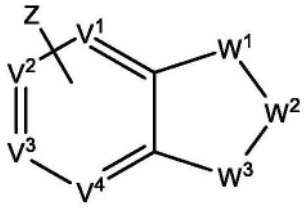
[1791] $R^{10}$和$R^{11}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环;并且

[1792] Ar选自芳基和杂芳基,其中的每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、CN、$NO_2$、$OR^{14}$、$SR^{14}$、$NR^{15}R^{16}$、$COR^{14}$、$CO_2R^{14}$、$CONR^{15}R^{16}$、$SOR^{14}$、$SO_2R^{14}$、$SO_2NR^{15}R^{16}$、$NR^{14}COR^{16}$、$NR^{14}C(O)NR^{15}R^{16}$、$NR^{14}SOR^{16}$、$NR^{14}SO_2R^{16}$、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1793] $R^{14}$、$R^{15}$和$R^{16}$独立地选自空、氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;或

[1794] $R^{15}$和$R^{16}$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或杂环基环;

[1795] 所述降解标签是式11的部分,其通过Z或$V^1$、$V^2$、$V^3$、$V^4$、$W^1$、$W^2$和$W^3$中的任一个连接到所述连接体:

[1796] 


式 11

[1797] 其中

[1798] $V^1$、$V^2$、$V^3$和$V^4$各自独立地选自$CR^{2'}$和N;

[1799] $W^1$、$W^2$和$W^3$各自独立地选自CO、O、$CR^{3'}R^{4'}$和$NR^{5'}$,其中$R^{5'}$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_3$-$C_7$碳环基、任选取代的3-7元杂环基和被$R^{1'}$任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基,条件是没有两个相邻的CO基团;

[1800] Z选自空、CO、$CR^{3'}R^{4'}$、$NR^{3'}$、O、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$杂亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚烯基、任选取代的$C_1$-$C_{10}$亚炔基、任选取代的3-7元碳环基和任选取

代的3-7元杂环基;

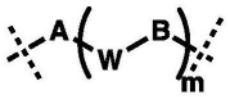
[1801] $R^{1'}$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;

[1802] $R^{2'}$选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基氨基、任选取代的3-6元碳环基和任选取代的3-6元杂环基;并且

[1803] $R^{3'}$和$R^{4'}$在每次出现时独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_6$烷基、任选取代的$C_1$-$C_6$杂烷基、任选取代的3元至6元碳环基和任选取代的3元至6元杂环基,或

[1804] $R^{3'}$和$R^{4'}$与它们所连接的原子一起形成3-8元碳环基或杂环基环;并且

[1805] 其中所述连接体是式9的部分:

[1806] 


式9

[1807] 其中

[1808] A和B在每次出现时独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R"$CO_2$R"、R'C(O)N($R^{1'''}$)R"、R'C(S)N($R^{1'''}$)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'$SO_2$R"、R'$SO_2$N($R^{1'''}$)R"、R'N($R^{1'''}$)R"、R"N($R^{1'''}$)COR"、R"N($R^{1'''}$)CON($R^{2'''}$)R"、R'N($R^{1'''}$)C(S)R"、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基;

[1809] 每个W独立地选自空、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

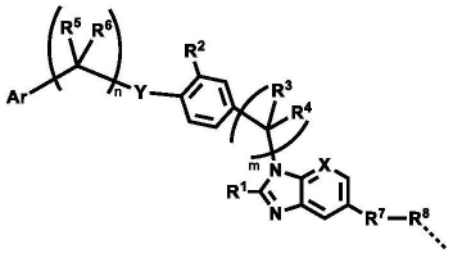
[1810] R'和R"独立地选自空、任选取代的$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂亚烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$亚炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$亚烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代亚烷基;

[1811] $R^{1'''}$和$R^{2'''}$独立地选自氢、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;并且

[1812] m为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。

[1813] 36.根据实施方式35所述的二价化合物,其中所述化合物具有

[1814] 式13-1

[1815] 

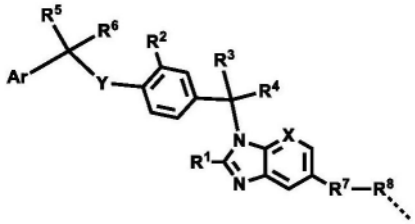
式 13-1,

[1816] 其中

[1817] X、Y、Ar、m、n、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$和$R^8$在式13中定义。

[1818] 37.根据实施方式35所述的二价化合物,其中所述化合物具有

[1819] 式13-2

[1820] 

式 13-2,

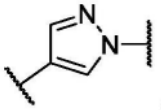
[1821] 其中

[1822] X、Y、Ar、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$和$R^8$在式13中定义。

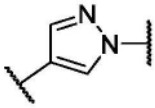
[1823] 38.根据实施方式35至37中任一项所述的二价化合物,其中X为N。

[1824] 39.根据实施方式35至38中任一项所述的二价化合物,其中$R^1$为$NH_2$。

[1825] 40.根据实施方式35至39中任一项所述的二价化合物,其中$R^7$为空并且$R^8$为任选取代的杂芳基。

[1826] 41.根据实施方式35至40中任一项所述的二价化合物,其中$R^7$为空并且$R^8$为  。

[1827] 42.根据实施方式35至39中任一项所述的二价化合物,其中$R^7$为任选取代的杂芳基并且$R^8$为空。

[1828] 43.根据实施方式35至40中任一项所述的二价化合物,其中$R^7$为  并且$R^8$为空。

[1829] 44.根据实施方式35至43中任一项所述的二价化合物,其中m为1。

[1830] 45.根据实施方式35至44中任一项所述的二价化合物,其中$R^3$和$R^4$各自为氢。

[1831] 46.根据实施方式35至45中任一项所述的二价化合物,其中$R^2$为任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基。

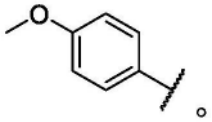
[1832] 47.根据实施方式35至46中任一项所述的二价化合物,其中$R^2$为甲氧基。

[1833] 48.根据实施方式35至47中任一项所述的二价化合物,其中Y为-O-。

[1834] 49.根据实施方式35至48中任一项所述的二价化合物,其中n为1。

[1835] 50.根据实施方式35至49中任一项所述的二价化合物,其中$R^5$和$R^6$各自为氢。

[1836] 51.根据实施方式35至50中任一项所述的二价化合物,其中Ar为芳基。

[1837] 52.根据实施方式35至50中任一项所述的二价化合物,其中Ar为  。

[1838] 53.根据实施方式1至52中任一项所述的二价化合物,其中

[1839] $V^1$、$V^2$、$V^3$和$V^4$各自独立地为$CR^{2'}$。

[1840] 54.根据实施方式1至53中任一项所述的二价化合物,其中

[1841] $W^1$、$W^2$和$W^3$中的至少一个为$NR^{5'}$。

[1842] 55.根据实施方式1至54中任一项所述的二价化合物,其中

[1843] $W^1$、$W^2$和$W^3$中的至少一个为$NR^{5'}$,并且$R^{5'}$中仅一个为被$R^{1'}$任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基。

[1844] 56.根据实施方式1至55中任一项所述的二价化合物,其中

[1845] $W^1$为CO。

[1846] 57.根据实施方式1至55中任一项所述的二价化合物,其中

[1847] $W^2$为CO。

[1848] 58.根据实施方式1至55中任一项所述的二价化合物,其中

[1849] $W^3$为CO。

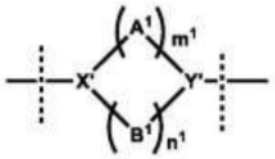
[1850] 59.根据实施方式1至55中任一项所述的二价化合物,其中

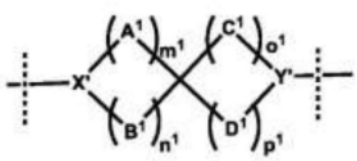
[1851] $W^1$和$W^3$均为CO。

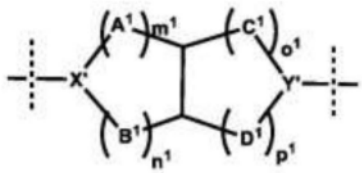
[1852] 60.根据实施方式1至55中任一项所述的二价化合物,其中

[1853] $W^2$为CO并且$W^1$和$W^3$均为$NR^{5'}$,并且$R^{5'}$中仅一个为被$R^{1'}$任选取代的2,6-二氧代哌啶-3-基。

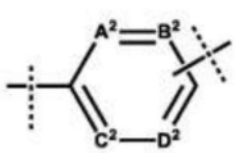
[1854] 61.根据实施方式1至60中任一项所述的二价化合物,其中W在每次出现时独立地选自式C1、C2、C3、C4和C5:

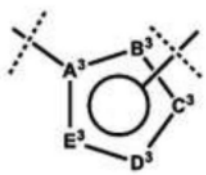

式C1


式C2


式C3

[1855]


式C4


式C5

[1856] 其中

[1857] X'和Y'独立地选自N和$CR^b$;

[1858] $A^1$、$B^1$、$C^1$和$D^1$在每次出现时独立地选自空、O、CO、SO、$SO_2$、$NR^b$和$CR^bR^c$;

[1859] $A^2$、$B^2$、$C^2$和$D^2$在每次出现时独立地选自N和$CR^b$；

[1860] $A^3$、$B^3$、$C^3$、$D^3$和$E^3$在每次出现时独立地选自N、O、S、$NR^b$和$CR^b$；

[1861] $R^b$和$R^c$在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$杂烷基、任选取代的$C_2$-$C_8$烯基、任选取代的$C_2$-$C_8$炔基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷氧基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$卤代烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$羟基烷基、任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基、和任选取代的$C_1$-$C_8$烷基氨基$C_1$-$C_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-8元环烷氧基、任选取代的3-10元碳环基氨基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或$R^b$和$R^b$或者$R^b$和$R^c$与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元碳环基或3-8元杂环基环；并且

[1862] $m^1$、$n^1$、$o^1$和$p^1$独立地选自0、1、2、3、4和5。

[1863] 62.根据实施方式1至60中任一项所述的二价化合物，其中所述连接体的长度为3至40个原子。

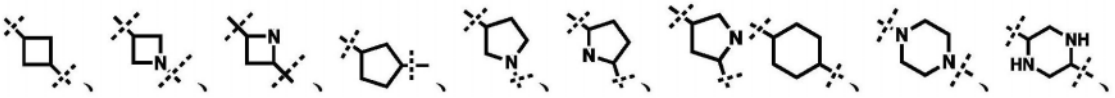
[1864] 63.根据实施方式1至60中任一项所述的二价化合物，其中所述连接体的长度为3至20个原子。

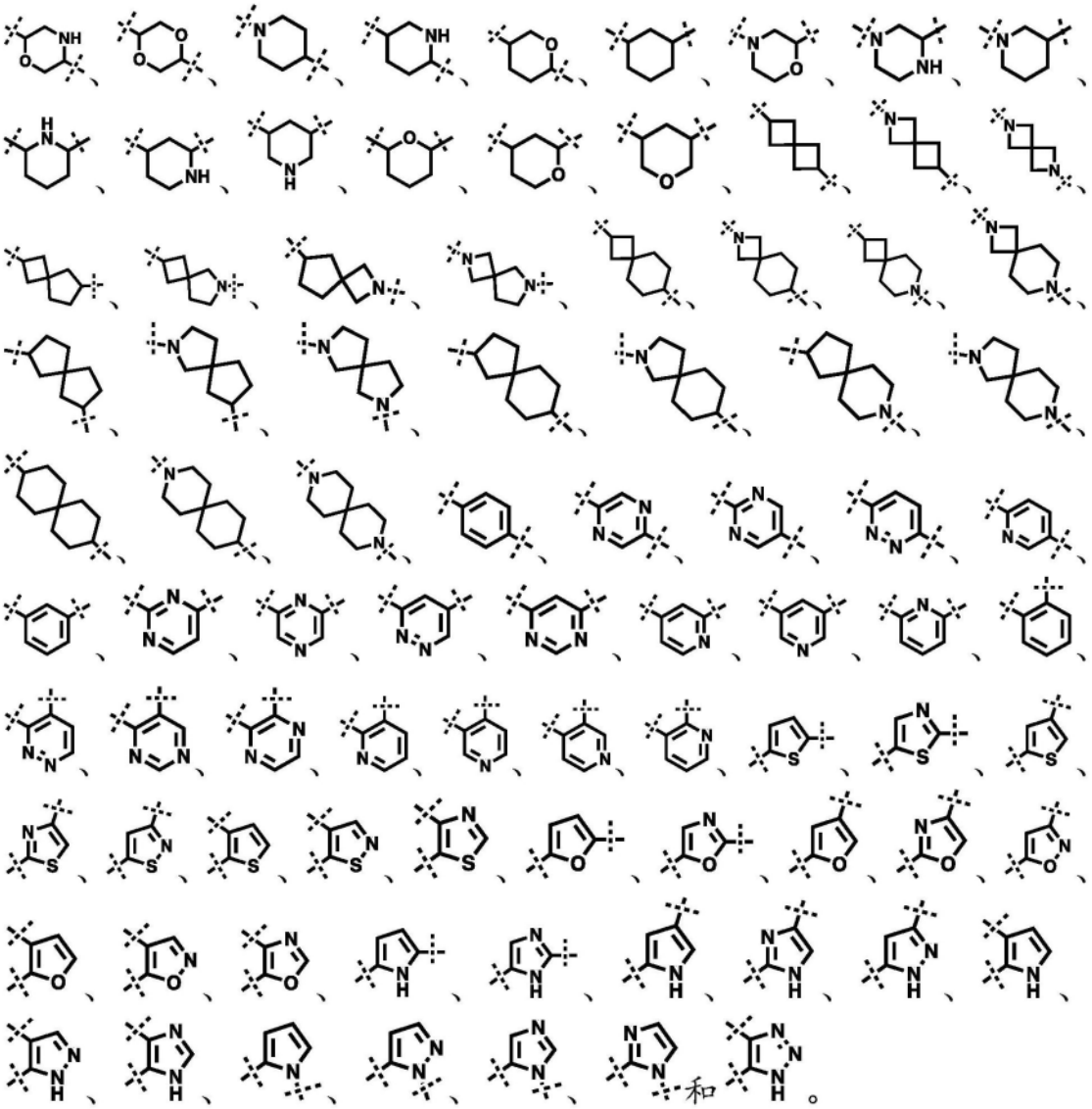
[1865] 64.根据实施方式1至60中任一项所述的二价化合物，其中所述连接体的长度为3至10个原子。

[1866] 65.根据实施方式1至60中任一项所述的二价化合物，其中所述连接体选自任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-8}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-9}$-、任选取代的-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{2-9}$-、任选取代的-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-1}$-(CO)-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-O-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-NH-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-O-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-O-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-NH-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-NH-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-O-$(CH_2)_{0-3}$-W-$(CH_2)_{0-3}$-NH-$(CH_2)_{0-3}$-；并且W选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的$C_4$-$C_{13}$稠碳环基、任选取代的5-13元稠杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$桥碳环基、任选取代的5-13元桥杂环基、任选取代的$C_5$-$C_{13}$螺碳环基、任选取代的5-13元螺杂环基、任选取代的亚芳基和任选取代的杂亚芳基。

[1867] 66.根据实施方式1至60中任一项所述的二价化合物，其中所述连接体选自任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-和任选取代的-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂环基)-$(CH_2)_{0-3}$-。

[1868] 67.根据实施方式1至65中任一项所述的二价化合物，其中W选自





[1869] 68.根据实施方式1至67中任一项所述的二价化合物,其不是CPD-001至CPD-246中的任一个。

[1870] 69.一种二价化合物,选自CPD-247至CPD-516,或其药学上可接受的盐或类似物。

[1871] 70.根据实施方式69所述的二价化合物,其中所述二价化合物选自TR-247、TR-249、TR-250、TR-253、TR-254、TR-255、TR-258、TR-259、TR-260、TR-263、TR-264、TR-265、TR-266、TR-267、TR-268、TR-270、TR-275、TR-276、TR-279、TR-280、TR-281、TR-282、TR-284、TR-285、TR-286、TR-287、TR-288、TR-289、TR-290、TR-292、TR-293、TR-294、TR-301、TR-302、TR-303、TR-304、TR-305、TR-306、TR-308、TR-309、TR-315、TR-316、TR-317、TR-318、TR-319、TR-320、TR-321、TR-324、TR-325、TR-326、TR-327、TR-331、TR-332、TR-333、TR-335、TR-336、TR-337、TR-338、TR-339、TR-340、TR-341、TR-342、TR-343、TR-344、CPD-470、CPD-471、CPD-472、CPD-473、CPD-474、CPD-475、CPD-476、CPD-478、CPD-480、CPD-481、CPD-482、CPD-483、CPD-484、CPD-499、CPD-500、CPD-501和其药学上可接受的盐或类似物。

[1872] 71.根据实施方式69所述的二价化合物,其中所述二价化合物选自:

[1873] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡

喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1874] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1875] 3-(4-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮;

[1876] 3-(5-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮;

[1877] 3-(5-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮;

[1878] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺;

[1879] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺;

[1880] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺;

[1881] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)-2-((2-氟乙基)氨基)苯甲酰胺;

[1882] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((2-氟乙基)氨基)苯甲酰胺;

[1883] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1884] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1885] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1886] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1887] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1888] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-

1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1889] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吗啉-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1890] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1891] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)吡咯烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1892] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)吗啉基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[1893] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[1894] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[1895] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1896] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[1897] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[1898] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1899] 3-(5-(1-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

[1900] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丁基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1901] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1902] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮;

[1903] 3-(6-(1-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

[1904] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1905] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1906] 3-(6-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

[1907] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1908] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1909] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丁基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1910] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1911] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1912] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1913] 3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

[1914] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1915] 3-(6-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮;

[1916] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-

氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1917] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1918] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1919] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1920] N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1921] (S)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1922] (R)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1923] (S)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1924] (R)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺;

[1925] N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-470);

[1926] N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-471);

[1927] N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-472);

[1928] N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-473);

[1929] N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-

(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-474);

[1930] N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-475);

[1931] N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-476);

[1932] N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-478);

[1933] N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-480);

[1934] N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-481);

[1935] N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-482);

[1936] N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-483);

[1937] N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-484);

[1938] 2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)乙酰胺(CPD-499);

[1939] 2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(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)乙酰胺(CPD-500);和

[1940] 2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)乙酰胺(CPD-501)。

[1941] 72.一种组合物,其包含根据实施方式1至71中任一项所述的二价化合物或其药学上可接受的盐或类似物以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[1942] 73.一种治疗原肌球蛋白受体激酶(TRK)介导的疾病的方法,包括向患有TRK介导的疾病的对象施用根据实施方式1至71中任一项所述的二价化合物或其药学上可接受的盐或类似物或根据实施方式72所述的组合物。

[1943] 74.根据实施方式73所述的方法,其中所述二价化合物选自CPD-247至CPD-516或其类似物。

[1944] 75.根据实施方式73或74所述的方法,其中所述二价化合物通过口服、胃肠外、皮内、皮下、局部或直肠施用给所述对象。

[1945] 76.根据实施方式73至75中任一项所述的方法,其中所述TRK介导的疾病由TRK表达、突变、剪接或融合引起。

[1946] 77.根据实施方式73至76中任一项所述的方法,其中患有所述TRK介导的疾病的所述对象相对于没有所述TRK介导的疾病的健康对象具有升高的TRK功能。

[1947] 78.根据实施方式73至77中任一项所述的方法,其中所述TRK介导的疾病是癌症、炎性疾病、急性和慢性疼痛、瘙痒、骨相关疾病、神经退行性疾病、传染病、恶病质、厌食症、脱髓鞘或髓鞘形成障碍。

[1948] 79.根据实施方式73至78中任一项所述的方法,其中所述TRK介导的癌症选自神经母细胞瘤、前列腺癌、胰腺癌、黑素瘤、头颈癌、胃癌、肺癌、肝癌、胆管树癌、肠癌、结直肠癌、卵巢癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌、脑癌、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、分泌性乳腺癌、唾液腺癌、乳头状甲状腺癌、成人髓样白血病、大细胞神经内分泌肿瘤、肉瘤、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、胚胎性横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、神经纤维肉瘤、中枢神经系统肿瘤、骨肉瘤、滑膜肉瘤、脂肪肉瘤、腺泡状软组织肉瘤和淋巴瘤(例如,包括霍奇金淋巴瘤、淋巴浆细胞样淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B系大细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和T细胞间变性大细胞淋巴瘤)。

[1949] 80.根据实施方式73至78中任一项所述的方法,其中所述TRK介导的疾病选自非小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、浸润性乳腺癌、肺腺癌、子宫癌、肾上腺癌、胰腺癌、卵巢癌、食管癌、尿膀胱癌、子宫内膜癌、前列腺癌低级别胶质瘤、胶质母细胞瘤、Spitzoid癌、软组织肉瘤、乳头状甲状腺癌、头颈鳞状细胞癌、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、类乳腺分泌性癌、急性骨髓性白血病、导管癌、肺神经内分泌肿瘤、嗜铬细胞瘤和肾母细胞瘤。

[1950] 81.根据实施方式73至80中任一项所述的方法,其中所述TRK介导的疾病是复发性癌症。

[1951] 82.根据实施方式73至81中任一项所述的方法,其中所述TRK介导的疾病对一种或多种既往治疗是难治性的。

[1952] 83.根据实施方式73至82中任一项所述的方法,还包括向所述对象施用用于治疗癌症的附加治疗方案。

[1953] 84.根据实施方式73所述的方法,其中所述附加治疗方案选自手术、化学疗法、放射疗法、激素疗法和免疫疗法。

[1954] 85.根据实施方式73至78中任一项所述的方法,其中所述TRK介导的炎性疾病选自炎性肺病(例如,哮喘)、炎性肠病(例如,溃疡性结肠炎、克罗恩病)、炎性皮肤病(例如,特应性皮炎、湿疹和银屑病)、间质性膀胱炎和鼻炎。

[1955] 86.根据实施方式73至78中任一项所述的方法,其中所述TRK介导的急性和慢性疼痛选自急性疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、手术疼痛、炎性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、骨关节炎疼痛、慢性腰痛、骨质疏松症腰痛、骨折疼痛、类风湿性关节炎疼痛、带状疱疹后疼痛、

糖尿病神经病变疼痛、纤维肌痛、胰腺炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、子宫内膜异位症疼痛、肠易激综合征疼痛、偏头痛、牙髓炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、疼痛性膀胱综合征、中枢性疼痛综合征、术后疼痛综合征、骨和关节疼痛、反覆性运动疼痛、牙齿疼痛、肌筋膜疼痛、围手术期疼痛、痛经、肌筋膜疼痛、心绞痛疼痛、头痛、原发性痛觉过敏、继发性痛觉过敏、原发性触诱发痛、继发性触诱发痛和中枢敏化引起的其他疼痛。

[1956] 87.根据实施方式73至78中任一项所述的方法,其中所述TRK介导的瘙痒选自全身性皮肤瘙痒、局部性皮肤瘙痒、老年性皮肤瘙痒、妊娠期瘙痒、肛门瘙痒、外阴瘙痒等。

[1957] 88.根据实施方式73至78中任一项所述的方法,其中所述TRK介导的骨相关疾病选自转移性骨病、治疗诱导的骨质流失、骨质疏松症、类风湿性关节炎、骨转移、强直性脊柱炎、佩吉特病、牙周病、溶骨病。

[1958] 89.根据实施方式73至78中任一项所述的方法,其中所述TRK介导的神经退行性疾病选自多发性硬化症、帕金森病和阿尔茨海默病。

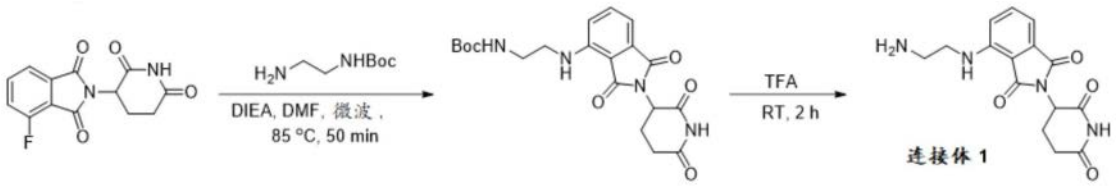
[1959] 90.根据实施方式73至78中任一项所述的方法,其中所述TRK介导的传染病选自克氏锥虫恰加斯病的寄生虫感染。

[1960] 91.一种治疗间变性淋巴瘤激酶(ALK)介导的疾病的方法,包括向患有ALK介导的疾病的对象施用根据实施方式1至71中任一项所述的二价化合物或其药学上可接受的盐或类似物或根据实施方式72所述的组合物。

[1961] 92.一种治疗ROS1介导的疾病的方法,包括向患有ROS1介导的疾病的对象施用根据实施方式1至71中任一项所述的二价化合物或其药学上可接受的盐或类似物或根据实施方式72所述的组合物。

[1962] 实施例

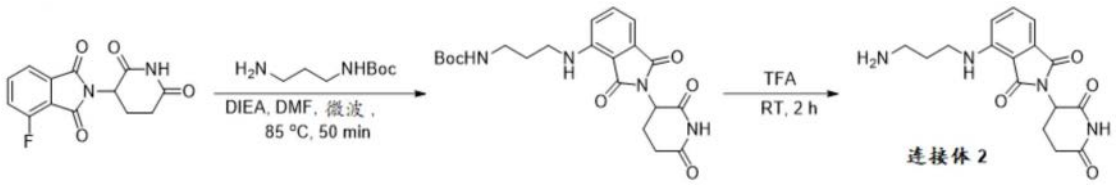
[1963] 实施例1:4-((2-氨基乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体1)

[1964] 


[1965] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(1.66g,6.0mmol)、(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.25g,6.6mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.32g,18mmmol)的DMF(12mL)溶液在微波反应器中加热至85℃持续50分钟。将三个批次合并并用EtOAc(200mL)稀释。将反应用水和盐水洗涤。将分离的有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱法(用己烷/EtOAc=1:1洗脱)纯化,得到呈黄色固体的(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)氨基甲酸叔丁酯(1.3g,产率:16%)。MS(ESI)m/z=317.1[M-100+H]$^+$。将(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)氨基甲酸叔丁酯(2.0g,4.5mmol)的DCM(10mL)和TFA(5mL)溶液在室温下搅拌2小时。将反应浓缩并用EtOAc研磨。将固体沉淀过滤。并将固体用MTBE洗涤,并干燥,得到呈黄色固体的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(连接体1)(1.3g,产率:98%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.14(s,1H),7.85(s,3H),7.45(t,J=7.2Hz,1H),7.19(d,J=7.2Hz,1H),7.10(d,J=7.2Hz,1H),6.84(t,J=6.4Hz,1H),

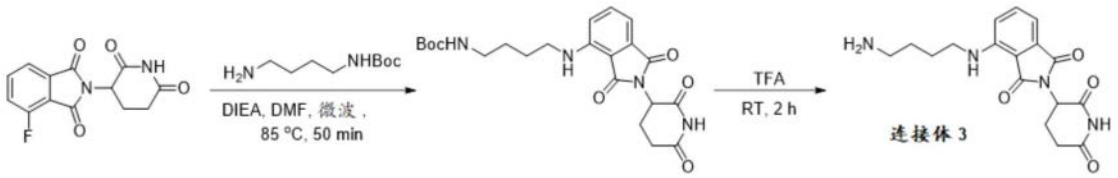
5.07(dd,J＝5.2,12.8Hz,1H),3.58(q,J＝6.4Hz,2H),3.00(s,2H),2.94-2.85(m,1H),2.62-2.50(m,2H),2.05-2.00(m,1H)。MS(ESI)m/z＝317.1[M+H]$^+$。

[1966] 实施例2:4-((3-氨基丙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体2)

[1967] 

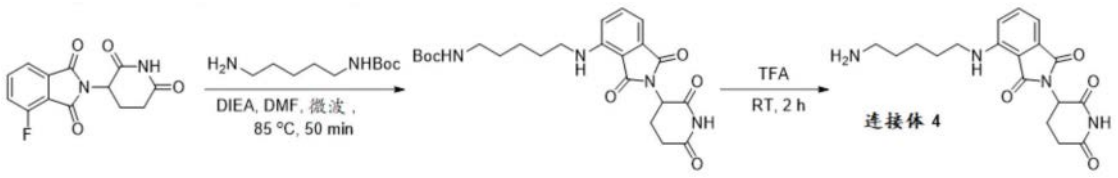

[1968] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体2。(1.2g,经2步的产率:11%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)11.11(s,1H),7.74(s,3H),7.62-7.58(m,1H),7.15(d,J＝8.4Hz,1H),7.05(d,J＝7.2Hz,1H),6.78-6.75(m,1H),5.08-5.04(m,1H),3.43-3.36(m,2H),2.90-2.86(m,3H),2.62-2.51(m,2H),2.08-2.01(m,1H),1.86-1.80(m,2H)。MS(ESI)m/z＝331.1[M+H]$^+$。

[1969] 实施例3:4-((4-氨基丁基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体3)

[1970] 

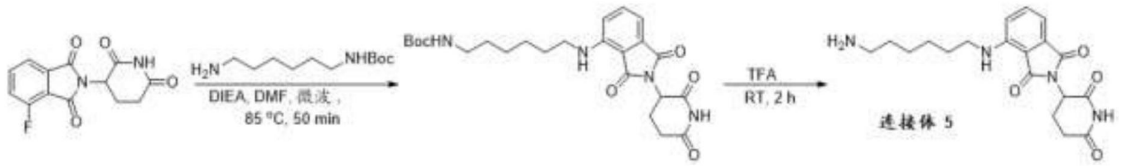

[1971] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体3。(1.4g,经2步的产率:15%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)11.11(s,1H),7.84(s,3H),7.62-7.57(m,1H),7.13(d,J＝8.4Hz,1H),7.04(d,J＝6.8Hz,1H),6.62(s,1H),5.08-5.04(m,1H),3.34(s,2H),2.90-2.83(m,3H),2.62-2.51(m,2H),2.06-2.01(m,1H),1.65-1.60(m,4H)。MS(ESI)m/z＝345.1[M+H]$^+$。

[1972] 实施例4:4-((5-氨基戊基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体4)

[1973] 

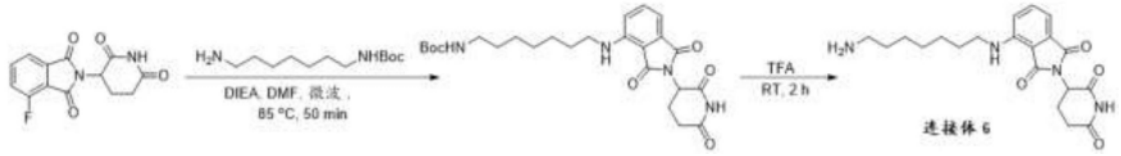

[1974] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体4。(2.3g,经2步的产率:26%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.14(s,1H),7.72(s,3H),7.61-7.57(m,1H),7.10(d,J＝8.4Hz,1H),7.03(d,J＝7.2Hz,1H),6.56-6.53(m,1H),5.07-5.03(m,1H),3.32-3.28(m,2H),2.90-2.78(m,3H),2.62-2.51(m,2H),2.05-1.90(m,1H),1.62-1.54(m,4H),1.41-1.37(m,2H)。MS(ESI)m/z＝359.1[M+H]$^+$。

[1975] 实施例5:4-((6-氨基己基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体5)

[1976] 

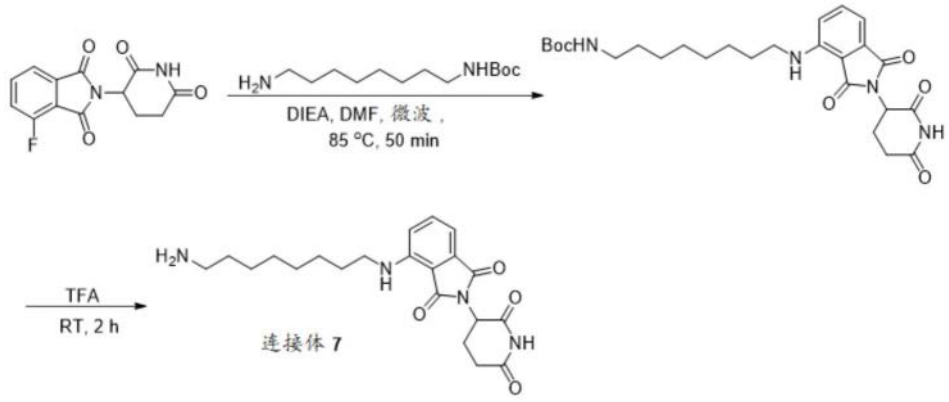

[1977] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体5。(1.8g,经2步的产率:20%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.10(s,1H),7.76(s,3H),7.58(t,J=7.2Hz,1H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),7.03(d,J=7.2Hz,1H),6.54(t,J=6.0Hz,1H),5.07-5.03(m,1H),3.37-3.27(m,2H),2.88-2.78(m,3H),2.61-2.50(m,2H),2.04-2.01(m,1H),1.57-1.52(m,4H),1.40-1.30(m,4H)。MS(ESI)m/z=373.1[M+H]$^+$。

[1978] 实施例6:4-((7-氨基庚基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体6)

[1979] 

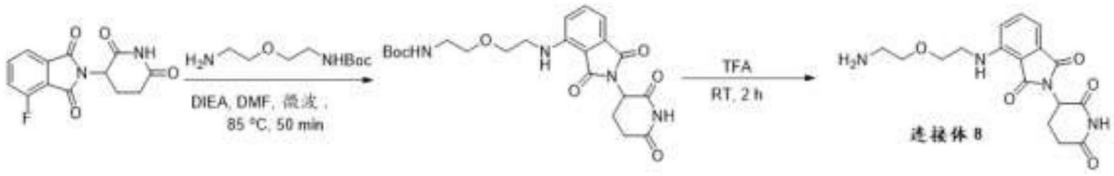

[1980] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体6。(2.0g,经2步的产率:25%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.05(br,1H),7.94-7.56(m,4H),7.10-7.02(m,2H),6.52(t,J=6.0Hz,1H),5.07-5.02(m,1H),3.32-3.27(m,2H),2.88-2.77(m,1H),2.75-2.61(m,2H),2.60-2.50(m,2H),2.04-2.02(m,1H),1.59-1.50(m,4H),1.35-1.30(m,6H)。MS(ESI)m/z=387.2[M+H]$^+$。

[1981] 实施例7:4-((8-氨基辛基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体7)

[1982] 

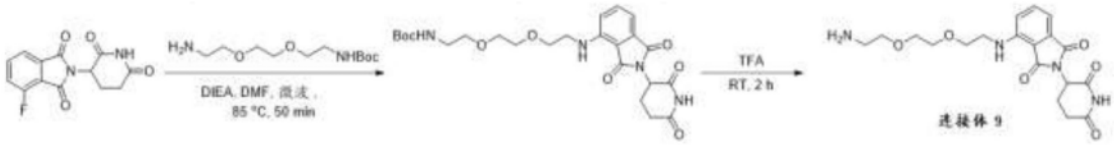

[1983] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体7。(1.1g,经2步的产率:18%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.10(s,1H),7.69-7.56(m,4H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),7.03(d,J=6.8Hz,1H),6.52(t,J=6.0Hz,1H),5.07-5.03(m,1H),3.34-3.26(m,2H),2.89-2.85(m,1H),2.76(s,2H),2.61-2.56(m,2H),2.04-2.00(m,1H),1.59-1.49(m,4H),1.35-1.27(m,8H)。MS(ESI)m/z=401.2[M+H]$^+$。

[1984] 实施例8:4-((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(连接体8)

[1985] 

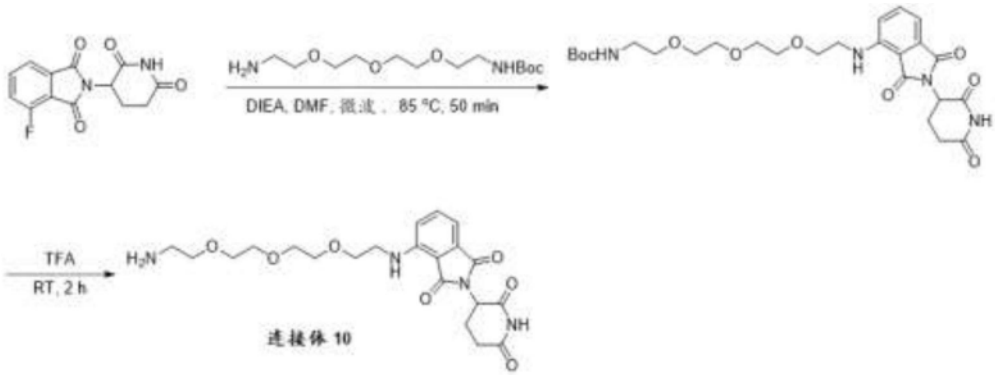

[1986] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体8。(2.0g,经2步的产率:23%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ10.10(s,1H),7.88(s,3H),7.60(t,J=8.0Hz,1H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),7.06(d,J=6.8Hz,1H),6.40(d,J=5.6Hz,1H),5.05(dd,J=5.2,12.8Hz,1H),3.67-3.62(m,4H),3.54-3.50(m,2H),3.00(s,2H),2.90-2.85(m,1H),2.62-2.50(m,2H),2.03(t,J=7.6Hz,1H)。MS(ESI)m/z=361.1[M+H]$^+$。

[1987] 实施例9:4-((2-(2-(2-氨基乙氧基)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(连接体9)

[1988] 

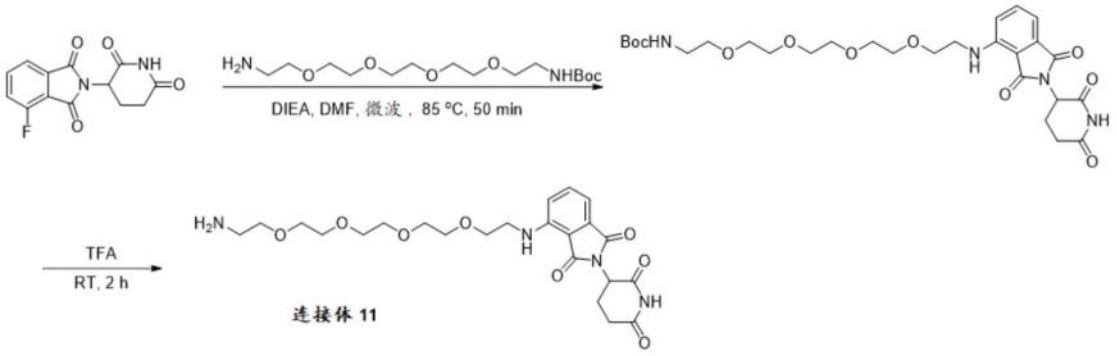

[1989] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体9。(1.1g,经2步的产率:17%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),7.84(s,3H),7.62-7.58(m,1H),7.15(d,J=8.8Hz,1H),7.05(d,J=6.8Hz,1H),6.62-6.59(m,1H),5.08-5.04(m,1H),3.65-3.59(m,8H),3.50-3.46(m,2H),2.97-2.86(m,3H),2.62-2.51(m,2H),2.05-1.99(m,1H)。MS(ESI)m/z=405.2[M+H]$^+$。

[1990] 实施例10:4-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)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(连接体10)

[1991] 

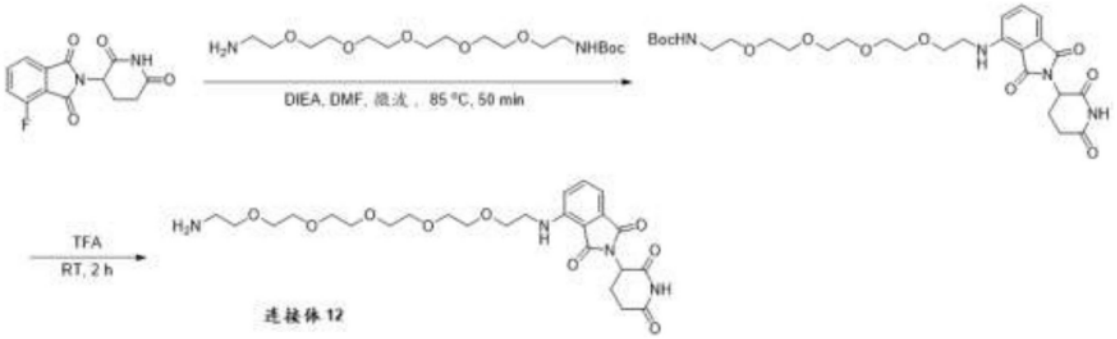

[1992] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体10。(1.3g,经2步的产率:17%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),7.83(s,3H),7.61-7.57(m,1H),7.15(d,J=8.8Hz,1H),7.05(d,J=6.8Hz,1H),6.62-6.59(m,1H),5.08-5.04(m,1H),3.64-3.45(m,14H),2.97-2.86(m,3H),2.62-2.51(m,2H),2.08-2.01(m,1H)。MS(ESI)m/z=449.2[M+H]$^+$。

[1993] 实施例11:4-((14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体11)

[1994] 

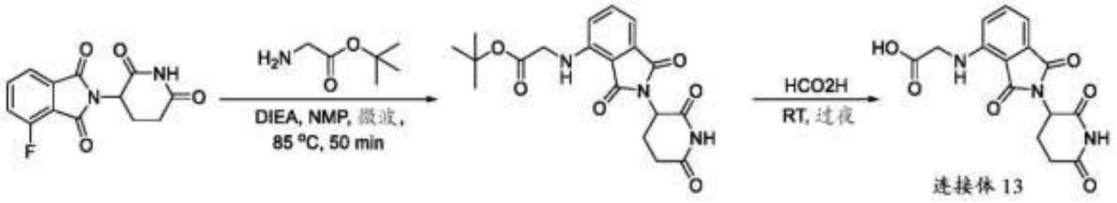

[1995] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体11。(1.2g,经2步的产率:16%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),7.84(s,3H),7.61-7.57(m,1H),7.15(d,J=8.8Hz,1H),7.05(d,J=6.8Hz,1H),6.61(s,1H),5.08-5.04(m,1H),3.64-3.47(m,18H),2.99-2.86(m,3H),2.62-2.51(m,2H),2.08-2.01(m,1H)。MS(ESI)m/z=493.2[M+H]$^+$。

[1996] 实施例12:4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体12)

[1997] 

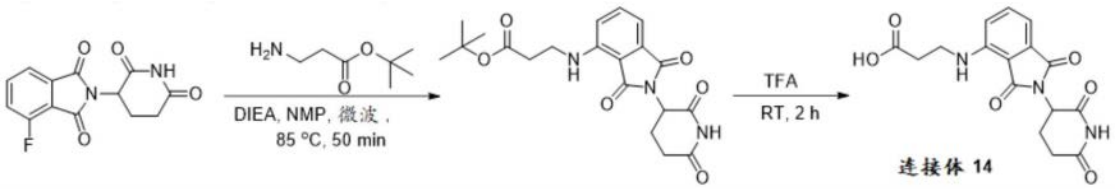

[1998] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体12。(1.2g,经2步的产率:15%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),7.82(s,3H),7.61-7.57(m,1H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),6.61-6.59(m,1H),5.08-5.03(m,1H),3.64-3.47(m,22H),3.00-2.86(m,3H),2.62-2.51(m,2H),2.05-2.02(m,1H)。MS(ESI)m/z=537.2[M+H]$^+$。

[1999] 实施例13:(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酸(连接体13)

[2000] 

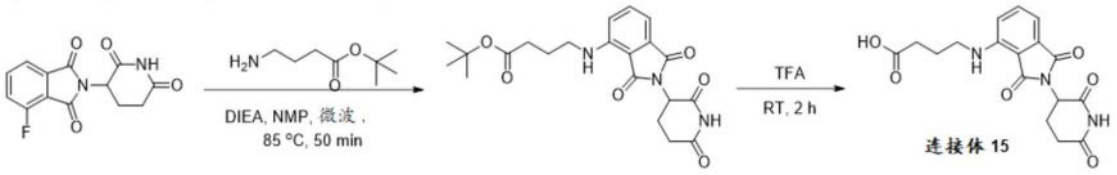

[2001] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体13。(840mg,经2步的产率:16%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.07(s,1H),7.52(t,J=7.6Hz,1H),6.99-6.88(m,3H),5.04(dd,J=5.2,12.8Hz,1H),3.73(s,2H),2.93-2.83(m,1H),2.61-2.50(m,2H),2.02(t,J=5.6Hz,1H)。MS(ESI)m/z=330.1[M-H]$^-$。

[2002] 实施例14:3-((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(连接体14)

[2003] 

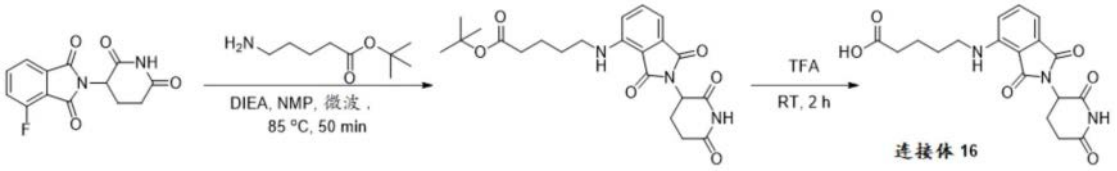

[2004] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体14。(1.42g,经2步的产率:24%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.61(br,1H),11.08(s,1H),7.58(dd,J=7.2,8.8Hz,1H),7.15(d,J=8.8Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.64(s,1H),5.05(dd,J=5.2,12.8Hz,1H),3.53(t,J=6.4Hz,2H),2.92-2.83(m,1H),2.61-2.50(m,4H),2.05-2.00(m,1H)。MS(ESI)m/z=346.1[M+H]$^+$。

[2005] 实施例15:4-((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(连接体15)

[2006] 

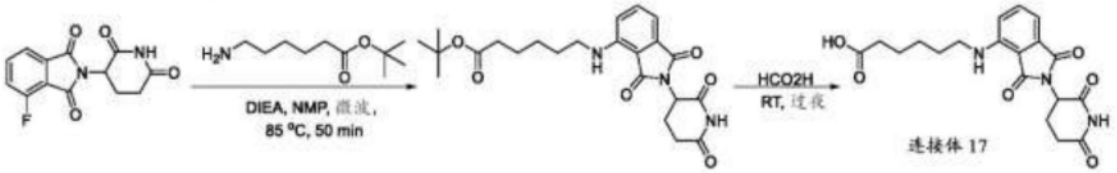

[2007] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体15。(1.27g,经2步的产率:13%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.12(br,1H),11.08(s,1H),7.58(dd,J=7.2,8.8Hz,1H),7.13(d,J=8.8Hz,1H),7.03(d,J=7.2Hz,1H),6.64(t,J=6.0Hz,1H),5.05(dd,J=5.6,12.8Hz,1H),3.33(q,J=6.8Hz,2H),2.93-2.83(m,1H),2.61-2.50(m,2H),2.31(t,J=6.8Hz,2H),2.07-2.00(m,1H),1.83-1.75(m,2H)。MS(ESI)m/z=360.1[M+H]$^+$。

[2008] 实施例16:5-((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(连接体16)

[2009] 


[2010] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体16。(1.4g,经2步的产率:15%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.02(br,1H),11.08(s,1H),7.58(dd,J=8.8,7.2Hz,1H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),7.02(d,J=7.2Hz,1H),6.64(t,J=5.6Hz,1H),5.07-5.03(m,1H),3.32-3.02(m,2H),2.93-2.84(m,1H),2.61-2.54(m,2H),2.28-2.25(m,2H),2.05-2.01(m,1H),1.60-1.51(m,4H)。MS(ESI)m/z=374.1[M+H]$^+$。

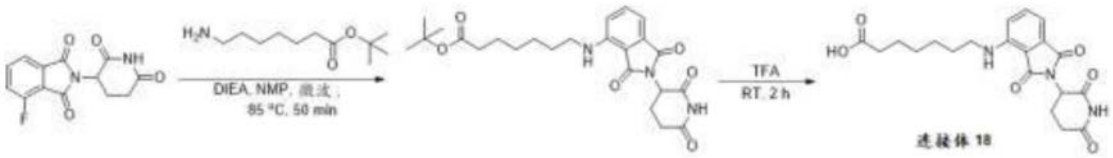
[2011] 实施例17:6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酸(连接体17)

[2012] 


[2013] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体17。(1.43g,经2步的产率:18%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.97(s,1H),11.08(s,1H),7.57(dd,J=7.2,8.8Hz,

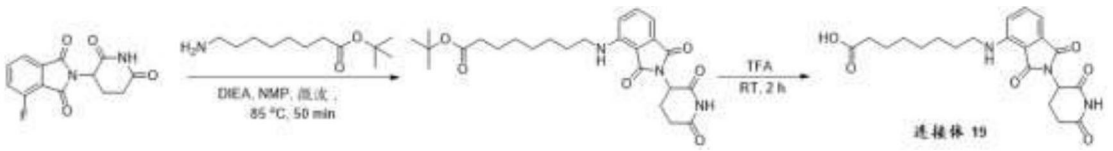
1H),7.08(d,J＝8.8Hz,1H),7.02(d,J＝7.2Hz,1H),6.52(t,J＝6.0Hz,1H),5.05(dd,J＝5.6,12.8Hz,1H),3.30(q,J＝6.8Hz,2H),2.93-2.83(m,1H),2.61-2.50(m,2H),2.32(t,J＝7.2Hz,2H),2.07-2.00(m,1H),1.61-1.50(m,4H),1.39-1.33(m,2H)。MS(ESI)m/z＝388.1[M+H]$^+$。

[2014] 实施例18:7-((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(连接体18)

[2015] 

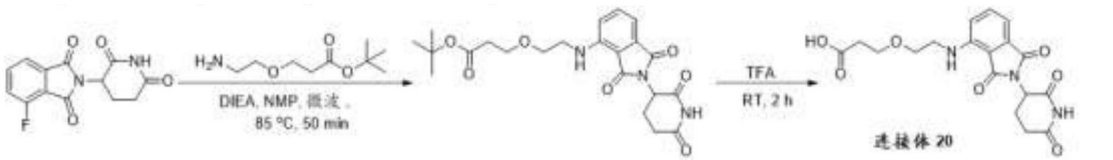

[2016] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体18。(2.3g,经2步的产率:24%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.92(br,1H),11.08(s,1H),7.57(t,J＝8.0Hz,1H),7.13(d,J＝8.8Hz,1H),7.03(d,J＝6.8Hz,1H),6.52(t,J＝5.6Hz,1H),5.05(dd,J＝5.6,12.8Hz,1H),3.30(q,J＝6.4Hz,2H),2.93-2.83(m,1H),2.61-2.50(m,2H),2.31(t,J＝7.2Hz,2H),2.07-2.00(m,1H),1.58-1.48(m,4H),1.34-1.31(m,4H)。MS(ESI)m/z＝402.1[M+H]$^+$。

[2017] 实施例19:8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛酸(连接体19)

[2018] 

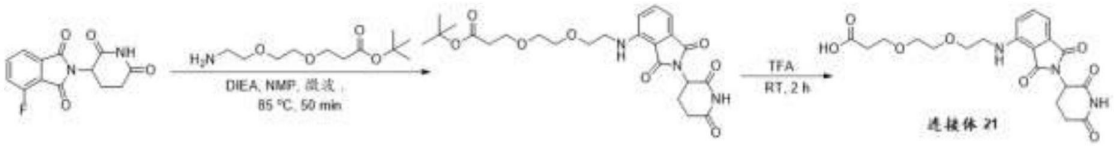

[2019] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体19。(1.14g,经2步的产率:35%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.94(s,1H),11.08(s,1H),7.57(t,J＝8.0Hz,1H),7.08(d,J＝8.4Hz,1H),7.02(d,J＝6.8Hz,1H),6.52(t,J＝5.6Hz,1H),5.05(dd,J＝5.6,12.8Hz,1H),3.31-3.26(m,2H),2.93-2.83(m,1H),2.61-2.50(m,2H),2.19(t,J＝7.2Hz,2H),2.05-2.00(m,1H),1.58-1.47(m,4H),1.35-1.25(s,6H)。MS(ESI)m/z＝416.1[M+H]$^+$。

[2020] 实施例20:3-(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(连接体20)

[2021] 

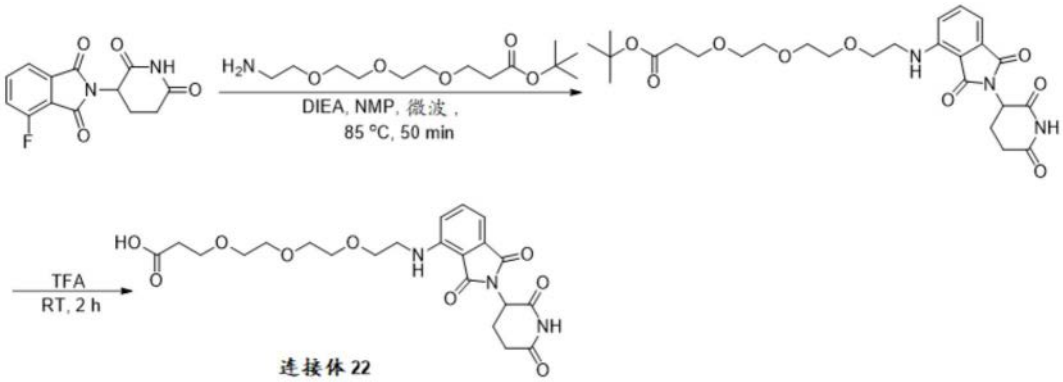

[2022] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体20。(3.5g,经2步的产率:18%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.18(s,1H),11.08(s,1H),7.58(dd,J＝7.2Hz,8.8Hz,1H),7.13(d,J＝8.4Hz,1H),7.04(d,J＝7.2Hz,1H),6.58(t,J＝5.6Hz 1H),5.05(dd,J＝6.4Hz,12.8Hz,1H),3.67-3.58(m,4H),3.47-3.43(m,2H),2.93-2.84(m,1H),2.61-2.45(m,4H),2.07-2.01(m,1H)。MS(ESI)m/z＝390.1[M+H]$^+$。

[2023] 实施例21:3-(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(连接体21)

[2024] 

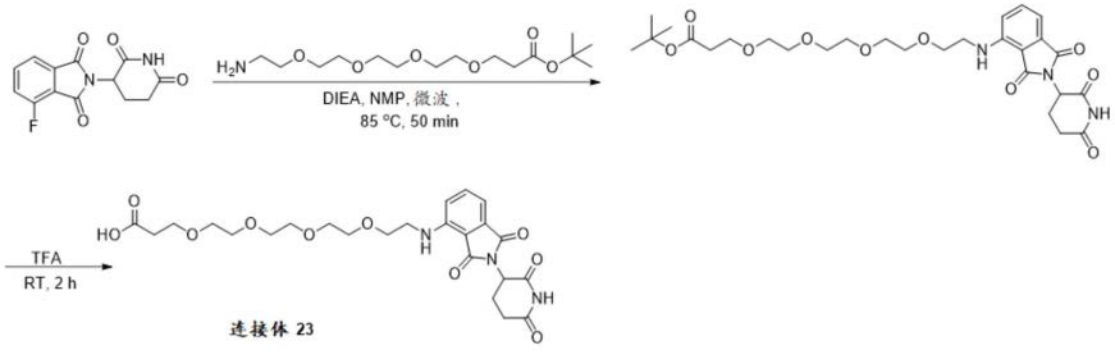

[2025] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体21。(2.0g,经2步的产率:24%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.13(s,1H),11.08(s,1H),7.58(dd,J=7.2Hz,8.4Hz,1H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=6.8Hz,1H),6.60(t,J=6.0Hz 1H),5.05(dd,J=5.2Hz,12.4Hz,1H),3.63-3.44(m,10H),2.88-2.85(m,1H),2.61-2.49(m,2H),2.44-2.41(m,2H),2.04-2.01(m,1H)。MS(ESI)m/z=434.1[M+H]$^+$。

[2026] 实施例22:3-(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)丙酸(连接体22)

[2027] 


[2028] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体22。(3.2g,经2步的产率:42%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.14(s,1H),11.08(s,1H),7.58(dd,J=7.2Hz,8.4Hz,1H),7.14(d,J=8.8Hz,1H),7.04(d,J=6.8Hz,1H),6.60(t,J=6.0Hz,1H),5.05(dd,J=5.2Hz,12.8Hz,1H),3.63-3.45(m,14H),2.88-2.85(m,1H),2.61-2.49(m,2H),2.44-2.40(m,2H),2.04-2.01(m,1H)。MS(ESI)m/z=478.2[M+H]$^+$。

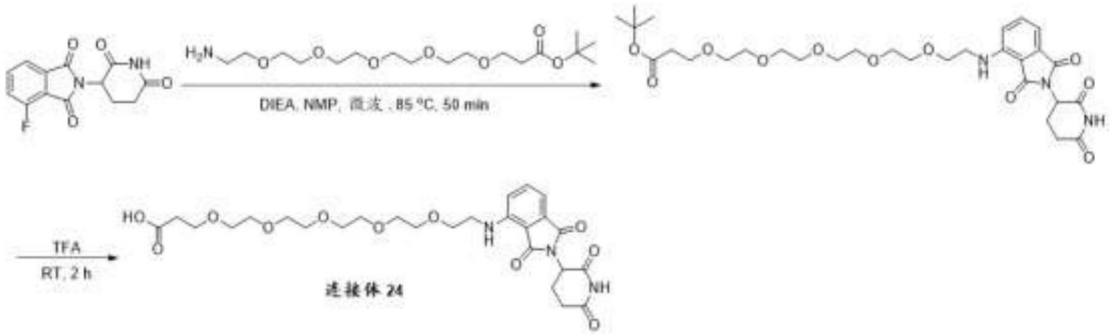
[2029] 实施例23:1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五-15-烷酸(连接体23)

[2030] 


[2031] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体23。(2.3g,经2步的产率:31%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.14(s,1H),11.08(s,1H),7.58(dd,J=7.2Hz,8.8Hz,1H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.60(t,J=6.0Hz,1H),5.05(dd,J=5.2Hz,12.8Hz,1H),3.63-3.48(m,18H),2.898-2.85(m,1H),2.61-2.49(m,2H),2.44-2.41(m,2H),2.04-2.01(m,1H)。MS(ESI)m/z=522.2[M+H]$^+$。

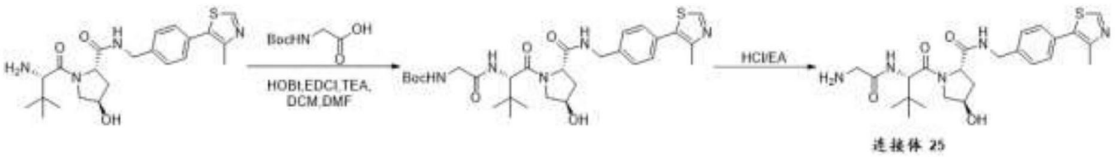
[2032] 实施例24:1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,

6,9,12,15-五氧杂十八-18-烷酸(连接体24)

[2033] 


[2034] 按照与实施例1中所述的连接体1相同的程序合成连接体24。(2.4g,经2步的产率:36%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.09(s,1H),7.58(dd,J=7.2,8.4Hz,1H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.60(t,J=5.6Hz,1H),5.05(dd,J=5.6,12.8Hz,1H),3.64-3.46(m,22H),2.93-2.83(m,1H),2.61-2.50(m,2H),2.44-2.40(m,2H),2.02(t,J=6.4Hz,1H)。MS(ESI)m/z=566.2[M+H]$^+$。

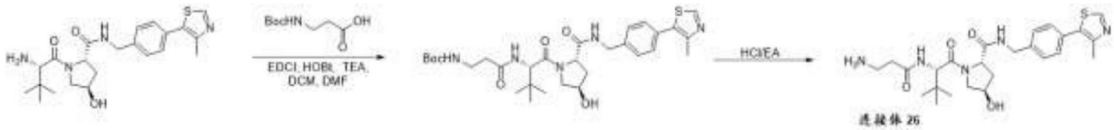
[2035] 实施例25:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-氨基乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体25)

[2036] 


[2037] 步骤1:在0℃下向(2S,4R)-1-((S)-2-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(2.00g,4.67mmol)、2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙酸(900mg,5.14mmol)和三乙胺(TEA)(3.2mL,23.35mmol)的DCM/DMF(225mL/11mL)溶液中添加EDCI(1.07g,5.60mmol)、HOBt(756mg,5.60mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物倾倒到水中并用DCM萃取。将合并的有机层浓缩,并通过硅胶柱上的色谱法(DCM/MeOH=20/1,v/v)纯化残留物,得到期望的产物(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g,产率:55%)。MS(ESI)m/z=588.2[M+H]$^+$。

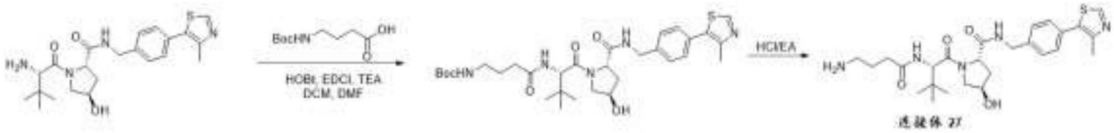
[2038] 步骤2:向(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.50g,2.56mmol)的乙酸乙酯(EtOAc)(30mL)溶液中添加HCl/EtOAc(100mL)。将混合物在室温下搅拌3小时并过滤,得到期望的产物,将其溶解在水(100mL)中并冻干,得到(2S,4R)-1-((S)-2-(2-氨基乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(连接体25)(1.07g,产率:80%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.29(s,1H),8.72(s,1H),8.56(d,J=9.2Hz,1H),8.26(s,3H),7.38-7.47(m,4H),4.61(d,J=9.2Hz,1H),4.36-4.47(m,3H),4.20-4.25(m,1H),3.60-3.70(m,4H),2.46(s,3H),2.10-2.05(m,1H),1.97-1.89(m,1H),0.95(s,9H)。MS(ESI)m/z=488.3[M+H]$^+$。

[2039] 实施例26:(2S,4R)-1-((S)-2-(3-氨基丙酰氨基)-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(连接体26)

[2040] 


[2041] 按照与实施例25中所述的连接体25相同的程序合成连接体26。(1.38g,经2步的产率:37%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.36(s,1H),8.68(s,1H),8.26(d,J=9.2Hz,1H),8.16(s,3H),7.49-7.39(m,4H),4.53(d,J=9.2Hz,1H),4.47-4.35(m,3H),4.24-4.19(m,1H),3.69-3.60(m,2H),2.94-2.93(m,2H),2.64(t,J=7.2Hz,2H),2.48(s,3H),2.06-2.01(m,1H),1.92-1.85(m,1H),0.95(s,9H)。MS(ESI)m/z=502.3$[M+H]^+$。

[2042] 实施例27:(2S,4R)-1-((S)-2-(4-氨基丁酰氨基)-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(连接体27)

[2043] 

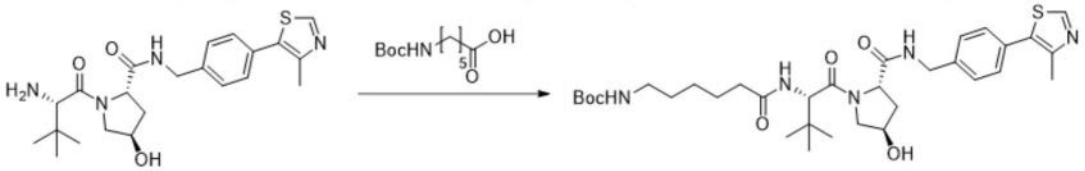

[2044] 按照与实施例25中所述的连接体25相同的程序合成连接体27。(1.38g,经2步的产率:46%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.66(s,1H),8.74(t,J=6.0,1H),8.25(s,3H),8.03(d,J=9.2Hz,1H),7.49-7.41(m,4H),4.53(d,J=9.2Hz,1H),4.51-4.35(m,3H),4.29-4.24(m,1H),3.71-3.65(m,2H),2.79-2.77(m,2H),2.52(s,3H),2.45-2.27(m,2H),2.12-2.07(m,1H),1.94-1.80(m,3H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=516.0$[M+H]^+$。

[2045] 实施例28:(2S,4R)-1-((S)-2-(5-氨基戊酰氨基)-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(连接体28)

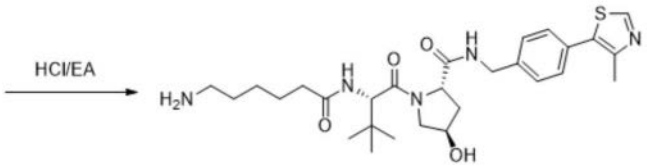
[2046] 


[2047] 按照与实施例25中所述的连接体25相同的程序合成连接体28。(1.50g,经2步的产率:57%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.52(s,1H),8.73(t,J=11.6Hz,1H),8.20(s,3H),7.95(d,J=9.6Hz,1H),7.43-7.50(m,4H),4.55(d,J=9.2Hz,1H),4.38-4.50(m,3H),4.23-4.29(m,1H),3.64-3.71(m,2H),2.74-2.78(m,2H),2.51(s,3H),2.30-2.35(m,1H),2.18-2.23(m,1H),2.07-2.12(m,1H),1.88-1.95(m,1H),1.58(d,J=4.4Hz,4H),0.96(s,9H)。MS(ESI)m/z=530.1$[M+H]^+$。

[2048] 实施例29:(2S,4R)-1-((S)-2-(6-氨基己酰氨基)-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(连接体29)



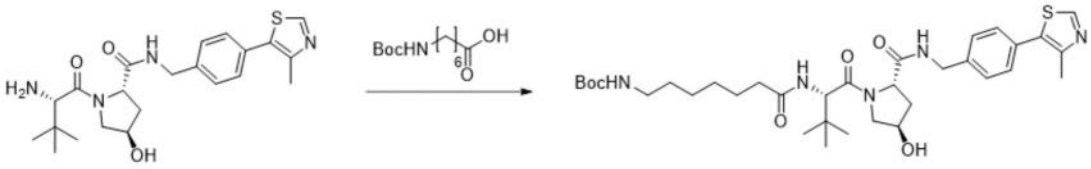
[2049]



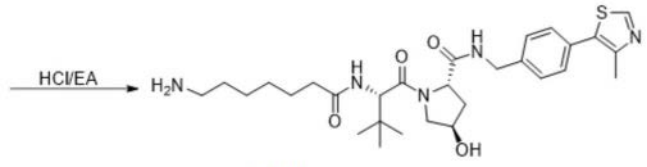
连接体 29

[2050] 按照与实施例25中所述的连接体25相同的程序合成连接体29。(2.70g,经2步的产率:87%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ9.36(s,1H),8.69(t,J=6.4Hz,1H),8.12(brs,3H),7.92(d,J=9.6Hz,1H),7.44(dd,J=13.6,8.4Hz,4H),4.54(d,J=9.6Hz,1H),4.48-4.39(m,2H),4.36(brs,1H),4.28-4.19(m,1H),3.72-3.60(m,2H),2.79-2.67(m,2H),2.49(s,3H),2.31-2.21(m,1H),2.20-2.12(m,1H),2.10-2.01(m,1H),1.94-1.85(m,1H),1.62-1.54(m,2H),1.53-1.44(m,2H),1.34-1.22(m,2H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=544.3[M+H]$^+$。

[2051] 实施例30:(2S,4R)-1-((S)-2-(7-氨基庚酰氨基)-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(连接体30)



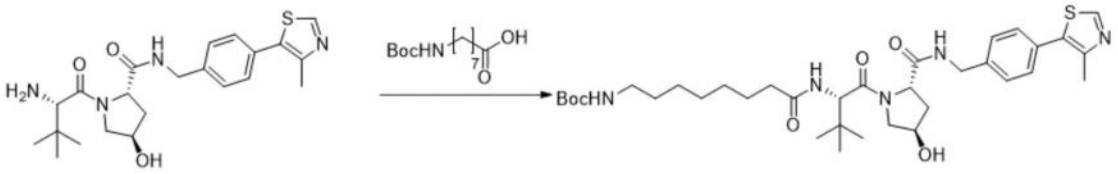
[2052]



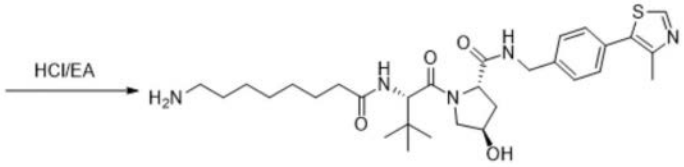
连接体 30

[2053] 按照与实施例25中所述的连接体25相同的程序合成连接体30。(2.13g,经2步的产率:76%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ9.45(s,1H),8.70(t,J=6.0Hz,1H),8.14(brs,3H),7.86(d,J=9.2Hz,1H),7.44(dd,J=12.8,8.4Hz,4H),4.54(d,J=9.2Hz,1H),4.49-4.40(m,2H),4.36(brs,1H),4.29-4.20(m,1H),3.71-3.61(m,2H),2.78-2.67(m,2H),2.50(s,3H),2.31-2.22(m,1H),2.21-2.13(m,1H),2.11-2.03(m,1H),1.95-1.85(m,1H),1.60-1.44(m,4H),1.35-1.18(m,4H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=558.3[M+H]$^+$。

[2054] 实施例31:(2S,4R)-1-((S)-2-(8-氨基辛酰氨基)-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(连接体31)



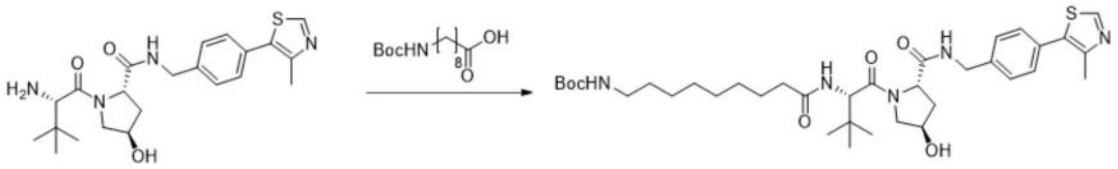
[2055]



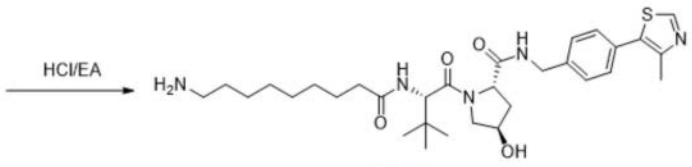
连接体 31

[2056] 按照与实施例25中所述的连接体25相同的程序合成连接体31。(1.81g,经2步的产率:65%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ9.35(s,1H),8.69(t,J=6.0Hz,1H),8.11(brs,3H),7.88(d,J=9.2Hz,1H),7.44(dd,J=14.0,8.4Hz,4H),4.54(d,J=9.6Hz,1H),4.48-4.39(m,2H),4.36(brs,1H),4.27-4.20(m,1H),3.71-3.60(m,2H),2.78-2.68(m,2H),2.49(s,3H),2.31-2.22(m,1H),2.18-2.11(m,1H),2.09-2.01(m,1H),1.94-1.85(m,1H),1.58-1.44(m,4H),1.32-1.19(m,6H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=572.3[M+H]$^+$。

[2057] 实施例32:(2S,4R)-1-((S)-2-(9-氨基壬酰氨基)-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(连接体32)



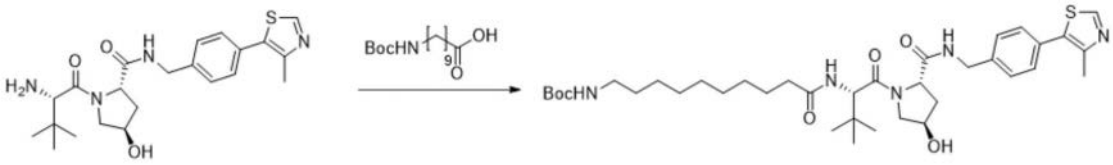
[2058]



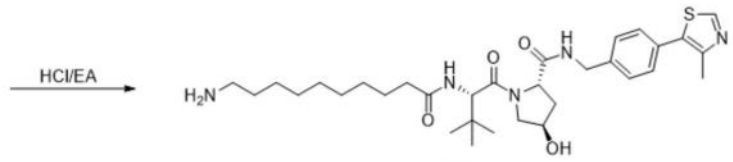
连接体 32

[2059] 按照与实施例25中所述的连接体25相同的程序合成连接体32。(2.32g,经2步的产率:80%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ9.30(s,1H),8.67(t,J=6.4Hz,1H),8.10(brs,3H),7.88(d,J=9.2Hz,1H),7.43(dd,J=14.0,8.8Hz,4H),4.55(d,J=9.2Hz,1H),4.48-4.39(m,2H),4.35(brs,1H),4.28-4.19(m,1H),3.71-3.60(m,2H),2.77-2.67(m,2H),2.48(s,3H),2.31-2.22(m,1H),2.17-2.10(m,1H),2.09-2.01(m,1H),1.94-1.85(m,1H),1.60-1.40(m,4H),1.33-1.19(m,8H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=586.3[M+H]$^+$。

[2060] 实施例33:(2S,4R)-1-((S)-2-(10-氨基癸酰氨基)-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(连接体33)



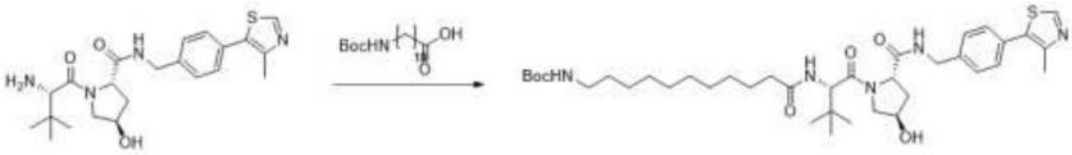
[2061]



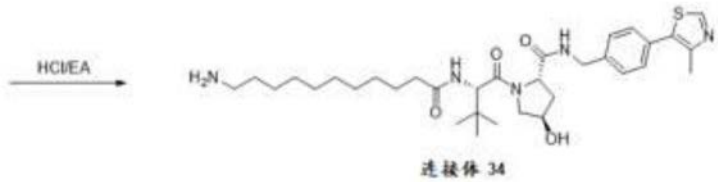
连接体 33

[2062] 按照与实施例25中所述的连接体25相同的程序合成连接体33。(2.29g,经2步的产率:77%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ9.41(s,1H),8.67(t,J=6.0Hz,1H),8.14(brs,3H),7.85(d,J=8.8Hz,1H),7.44(dd,J=13.6,8.8Hz,4H),4.54(d,J=8.8Hz,1H),4.48-4.39(m,2H),4.36(brs,1H),4.29-4.20(m,1H),3.71-3.60(m,2H),2.78-2.67(m,2H),2.49(s,3H),2.32-2.22(m,1H),2.17-2.11(m,1H),2.10-2.01(m,1H),1.95-1.86(m,1H),1.62-1.40(m,4H),1.34-1.16(m,10H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=600.4[M+H]$^+$。

[2063] 实施例34:(2S,4R)-1-((S)-2-(11-氨基十一烷酰氨基)-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(连接体34)



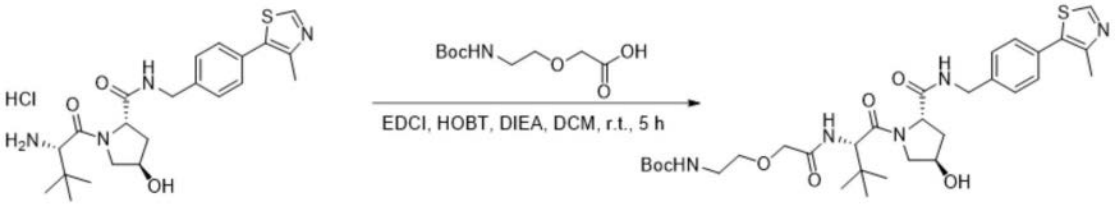
[2064]



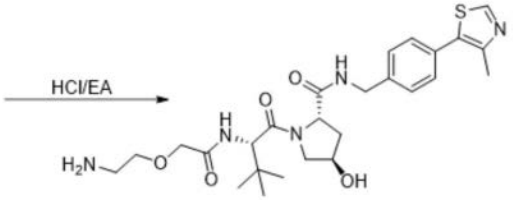
连接体 34

[2065] 按照与实施例25中所述的连接体25相同的程序合成连接体34。(1.10g,经2步的产率:37%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.99(s,1H),8.61(t,J=6.4Hz,1H),7.87(d,J=8.8Hz,1H),7.41(dd,J=17.6,8.0Hz,4H),4.55(d,J=9.6Hz,1H),4.49-4.40(m,2H),4.36(brs,1H),4.26-4.17(m,1H),3.70-3.64(m,2H),2.59-2.52(m,2H),2.45(s,3H),2.31-2.22(m,1H),2.16-2.08(m,1H),2.06-1.99(m,1H),1.96-1.86(m,1H),1.56-1.42(m,2H),1.39-1.30(m,2H),1.28-1.19(m,12H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=614.4[M+H]$^+$。

[2066] 实施例35:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-氨基乙氧基)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(连接体35)



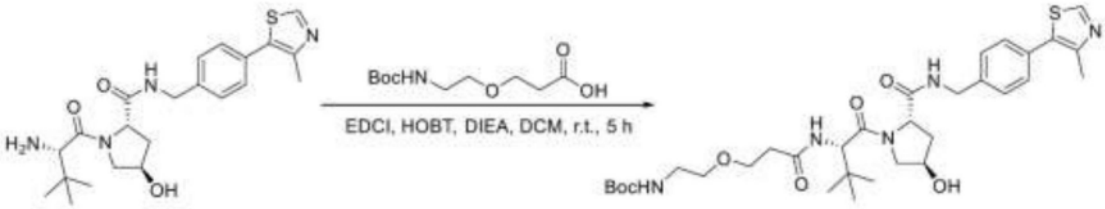

[2067]



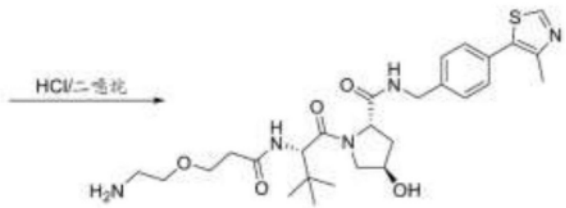

连接体 35

[2068] 按照与实施例25中所述的连接体25相同的程序合成连接体35。(1.35g,经2步的产率:55%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.23(s,1H),8.70(t,J=6.0Hz,1H),8.35-8.14(m,3H),7.78(d,J=9.6Hz,1H),7.47-7.38(m,4H),4.61(d,J=9.6Hz,1H),4.49-4.34(m,3H),4.30-4.21(m,1H),4.09-3.99(m,2H),3.75-3.58(m,4H),3.06-2.94(m,2H),2.48(s,3H),2.13-2.03(m,1H),1.95-1.85(m,1H),0.95(s,9H)。MS(ESI)m/z=532.0[M+H]$^+$。

[2069] 实施例36:(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-氨基乙氧基)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(连接体36)




[2070]

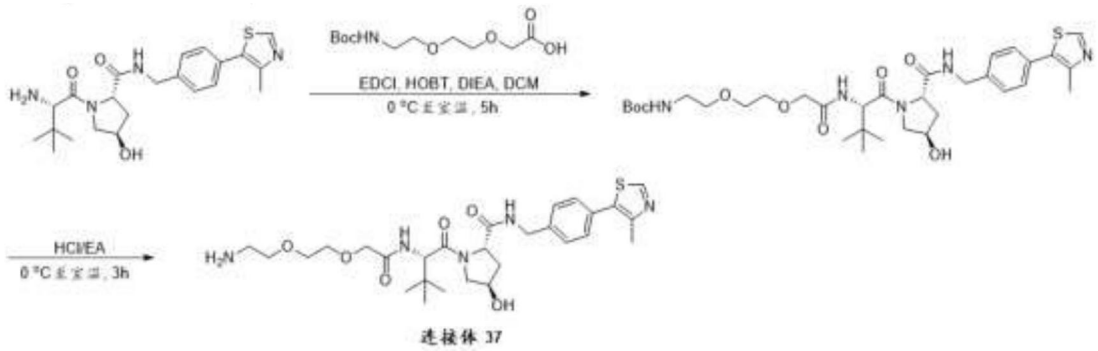



连接体 36

[2071] 按照与实施例25中所述的连接体25相同的程序合成连接体36。(1.32g,经2步的产率:49%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ8.99(s,1H),8.57(t,J=6.0Hz,1H),8.03(d,J=8Hz,1H),7.85(s,3H),7.43-7.37(m,4H),4.57(d,J=9.2Hz,1H),4.46-4.31(m,3H),4.26-4.20(m,1H),3.69-3.55(m,6H),3.99-2.95(m,2H),2.60-2.56(m,1H),2.46-2.42(m,4H),2.05-2.03(m,1H),1.93-1.92(m,1H),0.95(s,9H)。MS(ESI)m/z=546.0[M+H]$^+$。

[2072] 实施例37:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)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(连接体37)

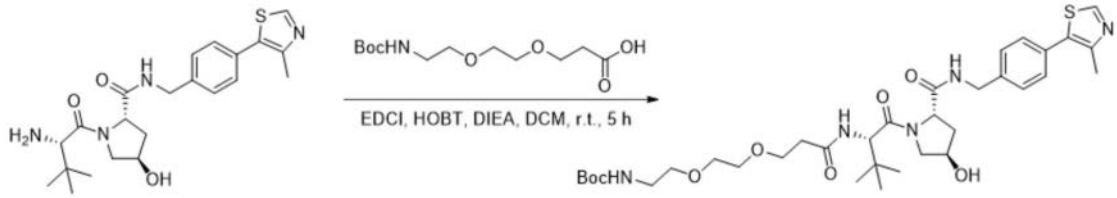
[2073]



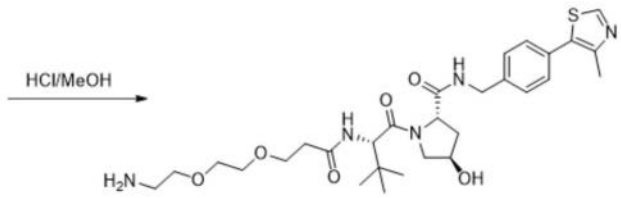

连接体 37

[2074] 按照与实施例25中所述的连接体25相同的程序合成连接体37。(1.2g,经2步的产率:49%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.38(s,1H),8.78(t,J=6.0Hz,1H),8.18(s,3H),7.59-7.37(m,5H),4.58(d,J=9.6Hz,1H),4.49(t,J=8.2Hz,1H),4.42-4.26(m,3H),4.09-3.95(m,2H),3.72-3.55(m,8H),2.99-2.92(m,2H),2.49(s,3H),2.15-2.04(m,1H),1.95-1.85(m,1H),0.95(s,9H)。MS(ESI)m/z=576.1[M+H]$^+$。

[2075] 实施例38:(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)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(连接体38)




[2076]

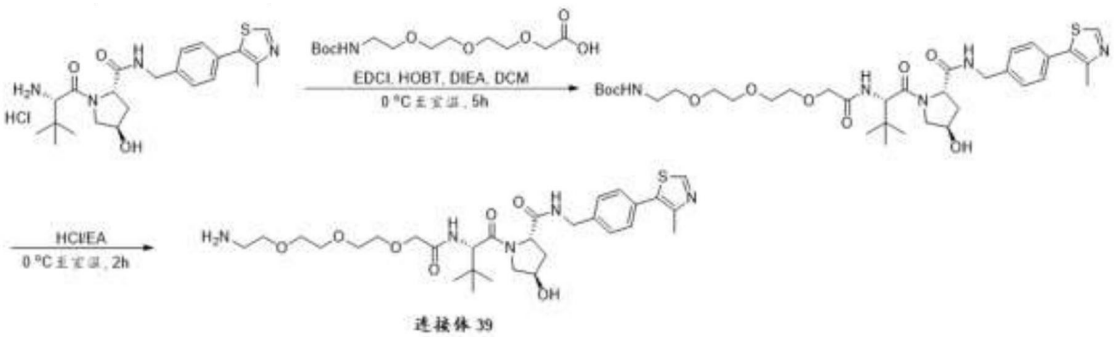



连接体 38

[2077] 按照与实施例25中所述的连接体25相同的程序合成连接体38。(1.34g,经2步的产率:49%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.02(s,1H),8.58(t,J=6.0Hz,1H),7.94(d,J=8Hz,1H),7.82(s,3H),7.42-7.30(m,4H),4.58(d,J=9.2Hz,1H),4.60-4.37(m,3H),4.25-4.31(m,1H),3.70-3.50(m,10H),3.00-2.96(m,2H),2.57-2.55(m,1H),2.45(s,3H),2.41-2.38(m,1H),2.06-2.04(m,1H),1.95-1.93(m,1H),0.95(s,9H)。MS(ESI)m/z=590.1[M+H]$^+$。

[2078] 实施例39:(2S,4R)-1-((S)-14-氨基-2-(叔丁基)-4-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体39)

[2079]

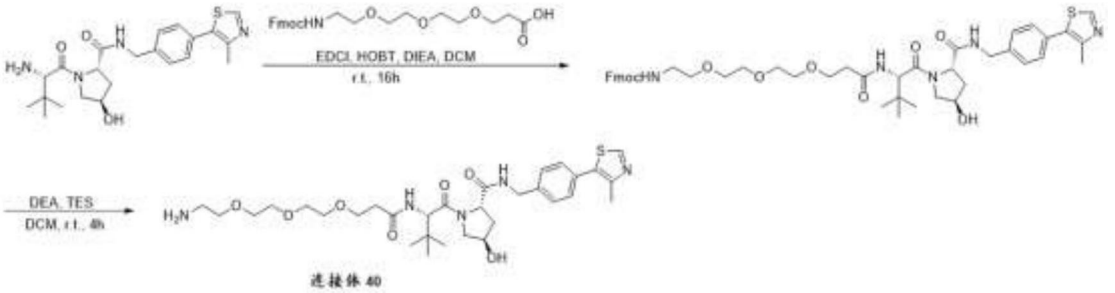



连接体 39

[2080] 按照与实施例25中所述的连接体25相同的程序合成连接体39。(1.53g,经2步的产率:56%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.01(s,1H),8.59(t,J=6.0Hz,1H),7.81(s,3H),7.48-7.41(m,5H),4.58(d,J=9.6Hz,1H),4.47-4.26(m,4H),3.99(s,2H),3.70-3.58(m,12H),3.0-2.96(m,2H),2.46(s,3H),2.11-2.06(m,1H),1.95-1.88(m,1H),0.96(s,9H)。MS(ESI)m/z=621.1$[M+H]^+$。

[2081] 实施例40:(2S,4R)-1-((S)-1-氨基-14-(叔丁基)-12-氧代-3,6,9-三氧杂-13-氮杂十五烷-15-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体40)

[2082]

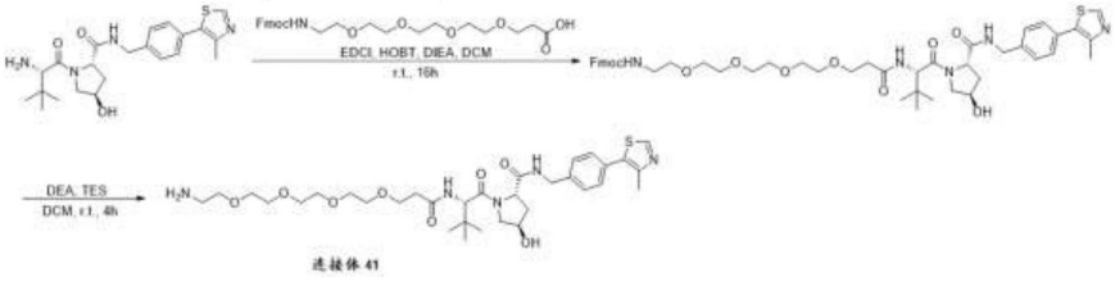



连接体 40

[2083] 按照与实施例25中所述的连接体25相同的程序合成连接体40。(1.52g,经2步的产率:51%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.01(s,1H),8.57(t,J=6.0Hz,1H),7.91(d,J=9.2Hz,1H),7.81(s,3H),7.44-7.38(m,4H),4.58-4.55(m,1H),4.45-4.36(m,3H),4.25-4.21(m,1H),3.70-3.48(m,14H),3.00-2.97(m,2H),2.59-2.52(m,1H),2.46(s,3H),2.39-2.34(m,1H),2.08-2.03(m,1H),1.95-1.88(m,1H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=633.8$[M+H]^+$。

[2084] 实施例41:(2S,4R)-1-((S)-1-氨基-17-(叔丁基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂-16-氮杂十八烷-18-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体41)

[2085]

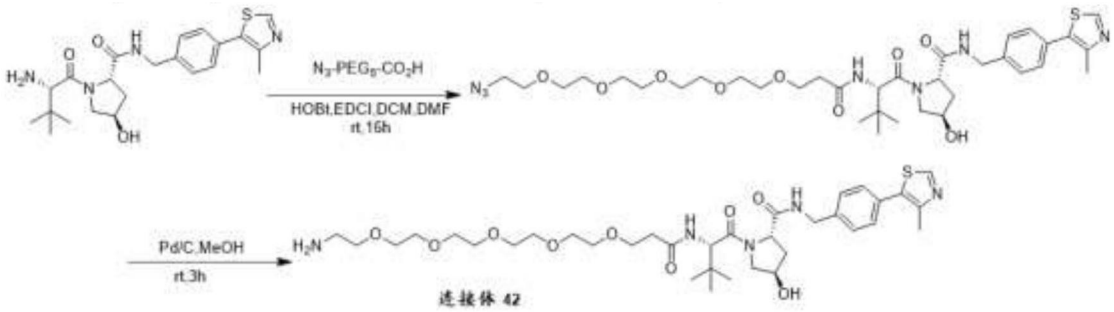



连接体 41

[2086] 按照与实施例25中所述的连接体25相同的程序合成连接体41。(1.12g,经2步的产率:37%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.98(s,1H),8.58(t,J=5.6Hz,1H),7.92(d,J=9.2Hz,1H),7.44-7.38(m,4H),4.56(d,J=9.2Hz,1H),4.47-4.41(m,2H),4.38-4.34(m,1H),4.26-4.19(m,1H),3.70-3.55(m,5H),3.53-3.45(m,14H),3.35(t,J=5.6Hz,2H),2.64

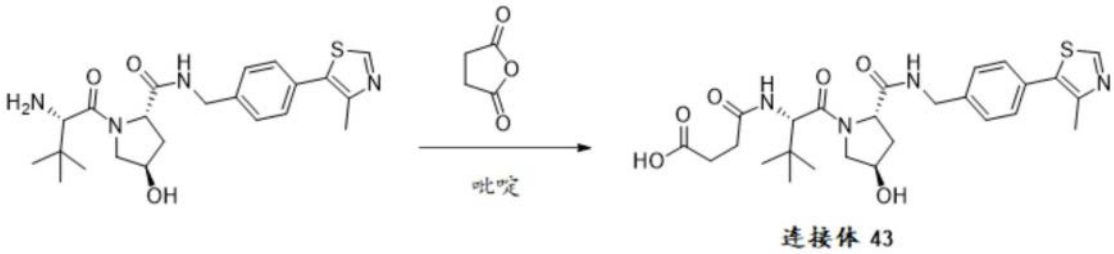
(t,J＝5.6Hz,2H),2.58-2.50(m,1H),2.45(s,3H),2.40-2.35(m,1H),2.08-2.00(m,1H),1.94-1.91(m,1H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z＝678.1[M+H]$^+$。

[2087] 实施例42:(2S,4R)-1-((S)-1-氨基-20-(叔丁基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂-19-氮杂二十一烷-21-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体42)

[2088] 

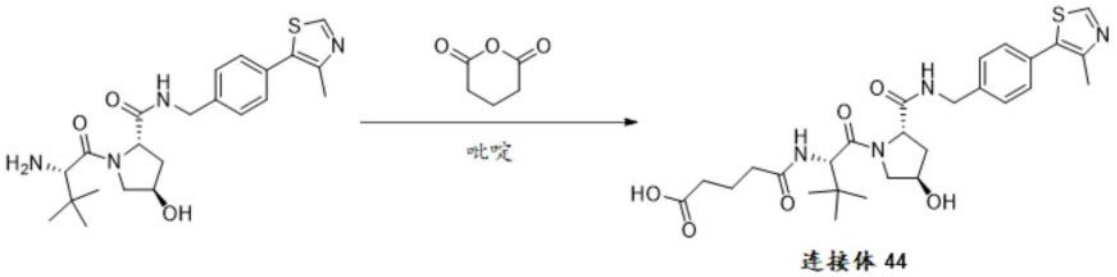

[2089] 按照与实施例25中所述的程序相同的程序合成连接体42。(1.1g,1.52mmol,经2步的产率:32%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.38(s,1H),8.67(t,J＝16Hz,1H),8.14(br,3H),7.91(d,J＝9.2Hz,1H),7.39-7.48(m,4H),4.53(d,J＝9.2Hz,1H),4.39-4.46(m,2H),4.36-4.34(m,1H),4.20-4.25(m,1H),3.45-3.68(m,22H),2.91-2.95(m,2H),2.52-2.58(m,1H),2.47(s,3H),2.32-2.39(m,1H),2.03-2.08(m,1H),1.85-1.92(m,1H),0.92(s,9H)。MS(ESI)m/z＝722.4[M+H]$^+$。

[2090] 实施例43:4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸(连接体43)

[2091] 


[2092] 将(2S,4R)-1-((S)-2-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(1.0g,2.3mmol)和琥珀酸酐(465mg,4.65mmol)在吡啶(5mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残留物通过快速色谱法(反相,MeCN/$H_2O$)纯化,得到标题化合物连接体43(1.05g,产率:86%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ12.02(s,1H),8.99(s,1H),8.58(t,J＝6.0Hz,1H),7.96(d,J＝9.2Hz,1H),7.43-7.37(m,4H),5.13(d,J＝3.6Hz,1H),4.53(d,J＝9.2Hz,1H),4.46-4.40(m,2H),4.34(s,1H),4.21(dd,J＝16.0,5.2Hz,1H),3.69-3.60(m,2H),2.45(s,3H),2.44-2.33(m,4H),2.06-2.01(m,1H),1.93-1.87(m,1H),0.93(s,9H)。$^{13}$C NMR(100MHz,DMSO-d6):δ173.83,171.92,170.86,169.56,151.41,147.70,139.48,131.15,129.63,128.62,127.41,68.87,58.70,56.44,56.34,41.65,37.91,35.35,29.74,29.25,26.35,15.92.MS(ESI)m/z＝531.2[M+H]$^+$。

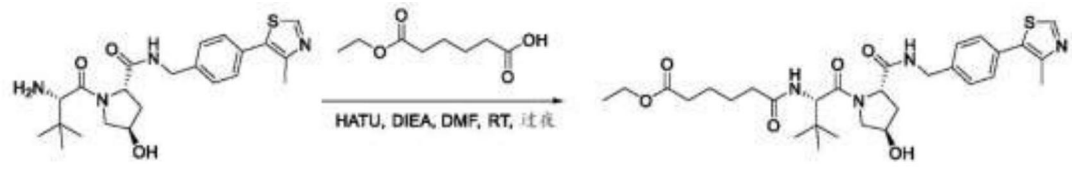
[2093] 实施例44:5-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-5-氧代戊酸(连接体44)

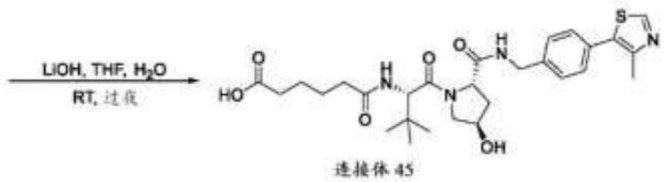
[2094] 


连接体 44

[2095] 按照与实施例43中所述的连接体43相同的程序合成连接体44。(1.5g,产率:79%)。$^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ8.99(s,1H),8.59(t,J=6.0Hz,1H),7.91(d,J=9.2Hz,1H),7.44-7.37(m,4H),5.16(brs,1H),4.54(d,J=9.2Hz,1H),4.47-4.42(m,2H),4.36(s,1H),4.21(dd,J=16.0,5.2Hz,1H),3.7-3.64(m,2H),2.45(s,3H),2.31-2.14(m,4H),2.07-2.02(m,1H),1.94-1.81(m,1H),1.74-1.68(m,2H),0.94(s,9H)。$^{13}$C NMR(100MHz,DMSO-$d_6$):δ174.18,171.94,171.63,169.66,151.41,147.70,139.46,131.15,129.61,128.62,127.41,68.86,58.69,56.38,41.65,37.91,35.16,34.03,33.10,26.35,20.89,15.92.MS(ESI)m/z=543.2[M-H]$^-$。

[2096] 实施例45:6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-6-氧代己酸(连接体45)

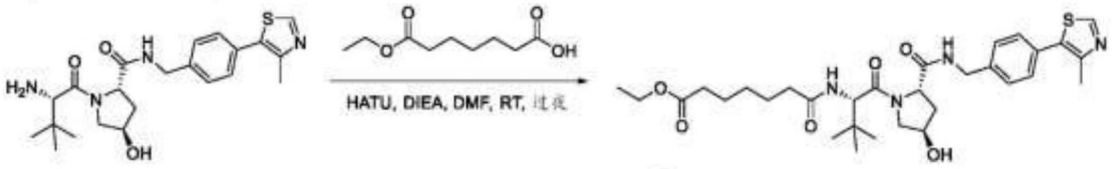


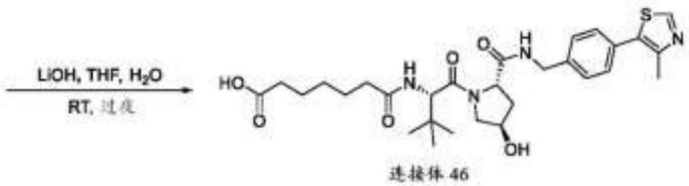

[2097] 


连接体 45

[2098] 按照与实施例25中所述的连接体25相同的程序合成连接体45。(1.2g,经2步的产率:55%)。$^{1}$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.68(s,1H),7.75(s,1H),7.32-7.27(m,5H),4.64-4.57(m,3H),4.56-4.50(m,1H),4.28-4.25(m,1H),4.02-3.99(m,1H),3.71-3.68(m,1H),2.47(s,3H),2.24-2.18(m,6H),1.59-1.48(m,4H),0.96(s,9H)。MS(ESI)m/z=559.3[M+H]$^+$。

[2099] 实施例46:7-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-7-氧代庚酸(连接体46)



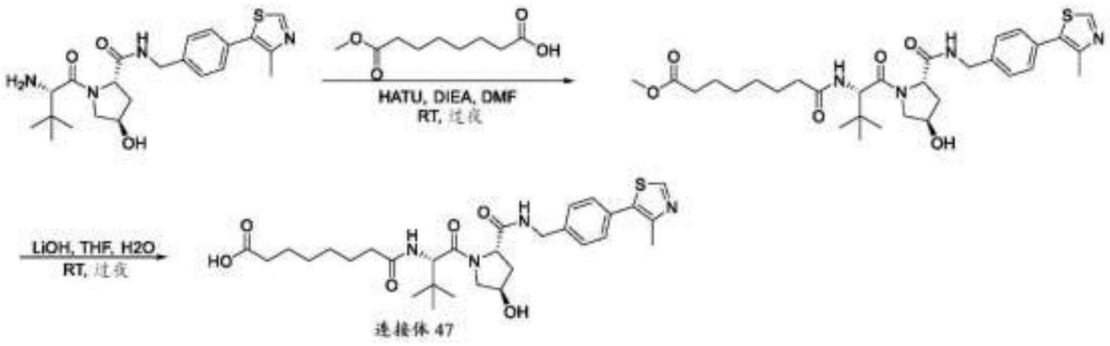

[2100] 


连接体 46

[2101] 按照与实施例45中所述的连接体45相同的程序合成连接体46。(1.1g,经2步的产率:33%)。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.67(s,1H),7.56-7.55(m,1H),7.34-7.30(m,5H),4.68-4.59(m,3H),4.59-4.51(m,1H),4.25(dd,J=4.8Hz,15.2Hz,1H),4.06-4.03(m,1H),3.70-3.68(m,1H),2.46(s,3H),2.31-2.11(m,6H),1.55-1.51(m,4H),1.29-1.24(m,2H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=573.1[M+H]$^+$。

[2102] 实施例47:8-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-8-氧代辛酸(连接体47)

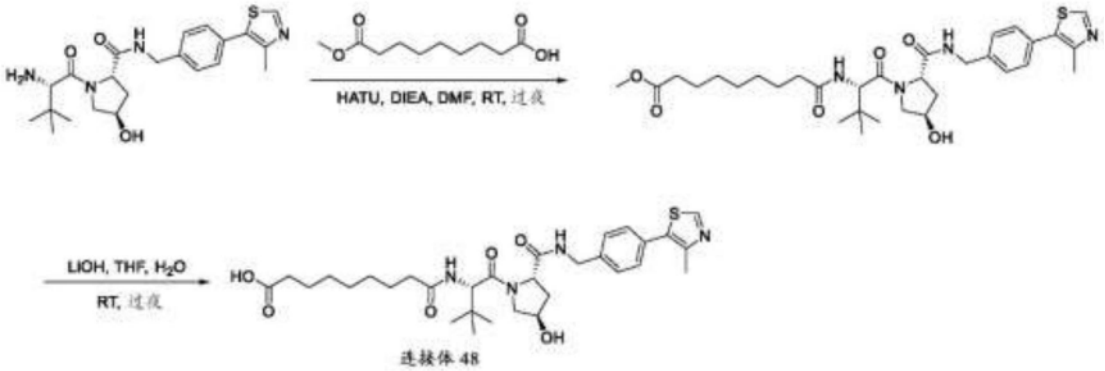
[2103]




[2104] 按照与实施例45中所述的连接体45相同的程序合成连接体47。(1.08g,经2步的产率:52%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.99(s,1H),8.55(t,J=2.4Hz,1H),7.83(d,J=9.2Hz,1H),7.44-7.38(m,4H),4.55(d,J=9.6Hz,1H),4.52-4.41(m,2H),4.36(s,1H),4.25-4.21(m,1H),3.67-3.66(m,2H),2.45(s,3H),2.30-1.91(m,6H),1.49-1.47(m,4H),1.26-1.24(m,4H),0.92(s,9H)。MS(ESI)m/z=587.3[M+H]$^+$。

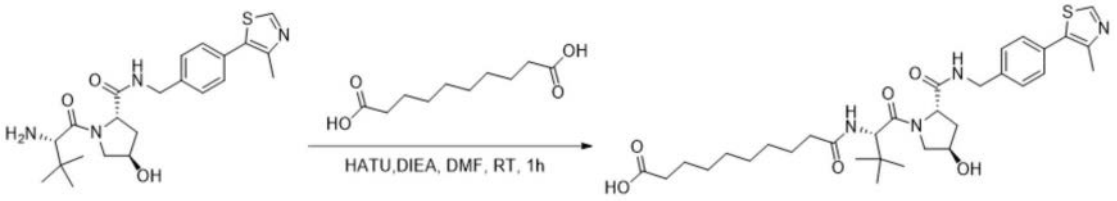
[2105] 实施例48:9-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-9-氧代壬酸(连接体48)

[2106]




[2107] 按照与实施例45中所述的连接体45相同的程序合成连接体48。(1.16g,经2步的产率:44%)。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.70(s,1H),7.55(s,1H),7.33-7.27(m,4H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),4.68-4.52(m,4H),4.31-4.27(m,1H),4.08-4.05(m,1H),3.69-3.67(m,1H),2.48(s,3H),2.33-2.11(m,6H),1.60-1.47(m,4H),1.29-1.20(m,6H),0.96(s,9H)。MS(ESI)m/z=601.1[M+H]$^+$。

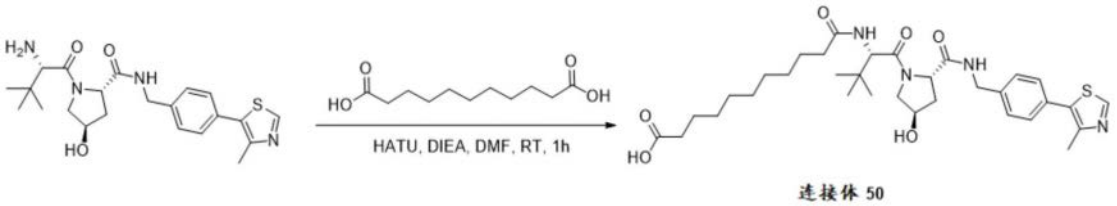
[2108] 实施例49:10-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-10-氧代癸酸(连接体49)

[2109] 


连接体 49

[2110] 按照与实施例45中所述的连接体45相同的程序合成连接体49。(1.1g,产率:35%)。$^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ8.99(s,1H),8.58(t,J=6.0Hz,1H),7.85(d,J=9.2Hz,1H),7.43-7.37(m,4H),4.54(d,J=9.2Hz,1H),4.47-4.41(m,2H),4.35(s,1H),4.21(dd,J=16.0,5.6Hz,1H),3.69-3.63(m,2H),2.45(s,3H),2.29-2.09(m,4H),2.03-2.01(m,1H),1.94-1.88(m,1H),1.47(m,4H),1.24(b,8H),0.94(s,9H)。$^{13}$C NMR(100MHz,DMSO-$d_6$):δ172.07,171.92,169.69,151.41,147.70,139.48,131.14,129.62,128.61,127.40,68.84,58.67,56.32,56.26,41.64,37.93,35.18,34.85,28.62,26.36,25.39,15.93.MS(ESI)m/z=615.3$[M+H]^+$。

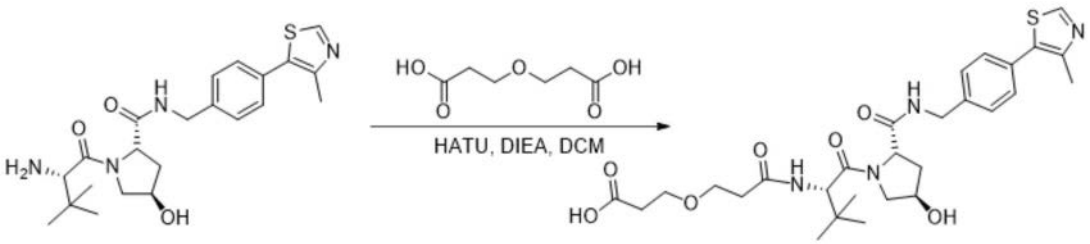
[2111] 实施例50:11-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-11-氧代十一烷酸(连接体50)

[2112] 


连接体 50

[2113] 按照与实施例45中所述的连接体45相同的程序合成连接体50。(1.1g,产率:50%)。$^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ8.99(s,1H),8.58(t,J=6.0Hz,1H),7.85(t,J=9.2Hz,1H),7.37-7.43(m,4H),4.56-4.19(m,5H),3.70-3.60(m,2H),2.45(s,3H),2.27-1.90(m,6H),1.49-1.45(m,4H),1.23(m,10H),0.93(s,9H)。$^{13}$C NMR(100MHz,DMSO-$d_6$):δ174.59,172.07,171.92,169.69,151.42,147.70,139.49,131.14,129.62,128.61,127.41,68.84,58.67,56.32,56.25,41.64,37.93,35.19,34.85,33.80,28.82,28.70,28.68,28.62,28.55,26.37,25.42,24.55,15.93.MS(ESI)m/z=629.4$[M+H]^+$。

[2114] 实施例51:3-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)丙酸(连接体51)

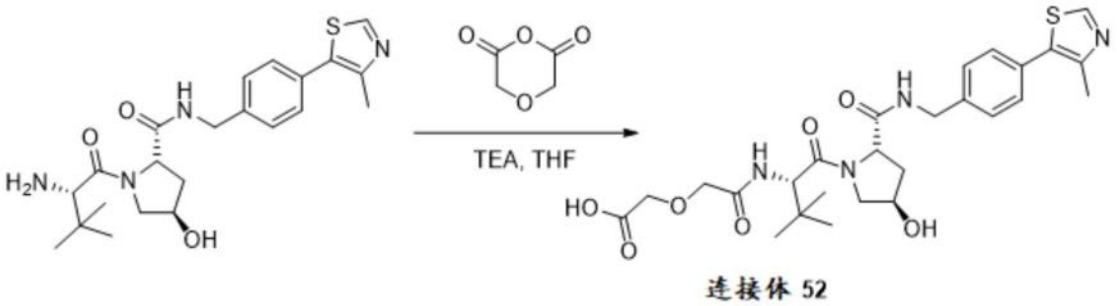
[2115] 


连接体 51

[2116] 按照与实施例45中所述的连接体45相同的程序合成连接体51。(1.1g,产率:42%)。$^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.98(s,1H),8.55(t,J=6.0Hz,1H),7.91(d,J=9.2Hz,

1H),7.43-7.37(m,4H),4.55-4.53(m,1H),4.45-4.40(m,2H),4.35(s,1H),4.24-4.19(m,1H),3.68-3.52(m,6H),2.54-2.56(m,1H),2.45-2.37(m,5H),2.34-2.30(m,1H),2.05-2.00(m,1H),1.93-1.86(m,1H),0.93(s,9H)。MS(ESI)m/z=575[M+H]$^+$。

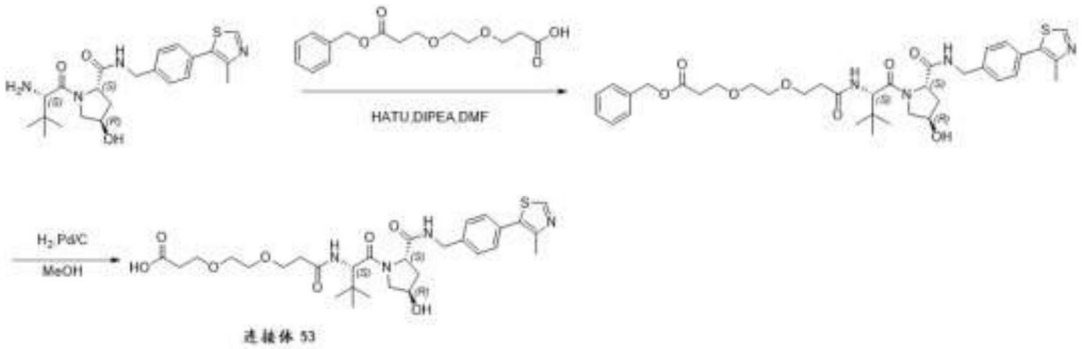
[2117] 实施例52:2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙酸(连接体52)

[2118] 

连接体 52

[2119] 按照与实施例43中所述的连接体43相同的程序合成连接体52。(1.2g,产率:63%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.81(br s,1H),8.98(s,1H),8.58(t,J=6.0Hz,1H),7.60(d,J=9.6Hz,1H),7.45-7.35(m,4H),5.14(br,1H),4.58-4.55(m,1H),4.46-4.36(m,3H),4.28-4.26(m,1H),4.14(s,2H),4.04(s,2H),3.69-3.60(m,2H),2.44(s,3H),2.08-2.03(m,1H),1.93-1.87(m,1H),0.95(s,9H)。MS(ESI)m/z=547[M+H]$^+$。

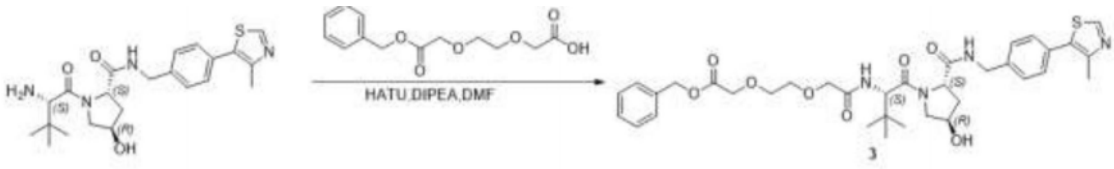
[2120] 实施例53:3-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酸(连接体53)

[2121] 

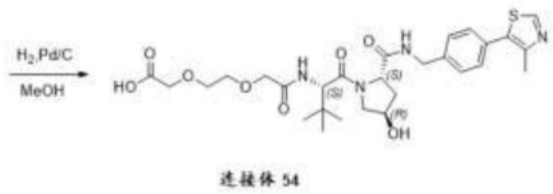
连接体 53

[2122] 按照与实施例45中所述的连接体45相同的程序合成连接体53。(1.4g,经2步的产率:23%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ8.98(s,1H),8.56(t,J=6.0Hz,1H),7.91(d,J=9.2Hz,1H),7.43-7.37(m,4H),4.55(d,J=9.6Hz,1H),4.46-4.41(m,2H),4.35(s,1H),4.29-4.20(m,1H),3.70-3.57(m,7H),3.50-3.45(m,5H),2.57-2.55(m,1H),2.45(s,3H),2.43-2.41(m,1H),2.37-2.32(m,1H),2.09-2.01(m,1H),1.94-1.87(m,1H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=619.3[M+H]$^+$。

[2123] 实施例54:2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酸(连接体54)



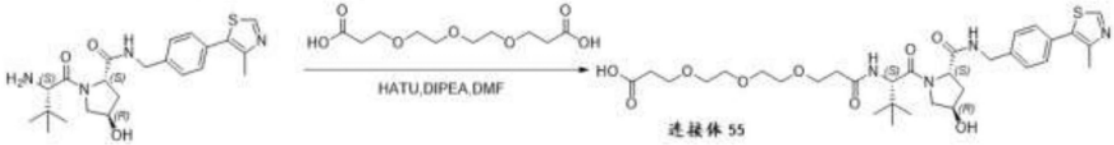

[2124]




[2125] 按照与实施例53中所述的连接体53相同的程序合成连接体54。(1.13g,经2步的产率:20%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ8.98(s,1H),8.60(t,J=6.0Hz,1H),7.49(d,J=9.2Hz,1H),7.40(s,4H),4.57(d,J=9.2Hz,1H),4.47-4.36(m,3H),4.28-4.23(m,1H),4.05-3.93(m,4H),3.69-3.61(m,6H),2.45(s,3H),2.08-2.03(m,1H),1.94-1.87(m,1H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=591.2[M+H]$^+$。

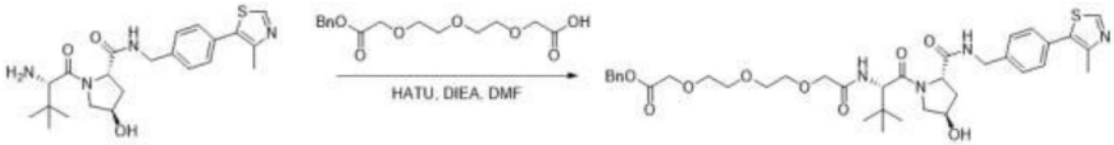
[2126] 实施例55:(S)-15-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-16,16-二甲基-13-氧代-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十七烷酸(连接体55)

[2127]

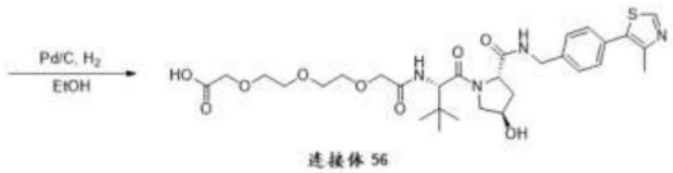



[2128] 按照与实施例45中所述的连接体45相同的程序合成连接体55。(1.7g,产率:37%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ8.99(s,1H),8.56(t,J=6.0Hz,1H),7.91(d,J=9.6Hz,1H),7.44-7.38(m,4H),4.56(d,J=9.2Hz,1H),4.47-4.42(m,2H),4.36(s,1H),4.25-4.20(m,1H),3.70-3.55(m,6H),3.50-3.46(m,8H),2.58-2.51(m,3H),2.45-2.42(m,5H),2.40-2.33(m,1H),2.07-2.02(m,1H),1.94-1.88(m,1H),0.94(s,9H)。LCMS(ESI)m/z=661.0[M-H]$^-$。

[2129] 实施例56:(S)-13-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-14,14-二甲基-11-氧代-3,6,9-三氧杂-12-氮杂十五烷酸(连接体56)

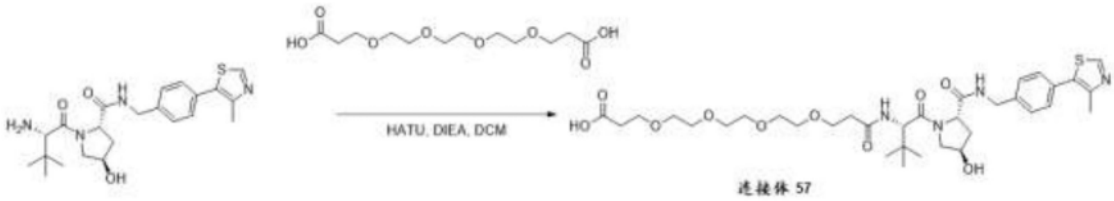



[2130]



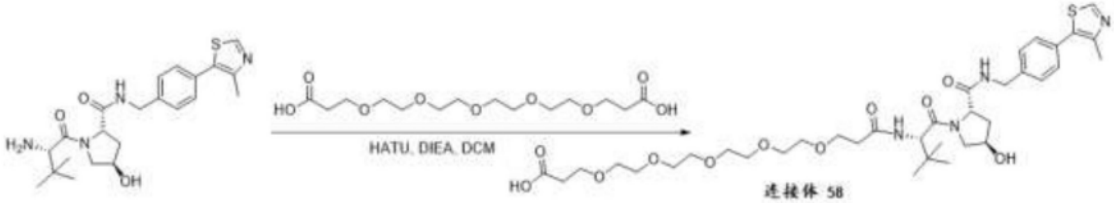

[2131] 按照与实施例45中所述的连接体45相同的程序合成连接体56。(1.21g,经2步的产率:31%)。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.68(s,1H),7.80-7.71(m,11H),7.41-7.33(m,5H),4.71-7.65(m,1H),4.61-4.50(m,3H),4.37-4.33(m,1H),4.07-3.94(m,5H),3.77-3.58(m,10H),2.51(s,3H),2.38-2.30(m,1H),2.24-2.19(m,1H),0.98(s,9H)。LCMS(ESI)m/z=635.0[M+H]$^+$。

[2132] 实施例57:(S)-18-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-19,19-二甲基-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂-17-氮杂二十烷酸(连接体57)

[2133] 

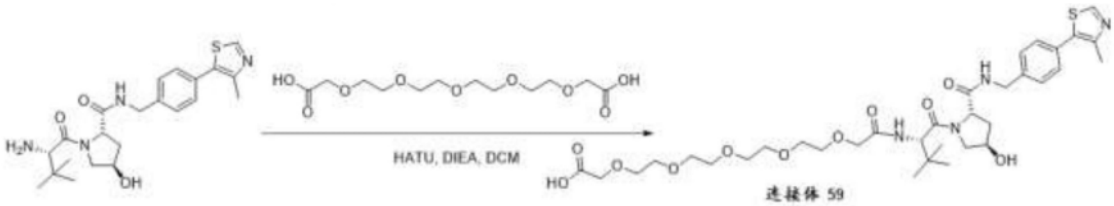

[2134] 按照与实施例45中所述的连接体45相同的程序合成连接体57。(1.6g,产率:43%)。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.69(s,1H),7.55-7.52(m,1H),7.47-7.45(m,1H),7.36(s,4H),4.70-4.66(m,1H),4.62-4.57(m,2H),4.50(s,1H),4.34-4.29(m,1H),4.12-4.09(m,1H),3.75-3.48(m,18H),2.56-2.47(m,7H),2.40-2.33(m,1H),2.23-2.18(m,1H),0.96(s,9H)。MS(ESI)m/z=707.1$[M+H]^+$。

[2135] 实施例58:(S)-21-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-22,22-二甲基-19-氧代-4,7,10,13,16-五氧杂-20-氮杂二十三烷酸(连接体58)

[2136] 

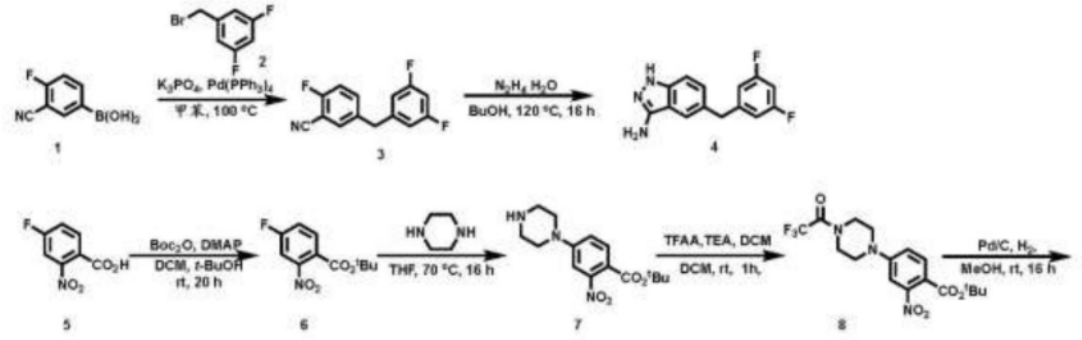

[2137] 按照与实施例45中所述的连接体45相同的程序合成连接体58。(1.2g,产率:23%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ8.98(s,1H),8.57(t,J=6.0Hz,1H),7.91(d,J=9.6Hz,1H),7.43-7.31(m,4H),4.56-4.53(m,1H),4.45-4.35(m,3H),4.24-4.19(m,1H),3.69-3.55(m,6H),3.49-3.47(m,16H),2.57-2.53(m,1H),2.45(s,3H),2.39-2.32(m,3H),2.06-2.01(m,1H),1.93-1.86(m,1H),0.95(s,9H)。MS(ESI)m/z=751$[M+H]^+$。

[2138] 实施例59:(S)-19-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-20,20-二甲基-17-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂-18-氮杂二十一烷酸(连接体59)

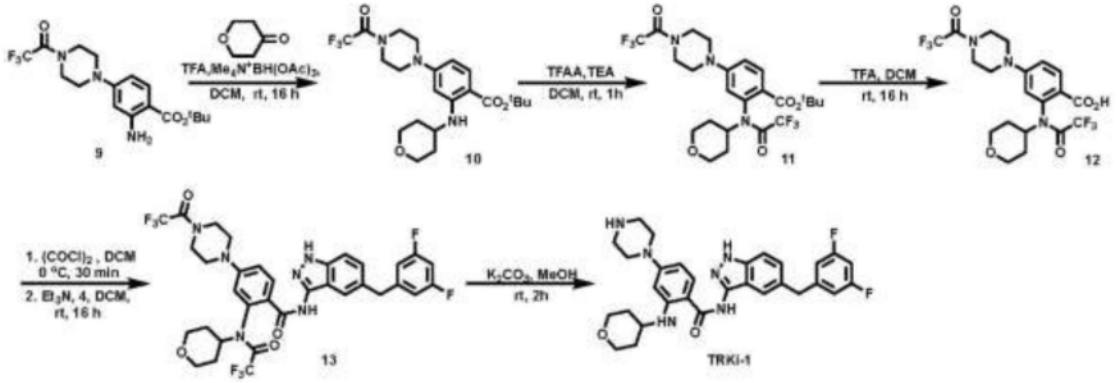
[2139] 


[2140] 按照与实施例45中所述的连接体45相同的程序合成连接体59。(1.3g,产率:39%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ8.98(s,1H),8.69(t,J=6.0Hz,1H),7.45(d,J=9.6Hz,1H),7.43-7.37(m,4H),4.57-4.55(m,1H),4.47-4.34(m,3H),4.27-4.22(m,1H),3.97(s,2H),3.68-3.65(m,2H),3.61-3.48(m,18H),2.45(s,3H),2.09-2.04(m,1H),1.92-1.86(m,1H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=723$[M+H]^+$。

[2141] 实施例60.TRKi-1的合成

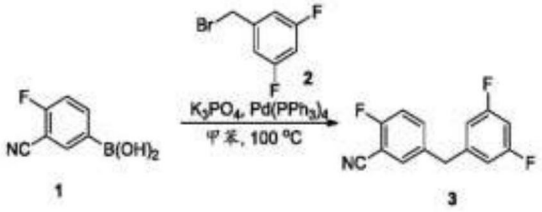


[2142]



[2143] 步骤1

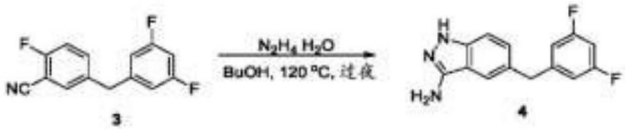
[2144]



[2145] 向3-氰基-4-氟苯基硼酸(1)(3.3g,20mmol)的甲苯(30mL)溶液中添加磷酸钾(8.5g,40mmol)和四(三苯基膦)钯(462mg,0.4mmol),然后添加3,5-二氟苄基溴(2)(4.2g,10mmol)。将反应混合物在100℃下加热2小时。在反应完成后,将所得黑色混合物用醚(200mL)稀释,用饱和氯化铵水溶液(2x 50mL)和盐水(3x 50mL)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,蒸发并通过硅胶快速色谱法(正己烷/乙酸乙酯95:5)纯化,得到呈白色固体的5-(3,5-二氟苄基)-2-氟苯甲腈(3)(2.9g,产率59%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)7.90(dd,J=6.0Hz,2.0Hz,1H),7.73-7.69(m,1H),7.46(t,J=8.8Hz,1H),7.09-7.04(m,3H),4.01(s,2H)。MS(ESI)m/z=248.2[M+H]$^+$。

[2146] 步骤2

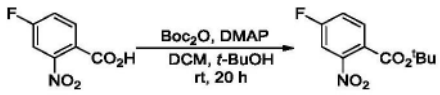
[2147]



[2148] 将5-(3,5-二氟-苄基)-2-氟-苯甲腈(3)(2.9g,11.74mmol)和水合肼(1.76mL,35.22mmol)在正丁醇(200mL)中的混合物在120℃下加热过夜。将反应混合物用水和乙酸乙酯稀释。将有机相用盐水洗涤两次,干燥并浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=95:5)纯化,得到呈白色固体的5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-胺(4)(2.7g,产率89%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.32(s,1H),7.52(s,1H),7.18-7.11(m,2H),7.04(t,J=9.6Hz,

1H),6.95-6.93(m,2H),5.26(s,2H),4.00(s,2H)。MS(ESI)m/z=260.0[M+H]$^+$。

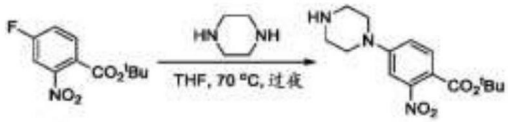
[2149] 步骤3

[2150] 


5 6

[2151] 将4-氟-2-硝基-苯甲酸(5)(10g,54mmol)、二碳酸二叔丁酯(23.6g,108mmol)和4-二甲基氨基吡啶(1.98g,16.2mmol)的叔丁醇(100mL)和二氯甲烷(100mL)溶液在室温下搅拌过夜。然后,将反应混合物用乙酸乙酯(500mL)稀释,用1N盐酸(500mL)、水(500mL)和盐水(500mL)洗涤。将有机相用硫酸钠干燥,浓缩并通过硅胶色谱柱(DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的4-氟-2-硝基苯甲酸叔丁酯(6)(10.7g,产率82%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ8.04(dd,J=8.4Hz,2.8Hz,1H),7.94(dd,J=8.8Hz,1.6Hz,1H),7.71(ddd,J=8.4Hz,2.4Hz,1H),1.50(s,9H)。MS(ESI)m/z=242.2[M+H]$^+$。

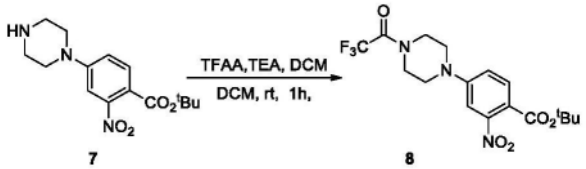
[2152] 步骤4

[2153] 


6 7

[2154] 向哌嗪(13.7g,159.75mmol)的四氢呋喃(150mL)溶液中添加4-氟-2-硝基苯甲酸叔丁酯(6)(7.7g,31.95mmol)。将混合物在70℃下搅拌16小时,然后倾倒到水中并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩,得到呈黄色油的粗2-硝基-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(7)(9.7g,产率99%),其用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z=308.1[M+H]$^+$。

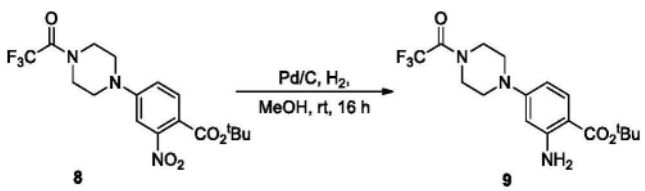
[2155] 步骤5

[2156] 


7 8

[2157] 在0℃下,向2-硝基-4-哌嗪-1-基-苯甲酸叔丁酯(7)(13.5g,44.12mmol)的二氯甲烷(200mL)溶液中添加三乙胺(13.4g,132.35mmol)和三氟乙酸酐(18.5g,88.24mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂蒸发,得到残留物,将其通过快速色谱法硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到呈黄色固体的2-硝基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(8)(16.5g,产率:93%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ7.72(d,J=9.2Hz,1H),7.32(d,J=2.8Hz,1H),7.16(dd,J=2.8,9.2Hz,1H),3.72-3.70(m,4H),3.56-3.52(m,4H),1.45(s,9H)。MS(ESI)m/z=404.3[M+H]$^+$。

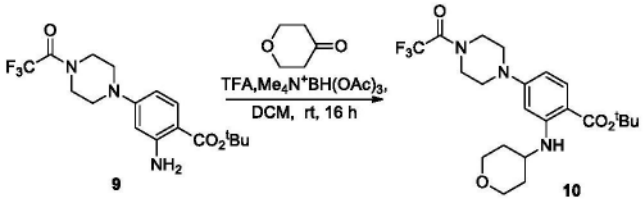
[2158] 步骤6

[2159] 


8 9

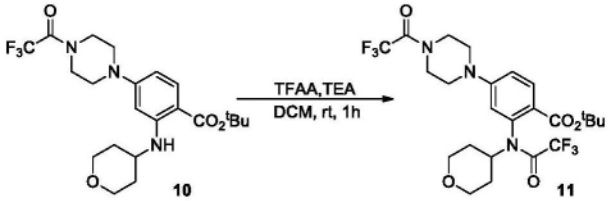
[2160] 将2-硝基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(8)(8.0g,19.85mmol)溶解在甲醇(150ml)中,然后添加Pd/C(1.0g)。将所得混合物在大气压下在氢气下搅拌16小时。将溶液用硅藻土垫过滤并用甲醇洗涤数次。将滤液在真空下浓缩,得到呈黄色固体的2-氨基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(9)(6.3g,产率85%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ7.51(d,J=9.2Hz,1H),6.47(br,2H),6.20(dd,J=2.8,9.2Hz,1H),6.13(d,J=2.8Hz,1H),3.71-3.69(m,4H),3.31-3.29(m,4H),1.50(s,9H)。MS(ESI)m/z=374.0[M+H]$^+$。

[2161] 步骤7

[2162] 

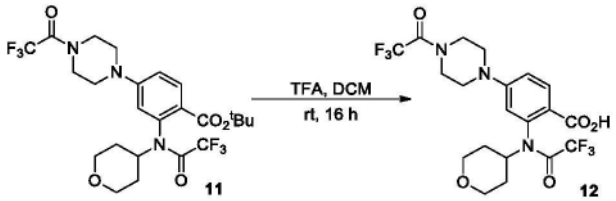

[2163] 向2-氨基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(6.3g,16.89mmol)的二氯甲烷(9)(150mL)溶液中添加四氢-吡喃-4-酮(2.1g,21.11mmol)、三氟乙酸(3.5mL)和四甲基三乙酰氧基硼氢化铵(6.7g,25.34mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时,然后相继用0.5N盐酸、0.5N氢氧化钠和饱和碳酸氢钠溶液洗涤。将有机层用硫酸钠干燥并浓缩,得到呈淡黄色固体的2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(10)(3.5g,产率50%)。$^1$HNMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ7.72(d,J=7.6Hz,1H),7.60(d,J=9.2Hz,1H),6.20(dd,J=2.4,9.2Hz,1H),6.09(d,J=2.0Hz,1H),3.86-3.82(m,2H),3.70-3.69(m,5H),3.52-3.46(m,2H),3.39-3.38(m,4H),1.97-1.94(m,2H),1.50(s,9H),1.43-1.34(m,2H)。MS(ESI)m/z=458.1[M+H]$^+$。

[2164] 步骤8

[2165] 

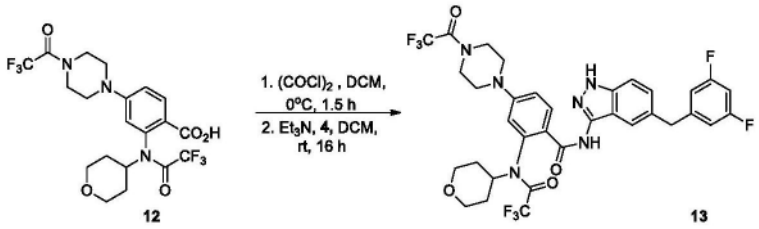

[2166] 将2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(10)(3.8g,8.32mmol)溶解在二氯甲烷(100ml)中并冷却至0℃。向所得溶液中添加三乙胺(1.3g,12.47mmol),然后缓慢添加三氟乙酸酐(2.3g,10.81mmol)。搅拌1小时,然后将反应用水猝灭并用DCM稀释。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,浓缩并通过硅胶色谱柱(石油醚/乙酸乙酯=2/1)纯化,得到呈黄色固体的2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(11)(4.2g,产率91%)。$^1$HNMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ7.85(d,J=8.8Hz,1H),7.08(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),6.85(d,J=2.4Hz,1H),4.52-4.44(m,1H),3.89-3.77(m,2H),3.75-3.72(m,4H),3.55-3.49(m,4H),345-3.32(m,2H),1.99-1.97(m,1H),1.65-1.53(m,1H),1.48-1.45(m,1H),1.45(s,9H),1.08-0.96(m,1H)。MS(ESI)m/z=554.1[M+H]$^+$。

[2167] 步骤9

[2168] 

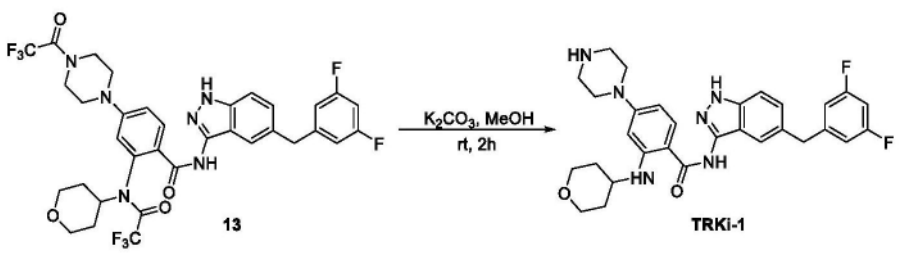

[2169] 在0℃下,向2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(11)(4.2g,7.59mmol)的DCM(50ml)溶液中添加TFA(50mL)。将反应在室温下搅拌16小时,然后在真空下去除溶剂。将残留物用乙醚洗涤,得到呈白色固体的2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸(12)(3.5g,产率93%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.70(s,1H),7.90(d,J=8.8Hz,1H),7.06(dd,J=2.8,9.2Hz,1H),6.86(d,J=2.0Hz,1H),4.51-4.43(m,1H),3.88-3.79(m,2H),3.75-3.72(m,4H),3.55-3.41(m,6H),1.97-1.94(m,1H),1.64-1.49(m,2H),1.12-1.02(m,1H)。MS(ESI)m/z=498.0[M+H]$^+$。

[2170] 步骤10

[2171] 


[2172] 在0℃下,向2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸(12)(3.5g,7.04mmol)在干燥二氯甲烷(150mL)的悬浮液中添加催化量的N,N-二甲基甲酰胺、草酰氯(2.7g,21.13mmol)。将混合物搅拌约1.5小时,然后浓缩。将残留物与干燥二氯甲烷共沸两次。将酰基氯溶解在干燥二氯甲烷(50mL)中。在-20℃下,将所得悬浮液缓慢添加到5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吲唑-3-基胺(1.86g,7.04mol)和三乙胺(2.2g,21.13mmol)的干燥四氢呋喃(100mL)溶液中。将混合物在室温下搅拌16小时,然后浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱柱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到呈黄色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(13)(4.0g,产率77%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.70(s,1H),10.58(s,1H),7.86(d,J=8.4Hz,1H),7.43-7.41(m,2H),7.27(d,J=9.2Hz,1H),7.18-7.11(m,1H),7.04-6.99(m,1H),6.95-6.93(m,3H),4.47-4.41(m,1H),4.01(s,2H),3.80-3.72(m,4H),3.22-3.17(m,4H),3.51-3.47(m,4H),1.93-1.90(m,1H),1.67-1.64(m,1H),1.60-1.50(m,1H),1.37-1.26(m,1H)。MS(ESI)m/z=739.0[M+H]$^+$。

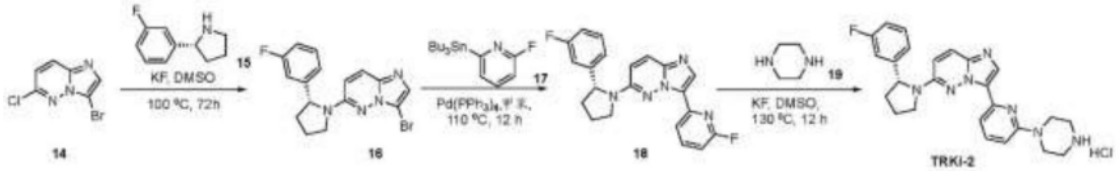
[2173] 步骤11

[2174] 

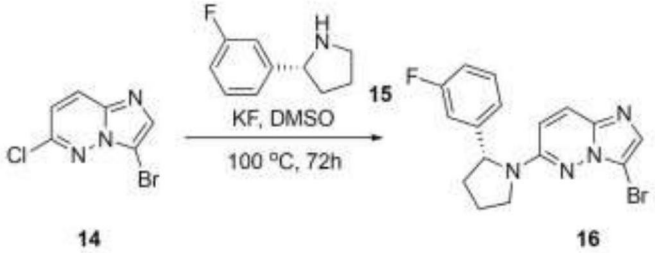

[2175] 向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-

基)乙酰氨基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(13)(4.0g,5.42mmol)的甲醇(100mL)溶液中添加碳酸钾(3.7g,27.1mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后过滤。将滤液蒸发,并将残留物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=10:1)纯化,得到呈蓝色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TRKi-1)(1.9g,产率:64%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.68(s,1H),10.12(s,1H),8.31(d,J=6.8Hz,1H),7.81(d,J=8.4Hz,1H),7.50(s,1H),7.41(d,J=8.4Hz,1H),7.26(d,J=8.4Hz,1H),7.03-6.98(m,3H),6.23(d,J=8.4Hz,1H),6.13(s,1H),4.04(s,2H),3.83-3.80(m,2H),3.68-3.62(m,1H),3.52-3.47(m,2H),3.22-3.17(m,4H),2.87-2.80(m,4H),1.95-1.92(m,2H),1.36-1.34(m,2H)。MS(ESI)m/z=547.2[M+H]$^+$。

[2176] 实施例61.TRKi-2的合成

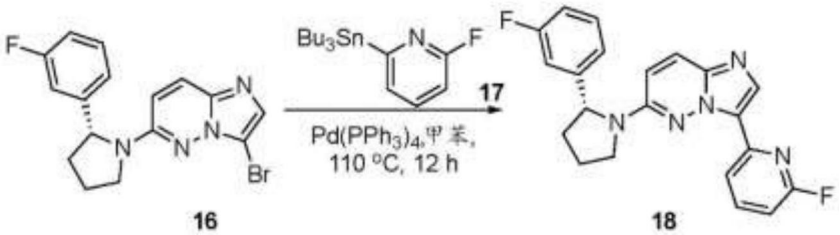
[2177] 


[2178] 步骤1

[2179] 

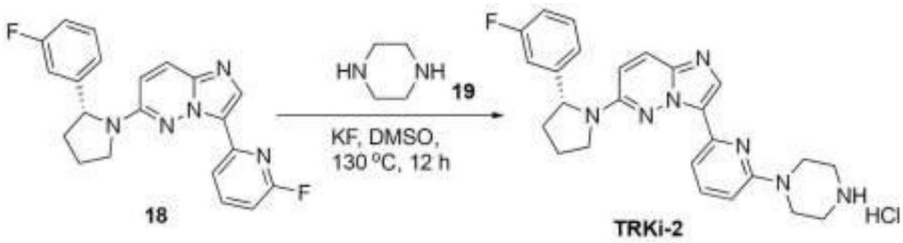

[2180] 向3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(14)(4.6g,20.0mmol)的二甲基亚砜(40mL)溶液中添加氟化钾(20g,362mmol)和(R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷(15)(3g,18.2mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌12小时。将混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤。将有机层浓缩,并将残留物通过柱色谱法(乙酸乙酯)纯化,得到呈黄色固体的(R)-3-溴-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(16)(1.8g,产率28%)。MS(ESI)m/z=360.9[M+H]$^+$。

[2181] 步骤2

[2182] 

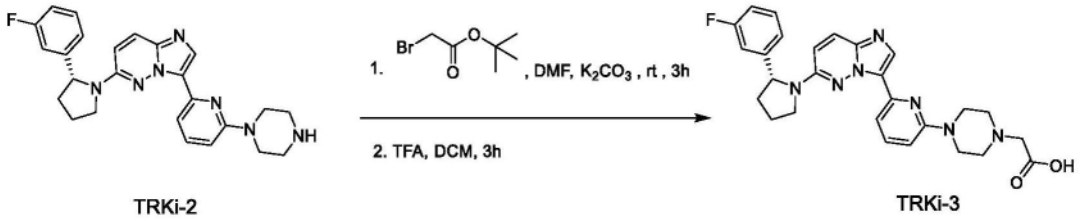

[2183] 向(R)-3-溴-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(16)(2.17g,6.03mmol)的甲苯(50mL)溶液中添加2-氟-6-(三丁基甲锡烷基)吡啶(17)(3.5g,9.04mmol)和四(三苯基膦)钯(566mg,0.49mmol)。在氮气气氛下将所得混合物在110℃下搅拌12小时,然后倾倒到乙酸乙酯和饱和氟化钾中。在室温下搅拌2小时,然后将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层浓缩并通过柱色谱法(已烷:乙酸乙酯=1:1至100%乙酸乙酯)纯化,得到呈黄色油的(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(18)(2.2g,产率97%)。MS(ESI)m/z=378.0[M+H]$^+$。

[2184] 步骤3

[2185] 


[2186] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(18,1.4g,3.7mmol)的二甲基亚砜(40mL)溶液中添加哌嗪(6.4g,74mmol),然后添加氟化钾(8.6g,148mmol)。将所得混合物在130℃下搅拌12小时,然后倾倒到水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水洗涤,浓缩并通过柱色谱法(二氯甲烷:甲醇=10:1至5:1)纯化,得到呈黄色油的期望产物,将其溶解在盐酸/乙酸乙酯(4M)中,并搅拌1小时,浓缩,得到呈黄色固体的(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐(TRKi-2)(1.168g,产率66%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ9.62(s,2H),8.63(s,1H),8.21(s,1H),7.62-7.19(m,6H),7.06-7.01(m,2H),5.26-5.25(m,1H),4.07-4.02(m,1H),3.86-3.85(m,4H),3.74-3.72(m,1H),3.16-3.15(m,4H),2.08-2.07(m,2H),1.92-1.91(m,2H)。MS(ESI)m/z=444.2[M+H]$^+$。

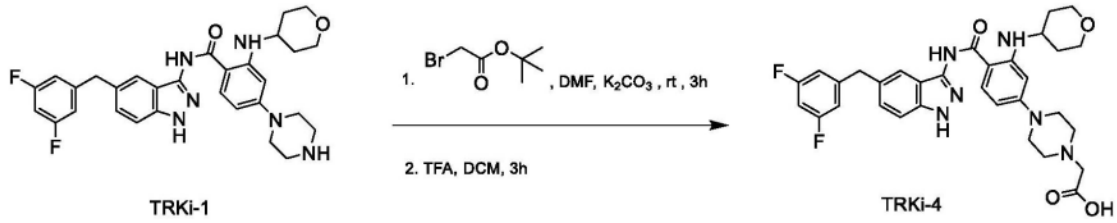
[2187] 实施例62.TRKi-3的合成

[2188] 


[2189] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(TRKi-2)(1g,2.25mmol)的DMF(40ml)溶液中添加$K_2CO_3$(621mg,4.50mmol)和2-溴乙酸叔丁酯(510mg,2.60mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。在胺完全消耗后,将反应倾倒到水(300mL)中并用乙酸乙酯(3X 50mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(100mL)洗涤并用无水硫酸钠干燥。过滤,然后将滤液减压浓缩。将所得残留物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.05g,产率:84%)。MS(ESI)m/z:558.7[M+H]$^+$。

[2190] 向(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1g,1.79mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中添加三氟乙酸(20mL)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。在起始材料完全消耗后,将反应减压蒸发。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(TRKi-3)(860mg,经两步的产率:79%)。MS(ESI)m/z:502.6[M+H]$^+$。

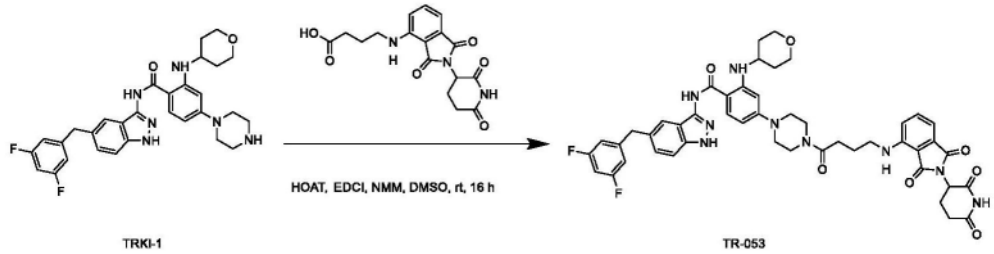
[2191] 实施例63.TRKi-4的合成

[2192] 


[2193] 向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TRKi-1)(1.0g,1.83mmol)的DMF(40ml)溶液中添加$K_2CO_3$(505mg,3.66mmol)和2-溴乙酸叔丁酯(357mg,1.83mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。在胺完全消耗后,将反应倾倒到水(300mL)中并用乙酸乙酯(3X 50mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(100mL)洗涤并用无水硫酸钠干燥。过滤,然后将滤液减压浓缩。将所得残留物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.03g,产率:85%)。MS(ESI)m/z:661.3$[M+H]^+$。

[2194] 向2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1g,1.51mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中添加三氟乙酸(20mL)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。在起始材料完全消耗后,将反应减压蒸发。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸(TRKi-4)(790mg,产率73%)。MS(ESI)m/z:605.3$[M+H]^+$。

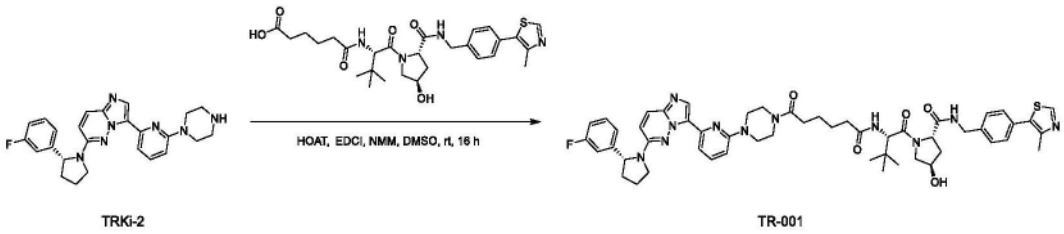
[2195] 实施例64:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-053)

[2196] 


[2197] 向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(657mg,1.83mmol)的DMSO(30mL)溶液中相继添加NMM(926mg,9.15mmol)、HOAT(373mg,2.74mmol)、EDCI(526mg,2.74mmol)和N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TRKi-1)(1g,1.83mmol)。将所得溶液在室温下搅拌16小时,然后将反应倾倒到水(200mL)中并用乙酸乙酯(3X 50mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(100mL)洗涤并用无水硫酸钠干燥。过滤,然后将滤液减压浓缩。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-053)(1.2g,产率74%)。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.09(s,1H),10.28(s,1H),7.89(d,J=9.0Hz,1H),7.59(dd,J=8.4,7.2Hz,1H),7.52(s,1H),7.42(d,J=8.6Hz,1H),7.26(d,J=9.9Hz,1H),7.19(d,J=8.6Hz,

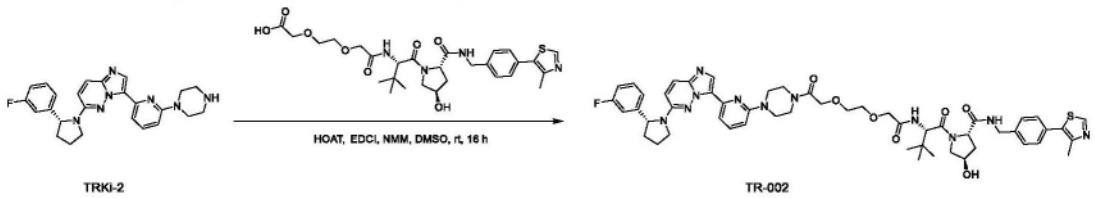
1H),7.08-6.94(m,4H),6.47-6.28(m,2H),5.06(dd,J＝12.9,5.3Hz,1H),4.04(s,2H),3.84(s,2H),3.63(s,5H),3.57(s,1H),3.46(t,J＝10.5Hz,3H),3.40-3.24(m,6H),3.17(s,1H),2.87(d,J＝12.0Hz,1H),2.57(dd,J＝19.7,10.5Hz,1H),2.47(d,J＝6.8Hz,2H),2.08-1.76(m,5H),1.48-1.34(m,2H),1.23(s,1H)。MS(ESI)m/z:888.6[M+H]$^+$。

[2198] 实施例65:(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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(CPD-001)

[2199] 

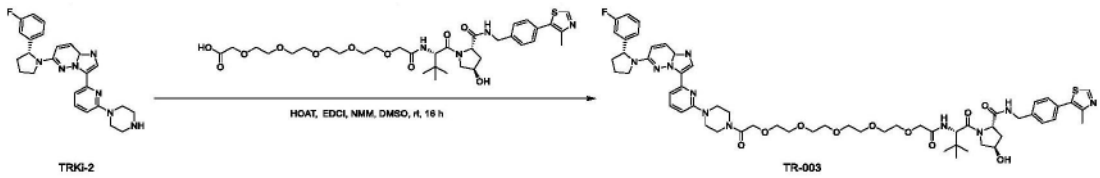

[2200] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-001(12mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:984.7[M+H]$^+$。

[2201] 实施例66:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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(CPD-002)

[2202] 

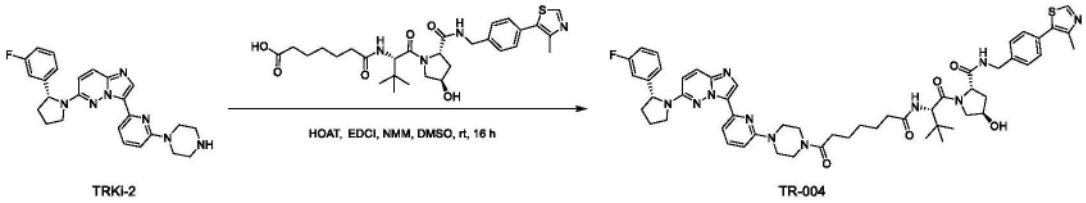

[2203] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-002(11mg,产率69%)。MS(ESI)m/z:1016.6[M+H]$^+$。

[2204] 实施例67:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-20-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4,20-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-003)

[2205] 

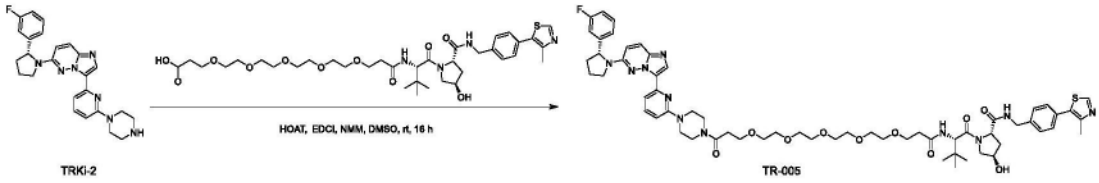

[2206] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-003(14mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:1148.8[M+H]$^+$。

[2207] 实施例68:(2S,4R)-1-((S)-2-(7-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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(CPD-004)

[2208] 

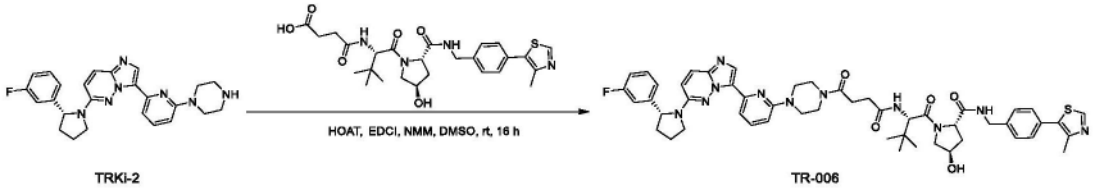

[2209] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-004(11mg,产率70%)。MS(ESI)m/z:997.8[M+H]$^+$。

[2210] 实施例69:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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(CPD-005)

[2211] 

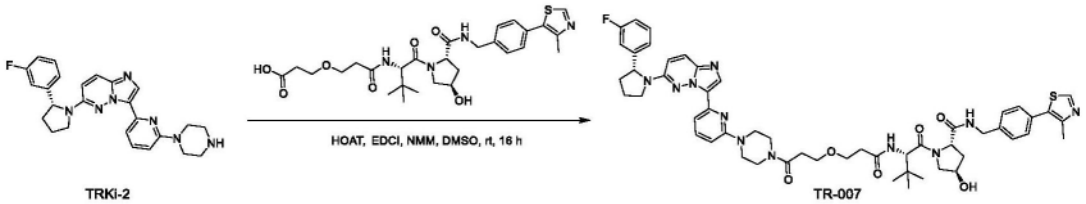

[2212] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-005(13mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:1176.6[M+H]$^+$。

[2213] 实施例70:(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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(CPD-006)

[2214] 

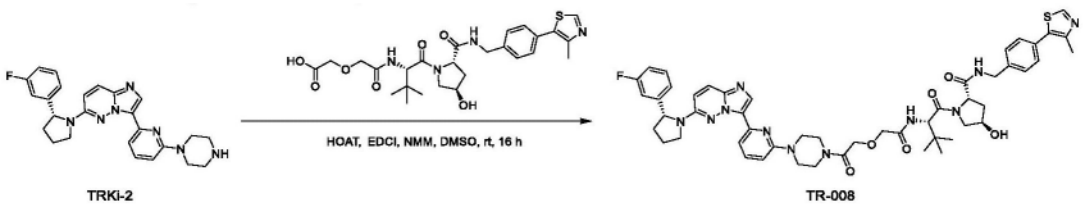

[2215] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-006(9mg,产率63%)。MS(ESI)m/z:956.4[M+H]$^+$。

[2216] 实施例71:(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)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(CPD-007)

[2217] 


[2218] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-007(12mg,产率73%)。MS(ESI)m/z:1000.5[M+H]$^+$。

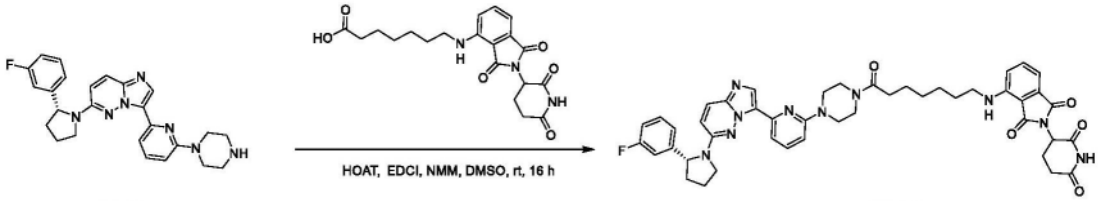
[2219] 实施例72:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-008)

[2220] 

TRKi-2 TR-008

[2221] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-008(11mg,产率75%)。MS(ESI)m/z:972.4[M+H]$^+$。

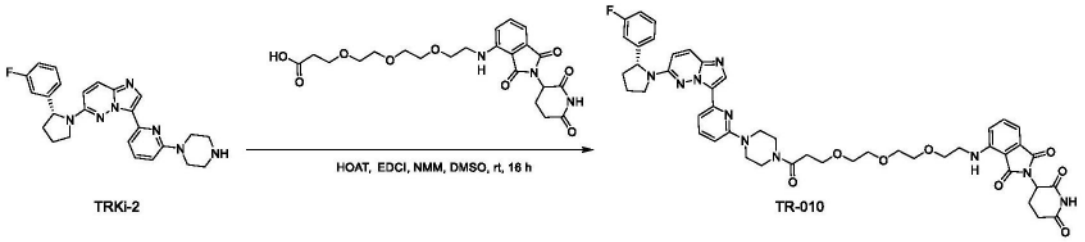
[2222] 实施例73:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((7-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-009)

[2223] 

TRKi-2 TR-009

[2224] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-009(13mg,产率79%)。MS(ESI)m/z:827.4[M+H]$^+$。

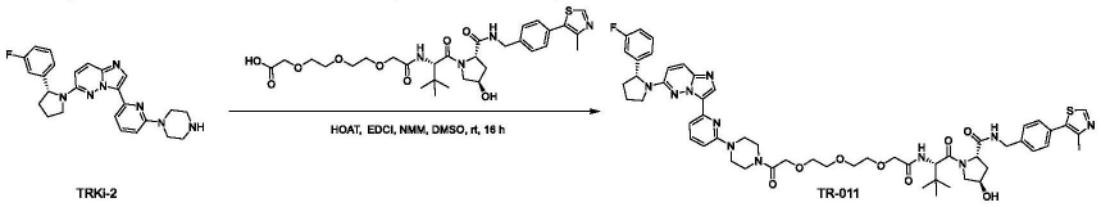
[2225] 实施例74:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-010)

[2226] 

TRKi-2 TR-010

[2227] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-010(11mg,产率73%)。MS(ESI)m/z:903.4[M+H]$^+$。

[2228] 实施例75:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-14-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4,14-二氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-011)

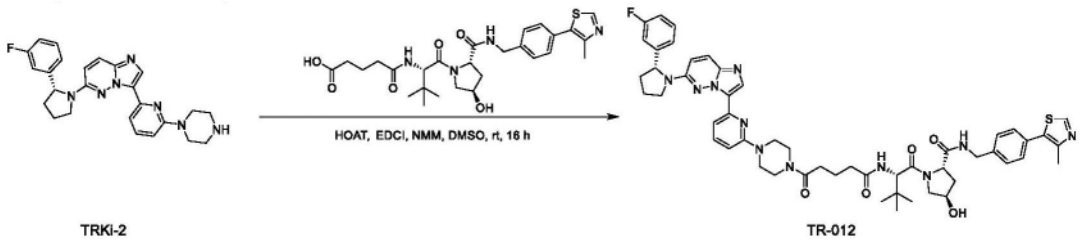
[2229] 

TRKi-2 TR-011

[2230] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-011(15mg,产率81%)。MS(ESI)m/z:1060.5[M+H]$^+$。

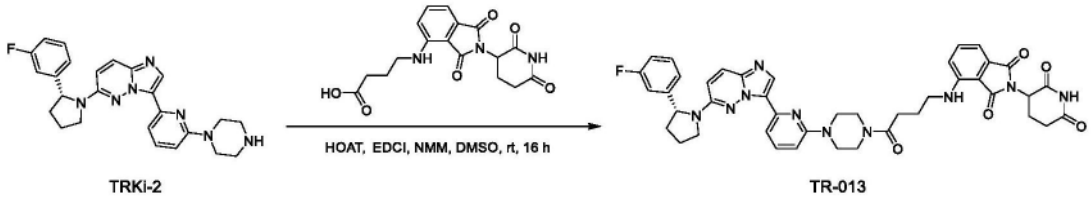
[2231] 实施例76:(2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪

唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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(CPD-012)

[2232] 

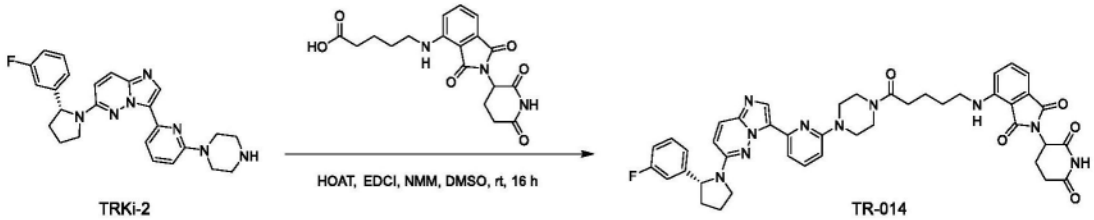

[2233] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-012(11mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:970.4[M+H]$^+$。

[2234] 实施例77:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-013)

[2235] 

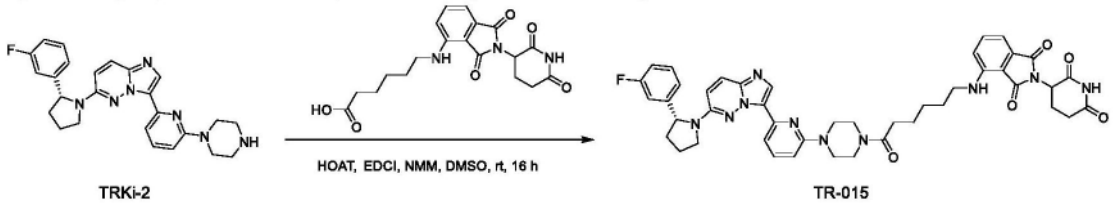

[2236] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-013(8mg,产率69%)。MS(ESI)m/z:785.3[M+H]$^+$。

[2237] 实施例78:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-014)

[2238] 

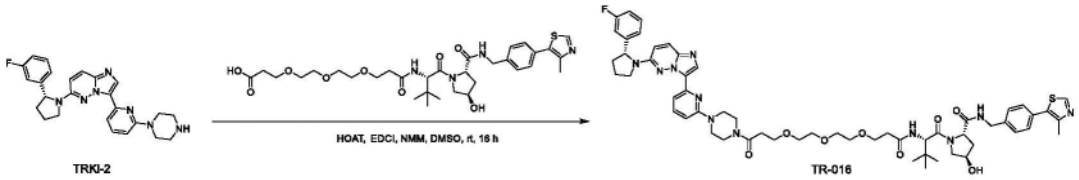

[2239] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-014(11mg,产率73%)。MS(ESI)m/z:799.3[M+H]$^+$。

[2240] 实施例79:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((6-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-015)

[2241] 

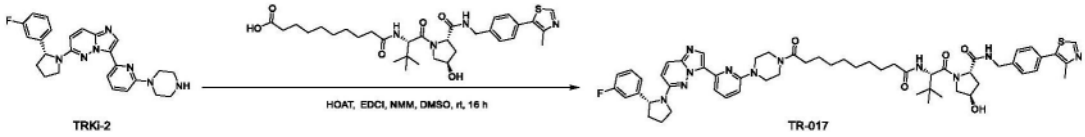

[2242] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-015(11mg,产率74%)。MS(ESI)m/z:813.4[M+H]$^+$。

[2243] 实施例80:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-16-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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(CPD-016)

[2244] 

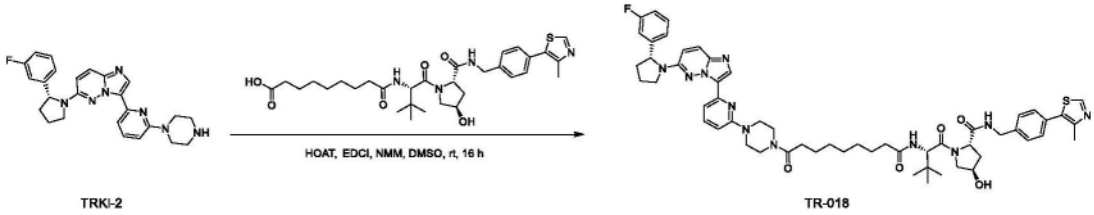

[2245] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-016(13mg,产率73%)。MS(ESI)m/z:1088.5[M+H]$^+$。

[2246] 实施例81:(2S,4R)-1-((S)-2-(10-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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(CPD-017)

[2247] 

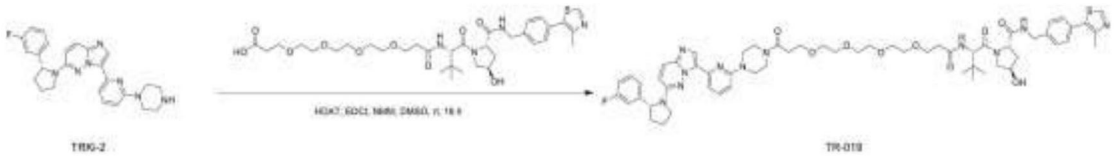

[2248] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-017(11mg,产率70%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.09(s,1H),8.21(s,1H),7.97(d,J=9.9Hz,1H),7.54(dd,J=20.1,12.4Hz,2H),7.39(dd,J=14.1,7.9Hz,1H),7.26-7.08(m,2H),7.02(dt,J=15.3,7.8Hz,2H),6.76(d,J=8.6Hz,1H),6.58(s,1H),5.19(d,J=5.9Hz,1H),5.03(dd,J=12.8,5.2Hz,1H),4.01(d,J=5.0Hz,1H),3.76-3.66(m,2H),3.65-3.50(m,8H),3.45(s,3H),2.94-2.79(m,1H),2.77(d,J=4.9Hz,1H),2.64(t,J=6.4Hz,1H),2.56(d,J=7.2Hz,1H),2.53(s,1H),2.47-2.43(m,1H),2.33(s,1H),2.02(dd,J=15.7,8.4Hz,3H),1.90(s,1H),1.27(d,J=25.3Hz,3H),0.84(d,J=6.8Hz,1H)。MS(ESI)m/z:1040.5[M+H]$^+$。

[2249] 实施例82:(2S,4R)-1-((S)-2-(9-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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(CPD-018)

[2250] 

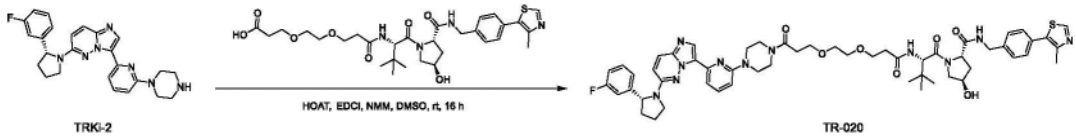

[2251] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-018(9mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:1026.5[M+H]$^+$。

[2252] 实施例83:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-19-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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(CPD-019)

[2253] 

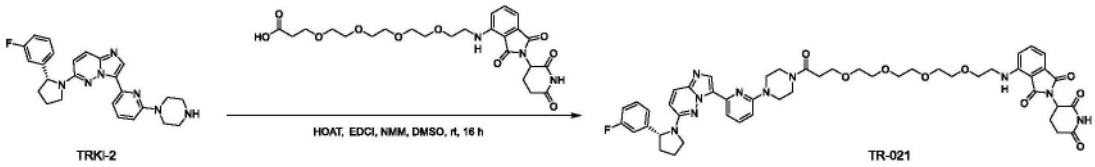
[2254] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-019(12mg,产率78%)。MS(ESI)m/z:1132.5[M+H]$^+$。

[2255] 实施例84:(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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(CPD-020)

[2256] 

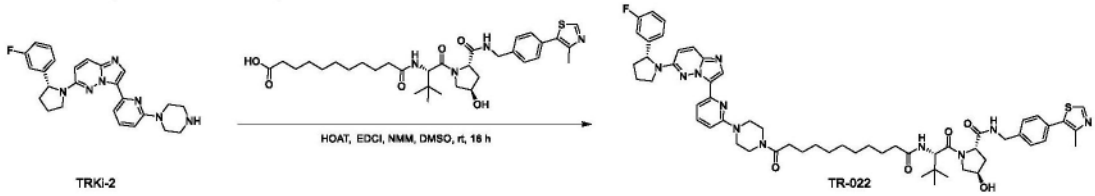

[2257] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-020(10mg,产率71%)。MS(ESI)m/z:1044.5[M+H]$^+$。

[2258] 实施例85:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((15-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-021)

[2259] 

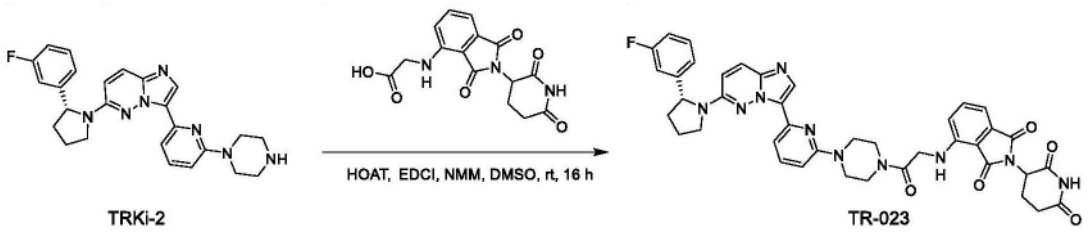

[2260] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-021(12mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:947.4[M+H]$^+$。

[2261] 实施例86:(2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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(CPD-022)

[2262] 

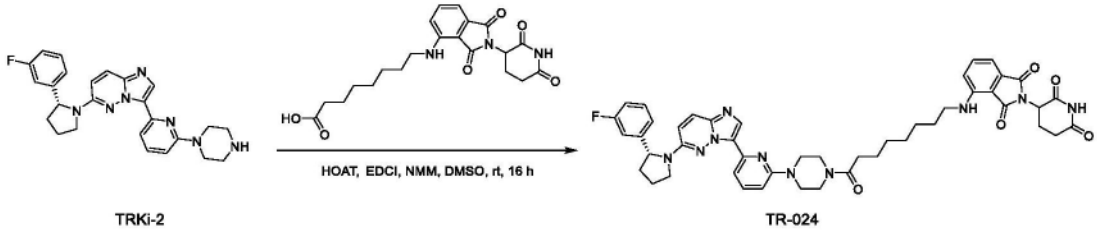

[2263] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-022(13mg,产率78%)。MS(ESI)m/z:1054.5[M+H]$^+$。

[2264] 实施例87:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-023)

[2265] 

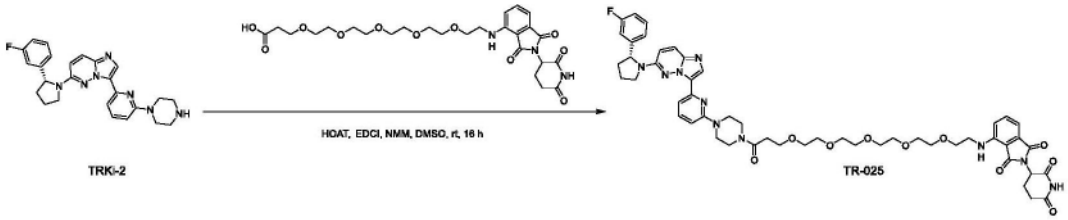

[2266] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-023(11mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:757.3[M+H]$^+$。

[2267] 实施例88:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((8-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-024)

[2268] 

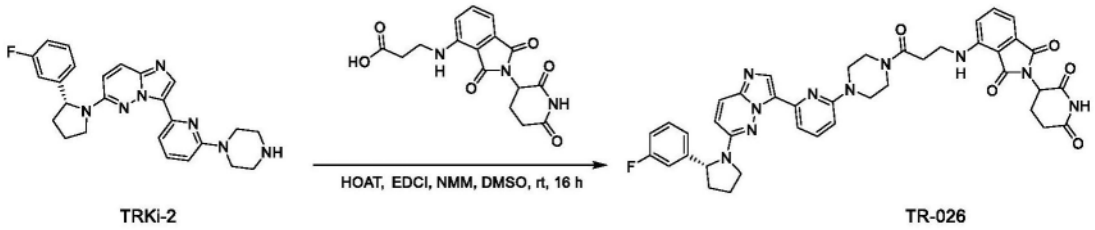

[2269] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-024(13mg,产率75%)。MS(ESI)m/z:841.4[M+H]$^+$。

[2270] 实施例89:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((18-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-025)

[2271] 


[2272] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-025(14mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:991.4[M+H]$^+$。

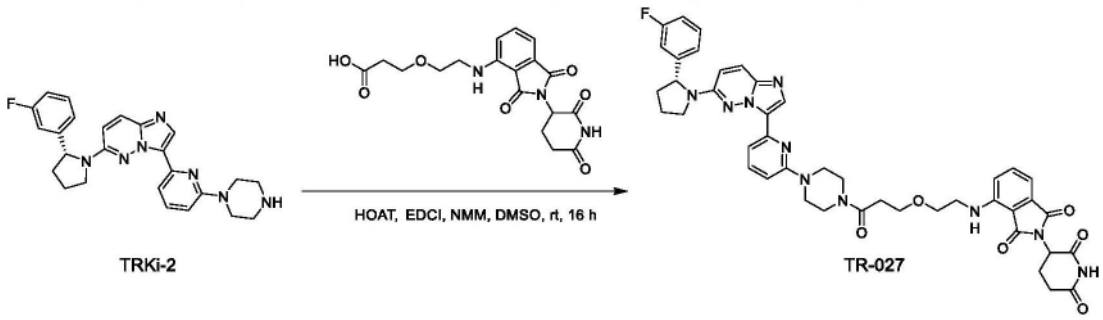
[2273] 实施例90:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-026)

[2274] 


[2275] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-026(12mg,产率71%)。MS(ESI)m/z:771.3[M+H]$^+$。

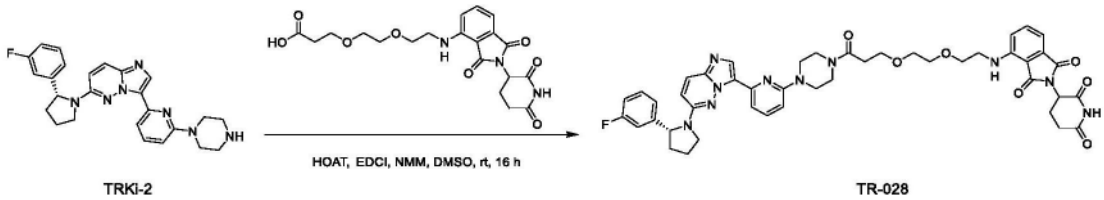
[2276] 实施例91:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨

基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-027)

[2277] 

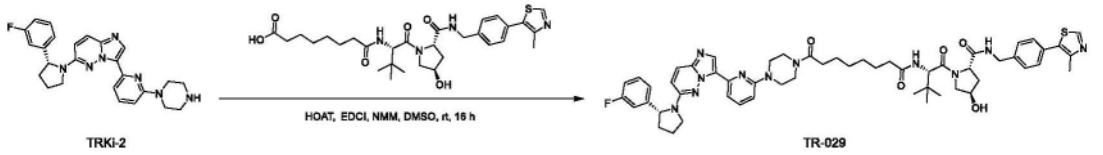

[2278] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-027(14mg,产率77%)。MS(ESI)m/z:815.3[M+H]$^+$。

[2279] 实施例92:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-028)

[2280] 

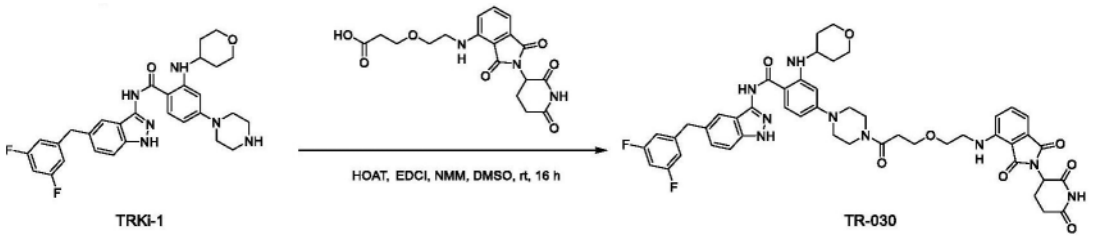

[2281] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-028(11mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:859.4[M+H]$^+$。

[2282] 实施例93:(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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(CPD-029)

[2283] 


[2284] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-029(14mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:1012.5[M+H]$^+$。

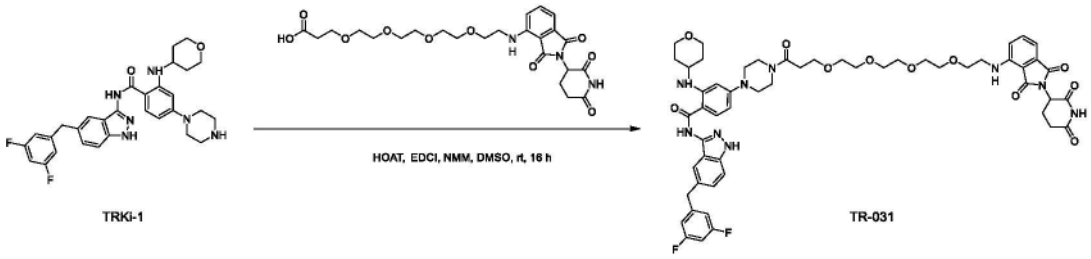
[2285] 实施例94:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-030)

[2286] 


[2287] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-030(10mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:918.4[M+H]$^+$。

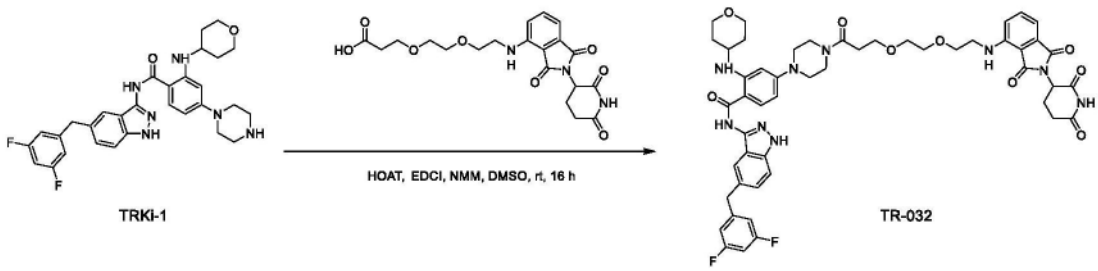
[2288] 实施例95:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌

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)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-031)

[2289] 

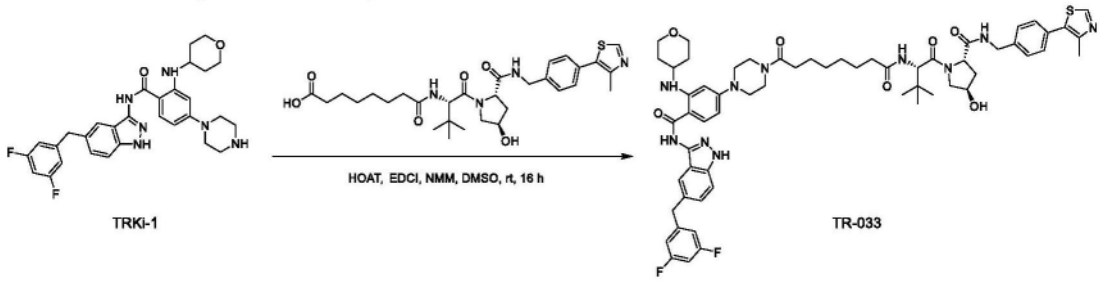

[2290] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-031(13mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:1050.4[M+H]$^+$。

[2291] 实施例96:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-032)

[2292] 

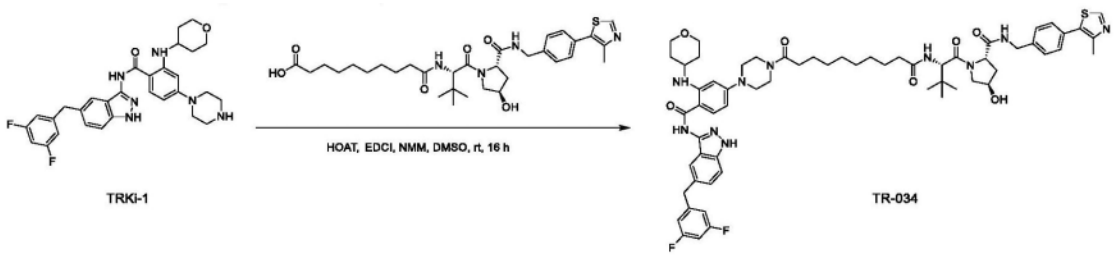

[2293] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-032(10mg,产率71%)。MS(ESI)m/z:962.4[M+H]$^+$。

[2294] 实施例97:(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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(CPD-033)

[2295] 

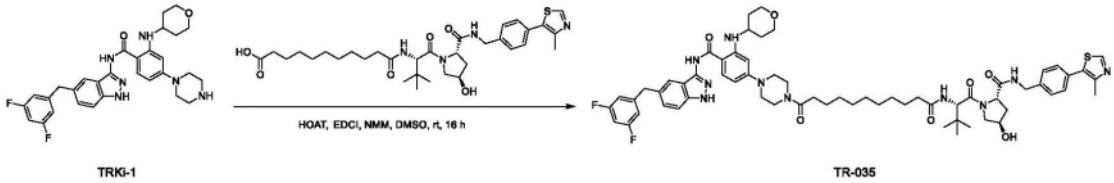

[2296] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-033(13mg,产率73%)。MS(ESI)m/z:1115.5[M+H]$^+$。

[2297] 实施例98:(2S,4R)-1-((S)-2-(10-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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(CPD-034)

[2298] 

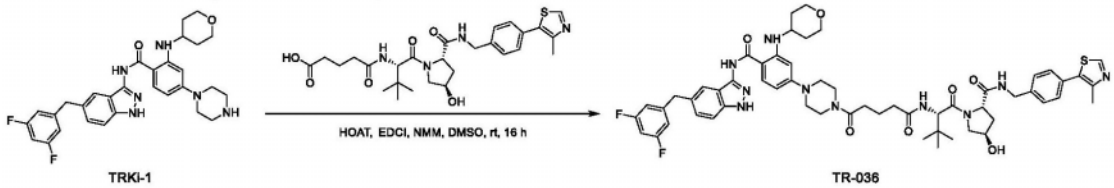

[2299] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-034(12mg,产率71%)。MS(ESI)m/z:1143.6[M+H]$^+$。

[2300] 实施例99:(2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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(CPD-035)

[2301] 

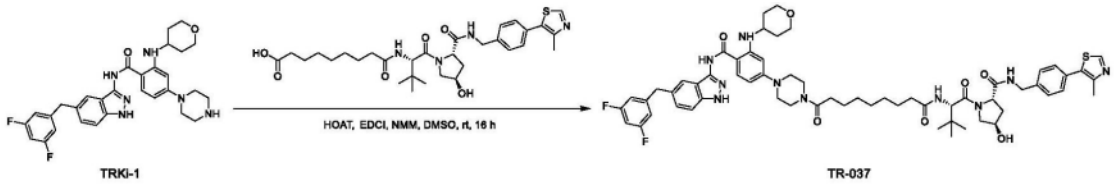

[2302] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-035(13mg,产率75%)。MS(ESI)m/z:1157.6[M+H]$^+$。

[2303] 实施例100:(2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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(CPD-036)

[2304] 

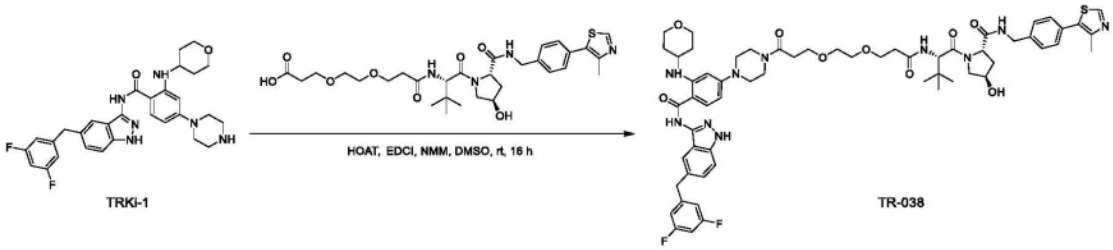

[2305] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-036(10mg,产率71%)。MS(ESI)m/z:1073.5[M+H]$^+$。

[2306] 实施例101:(2S,4R)-1-((S)-2-(9-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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(CPD-037)

[2307] 

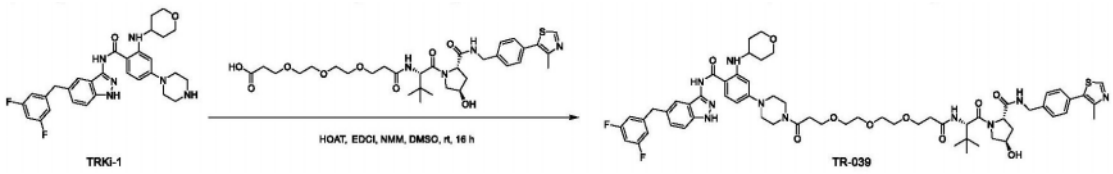

[2308] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-037(13mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:1129.5[M+H]$^+$。

[2309] 实施例102:(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(3-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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(CPD-038)

[2310] 

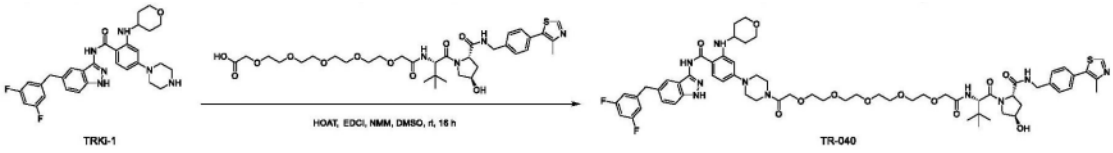

[2311] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-038(10mg,产率72%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.09(s,1H),9.65(s,1H),8.06(d,J=99.8Hz,1H),7.87-7.50(m,1H),7.42-7.18(m,1H),7.18(s,1H),7.24-7.01(m,3H),6.87(dd,J=73.2,17.7Hz,1H),6.96-6.71(m,1H),6.96-6.61(m,1H),6.52(s,1H),5.32(s,1H),5.11(dd,J=53.0,7.1Hz,1H),4.00(s,1H),3.68-3.57(m,10H),3.30(m,4H),2.86 -2.77(m,4H),2.58(d,J=16.2Hz,1H),2.35(s,1H),1.97(d,J=59.9Hz,2H),1.54(d,J=22.7Hz,4H),1.28(d,J=37.7Hz,6H),0.91(s,1H),0.85(s,1H)。MS(ESI)m/z:1147.5[M+H]$^+$。

[2312] 实施例103:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-16-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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(CPD-039)

[2313] 

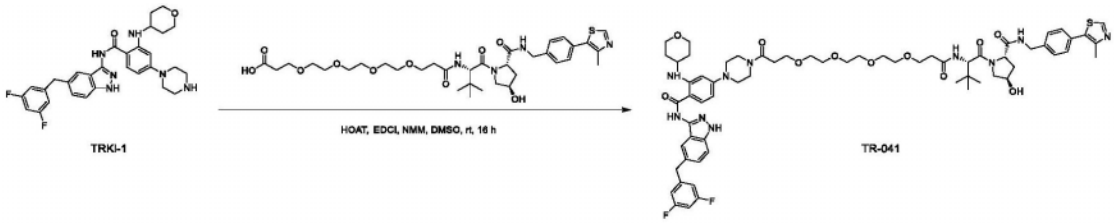

[2314] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-039(13mg,产率77%)。MS(ESI)m/z:1191.5[M+H]$^+$。

[2315] 实施例104:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-20-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-4,20-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-040)

[2316] 

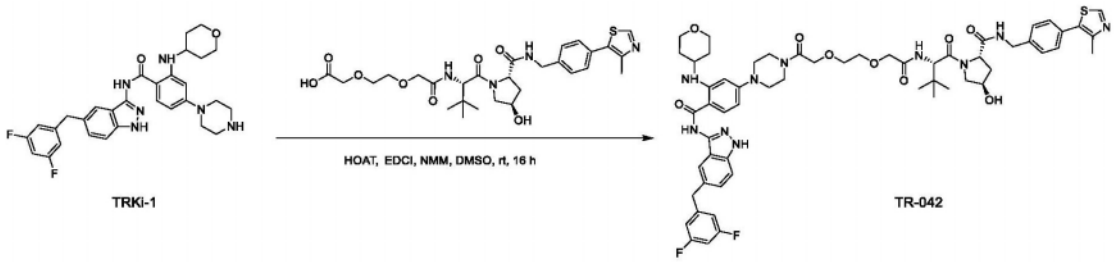

[2317] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-040(10mg,产率71%)。MS(ESI)m/z:1251.6[M+H]$^+$。

[2318] 实施例105:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-19-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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(CPD-041)

[2319] 

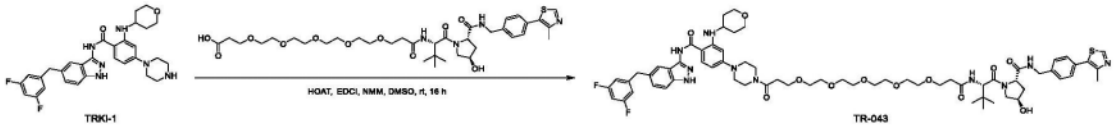

[2320] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-041(12mg,产率78%)。MS(ESI)m/z:1235.6[M+H]$^+$。

[2321] 实施例106:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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(CPD-042)

[2322] 

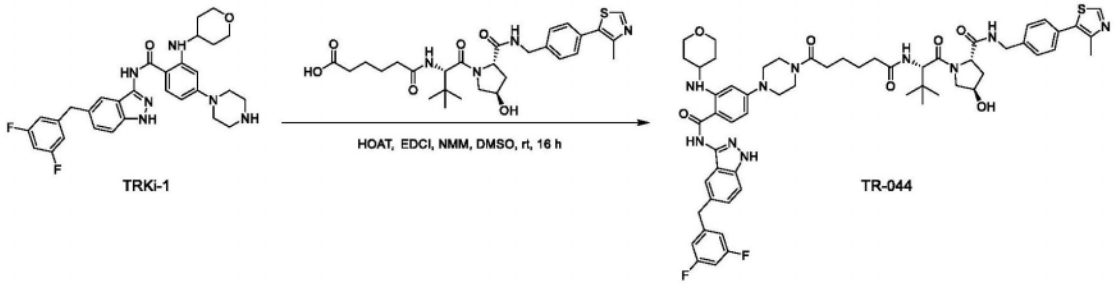

[2323] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-042(13mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:1119.5[M+H]$^+$。

[2324] 实施例107:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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(CPD-043)

[2325] 


[2326] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-043(10mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:1279.6[M+H]$^+$。

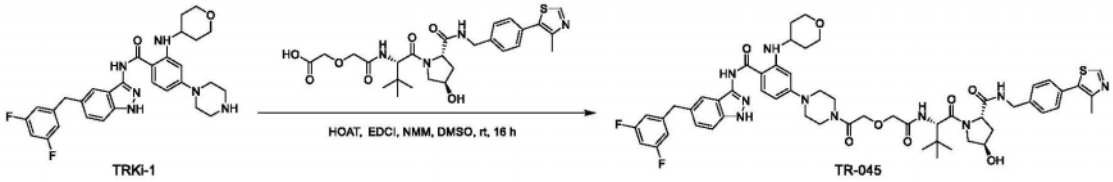
[2327] 实施例108:(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-044)

[2328] 


[2329] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-044(13mg,产率76%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.09(s,1H),8.09(s,1H),7.88(d,J=9.8Hz,1H),7.68-7.54(m,2H),

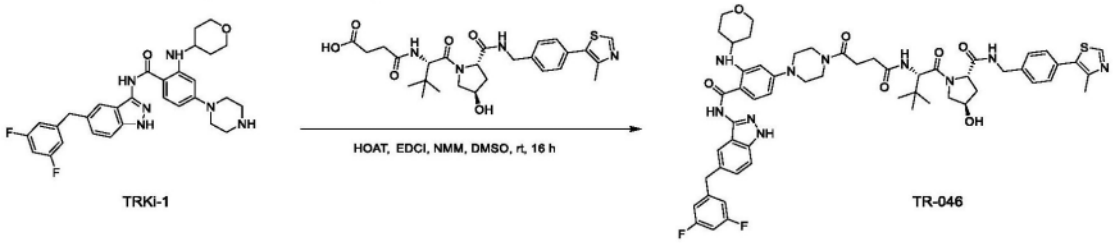
7.49(s,1H),7.38(dd,J＝14.1,7.9Hz,1H),7.17(t,J＝8.9Hz,3H),7.03(t,J＝9.2Hz,2H),6.78(t,J＝19.4Hz,2H),5.17(d,J＝7.9Hz,1H),5.06(dd,J＝12.8,5.3Hz,1H),4.00(dd,J＝9.9,5.2Hz,1H),3.63(dt,J＝43.4,13.8Hz,9H),2.87(dd,J＝21.7,9.7Hz,1H),2.67-2.53(m,3H),2.47(t,J＝6.3Hz,3H),2.04(s,3H),1.93-1.75(m,3H),1.34-1.15(m,2H)。MS(ESI)m/z:1087.5[M+H]$^+$。

[2330] 实施例109:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)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(CPD-045)

[2331] 

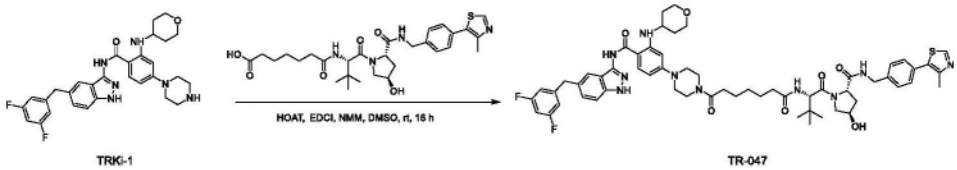

[2332] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-045(15mg,产率79%)。MS(ESI)m/z:1075.5[M+H]$^+$。

[2333] 实施例110:(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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(CPD-046)

[2334] 

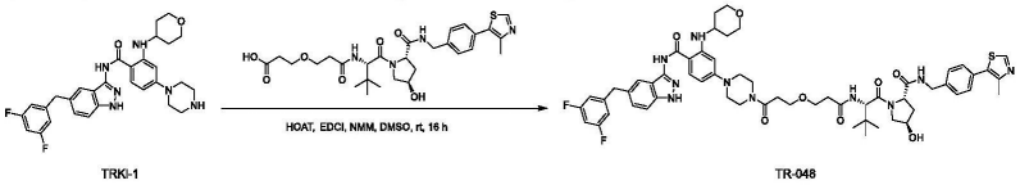

[2335] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-046(11mg,产率73%)。MS(ESI)m/z:1059.5[M+H]$^+$。

[2336] 实施例111:(2S,4R)-1-((S)-2-(7-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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(CPD-047)

[2337] 

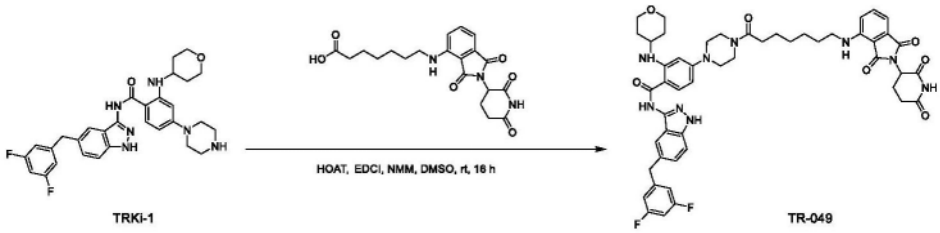

[2338] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-047(15mg,产率78%)。MS(ESI)m/z:1101.5[M+H]$^+$。

[2339] 实施例112:(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(3-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)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(CPD-048)

[2340] 

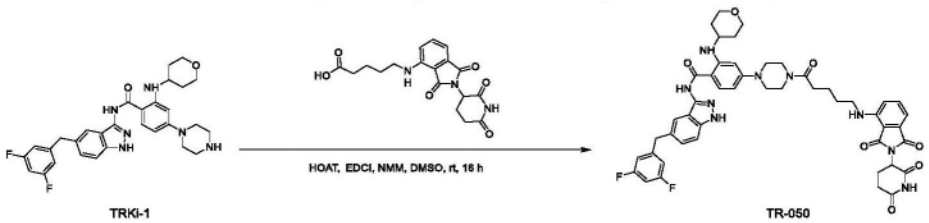

[2341] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-048(11mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:1103.5[M+H]$^+$。

[2342] 实施例113:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-049)

[2343] 

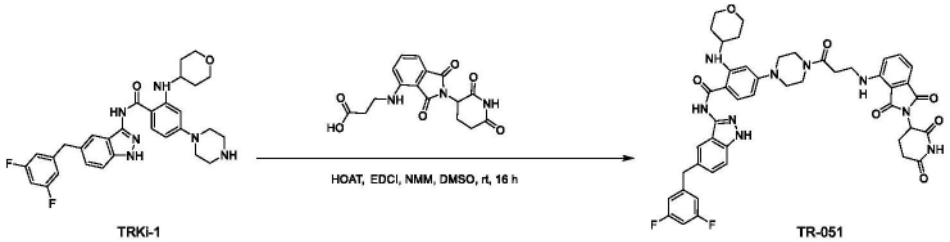

[2344] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-049(15mg,产率81%)。MS(ESI)m/z:930.4[M+H]$^+$。

[2345] 实施例114:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-050)

[2346] 


[2347] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-050(12mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:902.4[M+H]$^+$。

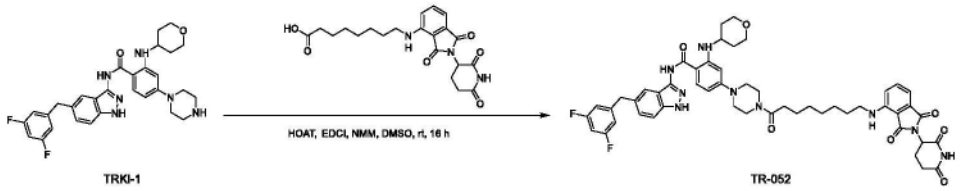
[2348] 实施例115:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-051)

[2349] 


[2350] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-051(11mg,产率72%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.64(s,1H),11.09(s,1H),10.11(s,1H),8.29(s,1H),7.82(s,1H),7.60(d,J=7.8Hz,1H),7.49(s,1H),7.41(d,J=8.5Hz,1H),7.25(d,J=8.7Hz,1H),7.18(d,J=8.5Hz,1H),7.01(dd,J=24.2,7.5Hz,4H),6.24(d,J=8.8Hz,1H),6.13(s,1H),5.04

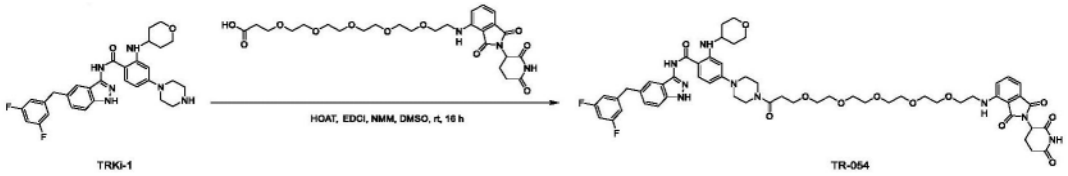
(d,J＝8.3Hz,1H),3.81(s,2H),3.59(m,8H),3.49(t,J＝10.0Hz,3H),3.29(s,4H),2.86(d,J＝13.9Hz,1H),2.73(s,2H),1.94(d,J＝12.9Hz,4H),1.35(d,J＝10.2Hz,2H),1.24(s,1H)。MS(ESI)m/z:874.3[M+H]$^+$。

[2351] 实施例116:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-052)

[2352] 

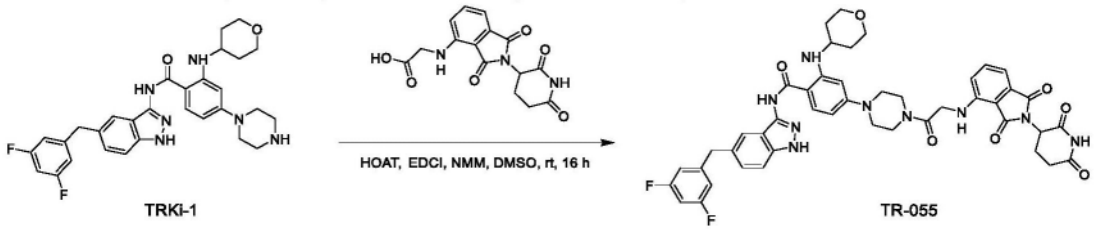

[2353] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-052(14mg,产率77%)。MS(ESI)m/z:944.4[M+H]$^+$。

[2354] 实施例117:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)-3,6,9,12,15-五氧杂十八-18-酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-054)

[2355] 

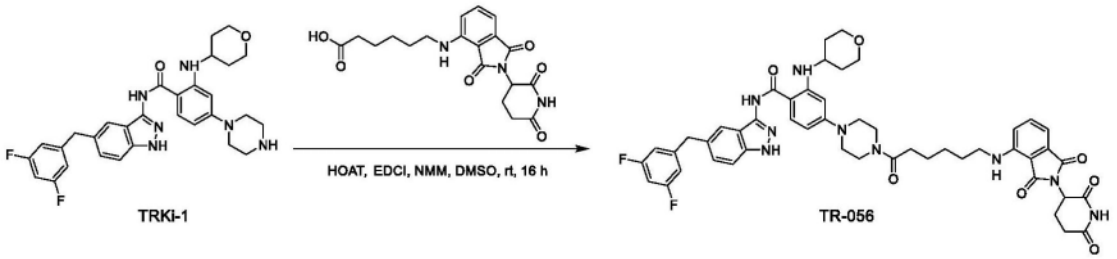

[2356] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-054(12mg,产率73%)。MS(ESI)m/z:1094.5[M+H]$^+$。

[2357] 实施例118:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-055)

[2358] 

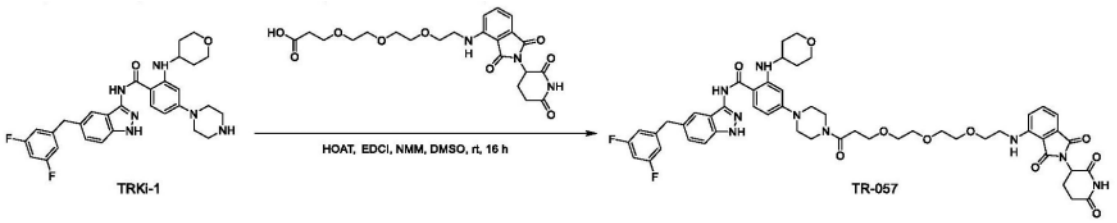

[2359] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-055(14mg,产率79%)。MS(ESI)m/z:860.3[M+H]$^+$。

[2360] 实施例119:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-056)

[2361] 

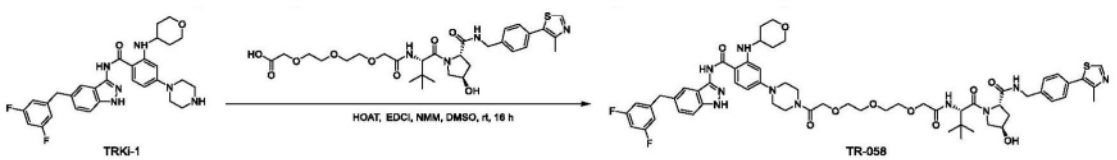

[2362] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-056(11mg,产率71%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.65(s,1H),11.10(s,1H),10.12(s,1H),8.30(s,1H),7.82(d,J=9.0Hz,1H),7.67-7.54(m,1H),7.49(s,1H),7.41(d,J=8.6Hz,1H),7.25(d,J=8.6Hz,1H),7.17-6.90(m,3H),6.60(d,J=42.5Hz,1H),6.25(d,J=8.4Hz,1H),6.14(s,1H),5.33(d,J=4.8Hz,1H),5.05(dd,J=12.8,5.2Hz,1H),4.04(s,1H),3.82(d,J=11.5Hz,1H),3.74-3.44(m,5H),3.26(dd,J=39.1,19.2Hz,5H),3.00-2.52(m,3H),2.37(t,J=7.2Hz,2H),2.12-1.81(m,3H),1.58(dd,J=14.2,7.0Hz,3H),1.51-1.08(m,8H),0.84(d,J=6.9Hz,1H)。MS(ESI)m/z:916.4[M+H]$^+$。

[2363] 实施例120:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-057)

[2364] 

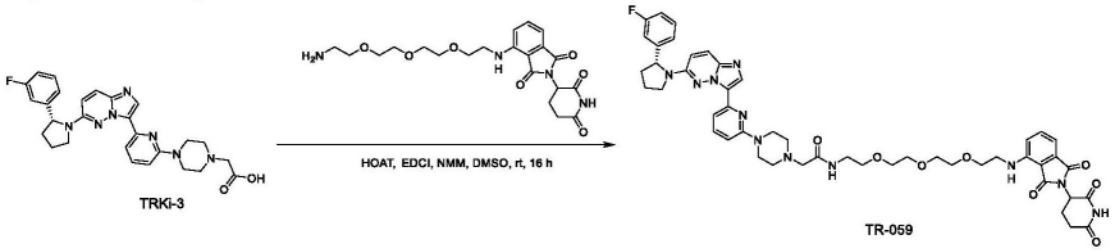

[2365] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-057(14mg,产率78%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.75(d,J=68.8Hz,1H),11.09(s,1H),10.20(d,J=59.5Hz,1H),7.82(d,J=9.0Hz,1H),7.64-7.53(m,1H),7.46(d,J=17.1Hz,1H),7.41(d,J=8.6Hz,1H),7.29-7.20(m,1H),7.20-7.07(m,1H),6.99(dt,J=38.9,17.1Hz,3H),6.63(d,J=20.8Hz,1H),6.24(d,J=7.8Hz,1H),6.15(s,1H),5.32(t,J=4.7Hz,1H),5.06(dd,J=12.9,5.3Hz,1H),4.04(s,2H),3.89-3.74(m,2H),3.72-3.56(m,8H),3.24(dd,J=28.3,24.5Hz,3H),2.99-2.81(m,1H),2.77(d,J=4.8Hz,1H),2.70-2.51(m,9H),2.11-1.84(m,3H),1.53-1.10(m,7H),0.85(t,J=6.6Hz,1H)。MS(ESI)m/z:1006.4[M+H]$^+$。

[2366] 实施例121:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-14-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-4,14-二氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-058)

[2367] 

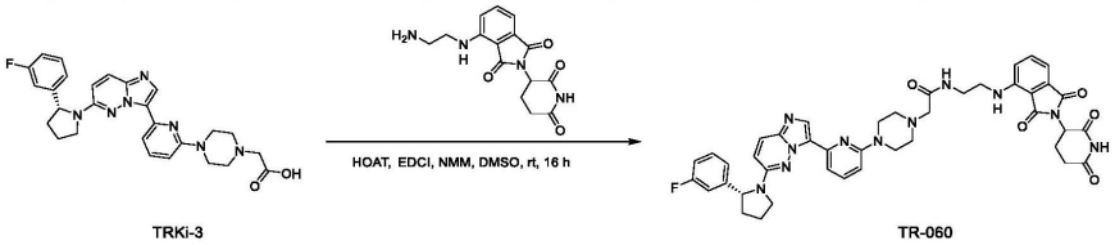

[2368] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-058(11mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:1163.5[M+H]$^+$。

[2369] 实施例122:N-(2-(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)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(CPD-059)

[2370] 

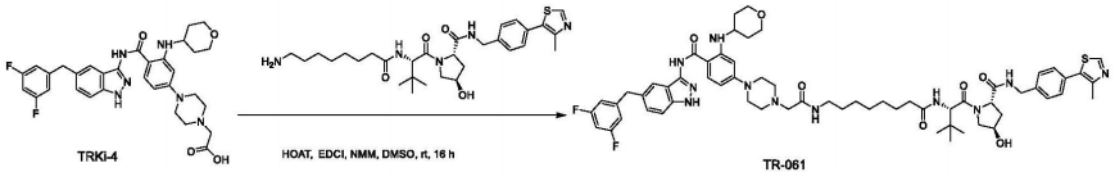

[2371] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-059(14mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:932.4[M+H]$^+$。

[2372] 实施例123: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)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(CPD-060)

[2373] 

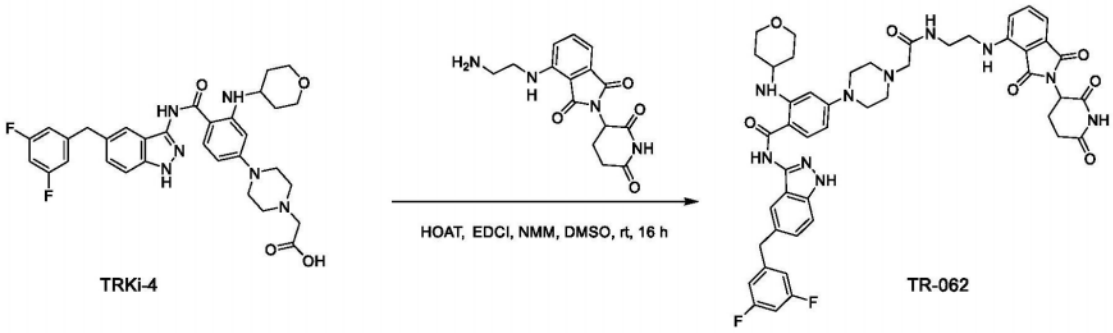

[2374] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-060(13mg,产率78%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.12(d,J=8.8Hz,1H),10.50(s,1H),8.94(t,J=5.4Hz,1H),8.51(s,1H),8.13(d,J=10.9Hz,1H),7.61(dt,J=13.9,7.0Hz,2H),7.45-7.35(m,1H),7.26-7.12(m,3H),7.05(t,J=7.2Hz,2H),6.95(d,J=8.9Hz,1H),6.76(s,1H),5.23(d,J=6.3Hz,1H),5.07(dd,J=12.8,5.5Hz,1H),4.47(s,2H),4.14-3.93(m,4H),3.72(dd,J=17.8,8.2Hz,3H),3.42-3.36(m,4H),3.21(s,3H),2.95-2.80(m,1H),2.65-2.53(m,2H),2.04(dd,J=31.3,12.8Hz,3H),1.91(s,2H),1.25(d,J=10.1Hz,1H)。MS(ESI)m/z:800.3[M+H]$^+$。

[2375] 实施例124:(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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(CPD-061)

[2376] 

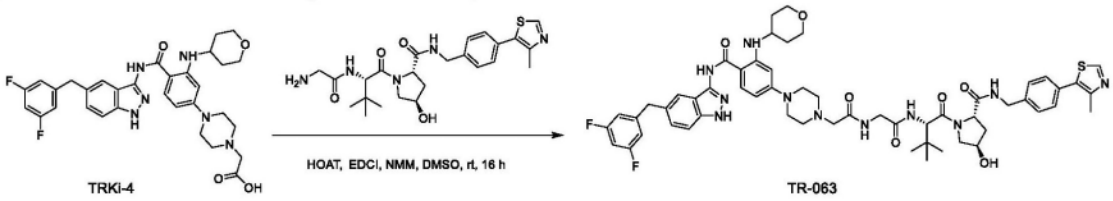

[2377] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-061(10mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:1158.6[M+H]$^+$。

[2378] 实施例125:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-062)

[2379] 

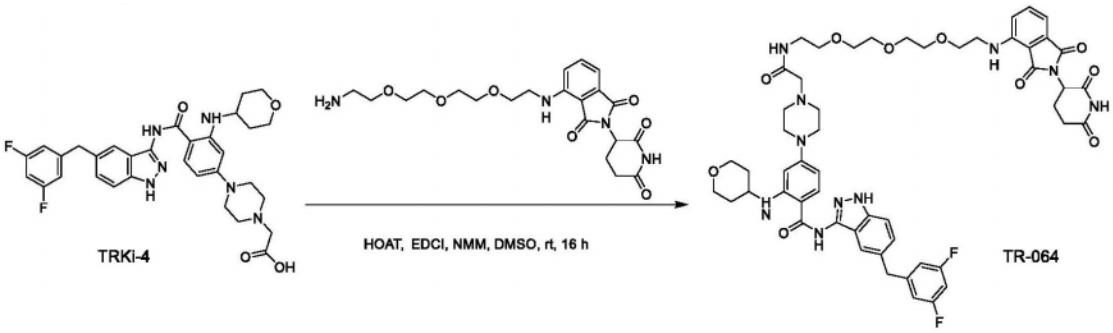

[2380] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-062(12mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:903.4[M+H]$^+$。

[2381] 实施例126:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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(CPD-063)

[2382] 

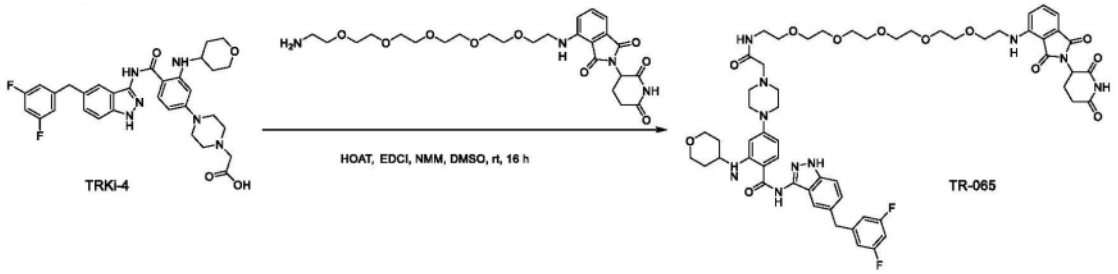

[2383] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-063(15mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:1073.5[M+H]$^+$。

[2384] 实施例127:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-064)

[2385] 

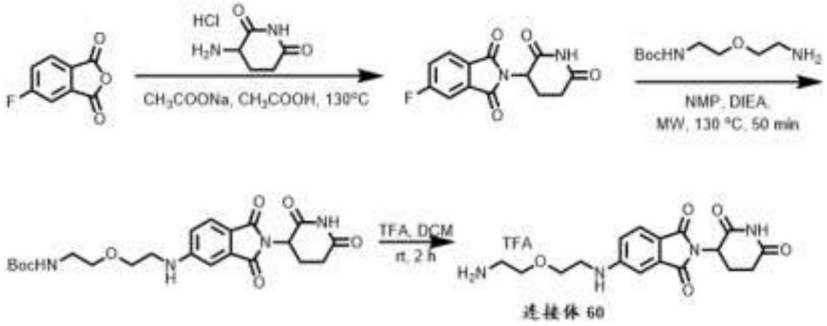

[2386] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-064(11mg,产率77%)。MS(ESI)m/z:1035.4[M+H]$^+$。

[2387] 实施例128:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(20-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-065)

[2388] 


[2389] 按照用于制备CPD-053的标准程序合成CPD-065(13mg,产率79%)。MS(ESI)m/z:1123.5[M+H]$^+$。

[2390] 实施例129:5-((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(连接体60)

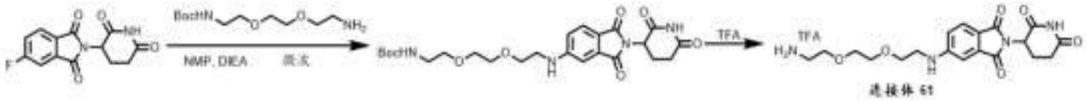
[2391] 


[2392] 将5-氟异苯并呋喃-1,3-二酮(87g,524mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮(85.7g,524mmol)和NaOAc(85.9g,1050mmol)在乙酸(500mL)中的混合物在130℃下搅拌过夜。冷却至室温,然后将混合物浓缩。将所得残留物倾倒到冰水中,并过滤。将滤饼用水(500mL x 2)、EtOH(500mL x 2)、MeOH(500mL)和DCM(500mL)洗涤,得到固体,将其真空干燥,得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(120g,产率:83%)。MS(ESI)m/z=277.1[M+H]$^+$。

[2393] 在微波反应器中将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(6.9g,25.0mmol)、(2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(5.6g,27.5mmol)和DIEA(9.7g,75mmol)在NMP(75mL)中的混合物在130℃下搅拌50分钟。冷却至室温,然后将混合物倾倒到EtOAc(200mL)中,并用水(200mL x 2)然后盐水(200mL)洗涤。将有机相用无水$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(石油醚:EtOAc=2:1至1:2)纯化,得到呈黄色油的(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.4g,产率:21%)。MS(ESI)m/z=361.1[M+H]$^+$。

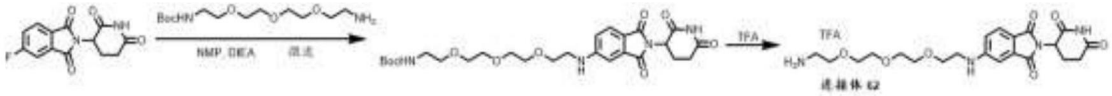
[2394] 向(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.4g,5.2mmol)的DCM(10mL)溶液中一次添加TFA(5mL)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。浓缩,然后将所得残留物溶解在水(20mL)中,用EtOAc(40mL)和MTBE(40mL)洗涤。将水相冻干,得到呈黄色固体的5-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的TFA盐(1.9g,产率:77%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.06(s,1H),8.01(s,3H),7.58(d,J=8.4Hz,1H),7.12(br,s,1H),7.02(d,J=2.0Hz,1H),6.91(dd,J=2.0Hz,8.8Hz,1H),5.04(dd,J=5.6Hz,13.2Hz,1H),3.64(t,J=5.6Hz,4H),3.40(t,J=5.2Hz,2H),3.01(br,2H),2.89-2.83(m,1H),2.60-2.50(m,2H),2.03-1.97(m,1H)。MS(ESI)m/z=361.1[M+H]$^+$。

[2395] 实施例130:5-((2-(2-(2-氨基乙氧基)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(连接体61)

[2396] 

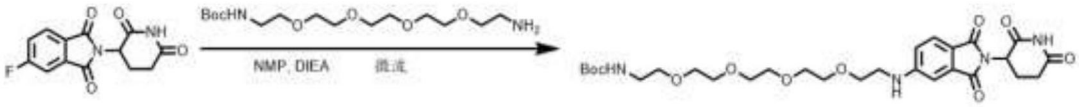
[2397] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体61。(1.4g,产率:71%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.05(s,1H),7.94(br,3H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),7.01(s,1H),6.90(d,J=8.0Hz,1H),5.03(dd,J=5.2Hz,12.8Hz,1H),3.58(br,8H),3.36(s,2H),2.97-2.92(m,2H),2.91-2.83(m,1H),2.60-2.50(m,2H),2.01-1.99(m,1H)。MS(ESI)m/z=405.1[M+H]$^+$。

[2398] 实施例131:5-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)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(连接体62)

[2399] 

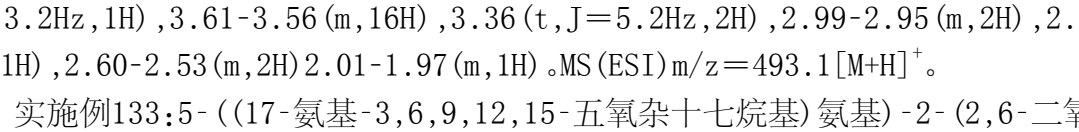
[2400] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体62。(1.19g,产率:59%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.05(s,1H),7.79(br,3H),7.57(d,J=8.4Hz,1H),7.15(br,s,1H),7.00(d,J=2.0Hz,1H),6.90(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.03(dd,J=5.6Hz,12.8Hz,1H),3.61-3.55(m,12H),3.36(t,J=5.6Hz,2H),2.99-2.94(m,2H),2.88-2.84(m,1H),2.60-2.52(m,2H)2.01-1.98(m,1H)。MS(ESI)m/z=449.1[M+H]$^+$。

[2401] 实施例132:5-((14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体63)

[2402] 

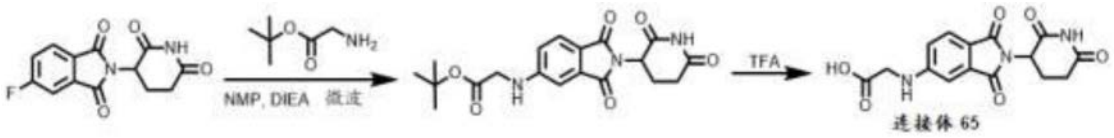
[2403] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体63。(1.2g,产率:73%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.05(s,1H),7.79(br,J=1.6Hz,3H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),7.14(br,s,1H),7.01(d,J=2.0Hz,1H),6.90(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.03(dd,J=5.6Hz,13.2Hz,1H),3.61-3.56(m,16H),3.36(t,J=5.2Hz,2H),2.99-2.95(m,2H),2.89-2.83(m,1H),2.60-2.53(m,2H)2.01-1.97(m,1H)。MS(ESI)m/z=493.1[M+H]$^+$。

[2404] 实施例133:5-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体64)

[2405] 

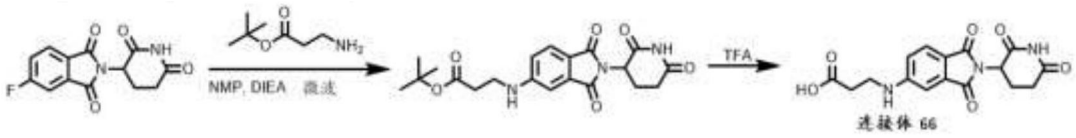
[2406] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体64。(1.73g,产率:88%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.05(s,1H),7.79(s,3H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.18(br,s,1H),7.01(s,1H),6.90(d,J=8.4Hz,1H),5.03(dd,J=5.2Hz,12.8Hz,1H),3.61-3.54(m,20H),3.35(s,2H),2.98(s,2H),2.92-2.83(m,1H),2.61-2.54(m,2H),2.02-1.98(m,1H)。MS(ESI)m/z=537.2[M+H]$^+$。

[2407] 实施例134:(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸(连接体65)

[2408] 

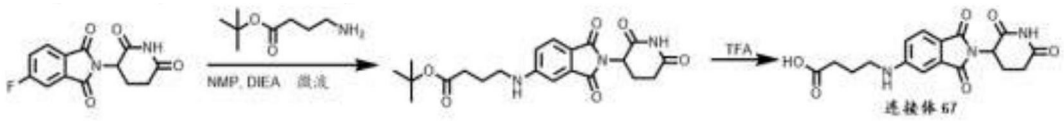

[2409] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体65。(1.0g,产率:84%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.80(br,1H),11.06(s,1H),7.59(d,J=8.4Hz,1H),7.32(br,s,1H),6.98(d,J=1.2Hz,1H),6.89(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.04(dd,J=5.6Hz,13.2Hz,1H),4.03(s,2H),2.92-2.83(m,1H),2.60-2.52(m,2H),2.03-1.98(m,1H)。MS(ESI)m/z=332.0[M+H]$^+$。

[2410] 实施例135:3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丙酸(连接体66)

[2411] 

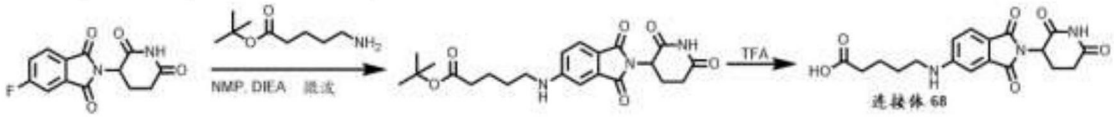

[2412] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体66。(1.24g,产率:60%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.05(s,1H),7.57(d,J=8.4Hz,1H),6.97(d,J=2.0Hz,1H),6.87(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.02(dd,J=5.2Hz,12.8Hz,1H),3.41(t,J=6.8Hz,2H),2.89-2.83(m,1H),2.60-2.52(m,4H),2.02-1.97(m,1H)。MS(ESI)m/z=346.0[M+H]$^+$。

[2413] 实施例136:4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁酸(连接体67)

[2414] 

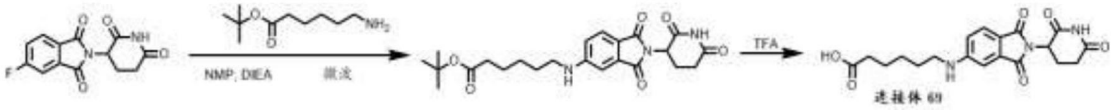

[2415] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体67。(0.52g,产率:25%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.12(s,1H),11.05(s,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.14(t,J=4.8Hz,1H),6.95(d,J=2.0Hz,1H),6.85(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.02(dd,J=5.6Hz,12.8Hz,1H),3.21-3.16(m,2H),2.91-2.83(m,1H),2.60-2.51(m,2H),2.34(t,J=7.2Hz,2H),2.01-1.97(m,1H),1.82-1.75(m,2H)。MS(ESI)m/z=360.1[M+H]$^+$。

[2416] 实施例137:5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)戊酸(连接体68)

[2417] 

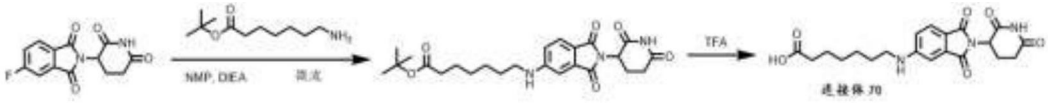
[2418] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体68。(0.66g,产率:51%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.03(br,1H),11.05(s,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.10(t,J=5.2Hz,1H),6.94(s,1H),6.83(dd,J=1.6Hz,8.4Hz,1H),5.02(dd,J=5.6Hz,12.8Hz,1H),3.17-3.16(m,2H),2.92-2.83(m,1H),2.60-2.53(m,2H),2.26-2.25(m,2H),2.01-1.98(m,1H),1.60-1.59(m,4H)。MS(ESI)m/z=374.1[M+H]$^+$。

[2419] 实施例138:6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己酸(连接体69)

[2420] 

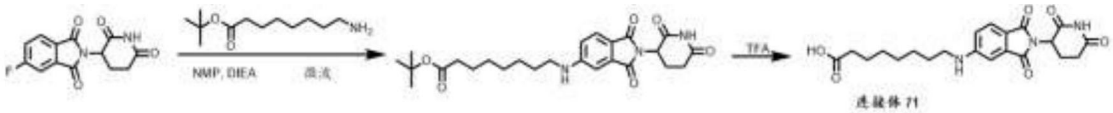

[2421] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体69。(1.33g,产率:66%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.98(s,1H),11.05(s,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.08(t,J=5.2Hz,1H),6.95(s,1H),6.83(dd,J=1.2Hz,8.4Hz,1H),5.03(dd,J=5.2Hz,12.8Hz,1H),3.17-3.12(m,2H),2.92-2.83(m,1H),2.60-2.53(m,2H),2.22(t,J=7.2Hz,2H),2.01-1.98(m,1H),1.61-1.51(m,4H),1.41-1.33(m,2H)。MS(ESI)m/z=388.1[M+H]$^+$。

[2422] 实施例139:7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)庚酸(连接体70)

[2423] 

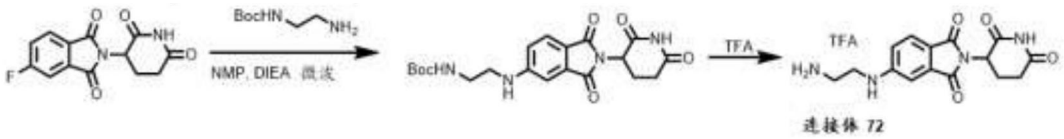

[2424] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体70。(1.06g,产率:39%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.94(s,1H),11.04(s,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.09(t,J=5.6Hz,1H),6.94(d,J=2.0Hz,1H),6.84(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.02(dd,J=5.6Hz,13.2Hz,1H),3.17-3.12(m,2H),2.88-2.83(m,1H),2.60-2.53(m,2H),2.21(t,J=7.2Hz,2H),2.01-1.97(m,1H),1.58-1.48(m,4H),1.39-1.29(m,4H)。MS(ESI)m/z=402.1[M+H]$^+$。

[2425] 实施例140:8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛酸(连接体71)

[2426] 

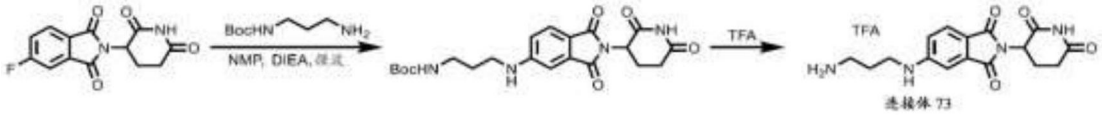

[2427] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体71。(1.66g,产率:51%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.95(s,1H),11.05(s,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.09(t,J=5.6Hz,1H),6.94(d,J=2.0Hz,1H),6.84(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.02(dd,J=5.6Hz,13.2Hz,1H),3.17-3.12(m,2H),2.88-2.83(m,1H),2.60-2.53(m,2H),2.19(t,J=7.2Hz,2H),2.02-1.98(m,1H),1.58-1.47(m,4H),1.36-1.29(m,6H)。MS(ESI)m/z=416.1[M+H]$^+$。

[2428] 实施例141:5-((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(连接体72)

[2429] 

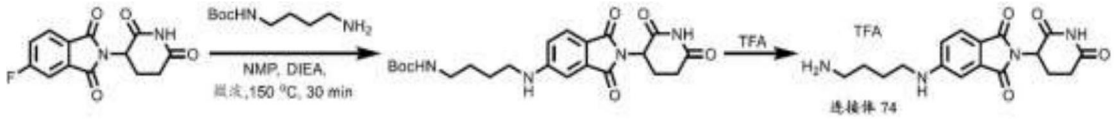

[2430] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体72。(1.74g,产率:80%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.08(s,1H),8.10(s,3H),7.62(d,J=8.4Hz,1H),7.33(t,J=5.2Hz,1H),7.05(s,1H),6.94(d,J=8.0Hz,1H),5.07(dd,J=5.2Hz,12.8Hz,1H),3.50-3.49(m,2H),3.03(t,J=6.0Hz,2H),2.95-2.86(m,1H),2.63-2.57(m,2H),2.05-2.02(m,1H)。MS(ESI)m/z=317.1[M+H]$^+$。

[2431] 实施例142:5-((3-氨基丙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体73)

[2432] 

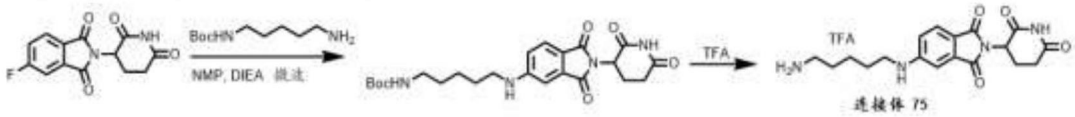

[2433] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体73。(1.3g,产率:57%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.07(s,1H),7.85(br,3H),7.59(d,J=8.4Hz,1H),7.22(t,J=5.2Hz,1H),6.98(d,J=2.0Hz,1H),6.88(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.04(dd,J=5.6Hz,13.2Hz,1H),3.29-3.25(m,2H),2.91-2.85(m,3H),2.60-2.53(m,2H),2.02-1.98(m,1H),1.87-1.81(m,2H)。MS(ESI)m/z=331.1[M+H]$^+$。

[2434] 实施例143:5-((4-氨基丁基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体74)

[2435] 

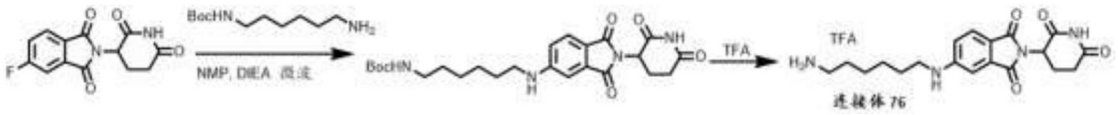

[2436] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体74。(2.9g,产率:85%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.08(s,1H),7.97(br,3H),7.58(d,J=8.4Hz,1H),7.22(br,s,1H),6.99(s,1H),6.89(d,J=8.0Hz,1H),5.05(dd,J=5.2Hz,12.8Hz,1H),3.22(s,2H),2.93-2.84(m,3H),2.63-2.53(m,2H),2.04-2.00(m,1H),1.66(s,4H)。MS(ESI)m/z=345.1[M+H]$^+$。

[2437] 实施例144:5-((5-氨基戊基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体75)

[2438] 

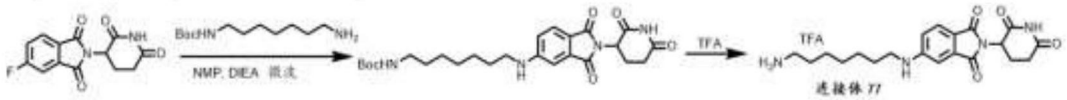

[2439] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体75。(1.8g,产率:78%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.09(s,1H),7.89(br,3H),7.57(d,J=6.8Hz,1H),7.17(br,s,1H),6.96(s,1H),6.86(d,J=6.0Hz,1H),5.05(d,J=7.2Hz,1H),3.19-3.15(m,2H),2.89-2.70(m,3H),2.61-2.51(m,2H),2.01-1.90(m,1H),1.62-1.56(m,4H),1.45-1.40(m,2H)。MS(ESI)m/z=359.1[M+H]$^+$。

[2440] 实施例145:5-((6-氨基己基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体76)

[2441] 

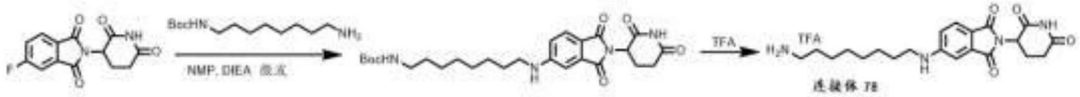

[2442] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体76。(1.8g,产率:62%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.05(s,1H),7.71(br,3H),7.57(d,J=8.4Hz,1H),7.12(t,J=5.2Hz,1H),6.94(d,J=2.0Hz,1H),6.85(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.03(dd,J=5.2Hz,12.8Hz,1H),3.17-3.16(m,2H),2.88-2.77(m,3H),2.60-2.53(m,2H),2.01-1.98(m,1H),1.59-1.51(m,4H),1.37-1.36(m,4H)。MS(ESI)m/z=373.1[M+H]$^+$。

[2443] 实施例146:5-((7-氨基庚基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体77)

[2444] 

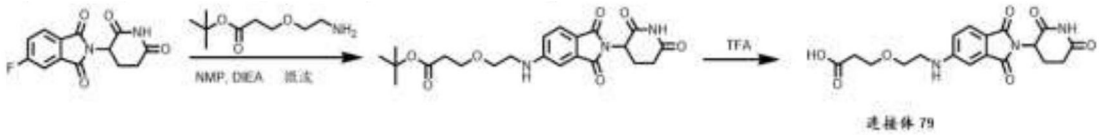

[2445] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体77。(1.3g,产率:70%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.05(s,1H),7.72(br,3H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),7.12(t,J=5.6Hz,1H),6.94(d,J=2.0Hz,1H),6.85(dd,J=2.4Hz,8.8Hz,1H),5.03(dd,J=5.6Hz,12.8Hz,1H),3.18-3.14(m,2H),2.92-2.76(m,3H),2.60-2.51(m,2H),2.01-1.98(m,1H),1.59-1.51(m,4H),1.36-1.32(m,6H)。MS(ESI)m/z=387.1[M+H]$^+$。

[2446] 实施例147:5-((8-氨基辛基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体78)

[2447] 


[2448] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体78。(1.6g,产率:62%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.05(s,1H),7.73(br,3H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),7.14(br,1H),6.94(d,J=1.6Hz,1H),6.85(dd,J=2.0Hz,8.8Hz,1H),5.03(dd,J=5.6Hz,12.8Hz,1H),3.15(t,J=7.2Hz,2H),2.89-2.83(m,1H),2.80-2.75(m,2H),2.60-2.54(m,2H),2.02-1.98(m,1H),1.59-1.51(m,4H),1.37-1.30(m,8H)。MS(ESI)m/z=401.1[M+H]$^+$。

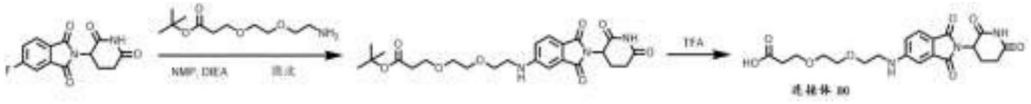
[2449] 实施例148:3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)丙酸(连接体79)

[2450] 


[2451] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体79。(1.7g,产率:60%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.19(br,1H),11.06(s,1H),7.57(d,J=8.4Hz,1H),7.09(br,1H),7.01(d,J=2.0Hz,1H),6.90(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.04(dd,J=5.6Hz,13.2Hz,1H),3.66(t,J=6.4Hz,2H),3.59(t,J=5.6Hz,2H),3.35(t,J=5.2Hz,2H),2.93-2.84(m,1H),2.62-2.56(m,2H),2.52-2.47(m,2H),2.03-1.99(m,1H)。MS(ESI)m/z=390.1[M+H]$^+$。

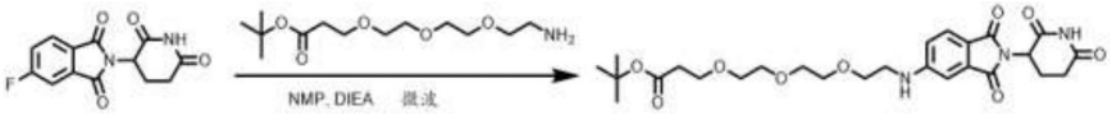
[2452] 实施例149:3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)

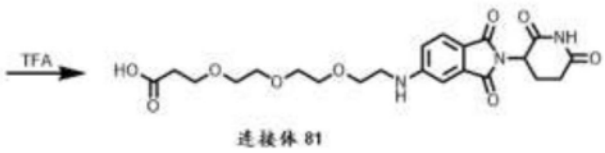
氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸(连接体80)

[2453] 


[2454] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体80。(2.3g,产率:78%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.06(s,1H),7.57(d,J=8.4Hz,1H),7.02(d,J=2.0Hz,1H),6.90(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.04(dd,J=5.6Hz,13.2Hz,1H),3.63-3.59(m,4H),3.57-3.51(m,4H),3.36(t,J=5.6Hz,2H),2.90-2.84(m,1H),2.61-2.55(m,2H),2.44(t,J=6.4Hz,2H),2.04-1.99(m,1H)。MS(ESI)m/z=434.1[M+H]$^+$。

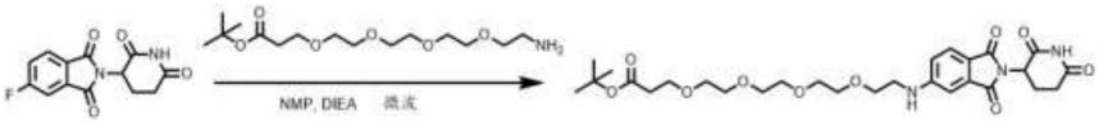
[2455] 实施例150:3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸(连接体81)

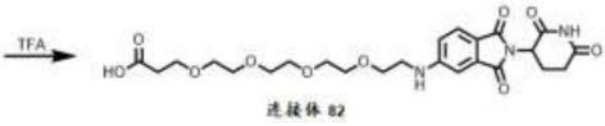



[2456] 


[2457] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体81。(1.2g,产率:52%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ7.59(d,J=11.2Hz,1H),7.23(t,J=6.8Hz,1H),7.04(d,J=1.6Hz,1H),7.04(dd,J=2.4Hz,11.2Hz,1H),5.06(dd,J=7.2Hz,16.8Hz,1H),3.64-3.57(m,8H),3.54-3.48(m,4H),3.40-3.38(m,2H),2.92-2.89(m,1H),2.64-2.54(m,2H),2.42-2.38(m,2H),2.05-2.01(m,1H)。MS(ESI)m/z=478.1[M+H]$^+$。

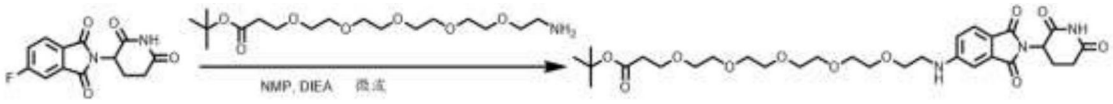
[2458] 实施例151:1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五-15-烷酸(连接体82)



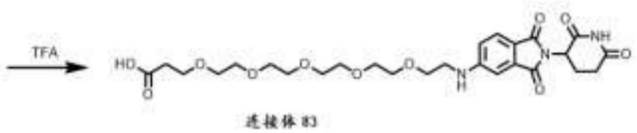

[2459] 


[2460] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体82。(1.3g,产率:55%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.17(br,1H),11.07(s,1H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),7.17(t,J=5.6Hz,1H),7.01(d,J=1.2Hz,1H),6.90(dd,J=1.6Hz,8.4Hz,1H),5.03(dd,J=5.6Hz,12.8Hz,1H),3.61-3.48(m,18H),2.92-2.83(m,1H),2.60-2.54(m,2H),2.43(t,J=6.4Hz,2H),2.03-1.98(m,1H)。MS(ESI)m/z=522.1[M+H]$^+$。

[2461] 实施例152:1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八-18-烷酸(连接体83)

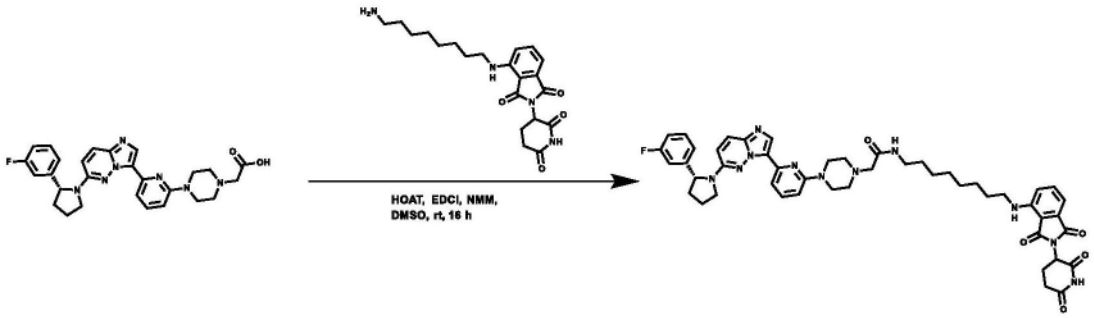



[2462]



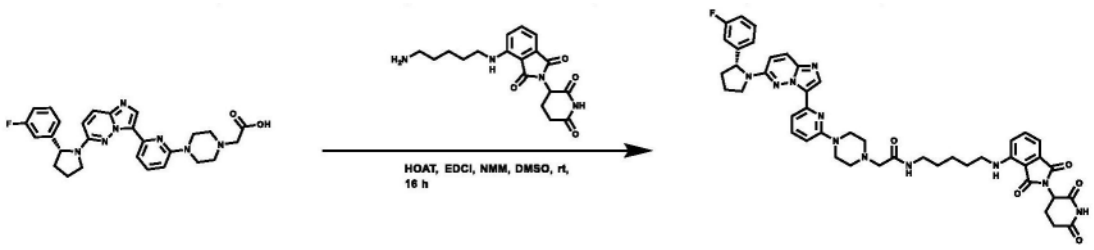

[2463] 按照与实施例60中所述的连接体60相同的程序合成连接体83。(1.0g,产率:50%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.17(br,s,1H),11.07(s,1H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.17(t,J=5.6Hz,1H),7.01(s,1H),6.90(dd,J=1.6Hz,8.4Hz,1H),5.03(dd,J=5.6Hz,13.2Hz,1H),3.60-3.48(m,22H),2.89-2.83(m,1H),2.60-2.54(m,2H),2.43(t,J=6.4Hz,2H),2.01-1.98(m,1H)。MS(ESI)m/z=566.1[M+H]$^+$。

[2464] 实施例153:N-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-102)

[2465] 

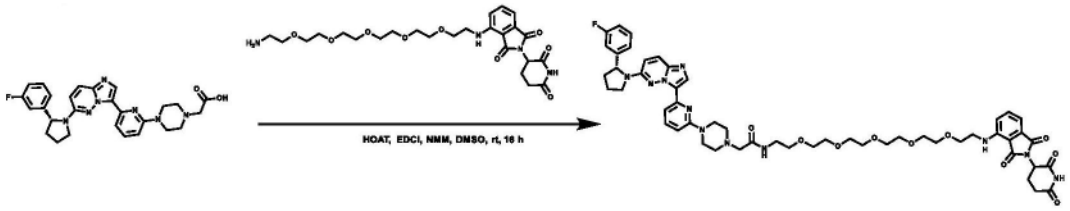

[2466] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-102(12mg,产率65%)。MS(ESI)m/z:884.7[M+H]$^+$。

[2467] 实施例154:N-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-103)

[2468] 

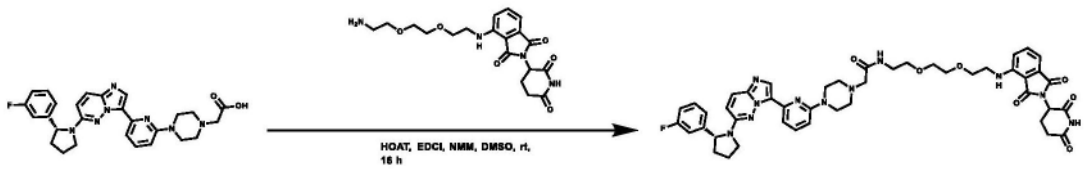

[2469] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-103(11mg,产率63%)。MS(ESI)m/z:842.7[M+H]$^+$。

[2470] 实施例155:N-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-104)

[2471] 

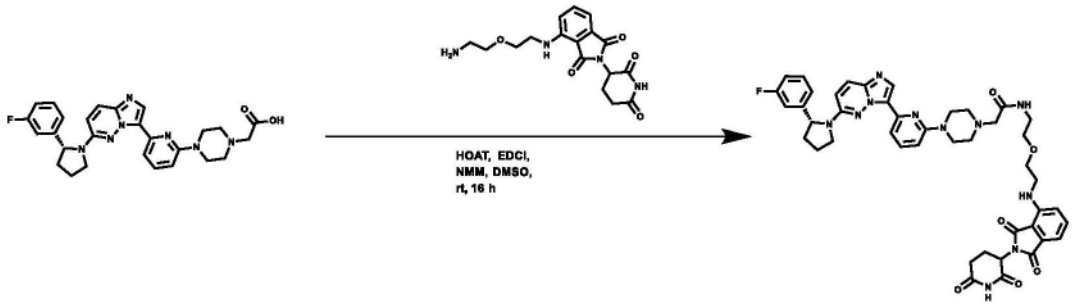

[2472] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-104(12mg,产率60%)。MS(ESI)m/z:1020.9[M+H]$^+$。

[2473] 实施例156:N-(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)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-105)

[2474] 

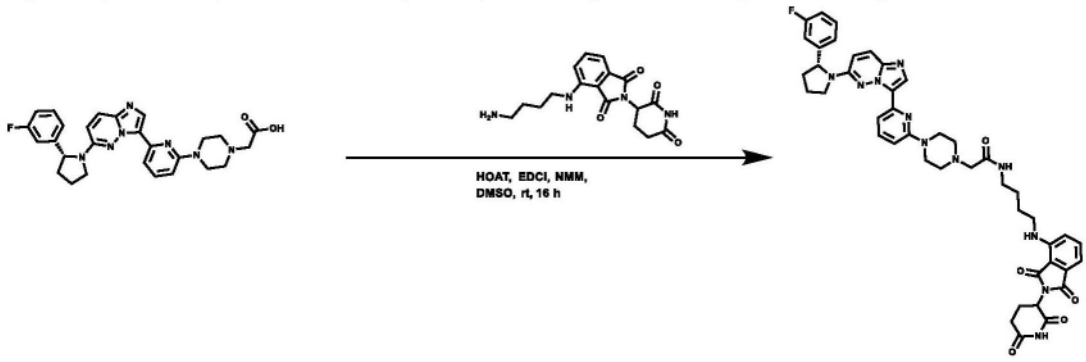

[2475] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-105(11mg,产率63%)。MS(ESI)m/z:888.8[M+H]$^+$。

[2476] 实施例157:N-(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)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-106)

[2477] 


[2478] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-106(10mg,产率55%)。MS(ESI)m/z:844.6[M+H]$^+$。

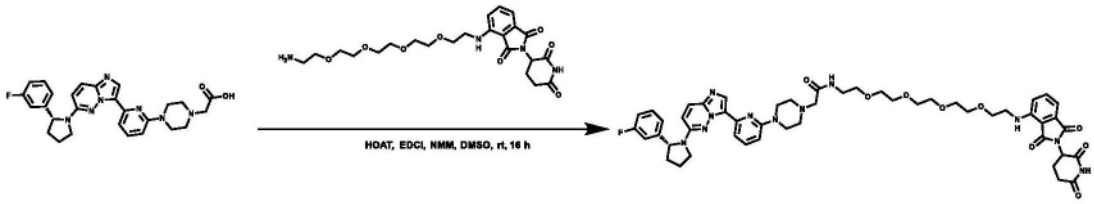
[2479] 实施例158:N-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-107)

[2480] 


[2481] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-107(11.5mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:

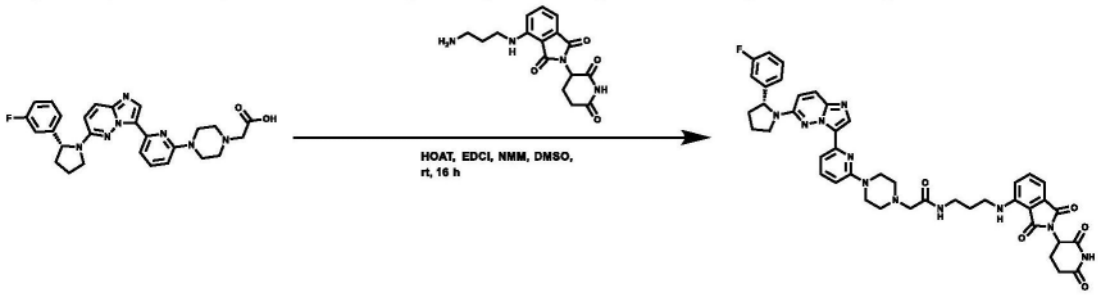
828.6[M+H]$^+$。

[2482] 实施例159:N-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-108)

[2483] 

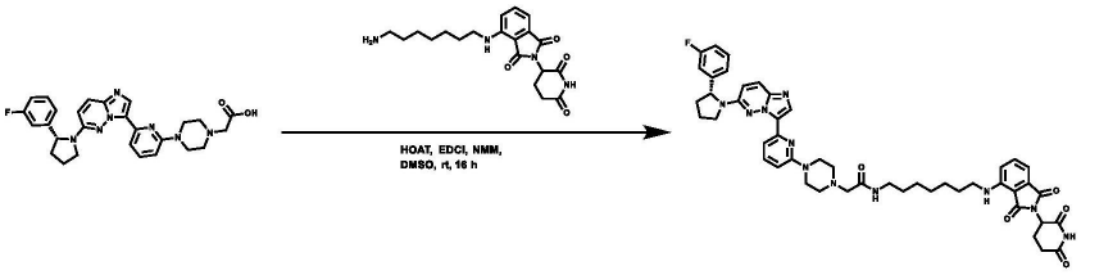

[2484] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-108(13mg,产率64%)。MS(ESI)m/z:976.8[M+H]$^+$。

[2485] 实施例160:N-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-109)

[2486] 

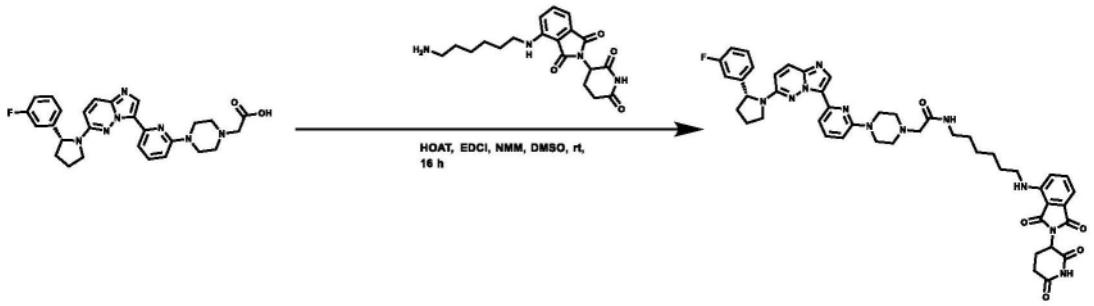

[2487] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-109(12mg,产率63%)。MS(ESI)m/z:814.6[M+H]$^+$。

[2488] 实施例161:N-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-110)

[2489] 

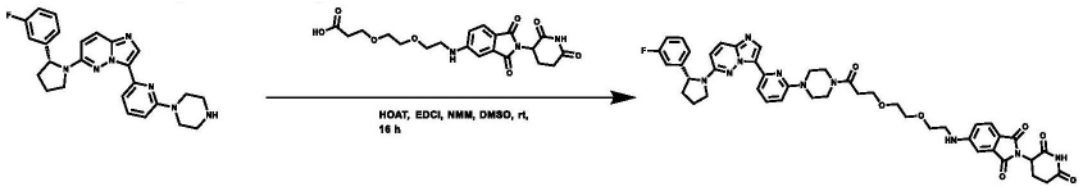

[2490] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-110(10mg,产率61%)。MS(ESI)m/z:870.7[M+H]$^+$。

[2491] 实施例162:N-(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)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-111)

[2492] 

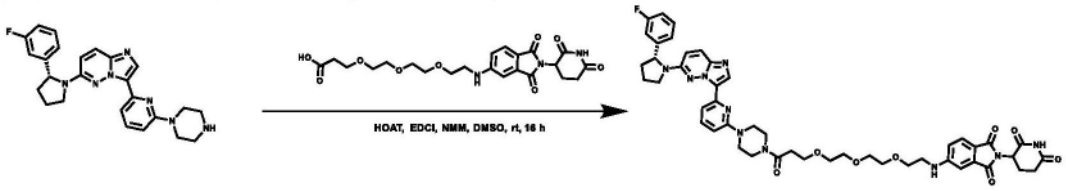

[2493] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-111(8.6mg,产率60%)。MS(ESI)m/z:856.7[M+H]$^+$。

[2494] 实施例163:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-113)

[2495] 

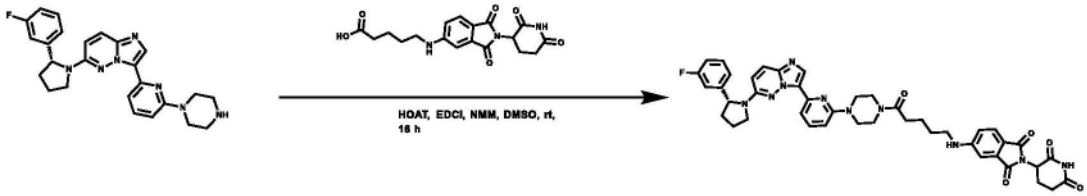

[2496] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-113(7.7mg,产率59%)。MS(ESI)m/z:859.8[M+H]$^+$。

[2497] 实施例164:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-114)

[2498] 


[2499] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-114(8.6mg,产率61%)。MS(ESI)m/z:903.9[M+H]$^+$。

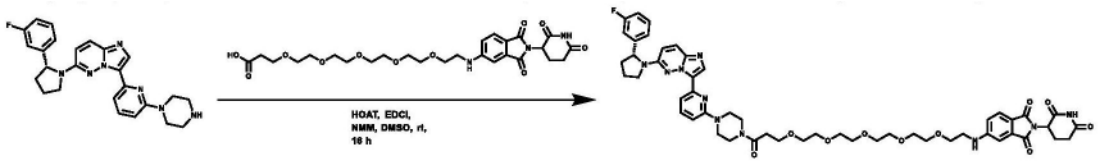
[2500] 实施例165:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-115)

[2501] 


[2502] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-115(8.1mg,产率66%)。MS(ESI)m/z:799.8[M+H]$^+$。

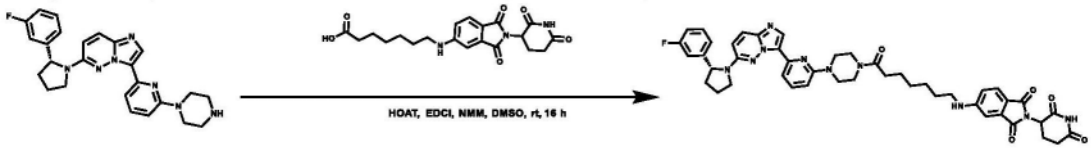
[2503] 实施例166:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((18-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五

氧杂十八烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-116)

[2504] 

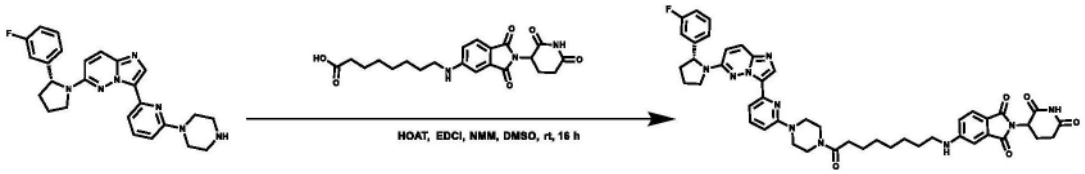

[2505] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-116(8.6mg,产率64%)。MS(ESI)m/z:991.6[M+H]$^+$。

[2506] 实施例167:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((7-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-117)

[2507] 

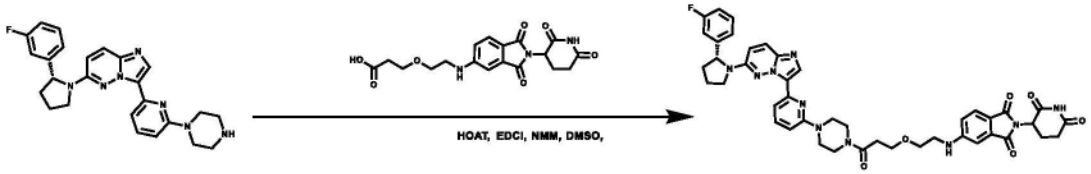

[2508] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-117(8.8mg,产率61%)。MS(ESI)m/z:827.6[M+H]$^+$。

[2509] 实施例168:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((8-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-118)

[2510] 

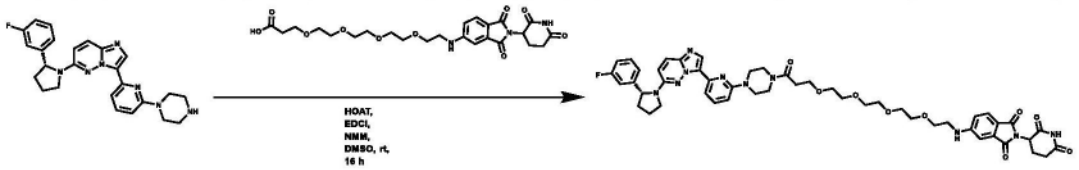

[2511] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-118(8.8mg,产率61%)。MS(ESI)m/z:841.6[M+H]$^+$。

[2512] 实施例169:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-119)

[2513] 

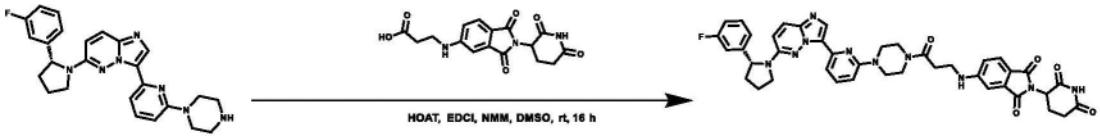

[2514] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-119(8.9mg,产率61%)。MS(ESI)m/z:815.5[M+H]$^+$。

[2515] 实施例170:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((15-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-120)

[2516] 

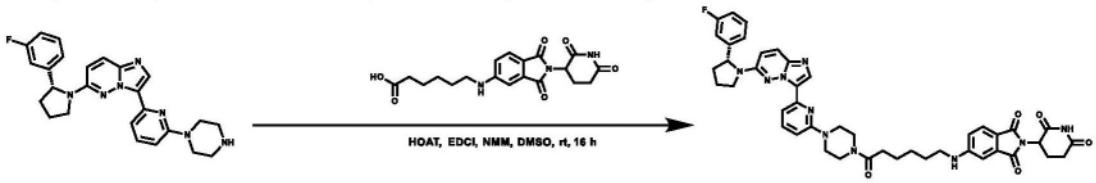

[2517] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-120(8.9mg,产率61%)。MS(ESI)m/z:947.6[M+H]$^+$。

[2518] 实施例171:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-121)

[2519] 

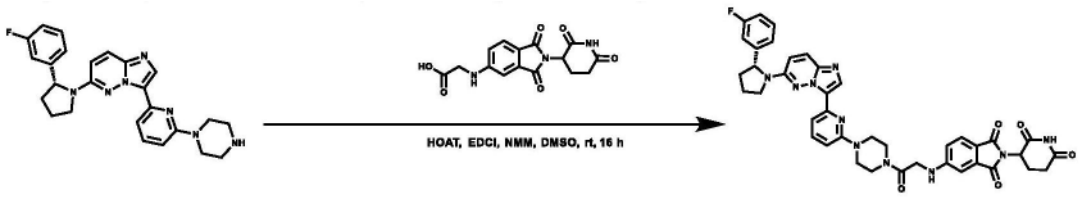

[2520] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-121(10.2mg,产率63%)。MS(ESI)m/z:1542.5[M+H]$^+$。

[2521] 实施例172:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((6-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-122)

[2522] 

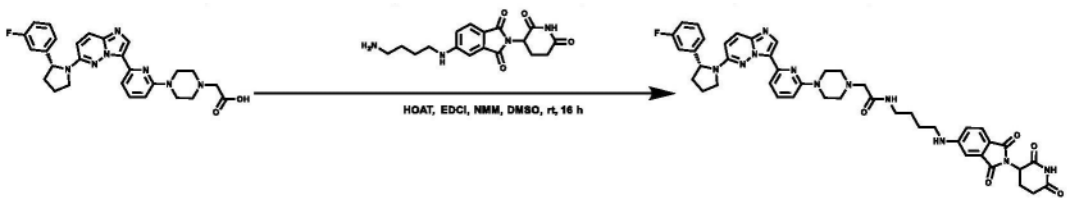

[2523] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-122(10.6mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:813.9[M+H]$^+$。

[2524] 实施例173:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-123)

[2525] 

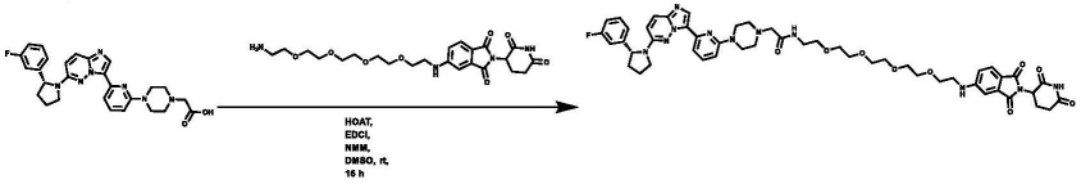

[2526] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-123(10.6mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:1514.8[M+H]$^+$。

[2527] 实施例174:N-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-124)

[2528] 

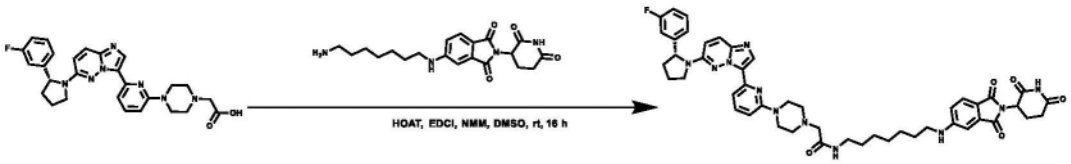

[2529] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-124(9.3mg,产率61%)。MS(ESI)m/z:828.5[M+H]$^+$。

[2530] 实施例175:N-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-125)

[2531] 

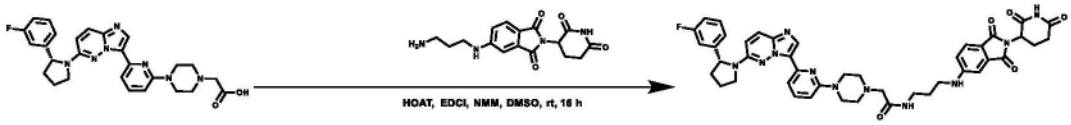

[2532] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-125(9.6mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:976.8[M+H]$^+$。

[2533] 实施例176:N-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)庚基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-126)

[2534] 

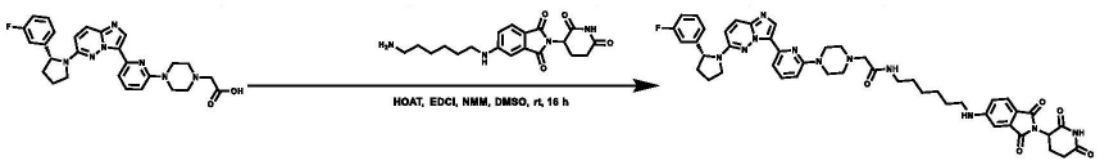

[2535] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-126(9.9mg,产率63%)。MS(ESI)m/z:870.7[M+H]$^+$。

[2536] 实施例177:N-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-127)

[2537] 

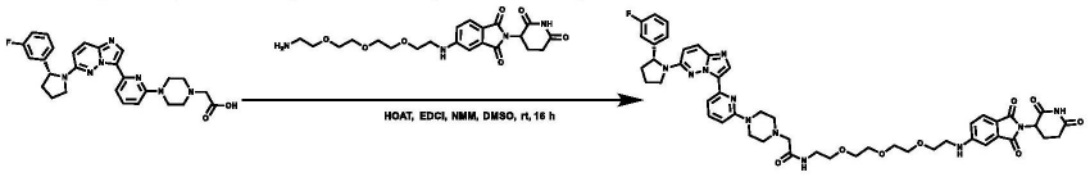

[2538] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-127(9.3mg,产率61%)。MS(ESI)m/z:814.6[M+H]$^+$。

[2539] 实施例178:N-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-128)

[2540] 

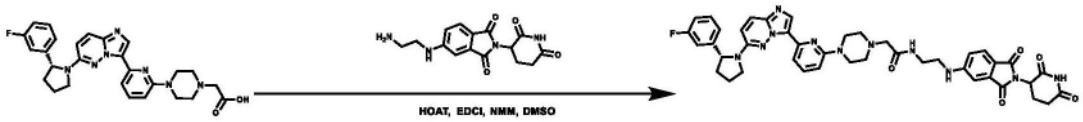
[2541] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-128(9.7mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:856.7[M+H]$^+$。

[2542] 实施例179:N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-129)

[2543] 

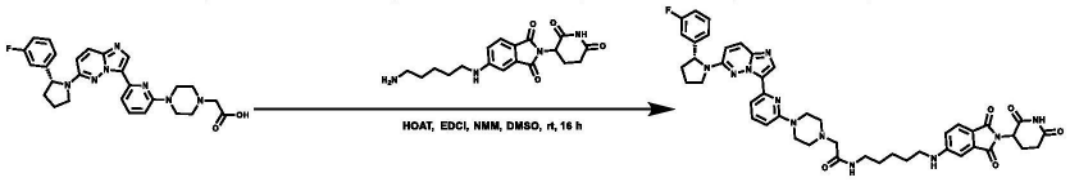

[2544] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-129(9.7mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:932.6[M+H]$^+$。

[2545] 实施例180:N-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-130)

[2546] 

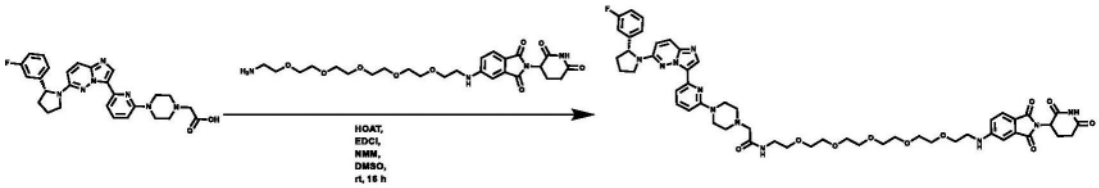

[2547] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-130(9.3mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:800.6[M+H]$^+$。

[2548] 实施例181:N-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)戊基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-131)

[2549] 


[2550] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-131(10.5mg,产率65%)。MS(ESI)m/z:842.6[M+H]$^+$。

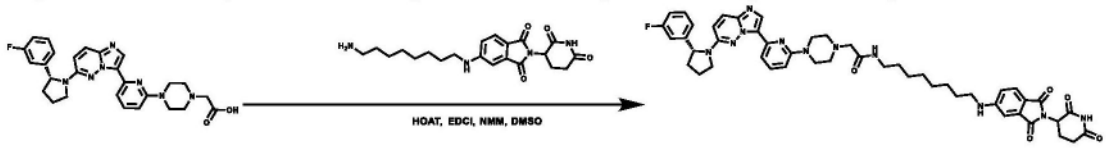
[2551] 实施例182:N-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-132)

[2552] 


[2553] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-132(7.5mg,产率55%)。MS(ESI)m/z:1020.9[M+H]$^+$。

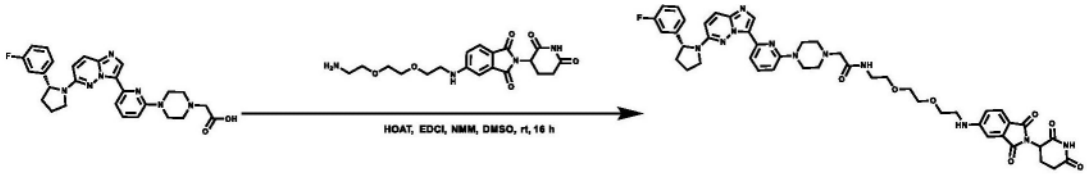
[2554] 实施例183:N-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-

2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-133)

[2555] 

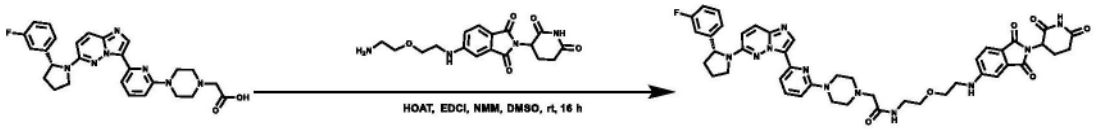

[2556] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-133(8.6mg,产率55%)。MS(ESI)m/z:884.7[M+H]$^+$。

[2557] 实施例184:N-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-134)

[2558] 

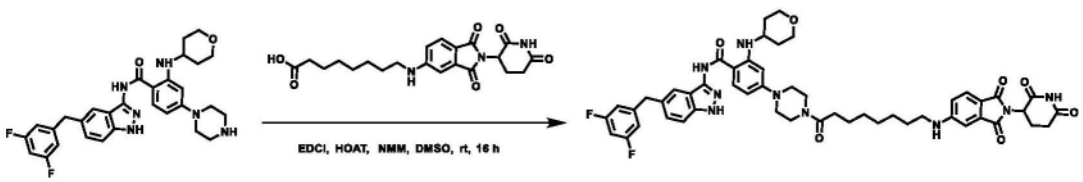

[2559] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-134(8.8mg,产率59%)。MS(ESI)m/z:888.7[M+H]$^+$。

[2560] 实施例185:N-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-135)

[2561] 

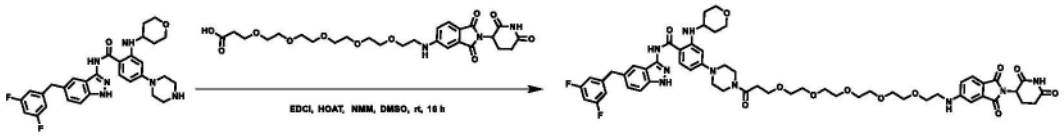

[2562] 按照用于制备TR-059的标准程序合成TR-135(8.1mg,产率56%)。MS(ESI)m/z:844.7[M+H]$^+$。

[2563] 实施例186:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-136)

[2564] 


[2565] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-136(11mg,产率59%)。MS(ESI)m/z:944.4[M+H]$^+$。

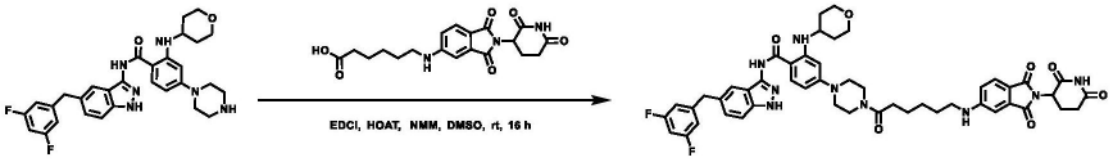
[2566] 实施例187:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八-18-酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-137)

[2567] 

按

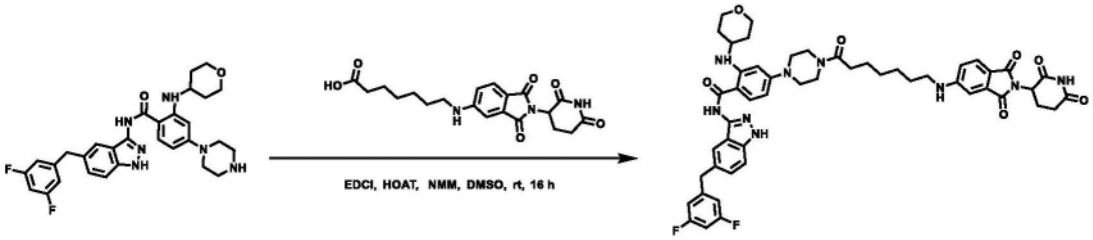
照用于制备TR-053的标准程序合成TR-137(13mg,产率64%)。MS(ESI)m/z:1094.5[M+H]$^+$。

[2568] 实施例188:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-138)

[2569] 

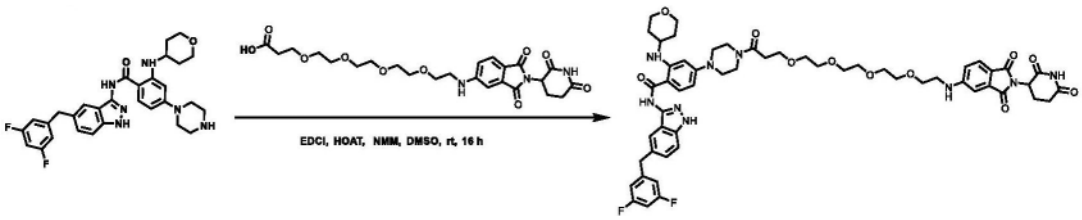

[2570] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-138(14mg,产率55%)。MS(ESI)m/z:916.4[M+H]$^+$。

[2571] 实施例189:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-139)

[2572] 

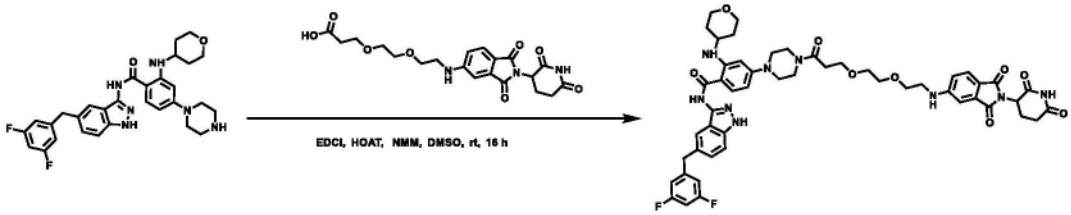

[2573] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-139(16mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:930.4[M+H]$^+$。

[2574] 实施例190:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-140)

[2575] 


[2576] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-140(12mg,产率56%)。MS(ESI)m/z:1050.4[M+H]$^+$。

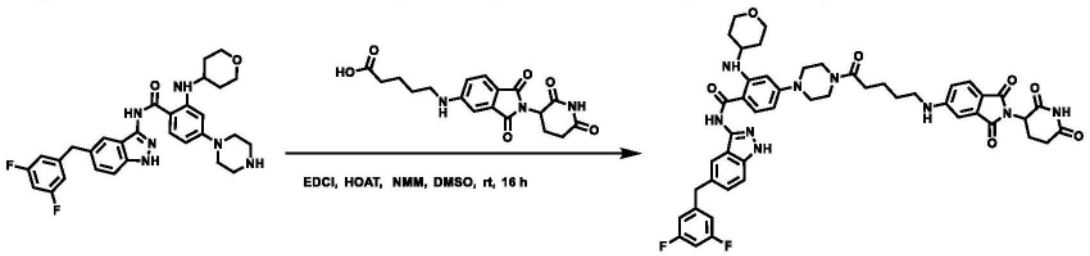
[2577] 实施例191:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-141)

[2578] 


[2579] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-141(15mg,产率65%)。MS(ESI)m/z:

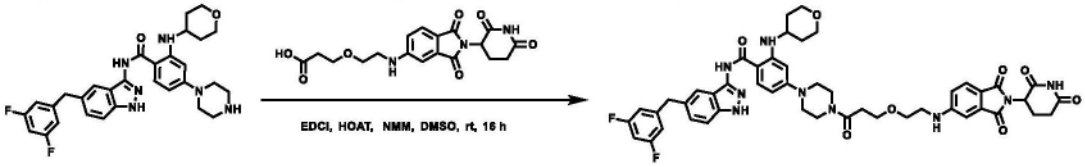
962.4[M+H]$^+$。

[2580] 实施例192:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-142)

[2581] 

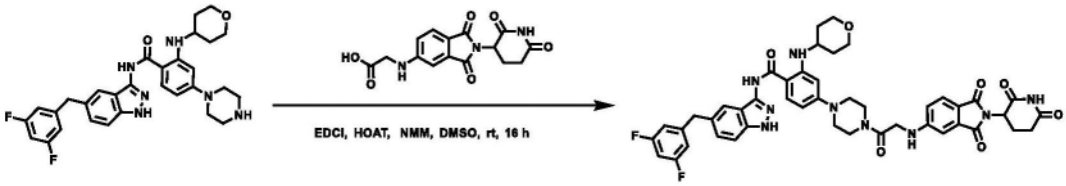

[2582] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-142(12mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:902.4[M+H]$^+$。

[2583] 实施例193:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-143)

[2584] 

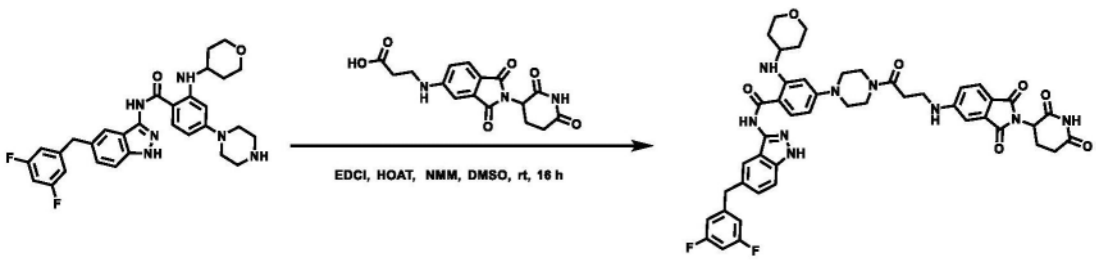

[2585] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-143(16mg,产率67%)。MS(ESI)m/z:918.4[M+H]$^+$。

[2586] 实施例194:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-144)

[2587] 

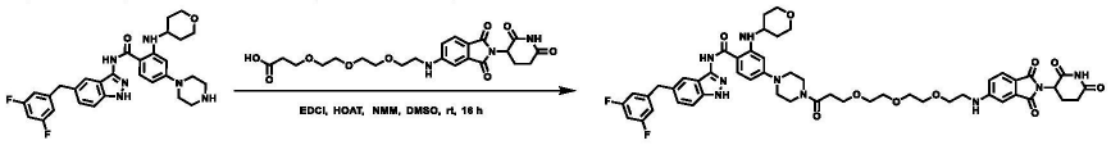

[2588] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-144(14mg,产率61%)。MS(ESI)m/z:860.3[M+H]$^+$。

[2589] 实施例195:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-145)

[2590] 

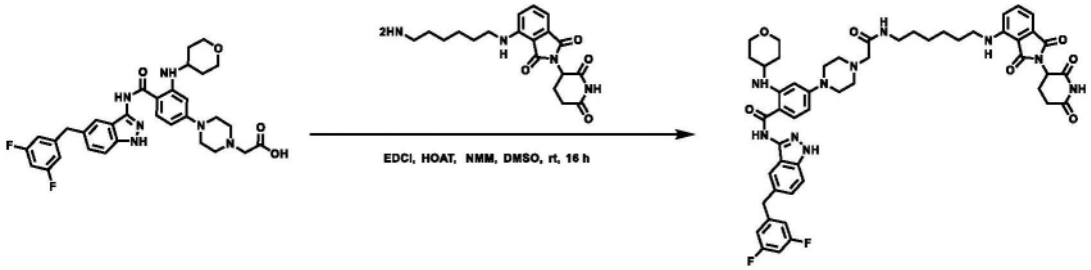
[2591] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-145(15mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:874.3[M+H]$^+$。

[2592] 实施例196:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-146)

[2593] 

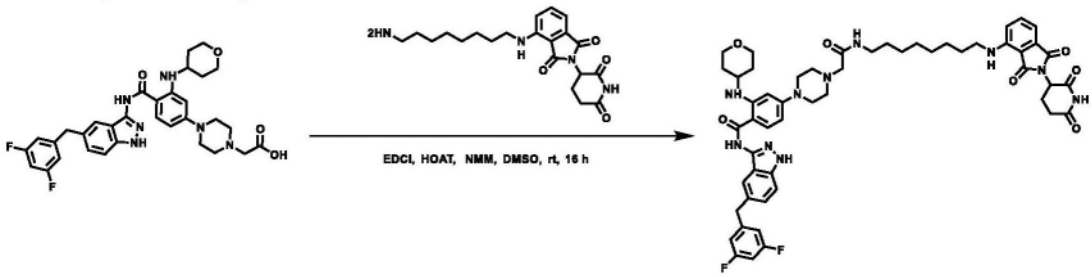

[2594] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-146(16mg,产率65%)。MS(ESI)m/z:1006.4[M+H]$^+$。

[2595] 实施例197:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(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)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-147)

[2596] 

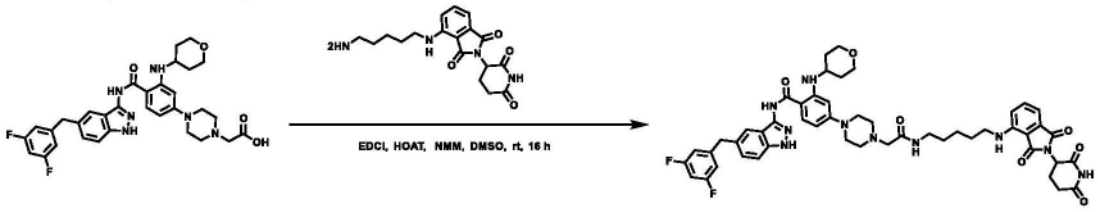

[2597] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-147(12mg,产率56%)。MS(ESI)m/z:959.4[M+H]$^+$。

[2598] 实施例198:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-148)

[2599] 

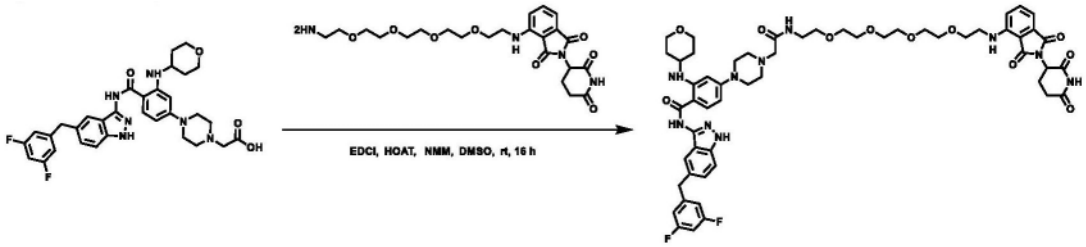

[2600] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-148(16mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:987.5[M+H]$^+$。

[2601] 实施例199:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-149)

[2602] 

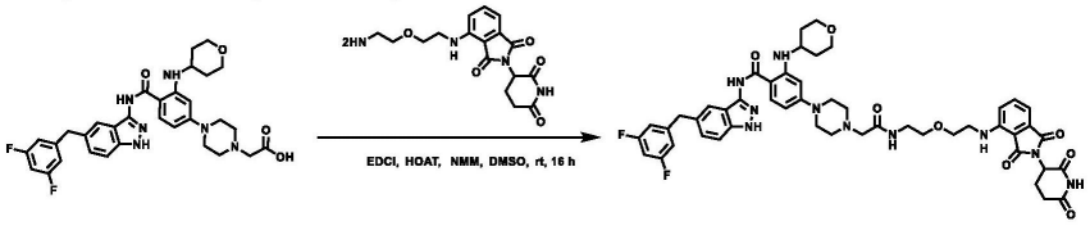

[2603] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-149(14mg,产率52%)。MS(ESI)m/z:945.4[M+H]$^+$。

[2604] 实施例200:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-150)

[2605] 

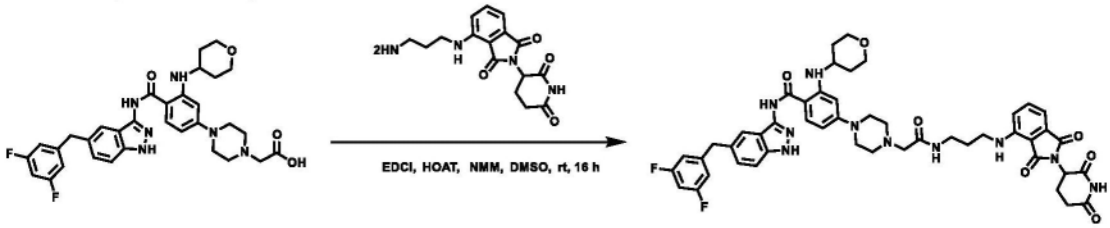

[2606] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-150(14mg,产率58%)。MS(ESI)m/z:1079.5[M+H]$^+$。

[2607] 实施例201:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(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)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-151)

[2608] 


[2609] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-151(12mg,产率53%)。MS(ESI)m/z:947.4[M+H]$^+$。

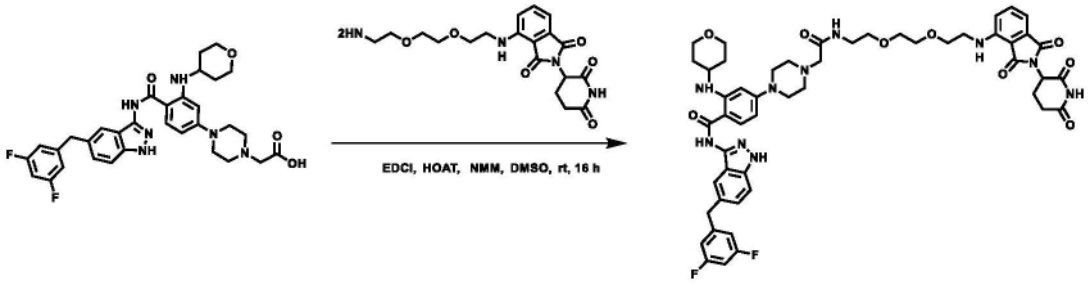
[2610] 实施例202:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-152)

[2611] 


[2612] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-152(13mg,产率57%)。MS(ESI)m/z:917.4[M+H]$^+$。

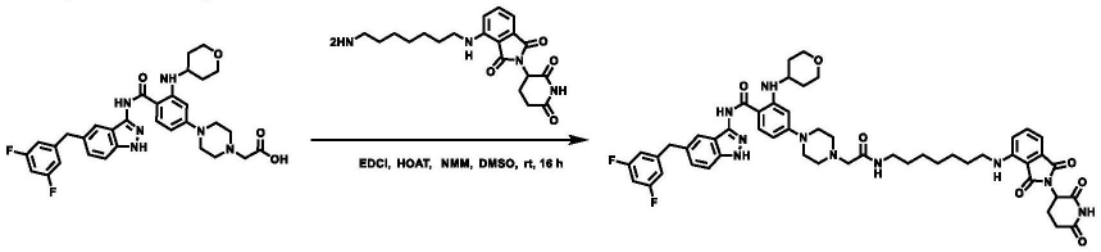
[2613] 实施例203:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2-(2-((2-(2,

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)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-153)

[2614] 

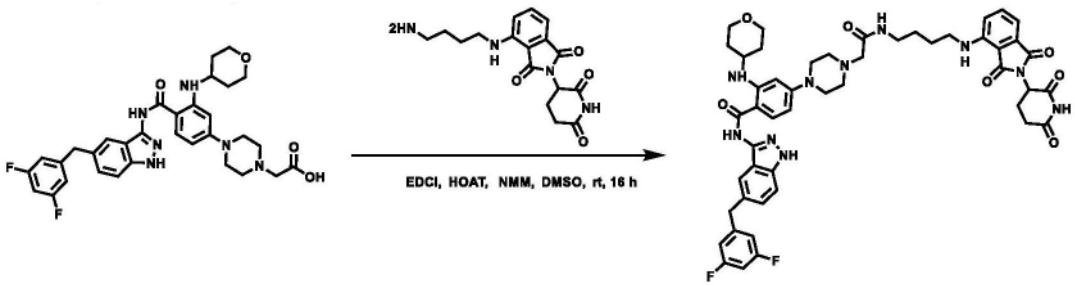

[2615] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-153(12mg,产率53%)。MS(ESI)m/z:991.4[M+H]$^+$。

[2616] 实施例204:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-154)

[2617] 

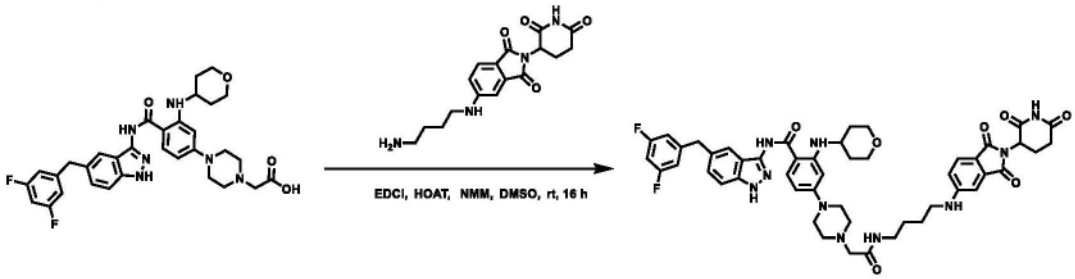

[2618] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-154(15mg,产率57%)。MS(ESI)m/z:973.4[M+H]$^+$。

[2619] 实施例205:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-155)

[2620] 

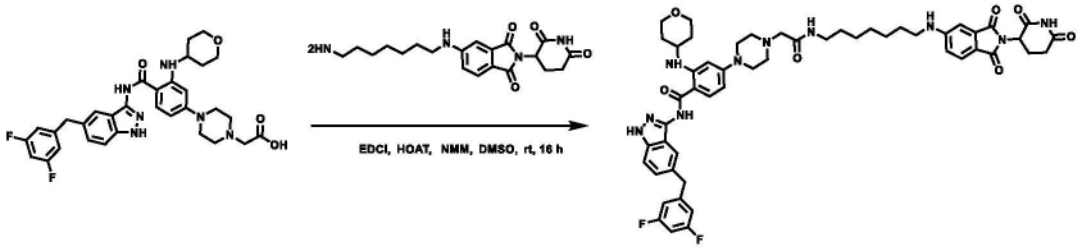

[2621] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-155(13mg,产率56%)。MS(ESI)m/z:931.4[M+H]$^+$。

[2622] 实施例206:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-156)

[2623] 

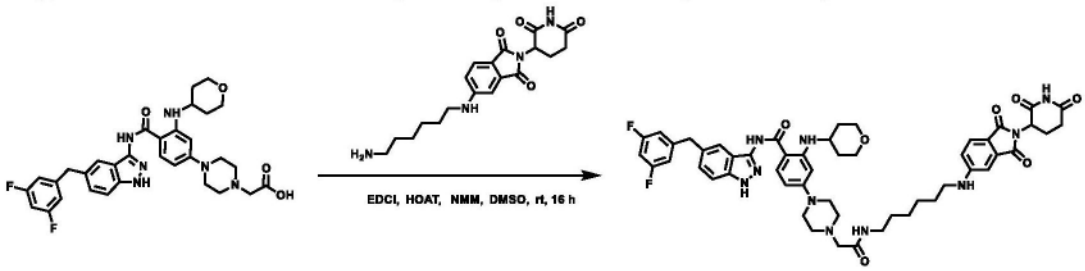

[2624] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-156(12mg,产率53%)。MS(ESI)m/z:931.4[M+H]$^+$。

[2625] 实施例207:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)庚基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-157)

[2626] 

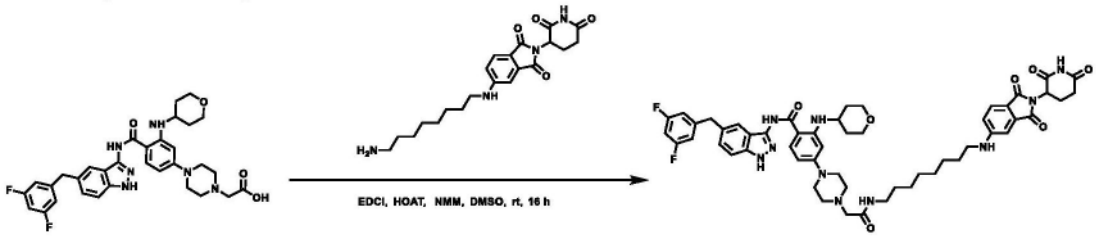

[2627] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-157(14mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:973.4[M+H]$^+$。

[2628] 实施例208:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-158)

[2629] 


[2630] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-158(12mg,产率56%)。MS(ESI)m/z:944.4[M+H]$^+$。

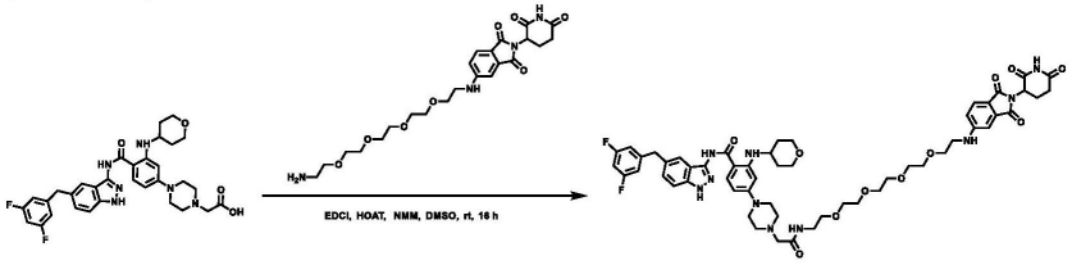
[2631] 实施例209:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-159)

[2632] 


[2633] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-159(14mg,产率58%)。MS(ESI)m/z:

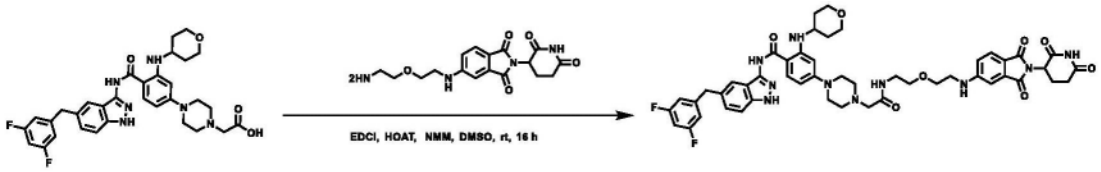
987.5[M+H]$^+$。

[2634] 实施例210:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-160)

[2635] 

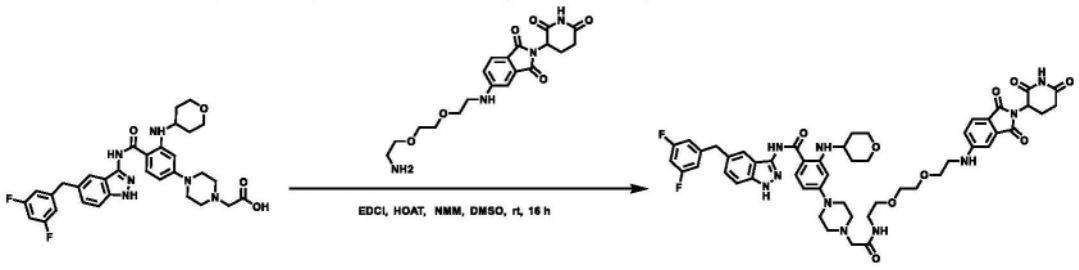

[2636] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-160(13mg,产率56%)。MS(ESI)m/z:987.5[M+H]$^+$。

[2637] 实施例211:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-161)

[2638] 

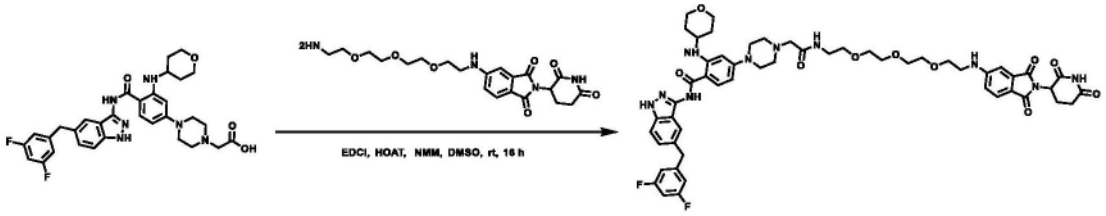

[2639] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-161(13mg,产率58%)。MS(ESI)m/z:947.4[M+H]$^+$。

[2640] 实施例212:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-162)

[2641] 

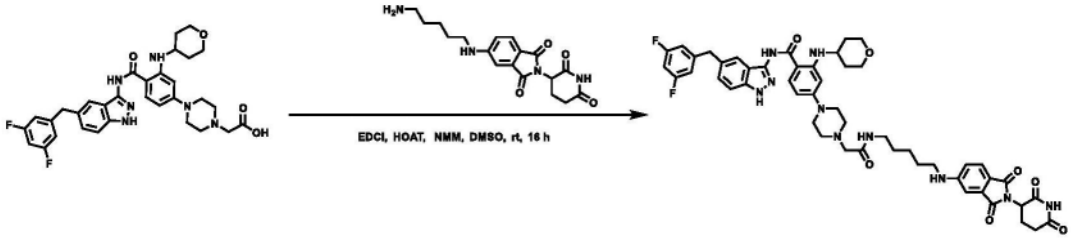

[2642] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-162(11mg,产率52%)。MS(ESI)m/z:9881.4[M+H]$^+$。

[2643] 实施例213:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-163)

[2644] 

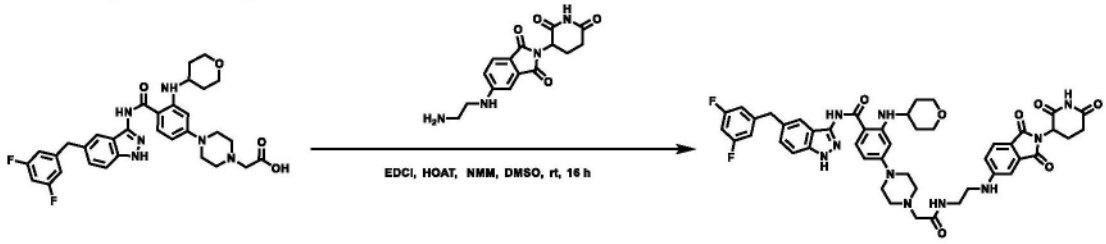

[2645] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-163(15mg,产率58%)。MS(ESI)m/z:1035.4[M+H]$^+$。

[2646] 实施例214:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-164)

[2647] 

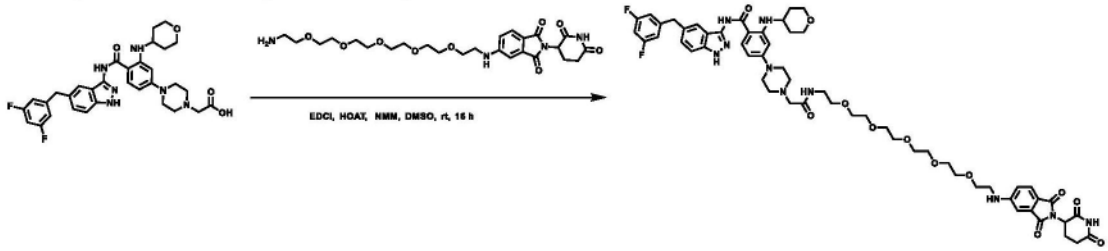

[2648] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-164(13mg,产率56%)。MS(ESI)m/z:945.4[M+H]$^+$。

[2649] 实施例215:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-165)

[2650] 


[2651] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-165(12mg,产率53%)。MS(ESI)m/z:903.4[M+H]$^+$。

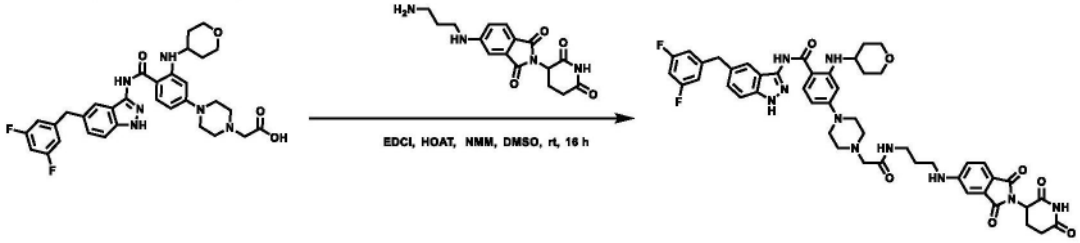
[2652] 实施例216:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(20-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-166)

[2653] 


[2654] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-166(14mg,产率56%)。MS(ESI)m/z:1223.5[M+H]$^+$。

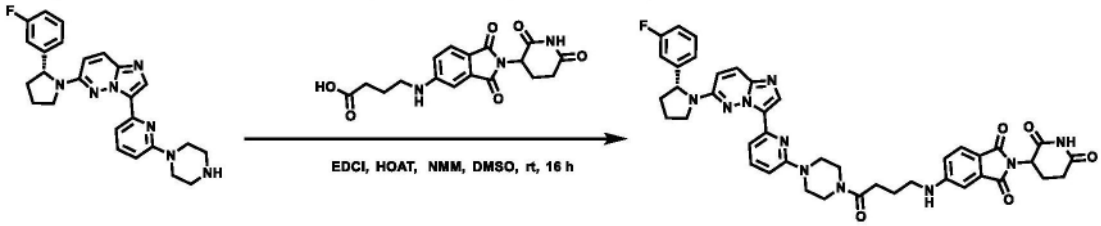
[2655] 实施例217:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((3-((2-(2,6-二氧

代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-167)

[2656] 

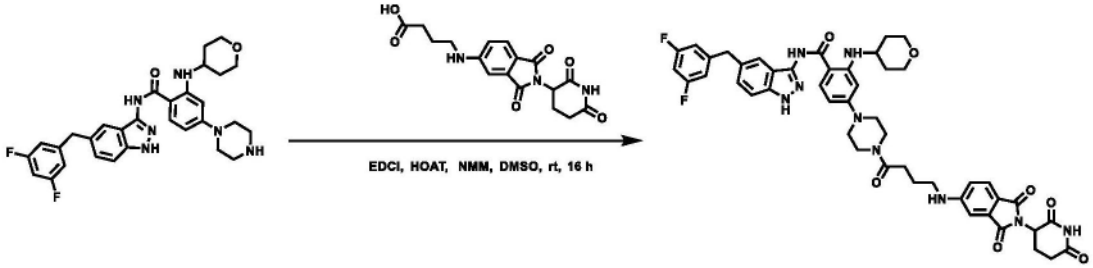

[2657] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-167(14mg,产率55%)。MS(ESI)m/z:917.4[M+H]$^+$。

[2658] 实施例218:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-168)

[2659] 

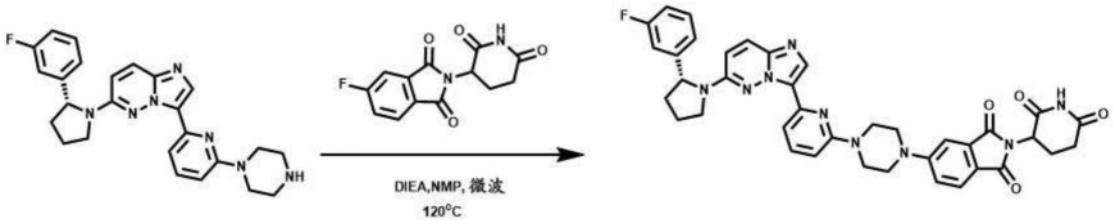

[2660] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-168(16mg,产率58%)。MS(ESI)m/z:785.3[M+H]$^+$。

[2661] 实施例219:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-169)

[2662] 


[2663] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-169(14mg,产率56%)。MS(ESI)m/z:888.4[M+H]$^+$。

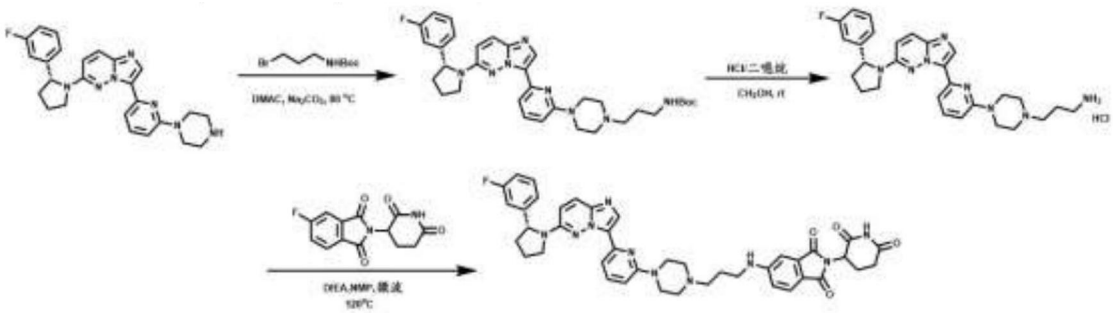
[2664] 实施例220:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-170)

[2665] 

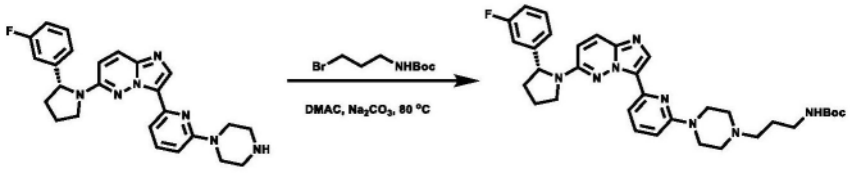

[2666] 将(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,

2-b]哒嗪(30mg,0.06mmol)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(15.8mg,0.06mmol)、DIEA(0.037mL,0.23mmol)和NMP(0.5mL)的混合物在微波下加热至120℃持续1.5小时。将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(8.6mg,32%产率)。MS(ESI)m/z:700.3[M+H]$^+$。

[2667] 实施例221:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-171)

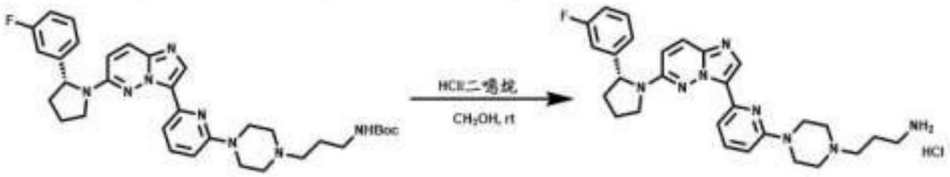
[2668] 

[2669] 步骤1.(R)-(3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[2670] 

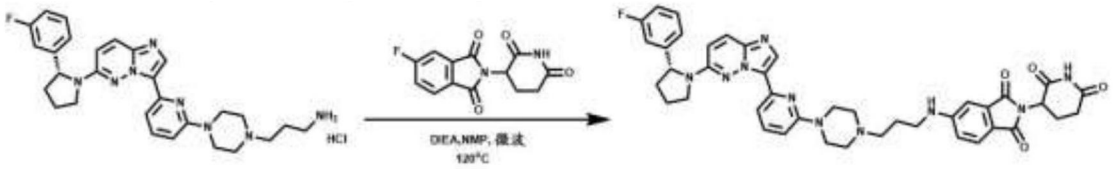

[2671] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(50mg,0.11mmol)的DMAC(5mL)溶液中添加$Na_2CO_3$(24mg,0.22mmol)和(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯(39mg,0.16mmol),将所得混合物在80℃下搅拌8小时。将反应冷却至室温并添加$H_2O$(50mL)。将混合物用EtOAc(10mL×3)萃取,将合并的有机层浓缩,并且将残留物通过反相色谱法纯化为呈淡棕色固体的期望的产物(43mg,65%产率)。MS(ESI)m/z:601.3[M+H]$^+$。

[2672] 步骤2.(R)-3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-胺盐酸盐的合成

[2673] 

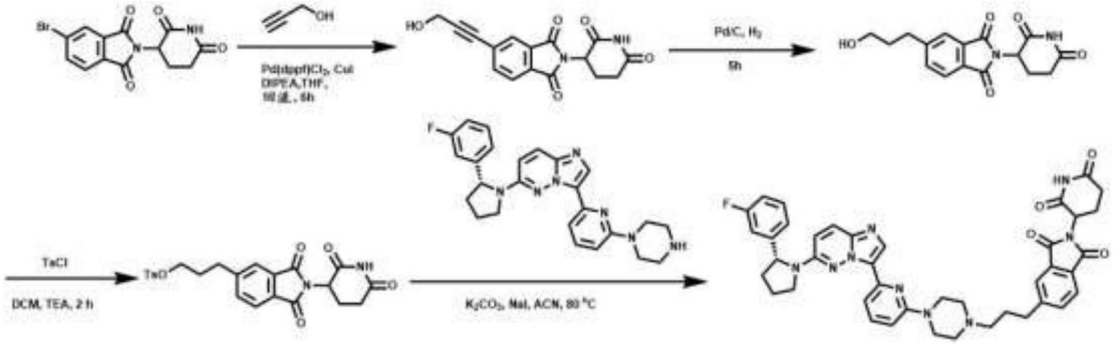

[2674] 在室温下向(R)-(3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.07mmol)的甲醇(2mL)溶液中添加HCl/二噁烷(4M,2mL),然后将其在室温下搅拌5小时。将混合物浓缩,得到呈浅棕色固体的粗产物(35mg,98%产率),将其直接用于下一步。MS(ESI)m/z:501.3[M+H]$^+$。

[2675] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-171)的合成

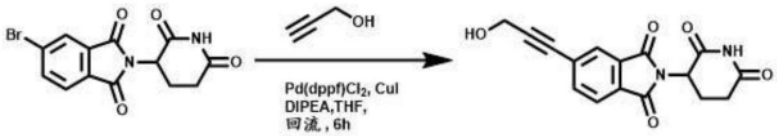
[2676] 

[2677] 将(R)-3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-胺盐酸盐(35mg,0.07mmol)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(15.8mg,0.06mmol)、DIEA(0.037mL,0.23mmol)和NMP(0.5mL)的混合物在微波下加热至120℃持续1小时。将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(11.2mg,22%产率)。MS(ESI)m/z:757.3[M+H]$^+$。

[2678] 实施例222:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-172)

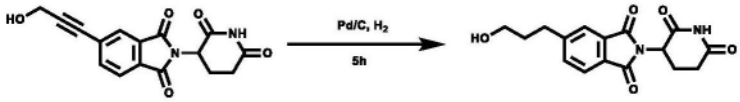
[2679] 

[2680] 步骤1.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2681] 

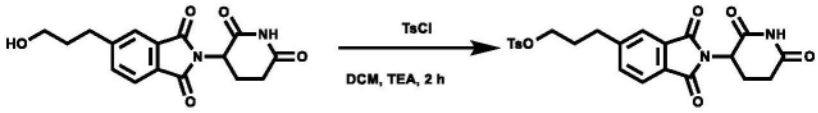
[2682] 将5-溴-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(100mg,0.30mmol)、丙-2-炔-1-醇(25mg,0.45mmol)、Pd(dppf)$Cl_2$(22mg,0.03mmol)、CuI(5.7mg,0.03mmol)和DIPEA(77mg,0.60mmol)在THF(10mL)中的混合物回流搅拌8小时。将反应混合物浓缩,并且将残留物通过反相色谱法纯化,得到呈浅棕色固体的期望的产物(68mg,72%产率)。MS(ESI)m/z:313.3[M+H]$^+$。

[2683] 步骤2.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-羟丙基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2684] 

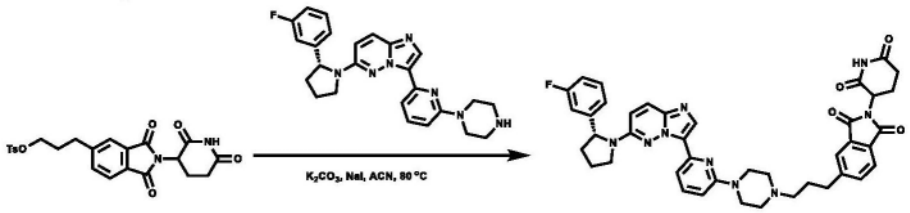
[2685] 在室温下将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(68mg,0.22mmol)和Pd/C(10mg)在甲醇(5mL)中的混合物在$H_2$(1atm,气球)下搅拌5小时。将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(55mg,81%产率)。MS(ESI)m/z:317.1[M+H]$^+$。

[2686] 步骤3.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2687] 

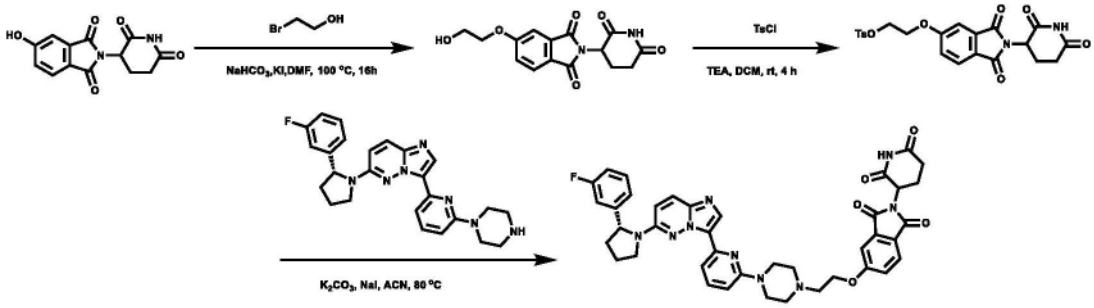

[2688] 在室温下,向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-羟丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(55mg,0.17mmol)和TEA(35mg,0.34mmol)的DCM(5mL)溶液中添加4-甲基苯磺酰氯(39mg,0.20mmol),然后将其在室温下搅拌4小时。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(42mg,52%产率)。MS(ESI)m/z:471.1[M+H]$^+$。

[2689] 步骤4.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

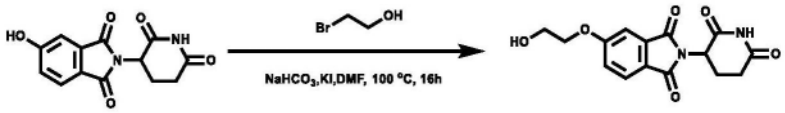
[2690] 


[2691] 将3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(40mg,0.08mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(37mg,0.08mmol)、$K_2CO_3$(22mg,0.16mmol)和NaI(1.5mg,0.01mmol)在$CH_3CN$(3mL)中的混合物在80℃下搅拌5小时。LCMS显示反应完全。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(21mg,36%产率)。MS(ESI)m/z:742.3[M+H]$^+$。

[2692] 实施例223:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-173)

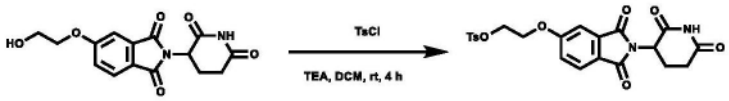
[2693] 


[2694] 步骤1.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-羟基乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2695] 

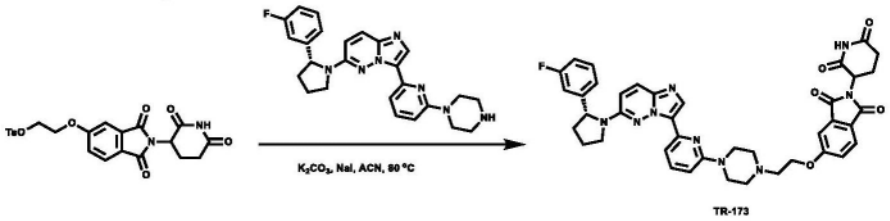

[2696] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(1g,3.65mmol)、2-溴乙-1-醇(452mg,3.65mmol)、$NaHCO_3$(613mg,7.30mmol)和KI(605mg,3.65mmol)在DMF(20mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。将混合物过滤并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(340mg,29%产率)。MS(ESI)m/z:319.1[M+H]$^+$。

[2697] 步骤3.2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯的合成

[2698] 

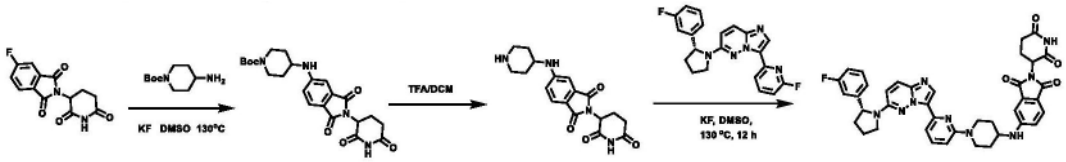

[2699] 在室温下向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-羟基乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(200mg,0.63mmol)和TEA(1.26g,1.26mmol)的DCM(15mL)溶液中添加4-甲基苯磺酰氯(143mg,0.76mmol),然后将其在室温下搅拌4小时。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(172mg,58%产率)。MS(ESI)m/z:473.1[M+H]$^+$。

[2700] 步骤4.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2701] 

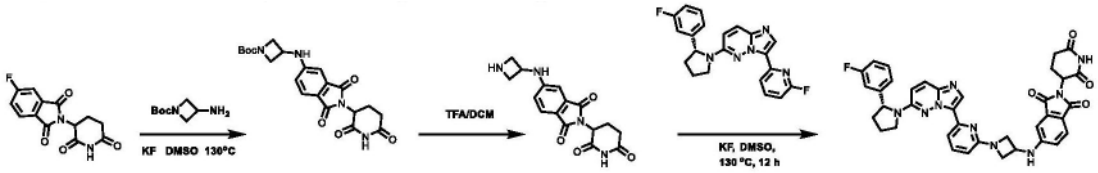

[2702] 将2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯(40mg,0.08mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(37mg,0.08mmol)、$K_2CO_3$(22mg,0.16mmol)和NaI(1.5mg,0.01mmol)在$CH_3CN$(3mL)中的混合物在80℃下搅拌5小时。LCMS显示反应完全。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(16mg,42%产率)。MS(ESI)m/z:744.3[M+H]$^+$。

[2703] 实施例224:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-174)的合成

[2704] 


[2705] 按照用于制备TR-175的标准程序合成TR-174。MS(ESI)m/z:714.3[M+H]$^+$。

[2706] 实施例225:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-175)

[2707] 


[2708] 步骤1.3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[2709] 

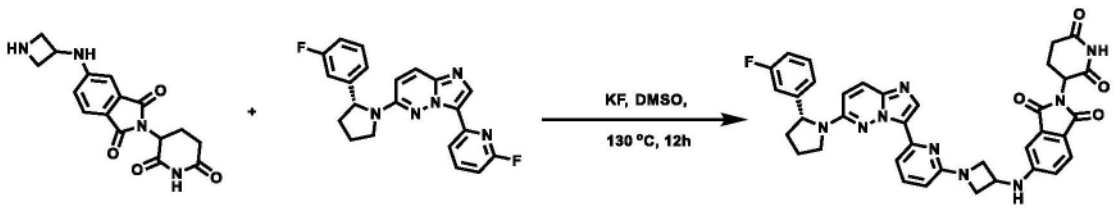

[2710] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(200mg,724.6umol)的DMSO(3mL)溶液中添加KF(126mg,2.17mmol)和3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(373.9mg,2.17mmol)。将所得混合物在130℃下搅拌1小时。在酰亚胺完全消耗后,将反应倾倒到水(20mL)中并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将所得残留物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(80mg,26%产率)。MS(ESI)m/z:429.2[M+H]$^+$。

[2711] 步骤2.5-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2712] 


[2713] 向3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(80mg,186.9umol)的DCM(2mL)溶液中添加TFA(2mL)。将所得混合物在25℃下搅拌5小时。在起始材料完全消耗后,将反应减压蒸发。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物5-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(56mg,91%产率)。MS(ESI)m/z:329.2[M+H]$^+$。

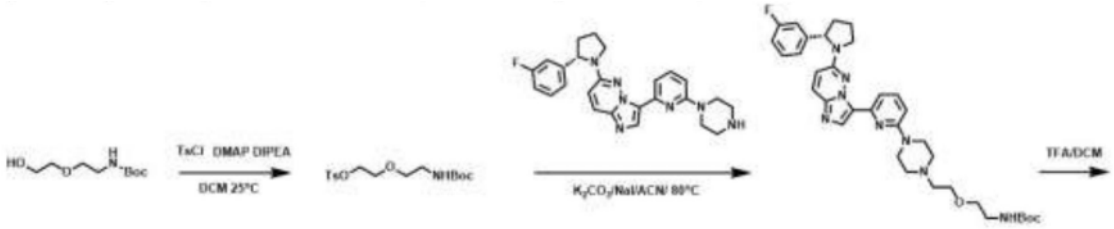
[2714] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2715] 

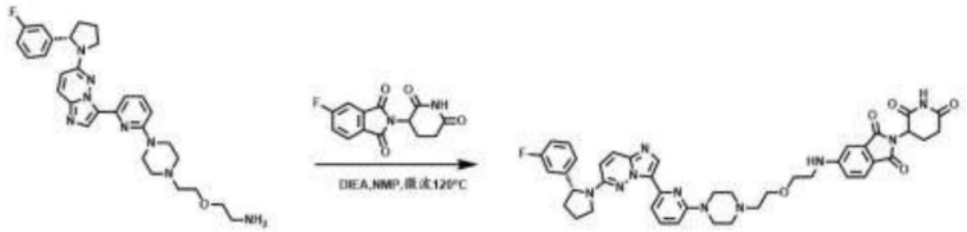

[2716] 向5-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(50mg,152.4umol)的DMSO(3mL)溶液中添加KF(26.5mg,457.3umol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(57.4mg,152.4umol)。将所得混合物在130℃下搅拌1小时。在酰亚胺完全消耗后,将反应倾倒到水(20mL)中并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(10mg,10%产率)。MS(ESI)m/z:

686.3[M+H]$^+$。

[2717] 实施例226:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-176)的合成

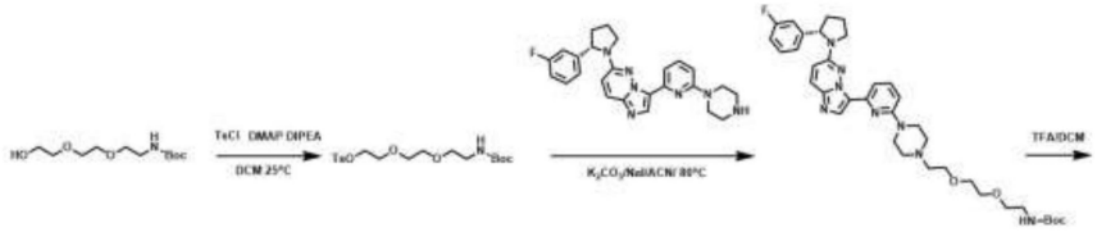



[2718]

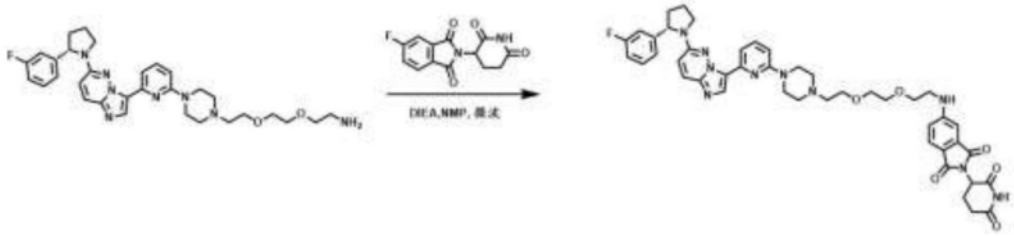


[2719] 按照用于制备TR-177的标准程序合成TR-176。MS(ESI)m/z:787.3[M+H]$^+$。

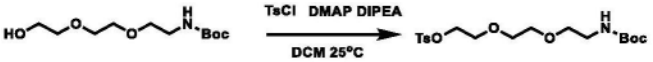
[2720] 实施例227:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(2-(4-(6-(6-((S)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-177)的合成




[2721]



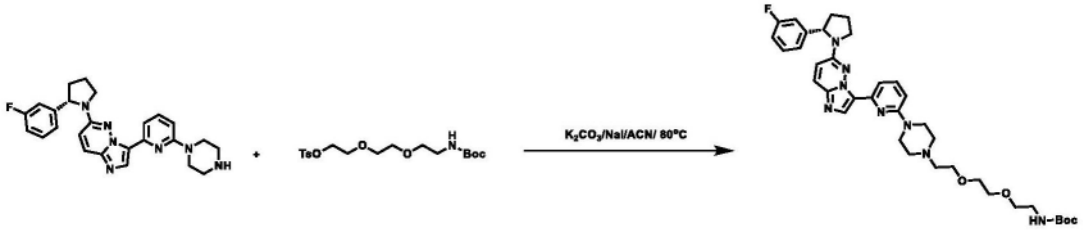
[2722] 步骤1.2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十三烷-13-基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2723] 


[2724] 向(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,803.2umol)的DCM(5mL)溶液中添加DMAP(9.7mg,80.3umol)、DIPEA(311mg,2.4mmol)和TsCl(183.7mg,963.8mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌15小时。将反应倾倒到水(20mL)中并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物2,2-二甲基-4-

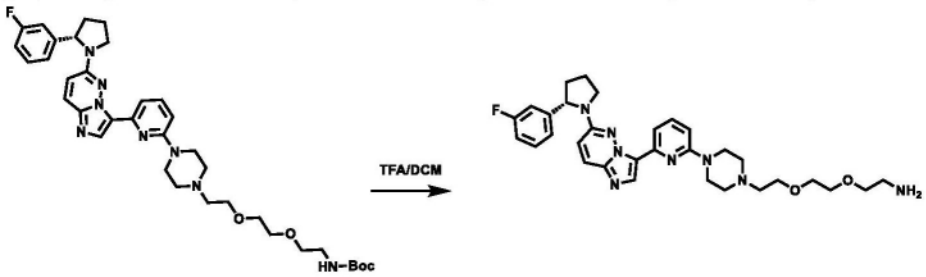
氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十三烷-13-基4-甲基苯磺酸酯(230mg,71.2%产率)。MS(ESI)m/z:404.2[M+H]$^+$。

[2725] 步骤2.(S)-(2-(2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[2726] 

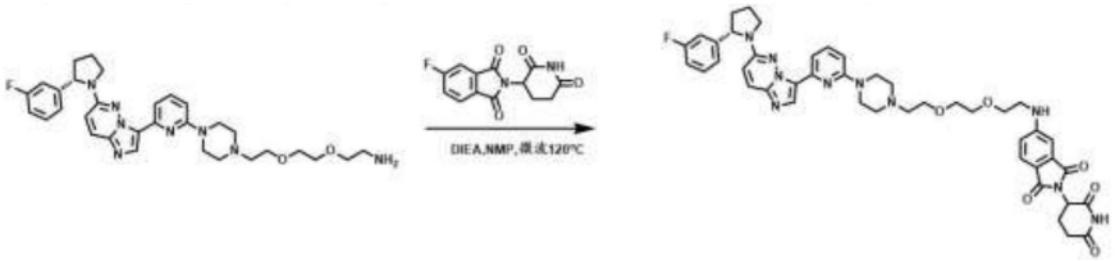

[2727] 向(S)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(50mg,112.8umol)的$CH_3CN$(5mL)溶液中添加K2CO3(46.7mg,338.6umol)和NaI(1.5mg,11.2mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌15小时。将反应倾倒到水(20mL)中并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(S)-(2-(2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,39.6%产率)。MS(ESI)m/z:675.4[M+H]$^+$。

[2728] 步骤3.(S)-2-(2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙-1-胺的合成

[2729] 

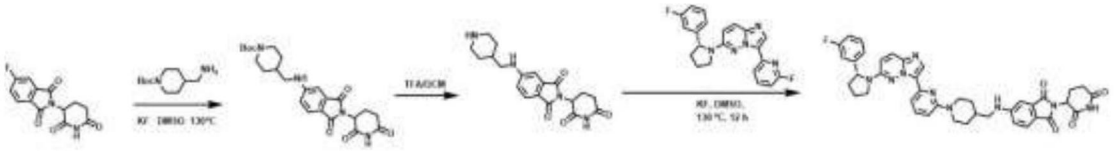

[2730] 向(S)-(2-(2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(20mg,29.6umol)的DCM(2mL)溶液中添加TFA(2mL)。将所得混合物在25℃下搅拌5小时。在起始材料完全消耗后,将反应减压蒸发。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(S)-2-(2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙-1-胺(15mg,88%产率)。MS(ESI)m/z:575.3[M+H]$^+$。

[2731] 步骤4.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(2-(4-(6-(6-((S)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-177)的合成

[2732] 

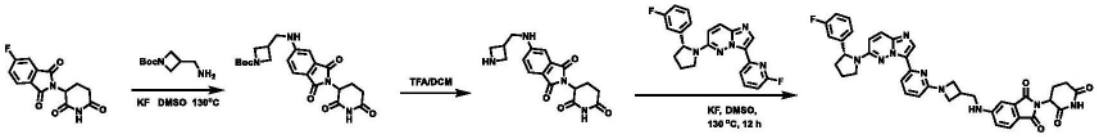
[2733] 向叔丁基(S)-2-(2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙-1-胺(20mg,34.9umol)的NMP(1mL)溶液中添加2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(28.9mg,104.7umol)和DIPEA(13mg,104.7umol)。将微波反应在120℃下搅拌50分钟。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(2-(4-(6-(6-((S)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(10mg,34.6%产率)。MS(ESI)m/z:831.4[M+H]$^+$。

[2734] 实施例228:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-178)的合成

[2735] 

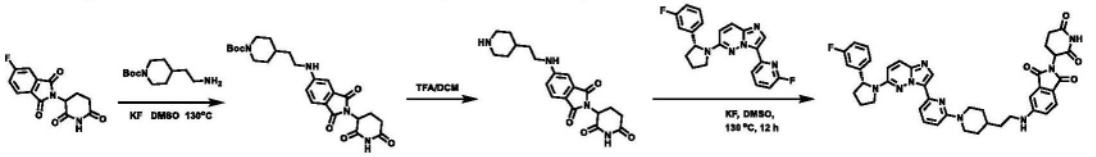
[2736] 按照用于制备TR-175的标准程序合成TR-178。MS(ESI)m/z:728.3[M+H]$^+$。

[2737] 实施例229:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-179)的合成

[2738] 

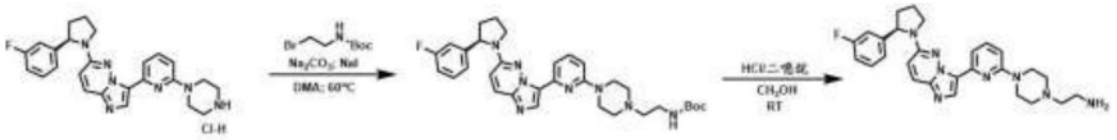

[2739] 按照用于制备TR-175的标准程序合成TR-179。MS(ESI)m/z:700.3[M+H]$^+$。

[2740] 实施例230:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-180)的合成

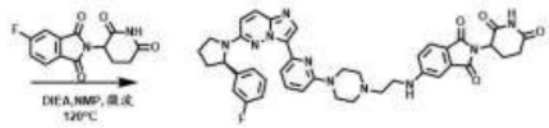
[2741] 


[2742] 按照用于制备TR-175的标准程序合成TR-180。MS(ESI)m/z:742.3[M+H]$^+$。

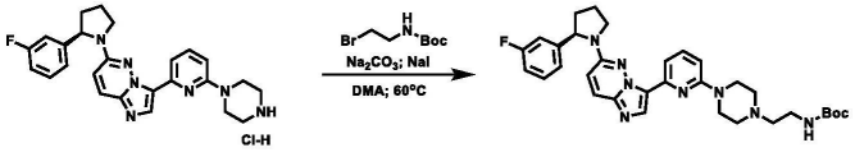
[2743] 实施例231:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-181)



[2744]

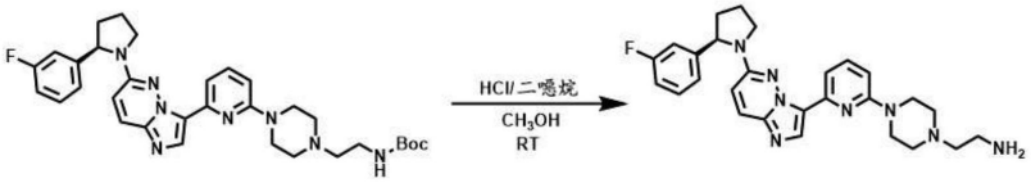


[2745] 步骤1.(R)-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[2746] 

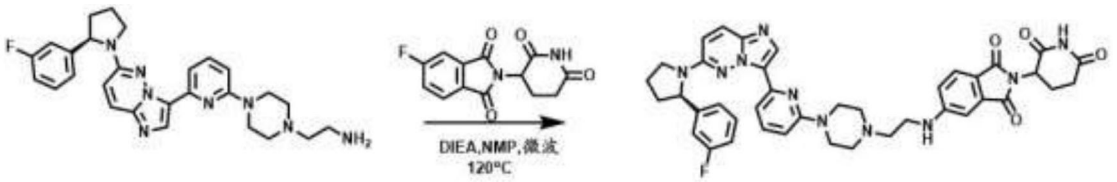
[2747] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐(200mg,0.42mmol)的DMAC(5mL)溶液中添加$Na_2CO_3$(133.56mg,1.26mmol)、NaI(126mg,0.84mmol)和(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(186mg,0.83mmol),将所得混合物在60℃下搅拌3小时。将反应冷却至室温并添加$H_2O$(20mL)。将混合物用EtOAc(10mL*3)萃取,将合并的有机层浓缩并将残留物通过反相色谱法纯化为呈白色固体的期望的产物(225mg,91%产率)。MS(ESI)m/z:587.9$[M+H]^+$。

[2748] 步骤2.(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-胺的合成

[2749] 

[2750] 在室温下向(R)-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(225mg,0.38mmol)的甲醇(5mL)溶液中添加HCl/二噁烷(4M,4mL),然后将其在室温下搅拌12小时。将混合物浓缩,得到呈白色固体的粗产物(220mg,99%产率),将其直接用于下一步。MS(ESI)m/z:487.7$[M+H]^+$。

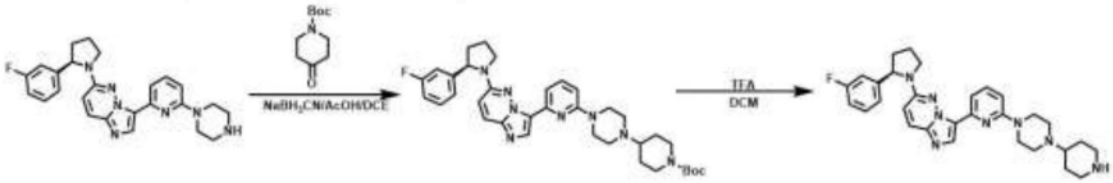
[2751] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-181)的合成

[2752] 

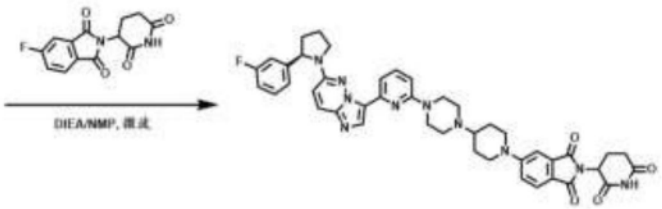
[2753] 将(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-胺(30mg,0.06mmol)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚

啉-1,3-二酮(15.8mg,0.06mmol)、DIEA(0.037mL,0.23mmol)和NMP(0.3mL)的混合物在微波下加热至120℃持续2小时。将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的期望的产物(6.5mg,15%产率)。MS(ESI)m/z:743.8[M+H]$^+$。

[2754] 实施例232:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-182)

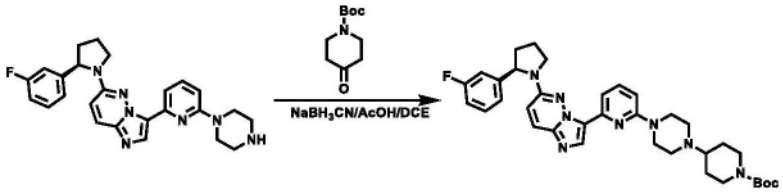



[2755]




[2756] 步骤1.(R)-4-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

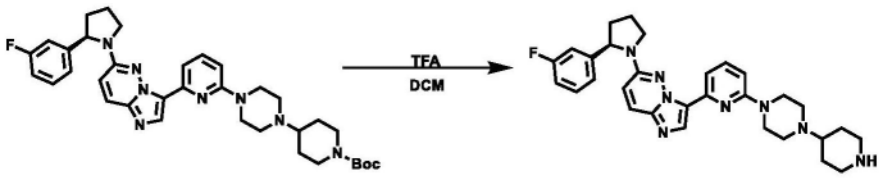
[2757]




[2758] 将(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.050g,112.73umol)、4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(44.92mg,225.47umol)和AcOH(一滴)在DCE(3mL)中的混合物搅拌1小时。然后向其添加$NaBH_3CN$(22.62mg,338.20umol)并搅拌另外16小时。将溶剂在真空下去除,得到粗产物,将其通过制备型TLC纯化(MeOH/DCM=5/100),得到呈黄色油的期望的产物(8mg,11%产率)。MS(ESI)m/z:627.8[M+H]$^+$。

[2759] 步骤2.(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成

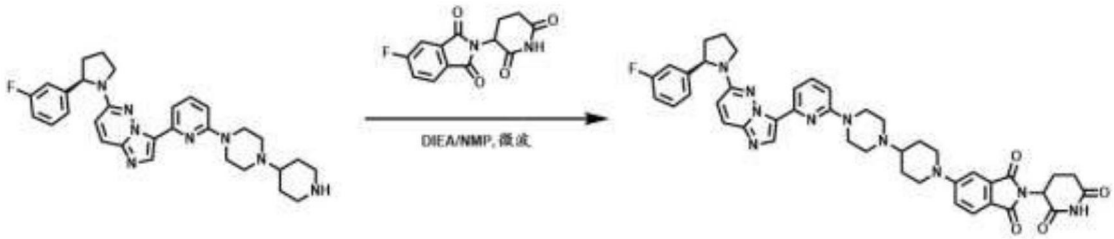
[2760]




[2761] 向(R)-4-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(8mg,12.76umol)的DCM(5mL)的溶液中添加TFA(14.55mg,127.64umol),然后将反应搅拌2小时。LCMS显示反应完全。将溶剂在真空下去除,得到粗产物(6.72mg,99%产率),将其用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:527.6[M+H]$^+$。

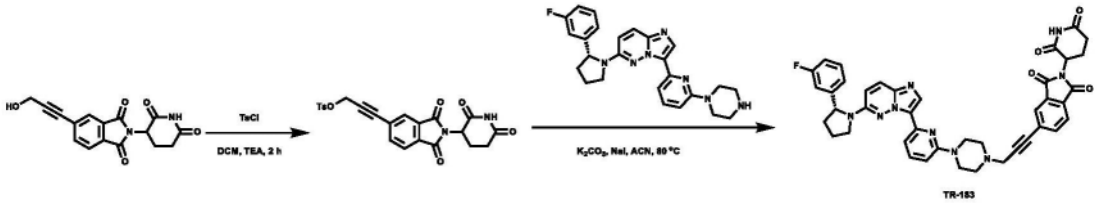
[2762] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-

1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-182)的合成

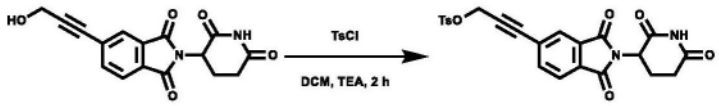
[2763] 


[2764] 在微波下将(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(6.72mg,11.39umol)、2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(3.15mg,11.39umol)和DIEA(2.94mg,22.79umol)在NMP(0.5mL)中混合物在120℃下加热0.5小时。将混合物通过制备型TLC(DCM/MeOH=100/5)纯化,得到呈白色固体的期望的产物(1.8mg,20%产率)。MS(ESI)m/z:783.8[M+H]$^+$。

[2765] 实施例233:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-183)

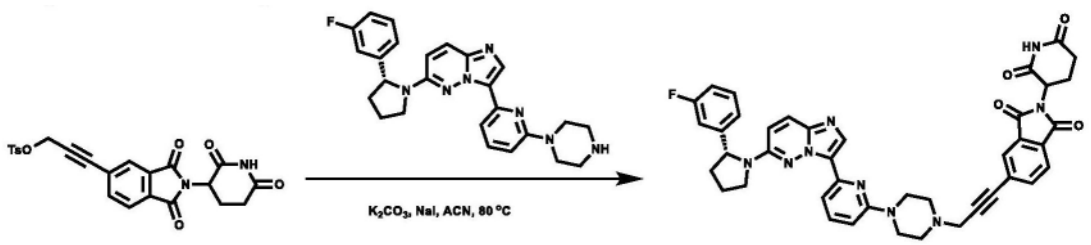
[2766] 


[2767] 步骤1.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2768] 


[2769] 在室温下向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(50mg,0.16mmol)和TEA(32mg,0.32mmol)的DCM(3mL)溶液中添加4-甲基苯磺酰氯(36mg,0.19mmol),然后将其在室温下搅拌4小时。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(43mg,58%产率)。MS(ESI)m/z:467.1[M+H]$^+$。

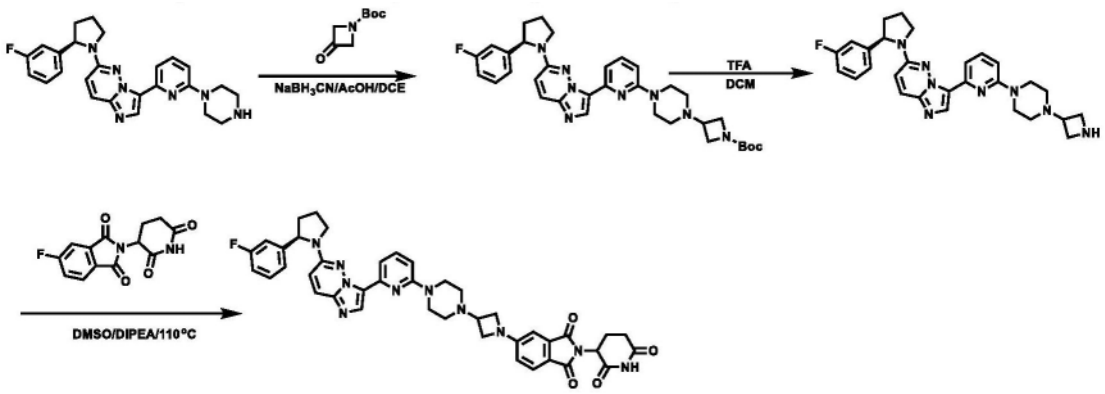
[2770] 步骤2.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2771] 

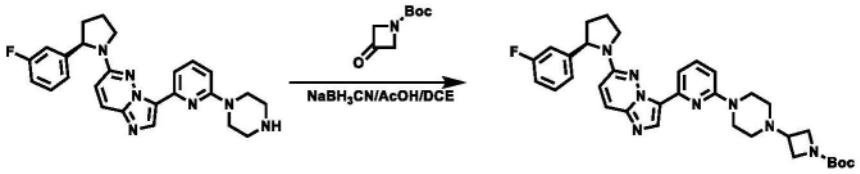

[2772] 将3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯(40mg,0.08mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡

啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(37mg,0.08mmol)、$K_2CO_3$(22mg,0.16mmol)和NaI(1.5mg,0.01mmol)在$CH_3CN$(3mL)中的混合物在80℃下搅拌5小时。LCMS显示反应完全。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(18mg,28%产率)。MS(ESI)m/z 738.3$[M+H]^+$。

[2773] 实施例234:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-184)

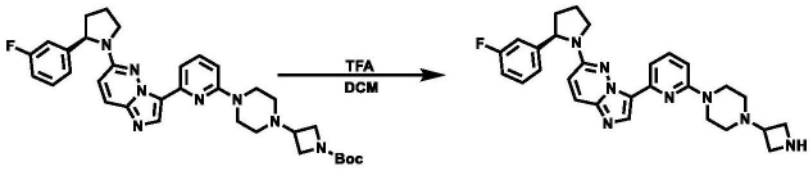
[2774] 


[2775] 步骤1.(R)-3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[2776] 


[2777] 在室温下向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(50mg,112.73umol)和3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(38.60mg,225.47umol)在MeOH(1mL)、AcOH(1mL)和DCE(2mL)中的溶液中添加$NaBH_3CN$(14.20mg,225.47umol)。将所得反应混合物在室温下搅拌48小时,浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=30/1)纯化,得到呈黄色油的期望的产物(40mg,74%产率)。MS(ESI)m/z:599.6$[M+H]^+$。

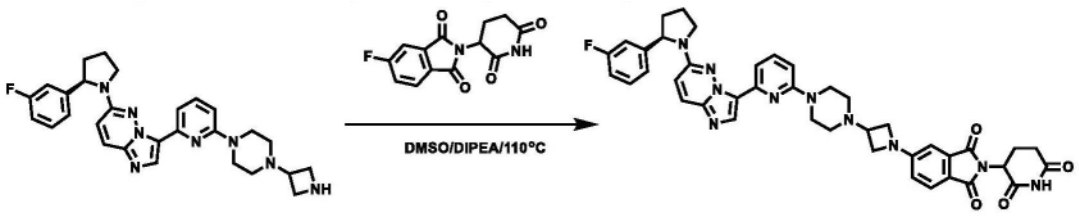
[2778] 步骤2.(R)-3-(6-(4-(氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成

[2779] 


[2780] 在室温下向(R)-3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(60mg,100.22umol)的DCM(2mL)溶液中添加TFA(228.53mg,2.00mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后将其浓缩。将残留物溶解在DCM(10mL)中,用$Na_2CO_3$(水溶液)洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,浓缩,得到呈黄色树脂的期望的产物(50mg,99%产率)。MS(ESI)m/z:499.5$[M+H]^+$。

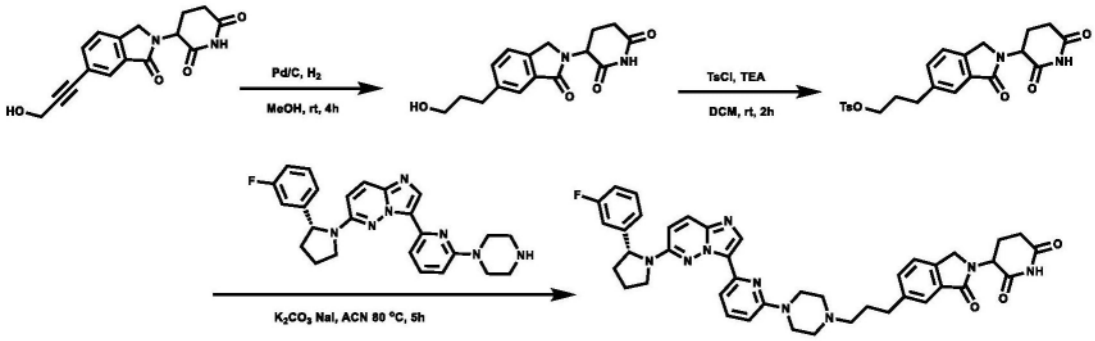
[2781] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-

1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-184)的合成

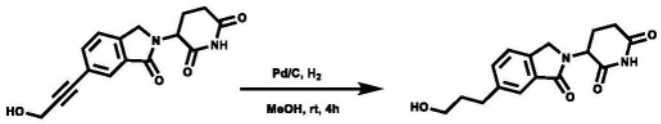
[2782] 


[2783] 在室温下向(R)-3-(6-(4-(氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(50mg,100.28umol)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(27.70mg,100.28umol)的DMSO(2mL)溶液中添加DIEA(38.81mg,300.84umol)。将反应混合物加热至110℃并搅拌5小时。冷却至室温,然后将反应混合物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的期望的产物(60mg,79%产率)。MS(ESI)m/z:755.7[M+H]$^+$。

[2784] 实施例235:3-(6-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-185)

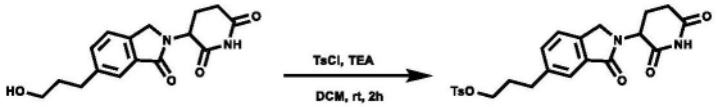
[2785] 


[2786] 步骤1.3-(6-(3-羟丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2787] 

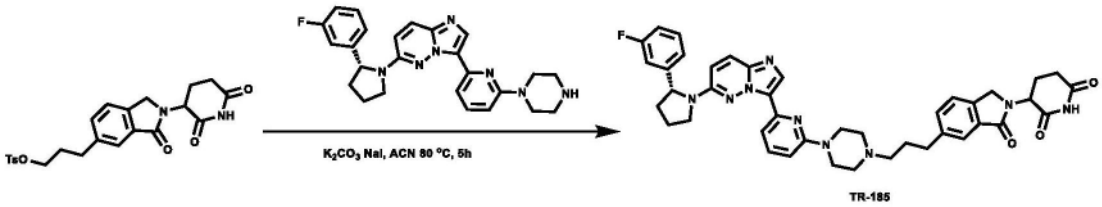

[2788] 在室温下将3-(6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.34mmol)和Pd/C(20mg)在甲醇(5mL)中的混合物在$H_2$(1atm,气球)下搅拌3小时。将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(86mg,86%产率)。MS(ESI)m/z:303.1[M+H]$^+$。

[2789] 步骤2.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)丙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2790] 

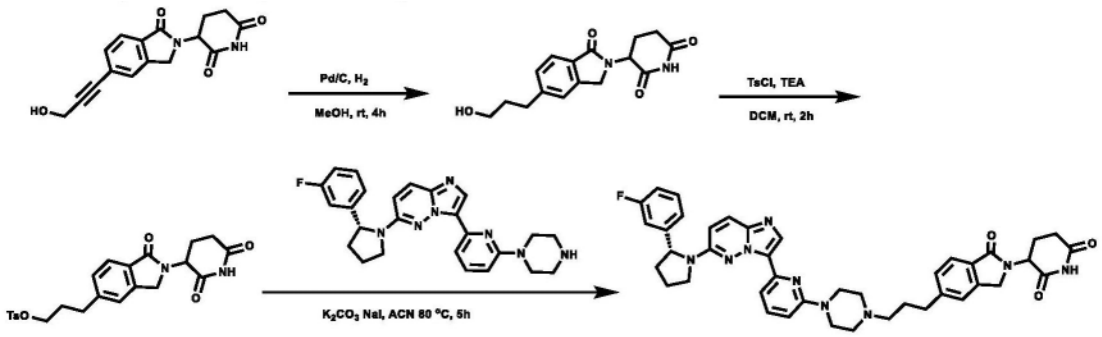

[2791] 在室温下向3-(6-(3-羟丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,0.26mmol)和TEA(52mg,0.52mmol)的DCM(5mL)溶液中添加4-甲基苯磺酰氯(59mg,0.31mmol),然后将其在室温下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(61mg,51%产率)。MS(ESI)m/z:457.1[M+H]$^+$。

[2792] 步骤3.3-(6-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

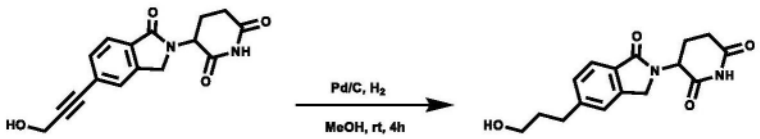
[2793] 


[2794] 将3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(40mg,0.08mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(37mg,0.08mmol)、$K_2CO_3$(22mg,0.16mmol)和NaI(1.5mg,0.01mmol)在$CH_3CN$(3mL)中的混合物在80℃下搅拌5小时。LCMS显示反应完全。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(23mg,36%产率)。MS(ESI)m/z:728.3$[M+H]^+$。

[2795] 实施例236:3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-186)

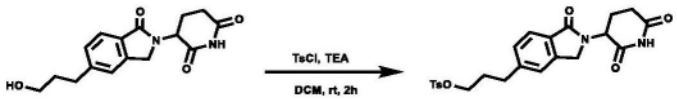
[2796] 


[2797] 步骤1.3-(5-(3-羟丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2798] 


[2799] 在室温下将3-(5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.34mmol)和Pd/C(20mg)在甲醇(5mL)中的混合物在$H_2$(1atm,气球)下搅拌3小时。将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(78mg,78%产率)。MS(ESI)m/z:303.1$[M+H]^+$。

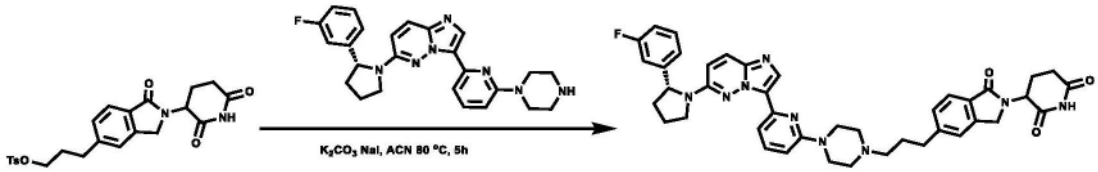
[2800] 步骤2.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2801] 


[2802] 在室温下向3-(5-(3-羟丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,0.26mmol)和TEA(52mg,0.52mmol)的DCM(5mL)溶液中添加4-甲基苯磺酰氯(59mg,0.31mmol),然后将其在室温下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(67mg,54%产率)。MS(ESI)m/z:457.1$[M+H]^+$。

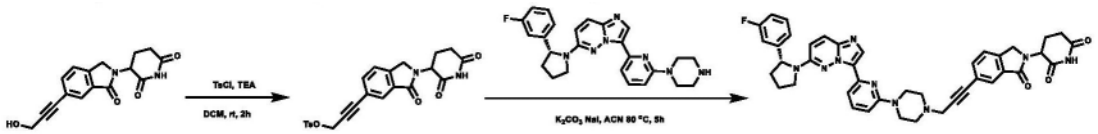
[2803] 步骤3.3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒

嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

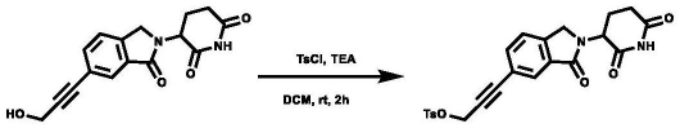
[2804] 


[2805] 将3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(40mg,0.08mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(37mg,0.08mmol)、$K_2CO_3$(22mg,0.16mmol)和NaI(1.5mg,0.01mmol)在$CH_3CN$(3mL)中的混合物在80℃下搅拌5小时。LCMS显示反应完全。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(26mg,38%产率)。MS(ESI)m/z:728.3[M+H]$^+$。

[2806] 实施例237:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-187)

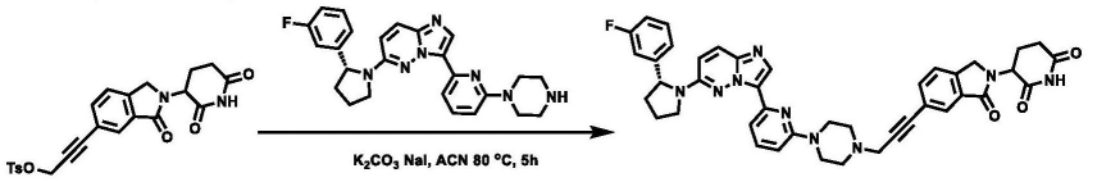
[2807] 


[2808] 步骤1.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2809] 


[2810] 在室温下向3-(6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(75mg,0.26mmol)和TEA(52mg,0.52mmol)的DCM(5mL)溶液中添加4-甲基苯磺酰氯(59mg,0.31mmol),然后将其在室温下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(54mg,46%产率)。MS(ESI)m/z:453.1[M+H]$^+$。

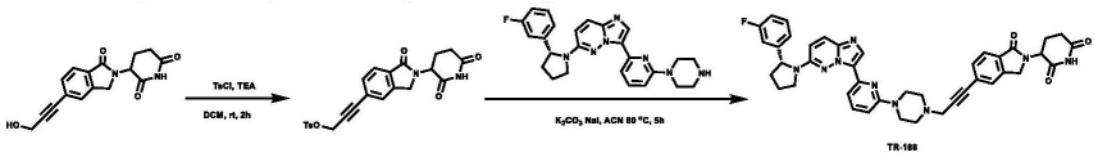
[2811] 步骤2.3-(6-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2812] 

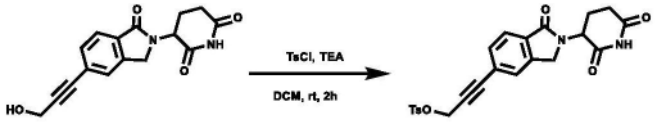

[2813] 将3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯(40mg,0.08mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(37mg,0.08mmol)、$K_2CO_3$(22mg,0.16mmol)和NaI(1.5mg,0.01mmol)在$CH_3CN$(3mL)中的混合物在80℃下搅拌5小时。LCMS显示反应完全。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(29mg,39%产率)。MS(ESI)m/z:724.3[M+H]$^+$。

[2814] 实施例238:3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]

哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-188)

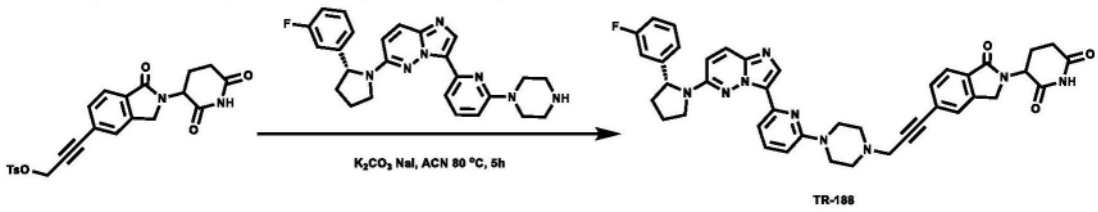
[2815] 


[2816] 步骤1.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2817] 

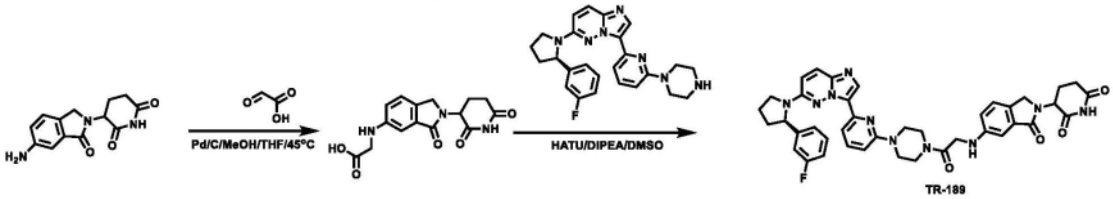

[2818] 在室温下向3-(5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(75mg,0.26mmol)和TEA(52mg,0.52mmol)的DCM(5mL)溶液中添加4-甲基苯磺酰氯(59mg,0.31mmol),然后将其在室温下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(58mg,47%产率)。MS(ESI)m/z:453.1[M+H]$^+$。

[2819] 步骤2.3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-188)的合成

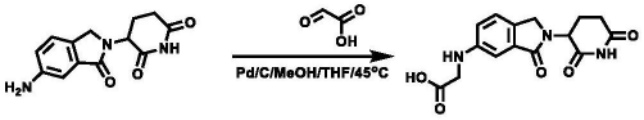
[2820] 


[2821] 将3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯(40mg,0.08mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(37mg,0.08mmol)、$K_2CO_3$(22mg,0.16mmol)和NaI(1.5mg,0.01mmol)在$CH_3CN$(3mL)中的混合物在80℃下搅拌5小时。LCMS显示反应完全。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(21mg,36%产率)。MS(ESI)m/z:724.3[M+H]$^+$。

[2822] 实施例239:3-(6-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-189)

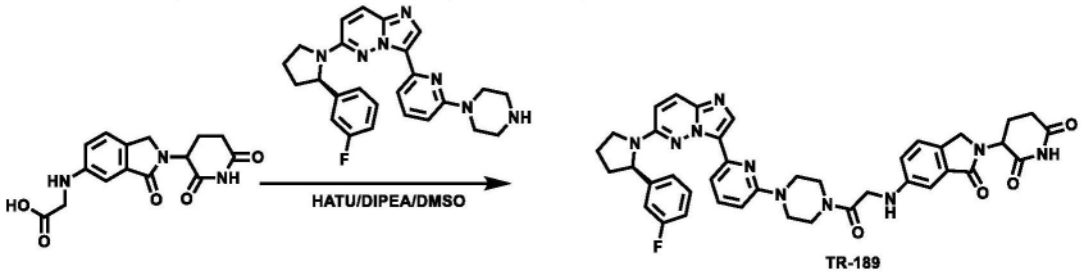
[2823] 


[2824] 步骤1.(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸的合成

[2825] 

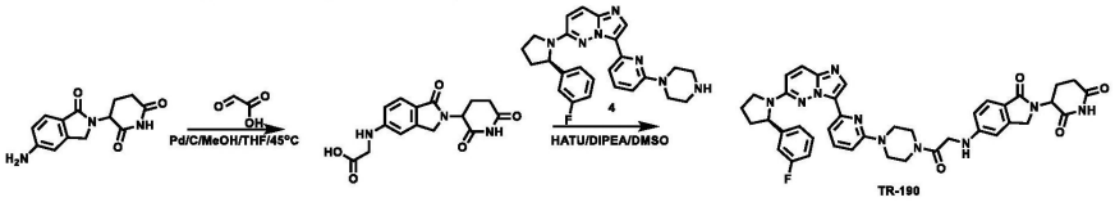

[2826] 在室温下向3-(6-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(130mg,501.43umol)和乙醛酸(55.69mg,752.14umol)在MeOH(5mL)和THF(1mL)中的混合物中添加Pd/C(10%,10mg),将所得混合物在45℃下在$H_2$下搅拌16小时并通过LCMS监测。将反应混合物过滤并浓缩,得到粗产物,将其制浆(EtOAc/MeOH=5/1,5mL),过滤,得到呈棕色固体的期望的产物(150mg,94%产率)。MS(ESI)m/z:318.3[M+H]$^+$。

[2827] 步骤2.3-(6-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-189)的合成

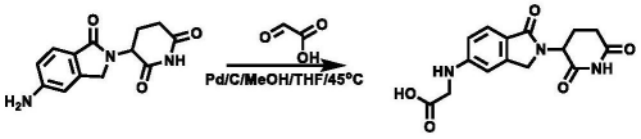
[2828] 


[2829] 在室温下,向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(4.4mg,9.92umol)和(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸(3.15mg,9.92umol)的DMSO(2mL)溶液中添加HATU(4.52mg,11.90umol)和DIEA(2.56mg,19.84umol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后将其用$H_2O$(10mL)猝灭并用DCM(10mL*3)萃取。将合并的有机层用NaCl(10mL*2)水溶液洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的期望的产物(6mg,81%产率)。MS(ESI)m/z:743.8[M+H]$^+$。

[2830] 实施例240:3-(5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-190)

[2831] 

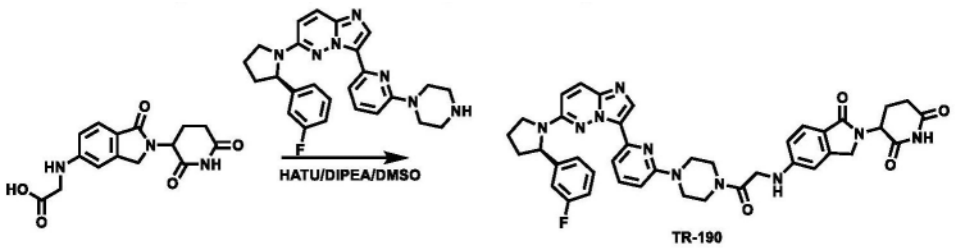

[2832] 步骤1.(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸的合成

[2833] 


[2834] 在室温下向3-(5-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(130mg,501.43umol)和乙醛酸(55.69mg,752.14umol)在MeOH(5mL)和THF(1mL)中的溶液中添加Pd/C(6.09mg,50.14umol)。将所得混合物在45℃下在$H_2$下搅拌16小时并通过LCMS监测。将反应

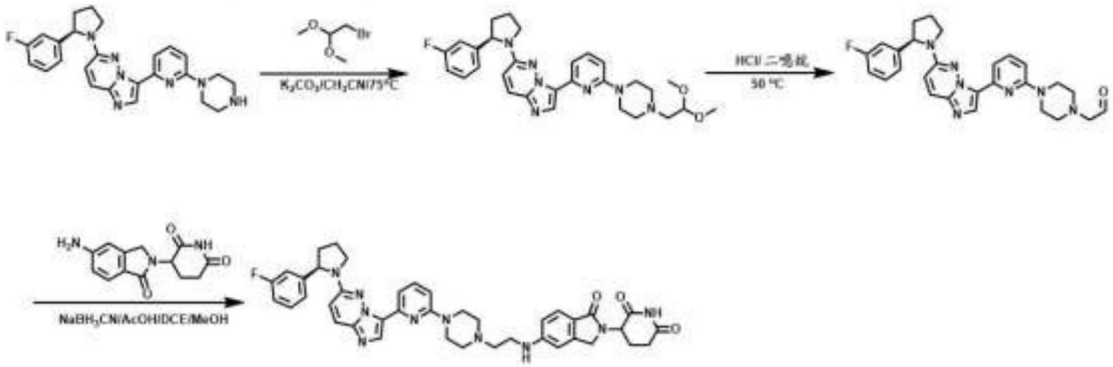
混合物过滤并浓缩,得到粗产物,将其制浆(EtOAc/MeOH＝5/1,5mL),过滤为呈棕色固体的期望的产物(130mg,81.712%产率)。MS(ESI)m/z:318.3[M+H]$^+$。

[2835] 步骤2.3-(5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-190)的合成

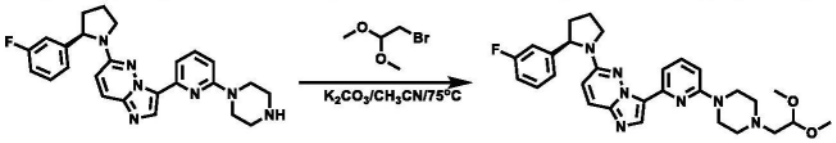
[2836] 


[2837] 在室温下向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(4.4mg,9.92umol)和(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸(3.15mg,9.92umol)的DMSO(2mL)溶液中添加HATU(4.52mg,11.90umol)和DIEA(2.56mg,19.84umol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后将其用$H_2O$(10mL)猝灭并用DCM(10mL*3)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液(10mL*2)洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH＝10/1)纯化,得到呈黄色固体的期望的产物(5.8mg,79%产率)。MS(ESI)m/z:743.9[M+H]$^+$。

[2838] 实施例241:3-(5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-191)

[2839] 

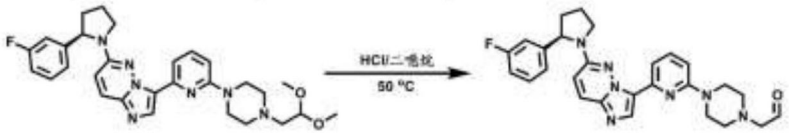

[2840] 步骤1.(R)-3-(6-(4-(2,2-二甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成

[2841] 


[2842] 在$N_2$下,在室温下向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(200mg,450.94umol)在$CH_3CN$(5mL)中的悬浮液中添加2-溴-1,1-二甲氧基-乙烷(114.32mg,676.41umol)和$K_2CO_3$(124.46mg,901.88umol),将所得混合物加热至75℃并搅拌16小时。然后将其冷却至室温并浓缩,将残留物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH＝20/1-10/1)纯化,得到呈黄色固体的期望的产物(200mg,83%产率)。MS(ESI)m/z:

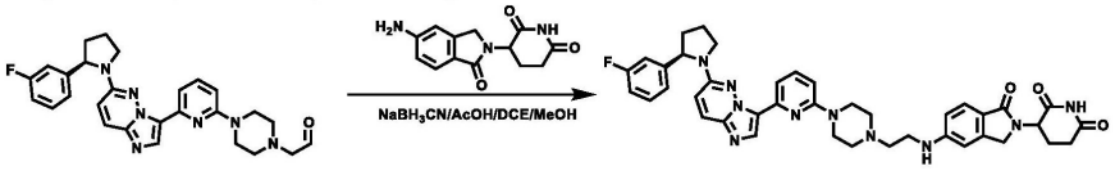
532.7[M+H]$^+$。

[2843] 步骤2.(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙醛的合成

[2844] 

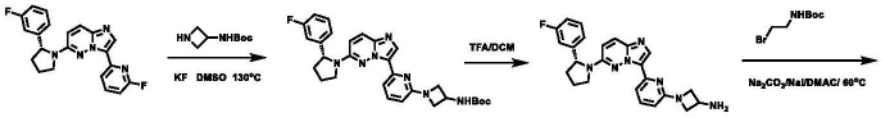

[2845] 在室温下向(R)-3-(6-(4-(2,2-二甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(250mg,470.26umol)的二噁烷(6mL)溶液中添加浓HCl(3mL),将反应混合物加热至50℃并搅拌16小时。然后将其浓缩,得到呈黄色固体的粗产物(220mg,96%产率),将其用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:504.5[M+18+H]$^+$。

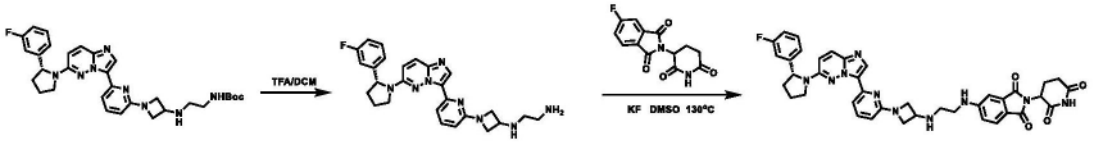
[2846] 步骤3.3-(5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-191)的合成

[2847] 

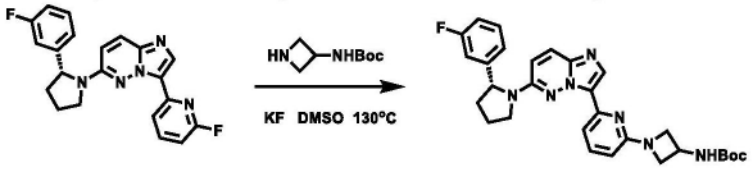

[2848] 在室温下向(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙醛(48mg,98.86umol)和3-(6-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(38.44mg,148.28umol)在MeOH(1mL)、DCE(2mL)和AcOH(1mL)中的溶液中添加$NaBH_3CN$(12.46mg,197.71umol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后将其通过制备型HPLC纯化,得到10mg的粗产物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)进一步纯化为呈黄色固体的期望的产物(1.4mg,2%产率)。MS(ESI)m/z:729.7[M+H]$^+$。

[2849] 实施例242:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-192)的合成



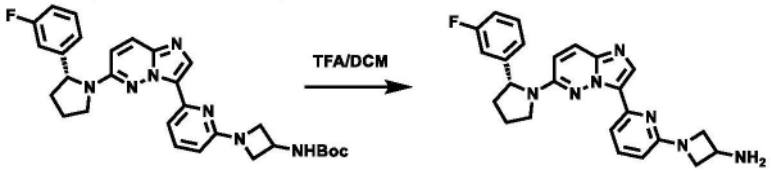

[2850] 


[2851] 步骤1.(R)-(1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[2852] 

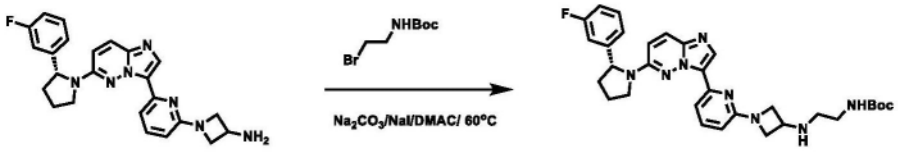
[2853] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(50mg,132.6umol)的DMSO(3mL)溶液中添加KF(23mg,397.8umol)和氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(68.2mg,397.8umol)。将所得混合物在130℃下搅拌1小时。在酰亚胺完全消耗后,将反应倾倒到水(20mL)中并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(R)-(1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(21mg,30%产率)。MS(ESI)m/z:530.3[M+H]$^+$。

[2854] 步骤2.(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-胺的合成

[2855] 

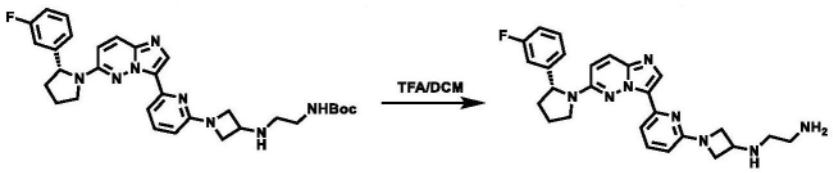

[2856] 向(R)-(1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,188.9umol)的DCM(2mL)溶液中添加TFA(2mL)。将所得混合物在25℃下搅拌5小时。在起始材料完全消耗后,将反应减压蒸发。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-胺(73mg,91%产率)。MS(ESI)m/z:430.2[M+H]$^+$。

[2857] 步骤3.(R)-(2-((1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[2858] 


[2859] 向(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-胺(100mg,232.9umol)的DMAC(2mL)溶液中添加$Na_2CO_3$(74mg,698.8umol)、NaI(34.7mg,232.9umol)和(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(155mg,698.8umol)。将所得混合物在60℃下搅拌15小时。在起始材料完全消耗后,将反应减压蒸发。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(R)-(2-((1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(39mg,30%产率)。MS(ESI)m/z:573.3[M+H]$^+$。

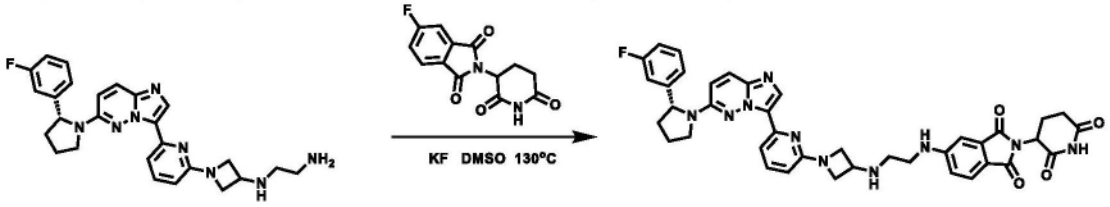
[2860] 步骤4.(R)-N1-(1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙-1,2-二胺的合成

[2861] 


[2862] 向(R)-(2-((1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡

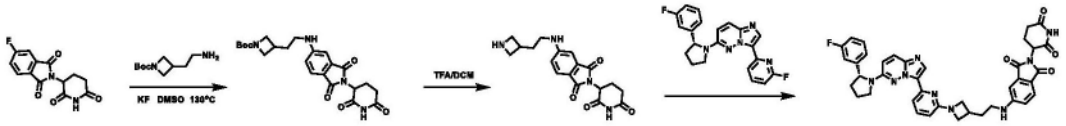
啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(39mg,69.6umol)的DCM(2mL)溶液中添加TFA(2mL)。将所得混合物在25℃下搅拌5小时。在起始材料完全消耗后,将反应减压蒸发。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(R)-N1-(1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙-1,2-二胺(25mg,76%产率)。MS(ESI)m/z:473.2[M+H]$^+$。

[2863] 步骤5.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-192)的合成

[2864] 

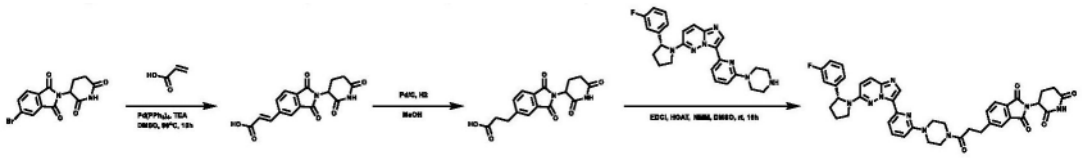

[2865] 向(R)-N1-(1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙-1,2-二胺(20mg,42.3umol)的DMSO(3mL)溶液中添加KF(7.4mg,127.1umol)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(35mg,127.1umol)。将所得混合物在130℃下搅拌1小时。在伯胺完全消耗后,将反应倾倒到水(20mL)中并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(9.2mg,30%产率)。MS(ESI)m/z:729.3[M+H]$^+$。

[2866] 实施例243:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-193)的合成

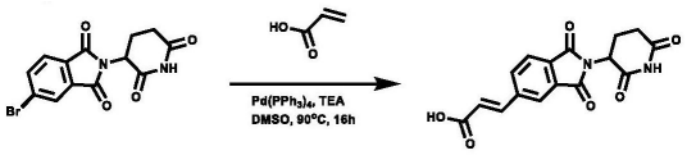
[2867] 


[2868] 按照用于制备TR-175的标准程序合成TR-193。MS(ESI)m/z:714.3[M+H]$^+$。

[2869] 实施例244:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-194)

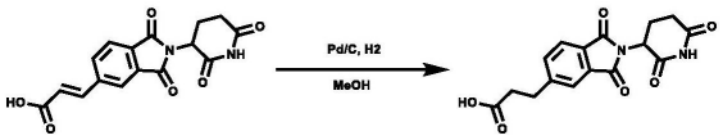
[2870] 

[2871] 步骤1.(E)-3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙烯酸的合成

[2872] 

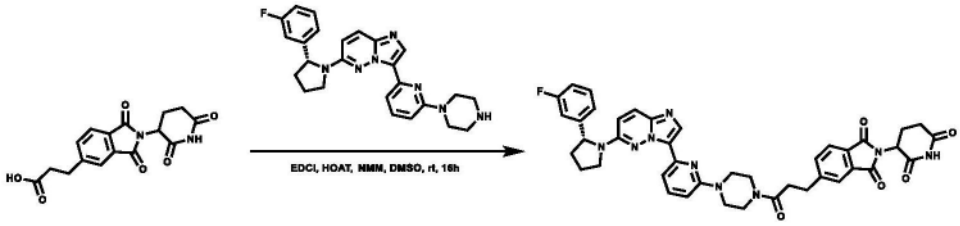

[2873] 将5-溴-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(200mg,0.60mmol)、丙烯酸(65mg,0.90mmol)、Pd(PPh$_3$)$_4$(69mg,0.06mmol)和TEA(182mg,1.8mmol)在DMSO(15mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩并且将残留物通过反相色谱法纯化,得到呈浅棕色固体的期望的产物(82mg,42%产率)。MS(ESI)m/z:327.1[M-H]$^-$。

[2874] 步骤2.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙酸的合成

[2875] 

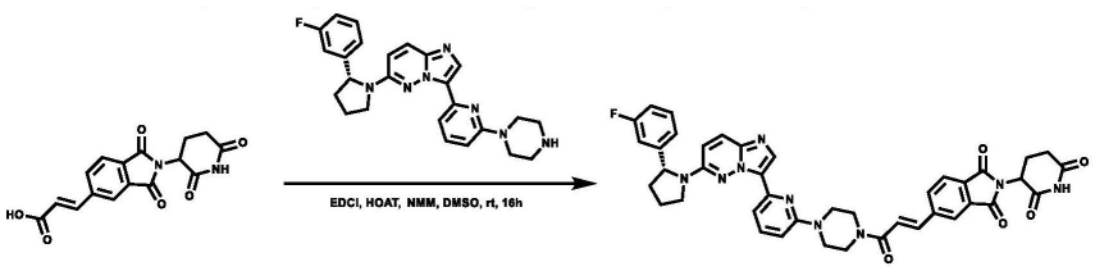

[2876] 在室温下将(E)-3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙烯酸(50mg,0.15mmol)和Pd/C(10mg)在甲醇(5mL)中的混合物在H$_2$(1atm,气球)下搅拌3小时。将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈淡棕色固体的期望的产物(31mg,62%产率)。MS(ESI)m/z:329.1[M-H]$^-$。

[2877] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-194)的合成

[2878] 

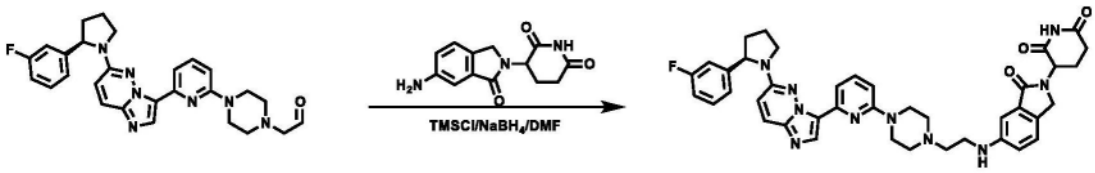

[2879] 将3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙酸(20mg,0.06mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(27mg,0.06mmol)、EDCI(17mg,0.09mmol)、NMM(30mg,0.30mmol)和HOAT(12mg,0.09mmol)在DMSO(1.5mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。LCMS显示反应完全。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(16mg,36%产率)。MS(ESI)m/z:756.3[M+H]$^+$。

[2880] 实施例245:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((E)-3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-195)

[2881] 

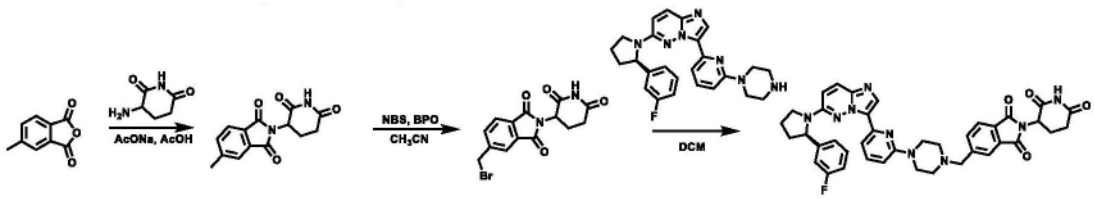
[2882] 将(E)-3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙烯酸(20mg,0.06mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(27mg,0.06mmol)、EDCI(17mg,0.09mmol)、NMM(30mg,0.30mmol)和HOAT(12mg,0.09mmol)在DMSO(1.5mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。LCMS显示反应完全。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(21mg,46%产率)。MS(ESI)m/z:754.3[M+H]$^+$。

[2883] 实施例246:3-(6-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-196)

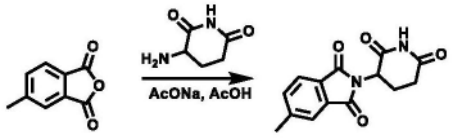
[2884] 


[2885] 在0℃下向(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙醛(5mg,10.30umol)和3-(6-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(3mg,11.57umol)的DMF(1mL)溶液中添加TMSCl(3.34mg,30.89umol)和$NaBH_4$(782.61ug,20.59umol)。将反应混合物在0℃下搅拌另外1.5小时,然后将其加热至室温并搅拌16小时。将反应混合物通过制备型HPLC纯化,得到5mg的粗产物,将其通过制备型TLC(DMC/MeOH=10/1)进一步纯化,得到呈白色固体的期望的产物(2.15mg,29%产率)。MS(ESI)m/z:729.8[M+H]$^+$。

[2886] 实施例247:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-197)

[2887] 


[2888] 步骤1.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-甲基异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2889] 

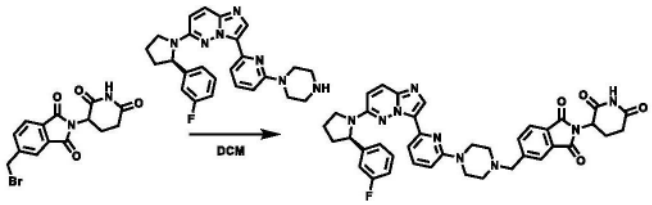

[2890] 将异苯并呋喃-1,3-二酮(15g,101.27mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮(19.46g,151.91mmol)和NaOAc(101.27mmol)的混合物在AcOH(300mL)中在100℃下搅拌16小时。LCMS显示反应完全。在真空下去除溶剂,得到粗产物,将其用于下一步无需进一步纯化(25g,90%产率)。MS(ESI)m/z:273.4[M+H]$^+$。

[2891] 步骤2.5-(溴甲基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2892] 

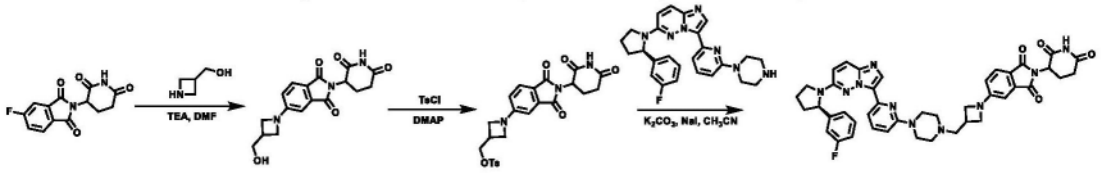

[2893] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-甲基异吲哚啉-1,3-二酮(1g,3.67mmol)、NBS(719.10mg,4.04mmol)和BPO(45.41mg,734.60umol)在$CH_3CN$(50mL)中的混合物在90℃下搅拌4小时。在真空下去除溶剂,得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=5/1)纯化,得到呈灰白色固体的期望的产物(1g,58%产率)。MS(ESI)m/z:353.3[M+H]$^+$。

[2894] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-197)的合成

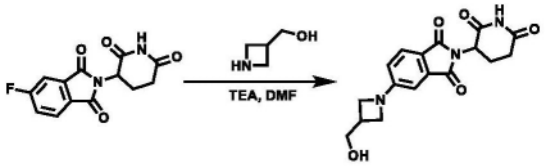
[2895] 


[2896] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.020g,45.09umol)的DCM(5mL)溶液中添加5-(溴甲基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(47.50mg,135.28umol),然后将反应搅拌16小时。LCMS显示反应完全。将混合物通过制备型TLC(DCM/MEOH=100/2)纯化,得到呈灰白色固体的期望的产物(1.9mg,6%产率)。MS(ESI)m/z:714.7[M+H]$^+$。

[2897] 实施例248:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-198)

[2898] 

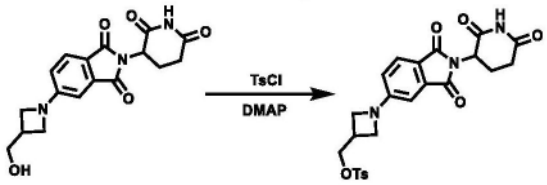

[2899] 步骤1.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2900] 


[2901] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(2g,7.24mmol)、氮杂环丁烷-3-基甲醇(693.88mg,7.96mmol)和TEA(2.20g,21.72mmol)的混合物在DMF(10mL)中在85℃下搅拌1小时。LCMS显示反应完全。将混合物用EtOAc萃取,用盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,浓缩,得到粗产物,将其通过反相色谱法纯化,得到呈黄色固体的期望的产物(800mg,32%产率)。MS(ESI)m/z:344.2[M+H]$^+$。

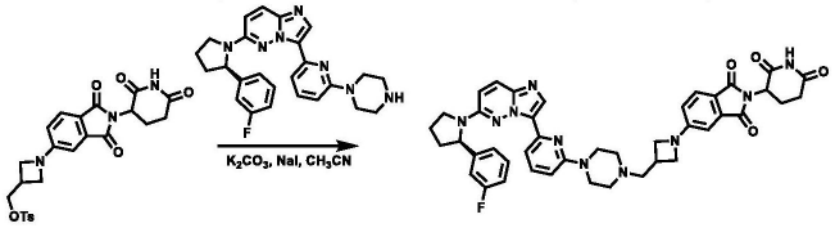
[2902] 步骤2.(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-

3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2903] 

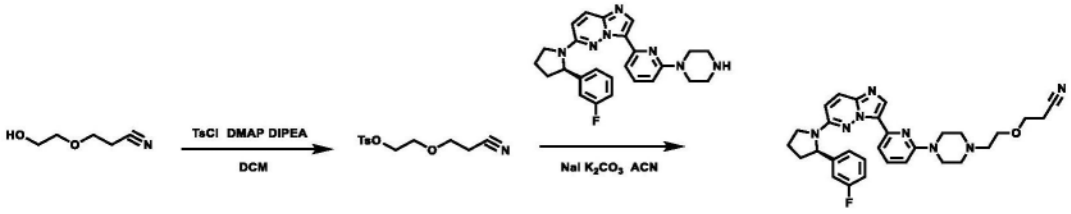

[2904] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(0.034g,99.03umol)和DMAP(24.20mg,198.06umol)的吡啶(2mL)溶液中添加TsCl(13.97mg,198.06umol),然后将反应搅拌4小时。将混合物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色固体的产物,将其通过反相色谱法进一步纯化,得到呈黄色固体的纯化产物(25mg,51%产率)。MS(ESI)m/z:498.4[M+H]$^+$。

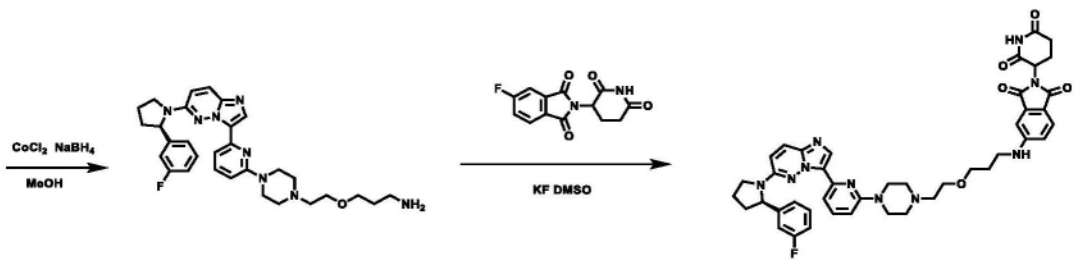
[2905] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-198)的合成

[2906] 

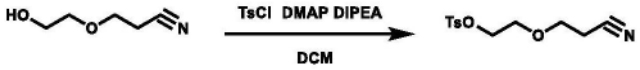

[2907] 将(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.015g,33.82umol)、(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(21.00mg,42.21umol)、$K_2CO_3$(14.00mg,101.46umol)和NaI(10.14mg,67.64umol)在$CH_3CN$(3mL)中的混合物在82℃下搅拌16小时。LCMS显示反应完全。将混合物通过反相色谱法纯化,得到呈黄色固体的期望的产物(12mg,46%产率)。MS(ESI)m/z:769.8[M+H]$^+$。

[2908] 实施例249:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-199)



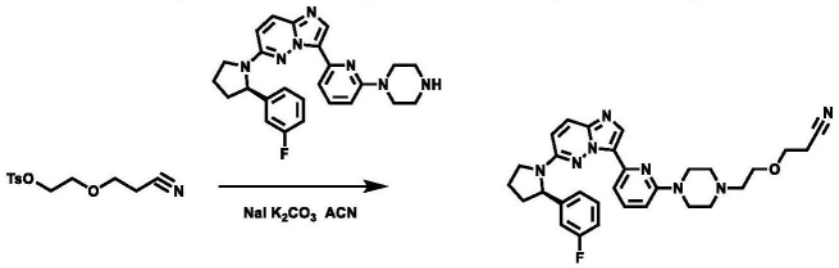

[2909] 

[2910] 步骤1.2-(2-氰基乙氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2911] 

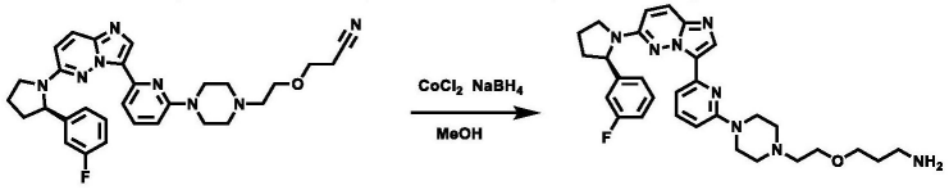

[2912] 向3-(2-羟基乙氧基)丙腈(100mg,868.58umol)的DCM(5mL)溶液中添加C4-甲基苯磺酰氯(250mg,1.31mmol)和DMAP(21.22mg,173.72umol)DIPEA(336.77mg,2.61mmol)。将所得溶液在10℃下搅拌过夜。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的期望的产物(178mg,76%产率)。MS(ESI)m/z:270.8[M+H]$^+$。

[2913] 步骤2.(R)-3-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)丙腈的合成

[2914] 

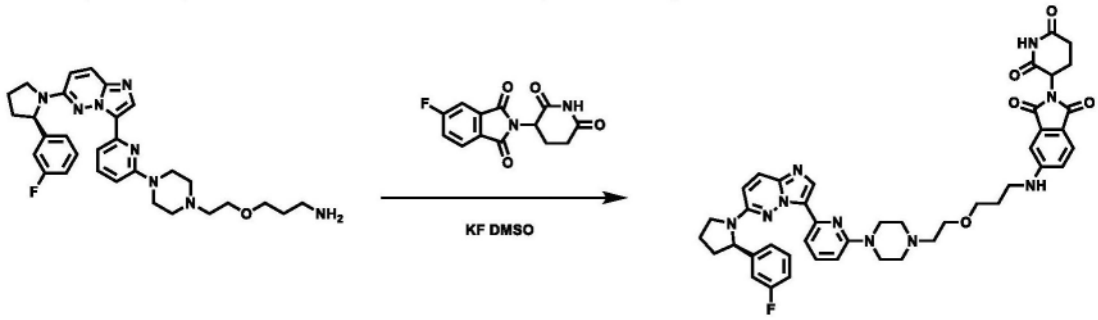

[2915] 将(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(108mg,243.51umol)的ACN(5mL)溶液中添加C2-(2-氰基乙氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯(178mg,660.93umol)和NaI(11.9mg,79.39umol)$K_2CO_3$(165mg,1.20mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌过夜。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的期望的产物(100mg,76%产率)。MS(ESI)m/z:541.5[M+H]$^+$。

[2916] 步骤3.(R)-3-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)丙-1-胺的合成

[2917] 

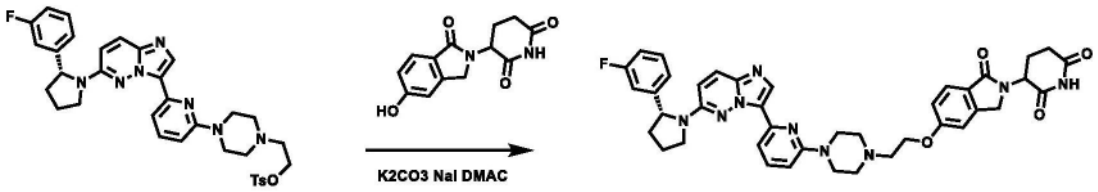

[2918] 向(R)-3-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)丙腈(100mg,184.97umol)的MeOH(5mL)溶液中添加$NaBH_4$(130mg,184.97umol)$CoCl_2$(50mg,184.97umol)。将所得溶液在0℃下搅拌过夜。将所得残留物通过氨猝灭,浓缩,用10ml的1% Hcl稀释并用DCM/MeOH=10/1(10mL)萃取。将有机相浓缩,并将残留物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的期望的产物(20mg,20%产率)。MS(ESI)m/z:545.6[M+H]$^+$。

[2919] 步骤4.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-199)的合成

[2920] 

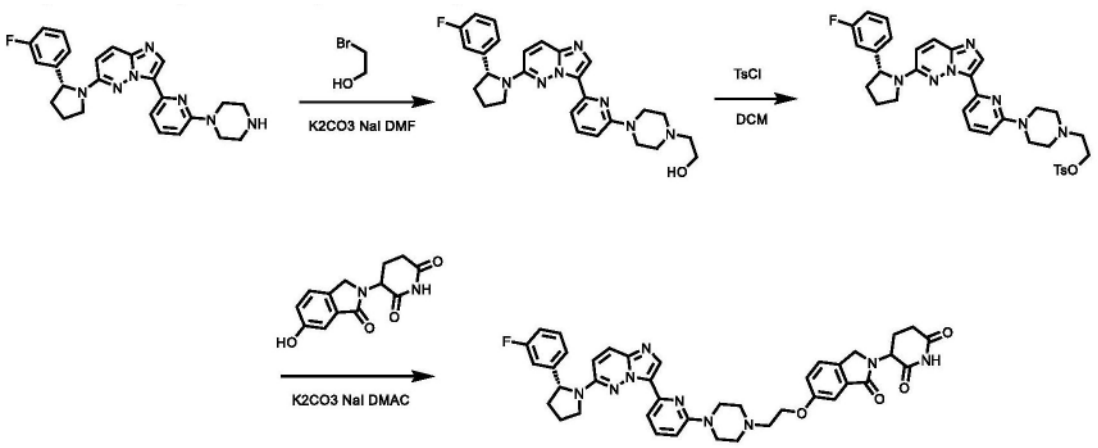

[2921] 向(R)-3-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)丙-1-胺(20mg,36.72umol)的DMSO(1mL)溶液中添加KF(2.13mg,36.72umol)和2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(10mg,36.20umol)。将所得溶液在105℃下搅拌8小时。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的期望的产物(5mg,17%产率)。MS(ESI)m/z:801.8[M+H]$^+$。

[2922] 实施例250:3-(5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-200)

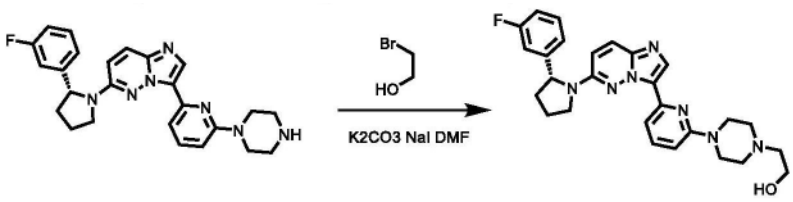
[2923] 


[2924] 按照用于制备TR-201的标准程序合成TR-200。MS(ESI)m/z:730.7[M+H]$^+$。

[2925] 实施例251:3-(6-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-201)

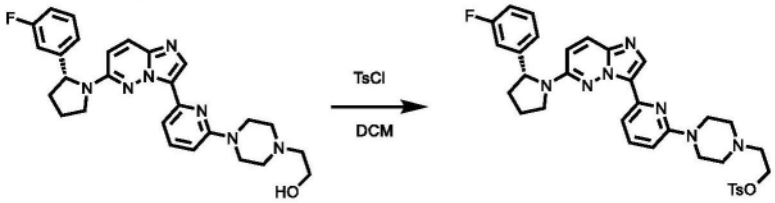
[2926] 


[2927] 步骤1.(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇的合成

[2928] 

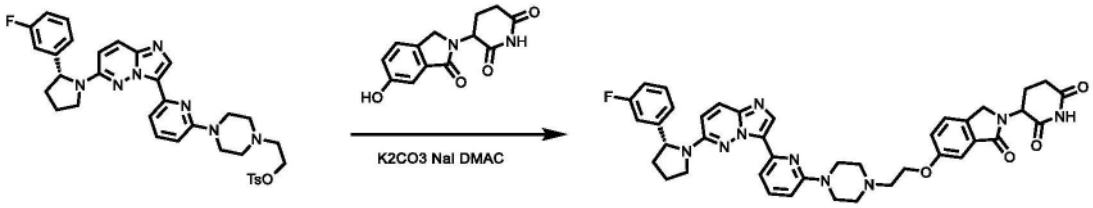

[2929] 将(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(500mg,1.12mmol)、2-溴乙-1-醇(211.6mg,1.69mmol)、$K_2CO_3$(463mg,3.36mmol)和NaI(169.3mg,1.12mmol)在DMF(20mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。将混合物过滤并通过反相色谱法纯化,得到期望的产物(159mg,29%产率)。MS(ESI)m/z:488.3[M+H]$^+$。

[2930] 步骤2.(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2931] 

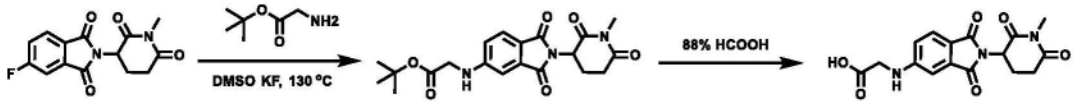

[2932] 在室温下向(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(159mg,0.327mmol)和TEA(99mg,0.98mmol)的DCM(15mL)溶液中添加4-甲基苯磺酰氯(93mg,0.49mmol),然后将其在室温下搅拌4小时。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的期望的产物(121mg,58%产率)。MS(ESI)m/z:642.1[M+H]$^+$。

[2933] 步骤3.3-(6-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

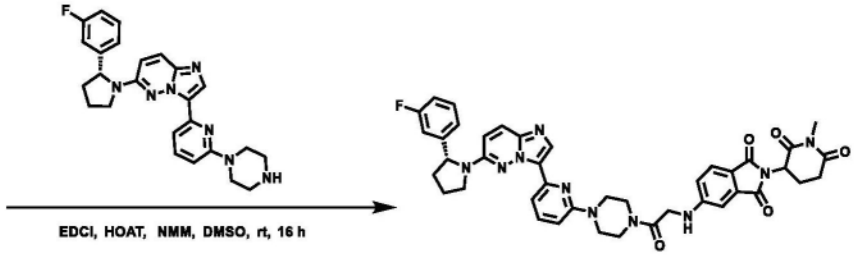
[2934] 


[2935] 将(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯(100mg,0.15mmol)、3-(6-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(60.8mg,0.23mmol)、$K_2CO_3$(61.6mg,0.45mmol)和NaI(22.4mg,0.15mmol)在$CH_3CN$(3mL)中的混合物在80℃下搅拌5小时。LCMS显示反应完全。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的期望的产物(32.8mg,30%产率)。MS(ESI)m/z:730.7[M+H]$^+$。

[2936] 实施例252:5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-123阴性)

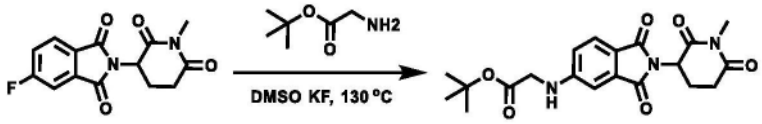



[2937]




[2938] 步骤1.(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸叔丁酯的合成

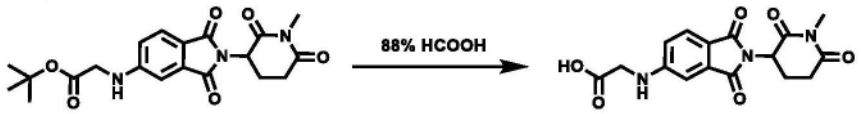
[2939]




[2940] 向5-氟-2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(100mg,0.34mmol)的DMSO(3mL)溶液中添加KF(39mg,0.68mmol)和甘氨酸叔丁酯(89mg,0.68mmol)。将所得混合物在130℃下搅拌5小时。将反应冷却至室温,然后添加$H_2O$(50mL)。将混合物用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩,将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈浅棕色固体的期望的产物(82mg,61%产率)。MS(ESI)m/z 402.2$[M+H]^+$。

[2941] 步骤2.(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸的合成

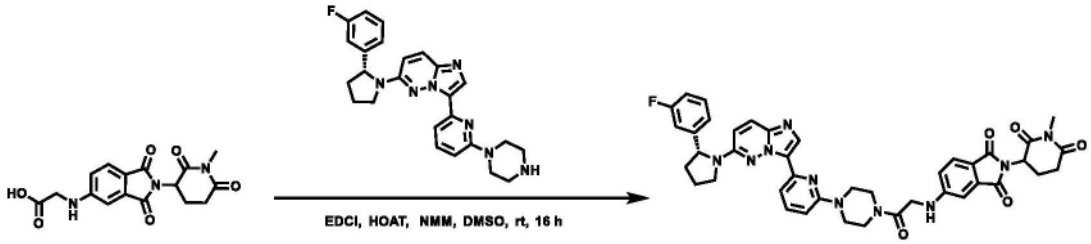
[2942]




[2943] 将(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸叔丁酯(80mg,0.20mmol)在HCOOH(88%,5mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。将混合物浓缩,并将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈浅棕色固体的期望的产物(54mg,78%产率)。MS(ESI)m/z 346.1$[M+H]^+$。

[2944] 步骤3.5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

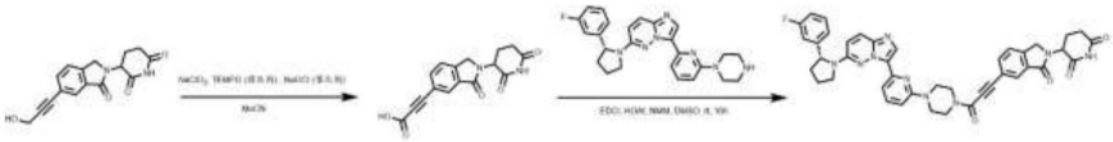
[2945]



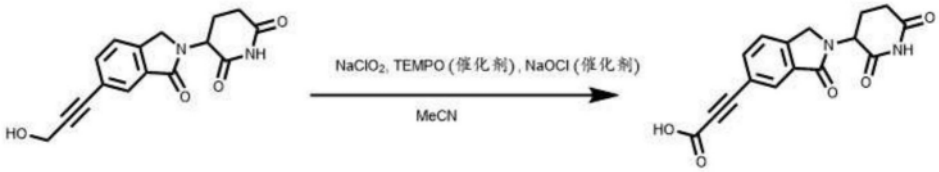

[2946] 按照用于制备TR-053的标准程序合成TR-123阴性(18mg,产率51%)。MS(ESI)m/z:771.3$[M+H]^+$。

[2947] 实施例253:3-(6-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]

哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-202)

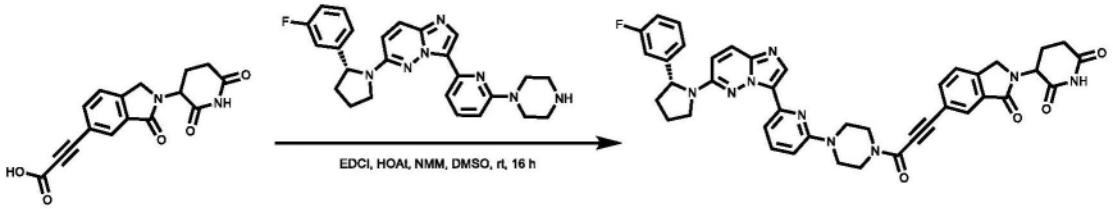
[2948] 

[2949] 步骤1.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)丙炔酸的合成

[2950] 

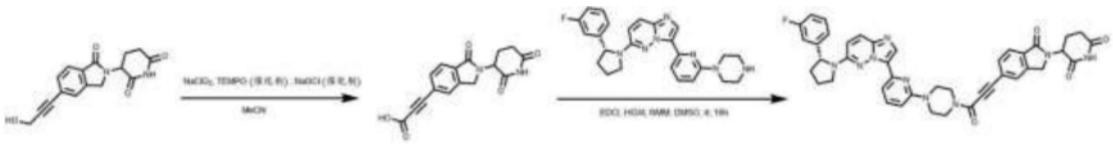

[2951] 将3-(6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.34mmol)、TEMPO(2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基自由基)(5.2mg,0.034mmol)、乙腈(3mL)和磷酸钠缓冲液(1.3mL,0.67M,pH=6.7)的混合物在35℃下搅拌。通过在水(40mL)中溶解80%$NaClO_2$(9.14g,80.0mmol)制备亚氯酸钠溶液,并且通过用水(19mL)稀释家用漂白剂(5.25% NaOCl,1.06mL,约2.0mol%)制备NaOCl溶液的稀释溶液。然后添加$NaClO_2$溶液(0.4mL),随后添加NaOCl溶液(0.2mL)的稀释溶液。将所得混合物在35℃下搅拌直到反应完全。将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(72mg,69%产率)。MS(ESI)m/z:313.1$[M+H]^+$。

[2952] 步骤2.3-(6-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

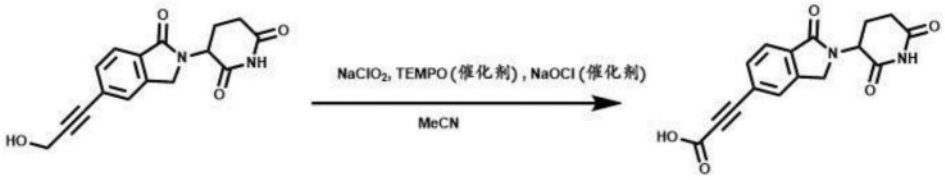
[2953] 


[2954] 向3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)丙炔酸(10mg,32.1umol)的DMSO(1.5mL)溶液中相继添加HOAt(6.5mg,48.1umol)、EDCI(9.2mg,48.1umol)、NMM(32.4mg,321.0umol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(14.2mg,32.1umol)。将所得溶液在25℃下搅拌16小时,然后将反应倾倒到水中(50mL)并用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物3-(6-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(11.3mg,48%产率)。MS(ESI)m/z:738.3$[M+H]^+$。

[2955] 实施例254:3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-203)

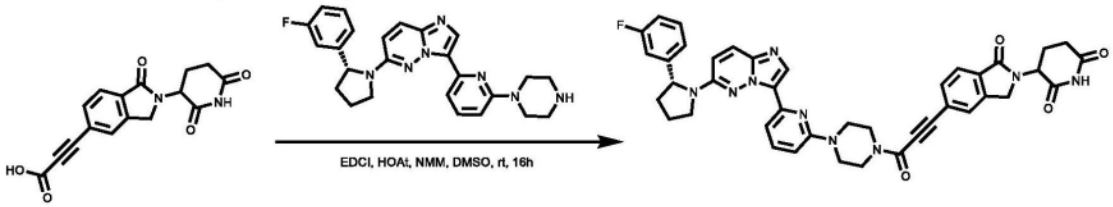
[2956] 

[2957] 步骤1.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙炔酸的合成

[2958] 

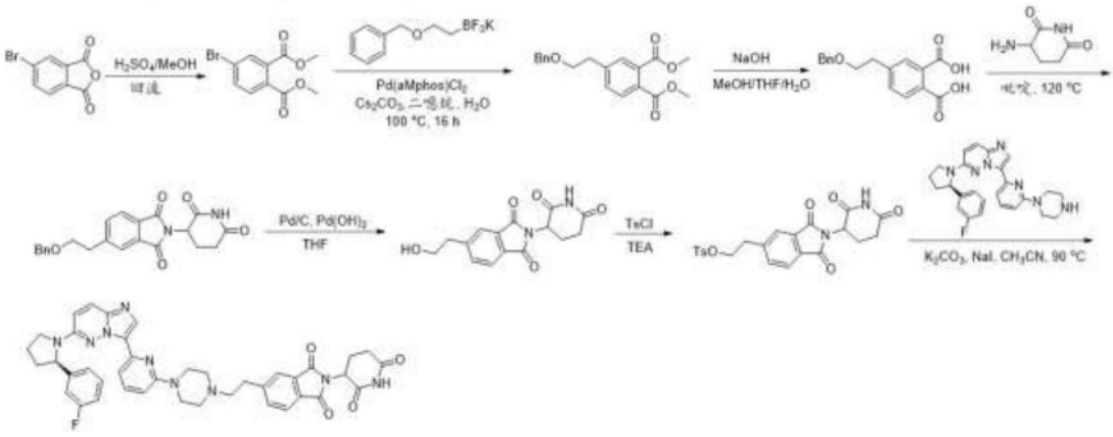

[2959] 将3-(5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.34mmol)、TEMPO(2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基自由基)(5.2mg,0.034mmol)、乙腈(3mL)和磷酸钠缓冲液(1.3mL,0.67M,pH=6.7)的混合物在35℃下搅拌。通过在水(40mL)中溶解80%$NaClO_2$(9.14g,80.0mmol)制备亚氯酸钠溶液,并且通过用水(19mL)稀释家用漂白剂(5.25% NaOCl,1.06mL,约2.0mol%)制备稀释的NaOCl溶液。然后添加$NaClO_2$溶液(0.4mL),随后添加稀释的NaOCl溶液(0.2mL)。将所得混合物在35℃下搅拌直到反应完全。将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(65mg,63%产率)。MS(ESI)m/z:313.1$[M+H]^+$。

[2960] 步骤2.3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

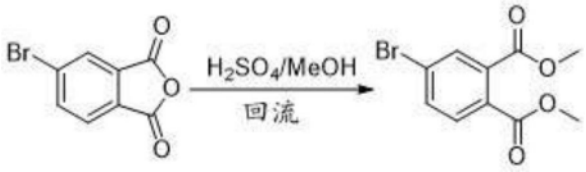
[2961] 


[2962] 按照用于制备TR-202的标准程序合成呈淡黄色固体的TR-203(9.8mg,42%产率)。MS(ESI)m/z:738.3$[M+H]^+$。

[2963] 实施例255:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-204)

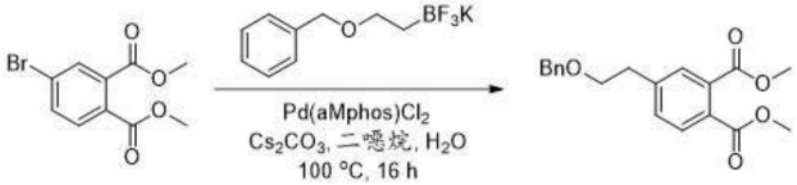
[2964] 

[2965] 步骤1.4-溴邻苯二甲酸二甲酯的合成

[2966] 

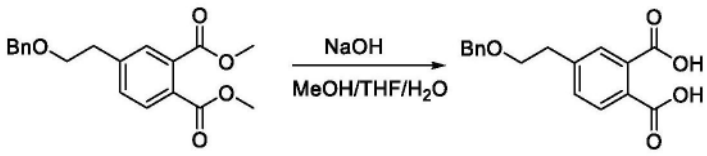

[2967] 在室温下向5-溴异苯并呋喃-1,3-二酮(4.6g,20.26mmol)的MeOH(50mL)溶液中添加$H_2SO_4$(992.90mg,10.13mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时,然后将粗产物溶解在DCM(50mL)中,用$NaHCO_3$水溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机相用$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=10:1)纯化,得到呈无色油的4-溴邻苯二甲酸二甲酯(5.0g,90%产率)。MS(ESI)m/z:375.0$[M+H]^+$。

[2968] 步骤2.4-(2-(苄基氧基)乙基)邻苯二甲酸二甲酯的合成

[2969] 

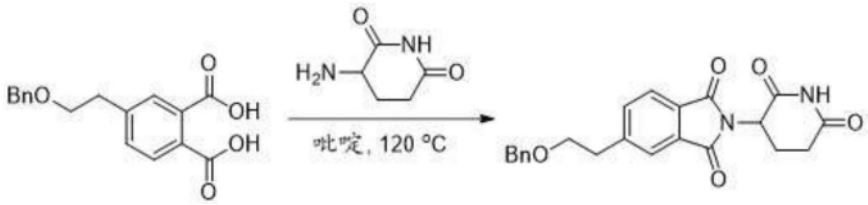

[2970] 在$N_2$下在室温下向2-苄基氧基乙基(三氟)硼氢化钾(800mg,3.30mmol)和4-溴邻苯二甲酸二甲酯(1.08g,3.97mmol)在甲苯(20mL)和$H_2O$(10mL)中的溶液中添加双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(233.97mg,330.46umol)和$Cs_2CO_3$(2.15g,6.61mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16小时,然后减压去除溶剂。将所得粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=10:1)纯化,得到呈无色油的4-(2-(苄基氧基)乙基)邻苯二甲酸二甲酯(960mg,88%产率)。MS(ESI)m/z:329.6$[M+H]^+$。

[2971] 步骤3.4-(2-(苄基氧基)乙基)邻苯二甲酸的合成

[2972] 


[2973] 在室温下向4-(2-(苄基氧基)乙基)邻苯二甲酸二甲酯(1.0g,3.05mmol)在MeOH(10mL)、THF(10mL)和$H_2O$(10mL)中的溶液中添加NaOH(730.91mg,18.27mmol)。将反应混合物后在80℃下搅拌3小时,减压去除有机溶剂。将所得水性混合物用浓HCl酸化至pH=2,然后用DCM(3x 20mL)萃取。将有机层合并,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色固体的粗产物4-(2-苄基氧基乙基)邻苯二甲酸(900mg,98%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:301.3$[M+H]^+$。

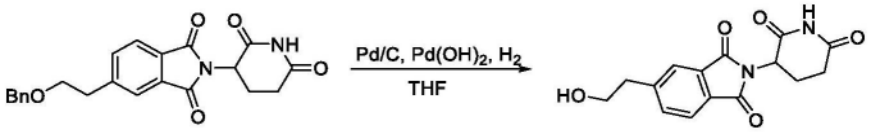
[2974] 步骤4.5-(2-(苄基氧基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2975] 


[2976] 将4-(2-苄基氧基乙基)邻苯二甲酸(800mg,2.66mmol)和3-氨基哌啶-2,6-二酮

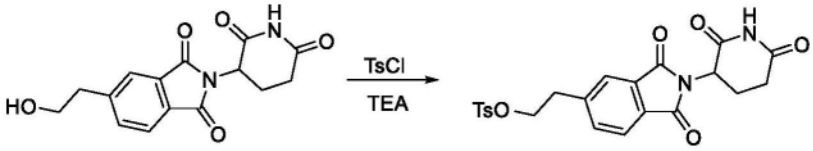
(341.3mg,2.66mmol)的吡啶(40mL)溶液在120℃下搅拌16小时。然后将反应混合物浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH＝20:1)纯化,得到呈黄色固体的5-(2-(苄基氧基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(0.98g,94％产率)。MS(ESI)m/z:393.3[M+H]$^+$。

[2977] 步骤5.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-羟乙基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2978] 

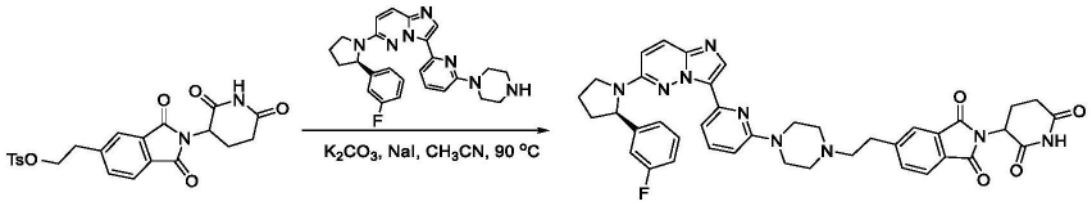

[2979] 在室温下向5-(2-(苄基氧基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(700mg,1.78mmol)的THF(25mL)溶液中添加Pd(OH)$_2$(50mg)和Pd/C(50mg)。然后在氢气气氛压力下将反应混合物在50℃下搅拌16小时。冷却至室温,然后将混合物过滤并浓缩,得到呈白色固体的粗2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-羟乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(500mg,93％产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:303.2[M+H]$^+$。

[2980] 步骤6.2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)乙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2981] 


[2982] 在0℃下向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-羟乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(25mg,82.70umol)的TEA(5mL)溶液中添加4-甲基苯磺酰氯(15.77mg,82.70umol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后将混合物浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH＝20:1)纯化,得到粗2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)乙基4-甲基苯磺酸酯(20mg,53％产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:457.3[M+H]$^+$。

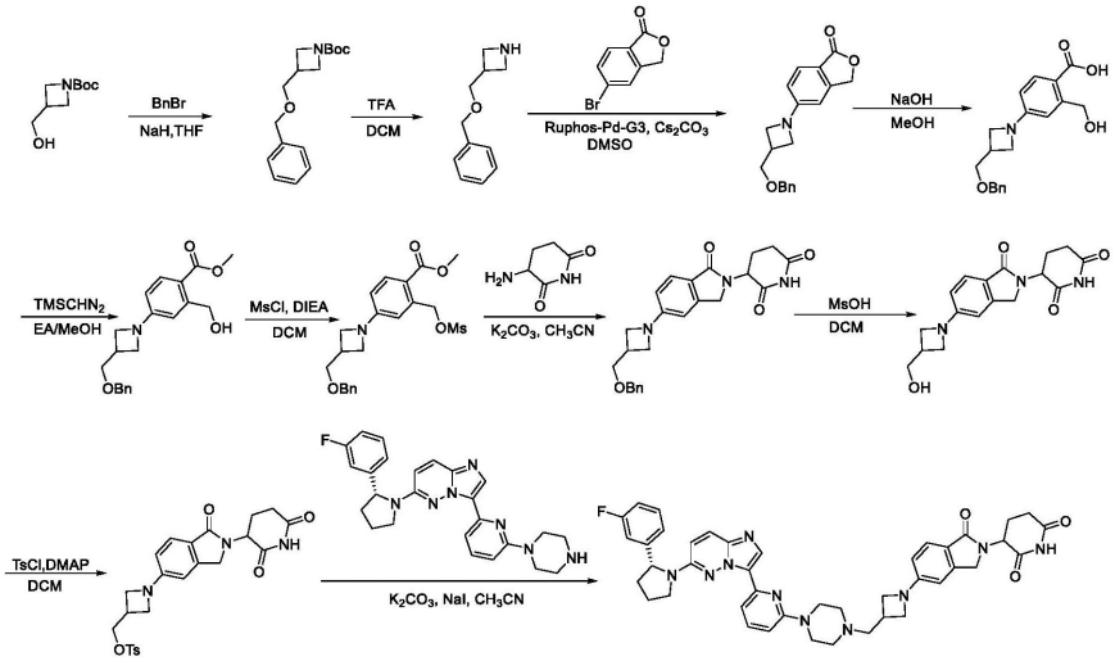
[2983] 步骤7.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2984] 

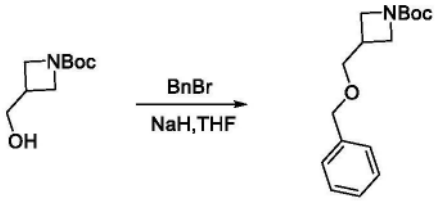

[2985] 在室温下在$N_2$下向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(14.57mg,32.86umol)和2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)乙基4-甲基苯磺酸酯(15mg,32.86umol)的$CH_3CN$(4mL)溶液中添加NaI(9.85mg,65.72umol)和$K_2CO_3$(18.14mg,131.44umol)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时,然后去除溶剂并将所得残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH＝10:1)纯化,得到呈淡黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(14mg,59％产率)。MS(ESI)m/z:729.6[M+H]$^+$。

[2986] 实施例256:3-(5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌

啶-2,6-二酮(TR-205)

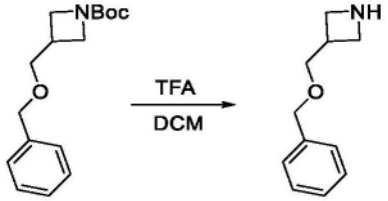
[2987] 


[2988] 步骤1.3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[2989] 

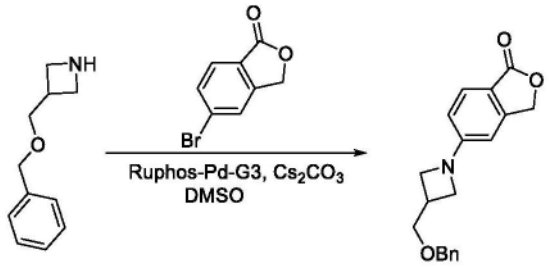

[2990] 在$N_2$下在0℃下向3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2g,10.0mmol)和NaH(720mg,30.0mmol)的THF(50mL)溶液中分批添加BnBr(2.74g,15.0mmol)。将所得混合物在室温下搅拌5小时,然后在0℃下将反应用$H_2O$(100mL)猝灭并用DCM(100mL×2)萃取。将有机层合并,用$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩。将所得残留物通过硅胶快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化,得到呈淡黄色油的3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g,51%产率)。MS(ESI)m/z:278.3$[M+H]^+$。

[2991] 步骤2.3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷的合成

[2992] 

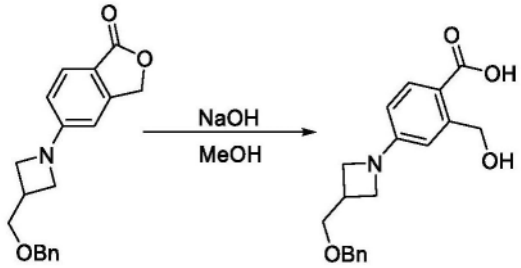

[2993] 在0℃下向3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g,5.4mmol)的DCM(15mL)溶液中添加TFA(3mL)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后在真空下去除溶剂。将所得残留物用乙醚洗涤,得到呈黄色油的3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷(1.0g,76%产率)。MS(ESI)m/z:178.2$[M+H]^+$。

[2994] 步骤3.5-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮的合成

[2995] 

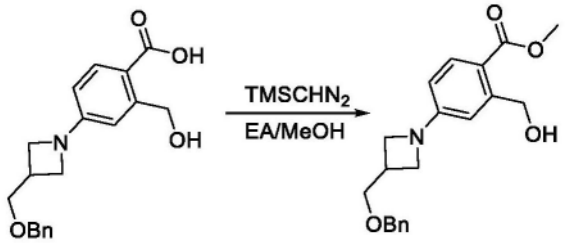

[2996] 在$N_2$下在室温下向3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷(1.0g,5.6mmol)和5-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮(1.19g,5.6mmol)的DMSO(15mL)溶液中添加$Cs_2CO_3$(5.4g,16.8mmol)和Ruphos-Pd-G3(470mg,0.54mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌12小时,然后将所得黑色混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,用饱和盐水水溶液(2x 20mL)洗涤。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过硅胶快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化,得到呈棕色固体的5-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(470mg,27%产率)。MS(ESI)m/z:310.1$[M+H]^+$。

[2997] 步骤4.4-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(羟甲基)苯甲酸的合成

[2998] 

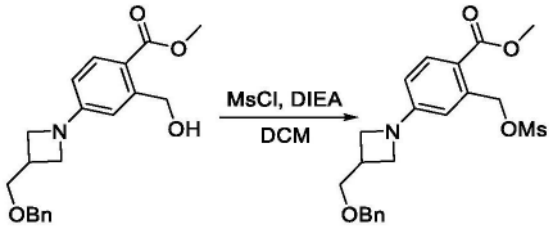

[2999] 在室温下向5-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异苯并呋喃-1(470mg,1.5mmol)的MeOH(15mL)溶液中添加NaOH(181mg,4.5mmol)。然后将混合物在60℃下搅拌2小时。冷却至室温,然后将溶液用1N HCl酸化至pH=2-3,并过滤。将滤饼用EtOAc/石油醚(50mL,1:10)洗涤,得到呈黄色固体的4-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(羟甲基)苯甲酸(350mg,74%产率)。MS(ESI)m/z:328.2$[M+H]^+$。

[3000] 步骤5.4-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(羟甲基)苯甲酸甲酯的合成

[3001] 

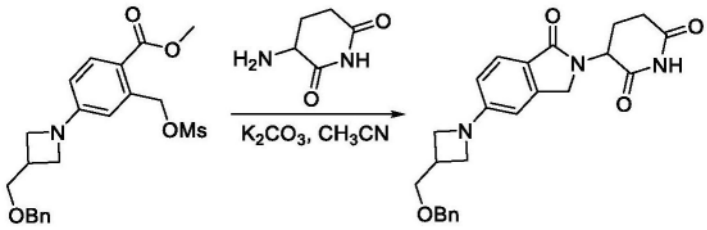

[3002] 在0℃下向4-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(羟甲基)苯甲酸(350mg,1.06mmol)的EtOAc/MeOH(15mL)溶液中添加$TMSCHN_2$(1mL)。在完成添加后,将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后浓缩,得到呈黄色固体的粗4-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(羟甲基)苯甲酸甲酯(220mg,62%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:342.2$[M+H]^+$。

[3003] 步骤6.4-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯的合成

[3004] 

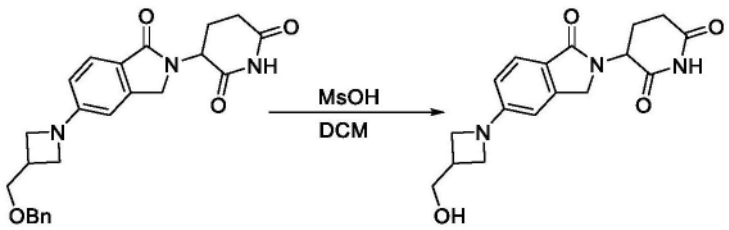

[3005] 在0℃下向4-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(羟甲基)苯甲酸甲酯(220mg,0.64mmol)的DCM(10mL)溶液中添加MsCl(0.5mL)和DIEA(248mg,1.92mmol)。然后将反应在室温下搅拌1小时,用水(30mL)猝灭反应。将所得溶液用DCM(20mL×2)萃取,并将有机层浓缩,得到呈黄色固体的4-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯(150mg,55%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:342.2[M+H]$^+$。

[3006] 步骤7.3-(5-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3007] 

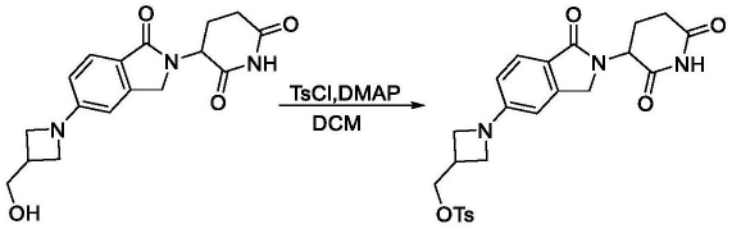

[3008] 在室温下向4-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯(150mg,0.35mmol)的乙腈(5ml)溶液中添加3-氨基哌啶-2,6-二酮(44mg,0.35mmol)和碳酸钾(150mg,1.05mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。在真空下去除溶剂,并将残留物通过硅胶快速色谱法(MeOH/DCM=1:10)纯化,得到呈白色固体的3-(5-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(40mg,26%产率)。MS(ESI)m/z:420.8[M+H]$^+$。

[3009] 步骤8.3-(5-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3010] 

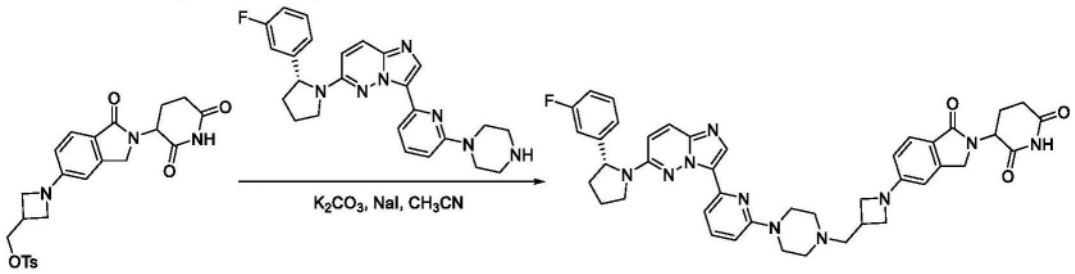

[3011] 在0℃下向3-(5-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(40mg,0.09mmol)的DCM(5mL)溶液中添加MsOH(1mL)。将反应在室温下搅拌2小时,然后在真空下去除溶剂。将残留物通过硅胶快速色谱法(MeOH/$H_2O$=1:1)纯化,得到呈黄色固体的3-(5-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(26mg,83%产率)。MS(ESI)m/z:330.1[M+H]$^+$。

[3012] 步骤9.(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯的合成

[3013] 

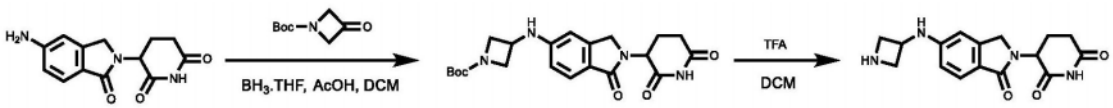

[3014] 在室温下向3-(5-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(26mg,0.08mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中添加TsCl(30mg,0.16mmol)和DMAP(20mg,0.08mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。将反应浓缩并通过硅胶快速色谱法(MeOH/DCM=1:10)纯化,得到呈黄色固体的(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(13mg,34%产率)。MS(ESI)m/z:484.2[M+H]$^+$。

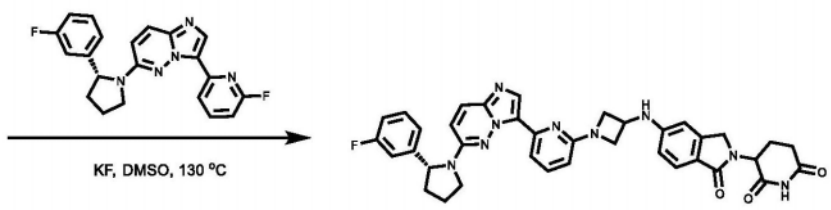
[3015] 步骤10.3-(5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3016] 

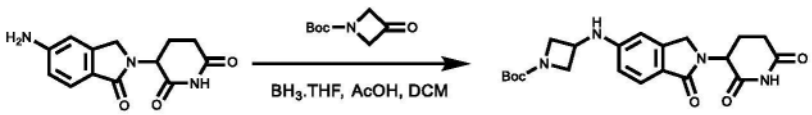

[3017] 在室温下向(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(13mg,0.03mmol)和(S)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(12mg,0.03mmol)的乙腈(1mL)溶液中添加碳酸钾(11mg,0.09mmol)和碘化钠(4mg,0.03mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2小时,然后浓缩并通过硅胶快速色谱法(MeOH/DCM=1:10)纯化,得到呈白色固体的3-(5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(3.5mg,18%产率)。MS(ESI)m/z:755.4[M+H]$^+$。

[3018] 实施例257:3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-206)



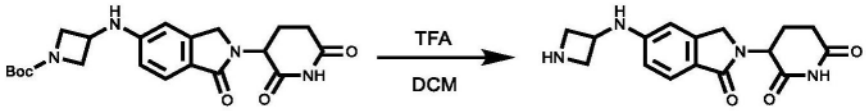

[3019] 

[3020] 步骤1.3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[3021] 

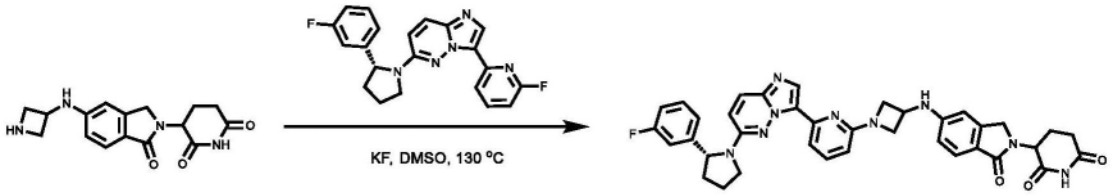

[3022] 在0℃下向3-(5-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(200mg,0.77mmol)和AcOH(2mL)的DCM(6mL)溶液中添加1M硼烷四氢呋喃复合物溶液(1.54mL,1.54mmol),然后将其在0℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(61mg,19%产率)。MS(ESI)m/z:415.2[M+H]$^+$。

[3023] 步骤2.3-(5-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3024] 

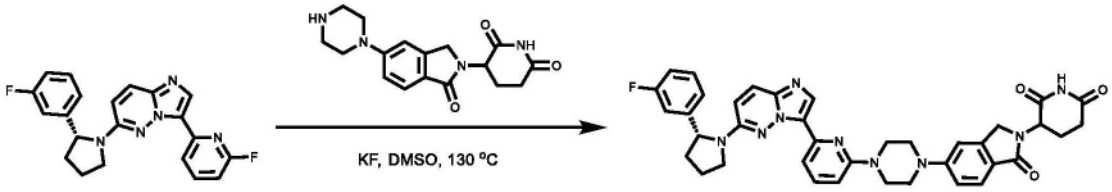

[3025] 在室温下向3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(30mg,0.072mmol)的DCM(5mL)溶液中添加TFA(4mL),然后将其在室温下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(18mg,79%产率)。MS(ESI)m/z:315.1[M+H]$^+$。

[3026] 步骤3.3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3027] 


[3028] 在室温下向3-(5-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(18mg,0.057mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(21mg,0.057mmol)的DMSO(5mL)溶液中添加KF(3.3mg,0.057mmol),然后将其在130℃下搅拌16小时。将反应冷却至室温,然后添加$H_2O$(50mL)。将混合物用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩,并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(5.5mg,14%产率)。MS(ESI)m/z:672.3[M+H]$^+$。

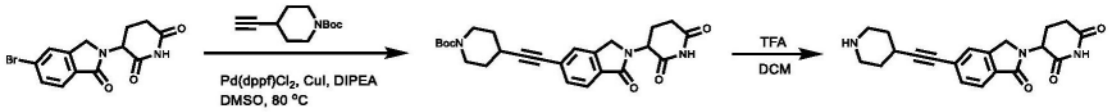
[3029] 实施例258:3-(5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-207)

[3030] 

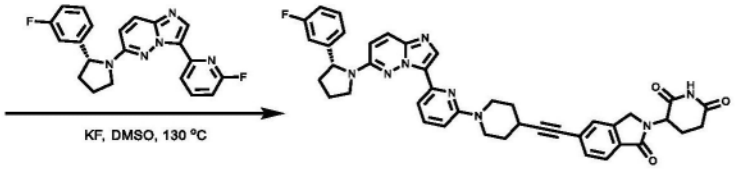

[3031] 按照用于制备TR-206的标准程序合成呈淡黄色固体的TR-207(4.8mg,15%产率)。

MS(ESI)m/z:686.3[M+H]$^+$。

[3032] 实施例259:3-(5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-208)




[3033]




[3034] 步骤1.4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙炔基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

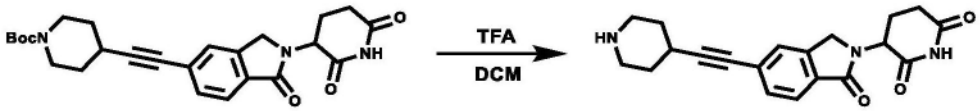
[3035]




[3036] 将3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.31mmol)、4-乙炔基哌啶-1-甲酸叔丁酯(71mg,0.34mmol)、Pd(dppf)$Cl_2$(22mg,0.03mmol)、CuI(5.7mg,0.03mmol)和DIPEA(79mg,0.62mmol)在DMSO(10mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩并且将残留物通过反相色谱法纯化,得到呈浅棕色固体的期望的产物(55mg,39%产率)。MS(ESI)m/z:452.2[M+H]$^+$。

[3037] 步骤2.3-(1-氧代-5-(哌啶-4-基乙炔基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

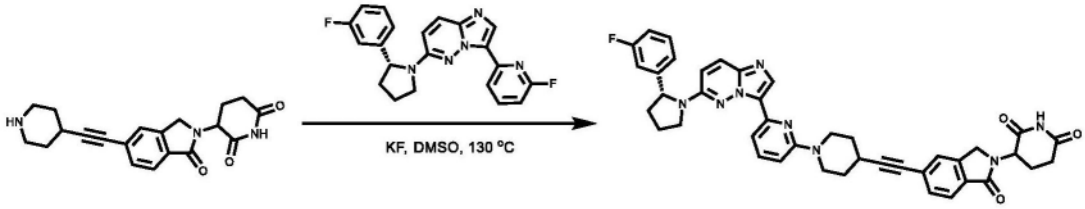
[3038]




[3039] 在室温下向4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙炔基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(55mg,0.12mmol)的DCM(5mL)溶液中添加TFA(4mL)。将其在室温下搅拌2小时,然后将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(36mg,85%产率)。MS(ESI)m/z:352.2[M+H]$^+$。

[3040] 步骤3.3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙炔基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

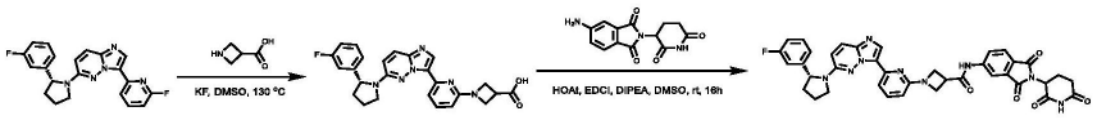
[3041]



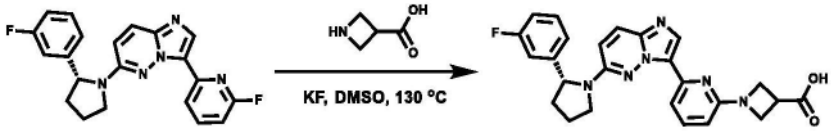

[3042] 按照用于制备TR-206的标准程序合成呈淡黄色固体的TR-208(6.2mg,15%产率)。MS(ESI)m/z:709.3[M+H]$^+$。

[3043] 实施例260:N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-1-(6-

(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(TR-209)

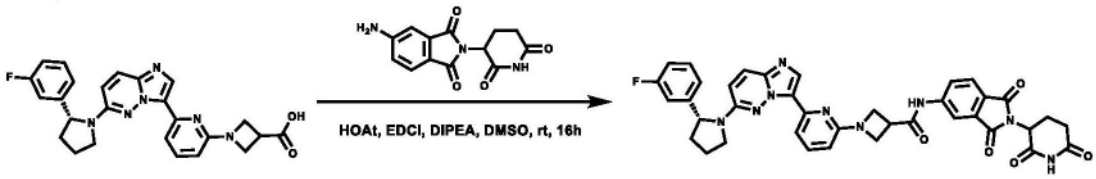
[3044] 


[3045] 步骤1.(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成

[3046] 

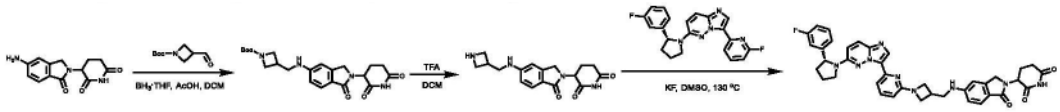

[3047] 在室温下向氮杂环丁烷-3-甲酸(16mg,0.16mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(50mg,0.13mmol)的DMSO(8mL)溶液中添加KF(7.5mg,0.13mmol)。将其在130℃下搅拌16小时,然后将反应冷却至室温,然后添加$H_2O$(50mL)。将混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(22mg,37%产率)。MS(ESI)m/z:459.2$[M+H]^+$。

[3048] 步骤2.N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺的合成

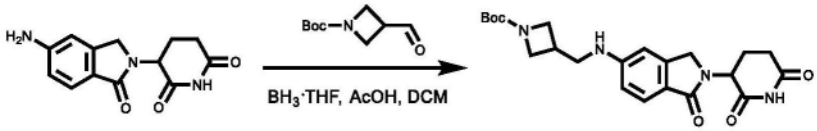
[3049] 


[3050] 按照用于制备TR-202的标准程序合成呈淡黄色固体的TR-209(9.8mg,21%产率)。MS(ESI)m/z:714.3$[M+H]^+$。

[3051] 实施例261:3-(5-(((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-210)

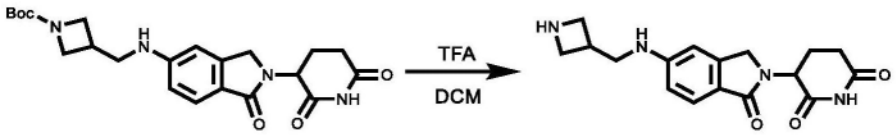
[3052] 


[3053] 步骤1.3-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[3054] 

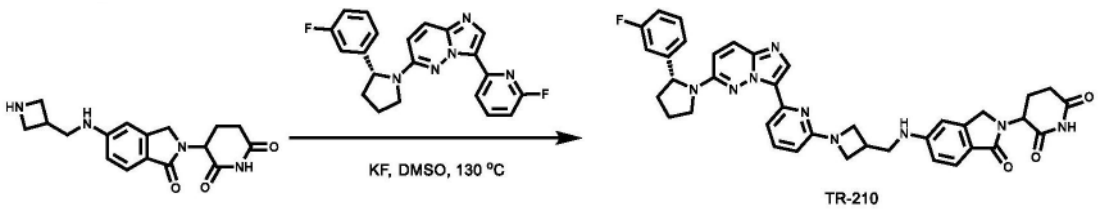

[3055] 在0℃下向3-(5-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.38mmol)和AcOH(2mL)的DCM(6mL)溶液中添加1M硼烷四氢呋喃复合物溶液(0.76mL,0.76mmol)。将其在0℃下搅拌2小时,然后将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(42mg,26%产率)。MS(ESI)m/z:429.2$[M+H]^+$。

[3056] 步骤2.3-(5-((氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3057] 

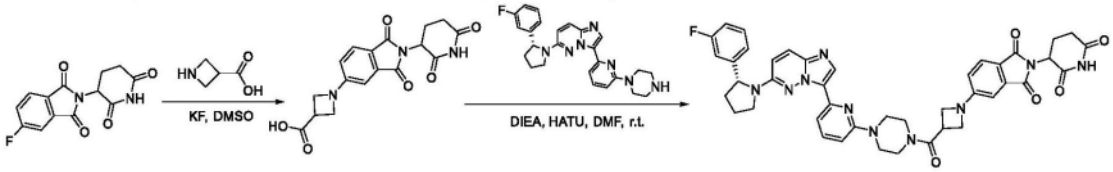

[3058] 在室温下向3-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(42mg,0.10mmol)的DCM(5mL)溶液中添加TFA(4mL)。将其在室温下搅拌2小时,然后将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(25mg,78%产率)。MS(ESI)m/z:329.2[M+H]$^+$。

[3059] 步骤3.3-(5-(((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

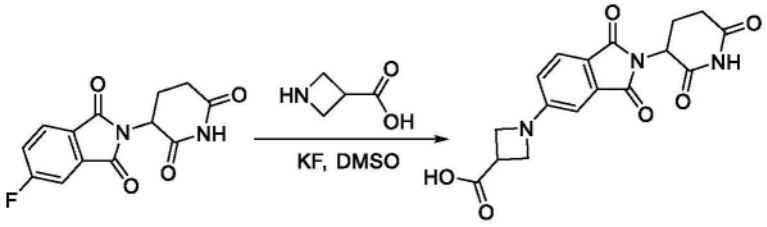
[3060] 


[3061] 按照用于制备TR-208的标准程序合成呈淡黄色固体的TR-210(6.7mg,15%产率)。MS(ESI)m/z:686.3[M+H]$^+$。

[3062] 实施例262:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-211)

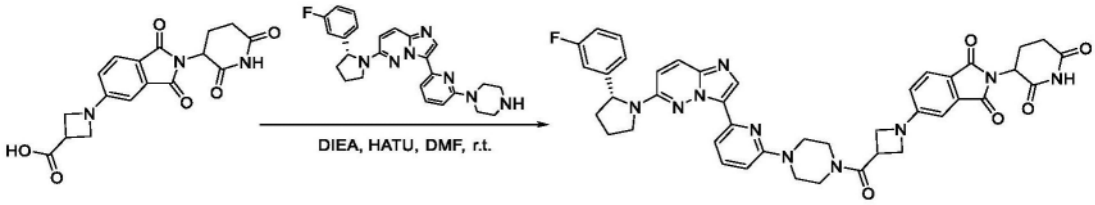
[3063] 


[3064] 步骤1.1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成

[3065] 

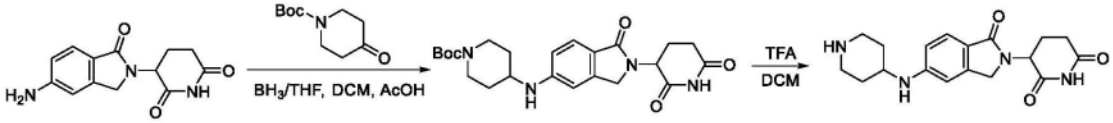

[3066] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(276mg,1.0mmol)和氮杂环丁烷-3-甲酸(171mg,1.5mmol)的DMSO(3mL)溶液中添加KF(232mg,4.0mmol)。将所得溶液在120℃下搅拌5小时,然后将反应用水(10mL)猝灭,并用乙酸乙酯(2x 20mL)萃取。将有机层合并,用$Na_2SO_4$干燥,并浓缩。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈黄色固体的1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(175mg,49%产率)。MS(ESI)m/z:358.1[M+H]$^+$。

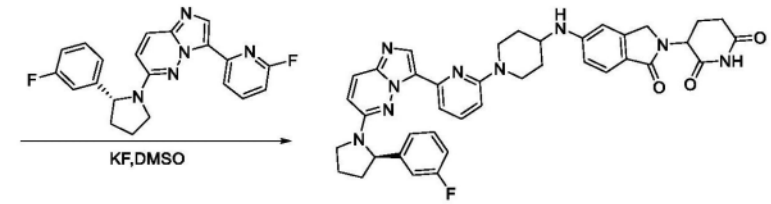
[3067] 步骤2.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[3068] 

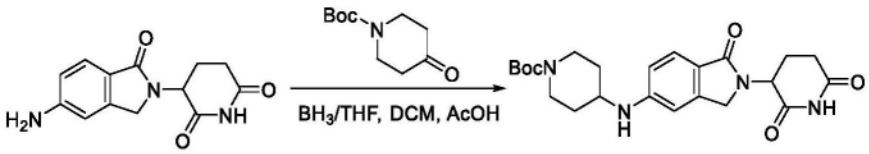

[3069] 在室温下向1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(175mg,0.49mmol)和6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]-3-(6-哌嗪-1-基-2-吡啶基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(217mg,0.49mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液中添加HATU(371mg,0.98mmol)和DIEA(189mg,1.46mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后将其用水(30mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。并且将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(128mg,33%产率)。MS(ESI)m/z:783.8[M+H]$^+$。

[3070] 实施例263:3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-212)



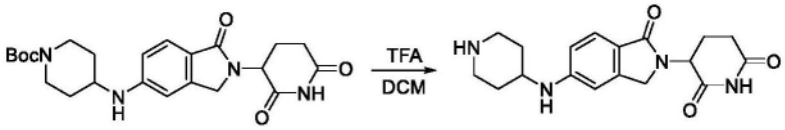

[3071] 


[3072] 步骤1.4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[3073] 

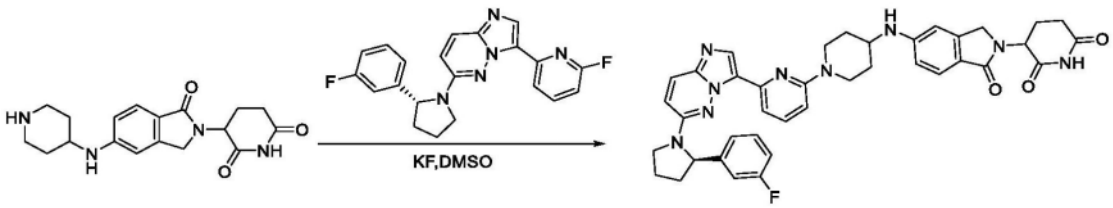

[3074] 在室温下向3-(5-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(130mg,0.5mmol)在二氯甲烷(10mL)和AcOH(2.0mL)中的溶液中添加4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(119mg,1.0mmol)和$BH_3$/THF(0.5ml)。将混合物在室温下搅拌16小时,然后用$H_2O$(20mL)猝灭并用二氯甲烷(3x 20mL)萃取。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈绿色固体的粗4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(160mg,72%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:443.2[M+H]$^+$。

[3075] 步骤2.3-(1-氧代-5-(哌啶-4-基氨基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3076] 

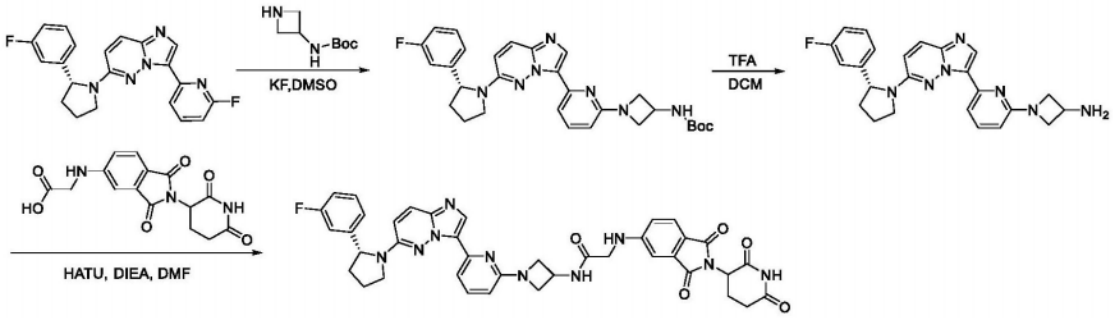

[3077] 在0℃下向4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(160mg,0.36mmol)的DCM(5mL)溶液中添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后在真空下去除溶剂。将所得残留物用乙醚洗涤,得到呈黄色固体的3-(1-氧代-5-(哌啶-4-基氨基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,80%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:343.2[M+H]$^+$。

[3078] 步骤3.3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

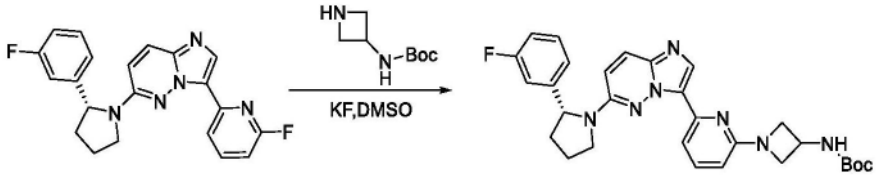
[3079] 


[3080] 向3-(1-氧代-5-(哌啶-4-基氨基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.29mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(110mg,0.29mmol)的DMSO(5mL)溶液中添加KF(67mg,1.16mmol)。将所得溶液在120℃下搅拌5小时,然后将反应用水(10mL)猝灭,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱柱(DCM/MeOH=12:1)纯化,得到呈黄色固体的3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(23mg,11%产率)。MS(ESI)m/z:700.8[M+H]$^+$。

[3081] 实施例264:2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-N-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酰胺(TR-213)

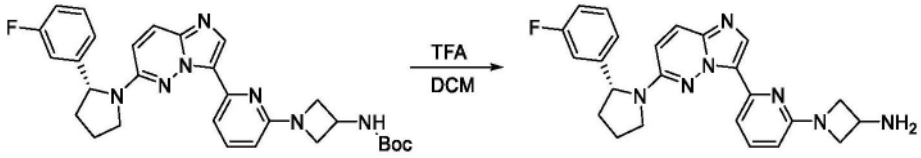
[3082] 


[3083] 步骤1.(R)-(1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3084] 

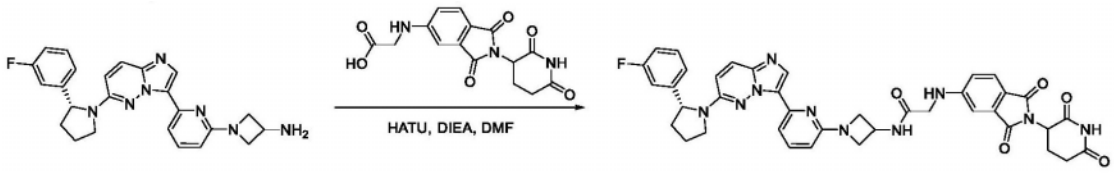

[3085] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(189mg,0.5mmol)和氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(86mg,0.5mmol)的DMSO(5mL)溶液中添加KF(116mg,2mmol)。将所得溶液在120℃下搅拌5小时,然后将其用水(10mL)猝灭,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱柱纯化(DCM/MeOH=10:1),得到呈黄色固体的(R)-(1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(181mg,68%产率)。MS(ESI)m/z:530.2[M+H]$^+$。

[3086] 步骤2.3-(1-氧代-5-(哌啶-4-基氨基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3087] 

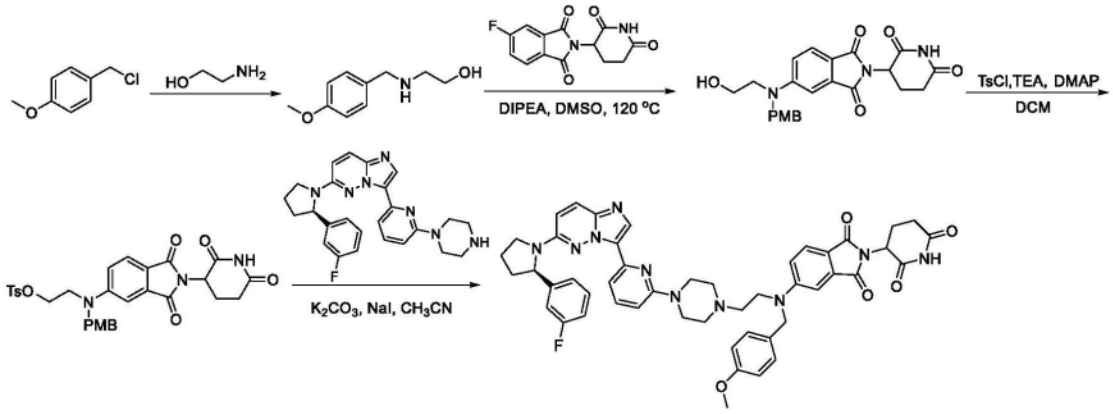

[3088] 在0℃下向(R)-(1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(181mg,0.34mmol)的DCM(5mL)溶液中添加TFA(1mL)。将反应在室温下搅拌1小时,然后在真空下去除溶剂。将所得残留物用乙醚洗涤,得到呈黄色固体的3-(1-氧代-5-(哌啶-4-基氨基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(130mg,89%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:430.2[M+H]$^+$。

[3089] 步骤3.2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-N-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酰胺的合成

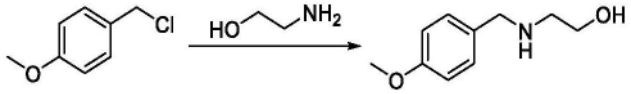
[3090] 


[3091] 在0℃下向1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(120mg,0.27mmol)和(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸(89mg,0.27mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液中添加HATU(159mg,0.54mmol)和DIEA(108mg,0.81mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后将反应用水(20mL)猝灭并用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-N-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酰胺(97mg,46%产率)。MS(ESI)m/z:744.0[M+H]$^+$。

[3092] 实施例265:2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-(2-(4-(6-(6-((2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基)哌嗪-1-基)乙基-((4-甲氧基苯基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-214)

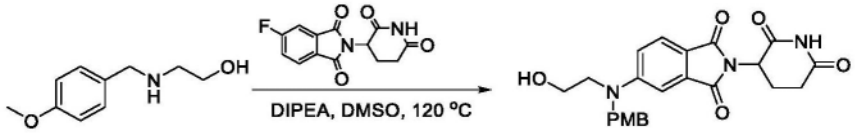
[3093] 


[3094] 步骤1.2-((4-甲氧基苯基)甲基氨基)乙醇的合成

[3095] 

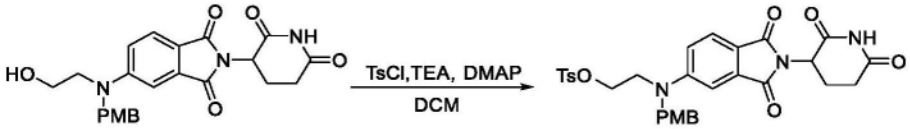
[3096] 在0℃下将1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯(8g,51.08mmol)添加到2-氨基乙醇(31.20g,510.83mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时,然后将反应用水(100mL)猝灭,并用DCM(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20:1至10:1)纯化,得到2-((4-甲氧基苯基)甲基氨基)乙醇(8g,86%产率)。MS(ESI)m/z:182.4$[M+H]^+$。

[3097] 步骤2.2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-(2-羟乙基-((4-甲氧基苯基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[3098] 


[3099] 在室温下向2-((4-甲氧基苯基)甲基氨基)乙醇(1.09g,6.00mmol)和2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(1.38g,5.00mmol)的DMSO(20mL)溶液中添加DIPEA(2.58g,19.98mmol)。将反应混合物在120℃下搅拌16小时,然后将混合物用水(100mL)猝灭,并用DCM(50mL×2)萃取。将有机层用盐水(50mL×2)洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物在(石油醚/EtOAc=5:1,50mL)中制浆,过滤,得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-(2-羟乙基-((4-甲氧基苯基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.5g,69%产率)。MS(ESI)m/z:438.4$[M+H]^+$。

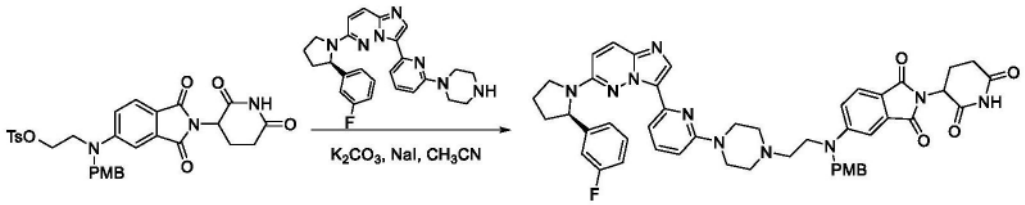
[3100] 步骤3.2-((2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基)-((4-甲氧基苯基)甲基)氨基)乙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[3101] 


[3102] 在室温下向2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-(2-羟乙基-((4-甲氧基苯基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(437mg,998.98umol)在TEA(5mL)和DCM(5mL)中的溶液中添加DMAP(122.05mg,998.98umol)和4-甲基苯磺酰氯(285.68mg,1.50mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后将反应浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=50:1)纯化,得到2-((2-(2,6-

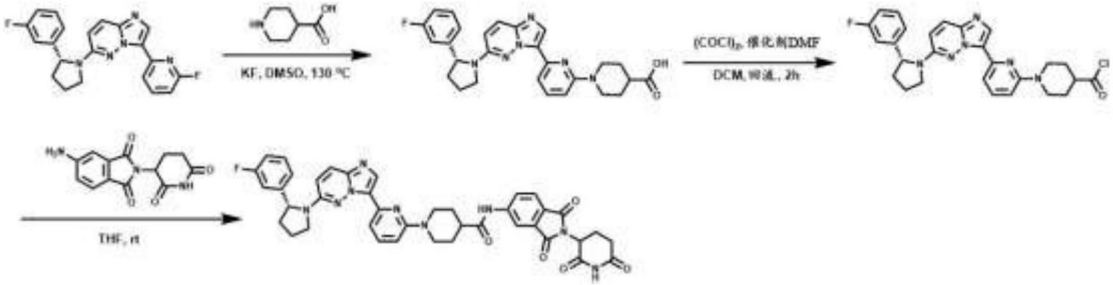
二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基)-((4-甲氧基苯基)甲基)氨基)乙基4-甲基苯磺酸酯(580mg,98%产率)。MS(ESI)m/z:592.4[M+H]$^+$。

[3103] 步骤4.2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-(2-(4-(6-(6-((2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基)哌嗪-1-基)乙基-((4-甲氧基苯基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

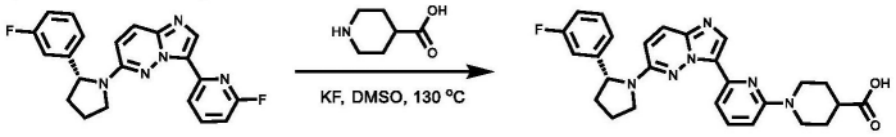
[3104] 


[3105] 在室温下向2-((2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基)-((4-甲氧基苯基)甲基)氨基)乙基4-甲基苯磺酸酯(480.22mg,811.69umol)和6-((2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-哌嗪-1-基-2-吡啶基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(300mg,676.41umol)的$CH_3CN$(20mL)溶液中添加$K_2CO_3$(560.07mg,4.06mmol)和NaI(202.77mg,1.35mmol)。将混合物在98℃下搅拌16小时,然后将反应浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=50:1至20:1)纯化,得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-(2-(4-(6-(6-((2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基)哌嗪-1-基)乙基-((4-甲氧基苯基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(380mg,65%产率)。MS(ESI)m/z:864.0[M+H]$^+$。

[3106] 实施例266:N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺(TR-215)

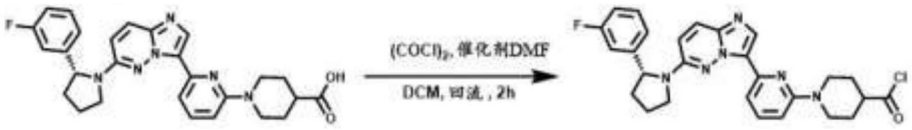
[3107] 


[3108] 步骤1.(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸的合成

[3109] 

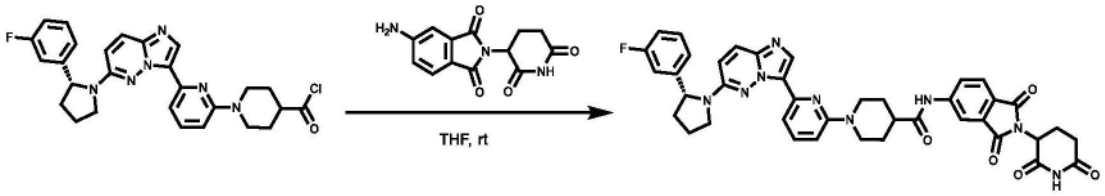

[3110] 在室温下向哌啶-4-甲酸(38mg,0.30mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(100mg,0.26mmol)的DMSO(8mL)溶液中添加KF(15mg,0.26mmol)。将其在130℃下搅拌16小时,然后将反应冷却至室温并通过$H_2O$(50mL)猝灭。将混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(65mg,52%产率)。MS(ESI)m/z:487.2[M+H]$^+$。

[3111] 步骤2.(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酰氯的合成

[3112] 

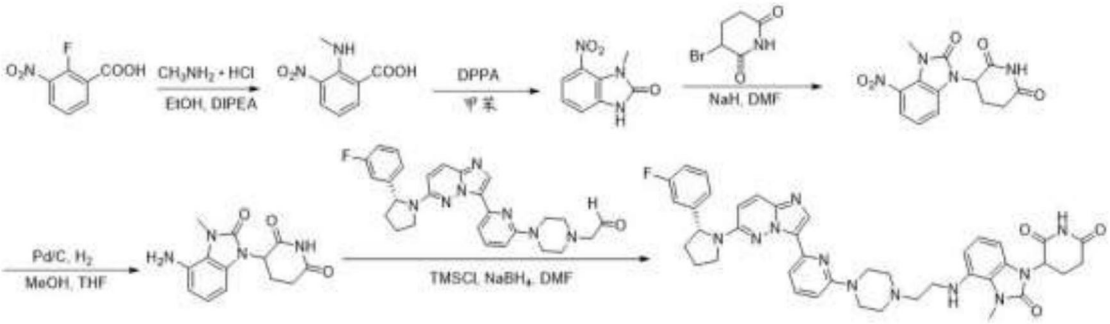

[3113] 在室温下向(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸(65mg,0.13mmol)和DMF(3mg,0.04mmol)在DCM(10mL)中的混合物中添加草酰氯(330mg,2.6mmol)。将其回流搅拌2小时,然后将反应浓缩为淡黄色固体(60mg,92%产率),并将其直接用于下一步无需进一步纯化。

[3114] 步骤3.N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺的合成

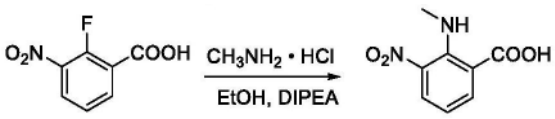
[3115] 


[3116] 在室温下向5-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(35mg,0.13mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酰氯(60mg,0.12mmol)。将其在室温下搅拌1小时,然后将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺(12mg,13%产率)。MS(ESI)m/z:742.3$[M+H]^+$。

[3117] 实施例267:3-[4-[2-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙基氨基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(TR-216)

[3118] 


[3119] 步骤1.2-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酸的合成

[3120] 


[3121] 在室温下向2-氟-3-硝基苯甲酸(20g,0.108mol)和甲胺盐酸盐(8.7g,0.129mol)的EtOH(200mL)溶液中添加DIEA(70g,0.54mol)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜,然后将反应冷却至室温。浓缩,然后将所得残留物用水稀释(100mL)并用浓HCl调节至pH为3,并用EtOAc(2x 150mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤两次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到

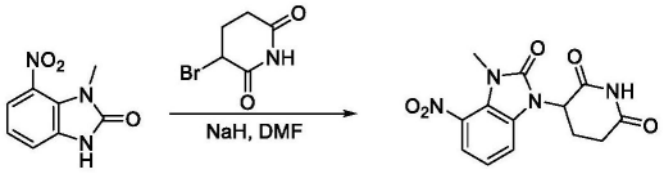
呈黄色固体的粗产物2-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酸(21g,100%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:197.3[M+H]$^+$。

[3122] 步骤2.1-甲基-7-硝基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮的合成

[3123] 

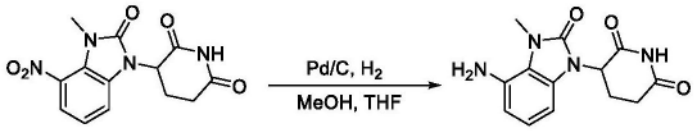

[3124] 在室温下向2-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酸(24g,0.122mol)的t-BuOH(300mL)溶液中添加DIPEA(31g,0.244mol)和DPPA(37g,0.134mol)。将反应混合物在90℃下搅拌16小时,然后将反应溶液浓缩。将所得残留物用水(500mL)研磨,过滤并用EtOAc洗涤。将固体收集并干燥,得到呈黄色固体的1-甲基-7-硝基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(22g,93%产率)。MS(ESI)m/z:194.1[M+H]$^+$。

[3125] 步骤3.3-(3-甲基-5-硝基-2-氧代-苯并咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3126] 

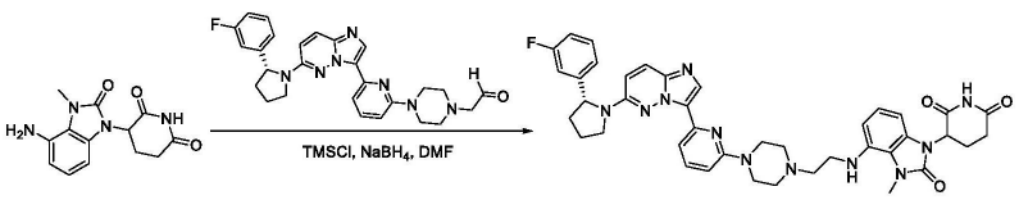

[3127] 在0℃下向NaH(48mg,1.20mmol)在DMF(5mL)中的悬浮液中添加3-甲基-5-硝基-1H-苯并咪唑-2-酮(193mg,999.18umol)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时,然后逐滴添加3-溴哌啶-2,6-二酮(383.70mg,2.00mmol)的DMF(5mL)溶液。在完成添加后,将反应混合物在80℃下搅拌2小时。浓缩,然后将反应通过制备型HPLC纯化,得到呈黑色固体的3-(3-甲基-5-硝基-2-氧代-苯并咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,26%产率)。MS(ESI)m/z:305.3[M+H]$^+$。

[3128] 步骤4.3-(4-氨基-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3129] 

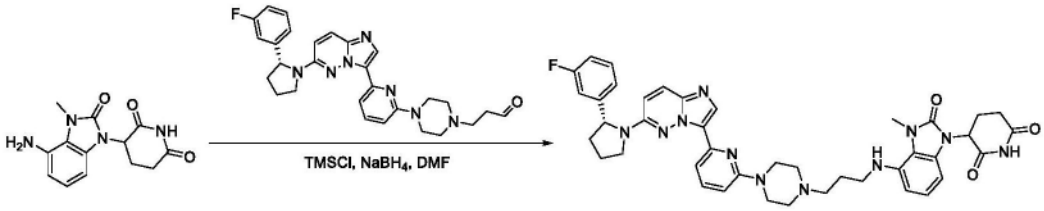

[3130] 在室温下向3-(3-甲基-4-硝基-2-氧代-苯并咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,262.93umol)在MeOH(10mL)和THF(10mL)中的溶液中添加Pd/C(20mg)。在氢气气氛下将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后将反应过滤并浓缩,得到呈棕色固体的3-(4-氨基-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(70mg,97%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:275.3[M+H]$^+$。

[3131] 步骤5.3-[4-[2-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙基氨基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成

[3132] 

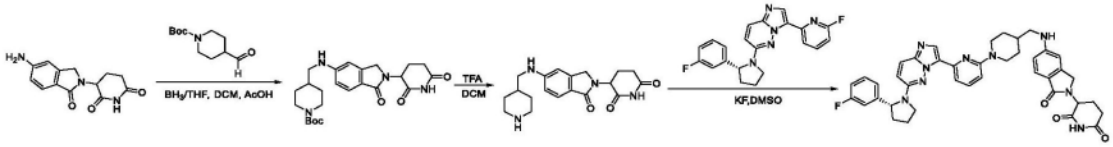
[3133] 在0℃下向2-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙醛(61.96mg,127.61umol)和3-(4-氨基-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(35mg,127.61umol)的DMF(10mL)溶液中添加TMSCl(41.35mg,382.83umol)和$NaBH_4$(9.70mg,255.22umol)。将反应混合物在0℃下搅拌4小时,然后将反应加热至室温并搅拌16小时。浓缩,然后将反应通过制备型HPLC纯化,得到具有一些杂质的产物。将粗物质通过制备型TLC(DCM/MeOH=15:1)进一步纯化,得到呈白色固体的3-[4-[2-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙基氨基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(14mg,15%产率)。MS(ESI)m/z:744.9$[M+H]^+$。

[3134] 实施例268:3-[4-[3-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]丙基氨基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(TR-217)

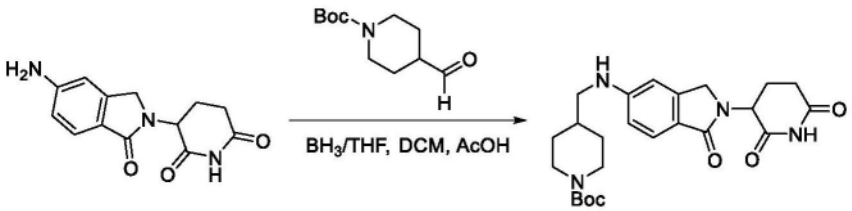
[3135] 


[3136] 在0℃下向3-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]丙醛(54.64mg,109.38umol)和3-(4-氨基-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,109.38umol)的DMF(5mL)溶液中添加TMSCl(41.35mg,328.14umol)和$NaBH_4$(8.31mg,218.76umol)。将反应混合物在0℃下搅拌4小时,然后将反应加热至室温并搅拌16小时。浓缩,然后将反应通过制备型HPLC纯化,得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=15:1)进一步纯化,得到呈白色固体的3-[4-[3-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]丙基氨基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(10mg,12%产率)。MS(ESI)m/z:759.0$[M+H]^+$。

[3137] 实施例269:3-(5-(((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-218)

[3138] 

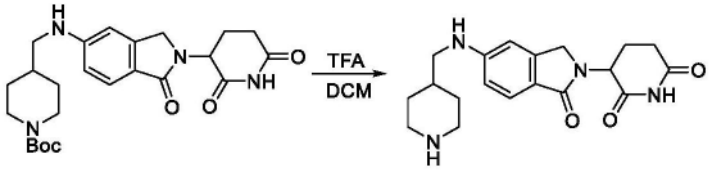

[3139] 步骤1.4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[3140] 


[3141] 向3-(5-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(130mg,0.5mmol)在二氯甲

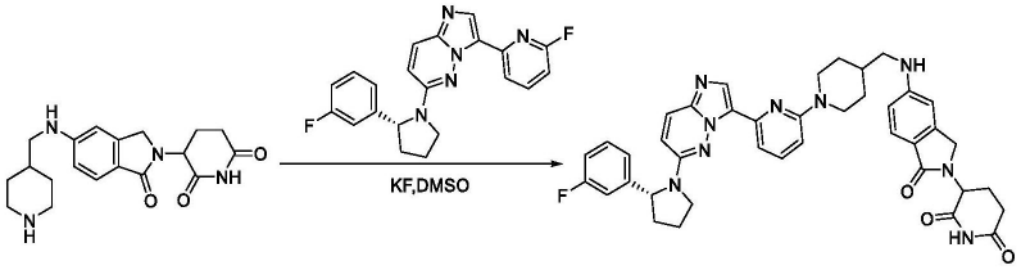
烷(10mL)和AcOH(2.0mL)中的溶液中添加4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg,1.0mmol)和$BH_3$/THF(1M,0.5ml)。将混合物在室温下搅拌16小时,然后将反应用水(20mL)猝灭并用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈绿色固体的4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(230mg,粗产物)。该粗产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:457.3[M+H]$^+$。

[3142] 步骤2.3-(1-氧代-5-((哌啶-4-基甲基)氨基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3143] 

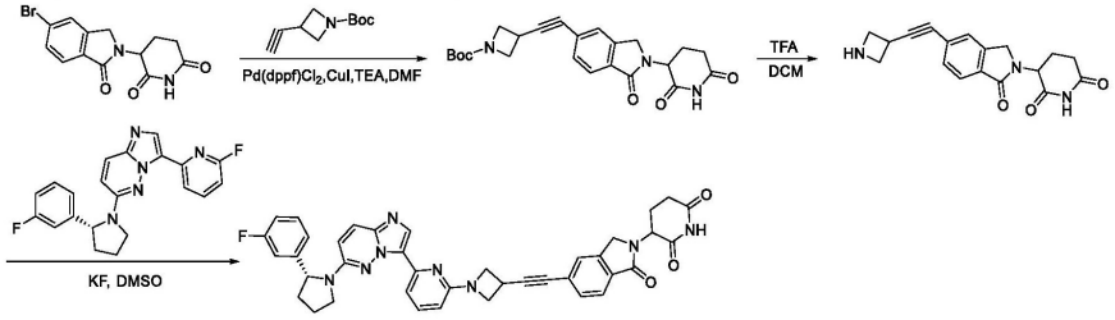

[3144] 在0℃下向4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(230mg,粗产物)的DCM(10mL)溶液中添加TFA(2mL)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后在真空下去除溶剂。将所得残留物用乙醚洗涤,得到呈黄色固体的3-(1-氧代-5-((哌啶-4-基甲基)氨基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(200mg,粗)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:357.3[M+H]$^+$。

[3145] 步骤3.3-(5-(((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

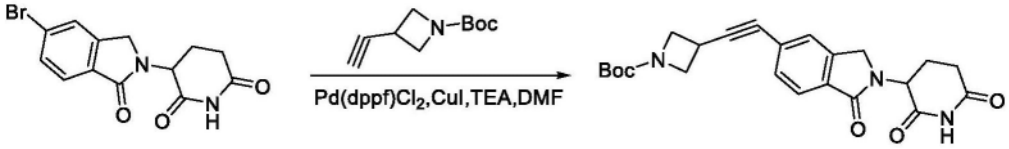
[3146] 


[3147] 向3-(1-氧代-5-((哌啶-4-基甲基)氨基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(200mg,粗)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(88mg,0.23mmol)的DMSO(5mL)溶液中添加KF(270mg,0.92mmol)。将所得溶液在120℃下搅拌5小时,然后将反应用水(10mL)猝灭,并用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并浓缩。将所得残留物通过硅胶柱(DCM/MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的3-(5-(((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(14mg,8%产率)。MS(ESI)m/z:714.8[M+H]$^+$。

[3148] 实施例270:3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-219)

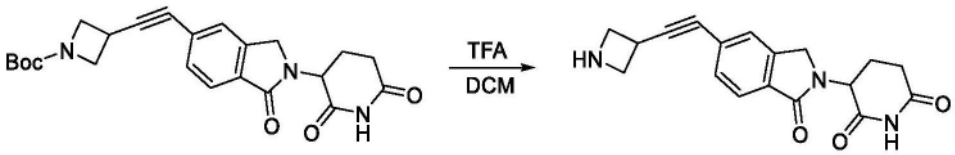
[3149] 


[3150] 步骤1.3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙炔基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[3151] 

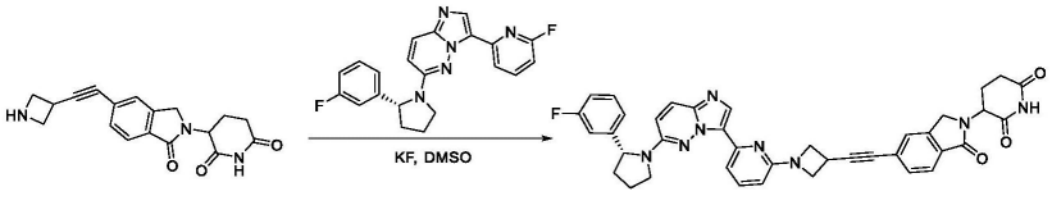

[3152] 向3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(136mg,0.42mmol)的DMF(5mL)溶液中添加TEA(170mg,4.2mmol)、CuI(8mg,0.04mmol)、Pd(dppf)$Cl_2$(31mg,0.04mmol)和3-乙炔基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.42mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌12小时。然后将所得黑色混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,用盐水(3x 20mL)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将所得残留物通过硅胶快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3:7)纯化,得到呈棕色固体的3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙炔基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(130mg,73%产率)。MS(ESI)m/z:424.2[M+H]$^+$。

[3153] 步骤2.3-(5-(氮杂环丁烷-3-基乙炔基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3154] 


[3155] 在0℃下向3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙炔基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(130mg,0.30mmol)的DCM(5mL)溶液中添加TFA(1mL)。将反应在室温下搅拌1小时,然后在真空下去除溶剂。将残留物用乙醚洗涤,得到呈黄色固体的粗3-(5-(氮杂环丁烷-3-基乙炔基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(86mg,89%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:324.2[M+H]$^+$。

[3156] 步骤3.3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

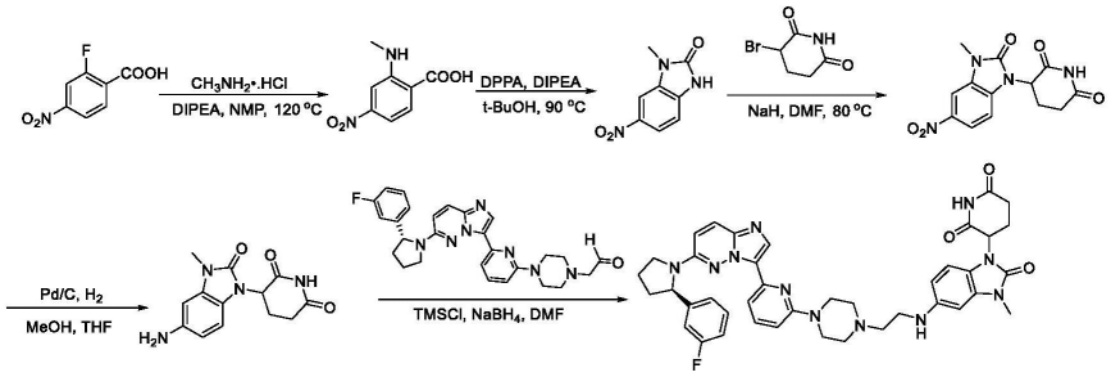
[3157] 


[3158] 向3-(5-(氮杂环丁烷-3-基乙炔基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

(86mg,0.26mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(60mg,0.26mmol)的DMSO(5mL)溶液中添加KF(77mg,1.04mmol)。将所得溶液在120℃下搅拌5小时,然后将反应用水(20mL)猝灭,并用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过硅胶柱(DCM/MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(47mg,26%产率)。MS(ESI)m/z:681.2[M+H]$^+$。

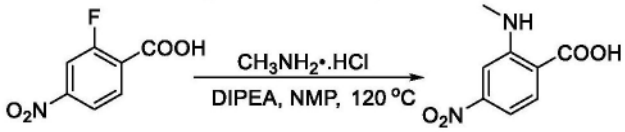
[3159] 实施例271:3-(5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-220)

[3160]




[3161] 步骤1.2-(甲基氨基)-4-硝基-苯甲酸的合成

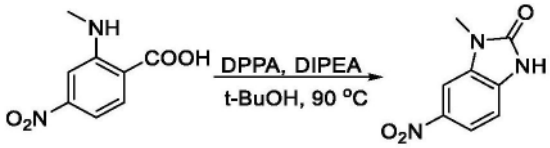
[3162]




[3163] 在室温下向2-氟-4-硝基-苯甲酸(37g,199.88mmol)和甲胺盐酸盐(12.42g,399.76mmol)的NMP(300mL)溶液中添加DIPEA(103.33g,799.53mmol)。将反应混合物在120℃下搅拌48小时。将反应冷却至室温,然后用水(100mL)猝灭反应,并用浓HCl将pH调节至3。将所得固体过滤并干燥,得到呈黄色固体的粗2-(甲基氨基)-4-硝基-苯甲酸(38g,97%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:197.3[M+H]$^+$。

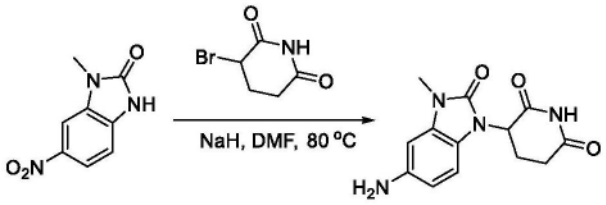
[3164] 步骤2.3-甲基-5-硝基-1H-苯并咪唑-2-酮的合成

[3165]



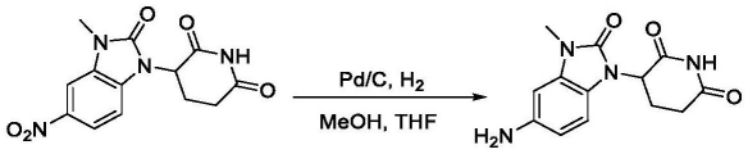

[3166] 在室温下向2-(甲基氨基)-4-硝基-苯甲酸(38g,193.72mmol)的t-BuOH(30mL)溶液中添加DIPEA(75.11g,581.16mmol)和DPPA(63.93g,232.46mmol)。然后,将反应混合物在90℃下搅拌16小时。将反应冷却至室温,然后将混合物过滤,将所得固体干燥,得到呈黄色固体的粗3-甲基-5-硝基-1H-苯并咪唑-2-酮(33g,88%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:194.1[M+H]$^+$。

[3167] 步骤3.3-(5-氨基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3168] 

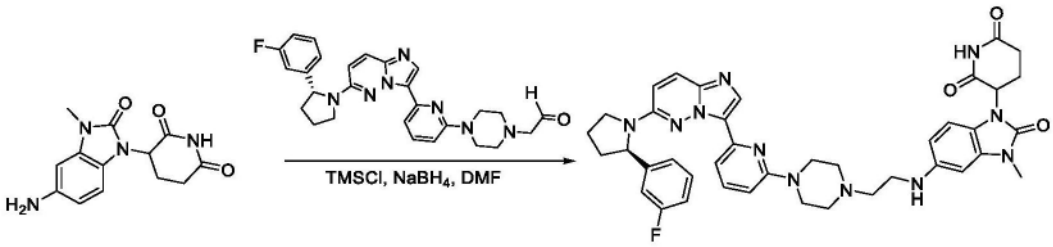

[3169] 在0℃下向NaH(48mg,1.20mmol)在DMF(5mL)中的悬浮液中添加1-甲基-6-硝基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(193mg,999.18umol)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时,然后逐滴添加3-溴哌啶-2,6-二酮(383.70mg,2.00mmol)的DMF(5mL)溶液。在完成添加后,将反应混合物在80℃下搅拌2小时。将反应冷却至室温,然后将反应浓缩,将所得残留物通过制备型HPLC纯化,得到呈黑色固体的3-(5-氨基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,26%产率)。MS(ESI)m/z:305.3[M+H]$^+$。

[3170] 步骤4.3-(5-氨基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3171] 


[3172] 在室温下向3-(5-氨基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,262.93umol)在MeOH(10mL)和THF(10mL)中的溶液中添加Pd/C(20mg)。在氢气气氛下将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后将反应过滤,将滤液浓缩,得到呈棕色固体的粗3-(5-氨基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(70mg,97%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:275.3[M+H]$^+$。

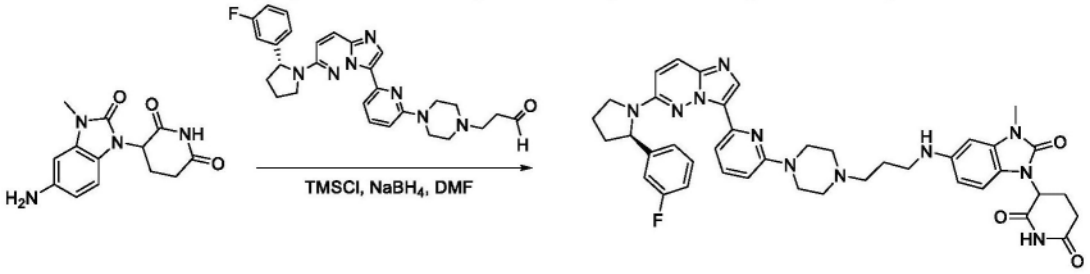
[3173] 步骤5.3-(5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3174] 


[3175] 向(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙醛(57mg,0.12mmol)的DMF(3ml)溶液中添加3-(5-氨基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(31mg,0.11mmol)、TMSCl(39mg,0.36mmol)和$NaBH_4$(9mg,0.24mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌48小时。将反应浓缩后,将所得残留物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的3-(5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(7mg,8%产率)。MS(ESI)m/z:744.8[M+H]$^+$。

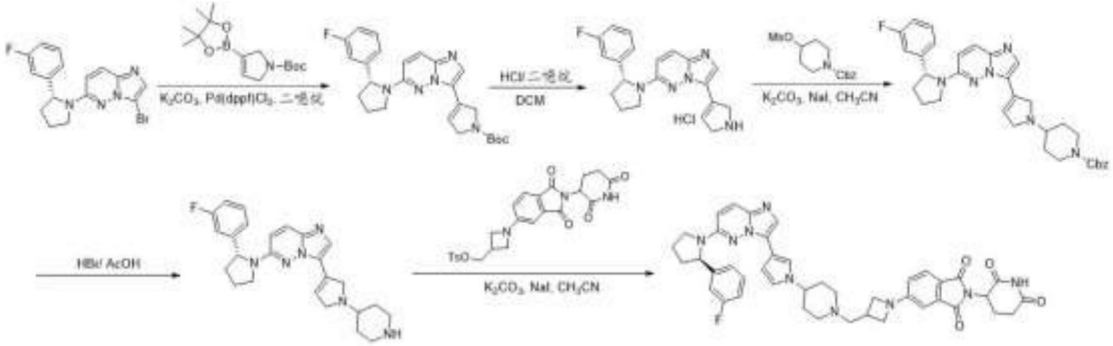
[3176] 实施例272:3-(5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-

b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-221)

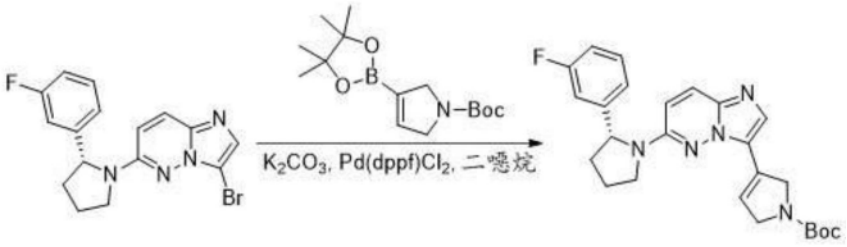
[3177] 


[3178] 在0℃下向(R)-3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙醛(132.92mg,266.06umol)和3-(5-氨基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(82mg,298.97umol)的DMF(10mL)溶液中添加TMSCl(86.20mg,798.17umol)和$NaBH_4$(20.22mg,532.11umol)。将反应混合物在0℃下搅拌1.5小时,然后将反应加热至室温并搅拌16小时。浓缩,然后将混合物通过制备型HPLC纯化,得到粗产物,将其通过制备型TLC(DMC/MeOH=10:1)进一步纯化,得到呈白色固体的3-(5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(17mg,8%产率)。MS(ESI)m/z:759.0$[M+H]^+$。

[3179] 实施例273:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(3-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-222)

[3180] 

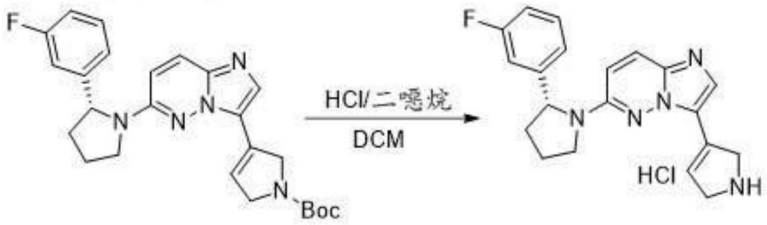

[3181] 步骤1.(R)-3-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯的合成

[3182] 


[3183] 在$N_2$下在室温下向(R)-3-溴-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(360mg,996.65umol)和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2,5-二氢吡咯-1-甲酸叔丁酯(294.19mg,996.65umol)在二噁烷(10mL)和$H_2O$(5mL)中的溶液中添加$K_2CO_3$(275.07mg,1.99mmol)和$Pd(dppf)Cl_2$(72.85mg,99.66umol)。将反应混合物在100℃下

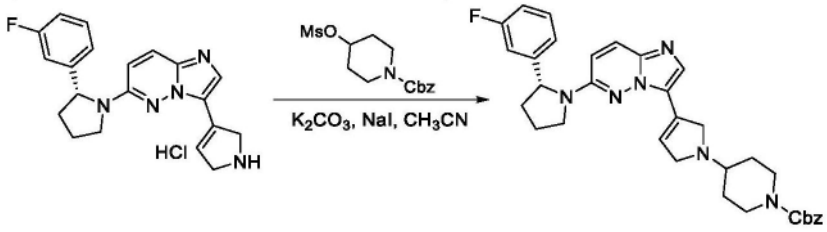
搅拌4小时,然后将反应浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=30:1)纯化,得到呈黑色固体的(R)-3-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(440mg,98%产率)。MS(ESI)m/z:451.0[M+H]$^+$。

[3184] 步骤2.(R)-3-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐的合成

[3185] 

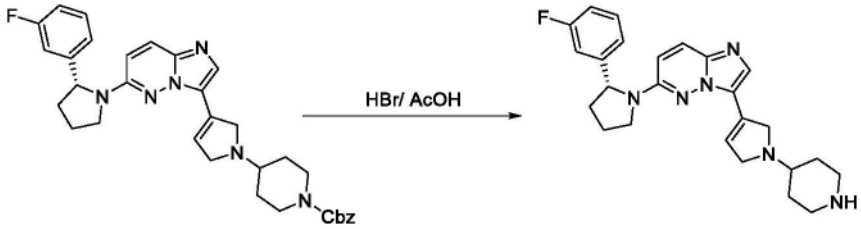

[3186] 在室温下向(R)-3-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(450mg,1.00mmol)的DCM(5mL)溶液中添加HCl/二噁烷(4mL)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后将其浓缩,得到呈固体(HCl盐)的粗(R)-3-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐(350mg,100%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:350.6[M+H]$^+$。

[3187] 步骤3.(R)-4-(3-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯的合成

[3188] 


[3189] 向3-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪(600mg,1.72mmol)和4-甲基磺酰基氧基哌啶-1-甲酸苄酯(2.15g,6.87mmol)在$CH_3CN$(20mL)和DMF(20mL)中的溶液中添加NaI(514.79mg,3.43mmol)和$K_2CO_3$(1.42g,10.30mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16小时,然后将其浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20:1)纯化,得到(R)-4-(3-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(230mg,24%产率)。MS(ESI)m/z:567.9[M+H]$^+$。

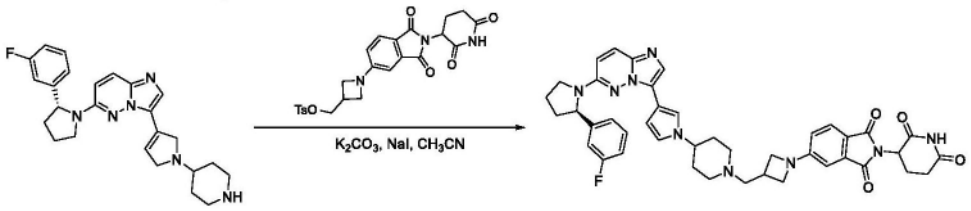
[3190] 步骤4.(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(1-(哌啶-4-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成

[3191] 


[3192] 在室温下向(R)-4-(3-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(200mg,352.94umol)的AcOH(10mL)溶液中添加HBr(5mL)。将反应混合物在50℃下搅拌16小时,然后将反应浓缩。将所得残留物用水稀

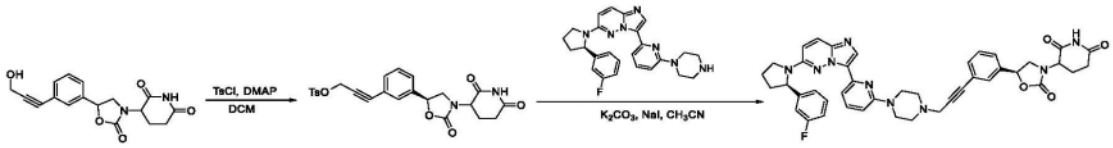
释并用$NaHCO_3$水溶液将pH值调节至9。将所得水性混合物用DCM(2x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 20mL)洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩。将所得残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10:1)纯化,得到呈白色固体的(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(1-(哌啶-4-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(120mg,79%产率)。MS(ESI)m/z:433.6$[M+H]^+$。

[3193] 步骤5.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(3-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

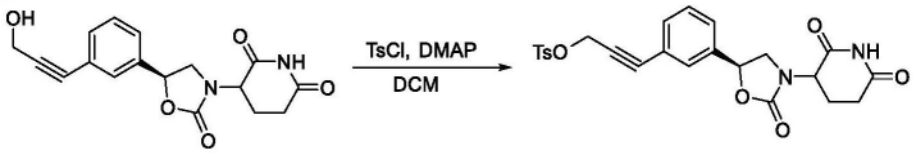
[3194] 


[3195] 在室温下向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(1-(哌啶-4-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(60mg,138.72umol)和(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(69.01mg,138.72umol)的$CH_3CN$(10mL)溶液中添加NaI(41.58mg,277.43umol)和$K_2CO_3$(114.86mg,832.30umol)。将混合物在95℃下搅拌16小时,然后将反应浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=10:1)纯化,得到粗产物,然后通过制备型TLC(DCM/MeOH=20:1)再次纯化,得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(3-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(17mg,16%产率)。MS(ESI)m/z:757.0$[M+H]^+$。

[3196] 实施例274:3-((S)-5-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(TR-223)

[3197] 

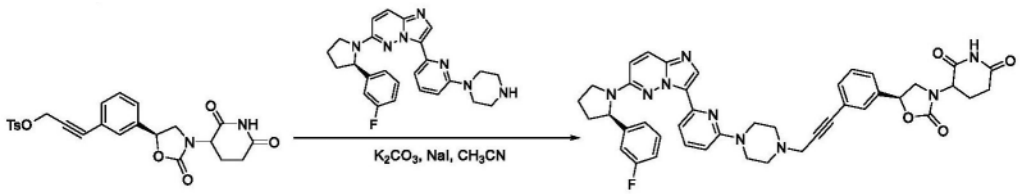

[3198] 步骤1.3-(3-((5S)-3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代噁唑烷-5-基)苯基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯的合成

[3199] 


[3200] 向3-((S)-5-(3-(3-羟基丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,0.1mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中添加TsCl(36mg,0.18mmol)和DMAP(21.9mg,0.2mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时,然后将反应用水(20mL)猝灭并用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱法(MeOH/DCM=1:10)纯化,得到呈黄色固体的3-(3-((5S)-3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧

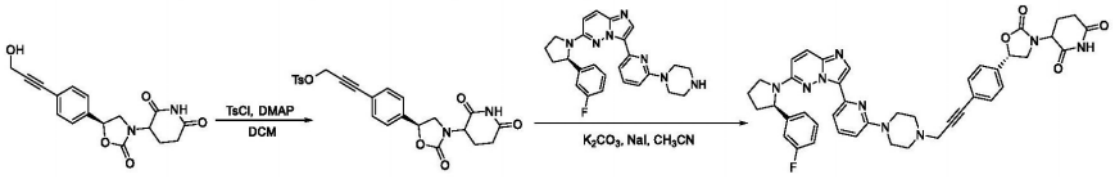
代噁唑烷-5-基)苯基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯(22mg,70%产率)。MS(ESI)m/z:348.3[M+H]$^+$。

[3201] 步骤2.3-((S)-5-(3-(3-(4-(6-(6-((S)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮的合成

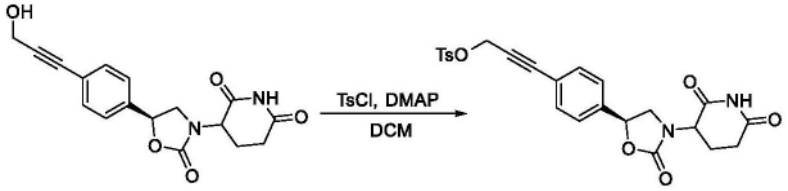
[3202] 


[3203] 向3-(3-((5S)-3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代噁唑烷-5-基)苯基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯(22mg,0.06mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(26mg,0.06mmol)的乙腈(2mL)溶液中添加碳酸钾(13mg,0.12mmol)和碘化钠(8mg,0.2mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2小时,然后将反应浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的3-((S)-5-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(25mg,38%产率)。MS(ESI)m/z:754.8[M+H]$^+$。

[3204] 实施例275:3-((S)-5-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(TR-224)

[3205] 

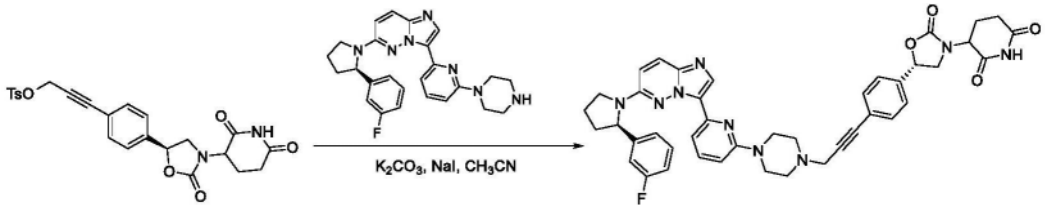

[3206] 步骤1.3-(4-((5S)-3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代噁唑烷-5-基)苯基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯的合成

[3207] 


[3208] 在室温下向3-((S)-5-(4-(3-羟基丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(40mg,0.12mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中添加TsCl(68mg,0.35mmol)和DMAP(76mg,0.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时,然后将反应用水(20mL)猝灭并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱法(MeOH/DCM=1:10)纯化,得到呈黄色固体的3-(4-((5S)-3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代噁唑烷-5-基)苯基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯(30mg,71%产率)。MS(ESI)m/z:483.3[M+H]$^+$。

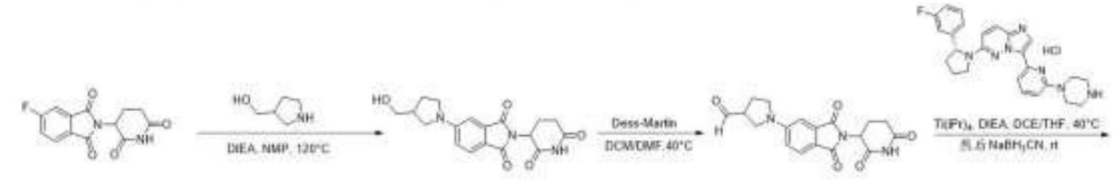
[3209] 步骤2.3-((S)-5-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,

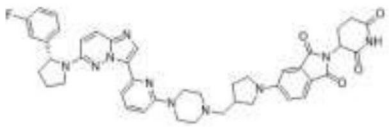
2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3210] 

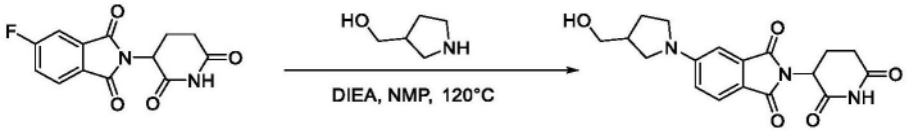

[3211] 向3-(4-((5S)-3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代噁唑烷-5-基)苯基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯(30mg,0.08mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(27mg,0.08mmol)的乙腈(3mL)溶液中添加碳酸钾(17mg,0.16mmol)和碘化钠(9mg,0.08mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2小时,然后将其浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的3-((S)-5-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(17mg,36%产率)。MS(ESI)m/z:754.8$[M+H]^+$。

[3212] 实施例276:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-225)

[3213] 

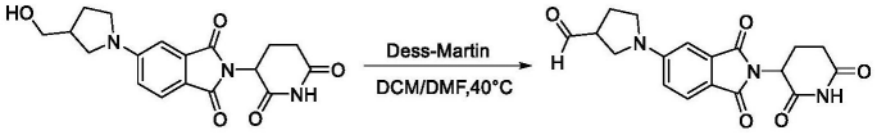



[3214] 步骤1.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[3215] 

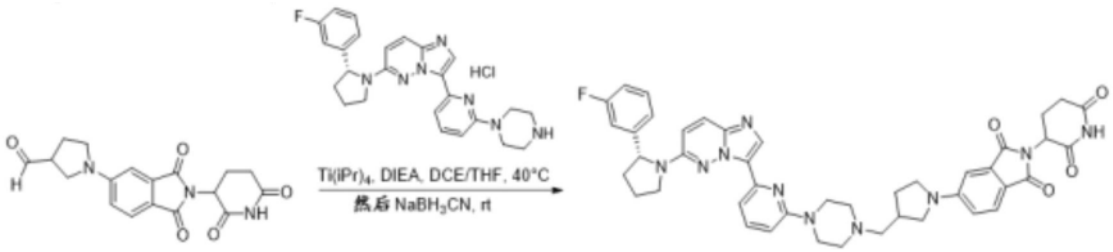

[3216] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(100mg,0.362mmol)、吡咯烷-3-基甲醇(55mg,0.543mmol)和DIEA(234mg,1.81mmol)的NMP(5mL)溶液在120℃下搅拌半小时。将反应冷却至室温,然后将所得溶液用EtOAc(100mL)稀释,用盐水洗涤两次,用硫酸钠干燥并浓缩,得到呈无色油的粗2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(140mg,108%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:358.5$[M+H]^+$。

[3217] 步骤2.1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛的合成

[3218] 

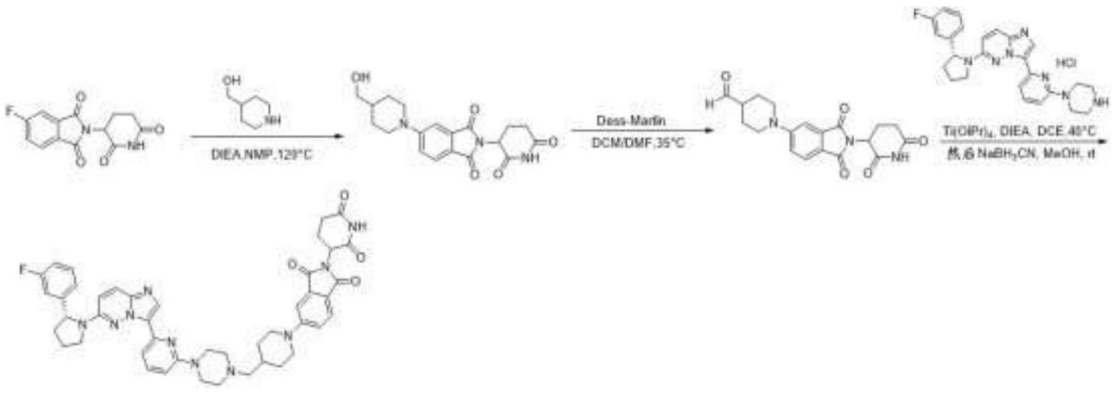

[3219] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(140mg,0.39mmol)和Dess-Martin氧化剂(826mg,1.95mmol)在DCM(5mL)和DMF(2mL)中的混合物在40℃下搅拌20分钟。将反应冷却至室温,然后将反应混合物用盐水(100mL)和EtOAc(100mL)稀释。将有机相用盐水洗涤两次,用硫酸钠干燥,并浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=15:1)纯化,得到呈黄色固体的1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛(80mg,58%产率)。MS(ESI)m/z:356.7[M+H]$^+$。

[3220] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

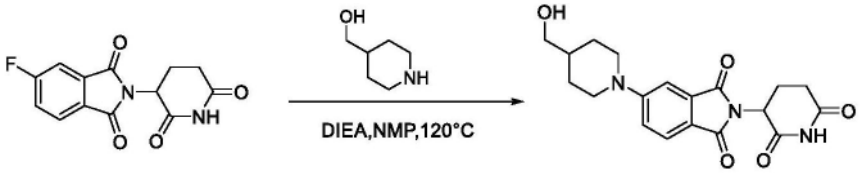
[3221] 


[3222] 向1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛(80mg,0.225mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐(107mg,0.225mmol)在DCE(3ml)和THF(3mL)中的溶液中添加DIEA(30mg,0.225mmol)和钛酸四异丙酯(639mg,2.25mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌0.5小时,然后添加氰基硼氢化钠(140mg,2.25mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时,然后将反应混合物用DCM/MeOH(10:1,150mL)和饱和$NaHCO_3$(20ml)水溶液稀释。搅拌5分钟,然后将混合物通过硅藻土过滤。将滤液用盐水洗涤两次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(9.6mg,6%产率)。MS(ESI)m/z:784.0[M+H]$^+$。

[3223] 实施例277:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-226)

[3224] 

[3225] 步骤1.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[3226] 

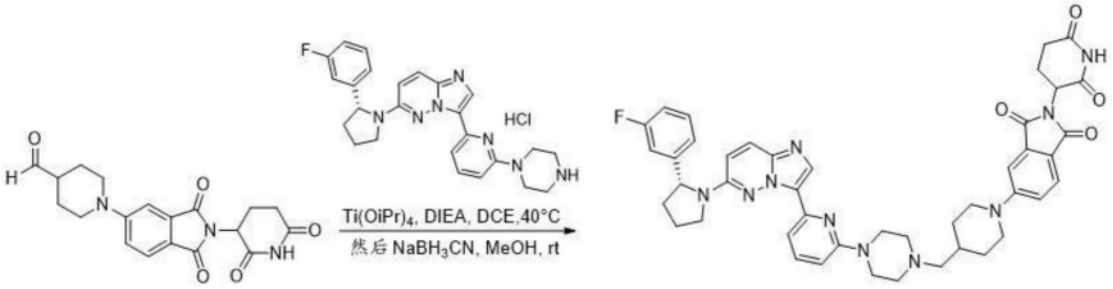

[3227] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(130mg,0.471mmol)、哌啶-4-基甲醇(81mg,0.706mmol)和DIEA(303mg,2.355mmol)的NMP(5ml)溶液在120℃下搅拌0.5小时。将反应冷却至室温,然后将所得溶液用EtOAc(100mL)稀释,用盐水洗涤两次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈无色油的粗产物2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(200mg,114%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:372.5[M+H]$^+$。

[3228] 步骤2.1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛的合成

[3229] 


[3230] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(200mg,0.539mmol)和Dess-Martin氧化剂(1.14mg,2.69mmol)在DCM(5ml)和DMF(2ml)中的混合物在40℃下搅拌20分钟。将反应冷却至室温,然后将反应混合物用盐水(100mL)和EtOAc(100mL)稀释。将有机相用盐水洗涤两次,干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=15:1)纯化,得到呈黄色固体的1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛(50mg,25%产率)。MS(ESI)m/z:370.5[M+H]$^+$。

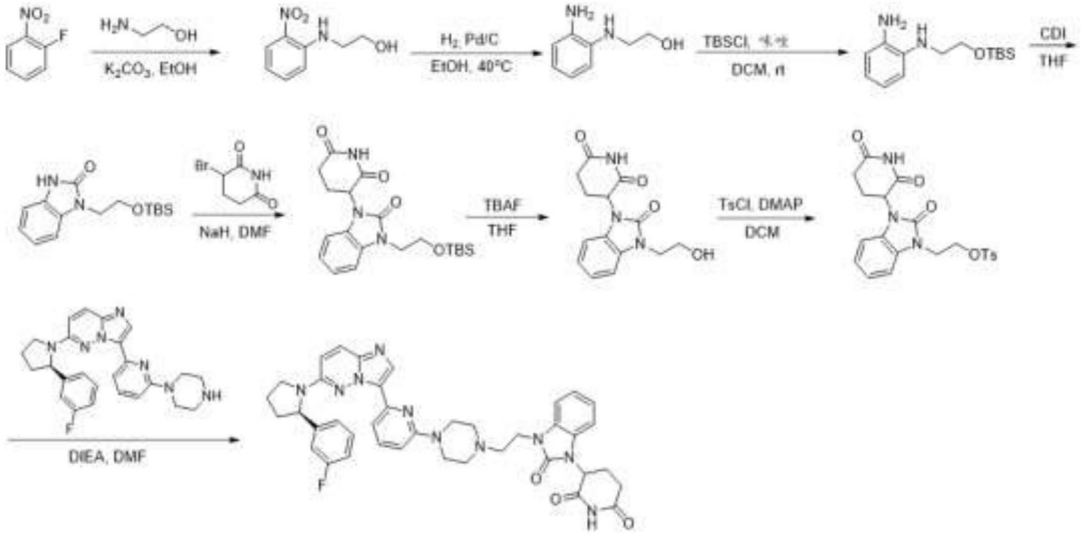
[3231] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[3232] 

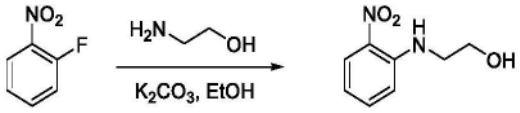

[3233] 向1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醛(50mg,0.135mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐(51mg,0.135mmol)的DCE(6mL)溶液中添加DIEA(18mg,0.135mmol)和钛酸四异丙酯(383mg,1.35mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌0.5小时,然后添加氰基硼氢化钠(140mg,2.25mmol)和MeOH(3ml)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然

后将反应混合物用DCM/MeOH(10:1,150mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(20ml)稀释。搅拌5分钟,然后将混合物通过硅藻土过滤。将滤液用盐水洗涤两次。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(8.6mg,8%产率)。MS(ESI)m/z:798.0$[M+H]^+$。

[3234] 实施例278:3-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-227)

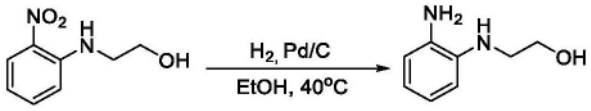
[3235] 


[3236] 步骤1.2-((2-硝基苯基)氨基)乙-1-醇的合成

[3237] 


[3238] 向1-氟-2-硝基苯(10g,70.9mmol)的EtOH(80mL)溶液中添加$K_2CO_3$(11.7g,85.04mmol)和2-氨基乙-1-醇(13.0g,212.6mmol)。将反应回流搅拌12小时。将反应冷却至室温,然后添加水和乙酸乙酯。将有机相分离,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得粗产物用EtOAc/石油醚(20mL,10:1)研磨,得到呈黄色固体的2-((2-硝基苯基)氨基)乙-1-醇(11g,85%产率)。MS(ESI)m/z:183.4$[M+H]^+$。

[3239] 步骤2.2-((2-氨基苯基)氨基)乙-1-醇的合成

[3240] 

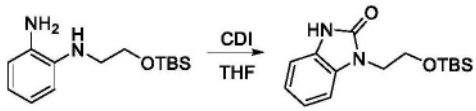

[3241] 向2-((2-硝基苯基)氨基)乙-1-醇(7.0g,38.5mmol)的EtOH(30mL)溶液中添加10% Pd/C(0.5g)。在氢气气氛下将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过硅藻土杯过滤,然后将滤液浓缩,得到粗2-((2-氨基苯基)氨基)乙-1-醇(5.9g,99%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:153.3$[M+H]^+$。

[3242] 步骤3.$N^1$-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯-1,2-二胺的合成

[3243] 

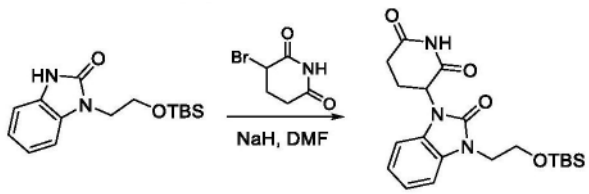

[3244] 向2-((2-氨基苯基)氨基)乙-1-醇(1.0g,6.58mmol)的DCM(20mL)溶液中添加咪唑(671mg,9.87mmol)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯(1.19g,7.89mmol)。将混合物在室温下搅拌15小时,然后将反应用水猝灭并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层用水洗涤两次,用饱和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残留物用石油醚/EtOAc(20mL/2mL)研磨,得到呈苍白固体的$N^1$-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯-1,2-二胺(1.1g,63%产率)。MS(ESI)m/z:268.0$[M+H]^+$。

[3245] 步骤4.1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮的合成

[3246] 

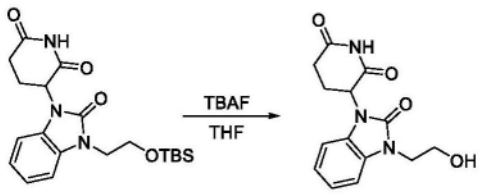

[3247] 在$N_2$下向$N^1$-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯-1,2-二胺(1.7g,6.39mmol)的THF(25mL)溶液中添加N,N'-羰基二咪唑(2.07g,12.78mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时,然后在真空下去除溶剂。将所得残留物从甲醇和正己烷中重结晶,得到呈白色固体的1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(1.4g,75%产率)。MS(ESI)m/z:293.3$[M+H]^+$。

[3248] 步骤5.3-(3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3249] 

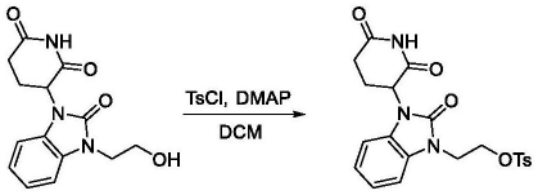

[3250] 在$N_2$下在0℃下向搅拌的1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(458mg,1.57mmol)的DMF(2mL)溶液中添加NaH(69.08mg,60%w/w分散在矿物油中,1.73mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌20分钟,然后在0℃下逐滴添加3-溴哌啶-2,6-二酮(150mg,0.79mmol)的DMF(0.5mL)溶液。将所得混合物在室温下搅拌另外3小时,然后将反应用AcOH(0.5mL)猝灭并减压浓缩。将残留物通过硅胶色谱柱(石油醚/EtOAc=4:1)纯化,得到呈白色固体的3-(3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(132mg,21%产率)。MS(ESI)m/z:404.9$[M+H]^+$。

[3251] 步骤6.3-(3-(2-羟乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3252] 

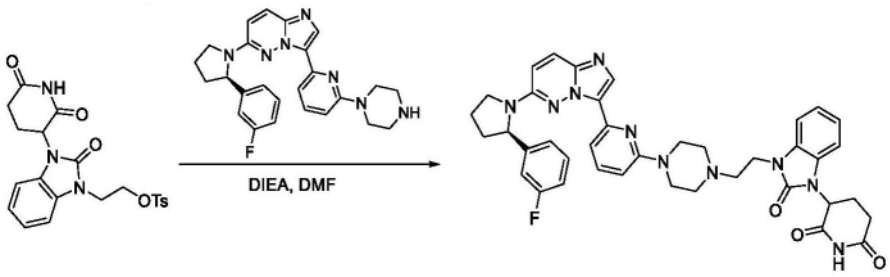
[3253] 向3-(3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(130mg,0.32mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中添加四正丁基氟化铵(168.71mg,0.65mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。去除溶剂,然后将所得残留物通过硅胶色谱柱(已烷/EtOAc=1:1)纯化,得到呈白色固体的3-(3-(2-羟乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(83mg,90%产率)。MS(ESI)m/z:290.3[M+H]$^+$。

[3254] 步骤7.2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[3255] 

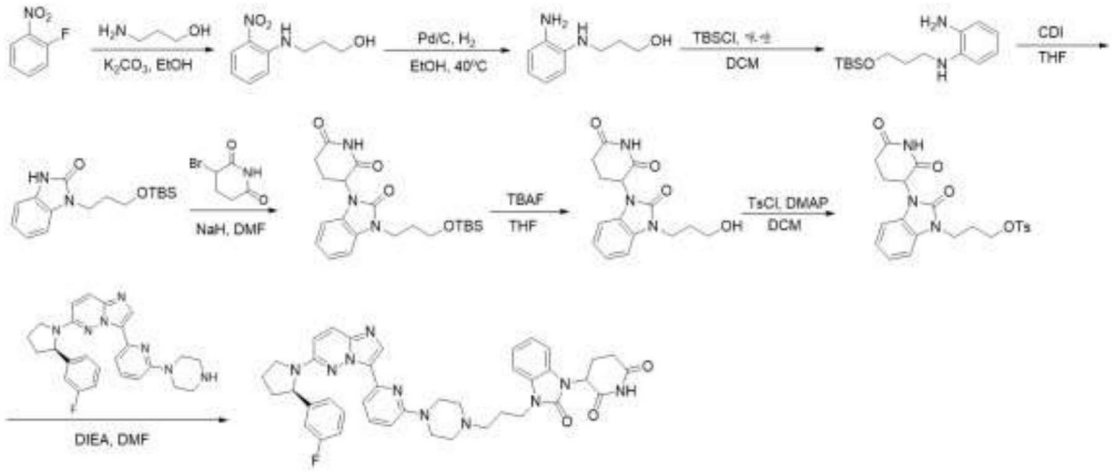

[3256] 在0℃下向3-(3-(2-羟乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(83mg,0.29mmol)在干燥$CH_2Cl_2$(5mL)中的溶液中添加对甲苯磺酰氯(82.1mg,0.43mmol)、4-二甲基氨基吡啶(12mg,0.1mmol)和$Et_3N$(279mL,2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时。然后将反应用水猝灭,并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过制备型TLC(石油醚/EtOAc=2:1)纯化,得到呈白色固体的2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯(60mg,47%产率)。MS(ESI)m/z:444.5[M+H]$^+$。

[3257] 步骤8.3-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

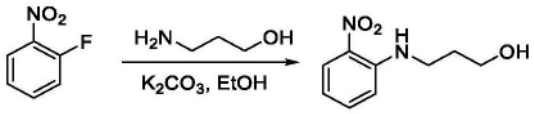
[3258] 


[3259] 向2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯(60mg,0.14mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(67mg,0.14mmol)的DMF(2mL)溶液中添加DIEA(89.6mg,0.70mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌12小时。将反应冷却至室温,然后将溶液用水猝灭并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的3-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(17mg,17%产率)。MS(ESI)m/z:715.9[M+H]$^+$。

[3260] 实施例279:3-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-228)

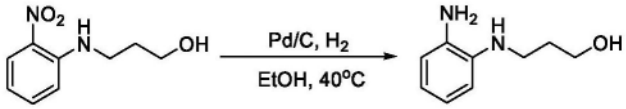
[3261] 


[3262] 步骤1.3-((2-硝基苯基)氨基)丙-1-醇的合成

[3263] 

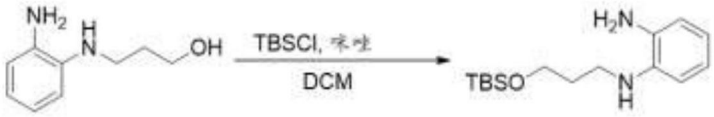

[3264] 向1-氟-2-硝基苯(10g,70.87mmol)的EtOH(80mL)溶液中添加$K_2CO_3$(11.7g,85.04mmol)和3-氨基丙-1-醇(15.9g,212.6mmol)。将反应回流搅拌12小时,然后将反应冷却至室温,用水猝灭,并用乙酸乙酯稀释。将有机相分离,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得粗产物用EtOAc/石油醚(20mL,10:1)研磨,得到呈黄色固体的3-((2-硝基苯基)氨基)丙-1-醇(11.1g,80%产率)。MS(ESI)m/z:197.3$[M+H]^+$。

[3265] 步骤2.3-((2-氨基苯基)氨基)丙-1-醇的合成

[3266] 

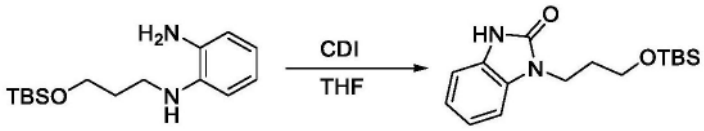

[3267] 向3-((2-硝基苯基)氨基)丙-1-醇(7.0g,38.5mmol)的EtOH(30mL)溶液中添加10% Pd/C(1.0g)。在氢气气氛下将反应混合物在室温下搅拌过夜。将催化剂通过硅藻土杯过滤掉,然后将滤液浓缩,得到粗3-((2-氨基苯基)氨基)丙-1-醇(8.82g,99%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:168.3$[M+H]^+$。

[3268] 步骤3.$N^1$-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯-1,2-二胺的合成

[3269] 

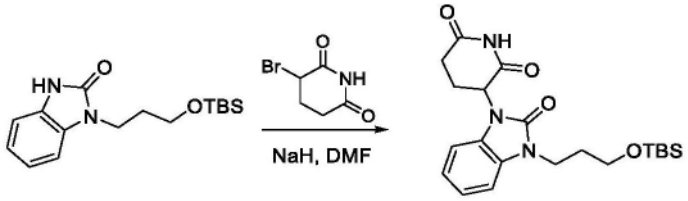

[3270] 向3-((2-氨基苯基)氨基)丙-1-醇(3.0g,18.07mmol)的DCM(25mL)溶液中添加咪唑(1.85g,27.1mmol)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯(3.27g,21.68mmol)。将混合物在室温下搅拌15小时,然后将反应用水猝灭并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层用水洗涤两次并用饱和盐水水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残留物用石油醚/EtOAc(40mL/5mL)研磨,得到呈苍白固体的$N^1$-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯-1,2-二胺(5.6g,74%产率)。MS(ESI)m/z:282.0$[M+H]^+$。

[3271] 步骤4.1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮的合成

[3272] 

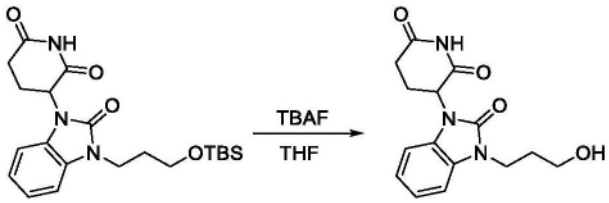

[3273] 在$N_2$下向$N^1$-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯-1,2-二胺(5.6g,18.4mmol)的THF(50mL)溶液中添加N,N'-羰基二咪唑(5.97g,36.86mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时,在此时在真空下去除溶剂。将所得残留物从甲醇和正己烷中重结晶,得到呈白色固体的1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(5g,88%产率)。MS(ESI)m/z:308.0$[M+H]^+$。

[3274] 步骤5.3-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3275] 

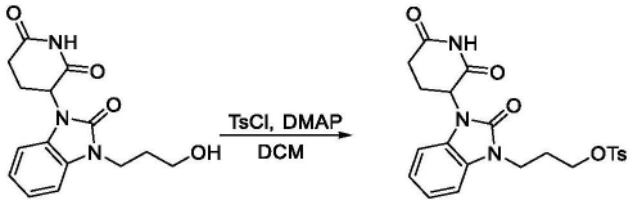

[3276] 在$N_2$下在0℃下向搅拌的1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(465mg,1.57mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加NaH(69.08mg,60%w/w分散在矿物油,1.73mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌20分钟,然后在0℃下逐滴添加3-溴哌啶-2,6-二酮(150mg,0.79mmol)的DMF(0.5mL)溶液。在室温下将所得混合物搅拌另外3小时,然后将反应用AcOH(0.5mL)猝灭并减压浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱柱(石油醚/EtOAc=4:1)纯化,得到呈白色固体的3-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(150.5mg,23%产率)。MS(ESI)m/z:418.9$[M+H]^+$。

[3277] 步骤6.3-(3-(3-羟丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3278] 

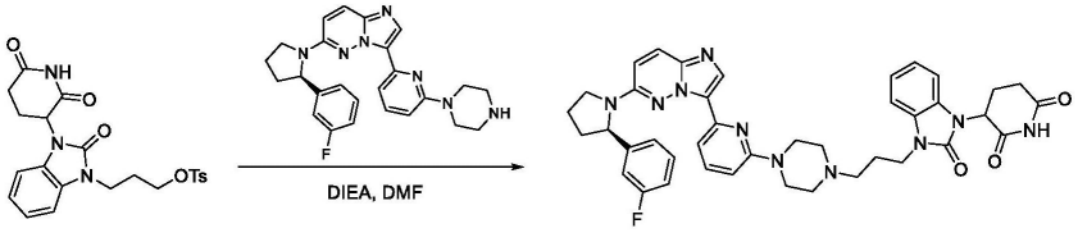

[3279] 向3-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(300mg,0.74mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中添加四正丁基氟化铵(384.5mg,1.47mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。去除溶剂,然后将所得残留物通过硅胶色谱柱(已烷/EtOAc=1:1)纯化,得到呈白色固体的3-(3-(3-羟丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(83mg,90%产率)。MS(ESI)m/z:304.4$[M+H]^+$。

[3280] 步骤7.3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[3281] 

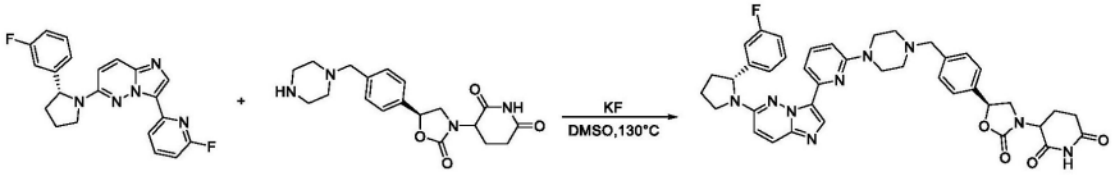

[3282] 在0℃下向3-(3-(3-羟丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(220mg,0.66mmol)在干燥$CH_2Cl_2$(5mL)中的溶液中添加对甲苯磺酰氯(188mg,0.99mmol)、4-二甲基氨基吡啶(12mg,0.1mmol)和$Et_3N$(279mL,2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时,然后将反应用水猝灭,并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过制备型TLC(石油醚/EtOAc=2:1)纯化,得到呈白色固体的3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(150mg,50%产率)。MS(ESI)m/z:458.5$[M+H]^+$。

[3283] 步骤8.3-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3284] 


[3285] 向3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(70mg,0.16mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(76.6mg,0.16mmol)的DMF(2mL)溶液中添加DIEA(89.6mg,0.70mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌12小时。将反应冷却至室温,然后将反应用水猝灭并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的3-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(22mg,17%产率)。MS(ESI)m/z:729.9$[M+H]^+$。

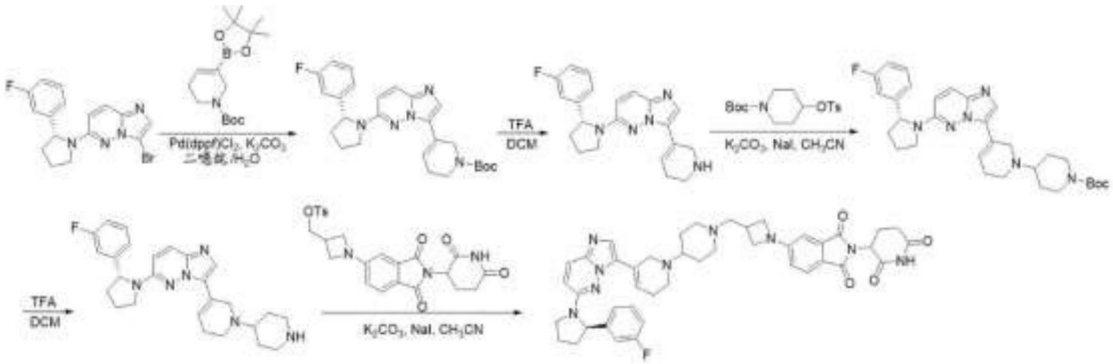
[3286] 实施例280:3-((S)-5-(4-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(TR-229)

[3287] 

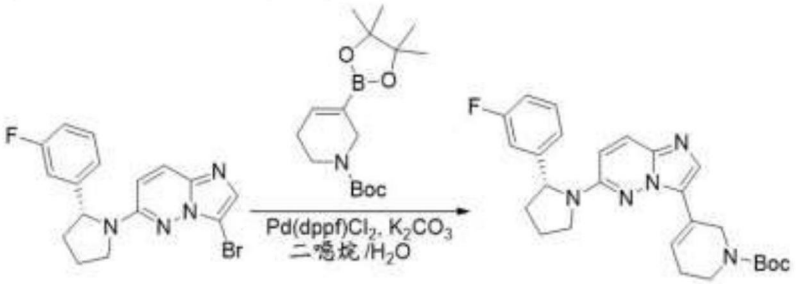

[3288] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐(40mg,0.041mmol)和3-((S)-2-氧代-5-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(15.2mg,0.041mmol)的DMSO(4mL)溶液中添加KF(24mg,0.41mmol)。将反应混合物在130℃下搅拌过夜。将反应冷却至室温,然后将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液

(100mL)猝灭并用EtOAc(100mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH＝10:1)纯化,得到呈白色固体的3-((S)-5-(4-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(4mg,13%产率)。MS(ESI)m/z:731.0[M+H]$^+$。

[3289] 实施例281:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(5-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-230)

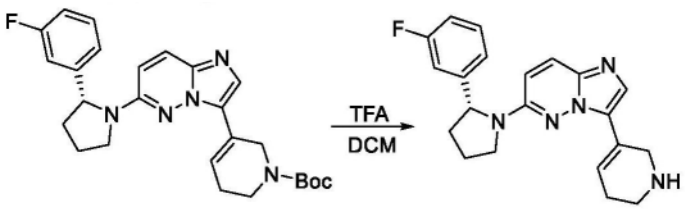
[3290] 


[3291] 步骤1.(R)-5-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的合成

[3292] 

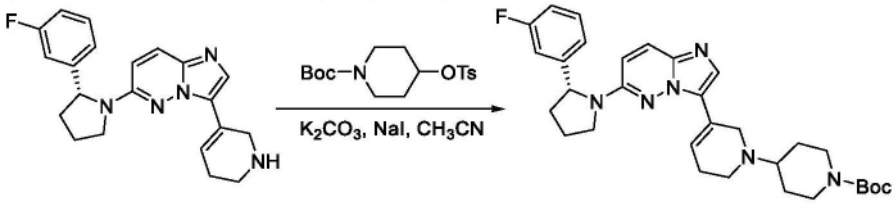

[3293] 在室温下向(R)-3-溴-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(1.5g,4.1mmol)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1.44g,4.5mmol)在1,4-二噁烷(20mL)和$H_2O$(5mL)中的溶液中添加碳酸钾(1.14g,8.2mmol)和Pd(dppf)$Cl_2$(306mg,0.41mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4小时。将所得黑色混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用饱和盐水水溶液(3x 50mL)洗涤。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过硅胶快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝1:4)纯化,得到呈黄色油的(R)-5-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1.5g,78%产率)。MS(ESI)m/z:464.2[M+H]$^+$。

[3294] 步骤2.(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成

[3295] 

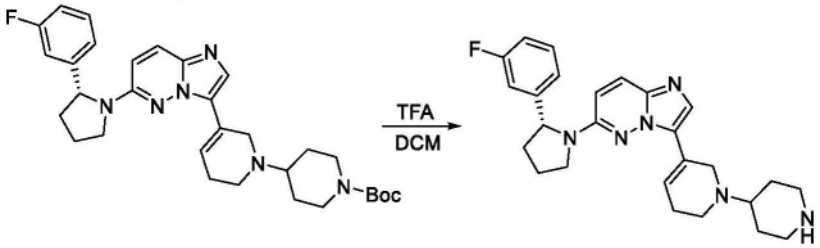
[3296] 在0℃下向(R)-5-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1.5g,3.2mmol)的DCM(15mL)溶液中添加TFA(3mL)。将反应混合物在室温下搅拌3小时,然后在真空下去除溶剂。将所得残留物用乙醚洗涤,得到呈黄色固体的(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(1.0g,88%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:364.2[M+H]$^+$。

[3297] 步骤3.(R)-4-(5-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[3298] 

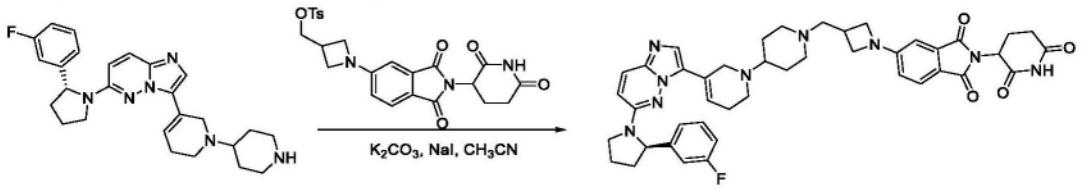

[3299] 在室温下向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(350mg,0.96mmol)和4-(甲苯磺酰基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1024mg,2.88mmol)的乙腈(10mL)溶液中添加碳酸钾(398mg,3.56mmol)和碘化钠(144mg,0.96mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌2小时,然后将反应浓缩。将所得残留物通过硅胶快速色谱法(MeOH/DCM=1:10)纯化,得到呈黄色固体的(R)-4-(5-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(260mg,49%产率)。MS(ESI)m/z:547.8[M+H]$^+$。

[3300] 步骤4.(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(1-(哌啶-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成

[3301] 

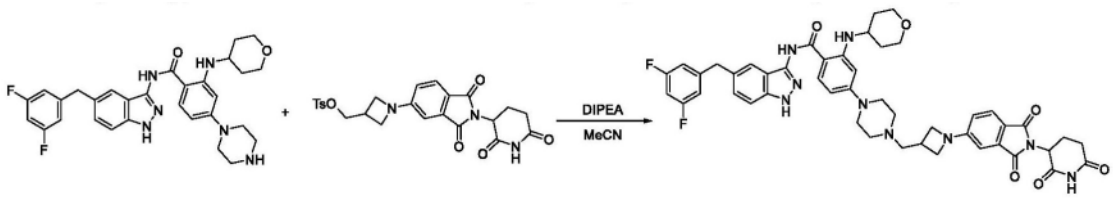

[3302] 在0℃下向(R)-4-(5-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(260mg,0.47mmol)的DCM(5mL)溶液中添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后在真空下去除溶剂。将所得残留物用乙醚洗涤,得到呈黄色固体的(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(1-(哌啶-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(160mg,75%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:447.8[M+H]$^+$。

[3303] 步骤5.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(5-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[3304] 

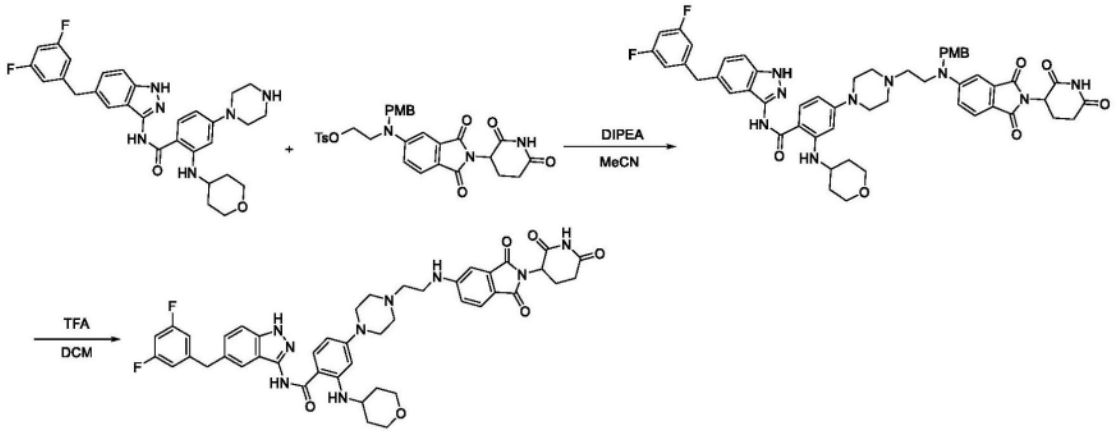

[3305] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(1-(哌啶-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(92mg,0.2mmol)和(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(105mg,0.24mmol)的乙腈(5ml)溶液中添加碳酸钾(75mg,0.6mmol)和碘化钠(26mg,0.2mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2小时,然后将反应浓缩,将所得残留物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=10:1)纯化,得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(5-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(3.7mg,1%产率)。MS(ESI)m/z:772.1[M+H]$^+$。

[3306] 实施例282:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-231)

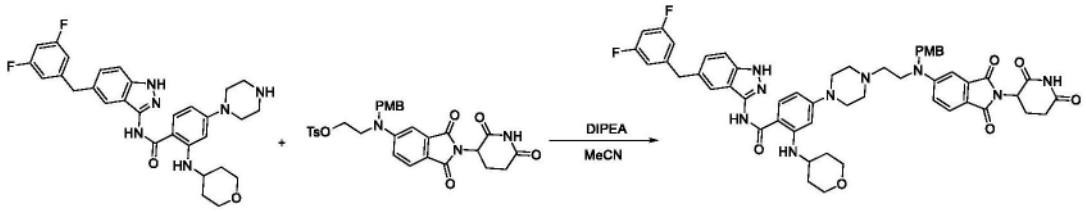
[3307] 


[3308] 向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(15mg,27.44umol)和(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(16.38mg,32.93umol)的MeCN(5mL)溶液中添加DIPEA(21.28mg,164.65umol)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时,然后在真空下去除溶剂。将所得残留物通过制备型TLC纯化,得到呈黄色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(9.5mg,39%产率)。MS(ESI)m/z:873.1[M+H]$^+$。

[3309] 实施例283:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-232)

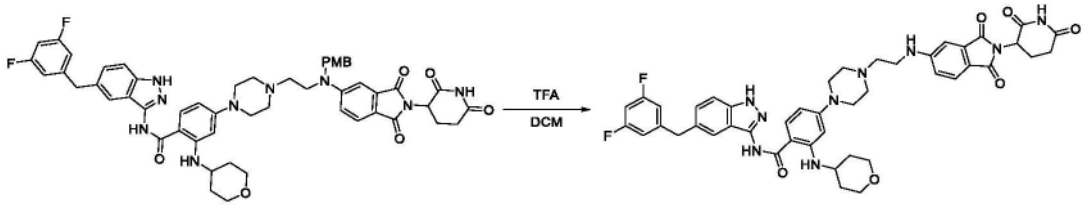
[3310] 


[3311] 步骤1.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)(4-甲氧基苄基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[3312] 


[3313] 向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(80mg,146.36umol)和2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)(4-甲氧基苄基)氨基)乙基4-甲基苯磺酸酯(103.91mg,175.63umol)的MeCN(5mL)溶液在添加DIPEA(113.49mg,878.14umol)。将反应混合物在90℃下搅拌24小时,然后在真空下去除溶剂。将所得残留物通过制备型TLC纯化,得到呈黄色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)(4-甲氧基苄基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(80mg,57%产率)。MS(ESI)m/z:967.2[M+H]$^+$。

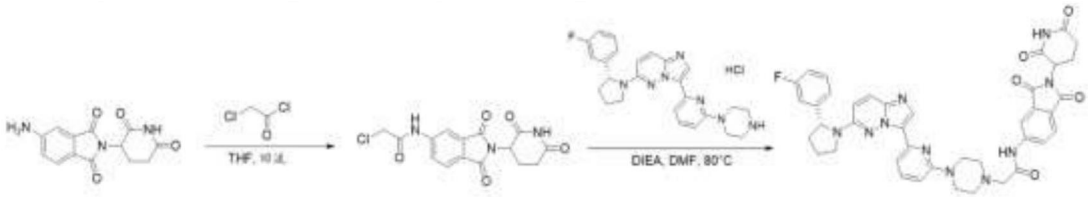
[3314] 步骤2.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[3315] 

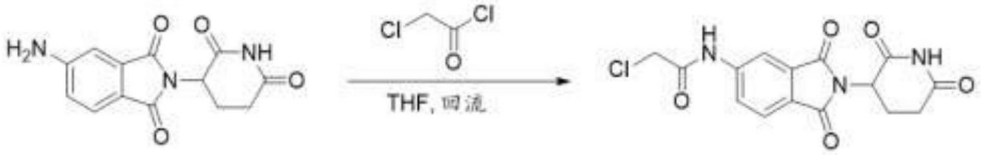

[3316] 向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)(4-甲氧基苄基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(30mg,31.05umol)的DCM(2mL)溶液中添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后将反应浓缩。将所得残留物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰

胺(5mg,17%产率)。MS(ESI)m/z:847.1[M+H]$^+$。

[3317] 实施例284:N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-233)

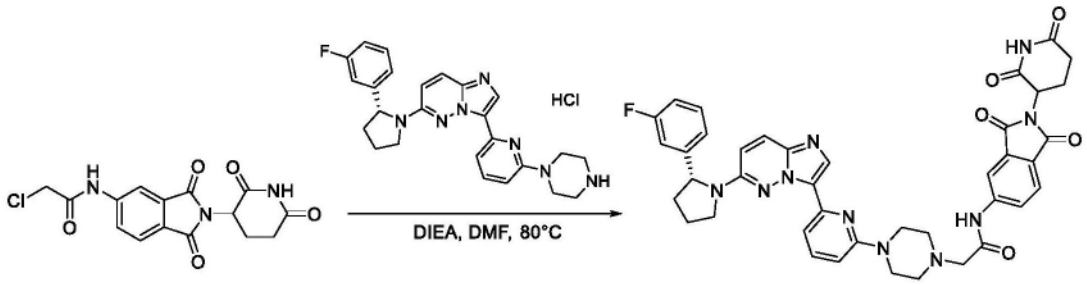
[3318] 


[3319] 步骤1.2-氯-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)乙酰胺的合成

[3320] 

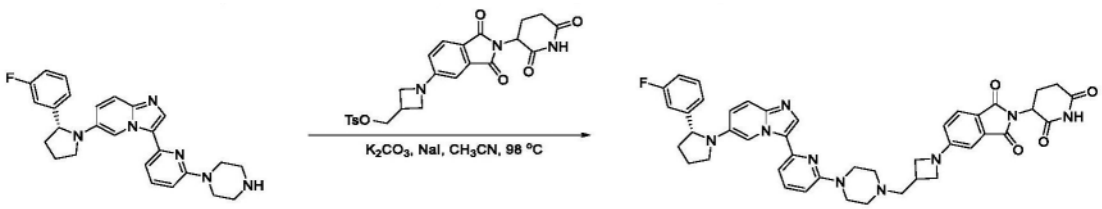

[3321] 将5-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(40mg,0.146mmol)和2-氯乙酰基氯(82mg,0.732mmol)在THF(5mL)中的混合物在70℃下搅拌1小时。在反应完全后,将反应混合物浓缩。将所得残留物用石油醚研磨,过滤并干燥,得到呈白色固体的2-氯-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)乙酰胺(55mg,107%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:350.4[M+H]$^+$。

[3322] 步骤2.N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺的合成

[3323] 

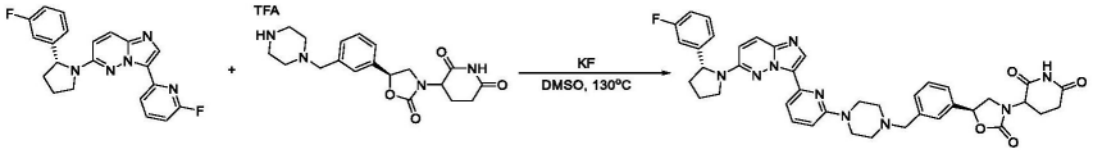

[3324] 将2-氯-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)乙酰胺(55mg,0.157mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐(75mg,0.157mmol)和DIEA(101mg,0.785mmol)的DMF(5mL)溶液在80℃下搅拌1小时。在反应完全后,将反应溶液用EtOAc(200mL)稀释,用盐水洗涤两次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10:1)纯化,得到呈白色固体的N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(15.5mg,13%产率)。MS(ESI)m/z:757.9[M+H]$^+$。

[3325] 实施例285:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-234)

[3326] 

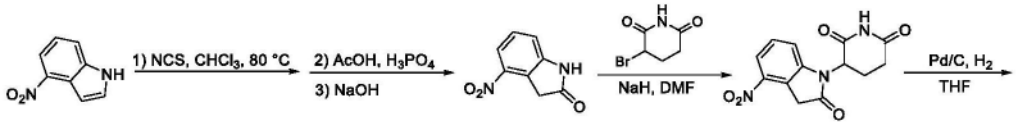

[3327] 在$N_2$下在室温下向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶(22mg,4.98umol)和(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(24.8mg,5.0umol)的$CH_3CN$(4mL)溶液中添加NaI(15mg,10.0umol)和$K_2CO_3$(28mg,20.00umol)。将反应混合物在98℃下搅拌16小时,然后在真空下去除溶剂。将所得残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=20:1)纯化,得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(19mg,50%产率)。MS(ESI)m/z:769.0$[M+H]^+$。

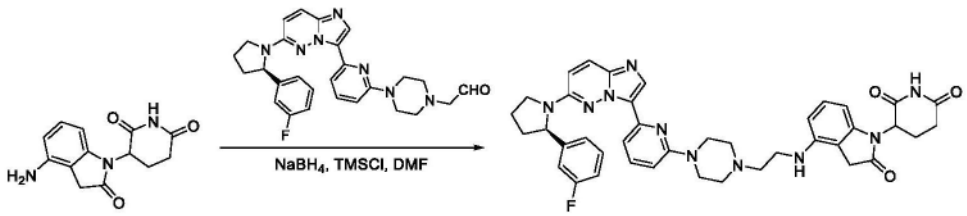
[3328] 实施例286:3-((S)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(TR-235)

[3329] 

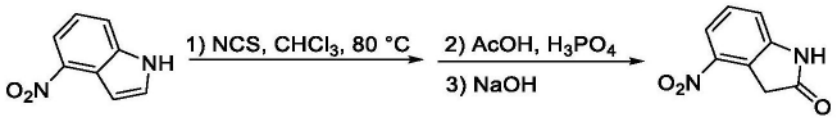

[3330] 将(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(80mg,0.21mmol)、2,2,2-三氟乙醛化合物与3-((S)-2-氧代-5-(3-(哌嗪-1-基甲基)苯基)噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(103.23mg,0.21mmol)和KF(122.01mg,2.1mmol)在DMSO(1mL)中的混合物在130℃下搅拌3小时。将反应冷却至室温,然后将反应用$H_2O$(10mL)猝灭,用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将残留物通过制备型TLC($DCM/CH_3OH$=10:1)纯化,得到呈白色固体的3-((S)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(21mg,14%产率)。MS(ESI)m/z:730.9$[M+H]^+$。

[3331] 实施例287:3-(4-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-236)



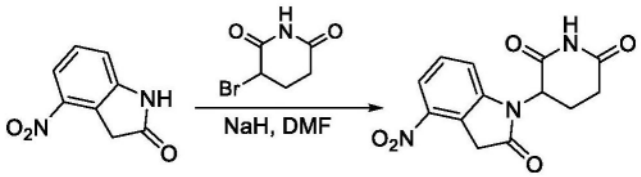

[3332] 


[3333] 步骤1.4-硝基吲哚啉-2-酮的合成

[3334] 

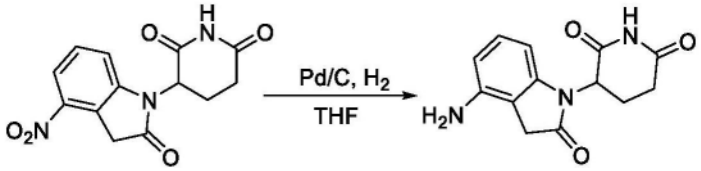

[3335] 在室温下向4-硝基-1H-吲哚(5.0g,30.9mmol)的$CHCl_3$(200mL)溶液中添加NCS(N-氯代琥珀酰亚胺)(2.67g,20mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌48小时。将溶剂减压蒸发,得到黄色固体。将固体溶解在AcOH(80mL)和85% $H_3PO_4$(30mL)中。将所得混合物在100℃下搅拌3小时。将反应冷却至室温,然后将溶液用10N NaOH酸化至pH=6并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将所得残留物通过硅胶柱色谱法(EtOAc/石油醚=1:1至1:0)纯化,得到呈黄色固体的4-硝基吲哚啉-2-酮(3.5g,64%产率)。MS(ESI)m/z:179$[M+H]^+$。

[3336] 步骤2.3-(4-硝基-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3337] 

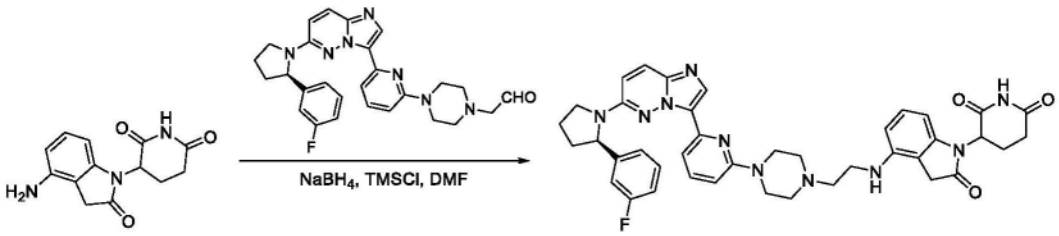

[3338] 在0℃下向4-硝基吲哚啉-2-酮(1.0g,5.6mmol)的DMF(40mL)溶液中添加NaH(60%于矿物油中,247mg,6.2mmol)。将反应混合物加热至室温持续0.5小时,然后添加3-溴哌啶-2,6-二酮(2.14g,11.2mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌1小时,然后将反应冷却至室温。将反应用水(50mL)猝灭并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将所得残留物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=30:1至15:1)纯化,得到呈棕色固体的3-(4-硝基-2-氧代吲哚啉-3-基)哌啶-2,6-二酮、3-(4-硝基-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮和3-((4-硝基-1H-吲哚-2-基)氧基)哌啶-2,6-二酮(400mg,比例=1:1:1)的混合物。这些产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:290$[M+H]^+$。

[3339] 步骤3.3-(4-硝基-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3340] 

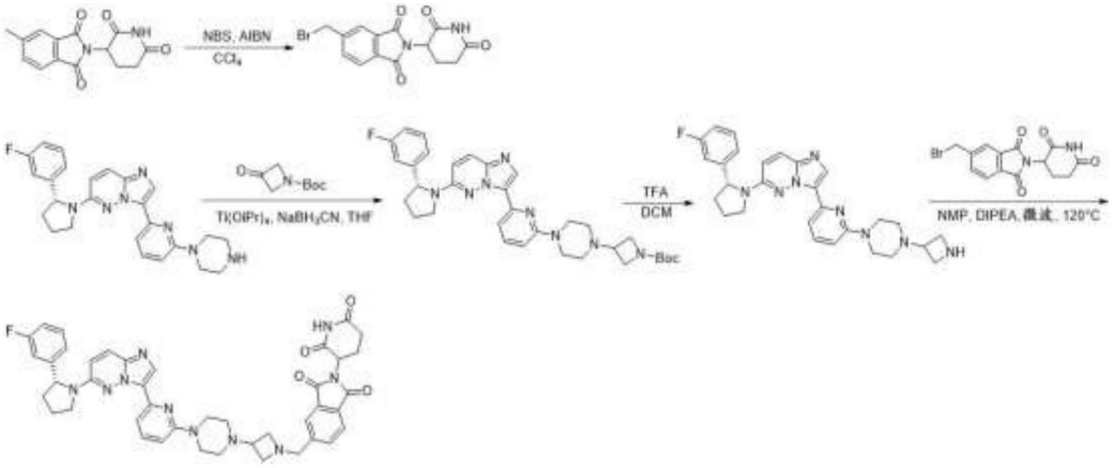

[3341] 在室温下将3-(4-硝基-2-氧代吲哚啉-3-基)哌啶-2,6-二酮、3-(4-硝基-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮和3-((4-硝基-1H-吲哚-2-基)氧基)哌啶-2,6-二酮(400mg,1:1:1)和10% Pd/C(80mg)在THF(10mL)中的混合物在$H_2$(1atm)下搅拌5小时。将反应通过硅藻土过滤,然后将滤液减压去除,将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10:1)纯化,得到呈淡黄色固体的3-(4-硝基-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,经2步的产率2%)。MS(ESI)m/z:260$[M+H]^+$。

[3342] 步骤4.3-(4-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

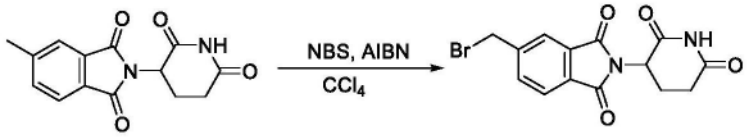
[3343] 


[3344] 在0℃下向(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙醛(57mg,0.12mmol)和3-(4-氨基-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,0.12mmol)的DMF(1mL)溶液中添加TMSCl(39mg,0.36mmol)和$NaBH_4$(9.1mg,0.24mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1.5小时,然后将其加热至室温并搅拌16小时。将反应混合物通过制备型HPLC纯化,得到粗产物,将其通过制备型TLC(DMC/MeOH=15:1)进一步纯化,得到呈白色固体的3-(4-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮(7.7mg,9%产率)。MS(ESI)m/z:729.9$[M+H]^+$。

[3345] 实施例288:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-237)

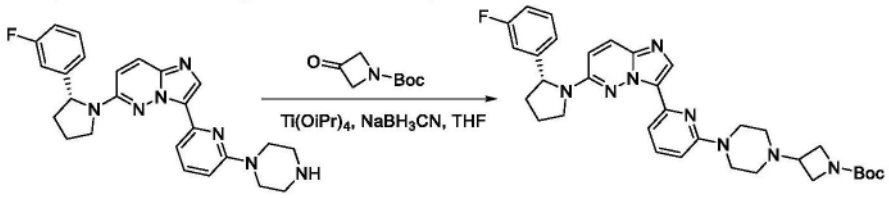
[3346] 


[3347] 步骤1.5-(溴甲基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[3348] 

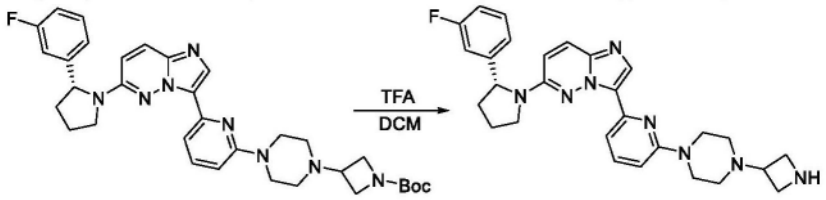

[3349] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-甲基异吲哚啉-1,3-二酮(1g,3.67mmol)的$CCl_4$(50mL)溶液中添加NBS(719.10mg,4.04mmol)和AIBN(偶氮二异丁腈)(67.32mg,0.41mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌16小时,然后在真空下去除溶剂。将所得残留物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的5-(溴甲基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(500mg,40%产率)。MS(ESI)m/z:353.3$[M+H]^+$。

[3350] 步骤2.(R)-3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[3351] 

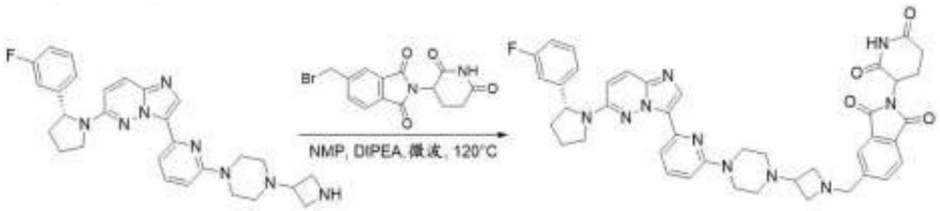

[3352] 在0℃下向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(300mg,0.68mmol)和3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(139mg,0.81mmol)的THF(10mL)溶液中添加钛酸四异丙酯(384mg,1.35mmol)。然后将混合物在60℃下搅拌4小时。将反应冷却至室温,然后添加$NaBH_3CN$(85mg,1.35mmol)。将反应混合物在室温下搅拌另外16小时,然后将反应溶液倾倒到水中(20mL)并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈黄色树脂的期望的产物(R)-3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,86%产率)。MS(ESI)m/z:599.8$[M+H]^+$。

[3353] 步骤3.(R)-3-(6-(4-(氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成

[3354] 


[3355] 向(R)-3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,0.59mmol)的DCM(5mL)溶液中添加TFA(2mL)。将反应混合物在25℃下搅拌5小时。在起始原料完全消耗后,将反应减压蒸发,得到呈TFA盐的粗(R)-3-(6-(4-(氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(500mg,100%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:499.8$[M+H]^+$。

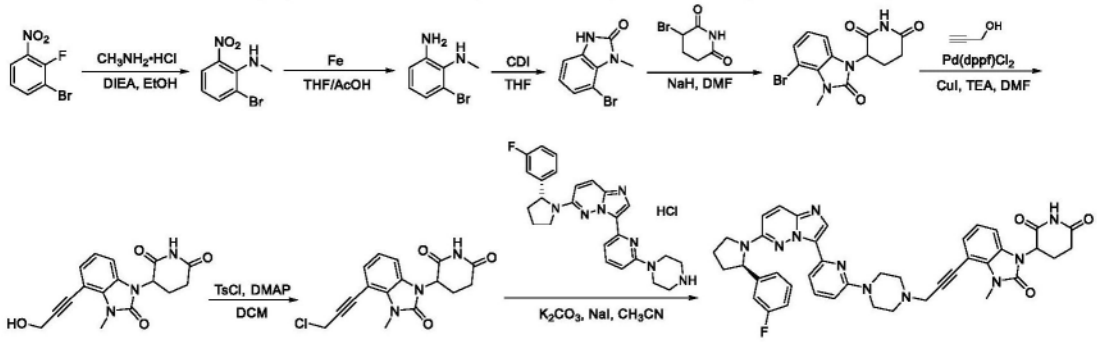
[3356] 步骤4.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[3357] 

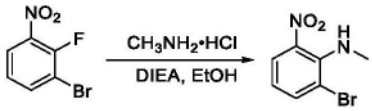

[3358] 在室温下向粗(R)-3-(6-(4-(氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(50mg,0.06mmol)的NMP(1mL)溶液中添加5-(溴甲基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(35mg,0.1mmol)和DIPEA(0.5mL)。将反应混合物在微波下加热至120℃持续1小时。将反应冷却至室温,然后将反应溶液倾倒到水中(10mL)并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)

洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH＝15:1)纯化,得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(13mg,28％产率)。MS(ESI)m/z:769.9[M+H]$^+$。

[3359] 实施例289:3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-238)

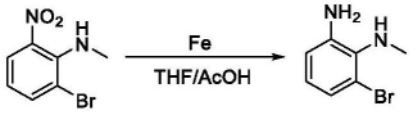
[3360] 


[3361] 步骤1.2-溴-N-甲基-6-硝基苯胺的合成

[3362] 

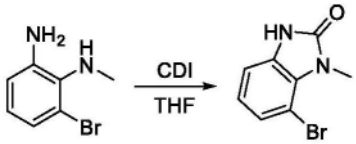

[3363] 向1-溴-2-氟-3-硝基苯(15.5g,70.5mmol)在EtOH(80mL)的溶液添加DIEA(45g,353mmol)和甲胺盐酸盐(14.3g,211.5mmol)。将溶液在85℃下搅拌12小时,然后将反应冷却至室温,浓缩并用水和乙酸乙酯稀释。将有机相分离,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色固体的粗产物2-溴-N-甲基-6-硝基苯胺(15g,92％产率),将其用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:231.1[M+H]$^+$。

[3364] 步骤2.:6-溴-N-甲基苯-1,2-二胺的合成

[3365] 


[3366] 在Fe(17g,303mmol)的存在下将2-溴-N-甲基-6-硝基苯胺(14.0g,60.6mmol)在THF(40mL)和AcOH(80mL)中的混合物在85℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤,并将滤液浓缩。将残留物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc＝10:1)纯化,得到6-溴-N1-甲基苯-1,2-二胺(8.2g,68％产率)。MS(ESI)m/z:201.2[M+H]$^+$。

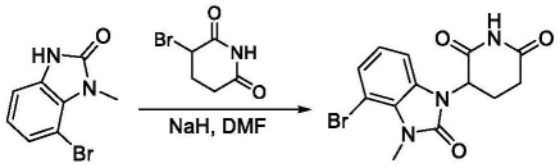
[3367] 步骤3.7-溴-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮的合成

[3368] 


[3369] 在$N_2$下在室温下向6-溴-N-甲基苯-1,2-二胺(8.9g,44.5mmol)的THF(100mL)溶液中添加N,N'-羰基二咪唑(29g,178.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后去除溶剂。将残留物溶解在DCM/MeOH(10:1)中并用水洗涤。将有机层用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。将残留物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH＝60:1)纯化,得到呈白色固体的7-溴-1-甲基-1,3-二

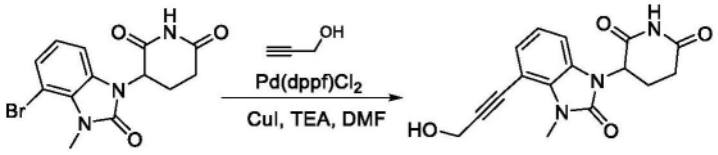
氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(4.4g,44%产率)。MS(ESI)m/z:227.2[M+H]$^+$。

[3370] 步骤4.3-(4-溴-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3371] 

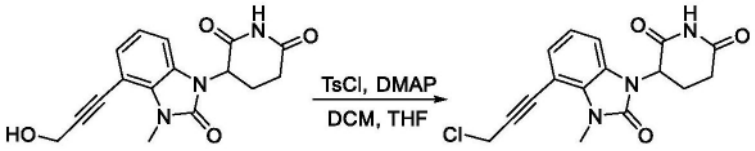

[3372] 在氮气气氛下,在0℃下向7-溴-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(2.5g,11.0mmol)的DMF(9mL)溶液中添加NaH(529mg,60%w/w分散在矿物油,13.21mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌20分钟,然后在0℃下逐滴添加3-溴哌啶-2,6-二酮(1.47g,7.71mmol)的DMF(6mL)溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后将反应用水猝灭并用乙酸乙酯(3x)萃取。将有机层合并,干燥,过滤,并浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=2:1至DCM/MeOH=60:1)纯化,得到呈白色固体的3-(4-溴-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(247mg,7%产率)。MS(ESI)m/z:338[M+H]$^+$。

[3373] 步骤5.3-(4-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3374] 

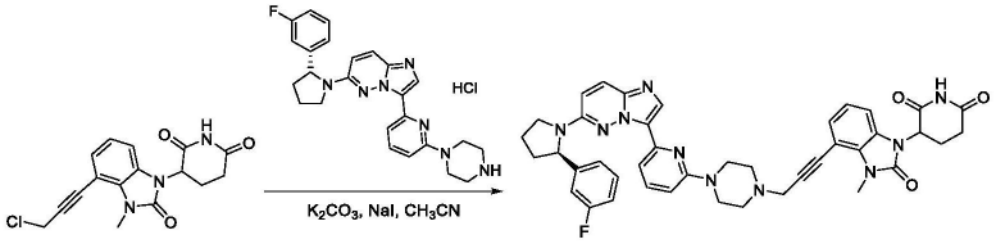

[3375] 向3-(4-溴-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(130mg,0.39mmol)的DMF(3.5mL)溶液中添加丙-2-炔-1-醇(43mg,0.77mmol)、CuI(15mg,0.079mmol)、Pd(dppf)$Cl_2$(29mg,0.04mmol)和TEA(394mg,3.9mmol)。将混合物在80℃下搅拌过夜,然后将反应用水猝灭并用乙酸乙酯(3x)萃取。将有机层合并,干燥,过滤,并浓缩。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的3-(4-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(94mg,78%产率)。MS(ESI)m/z:314.4[M+H]$^+$。

[3376] 步骤6.3-(4-(3-氯丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3377] 

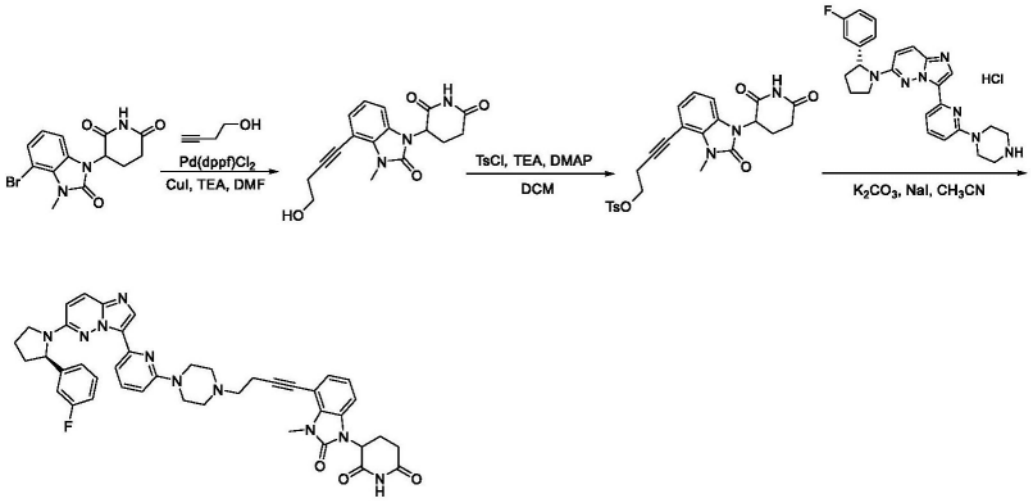

[3378] 向3-(4-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,0.096mmol)在干燥$CH_2Cl_2$(2.5mL)和无水THF(1mL)中的溶液中添加TsCl(27.6mg,0.14mmol)和DMAP(35mg,0.29mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌12小时,然后将反应用水猝灭并用乙酸乙酯(3x)萃取。将有机层合并,干燥,过滤,并浓缩。将所得残留物通过制备型TLC(DCM:/MeOH=25:1)纯化,得到呈白色固体的3-(4-(3-氯丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(12mg,38%产率)。MS(ESI)m/z:332.4[M+H]$^+$。

[3379] 步骤7.3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3380] 

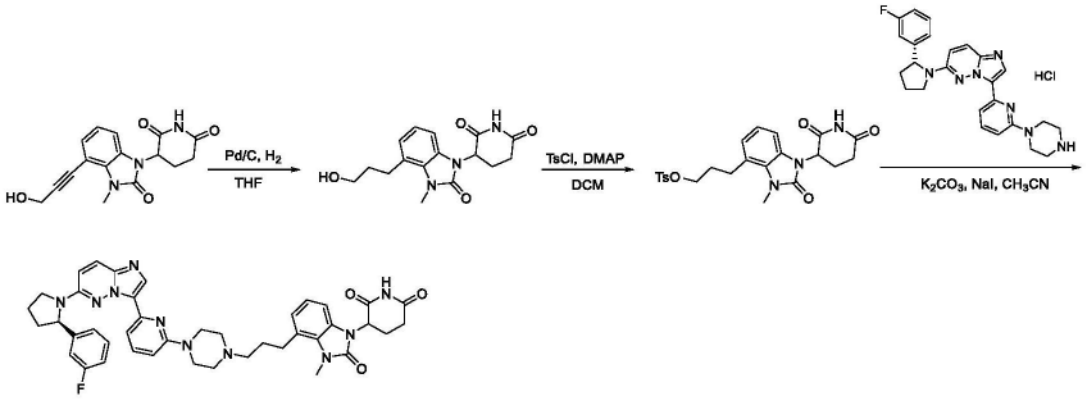

[3381] 将3-(4-(3-氯丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(12mg,0.036mmol)、$K_2CO_3$(15mg,0.108mmol)、NaI(8mg,0.054mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐(21mg,0.044mmol)在$CH_3CN$(0.8ml)中的混合物在90℃下搅拌4小时,然后将反应用水猝灭并用乙酸乙酯(3x)萃取。将有机层合并,干燥,过滤,并浓缩。将所得残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=12:1)纯化,得到呈白色固体的3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(8.6mg,32%产率)。MS(ESI)m/z:740.0$[M+H]^+$。

[3382] 实施例290:3-(4-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-239)

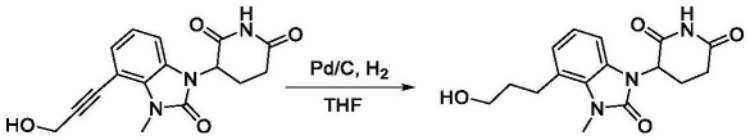
[3383] 


[3384] 根据用于制备TR-238的标准程序合成TR-239(5.8mg,16%产率)。MS(ESI)m/z:754.0$[M+H]^+$。

[3385] 实施例291:3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-240)

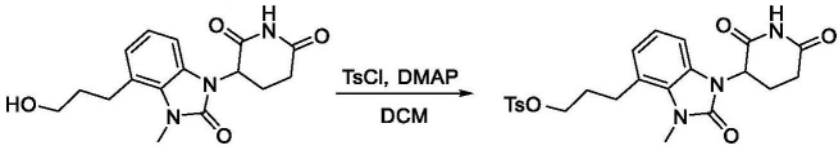
[3386] 


[3387] 步骤1.3-(4-(3-羟丙基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3388] 

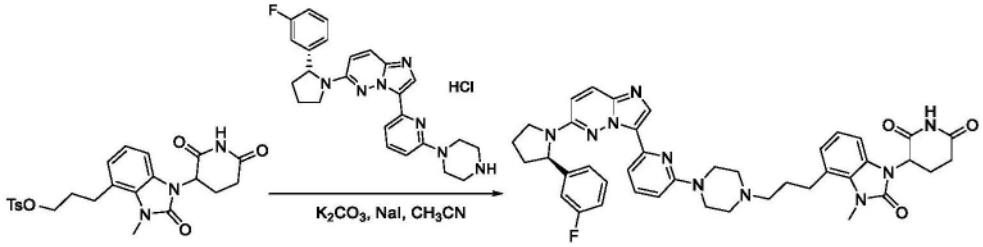

[3389] 在氢气(1atm)下在10% Pd/C(15mg)的存在下将3-(4-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(25mg,0.08mmol)的THF(3mL)溶液搅拌4小时,然后将反应混合物过滤。将滤液浓缩,得到粗3-(4-(3-羟丙基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,99%产率),将其用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:318.4[M+H]$^+$。

[3390] 步骤2.3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[3391] 

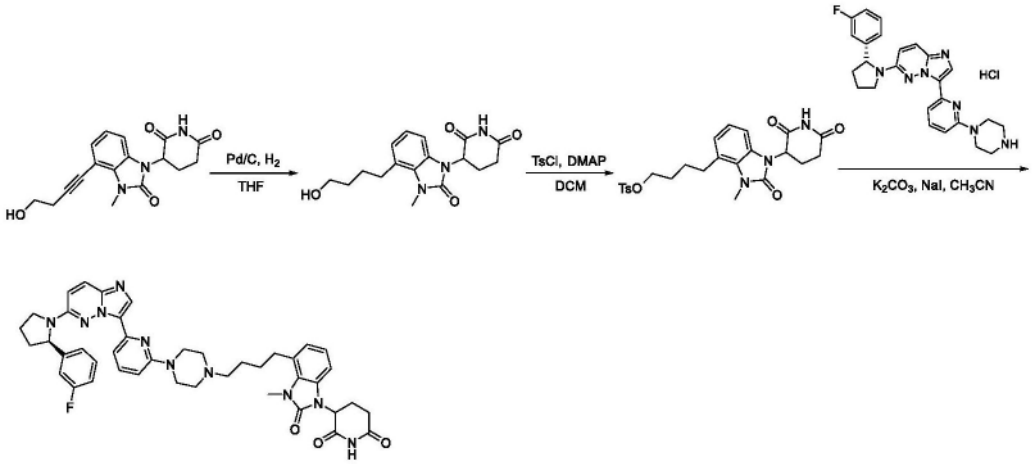

[3392] 向3-(4-(3-羟丙基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,0.095mmol)在干燥$CH_2Cl_2$(2mL)和无水THF(1mL)中的溶液中添加TsCl(36mg,0.19mmol)和DMAP(46mg,0.38mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12小时,然后将反应浓缩。将所得残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=25:1)纯化,得到呈白色固体的3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(6mg,13%产率)。MS(ESI)m/z:472.5[M+H]$^+$。

[3393] 步骤3.3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3394] 

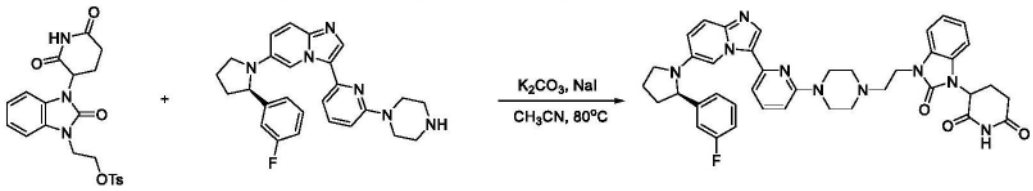
[3395] 将3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(6mg,0.013mmol)、$K_2CO_3$(5.3mg,0.038mmol)、NaI(3mg,0.02mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐(7.5mg,0.016mmol)在$CH_3CN$(0.8mL)中的混合物在90℃下搅拌4小时,然后将反应用水猝灭并用乙酸乙酯(3x)萃取。将有机层合并,干燥,过滤,并浓缩。将所得残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10:1)纯化,得到呈白色固体的3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(4.0mg,42%产率)。MS(ESI)m/z:744.0[M+H]$^+$。

[3396] 实施例292:3-(4-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-241)

[3397] 


[3398] 根据用于制备TR-240的标准程序合成TR-241(12mg,45%产率)。MS(ESI)m/z:758.1[M+H]$^+$。

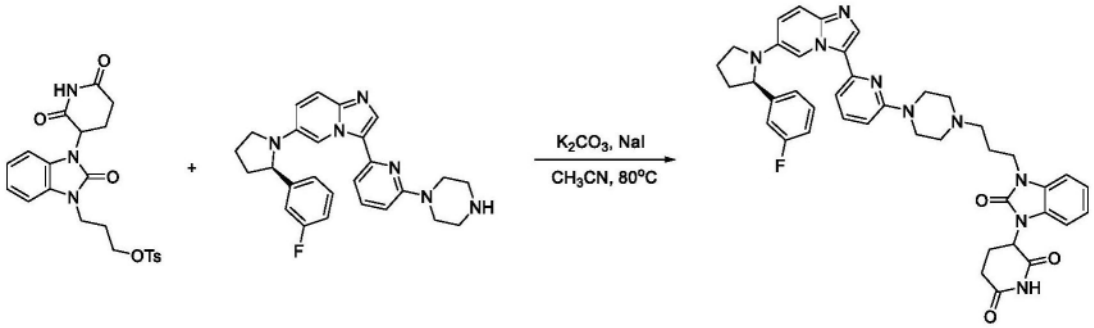
[3399] 实施例293.3-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-242)

[3400] 


[3401] 在室温下向2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯(44.3mg,0.10mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶(44.2mg,0.10mmol)的$CH_3CN$(1mL)溶液中添加碘化钠(22.5mg,0.15mmol)和$K_2CO_3$(41.4mg,0.3mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌12小时。冷却至室温,然后将反应用水猝灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将残留物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的3-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌

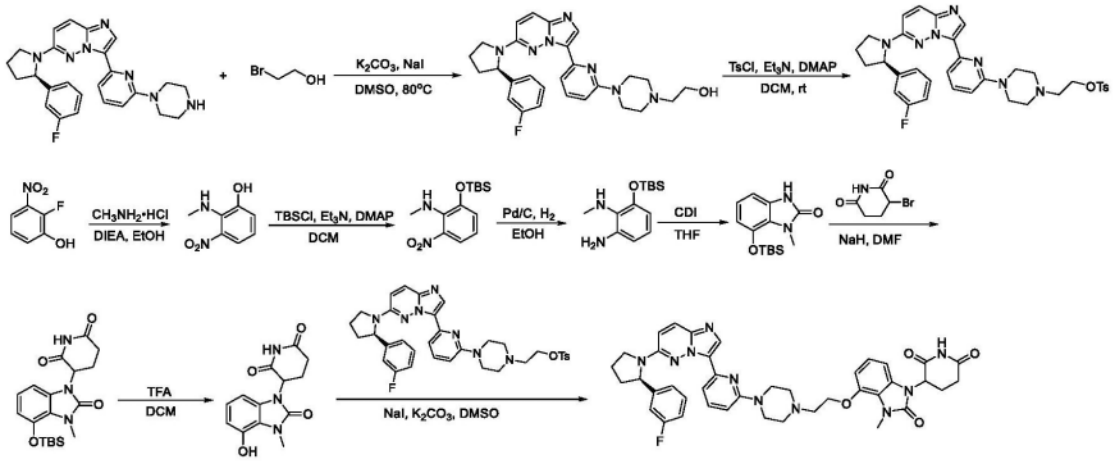
啶-2,6-二酮(35mg,49%产率)。MS(ESI)m/z:714.9[M+H]$^+$。

[3402] 实施例294:3-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-243)

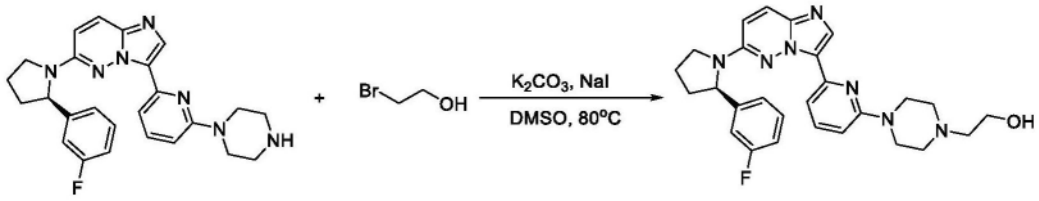
[3403] 


[3404] 在室温下向3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(45.3mg,0.10mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶(44.2mg,0.10mmol)的$CH_3CN$(1mL)溶液中添加碘化钠(22.5mg,0.15mmol)和$K_2CO_3$(41.4mg,0.3mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌12小时。冷却至室温,然后将反应用水猝灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将残留物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的3-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(22mg,30%产率)。MS(ESI)m/z:729.0[M+H]$^+$。

[3405] 实施例295:3-(4-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-244)

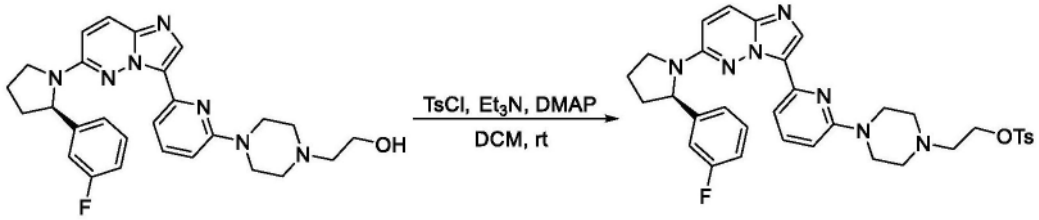
[3406] 


[3407] 步骤1.(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇的合成

[3408] 

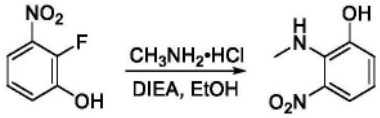

[3409] 在室温下,向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(200mg,0.42mmol)和2-溴乙醇(157.45mg,1.26mmol)的DMSO(3mL)溶液中添加$K_2CO_3$(173.89mg,1.26mmol)和NaI(63.0mg,0.42mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。冷却至室温,然后将反应用水(15mL)猝灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将残留物通过硅胶色谱法纯化,得到呈棕色油的(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(130mg,64%产率)。MS(ESI)m/z:488.7$[M+H]^+$。

[3410] 步骤2.(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[3411] 

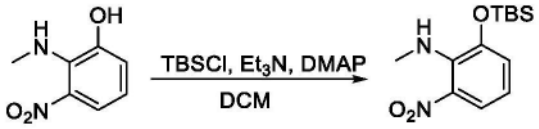

[3412] 在0℃下向(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(130mg,0.27mmol)在干燥$CH_2Cl_2$(5mL)中的溶液中添加对甲苯磺酰氯(80.46mg,0.53mmol)、4-二甲基氨基吡啶(12mg,0.1mmol)和$Et_3N$(136.35mg,1.35mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌24小时。将反应用水(5mL)猝灭并用$CH_2Cl_2$(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残留物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯(80mg,46%产率)。MS(ESI)m/z:642.3$[M+H]^+$。

[3413] 步骤3.2-(甲基氨基)-3-硝基苯酚的合成

[3414] 

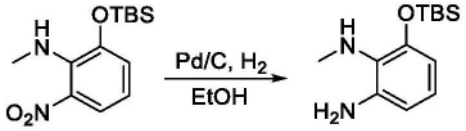

[3415] 向2-氟-3-硝基苯酚(5g,31.85mmol)的EtOH(20mL)溶液中添加DIEA(26mL,159.25mmol)和甲胺盐酸盐(6.45g,95.55mmol)。然后将反应混合物在90℃下搅拌12小时。冷却至室温,然后将反应用水(30mL)猝灭并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗产物用石油醚/EtOAc(10:1,20mL)研磨,得到呈黄色固体的2-(甲基氨基)-3-硝基苯酚(3.5g,65%产率)。MS(ESI)m/z:169.1$[M+H]^+$。

[3416] 步骤4.2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-甲基-6-硝基苯胺的合成

[3417] 

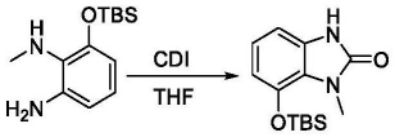

[3418] 向2-(甲基氨基)-3-硝基苯酚(3.6g,21.43mmol)和DMAP(200mg,1.6mmol)的DCM(30mL)溶液中添加三乙胺(21.6g,214.3mmol)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯(6.4g,42.86mmol)。将反应混合物在室温下搅拌14小时,然后将反应用水(15mL)猝灭并用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将所得残留物用石油醚/EtOAc(10:1,22mL)研磨,得到呈黄色固体的2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-甲基-6-硝基苯胺(3.4g,56%产率)。MS(ESI)m/z:283.9$[M+H]^+$。

[3419] 步骤5.6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N1-甲基苯-1,2-二胺的合成

[3420] 

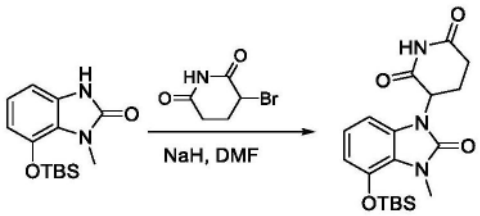

[3421] 向2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-甲基-6-硝基苯胺(3.4g,12.06mmol)的EtOH(30mL)溶液中添加10% Pd/C(0.5g)。然后将混合物在氢气气氛(1atm)下搅拌过夜。将催化剂通过硅藻土过滤,然后将滤液蒸发至干燥,得到粗6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N1-甲基苯-1,2-二胺(3.0g,99%产率)。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:254.0$[M+H]^+$。

[3422] 步骤6.7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮的合成

[3423] 


[3424] 在$N_2$下在室温下向6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-$N^1$-甲基苯-1,2-二胺(3.0g,11.91mmol)的THF(30mL)溶液中添加N,N'-羰基二咪唑(5.79g,35.73mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时,然后减压去除溶剂。将残留物用甲醇和正己烷重结晶,得到呈白色固体的7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(2.8g,84%产率)。MS(ESI)m/z:279.6$[M+H]^+$。

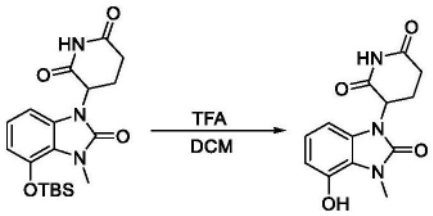
[3425] 步骤7.3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3426] 


[3427] 在氮气气氛下在0℃下向搅拌的7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(600mg,2.16mmol)的DMF(5mL)溶液中添加NaH(104mg,60%w/w分散在矿物油中,2.60mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌20分钟,然后在0℃下逐滴添加3-溴哌啶-2,6-二酮(291.84mg,1.52mmol)的DMF(3mL)溶液。将所得混合物在室温下搅拌另外

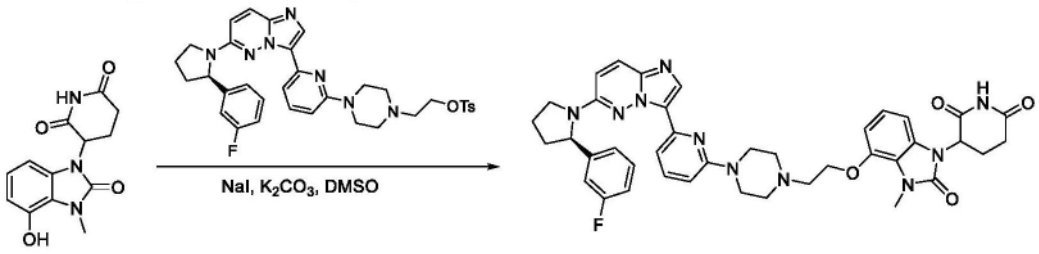
3小时,然后将反应用AcOH(0.5mL)猝灭并减压浓缩,得到粗3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮。该产物直接用于下一步无需进一步纯化。

[3428] 步骤8.3-(4-羟基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3429] 

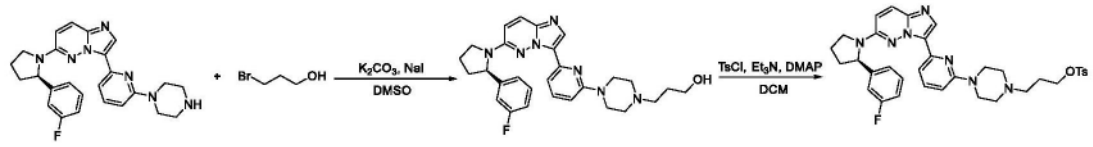

[3430] 向搅拌的3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(粗产物)的DCM(10mL)溶液中添加TFA(2mL)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后将混合物浓缩。将残留物通过硅胶色谱法纯化,得到3-(4-羟基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(70mg,经两步的产率为12%)。MS(ESI)m/z:276.3[M+H]$^+$。

[3431] 步骤9.3-(4-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

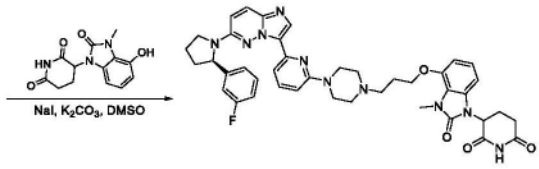
[3432] 


[3433] 在室温下向3-(4-羟基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(3.05mg,0.012mmol)和(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯(5.0mg,0.01mmol)的DMSO(0.5mL)溶液中添加$K_2CO_3$(5.52mg,0.04mmol)和NaI(2.25mg,0.015mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌2小时。将反应冷却至室温,然后将反应用水(10mL)猝灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将所得残留物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的3-(4-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(1.2mg,16%产率)。MS(ESI)m/z:745.9[M+H]$^+$。

[3434] 实施例296.3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-245)

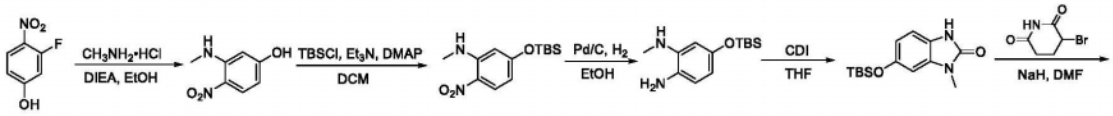


[3435]

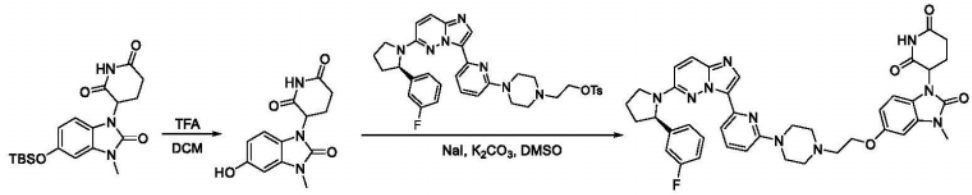


[3436] 根据用于制备TR-244的标准程序合成TR-245(1.5mg,17%产率)。MS(ESI)m/z:759.9[M+H]$^+$。

[3437] 实施例297:3-(5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-246)

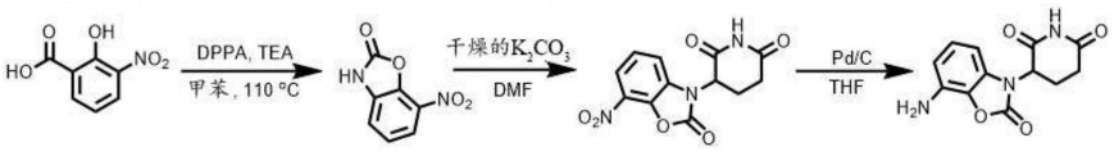


[3438]

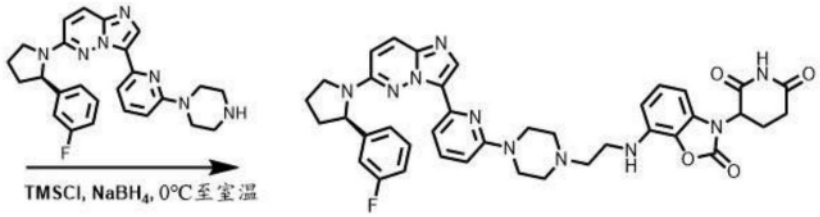


[3439] 根据用于制备TR-244的标准程序合成TR-246(5.2mg,19%产率)。MS(ESI)m/z:745.8[M+H]$^+$。

[3440] 实施例298:3-(7-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(TR-247)

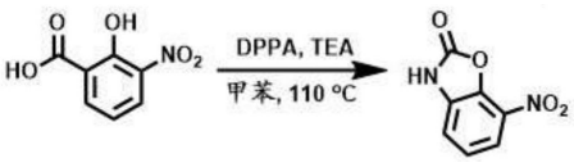


[3441]



[3442] 步骤1.7-硝基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮的合成

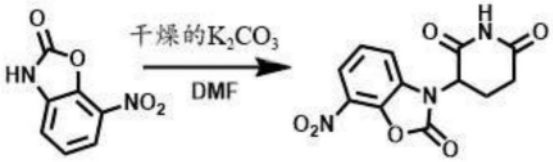
[3443]



[3444] 在$N_2$下将2-羟基-3-硝基-苯甲酸(500mg,2.73mmol)、DPPA(1.50g,5.46mmol)、TEA

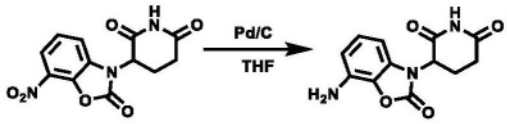
(828.89mg,8.19mmol)在甲苯(5mL)中的混合物在110℃下搅拌20小时。将反应通过硅胶色谱法(DCM/MeOH＝60:1)纯化,得到呈黄色固体的7-硝基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(206mg,1.14mmol,42％产率)。MS(ESI)m/z:179.2[M-H]⁻。

[3445] 步骤2.3-(7-硝基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3446] 

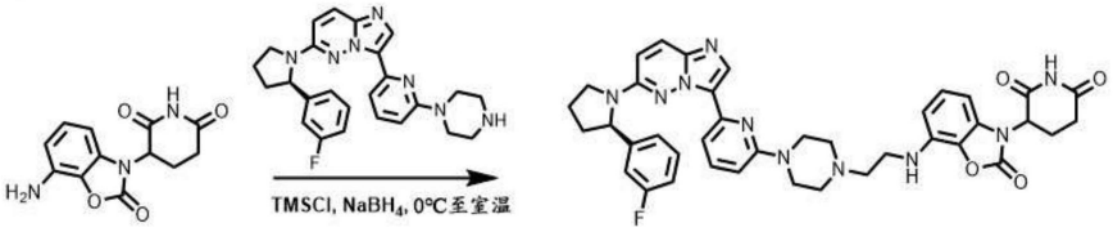

[3447] 在$N_2$下向50mL的三颈圆底烧瓶中添加7-硝基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(170mg,943.83umol)、3-溴哌啶-2,6-二酮(163.10mg,849.45umol)、干燥的$K_2CO_3$(117.22mg,849.45umol)和DMF(3mL)。将混合物在25℃下搅拌12小时后,将反应混合物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc＝2:1至1:1)纯化,得到呈黄色固体的3-(7-硝基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(50mg,18％产率)。MS(ESI)m/z:290.3[M-H]⁻。

[3448] 步骤3.3-(7-氨基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3449] 


[3450] 在$H_2$下向3-(7-硝基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(43mg,147.66umol)的THF(0.7mL)溶液中添加Pd/C(50.59mg,208.27umol,50％纯度)。将混合物在25℃下搅拌3小时。LCMS显示反应完全。用硅藻土过滤Pd/C。在真空下去除溶剂,然后将所得残留物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc＝2:1至1:1)纯化,得到呈白色固体的3-(7-氨基-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)哌啶-2,6-二酮(38mg,99％产率)。MS(ESI)m/z:262.2[M+H]⁺。

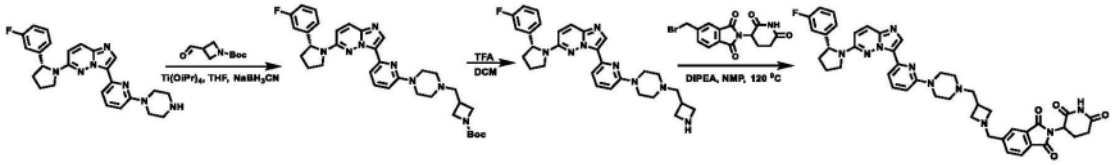
[3451] 步骤4.3-[7-[2-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙基氨基]-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3-基]哌啶-2,6-二酮的合成

[3452] 

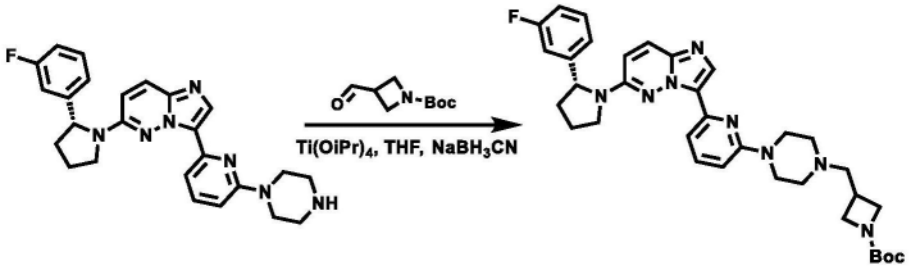

[3453] 在0℃下向2-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙醛(18.6mg,38.31umol)和3-(7-氨基-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3-基)哌啶-2,6-二酮(10.01mg,38.31umol)的DMF(2mL)溶液中添加TMSCl(12.41mg,114.92umol)和$NaBH_4$(2.91mg,76.61umol)。将反应混合物在0℃下搅拌2小时,然后在室温下搅拌16小时。将反应混合物浓缩,并通过制备型TLC(DCM/MeOH＝15/1)纯化,得到3-[7-[2-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙基氨基]-2-氧代-1,3-苯并噁唑-3-基]哌啶-2,6-二酮(9mg,32％产率)。MS(ESI)m/z:731.8[M+H]⁺。

[3454] 实施例299:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡

咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-248)

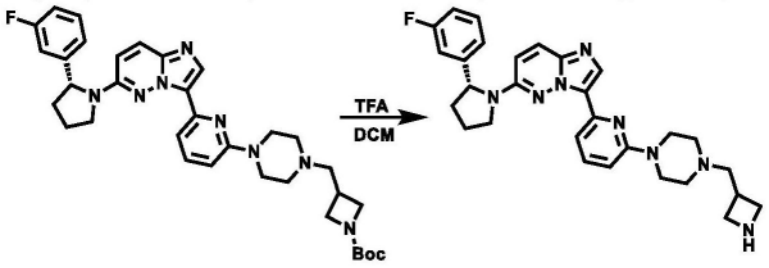
[3455] 

[3456] 步骤1:(R)-3-((4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[3457] 

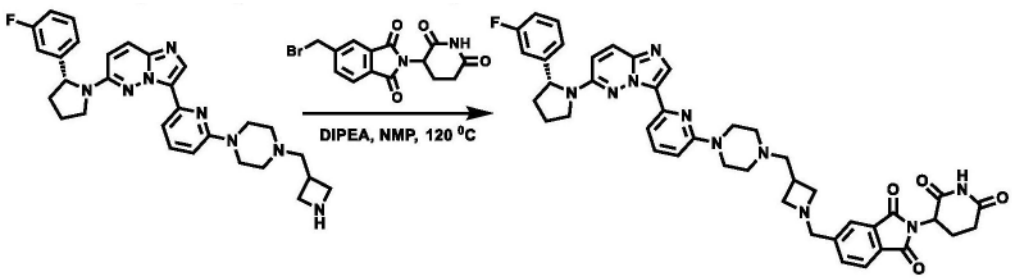
[3458] 在室温下向6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]-3-(6-哌嗪-1-基-2-吡啶基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(400mg,901.88umol)和3-甲酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(167.05mg,901.88umol)的THF(10mL)溶液中添加$Ti(O^iPr)_4$(512.27mg,1.80mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌3小时,然后冷却至室温。分批添加$NaBH_3CN$(335.50mg,3.61mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16小时,然后用水猝灭(20mL),并用DCM(3x 20mL)萃取。将DCM层合并,用$Na_2SO_4$干燥,并在真空下浓缩。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到3-[[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,63%产率)。MS(ESI)m/z:613.7$[M+H]^+$。

[3459] 步骤2:(R)-3-(6-(4-(氮杂环丁烷-3-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成

[3460] 

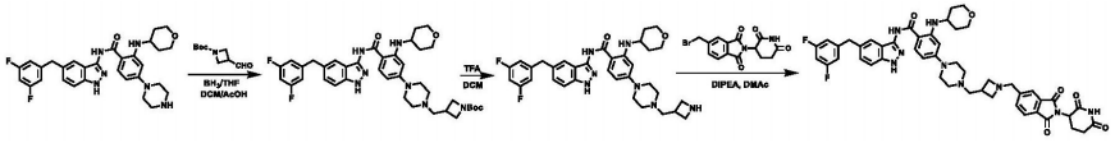
[3461] 在室温下向3-[[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,163.20umol)的DCM(5mL)溶液中添加TFA(2mL)。将反应混合物搅拌1小时,然后浓缩,得到3-[6-[4-(氮杂环丁烷-3-基甲基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]-6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪(100mg,100%产率),将其用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:513.7$[M+H]^+$。

[3462] 步骤3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

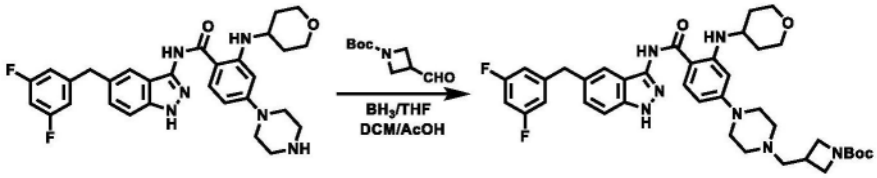
[3463] 


[3464] 在室温下向5-(溴甲基)-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(35mg,99.67umol)和3-[6-[4-(氮杂环丁烷-3-基甲基)哌嗪-1-基]-2-吡啶基]-6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪(51.09mg,99.67umol)的NMP(5mL)溶液中添加DIPEA(128.82mg,996.72umol)。将反应混合物在120℃下搅拌0.5小时,然后通过制备型HPLC纯化,得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=15/1)进一步纯化,得到2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[[3-[[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]甲基]氮杂环丁烷-1-基]甲基]异吲哚啉-1,3-二酮(4mg,5%产率)。MS(ESI)m/z:782.9[M+H]$^+$。

[3465] 实施例300:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-249)

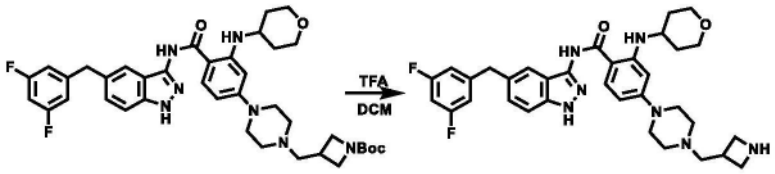
[3466] 


[3467] 步骤1.3-((4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[3468] 

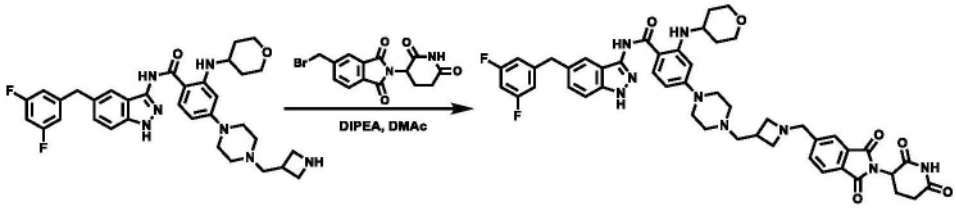

[3469] 在$N_2$下在0℃下向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(100mg,0.18mmol)和3-甲酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(67mg,0.36mmol)的DCM(10mL)/AcOH(1mL)溶液中分批添加$BH_3$/THF(0.5mL,1M于THF中,0.54mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。在0℃下将反应用$H_2O$(100mL)猝灭并用DCM(2x 100mL)萃取。将有机层合并,用$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩。将所得残留物通过硅胶快速色谱法纯化,得到呈黄色油的3-((4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(85mg,65%产率)。MS(ESI)m/z:716.7[M+H]$^+$。

[3470] 步骤2.4-(4-(氮杂环丁烷-3-基甲基)哌嗪-1-基)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[3471] 

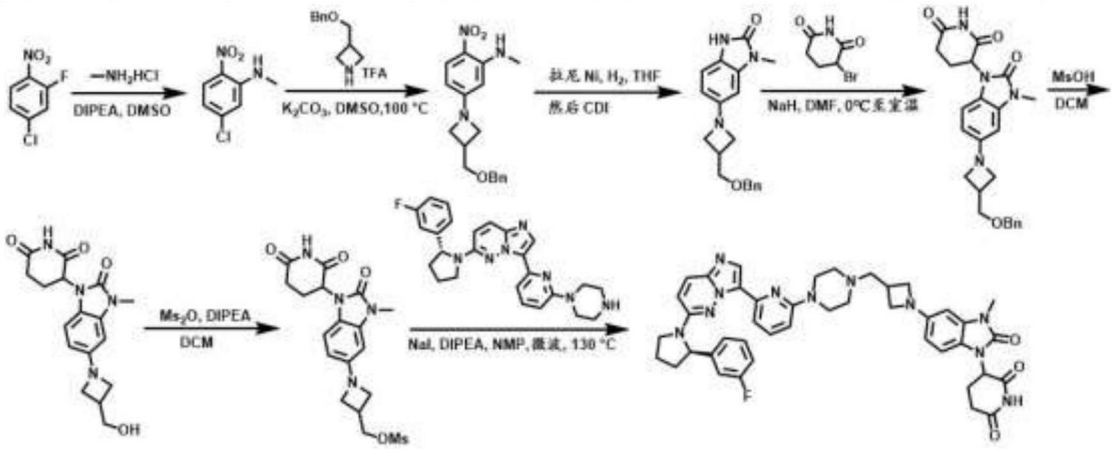

[3472] 在0℃下向3-((4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(85mg,0.12mmol)的DCM(2mL)溶液中添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后在真空下去除溶剂。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的期望的产物(43mg,59%产率)。MS(ESI)m/z:616.7[M+H]$^+$。

[3473] 步骤3.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

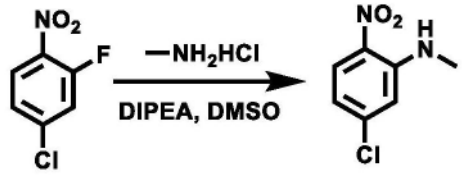
[3474] 


[3475] 在$N_2$下在室温下向4-(4-(氮杂环丁烷-3-基甲基)哌嗪-1-基)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(43mg,0.07mmol)和5-(溴甲基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(30mg,0.08mmol)的二甲基乙酰胺(DMAc)(5mL)溶液中添加DIPEA(30mg,0.21mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌1小时,然后将所得残留物通过反相色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的期望的产物(15mg,26%产率)。MS(ESI)m/z:886.9[M+H]$^+$。

[3476] 实施例301:3-(5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-250)

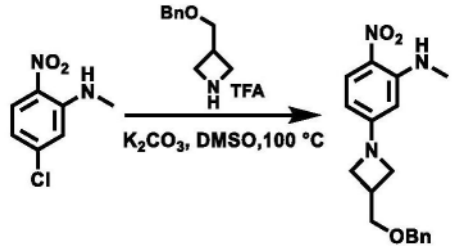
[3477] 


[3478] 步骤1.5-氯-N-甲基-2-硝基苯胺的合成。

[3479] 

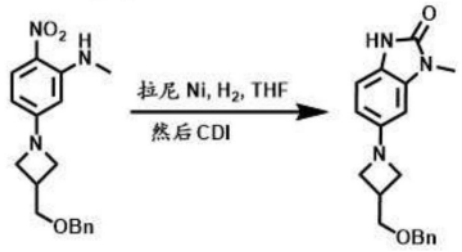

[3480] 将4-氯-2-氟-1-硝基苯(3g,17.14mmol)、甲基胺盐酸盐(1.26g,18.85mmol)和DIPEA(6.63g,51.46mmol)的DMSO(40mL)溶液在室温下搅拌过夜。将反应溶液用水(200mL)猝灭,用EtOAc(2x 100mL)萃取,用盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色固体的5-氯-N-甲基-2-硝基苯胺(3.2g,100%产率)。MS(ESI)m/z:187.2$[M+H]^+$。

[3481] 步骤2.5-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-N-甲基-2-硝基苯胺的合成。

[3482] 

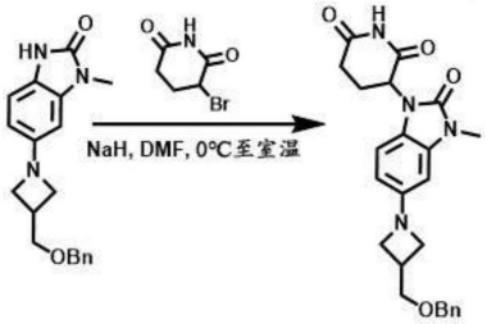

[3483] 将5-氯-N-甲基-2-硝基苯胺(3.2g,17.2mmol)、3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷(3.34g,18.92mmol)和$K_2CO_3$(11.8g,86mmol)的DMSO(60mL)溶液在100℃下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释(300mL),用EtOAc(2x 100mL)萃取,用盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过硅胶快速色谱法(石油醚/EtOAc=1:1)纯化,得到呈黄色固体的5-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-N-甲基-2-硝基苯胺(3.2g,57%产率)。MS(ESI)m/z:328.7$[M+H]^+$。

[3484] 步骤3.6-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮的合成。

[3485] 

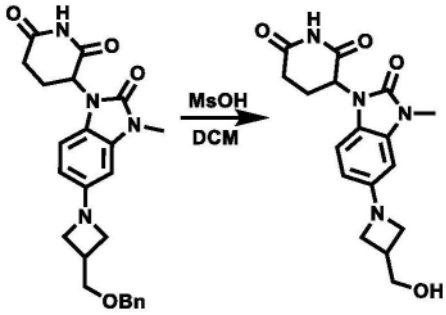

[3486] 在$H_2$气氛(1atm)下将5-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-N-甲基-2-硝基苯胺(2g,6.11mmol)、雷尼镍(0.1g)在THF(200mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物的悬浮液液体倾倒到250mL的玻璃瓶中。分批添加CDI(2.9g,18.33mmol)。在$N_2$气氛下将反应混合物在室温下搅拌0.5小时。将反应溶液倾倒到水(300mL)中,用EtOAc(2x 200mL)萃取,用盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。将残留物用EtOAc(100mL)研磨,得到呈白色固体的6-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(1.4g,70%产率)。MS(ESI)m/z:324.4$[M+H]^+$。

[3487] 步骤4.3-(5-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成。

[3488] 

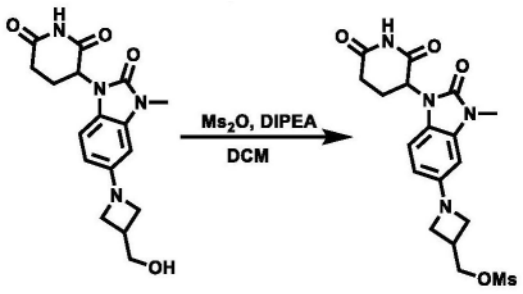

[3489] 在$N_2$气氛下在冰浴中向6-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(1.4g,4.33mmol)的无水DMF(30mL)溶液中分批添加NaH(0.208g,5.20mmol)。将反应搅拌0.5小时,然后在相同温度下逐滴添加3-溴哌啶-2,6-二酮(575mg,3.03mmol)的DMF(2mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后在冰浴中将反应用乙酸(1mL)猝灭,用水稀释(200mL),用EA(2x 80mL)萃取,用盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过硅胶快速色谱法(石油醚/EtOAc=2:1至纯EtOAc)纯化,得到呈白色固体的3-(5-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(400mg,30%产率)。MS(ESI)m/z:435.9$[M+H]^+$。

[3490] 步骤5.3-(5-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成。

[3491] 

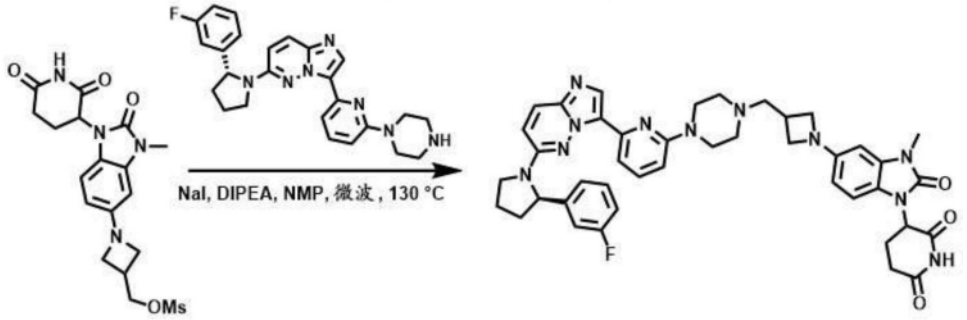

[3492] 将3-(5-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(400mg,0.921mmol)在MsOH(1mL)和DCM(2mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。将反应溶液用冰水(100mL)稀释,用$NaHCO_3$饱和水溶液中和,用DCM/MeOH(10:1,3x 50mL)萃取。将合并的有机层用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩,得到呈白色固体的3-(5-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(210mg,66%产率)。MS(ESI)m/z:345.5$[M+H]^+$。

[3493] 步骤6.(1-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基甲磺酸酯的合成。

[3494] 

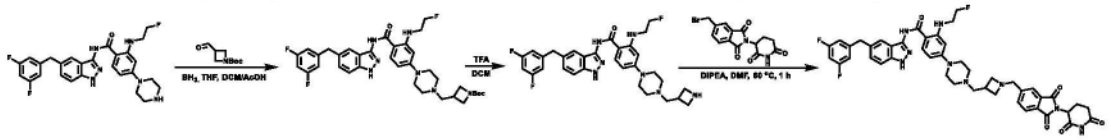
[3495] 在0℃下向3-(5-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.29mmol)和DIPEA(187mg,1.45mmol)的DCM(5mL)溶液中逐滴添加$Ms_2O$(100mg,0.58mmol)的DCM(1mL)溶液。将反应在室温下搅拌2小时,然后将反应溶液用水稀释(200mL),用DCM(2x 100mL)萃取,用盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩,得到呈淡黄色固体的(1-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基甲磺酸酯(58mg,47%产率)。MS(ESI)m/z:423.5$[M+H]^+$。

[3496] 步骤7.3-(5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成。

[3497] 

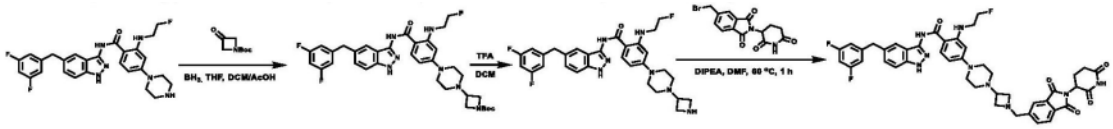

[3498] 在微波辐照下将(1-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基甲磺酸酯(58mg,0.137mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(72mg,0.164mmol)、KI(22mg,0.137mmol)和DIEA(88mg,0.685mmol)的NMP(1mL)溶液在130℃下搅拌0.5小时。将反应溶液用水稀释(100mL),用EtOAc(2x 50mL)萃取,用盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。将残留物通过制备型TLC(DCM:MeOH=7:1)纯化,得到呈白色固体的3-(5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(4mg,4%产率)。MS(ESI)m/z:770.8$[M+H]^+$。

[3499] 实施例302:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((2-氟乙基)氨基)苯甲酰胺(TR-251)

[3500] 

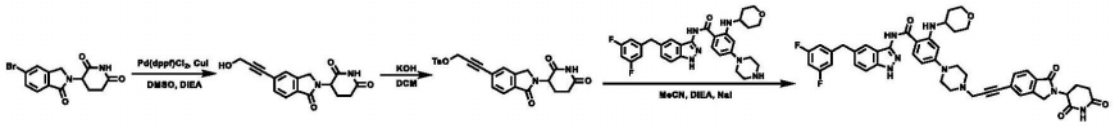
[3501] 按照用于制备TR-249的标准程序合成TR-251(5.5mg,3步的产率为13%)。MS(ESI)m/z:848.3$[M+H]^+$。

[3502] 实施例303:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((2-氟乙基)氨基)苯甲酰胺(TR-252)

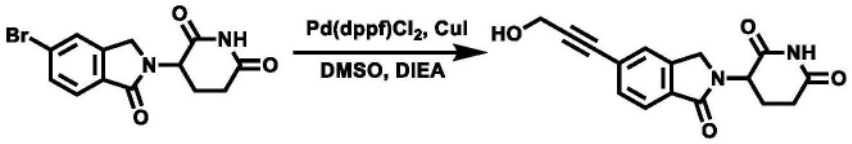
[3503] 

[3504] 按照用于制备TR-249的标准程序合成TR-252(7.1mg,3步的产率为11%)。MS(ESI)m/z:834.3[M+H]$^+$。

[3505] 实施例304:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-253)

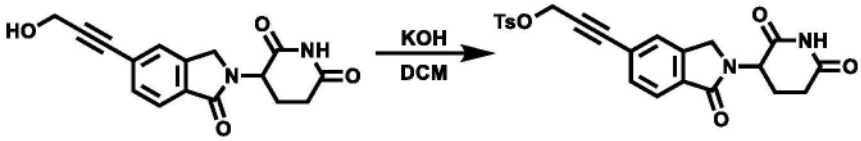
[3506] 

[3507] 步骤1.3-(5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3508] 

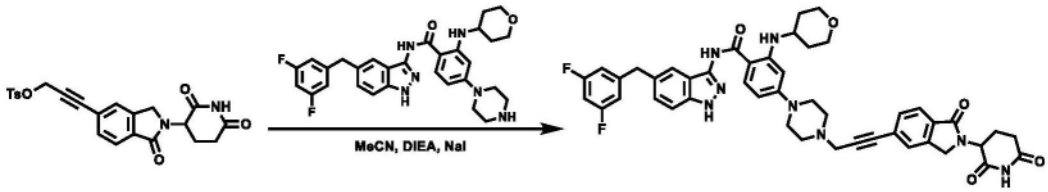
[3509] 在$N_2$下在室温下向3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(500mg,1.5mmol)和丙-2-炔-1-醇(126mg,2.25mmol)的DMSO(15mL)溶液中添加DIEA(975mg,7.5mmol)、CuI(28mg,0.15mmol)和Pd(dppf)$Cl_2$(110mg,0.15mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌12小时。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈棕色固体的期望的产物(430mg,96%产率)。MS(ESI)m/z:299.4[M+H]$^+$。

[3510] 步骤2.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯的合成

[3511] 

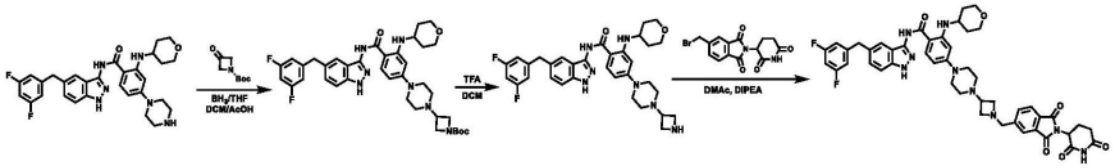
[3512] 在0℃下向3-(5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.33mmol)的DCM(5mL)溶液中添加TsCl(95mg,0.49mmol)和KOH(37mg,0.66mmol)。将反应在室温下搅拌1小时后,将反应用水(30mL)猝灭。将所得混合物用DCM(2x 20mL)萃取。并且将有机层合并,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯(30mg,20%产率)。MS(ESI)m/z:453.2[M+H]$^+$。

[3513] 步骤3.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[3514] 

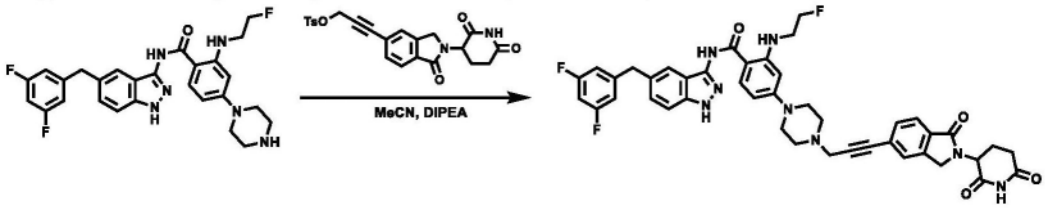

[3515] 在室温下向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(15mg,0.03mmol)和3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯(15mg,0.03mmol)的MeCN(2mL)溶液中添加NaI(9mg,0.06mmol)和DIPEA(20mg,0.15mmol)。将反应混合物在85℃下搅拌12小时,然后通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(10mg,42%产率)。MS(ESI)m/z:827.9[M+H]$^+$。

[3516] 实施例305:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-254)

[3517] 

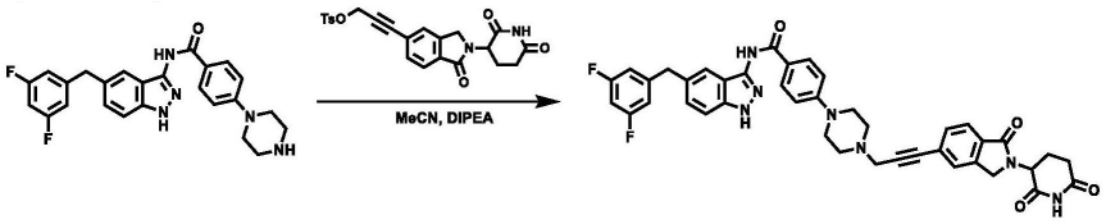

[3518] 按照用于制备TR-249的标准程序合成TR-254(12mg,3步的产率为9%)。MS(ESI)m/z:872.8[M+H]$^+$。

[3519] 实施例306:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((2-氟乙基)氨基)苯甲酰胺(TR-255)

[3520] 

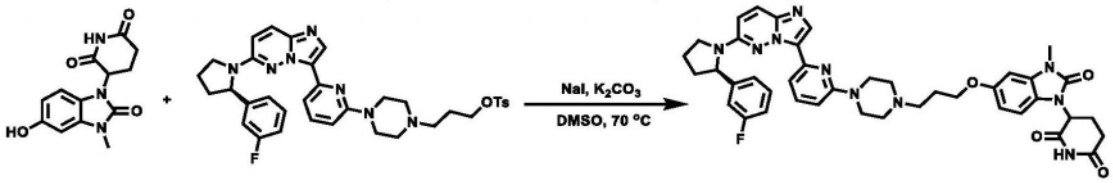

[3521] 按照用于制备TR-253的标准程序合成TR-255(1.5mg,12%产率)。MS(ESI)m/z:789.9[M+H]$^+$。

[3522] 实施例307:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(TR-256)

[3523] 

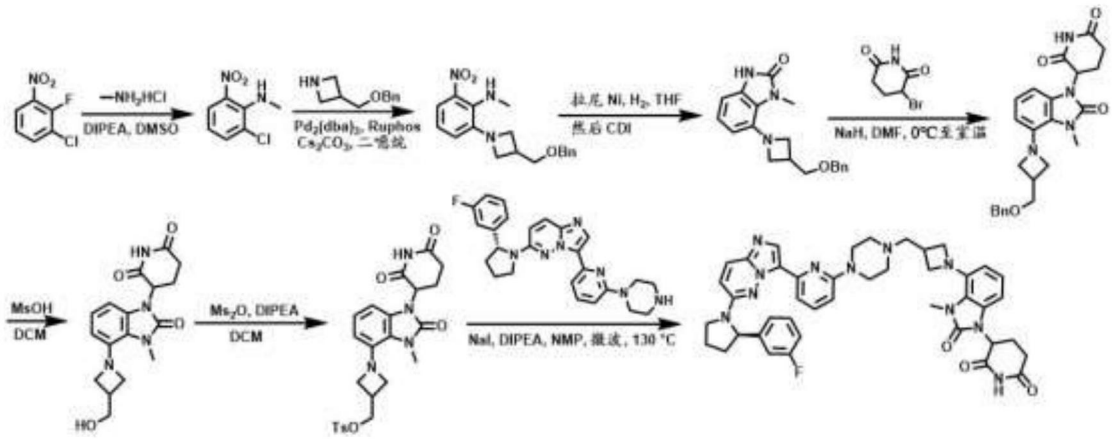

[3524] 按照用于制备TR-253的标准程序合成TR-256(2.1mg,12%产率)。MS(ESI)m/z:728.7[M+H]$^+$。

[3525] 实施例308:3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-257)

[3526] 

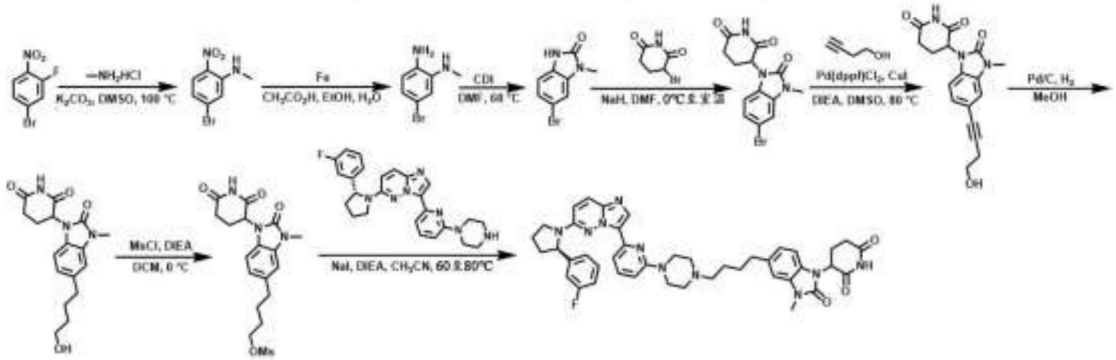

[3527] 将3-(5-羟基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(10.0mg,0.036mmol)、(R)-3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(15.0mg,0.030mmol)、碘化钠(6.75mg,0.045mmol)和$K_2CO_3$(16.56mg,0.120mmol)在DMSO(1mL)中的混合物在70℃下搅拌12小时。将反应混合物用水稀释(10mL)并用EtOAc(10mL)萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的期望的产物(5.1mg,23%产率)。MS(ESI)m/z:760.0$[M+H]^+$。

[3528] 实施例309:3-(4-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-258)

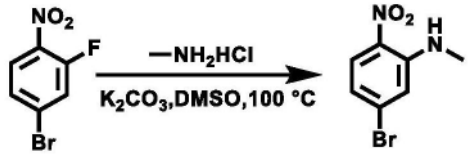
[3529] 


[3530] 按照用于制备TR-250的标准程序合成TR-258(9mg,2.3%产率)。MS(ESI)m/z:770.9$[M+H]^+$。

[3531] 实施例310:3-(5-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-259)

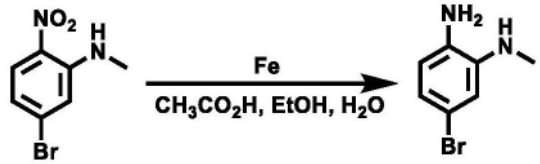
[3532] 

[3533] 步骤1.5-溴-N-甲基-2-硝基苯胺的合成。

[3534] 

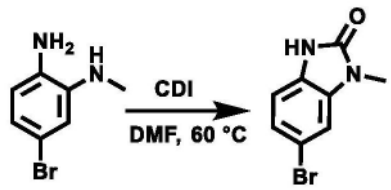

[3535] 将4-溴-2-氟-1-硝基苯(10g,45.87mmol)和$K_2CO_3$(12.66g,91.74mmol)、甲胺盐酸盐(3.68g,55mmol)在DMSO(100mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物倾倒到水(400mL)中,用EtOAc(2x200mL)萃取,用盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色固体的5-溴-N-甲基-2-硝基苯胺(10.4g,99%产率)。MS(ESI)m/z:231.2$[M+H]^+$。

[3536] 步骤2.5-溴-N1-甲基苯-1,2-二胺的合成。

[3537] 

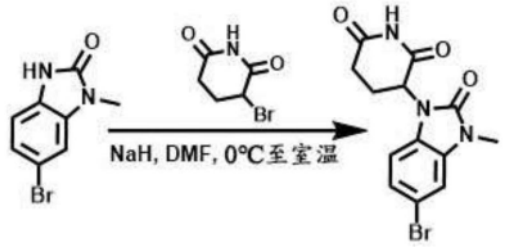

[3538] 在室温下向5-溴-N-甲基-2-硝基苯胺(10.4g,45.2mmol)在AcOH(40mL)/EtOH(40mL)/水(20mL)中的溶液中分批添加Fe(12.65g,226mmol)。将反应在50℃下搅拌2小时,然后将反应混合物用硅藻土过滤,并用DCM/MeOH(10:1)洗涤。将滤液用盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩,得到呈黑色固体的5-溴-N1-甲基苯-1,2-二胺(9.6g,100%产率)。MS(ESI)m/z:201.2$[M+H]^+$。

[3539] 步骤3.6-溴-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮的合成。

[3540] 

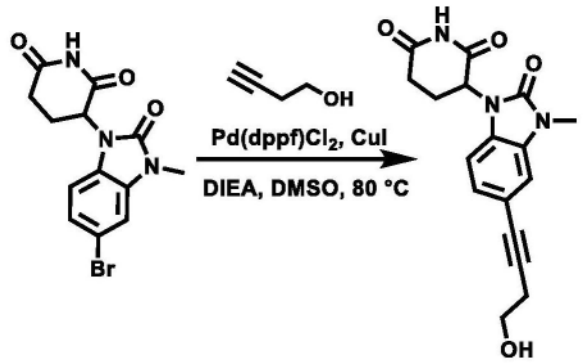

[3541] 在室温下向5-溴-N1-甲基苯-1,2-二胺(9.5g,47.5mmol)的DMF(100mL)溶液中分批添加CDI(10g,61.75mmol)。将反应在60℃下搅拌1小时,然后将溶液倾倒到水(400mL)中,用EtOAc(2x 200mL)萃取,用盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物用EtOAc(100mL)研磨,得到呈灰色固体的6-溴-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(6.2g,58%产率)。MS(ESI)m/z:227.2$[M+H]^+$。

[3542] 步骤4.3-(5-溴-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成。

[3543] 

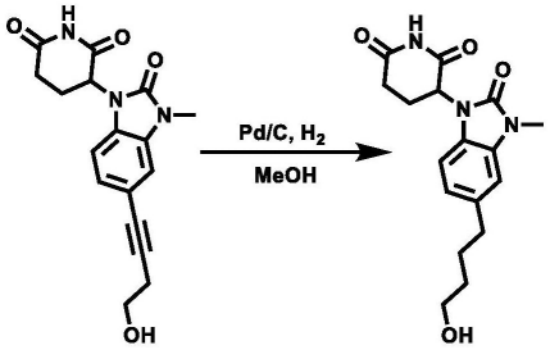

[3544] 在$N_2$气氛下在0℃下向6-溴-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(2g,8.85mmol)的无水DMF(30mL)溶液中添加NaH(0.424g,10.62mmol)。将反应搅拌0.5小时,然后在相同温度下逐滴添加3-溴哌啶-2,6-二酮(845mg,4.42mmol)的DMF(2ml)溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后在冰浴中将反应用AcOH(1.2mL)猝灭,用水(200mL)稀释,用EtOAc(2x 80mL)萃取,用盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩。将所得残留物通过硅胶柱(石油醚/EtOAc=2:1至1:1)纯化,得到呈白色固体的3-(5-溴-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(300mg,20%产率)。MS(ESI)m/z:340.3$[M+H]^+$。

[3545] 步骤5.3-(5-溴-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成。

[3546] 

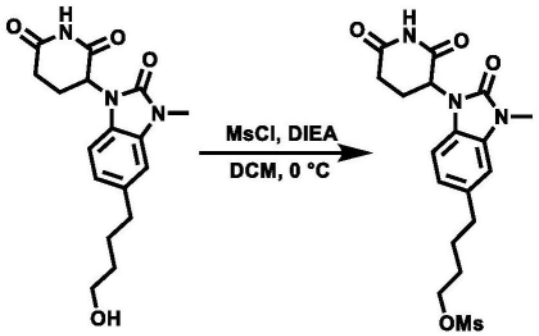

[3547] 在$N_2$气氛下将3-(5-溴-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(250mg,0.74mmol)、丁-3-炔-1-醇(260mg,3.7mmol)、Pd(dppf)$Cl_2$(54mg,0.074mmol)、CuI(28mg,0.148mmol)和TEA(373.7mg,3.7mmol)在DMSO(5mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物用硅藻土过滤并用DCM洗涤,然后将滤液用水稀释(200mL),用EtOAc(2x 100mL)萃取,用盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过硅胶快速色谱法(DCM:MeOH=15:1)纯化,得到呈红棕色固体的3-(5-(4-羟基丁-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(160mg,66%产率)。MS(ESI)m/z:328.2$[M+H]^+$。

[3548] 步骤6.3-(5-(4-羟丁基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成。

[3549] 

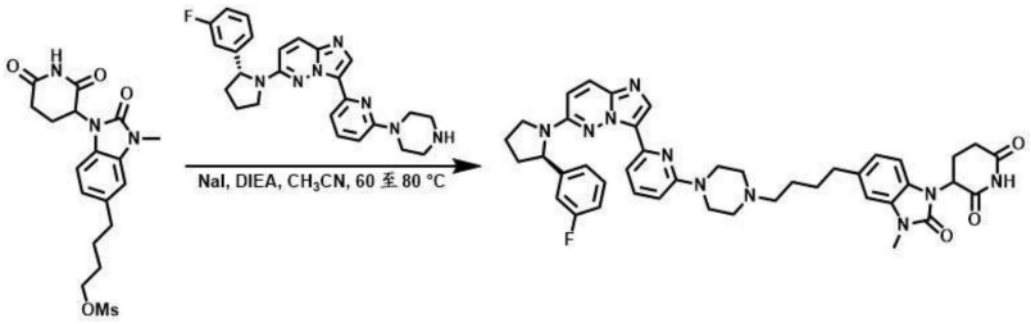

[3550] 在$H_2$气氛下将3-(5-(4-羟基丁-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(40mg,0.122mmol)、Pd/C(20mg)在MeOH(20mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用硅藻土过滤。将滤液浓缩,得到呈灰色固体的3-(5-(4-羟丁基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(40mg,99%产率)。MS(ESI)m/z:332.3[M+H]$^+$。

[3551] 步骤7.4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丁基甲磺酸酯的合成。

[3552] 

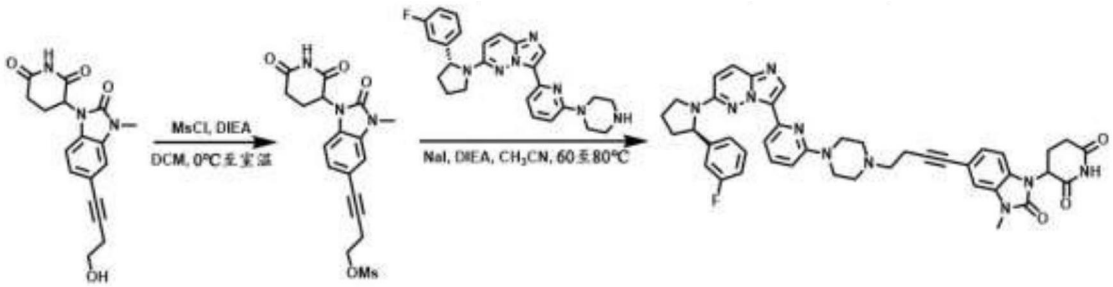

[3553] 在0℃下向3-(5-(4-羟丁基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(40mg,0.122mmol)和DIEA(80mg,0.61mmol)的DCM(20mL)溶液中添加MsCl(0.05mL,0.61mmol)的DCM(2mL)溶液。将反应搅拌0.5小时,然后将反应溶液用水(100mL)猝灭,用DCM(2x 50mL)萃取,用盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10:1)纯化,得到呈灰色固体的4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丁基甲磺酸酯(17mg,34%产率)。MS(ESI)m/z:410.4[M+H]$^+$。

[3554] 步骤8.3-(5-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成。

[3555] 

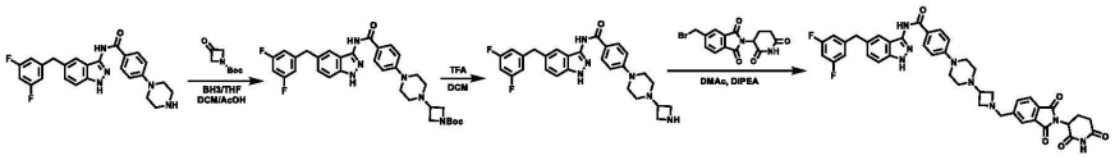
[3556] 将4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丁基甲磺酸酯(17mg,0.041mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(21mg,0.049mmol)、NaI(12.3mg,0.082mmol)和DIEA(26mg,0.205mmol)在$CH_3CN$(5mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物用水稀释(50mL),用EtOAc(2x 20mL)萃取,用盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=7:1)纯化,得到呈白色固体的3-(5-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(6mg,19%产率)。MS(ESI)m/z:757.9$[M+H]^+$。

[3557] 实施例311:3-(5-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-260)

[3558] 

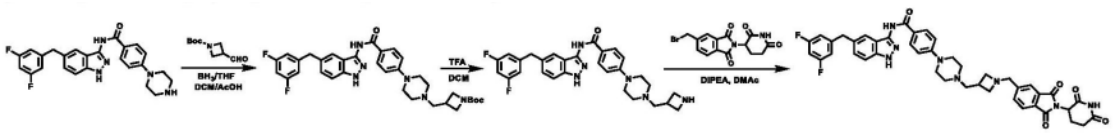

[3559] 按照用于制备TR-259的标准程序合成TR-260(3.5mg,13%产率)。MS(ESI)m/z:753.8$[M+H]^+$。

[3560] 实施例312:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(TR-261)

[3561] 

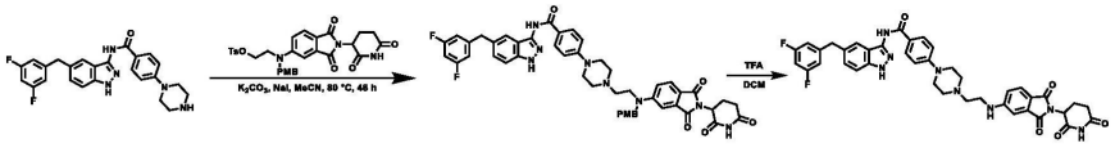

[3562] 按照用于制备TR-249的标准程序合成TR-261(6.3mg,3步的产率为11%)。MS(ESI)m/z:773.3$[M+H]^+$。

[3563] 实施例313:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(TR-262)

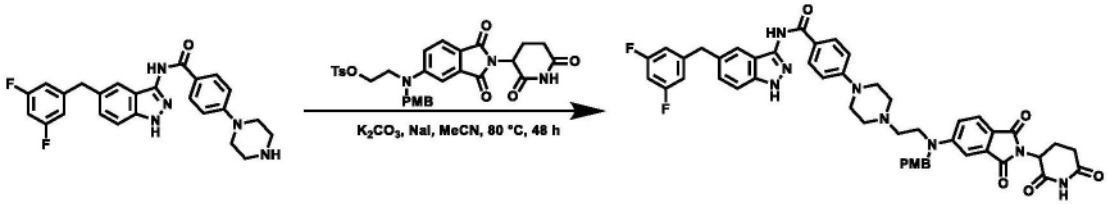
[3564] 


[3565] 按照用于制备TR-249的标准程序合成TR-262(5.7mg,3步的产率为15%)。MS(ESI)m/z:787.3$[M+H]^+$。

[3566] 实施例314:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(TR-263)

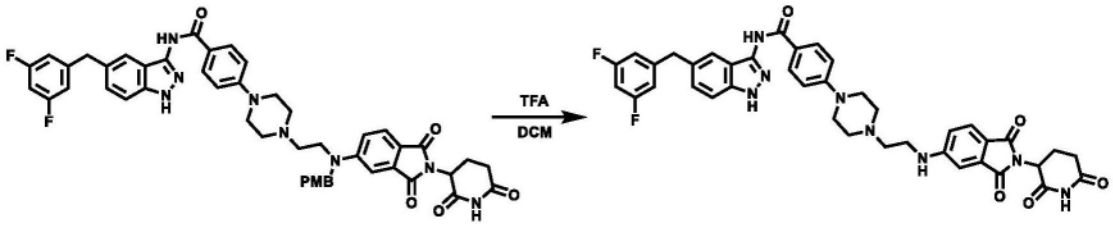
[3567] 

[3568] 步骤1.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)(4-甲氧基苄基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺的合成

[3569] 

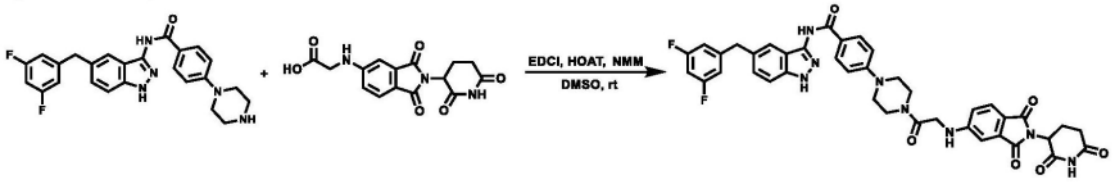
[3570] 在室温下向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)苯甲酰胺(20.1mg,0.04mmol)和2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)(4-甲氧基苄基)氨基)乙基4-甲基苯磺酸酯(40.6mg,0.07mmol)的乙腈(5ml)溶液中添加碳酸钾(18mg,0.13mmol)和碘化钠(7mg,0.04mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌48小时,然后浓缩并通过硅胶柱色谱法(MeOH/DCM=1:10)纯化,得到呈黄色固体的期望的产物(9.3mg,23%产率)。MS(ESI)m/z:867.3[M+H]$^+$。

[3571] 步骤2.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺的合成

[3572] 

[3573] 在室温下向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)(4-甲氧基苄基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(9.3mg,0.01mmol)的DCM(1mL)溶液中添加TFA(11mg,0.09mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(3.5mg,46%产率)。MS(ESI)m/z:747.3[M+H]$^+$。

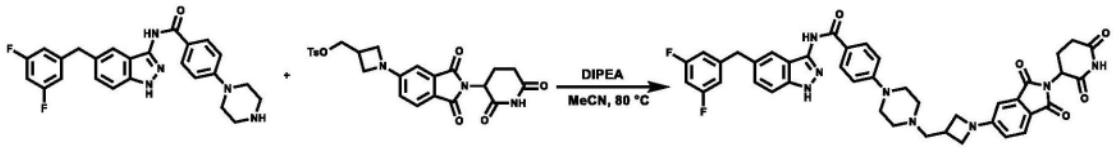
[3574] 实施例315:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(TR-264)

[3575] 

[3576] 向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)苯甲酰胺(10.7mg,0.02mmol)的DMSO(1mL)溶液中依次添加HOAT(4.5mg,0.03mmol)、EDCI(6.4mg,0.03mmol)、

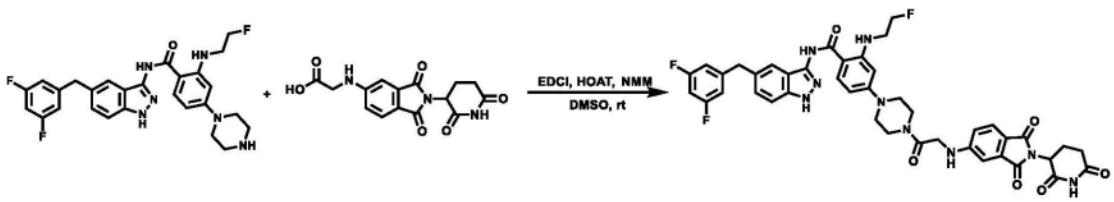
NMM(11.3mg,0.11mmol)和(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸(11.1mg,0.03mmol)。将所得溶液在室温下搅拌16小时,然后将反应倾倒到水(20mL)中并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(6.3mg,38%产率)。MS(ESI)m/z:761.3[M+H]$^+$。

[3577] 实施例316:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(TR-265)

[3578] 

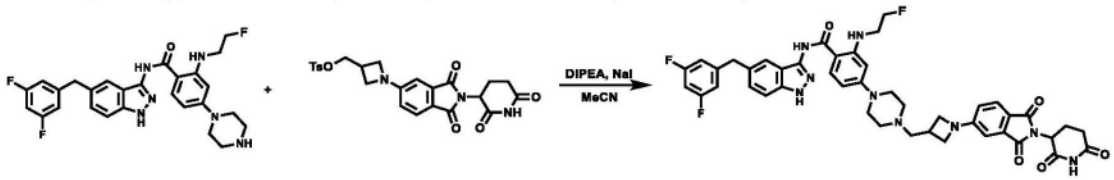

[3579] 按照用于制备TR-231的标准程序合成TR-265(3.5mg,20%产率)。MS(ESI)m/z:773.3[M+H]$^+$。

[3580] 实施例317:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)-2-((2-氟乙基)氨基)苯甲酰胺(TR-266)

[3581] 

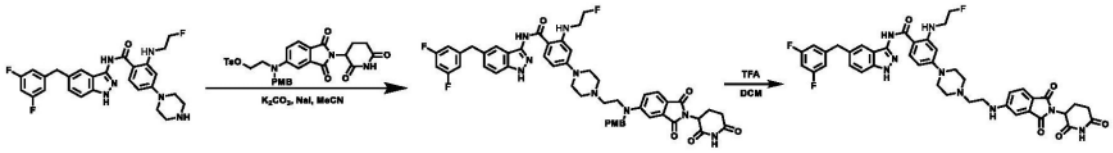

[3582] 按照用于制备TR-264的标准程序合成TR-266(5mg,20%产率)。MS(ESI)m/z:822.7[M+H]$^+$。

[3583] 实施例318:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((2-氟乙基)氨基)苯甲酰胺(TR-267)

[3584] 

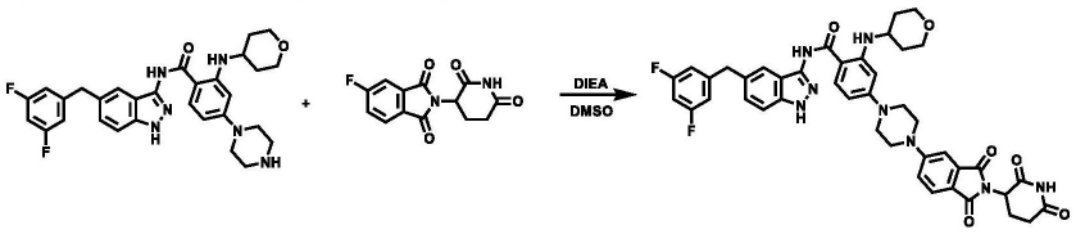

[3585] 按照用于制备TR-231的标准程序合成TR-267(15mg,31%产率)。MS(ESI)m/z:834.8[M+H]$^+$。

[3586] 实施例319:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((2-氟乙基)氨基)苯甲酰胺(TR-268)

[3587] 

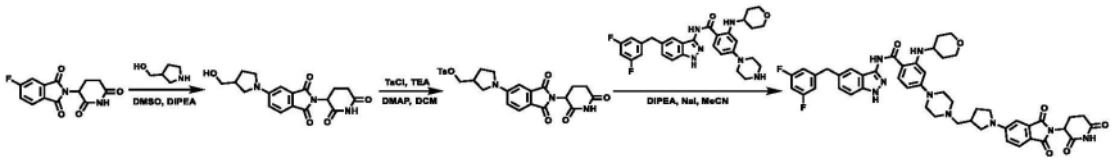
[3588] 按照用于制备TR-263的标准程序合成TR-268(12mg,2步的产率为14%)。MS(ESI)m/z:808.8[M+H]$^+$。

[3589] 实施例320:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-269)

[3590] 

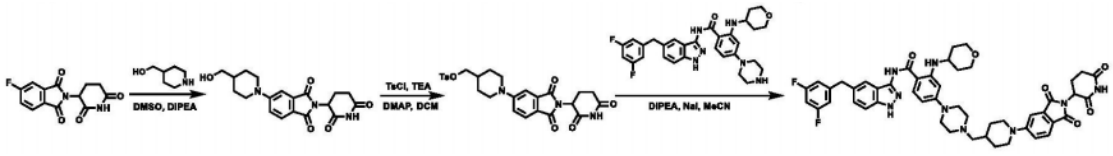
[3591] 在$N_2$下在室温下向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(40mg,0.07mmol)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(24mg,0.08mmol)的DMSO(5mL)溶液中添加DIPEA(45mg,0.35mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌1小时后,将反应通过反相色谱法纯化,然后通过制备型TLC纯化,得到呈黄色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(20mg,35%产率)。MS(ESI)m/z:803.8[M+H]$^+$。

[3592] 实施例321:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-270)

[3593] 

[3594] 按照用于制备TR-231的标准程序合成TR-270(13mg,3步的产率为9%)。MS(ESI)m/z:886.9[M+H]$^+$。

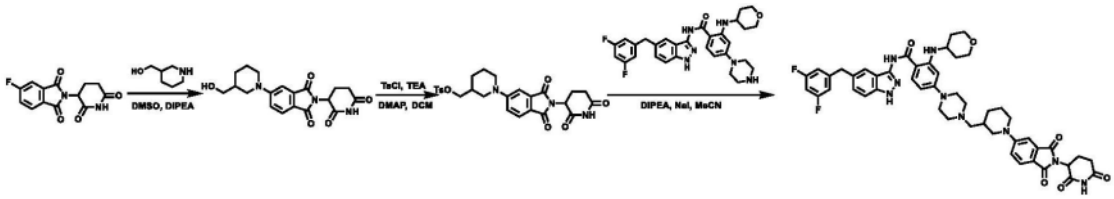
[3595] 实施例322:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-271)

[3596] 

[3597] 按照用于制备TR-231的标准程序合成TR-271(15mg,3步的产率为15%)。MS(ESI)m/z:900.9[M+H]$^+$。

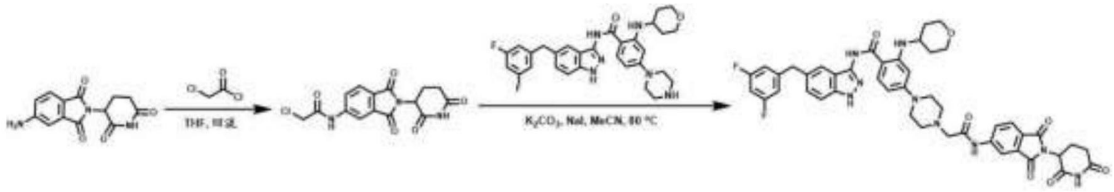
[3598] 实施例323:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌

啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-272)

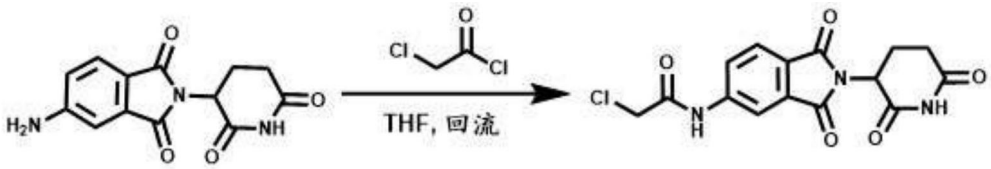
[3599] 


[3600] 按照用于制备TR-231的标准程序合成TR-272(13mg,3步的产率为6%)。MS(ESI)m/z:900.9[M+H]$^+$。

[3601] 实施例324:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-273)

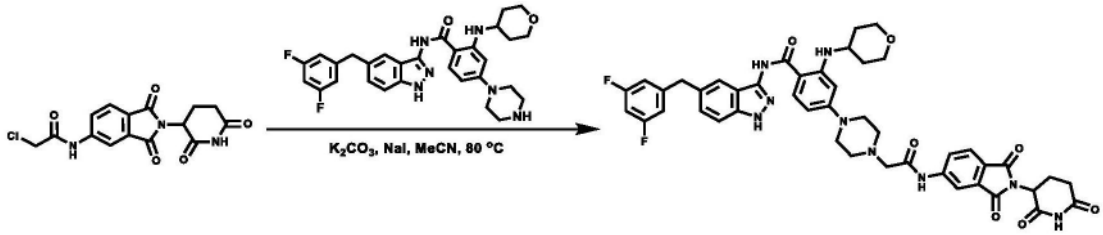
[3602] 


[3603] 步骤1.2-氯-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)乙酰胺的合成

[3604] 


[3605] 在室温下向5-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(60mg,0.22mmol)的THF(5mL)溶液中添加2-氯乙酰基氯(30mg,0.26mmol)。将反应回流1小时,然后将反应混合物浓缩。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(65mg,85%产率)。MS(ESI)m/z:350.0[M+H]$^+$。

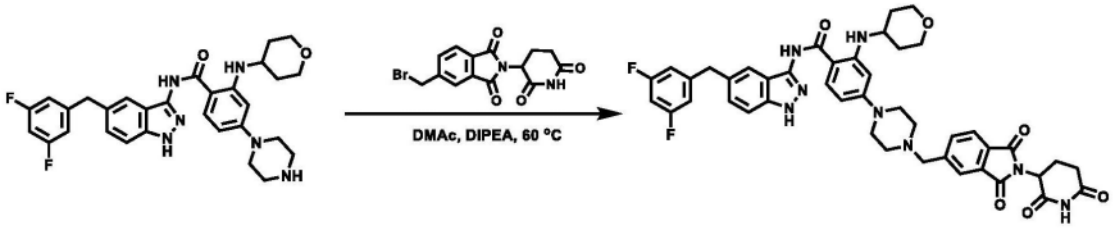
[3606] 步骤2.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[3607] 


[3608] 在室温下向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(10mg,0.018mmol)的MeCN(3mL)溶液中添加$K_2CO_3$(7.5mg,0.054mmol)、NaI(2.7mg,0.018mmol)和2-氯-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)乙酰胺(6.3mg,0.018mmol)。将反应在80℃下搅拌2小时,然后将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-

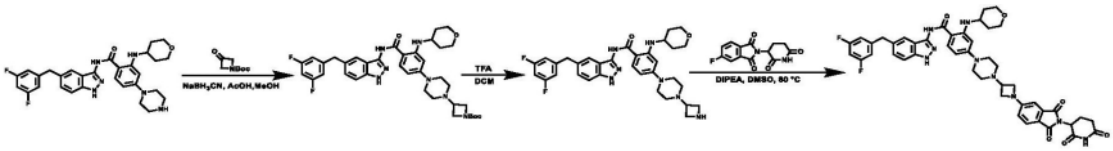
3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(5.6mg,36%产率)。MS(ESI)m/z:860.3[M+H]$^+$。

[3609] 实施例325:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-274)

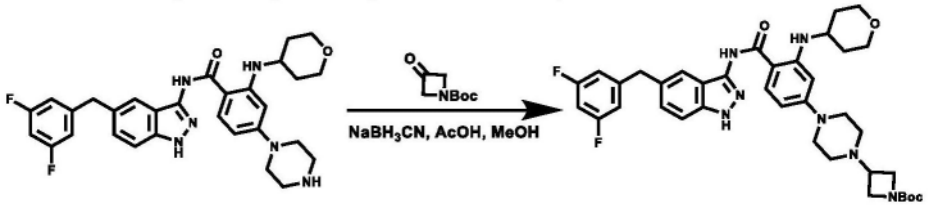
[3610] 


[3611] 在室温下向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(10mg,0.018mmol)和5-(溴甲基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(6.4mg,0.018mmol)的DMAc(2mL)溶液中添加DIPEA(7.7mg,0.060mmol)。将反应在60℃下搅拌1小时。将反应冷却至室温,然后用$H_2O$(30mL)猝灭。将混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用$Na_2SO_4$干燥,浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(6.1mg,36%产率)。MS(ESI)m/z:817.3[M+H]$^+$。

[3612] 实施例326:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-275)

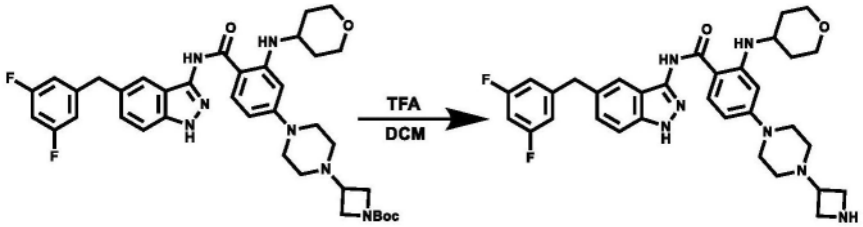
[3613] 


[3614] 步骤1.3-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[3615] 

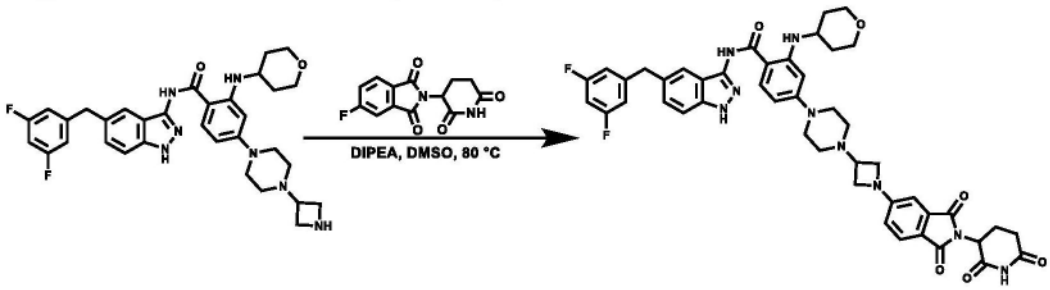

[3616] 在室温下向3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(14.2mg,0.08mmol)、$NaBH_3CN$(5.2mg,0.08mmol)和N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(30.3mg,0.05mmol)在MeOH(5mL)中的混合物中添加AcOH(3.8mg,0.06mmol)。将反应搅拌过夜,然后将混合物倾倒到水(30mL)中并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将所得残留物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的期望的产物(18.0mg,46%产率)。MS(ESI)m/z:702.4[M+H]$^+$。

[3617] 步骤2.4-(4-(氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[3618] 

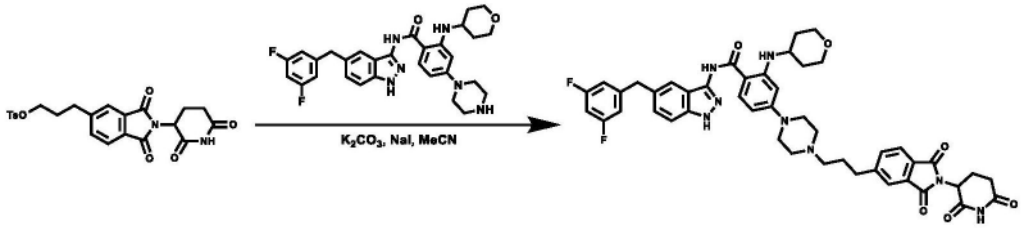

[3619] 在室温下向3-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(18.0mg,0.02mmol)的DCM(1mL)溶液中添加TFA(0.5mL)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡白色固体的期望的产物(12.8mg,83%产率)。MS(ESI)m/z:602.3[M+H]$^+$。

[3620] 步骤3.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[3621] 


[3622] 在室温下向4-(4-(氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(10.2mg,0.02mmol)的DMSO(2mL)溶液中添加2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(7mg,0.03mmol)和DIPEA(6.6mg,0.05mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜,然后通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(5.7mg,39%产率)。MS(ESI)m/z:858.4[M+H]$^+$。

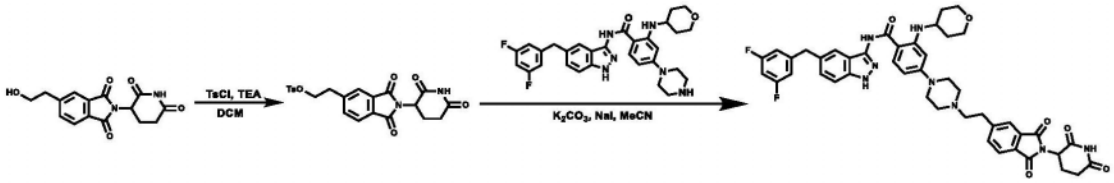
[3623] 实施例327:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-276)

[3624] 


[3625] 在室温下向3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(10.3mg,0.02mmol)、碳酸钾(6.0mg,0.04mmol)和碘化钠(2.6mg,0.02mmol)在

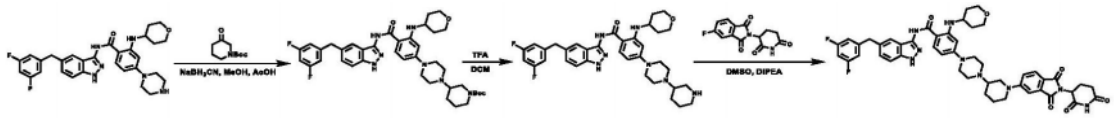
乙腈(2mL)中的混合物中添加N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(17.9mg,0.03mmol)。将反应在80℃下搅拌16小时,然后将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(7.2mg,39%产率)。MS(ESI)m/z:844.4[M+H]$^+$。

[3626] 实施例328:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-277)

[3627] 

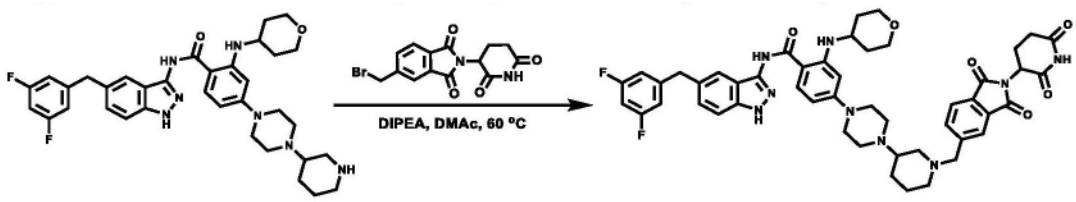

[3628] 按照用于制备TR-276的标准程序合成TR-277(9.5mg,2步的产率为22%)。MS(ESI)m/z:831.3[M+H]$^+$。

[3629] 实施例329:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-278)

[3630] 

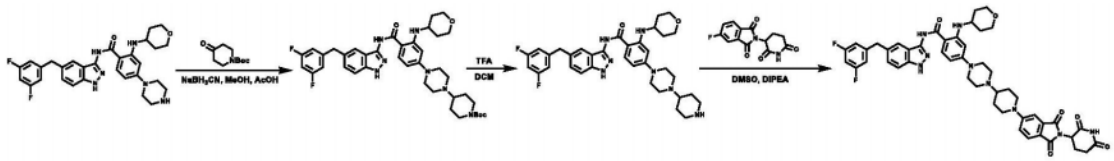

[3631] 按照用于制备TR-275的标准程序合成TR-278(9.4mg,3步的产率为22%)。MS(ESI)m/z:886.4[M+H]$^+$。

[3632] 实施例330:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-279)

[3633] 

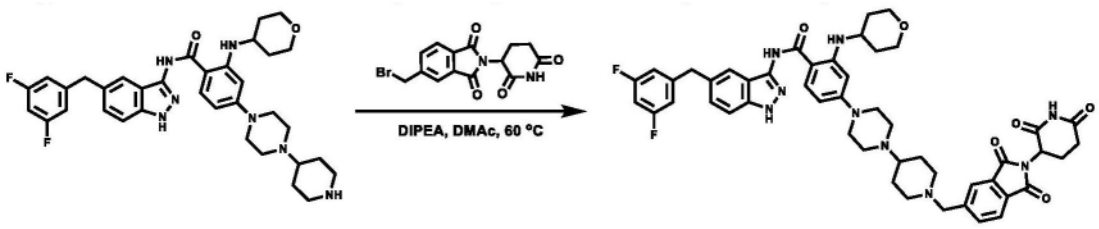

[3634] 按照用于制备TR-274的标准程序合成TR-279(6.8mg,47%产率)。MS(ESI)m/z:900.4[M+H]$^+$。

[3635] 实施例331:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-280)

[3636] 

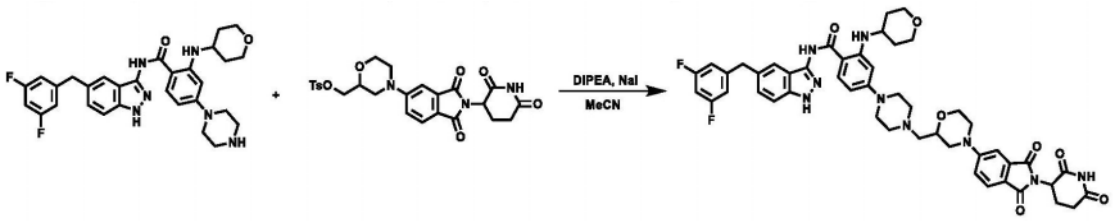
[3637] 按照用于制备TR-275的标准程序合成TR-280(10.8mg,3步的产率为26%)。MS(ESI)m/z:886.4[M+H]$^+$。

[3638] 实施例332:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-281)

[3639] 

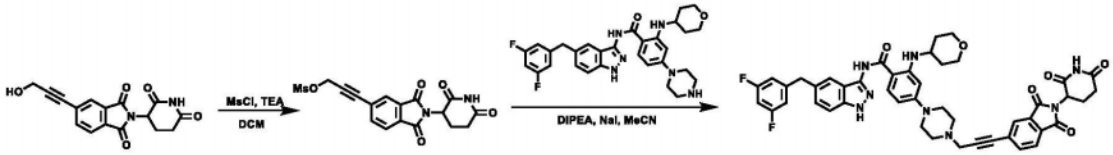

[3640] 按照用于制备TR-274的标准程序合成TR-281(7.5mg,52%产率)。MS(ESI)m/z:900.4[M+H]$^+$。

[3641] 实施例333:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吗啉-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-282)

[3642] 


[3643] 按照用于制备TR-231的标准程序合成TR-282(10mg,24%产率)。MS(ESI)m/z:902.9[M+H]$^+$。

[3644] 实施例334:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-283)

[3645] 

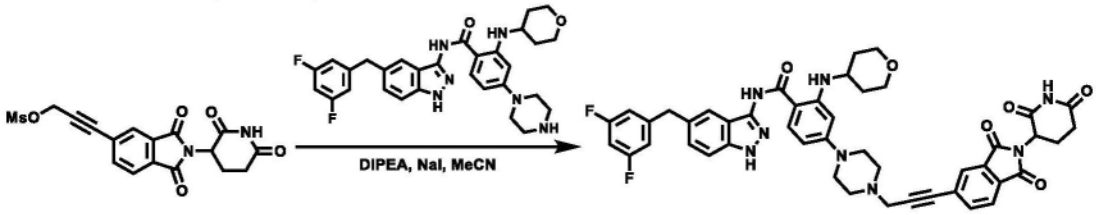

[3646] 步骤1.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基甲磺酸酯的合成

[3647] 


[3648] 在0℃下向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(50mg,0.16mmol)的DCM(3mL)溶液中添加MsCl(0.1mL)和TEA(50mg,0.48mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后用水猝灭(10mL)并用DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色固体的3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基甲磺酸酯(35mg,56%产率)。该粗产物直接用于下一步

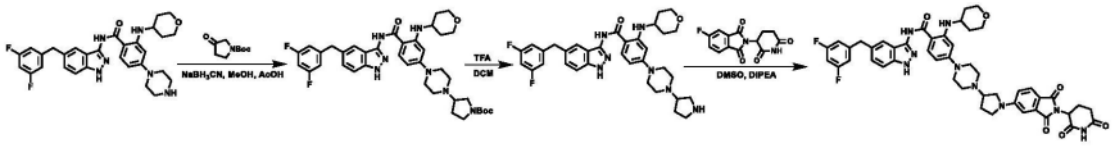
无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:391.3[M+H]$^+$。

[3649] 步骤2.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[3650] 

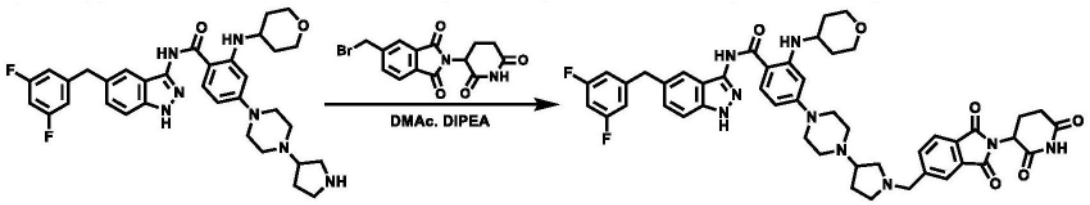

[3651] 在室温下向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(20mg,0.04mmol)和3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基甲磺酸酯(18mg,0.05mmol)的MeCN(5mL)溶液中添加NaI(12mg,0.08mmol)和DIPEA(30mg,0.20mmol)。将反应混合物在85℃下搅拌12小时,然后将混合物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(11mg,33%产率)。MS(ESI)m/z:841.8[M+H]$^+$。

[3652] 实施例335:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-284)

[3653] 

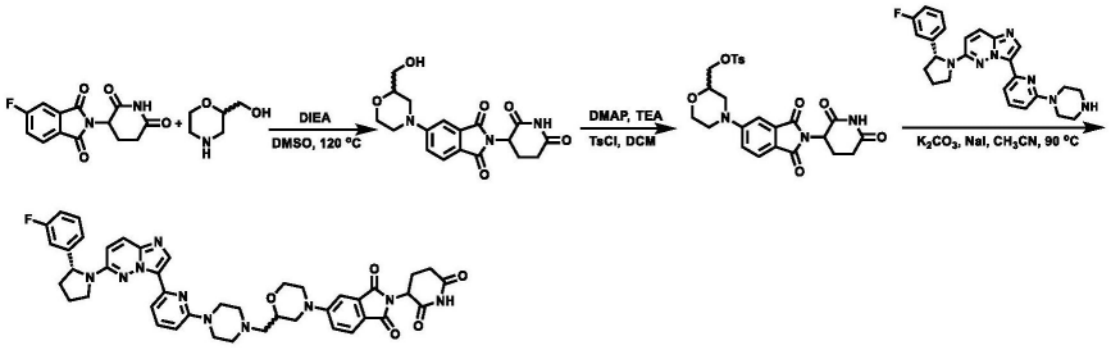

[3654] 按照用于制备TR-275的标准程序合成TR-284(15mg,3步的产率为31%)。MS(ESI)m/z:872.8[M+H]$^+$。

[3655] 实施例336:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)吡咯烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-285)

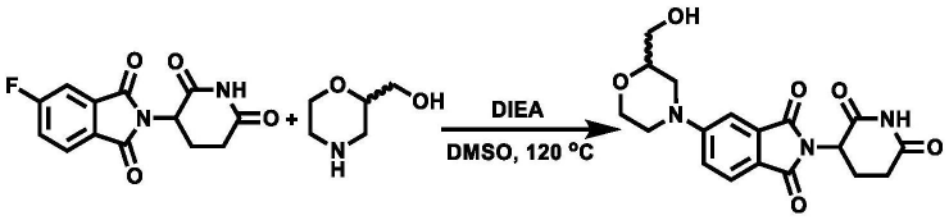
[3656] 


[3657] 按照用于制备TR-274的标准程序合成TR-285(15mg,57%产率)。MS(ESI)m/z:886.8[M+H]$^+$。

[3658] 实施例337:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)吗啉代)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-286)

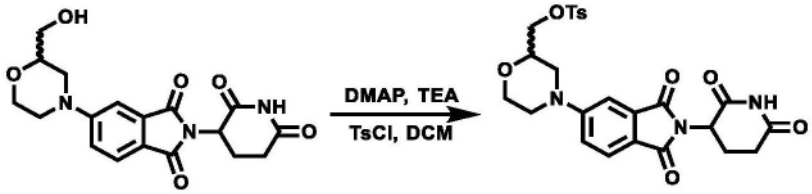
[3659] 


[3660] 步骤1.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(羟甲基)吗啉代)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[3661] 

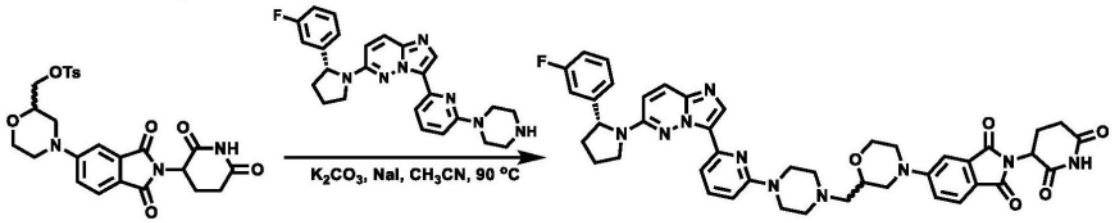

[3662] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(500mg,1.8mmol)和DIEA(700mg,5.4mmol)的DMSO(5mL)溶液中添加吗啉-2-基甲醇(320mg,2.7mmol)。将所得混合物在120℃下搅拌2小时,然后将混合物通过反相柱色谱法纯化,得到呈黄色油的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(羟甲基)吗啉代)异吲哚啉-1,3-二酮(547mg,81%产率)。MS(ESI)m/z:374.3[M+H]$^+$。

[3663] 步骤2.(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吗啉-2-基)甲基4-甲基苯磺酸酯的合成

[3664] 

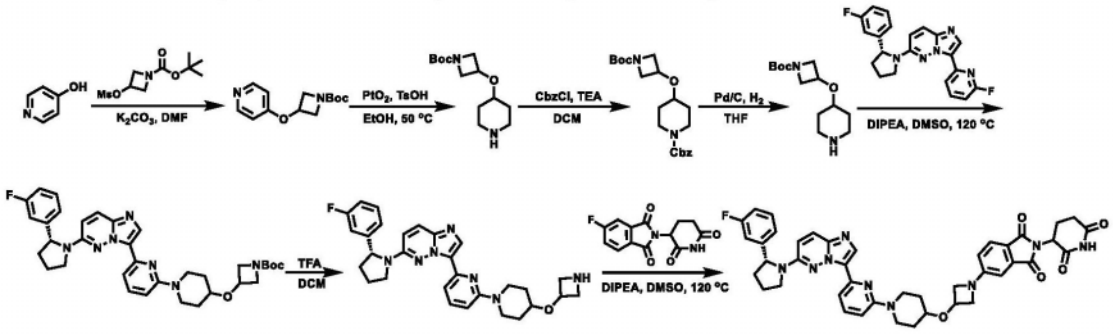

[3665] 在0℃下向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(羟甲基)吗啉代)异吲哚啉-1,3-二酮(170mg,0.46mmol)、TEA(232mg,2.3mmol)、DMAP(5.6mg,0.046mmol)在DCM(5mL)和DMSO(5mL)中的溶液中添加TsCl(350mg,1.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后在真空下去除DCM。将所得残留物通过反相柱色谱法纯化,得到呈黄色固体的(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吗啉-2-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(173mg,72%产率)。MS(ESI)m/z:528.4[M+H]$^+$。

[3666] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)吗啉代)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

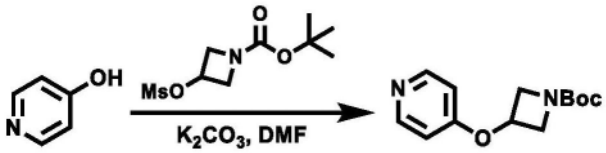
[3667] 


[3668] 将(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吗啉-2-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(48mg,0.09mmol)、(S)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-哒嗪(40mg,0.09mmol)、碳酸钾(37mg,0.27mmol)和碘化钠(20mg,0.14mmol)在乙腈(1.5mL)中的混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物通过反相柱色谱法纯化,得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)吗啉代)异吲哚啉-1,3-二酮(547mg,81%产率)。MS(ESI)m/z:799.9[M+H]$^+$。

[3669] 实施例338:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-287)

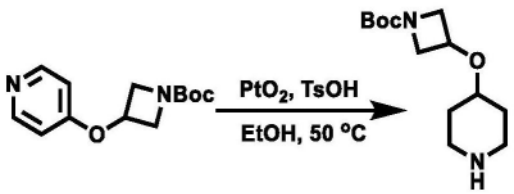
[3670] 


[3671] 步骤1:3-(吡啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[3672] 


[3673] 在室温下向吡啶-4-醇(0.95g,9.99mmol)和3-甲基磺酰基氧基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2.51g,9.99mmol)的DMF(100mL)溶液中添加$K_2CO_3$(4.14g,29.97mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌16小时,然后将反应混合物用水猝灭,用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的EtOAc层用盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,并浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=1/1)纯化,得到呈白色固体的3-(4-吡啶基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2.0g,80%产率)。MS(ESI)m/z:251.4[M+H]$^+$。

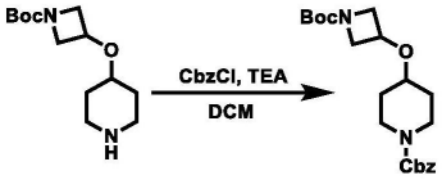
[3674] 步骤2:3-(哌啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯4-甲基苯磺酸盐的合成

[3675] 


[3676] 在$H_2$下在室温下向3-(4-吡啶基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g,

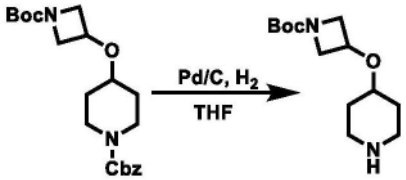
5.99mmol)的EtOH(20mL)溶液中添加TsOH(1.14g,5.99mmol)和$PtO_2$(700mg)。将反应混合物后在50℃下搅拌16小时,然后将反应过滤并浓缩,得到呈TsOH盐的3-(4-哌啶基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2.7g,100%产率)。MS(ESI)m/z:157.0[M-Boc+H]$^+$。

[3677] 步骤3:4-((1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯的合成

[3678] 

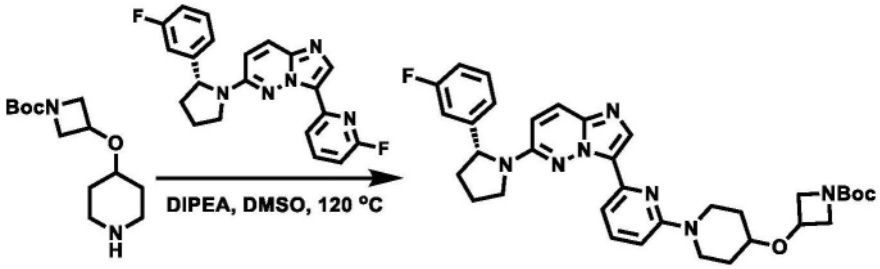

[3679] 在0℃下向3-(4-哌啶基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2.5g,5.83mmol)的DCM(20mL)溶液中添加TEA(1.77g,17.50mmol)和Cbz-Cl(991.74mg,5.83mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时,然后将反应浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=5/1至2/1)纯化,得到呈无色油的4-(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-3-基)氧基哌啶-1-甲酸苄酯(2.2g,97%产率)。MS(ESI)m/z:391.5[M+H]$^+$。

[3680] 步骤4:3-(哌啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[3681] 

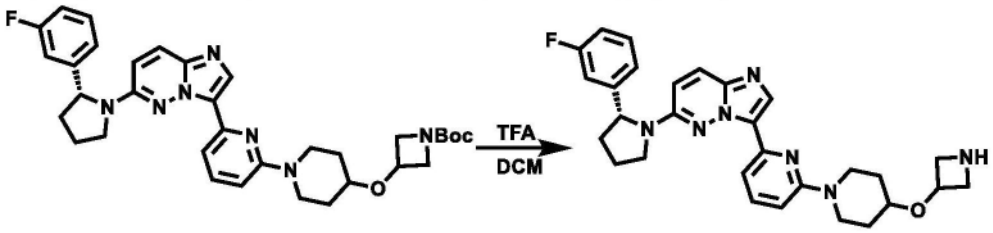

[3682] 在$H_2$下在室温下向4-(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-3-基)氧基哌啶-1-甲酸苄酯(800mg,2.05mmol)的THF(20mL)溶液中添加Pd/C(100mg,823.38umol)。将反应混合物搅拌16小时,然后将反应用硅藻土过滤。将滤液浓缩,得到呈无色油的3-(4-哌啶基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(520mg,99%产率)。MS(ESI)m/z:257.5[M+H]$^+$。

[3683] 步骤5:(R)-3-((1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[3684] 

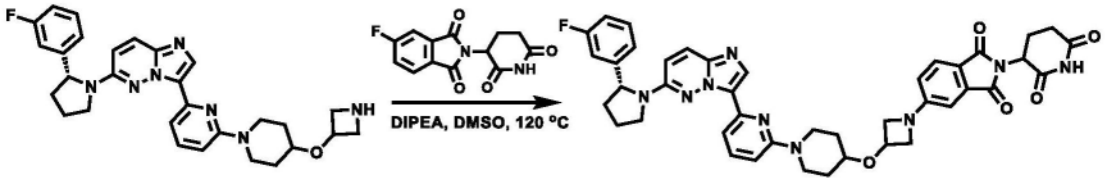

[3685] 向6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]-3-(6-氟-2-吡啶基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(377mg,998.97umol)和3-(4-哌啶基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(256.08mg,998.97umol)的DMSO(20mL)溶液中添加DIPEA(774.64mg,5.99mmol)。将反应混合物在120℃下搅拌48小时,然后将反应通过反相色谱法纯化,得到3-[[1-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]-4-哌啶基]氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(400mg,65%产率)。MS(ESI)m/z:614.8[M+H]$^+$。

[3686] 步骤6:(R)-3-(6-(4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成

[3687] 

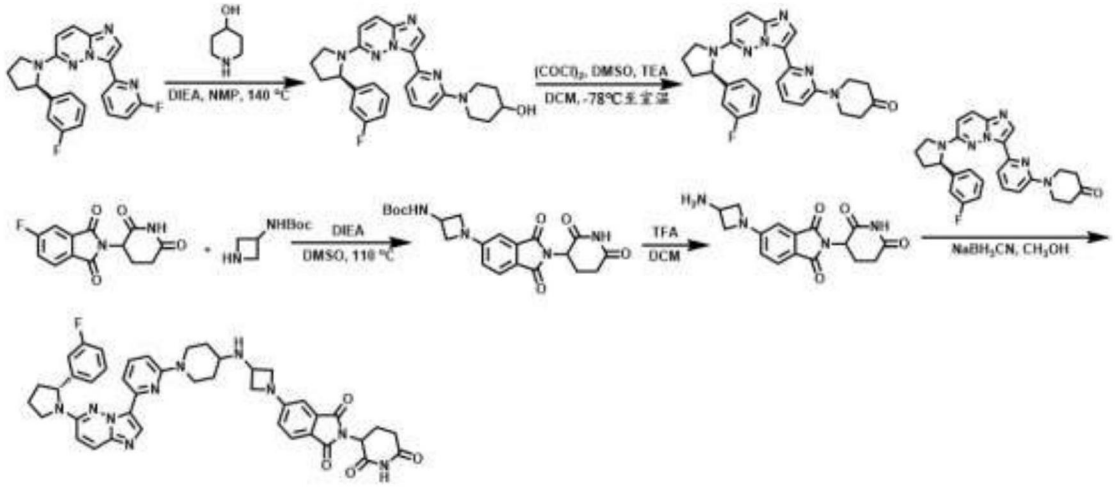

[3688] 向3-[[1-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]-4-哌啶基]氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(400mg,651.76umol)的DCM(10mL)溶液中添加TFA(74.31mg,651.76umol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后将反应浓缩,得到3-[6-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-1-哌啶基]-2-吡啶基]-6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪(410mg,100%产率),将其直接用于下一步。MS(ESI)m/z:514.8[M+H]$^+$。

[3689] 步骤7:2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[3-[[1-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]-4-哌啶基]氧基]氮杂环丁烷-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮的合成

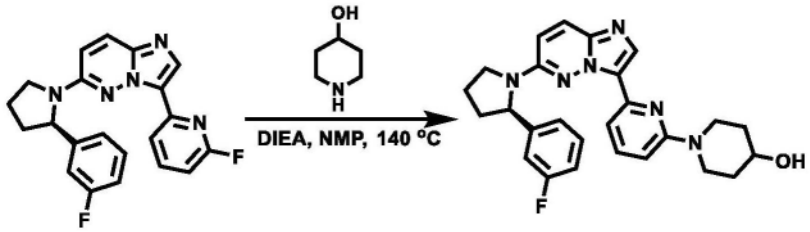
[3690] 


[3691] 向3-[6-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-1-哌啶基]-2-吡啶基]-6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪(200mg,318.66umol)和2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(88.02mg,318.66umol)的DMSO(5mL)溶液中添加DIPEA(411.83mg,3.19mmol)。将混合物在120℃下搅拌16小时,然后将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)进一步纯化,得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[3-[[1-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]-4-哌啶基]氧基]氮杂环丁烷-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮(150mg,61%产率)。MS(ESI)m/z:770.8[M+H]$^+$。

[3692] 实施例339:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-288)

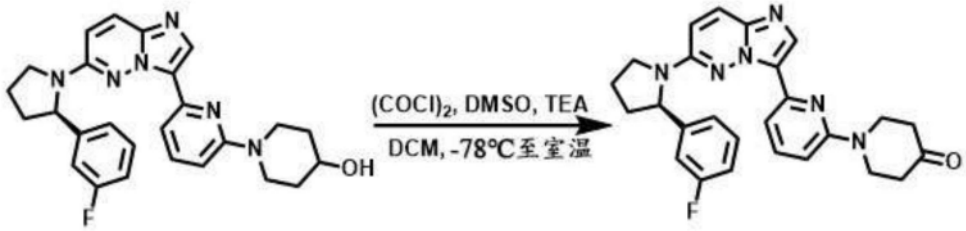
[3693] 


[3694] 步骤1.(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-醇的合成

[3695] 


[3696] 将(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(500mg,1.33mmol)、哌啶-4-醇(362mg,0.106mmol)和DIEA(0.2ml)在NMP(0.5mL)中的混合物在140℃下加热48小时。将反应用水稀释(2mL),然后将溶液用EtOAc(3x 5mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱法纯化,得到呈白色固体的(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-醇(500mg,82%产率)。MS(ESI)m/z:459.8$[M+H]^+$。

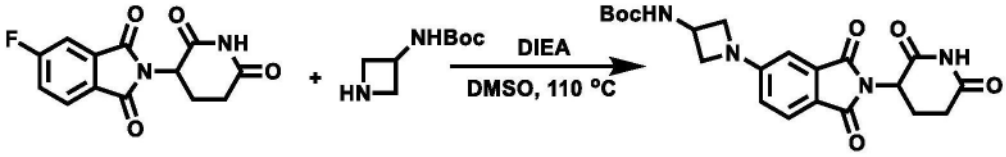
[3697] 步骤2.(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-酮的合成

[3698] 


[3699] 将草酰氯(55.46mg,0.437mmol)溶解在DCM(5mL)中并冷却至-78℃。将DMSO(68.64mg,0.88mmol)的DCM(1mL)溶液通过加料漏斗逐滴添加到溶液中。在完成添加后,将反应搅拌10分钟,然后通过加料漏斗逐滴添加(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-醇(100mg,0.22mmol)在DMSO(0.2mL)和DCM(0.5mL)中的溶液。将反应搅拌15分钟,然后通过缓慢添加TEA(177.76mg,1.76mmol)猝灭。使反应加热至室温。将反应搅拌直到TLC指示醇消耗。减压去除溶剂,并用EtOAc处理残留物。将悬浮液用$H_2O$洗涤两次,然后用盐水洗涤。将有机层用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(33mg,33%产率)。MS(ESI)m/z:

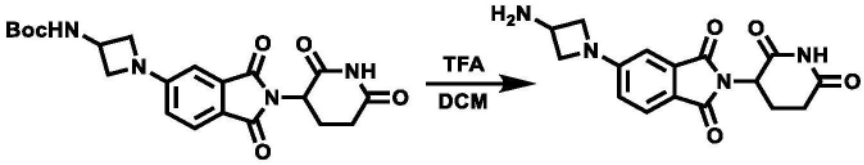
457.5[M+H]$^+$。

[3700] 步骤3.(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3701] 

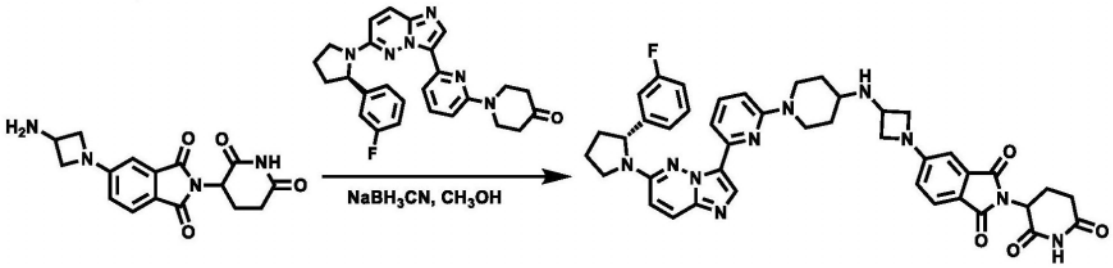

[3702] 向2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(200mg,1.81mmol)的DMSO(3mL)溶液中添加DIEA(278.4mg,2.175mmol)和氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(124.8mg,0.725mmol)。通过微波将反应在110℃下辐照30分钟后,将所得混合物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈黄色固体的(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(279mg,90%产率)。MS(ESI)m/z:429.4[M+H]$^+$。

[3703] 步骤4.5-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[3704] 


[3705] 向搅拌的(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(650mg,1.52mmol)的DCM(5mL)溶液中添加TFA(2mL)。将反应在室温下搅拌3小时,然后将混合物浓缩,得到呈白色固体的5-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(890mg,99%产率)。MS(ESI)m/z:329.3[M+H]$^+$。

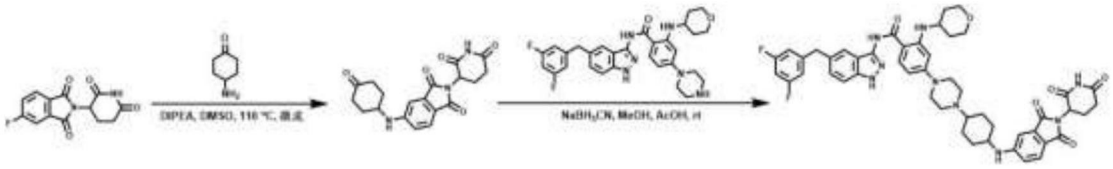
[3706] 步骤5.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[3707] 

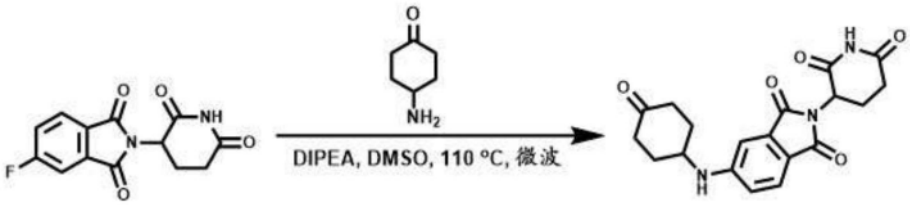

[3708] 向5-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(35mg,0.08mmol)和(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-酮(25.25mg,0.08mmol)的MeOH(3mL)溶液中添加$NaBH_3CN$(15.08mg,0.24mmol)。将反应在室温下搅拌6小时,然后将混合物浓缩。将所得残留物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(20mg,33%产率)。MS(ESI)m/z:769.8[M+H]$^+$。

[3709] 实施例340:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)环己基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-

基)氨基)苯甲酰胺(TR-289)

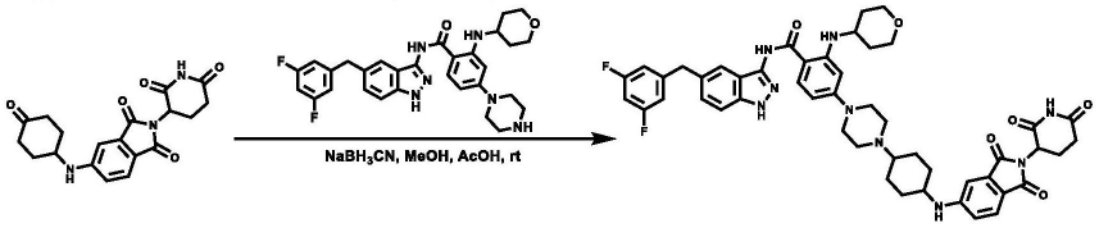
[3710] 

[3711] 步骤1.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4氧代环已基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[3712] 

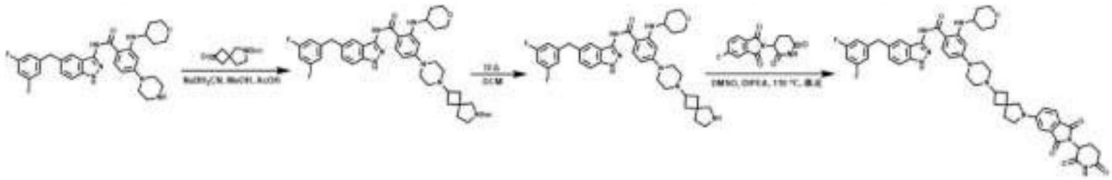

[3713] 在微波辐照下将4-氨基环已-1-酮(407mg,3.6mmol)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(100mg,0.36mmol)和DIPEA(232mg,1.8mmol)在DMSO(8mL)中的混合物在110℃下搅拌2小时。将反应冷却至室温,然后添加$H_2O$(100mL)。将混合物用EtOAc(3x40mL)萃取。将合并的有机层用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(38mg,28%产率)。MS(ESI)m/z:370.1$[M+H]^+$。

[3714] 步骤2.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)环已基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[3715] 

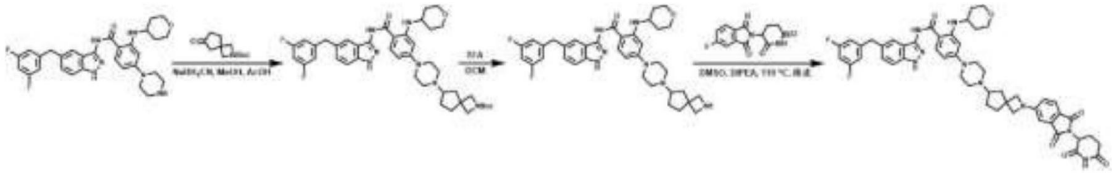

[3716] 在室温下向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(22mg,0.041mmol)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4-氧代环已基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(15mg,0.041mmol)的MeOH(5mL)溶液中添加$NaBH_3CN$(3.6mg,0.062mmol)和AcOH(0.5mg,0.0082mmol)。将反应在室温下搅拌2小时,然后将混合物浓缩。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)环已基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(12.7mg,35%产率)。MS(ESI)m/z:900.4$[M+H]^+$。

[3717] 实施例341:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-290)

[3718] 

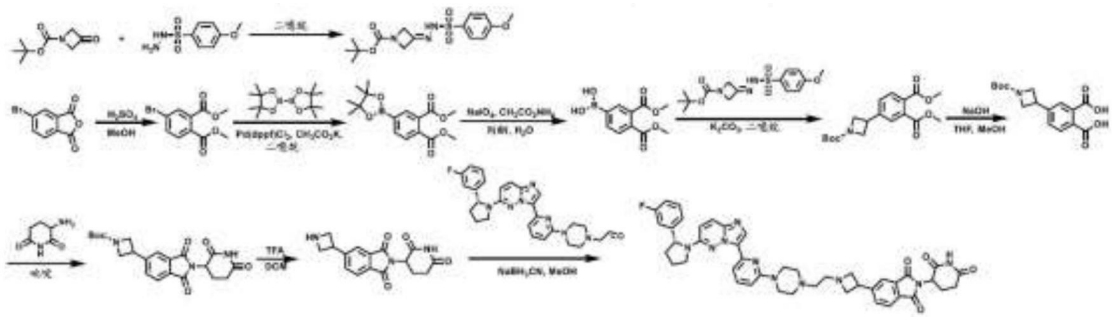
[3719] 按照用于制备TR-275的标准程序合成TR-290(8.4mg,3步的产率为19%)。MS(ESI)m/z:912.4[M+H]$^+$。

[3720] 实施例342:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2-氮杂螺[3.4]辛-6-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-291)

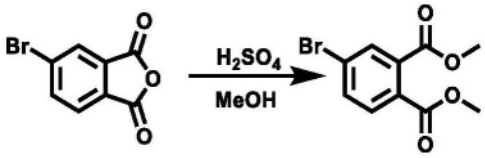
[3721] 

[3722] 按照用于制备TR-275的标准程序合成TR-291(7.4mg,3步的产率为13%)。MS(ESI)m/z:912.4[M+H]$^+$。

[3723] 实施例343:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-292)

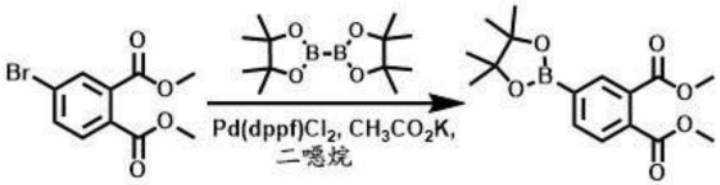
[3724] 

[3725] 步骤1:4-溴邻苯二甲酸二甲酯的合成

[3726] 

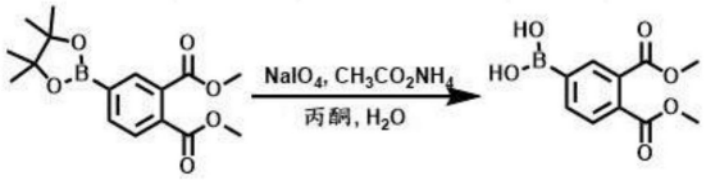
[3727] 向5-溴异苯并呋喃-1,3-二酮(22.7g,99.99mmol)的MeOH(200mL)溶液中添加$H_2SO_4$(9.80g,99.99mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时,然后将反应浓缩。将残留物溶解在DCM(50mL)中,用$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥并浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=10/1)纯化,得到呈无色油的4-溴邻苯二甲酸二甲酯(27g,99%产率)。MS(ESI)m/z:274.9[M+H]$^+$。

[3728] 步骤2:4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)邻苯二甲酸二甲酯的合成

[3729] 

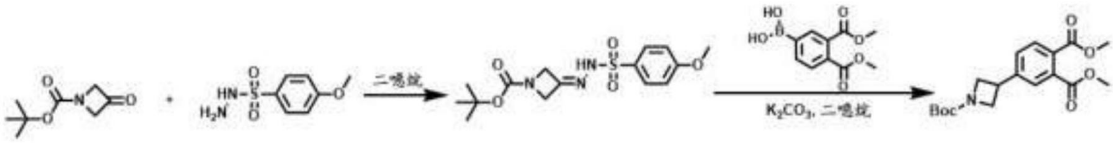

[3730] 向4-溴苯-1,2-二羧酸二甲酯(27.3g,99.97mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(30.46g,119.96mmol)的二噁烷(300mL)溶液中添加$CH_3CO_2K$(19.59g,199.94mmol)和Pd(dppf)$Cl_2$(3.65g,5.00mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌16小时,然后将其浓缩。将残留物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=20/1至10/1)纯化,得到呈油的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯-1,2-二羧酸二甲酯(27g,84%产率)。MS(ESI)m/z:321.4$[M+H]^+$。

[3731] 步骤3:(3,4-双(甲氧基羰基)苯基)硼酸的合成

[3732] 

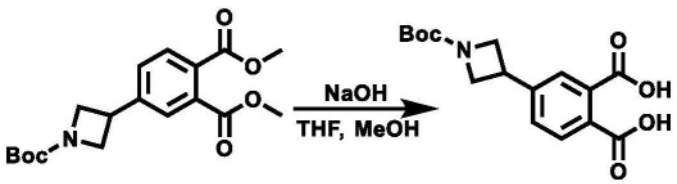

[3733] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯-1,2-二羧酸二甲酯(30g,93.71mmol)在丙酮(400mL)和水(200mL)中的溶液中添加$NaIO_4$(20.05g,93.71mmol)和$CH_3CO_2NH_4$(72.15g,937.08mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后用EtOAc(3x 100mL)萃取反应。将合并的有机层用盐水洗涤(2x 100mL),用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=10/1)纯化,得到呈白色固体的[3,4-双(甲氧基羰基)苯基]硼酸(14g,63%产率)。MS(ESI)m/z:238.9$[M+H]^+$。

[3734] 步骤4:4-(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-3-基)苯-1,2-二羧酸二甲酯的合成

[3735] 


[3736] 将4-甲氧基苯磺酰肼(2.02g,9.99mmol)和3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.71g,9.99mmol)在二噁烷(100mL)中的混合物在80℃下搅拌4小时。将反应冷却至室温,然后添加[3,4-双(甲氧基羰基)苯基]硼酸(3.00g,12.61mmol)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16小时,然后将其浓缩。将残留物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=3/1)纯化,得到4-(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-3-基)苯-1,2-二羧酸二甲酯(1.1g,32%产率)。MS(ESI)m/z:699.7$[2M+H]^+$。

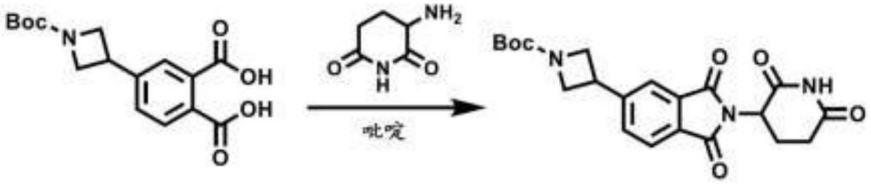
[3737] 步骤5:4-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)邻苯二甲酸的合成

[3738] 


[3739] 向4-(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-3-基)苯-1,2-二羧酸二甲酯(1.1g,3.15mmol)在MeOH(40mL)和水(40mL)中的溶液中添加NaOH(629.69mg,15.74mmol)。将反应混合物在80

℃下搅拌2小时。冷却至室温,然后通过HCl(1N)将反应混合物的pH调节至4。将反应混合物用DCM(2x 100mL)萃取,用$Na_2SO_4$干燥并浓缩,得到呈白色固体的4-(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-3-基)邻苯二甲酸(1.0g,99%产率)。MS(ESI)m/z:266.0[M-56+H]$^+$。

[3740] 步骤6:3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[3741] 

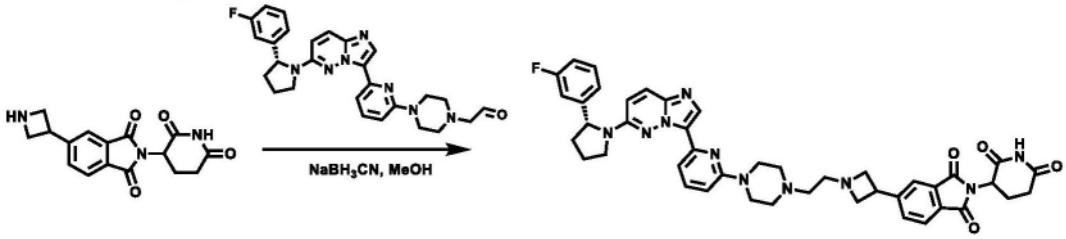

[3742] 将4-(1-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-3-基)邻苯二甲酸(1.0g,3.11mmol)和3-氨基哌啶-2,6-二酮(768.34mg,4.67mmol,HCl盐)在吡啶(50mL)中的混合物在120℃下搅拌16小时。然后将其浓缩,将残留物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,得到3-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(850mg,66%产率)。MS(ESI)m/z:827.8[2M+H]$^+$。

[3743] 步骤7:5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[3744] 


[3745] 向3-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(850mg,2.06mmol)的DCM(10mL)溶液中添加TFA(5mL)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后将反应浓缩,得到呈TFA盐的5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(880mg,100%产率)。MS(ESI)m/z:314.2[M+H]$^+$。

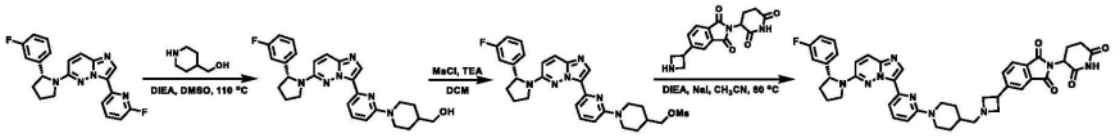
[3746] 步骤8:2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[1-[2-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙基]氮杂环丁烷-3-基]异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[3747] 


[3748] 在0℃下向2-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙醛(50mg,102.97umol)和5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1,3-二酮(32.26mg,75.50umol)的MeOH(5mL)溶液中添加$NaBH_3CN$(51.08mg,823.80umol)。将反应混合物在0℃下搅拌4小时,并在室温下搅拌16小时,然后将反应混合物浓缩。将所得残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,得到粗产物,将其通过反相色谱法进一步纯化,得到2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[1-[2-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]

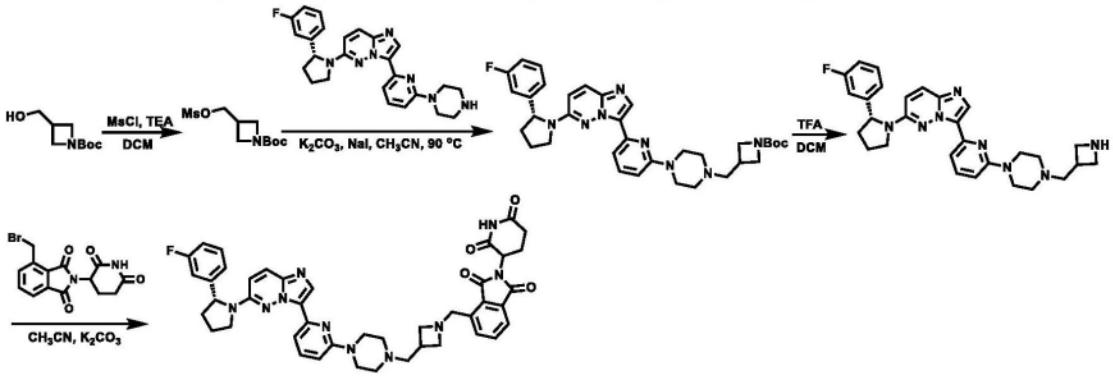
乙基]氮杂环丁烷-3-基]异吲哚啉-1,3-二酮(5mg,6%产率)。MS(ESI)m/z:783.0[M+H]$^+$。

[3749] 实施例344:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-293)

[3750] 


[3751] 按照用于制备TR-286的标准程序合成TR-293(8.6mg,20%产率)。MS(ESI)m/z:768.7[M+H]$^+$。

[3752] 实施例345:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-294)

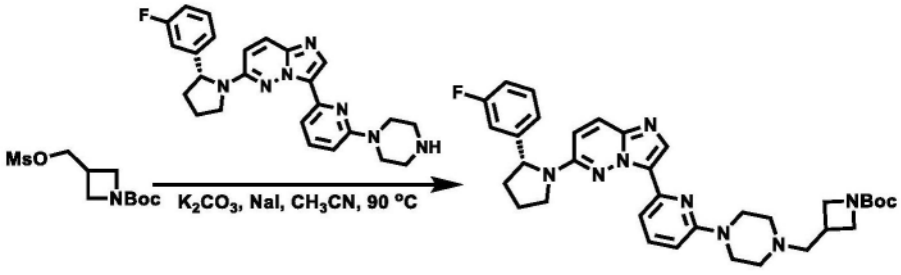
[3753] 


[3754] 步骤1.3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[3755] 


[3756] 在0℃下向3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.53mmol)和TEA(161mg,1.59mmol)的DCM(2mL)溶液中添加MsCl(121mg,1.07mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,然后将混合物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=4:1至1:1)纯化,得到呈无色固体的3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(121mg,85%产率),将其立即用于下一步。

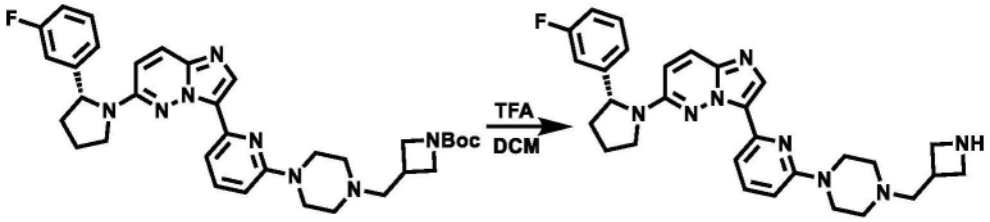
[3757] 步骤2.(R)-3-((4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[3758] 


[3759] 在$N_2$下将(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(202mg,0.46mmol)、3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔

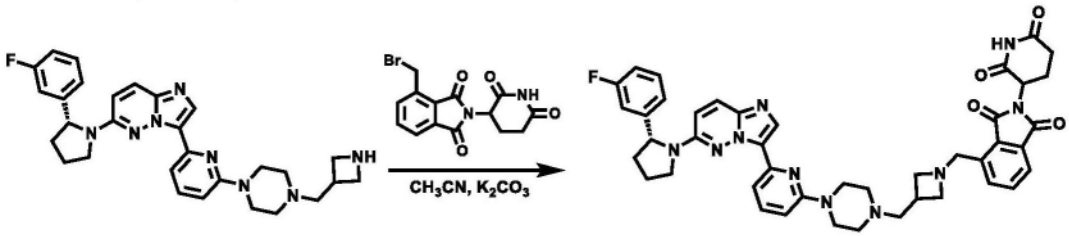
丁酯(121mg,0.46mmol)、碳酸钾(186mg,1.38mmol)和碘化钠(103mg,0.69mmol)在乙腈(5mL)中的混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物通过反相柱色谱法纯化,得到呈棕色固体的(R)-3-((4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(225mg,80%产率)。MS(ESI)m/z:613.7[M+H]$^+$。

[3760] 步骤3.(R)-3-(6-(4-(氮杂环丁烷-3-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成

[3761] 

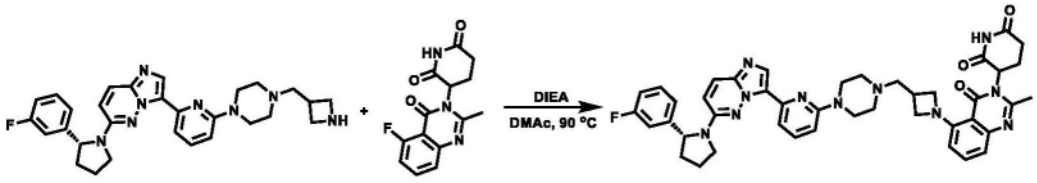

[3762] 将(R)-3-((4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(225mg,0.37mmol)和TFA(0.5mL)在DCM(1mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将反应浓缩,得到呈无色油的(R)-3-(6-(4-(氮杂环丁烷-3-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(188mg,100%产率)。MS(ESI)m/z:513.5[M+H]$^+$。

[3763] 步骤4.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[3764] 

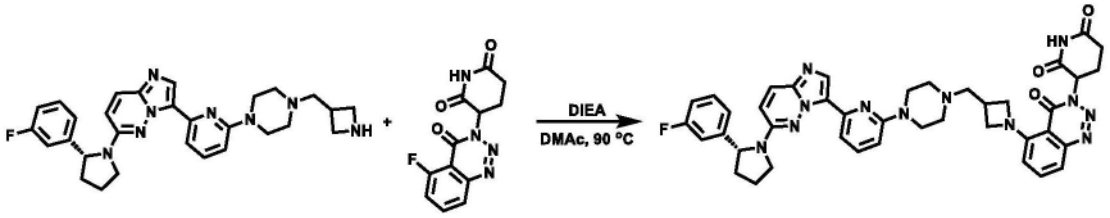

[3765] 将(R)-3-(6-(4-(氮杂环丁烷-3-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(45mg,0.07mmol)、4-(溴甲基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(25mg,0.07mmol)和碳酸钾(29mg,0.21mmol)在乙腈(1.5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物通过反相柱色谱法纯化,得到呈棕色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(11.7mg,21%产率)。MS(ESI)m/z:783.8[M+H]$^+$。

[3766] 实施例346:3-(5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-2,6-二酮(TR-295)

[3767] 

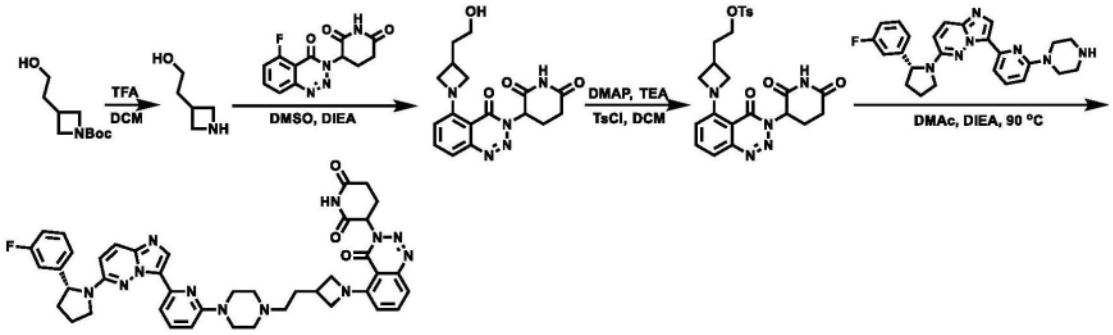
[3768] 将(R)-3-(6-(4-(氮杂环丁烷-3-基甲基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(10.0mg,0.02mmol)、3-(5-氟-2-甲基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-2,6-二酮(8.7mg,0.03mmol)和DIEA(13.0mg,0.10mmol)在DMAc(2ml)中的混合物在90℃下搅拌16小时。将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的3-(5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-2,6-二酮(7.7mg,44%产率)。MS(ESI)m/z=782.7[M+H]$^+$。

[3769] 实施例347:3-(5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)哌啶-2,6-二酮(TR-296)

[3770] 

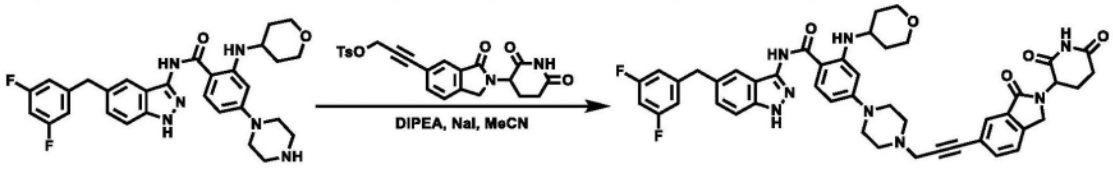

[3771] 按照用于制备TR-295的标准程序合成TR-296(8.2mg,48%产率)。MS(ESI)m/z:769.7[M+H]$^+$。

[3772] 实施例348:3-(5-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)哌啶-2,6-二酮(TR-297)

[3773] 


[3774] 按照用于制备TR-286的标准程序合成TR-297(5mg,28%产率)。MS(ESI)m/z:783.7[M+H]$^+$。

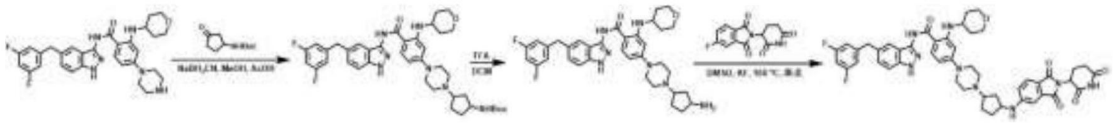
[3775] 实施例349:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-298)

[3776] 


[3777] 在室温下向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(20mg,0.04mmol)和3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯(18mg,0.05mmol)的MeCN(5mL)溶液中添加

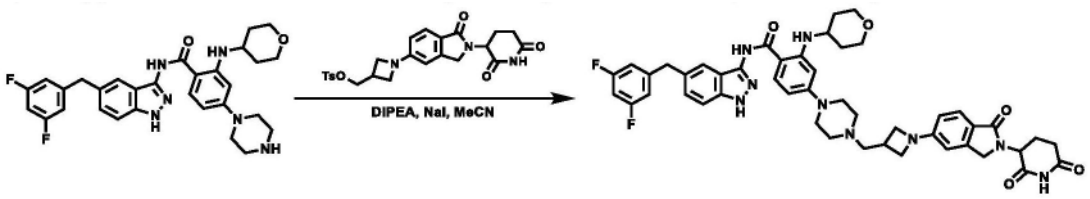
NaI(12mg,0.08mmol)和DIPEA(30mg,0.20mmol)。将反应混合物在85℃下搅拌12小时,然后将混合物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(1.5mg,6%产率)。MS(ESI)m/z:827.9[M+H]$^+$。

[3778] 实施例350:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)环戊基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-299)

[3779] 

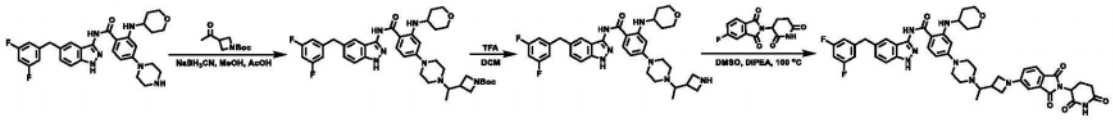
[3780] 按照用于制备TR-275的标准程序合成TR-299(9mg,3步的产率为35%)。该产物含有两种未分离的异构体。MS(ESI)m/z:912.4[M+H]$^+$。

[3781] 实施例351:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-300)

[3782] 

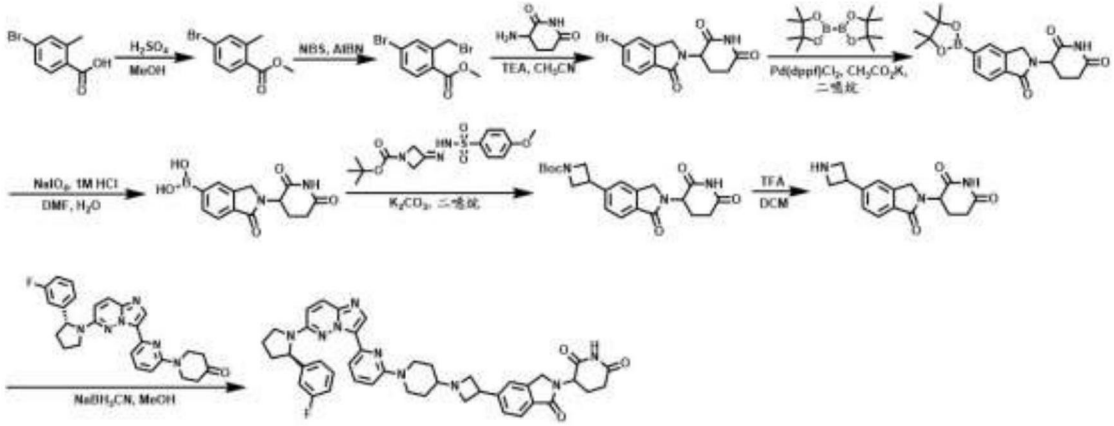

[3783] 在室温下向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(15mg,0.03mmol)和(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(15mg,0.03mmol)的MeCN(5mL)溶液中添加DIPEA(20mg,0.15mmol)和NaI(10mg,0.06mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌12小时,然后将反应浓缩。将所得残留物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(3mg,12%产率)。MS(ESI)m/z:858.7[M+H]$^+$。

[3784] 实施例352:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-301)

[3785] 

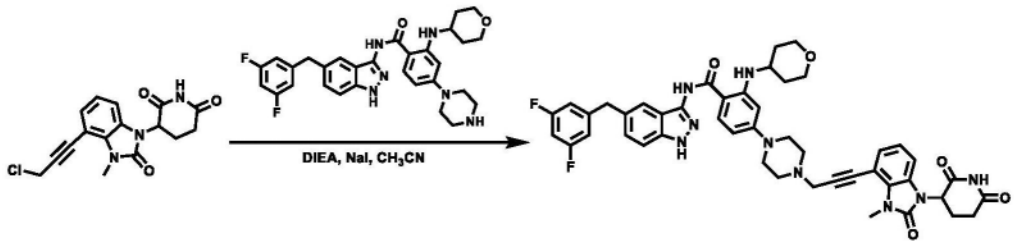
[3786] 按照用于制备TR-275的标准程序合成TR-301(13mg,3步的产率为10%)。MS(ESI)m/z:886.8[M+H]$^+$。

[3787] 实施例353:3-(5-(1-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-302)

[3788] 

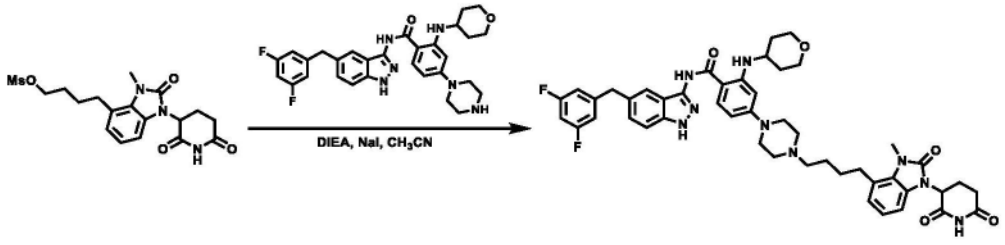
[3789] 按照用于制备TR-292的标准程序合成TR-302(37mg,80％产率)。MS(ESI)m/z:740.7[M+H]$^+$。

[3790] 实施例354:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-303)

[3791] 

[3792] 在$N_2$下将3-(4-(3-氯丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(8mg,0.026mmol)、N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(15mg,0.028mmol)、DIEA(10mg,0.078mmol)和碘化钠(6mg,0.039mmol)在乙腈(1.5mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物通过反相柱色谱法纯化,得到呈白色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(5.9mg,27％产率)。MS(ESI)m/z:842.7[M+H]$^+$。

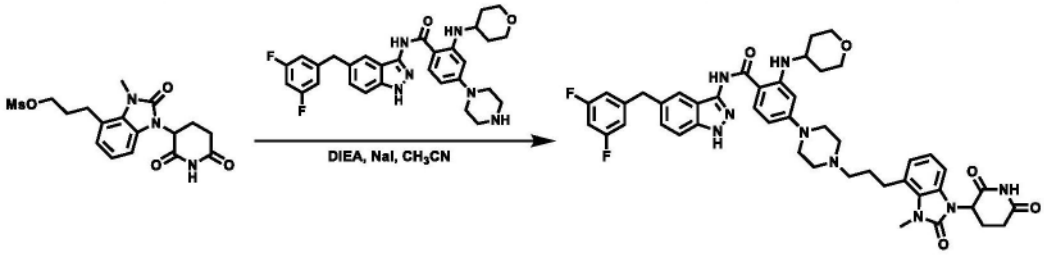
[3793] 实施例355:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丁基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-304)

[3794] 

[3795] 按照用于制备TR-303的标准程序合成TR-304(39.9mg,68％产率)。MS(ESI)m/z:861.0[M+H]$^+$。

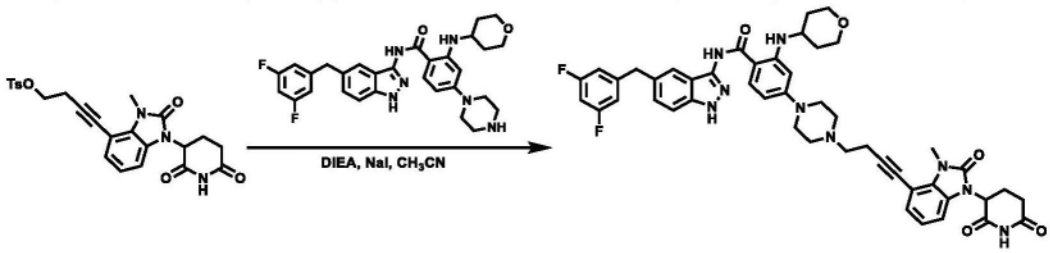
[3796] 实施例356:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(1-(2,6-二氧代哌

啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-305)

[3797] 

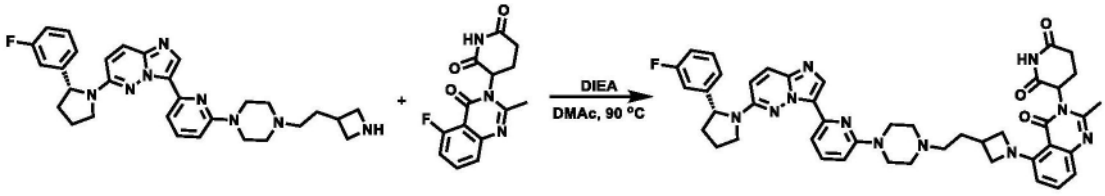

[3798] 按照用于制备TR-303的标准程序合成TR-305(9.3mg,36%产率)。MS(ESI)m/z:846.9[M+H]+。

[3799] 实施例357:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-306)

[3800] 

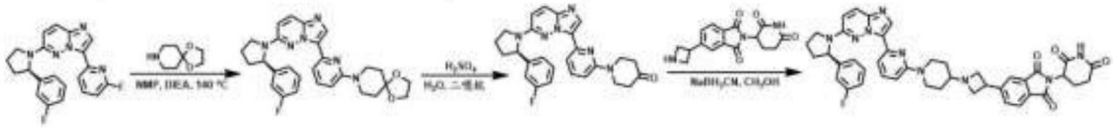

[3801] 按照用于制备TR-303的标准程序合成TR-306(5.6mg,15%产率)。MS(ESI)m/z:856.7[M+H]+。

[3802] 实施例358:3-(5-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-2,6-二酮(TR-307)

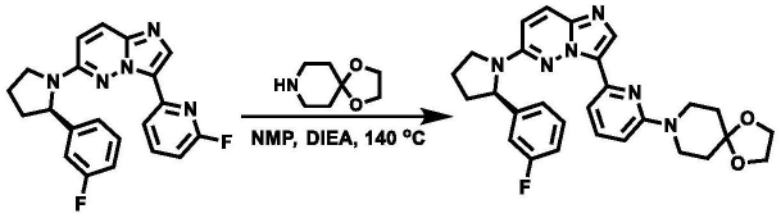
[3803] 


[3804] 按照用于制备TR-295的标准程序合成TR-307(2.4mg,4%产率)。MS(ESI)m/z:796.9[M+H]+。

[3805] 实施例359:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-308)

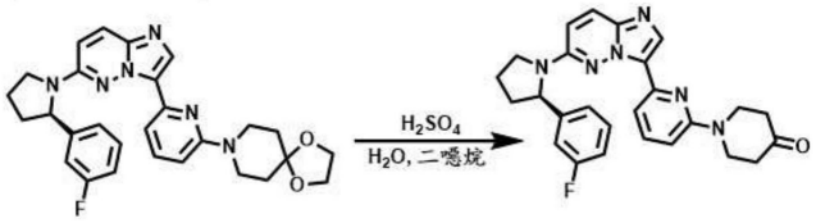
[3806] 

[3807] 步骤1.(R)-8-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷的合成

[3808] 

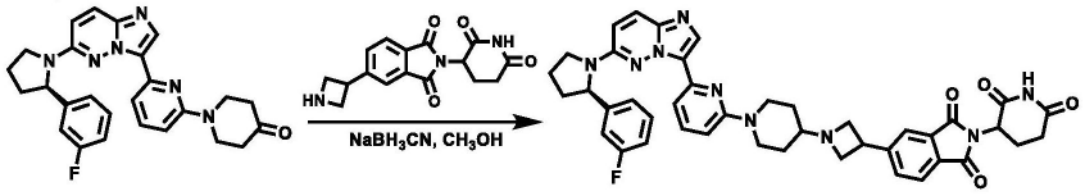

[3809] 将(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(500mg,1.35mmol)、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(379.8mg,2.65mmol)和DIEA(1ml)在NMP(2.5mL)中的混合物在140℃下加热48小时。添加水,然后将反应混合物用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过硅胶色谱法纯化,得到呈白色固体的(R)-8-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(410mg,61%产率)。MS(ESI)m/z:501.7$[M+H]^+$。

[3810] 步骤2.(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-酮的合成

[3811] 

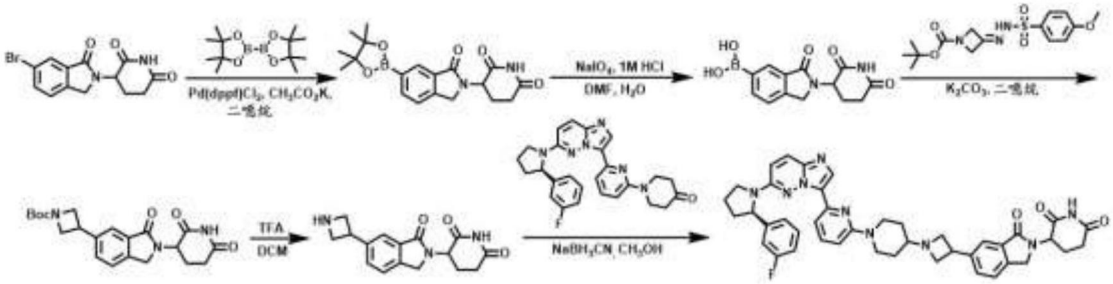

[3812] 向(R)-8-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(400mg,0.79mmol)在1,4-二噁烷(4mL)的溶液逐滴添加$H_2O$(0.5mL)和$H_2SO_4$(浓,1.0mL)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后将反应用$NaHCO_3$水溶液猝灭。将混合物用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤并用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。将残留物通过硅胶色谱法纯化,得到呈白色固体的(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-酮(340mg,94%产率)。MS(ESI)m/z:457.6$[M+H]^+$。

[3813] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[3814] 

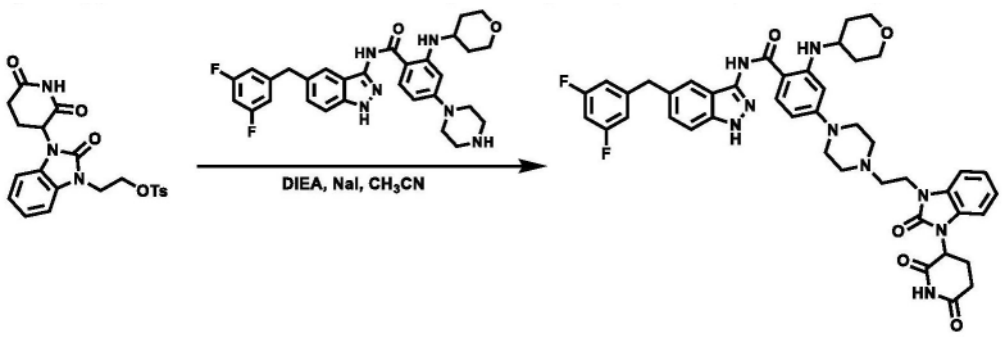

[3815] 向5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(30mg,0.096mmol)和(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-酮(43.7mg,0.096mmol)的$CH_3OH$(3mL)溶液中添加$NaBH_3CN$(11.94mg,0.192mmol)。将反应在室温下搅拌6小时,然后将混合物浓缩。将所得残留物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(20mg,28%产率)。MS(ESI)m/z:754.6$[M+H]^+$。

[3816] 实施例360:3-(6-(1-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-309)

[3817] 

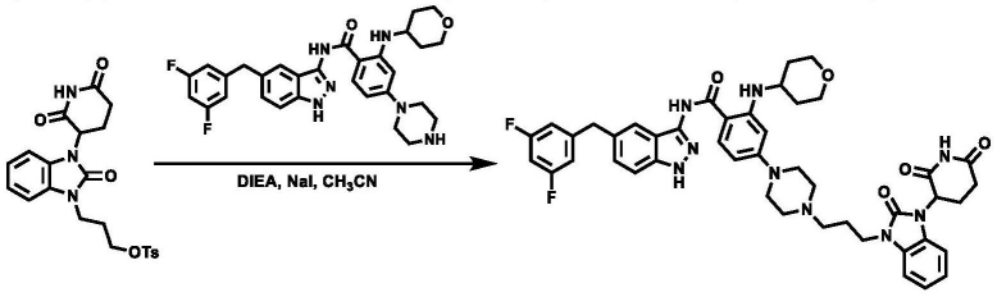
[3818] 按照用于制备TR-292的标准程序合成TR-309(50mg,52%产率)。MS(ESI)m/z:740.7[M+H]$^+$。

[3819] 实施例361:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-310)

[3820] 

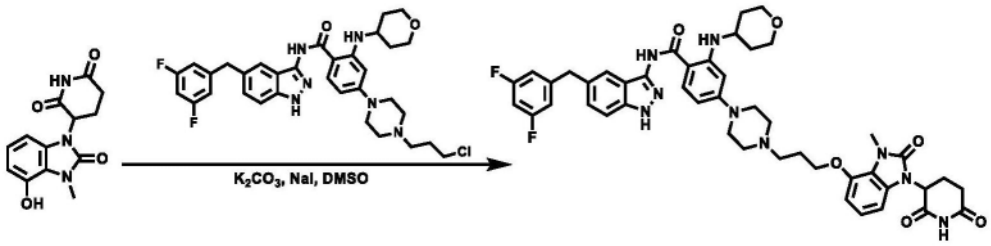

[3821] 按照用于制备TR-303的标准程序合成TR-310(28mg,30%产率)。MS(ESI)m/z:818.7[M+H]$^+$。

[3822] 实施例362:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-311)

[3823] 

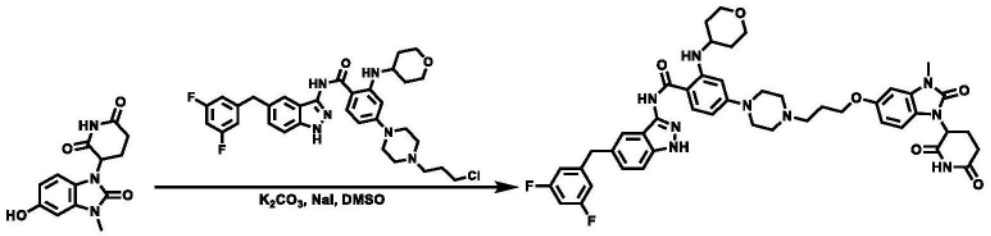

[3824] 按照用于制备TR-303的标准程序合成TR-311(22.4mg,30%产率)。MS(ESI)m/z:832.9[M+H]$^+$。

[3825] 实施例363:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-312)

[3826] 

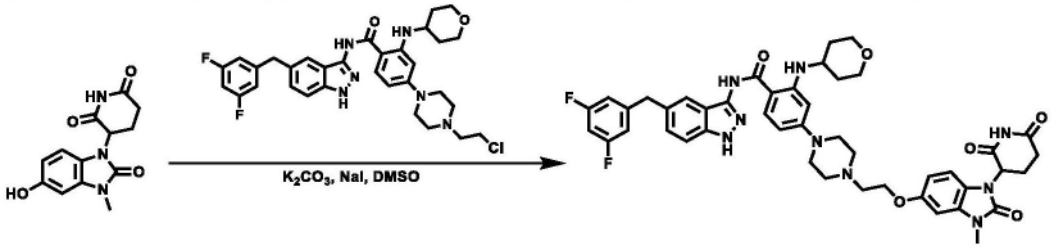

[3827] 将3-(4-羟基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(5.0mg,0.018mmol)、4-(4-(3-氯丙基)哌嗪-1-基)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(11.3mg,0.018mmol)、碘化钠(4.05mg,0.027mmol)和$K_2CO_3$(9.94mg,0.072mmol)在DMSO(1mL)中的混合物在60℃下加热4小时。然后将混合物在水(10mL)和EtOAc(10mL)之间分层。将有机相用无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残留物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的期望的产物(5.3mg,34%产率)。MS(ESI)m/z:862.9$[M+H]^+$。

[3828] 实施例364:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-313)

[3829] 

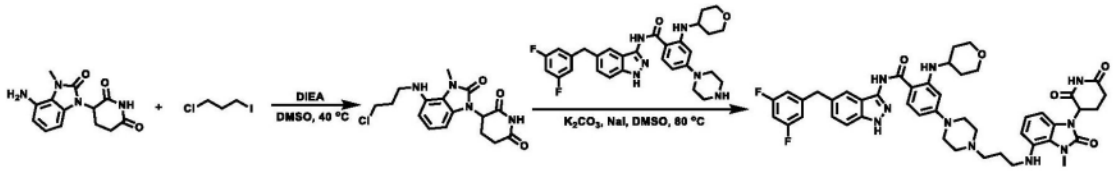

[3830] 按照用于制备TR-312的标准程序合成TR-313(10mg,41%产率)。MS(ESI)m/z:862.9$[M+H]^+$。

[3831] 实施例365:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-314)

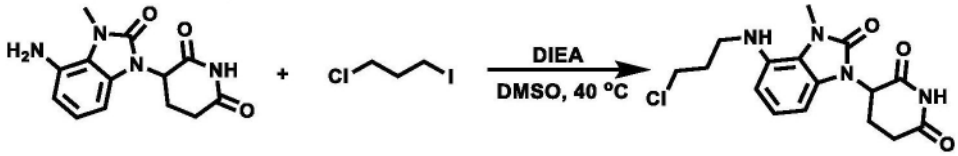
[3832] 


[3833] 按照用于制备TR-312的标准程序合成TR-314(8.2mg,33%产率)。MS(ESI)m/z:848.8$[M+H]^+$。

[3834] 实施例366:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-315)

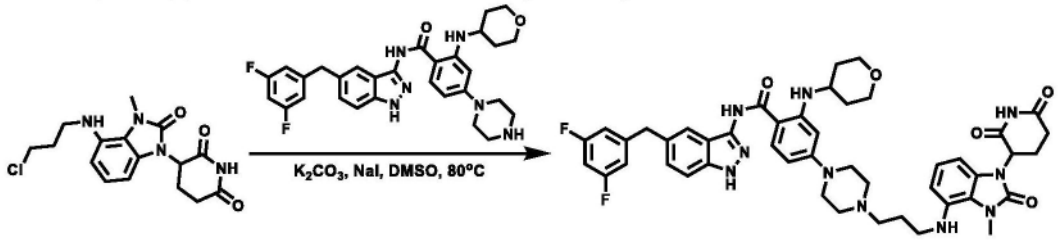
[3835] 


[3836] 步骤1.3-(4-((3-氯丙基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3837] 

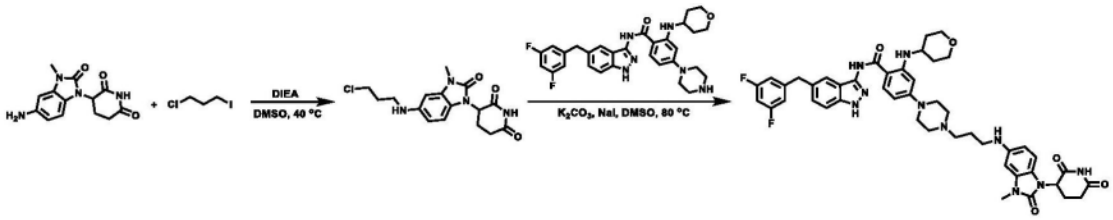

[3838] 将3-(4-氨基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(80.0mg,0.29mmol)、1-氯-3-碘丙烷(77.1mg,0.38mmol)和DIEA(112.5mg,0.87mmol)在DMSO(2mL)中的混合物在40℃下搅拌过夜。将所得混合物在水(5mL)和EtOAc(5mL)之间分层。将有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=10:1)纯化,得到呈白色固体的3-(4-((3-氯丙基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(32.2mg,30%产率)。MS(ESI)m/z:351.2[M+H]$^+$。

[3839] 步骤2.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[3840] 

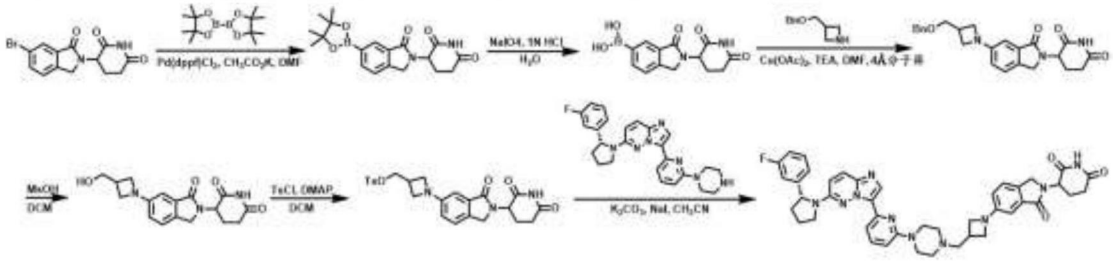

[3841] 将3-(4-((3-氯丙基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(32.2mg,0.09mmol)、N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(49.8mg,0.09mmol)、$K_2CO_3$(37.9mg,0.27mmol)和NaI(13.6mg,0.09mmol)在DMSO(1mL)中的混合物在80℃下搅拌1小时。将所得混合物在水(5mL)和EtOAc(5mL)之间分层。将有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=12:1)纯化,得到呈白色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(5.4mg,7%产率)。MS(ESI)m/z:861.7[M+H]$^+$。

[3842] 实施例367:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-316)

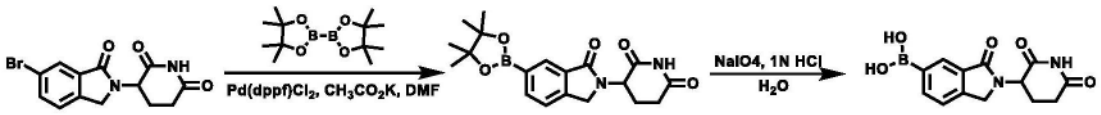
[3843] 

[3844] 按照用于制备TR-315的标准程序合成TR-316(4.7mg,10％产率)。MS(ESI)m/z:861.7[M+H]$^+$。

[3845] 实施例368:3-(6-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-317)

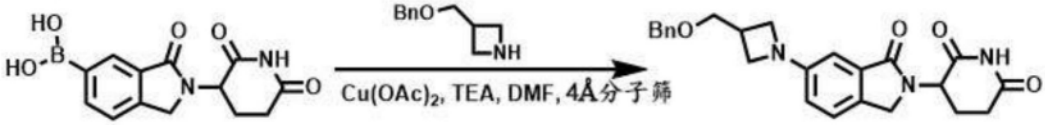
[3846] 

[3847] 步骤1和步骤2.(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)硼酸的合成

[3848] 

[3849] 向3-(6-溴-1-氧代-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(3.00g,9.28mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(2.83g,11.14mmol)的DMF(80mL)溶液中添加Pd(dppf)$Cl_2$(678.65mg,928.39umol)和$CH_3CO_2K$(2.73g,27.85mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16小时,然后将其用水(100mL)猝灭。添加$NaIO_4$(5.93g,27.85mmol),然后通过1N HCl将反应的pH调节至2。将混合物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]硼酸(2.2g,82％产率)。MS(ESI)m/z:288.9[M+H]$^+$。

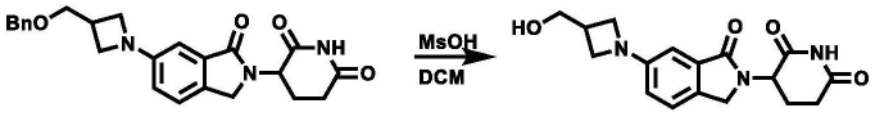
[3850] 步骤3.3-(6-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3851] 

[3852] 向[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-3-氧代-异吲哚啉-5-基]硼酸(949mg,3.29mmol)和3-(苄基氧基甲基)氮杂环丁烷(700.69mg,3.95mmol)的DMF(50mL)溶液中添加$Cu(OAc)_2$(1.19g,6.59mmol)、TEA(2.00g,19.77mmol)和4A分子筛(2g)。将反应混合物在40℃下搅拌16小时,然后将其通过制备型HPLC纯化,得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH＝20:1)进一步纯化,得到3-[6-[3-(苄基氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(400mg,29％产率)。MS(ESI)m/z:420.5[M+H]$^+$。

[3853] 步骤4.3-(6-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-

二酮的合成

[3854] 

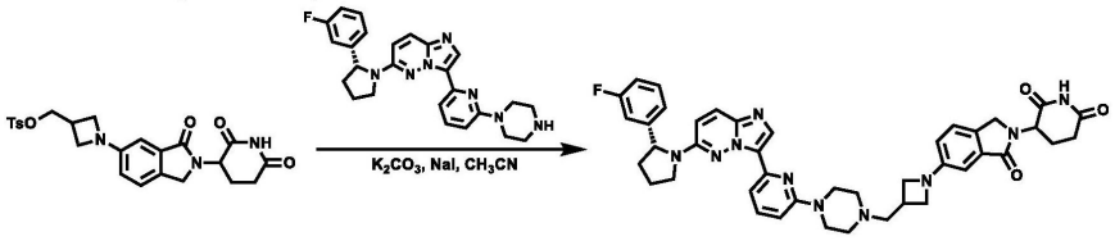

[3855] 将3-(6-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(200mg,0.48mmol)和MsOH(2.0mL)在DCM(4.0mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将反应浓缩并将所得残留物通过反相色谱法($CH_3CN/H_2O$=20:1)纯化,得到呈白色固体的3-(6-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(127mg,81%产率)。MS(ESI)m/z:330.3$[M+H]^+$。

[3856] 步骤5.(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯的合成

[3857] 

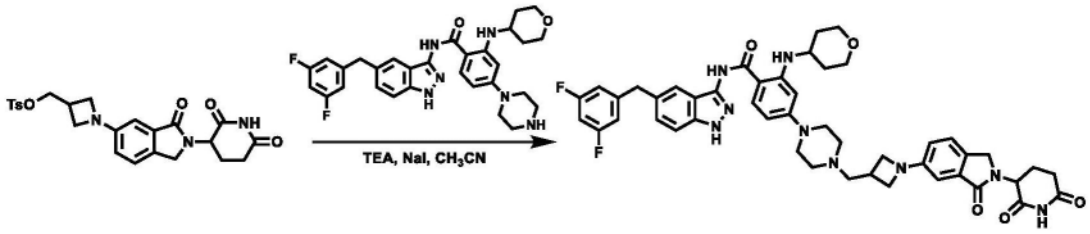

[3858] 在0℃下向3-(6-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(60mg,0.18mmol)、TEA(2mL)和DMAP(44mg,0.36mmol)的DCM(2mL)溶液中添加TsCl(69mg,0.36mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后在真空下去除DCM。将所得残留物通过制备型TLC(DCM/MeOH=16:1)纯化,得到呈白色固体的(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(69mg,86%产率)。MS(ESI)m/z:484.6$[M+H]^+$。

[3859] 步骤6.3-(6-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3860] 

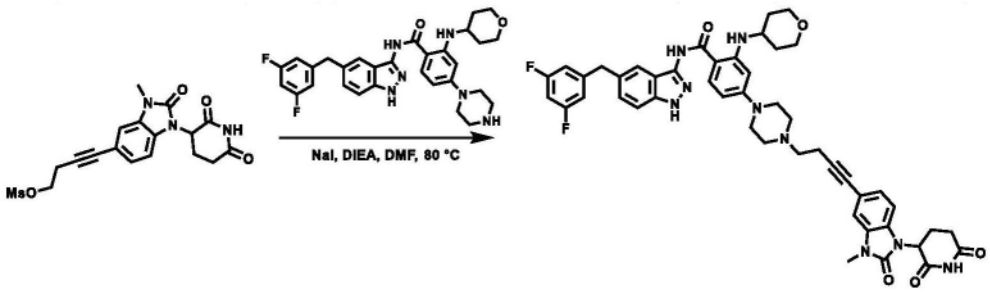

[3861] 在$N_2$下将(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(20mg,0.04mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(20mg,0.045mmol)、$K_2CO_3$(17mg,0.12mmol)和碘化钠(9mg,0.06mmol)在乙腈(2.0mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。然后将混合物通过反相色谱法($CH_3CN/H_2O$=20:1)纯化,然后通过制备型TLC(DCM/MeOH=8:1)纯化,得到呈白色固体的3-(6-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(19mg,79%产率)。MS(ESI)m/z:755.7$[M+H]^+$。

[3862] 实施例369:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-318)

[3863] 

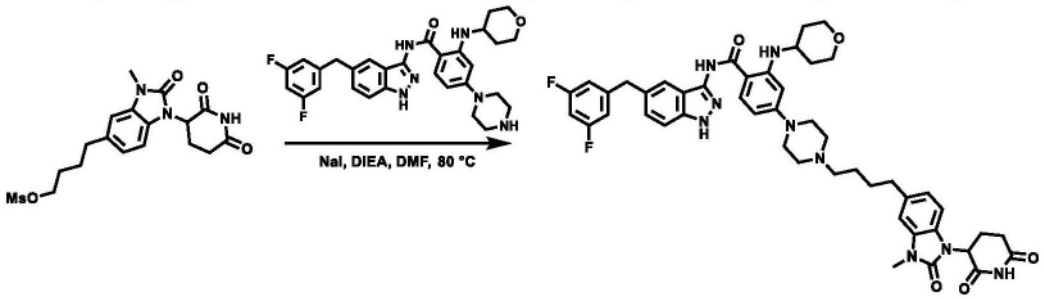

[3864] 按照用于制备TR-317的标准程序合成TR-318(11mg,31％产率)。MS(ESI)m/z:858.9[M+H]$^+$。

[3865] 实施例370:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-319)

[3866] 

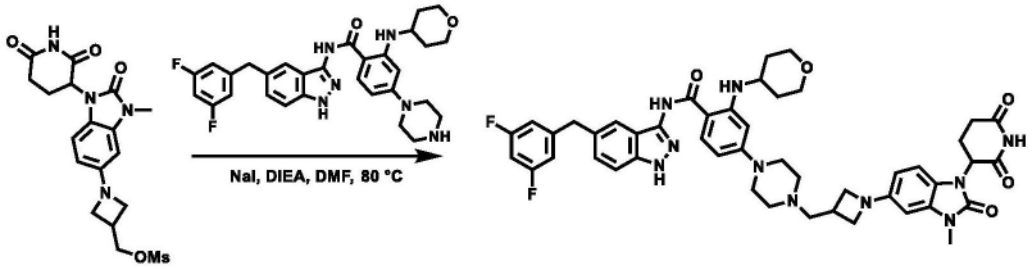

[3867] 按照用于制备TR-303的标准程序合成TR-319(10mg,12％产率)。MS(ESI)m/z:856.6[M+H]$^+$。

[3868] 实施例371:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丁基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-320)

[3869] 

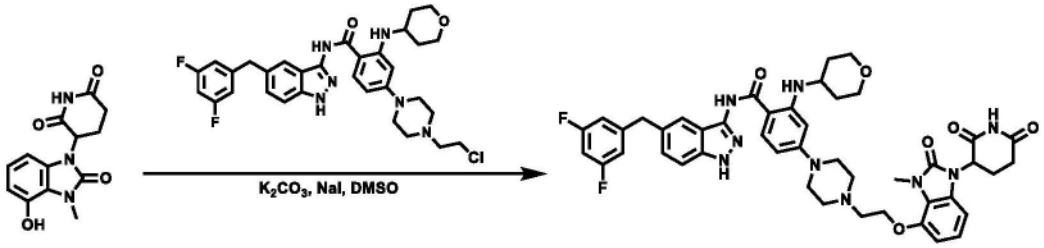

[3870] 按照用于制备TR-303的标准程序合成TR-320(15mg,29％产率)。MS(ESI)m/z:860.8[M+H]$^+$。

[3871] 实施例372:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-321)

[3872] 

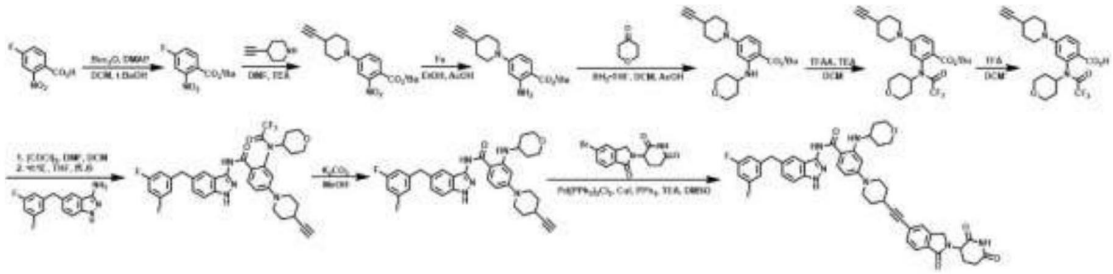
[3873] 按照用于制备TR-303的标准程序合成TR-321(8mg,20％产率)。MS(ESI)m/z:873.7[M+H]$^+$。

[3874] 实施例373:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-322)

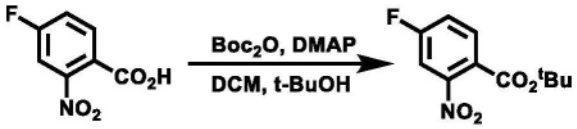
[3875] 


[3876] 按照用于制备TR-312的标准程序合成TR-322(15mg,43％产率)。MS(ESI)m/z:848.7[M+H]$^+$。

[3877] 实施例374:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙炔基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-323)

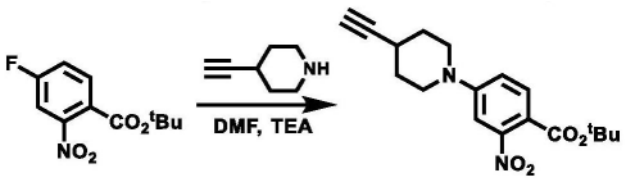
[3878] 

[3879] 步骤1.4-氟-2-硝基苯甲酸叔丁酯的合成

[3880] 


[3881] 将4-氟-2-硝基-苯甲酸(10g,54.1mmol)、二碳酸二叔丁酯(23.5g,108.2mmol)和4-二甲基氨基吡啶(1.6g,13.5mmol)在叔丁醇(100mL)和二氯甲烷(100mL)中的溶液在室温下搅拌约20小时。然后将反应混合物用乙酸乙酯(500mL)稀释,用1N HCl(500mL)、水(500mL)和盐水(500mL)洗涤。用硫酸钠干燥,然后将有机层过滤并浓缩,得到呈黄色油的4-氟-2-硝基苯甲酸叔丁酯(13g粗产物,数量),将其用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z=264.1[M+Na]$^+$。

[3882] 步骤2.4-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-硝基苯甲酸叔丁酯的合成

[3883] 


[3884] 向4-氟-2-硝基苯甲酸叔丁酯(1g,4.1mmol)的DMF(20mL)溶液中添加4-乙炔基哌啶(675mg,6.2mmol)和TEA(1.2g,12.3mmol)。将混合物在70℃下搅拌16小时,然后倾倒到水

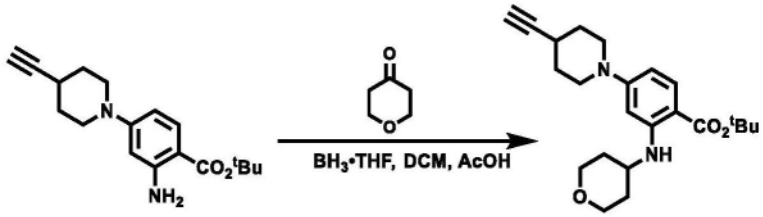
中并用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色油的4-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-硝基苯甲酸叔丁酯(600mg,46%产率),将其用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z=331.4$[M+H]^+$。

[3885] 步骤3.2-氨基-4-(4-乙炔基哌啶-1-基)苯甲酸叔丁酯的合成

[3886] 

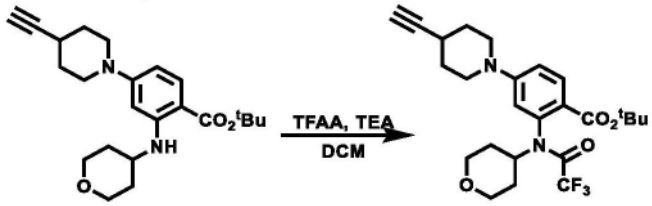

[3887] 向4-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-硝基苯甲酸叔丁酯(650mg,1.9mmol)在EtOH(10mL)和AcOH(1mL)中的溶液中添加Fe(1.1g,19mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌16小时。将混合物浓缩,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过快速色谱法纯化,得到呈黄色油的2-氨基-4-(4-乙炔基哌啶-1-基)苯甲酸叔丁酯(550mg,96%产率)。MS(ESI)m/z=301.5$[M+H]^+$。

[3888] 步骤4.4-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸叔丁酯的合成

[3889] 


[3890] 在$N_2$下在0℃下向2-氨基-4-(4-乙炔基哌啶-1-基)苯甲酸叔丁酯(100mg,0.18mmol)和3-甲酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(605mg,2.01mmol)在DCM(10mL)和AcOH(1mL)中的溶液中分批添加$BH_3$(2.1mL,2.01mmol,1M于THF中)。将所得混合物在室温下搅拌2小时,然后在0℃下用$H_20$(100mL)猝灭并用DCM(2x 100mL)萃取。将有机层合并,用$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩。将所得残留物通过硅胶快速色谱法纯化,得到呈黄色油的4-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸叔丁酯(520mg,65%产率)。MS(ESI)m/z:385.7$[M+H]^+$。

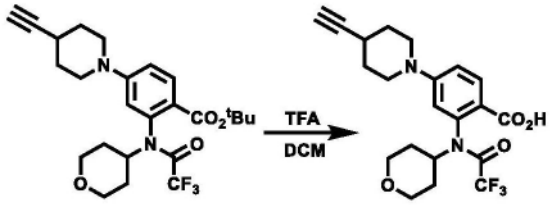
[3891] 步骤5.4-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酸叔丁酯的合成

[3892] 


[3893] 在0℃下向4-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸叔丁酯(470mg,1.2mmol)的DCM(10mL)溶液中添加TEA(607mg,6.0mmol)和TFAA(308mg,1.4mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后将反应用水和盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过快速色谱法纯化,得到呈黄色油的4-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酸叔丁酯(300mg,52%产率)。MS

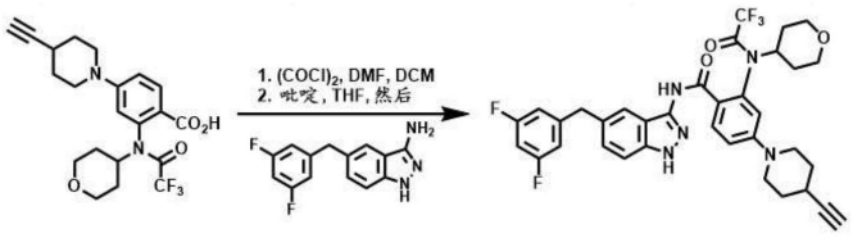
(ESI)m/z＝481.5[M+H]$^+$。

[3894] 步骤6.4-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酸的合成

[3895] 

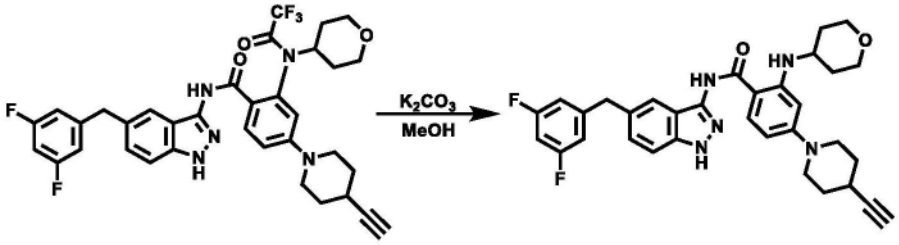

[3896] 在0℃下向4-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酸叔丁酯(300mg,0.62mmol)的DCM(2mL)溶液中添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后将反应在真空下浓缩。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的4-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酸(245mg,93%产率)。MS(ESI)m/z:425.5[M+H]$^+$。

[3897] 步骤7.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酰胺的合成

[3898] 


[3899] 在0℃下向4-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酸(100mg,0.23mmol)在干燥二氯甲烷(5mL)中的悬浮液中添加催化量的DMF和草酰氯(45mg,0.35mmol)。将混合物搅拌约1.5小时。将反应浓缩,并将残留物与干燥二氯甲烷共沸两次。将所得残留物用THF(50mL)稀释。并在-35℃下将所得悬浮液缓慢且逐渐地添加到5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吲唑-3-基胺(72mg,0.27mmol)和吡啶(181mg,2.3mmol)的干燥THF(10mL)溶液中。将混合物在-35℃下搅拌1小时,然后将反应用1N HCl溶液和盐水洗涤,用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩,得到呈灰色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酰胺(180mg,粗产物),将其用于下一步无需进一步纯化。MS(ESI)m/z＝666.8[M+H]$^+$。

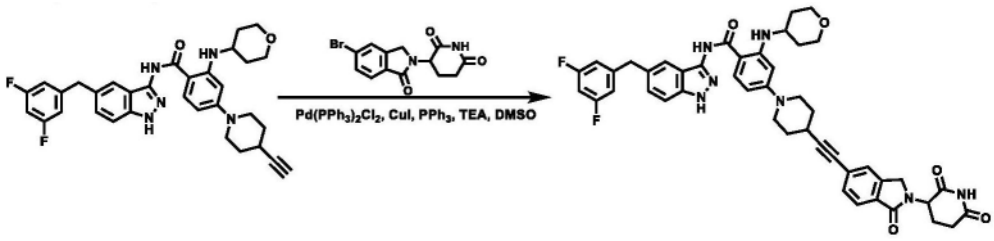
[3900] 步骤8.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[3901] 


[3902] 在0℃下向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酰胺(180mg,0.27mmol)的MeOH(5mL)

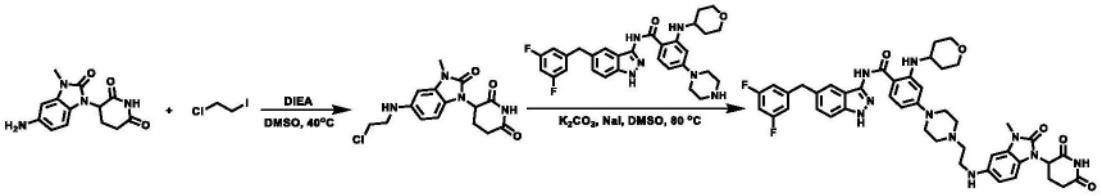
溶液中添加$K_2CO_3$(75mg,0.54mmol)。将反应在50℃下搅拌1小时,然后浓缩。将所得残留物通过制备型TLC纯化,得到呈灰色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(105mg,两步的产率80%)。MS(ESI)m/z:570.5$[M+H]^+$。

[3903] 步骤9.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙炔基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[3904] 

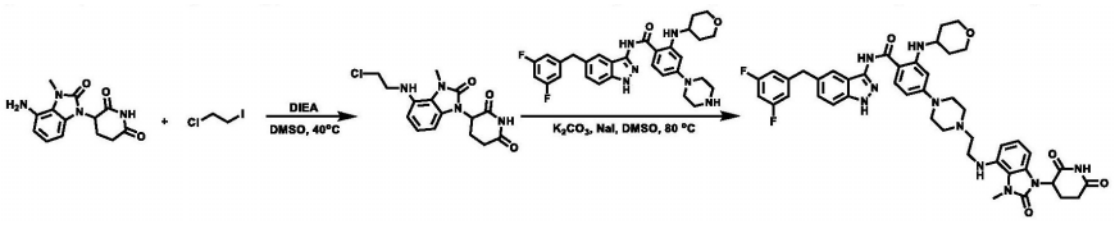

[3905] 在$N_2$下在室温下向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-乙炔基哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(50mg,0.08mmol)和3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(34mg,0.11mmol)的DMSO(15mL)溶液中添加TEA(40mg,0.4mmol)、$PPh_3$(24mg,0.08mmol)、CuI(7.6mg,0.05mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(28mg,0.05mmol)。在微波下将反应混合物在100℃下辐照1小时。将所得残留物通过反相色谱法纯化,然后制备型TLC纯化,得到呈白色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙炔基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(13mg,20%产率)。MS(ESI)m/z:812.7$[M+H]^+$。

[3906] 实施例375:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-324)

[3907] 


[3908] 按照用于制备TR-315的标准程序合成TR-324(3.2mg,8%产率)。MS(ESI)m/z:847.4$[M+H]^+$。

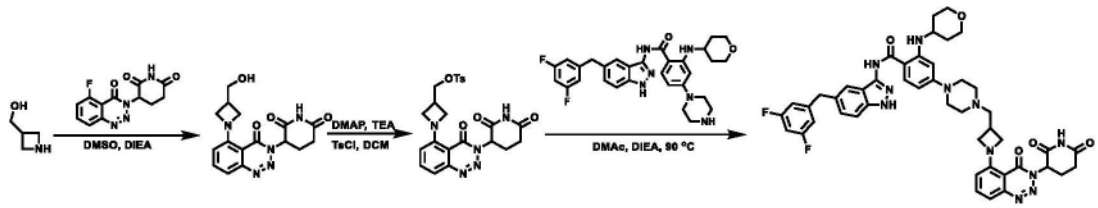
[3909] 实施例376:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-325)

[3910] 


[3911] 按照用于制备TR-315的标准程序合成TR-325(2.2mg,6%产率)。MS(ESI)m/z:

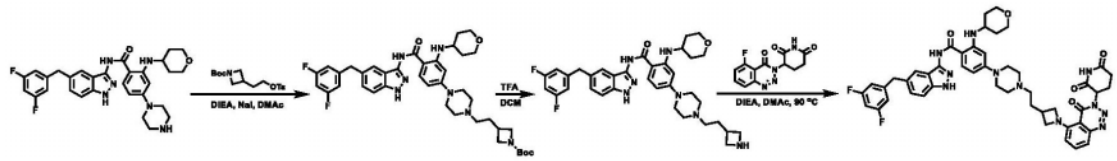
847.4[M+H]$^+$。

[3912] 实施例377:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[d][1,2,3]三嗪-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-326)

[3913] 

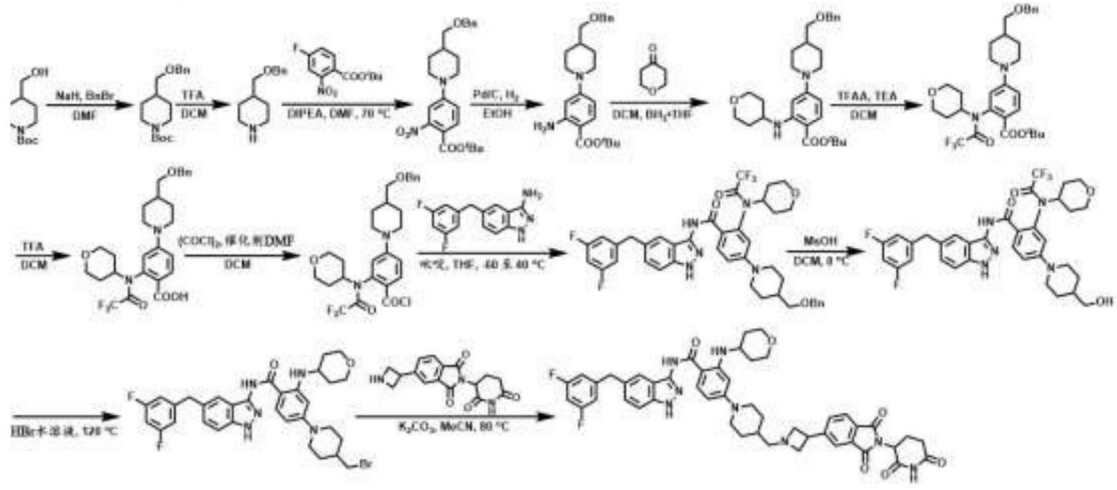

[3914] 按照用于制备TR-297的标准程序合成TR-326(3.2mg,18%产率)。MS(ESI)m/z:872.7[M+H]$^+$。

[3915] 实施例378:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[d][1,2,3]三嗪-5-基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-327)

[3916] 


[3917] 按照用于制备TR-295的标准程序合成TR-327(2.3mg,8%产率)。MS(ESI)m/z:886.8[M+H]$^+$。

[3918] 实施例379:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-328)

[3919] 

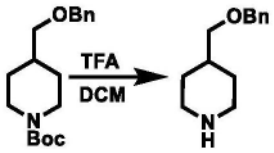

[3920] 步骤1.4-((苄基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[3921] 


[3922] 在0℃下向4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.8g,0.022mol)的DMF(60mL)溶液中缓慢添加氢化钠(60%分散于矿物油中,1.32g,0.033mol)。将反应在0℃下搅拌2小时,然后

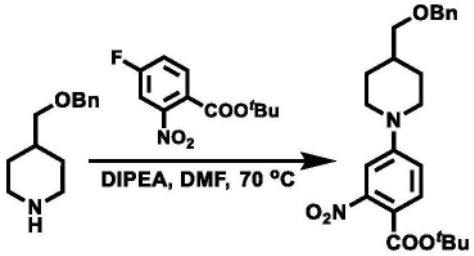
在15分钟内缓慢添加苄基溴(4.42g,0.026mol)的DMF(50mL)溶液。将所得反应在室温下搅拌2小时,然后将反应混合物倾倒到水(500mL)中,并用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(6.4g,95%产率)。MS(ESI)m/z:306.2$[M+H]^+$。

[3923] 步骤2.4-((苄基氧基)甲基)哌啶的合成

[3924] 

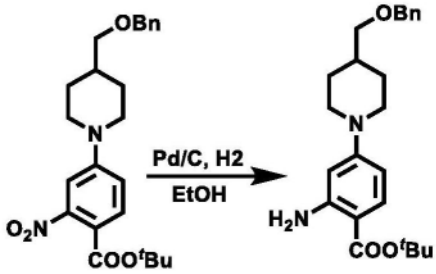

[3925] 在室温下向4-((苄基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.4g,0.021mol)的DCM(30mL)溶液中添加TFA(20mL)。将反应在室温下搅拌2小时,然后将混合物浓缩。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(4.1g,95%产率)。MS(ESI)m/z:206.1$[M+H]^+$。

[3926] 步骤3.4-(4-((苄基氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-硝基苯甲酸叔丁酯的合成

[3927] 

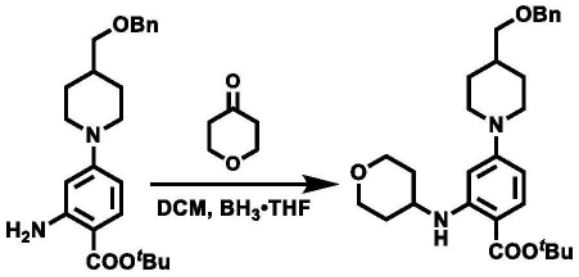

[3928] 在室温下向4-((苄基氧基)甲基)哌啶(3.0g,0.015mol)和4-氟-2-硝基苯甲酸叔丁酯(3.5g,0.015mol)的DMF(50mL)溶液中添加DIPEA(5.8g,0.045moL)。将反应在70℃下搅拌3小时。将反应冷却至室温,然后添加$H_2O$(500mL)。将混合物用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(4.8g,75%产率)。MS(ESI)m/z:427.2$[M+H]^+$。

[3929] 步骤4.2-氨基-4-(4-((苄基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸叔丁酯的合成

[3930] 

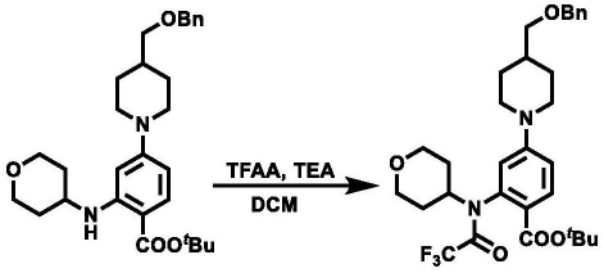

[3931] 在室温下向4-(4-((苄基氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-硝基苯甲酸叔丁酯(1.2g,2.82mmol)的EtOH(15mL)溶液中添加钯/碳(10%)(50%用水润湿,150mg)。将反应在室温下搅拌16小时,然后将混合物浓缩。将所得残留物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(0.99g,89%产率)。MS(ESI)m/z:397.2$[M+H]^+$。

[3932] 步骤5.4-(4-((苄基氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸叔丁酯的合成

[3933] 

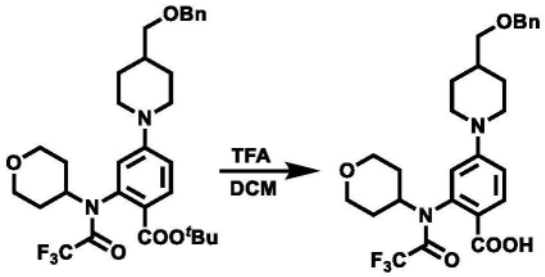

[3934] 在0℃下向2-氨基-4-(4-((苄基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸叔丁酯(900mg,2.27mmol)、四氢-4H-吡喃-4-酮(454mg,4.54mmol)和AcOH(5mL)的DCM(15mL)溶液中添加1M硼烷四氢呋喃复合物溶液(9.08mL,9.08mmol)。将反应在室温下搅拌16小时,然后将混合物浓缩。将所得残留物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(1.04g,95%产率)。MS(ESI)m/z:481.3[M+H]$^+$。

[3935] 步骤6.4-(4-((苄基氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酸叔丁酯的合成

[3936] 

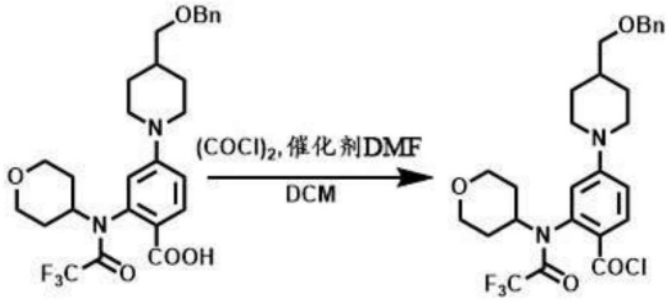

[3937] 在0℃下向4-(4-((苄基氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸叔丁酯(1.04g,2.16mmol)和TEA(545mg,5.40mmol)的DCM(15mL)溶液中添加TFAA(680mg,3.24mmol)。将反应在室温下搅拌2小时,然后将混合物浓缩。将所得残留物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(1.18g,95%产率)。MS(ESI)m/z:577.3[M+H]$^+$。

[3938] 步骤7.4-(4-((苄基氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酸的合成

[3939] 

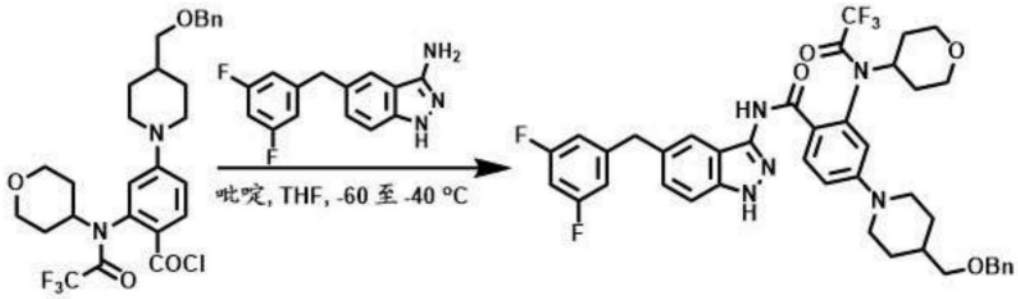

[3940] 在室温下向4-(4-((苄基氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酸叔丁酯(1.18g,2.04mmol)的DCM(30mL)溶液中添加TFA(20mL)。将反应在室温下搅拌2小时,然后将混合物浓缩。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(980mg,92%产率)。MS(ESI)m/z:521.2[M+H]$^+$。

[3941] 步骤8.4-(4-((苄基氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酰氯的合成

[3942] 

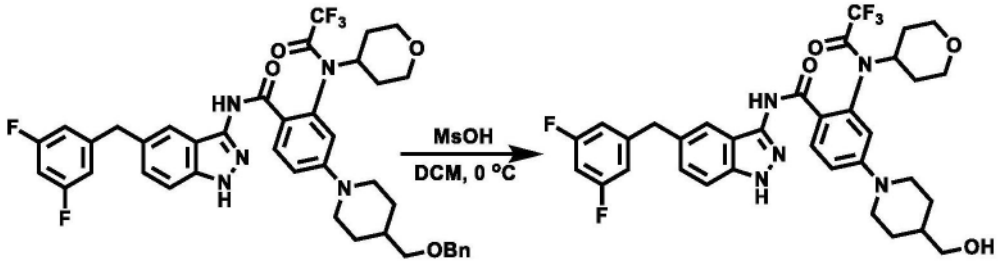

[3943] 在室温下向4-(4-((苄基氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酸(0.5g,0.96mmol)和DMF(20mg,0.27mmol)的DCM(15mL)溶液中添加草酰氯(15mL)。将反应在45℃下搅拌2小时,然后将混合物浓缩,得到呈淡黄色固体的期望的产物(510mg,98%产率),将其用于下一步无需进一步纯化。

[3944] 步骤9.4-(4-((苄基氧基)甲基)哌啶-1-基)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酰胺的合成

[3945] 


[3946] 在-60℃下在15分钟内向5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-胺(260mg,1.00mmol)和吡啶(237mg,3.00mmol)的THF(10mL)溶液中添加4-(4-((苄基氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酰氯(510mg,0.95mmol)的THF(5mL)溶液。将反应在-40℃下搅拌2小时,然后将反应混合物倾倒到水(100mL)中,并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。将所得残留物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(540mg,77%产率)。MS(ESI)m/z:762.3$[M+H]^+$。

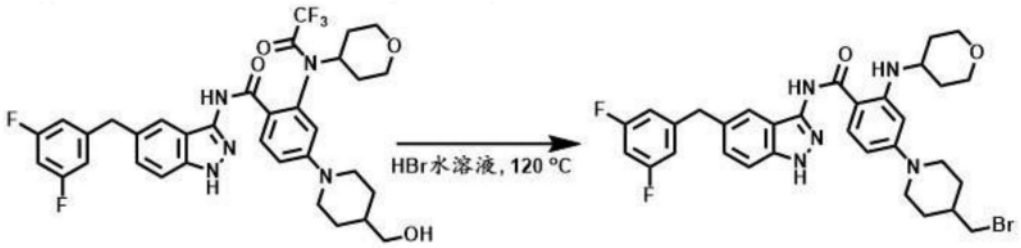
[3947] 步骤10.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酰胺的合成

[3948] 


[3949] 在0℃下向4-(4-((苄基氧基)甲基)哌啶-1-基)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酰胺(500mg,0.66mmol)的DCM(10mL)溶液中添加甲烷磺酸(315mg,3.28mmol)。将反应在室温下搅拌2小时,然后将混合物浓缩。将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(382mg,86%产率)。MS(ESI)m/z:672.3$[M+H]^+$。

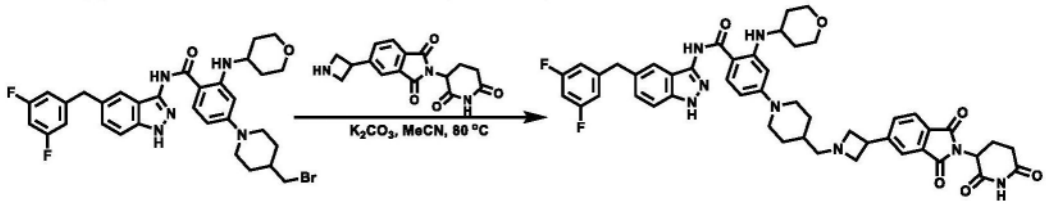
[3950] 步骤11.4-(4-(溴甲基)哌啶-1-基)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-

((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[3951] 

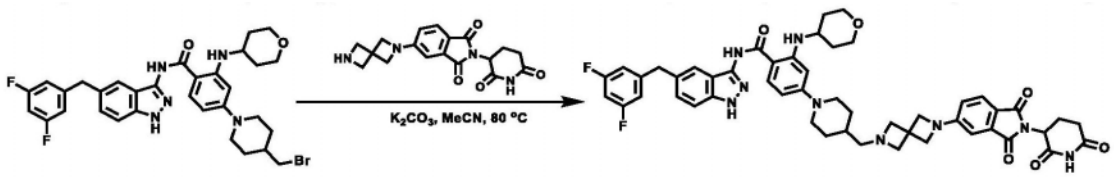

[3952] 将N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酰胺(100mg,0.15mmol)在氢溴酸(48%水溶液,5mL)中的溶液在120℃下搅拌8小时。将混合物浓缩后,将所得残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物(36mg,38%产率)。MS(ESI)m/z:638.2[M+H]$^+$。

[3953] 步骤12.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[3954] 

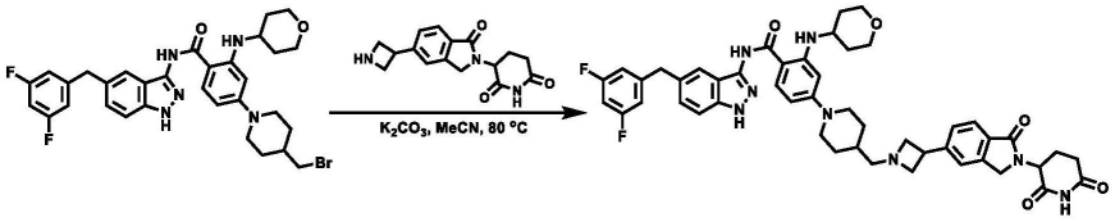

[3955] 在室温下向4-(4-(溴甲基)哌啶-1-基)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(10mg,0.016mmol)的$CH_3CN$(2mL)溶液中添加$K_2CO_3$(6.6mg,0.048mmol)、NaI(2.7mg,0.018mmol)和5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(5.6mg,0.018mmol)。将反应在80℃下搅拌5小时,然后将混合物浓缩。将所得混合物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的期望的产物N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(3.6mg,26%产率)。MS(ESI)m/z:871.4[M+H]$^+$。

[3956] 实施例380:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-329)

[3957] 

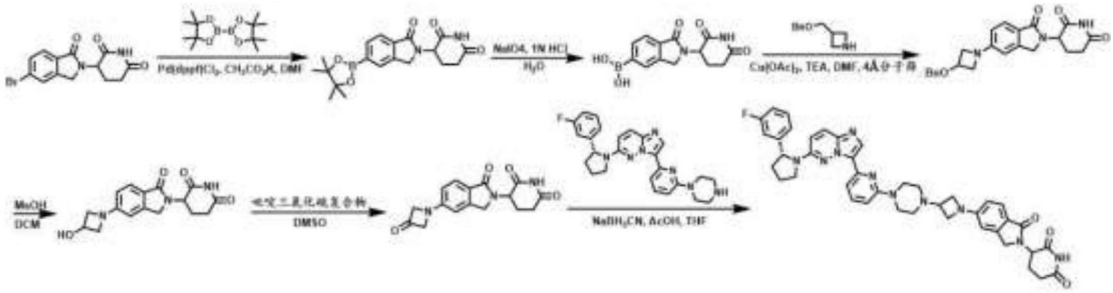

[3958] 按照用于制备TR-328的标准程序合成TR-329(2.3mg,16%产率)。MS(ESI)m/z:912.4[M+H]$^+$。

[3959] 实施例381:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-330)

[3960] 


[3961] 按照用于制备TR-328的标准程序合成TR-330(3.1mg,22%产率)。MS(ESI)m/z:857.4[M+H]$^+$。

[3962] 实施例382:3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-331)

[3963] 

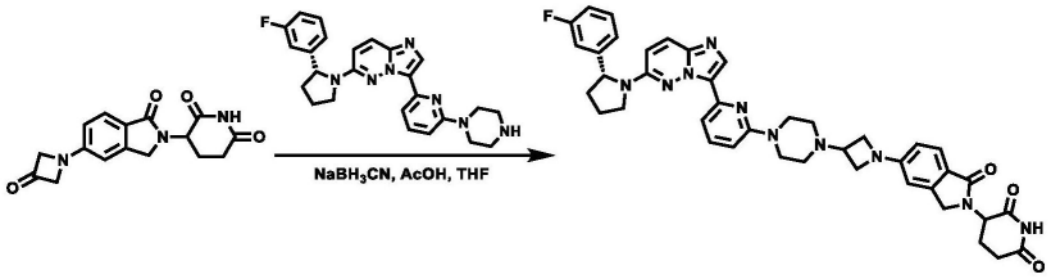
[3964] 步骤1至步骤4.请参见用于制备TR-317的标准程序。

[3965] 步骤5.3-(1-氧代-5-(3-氧代氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3966] 

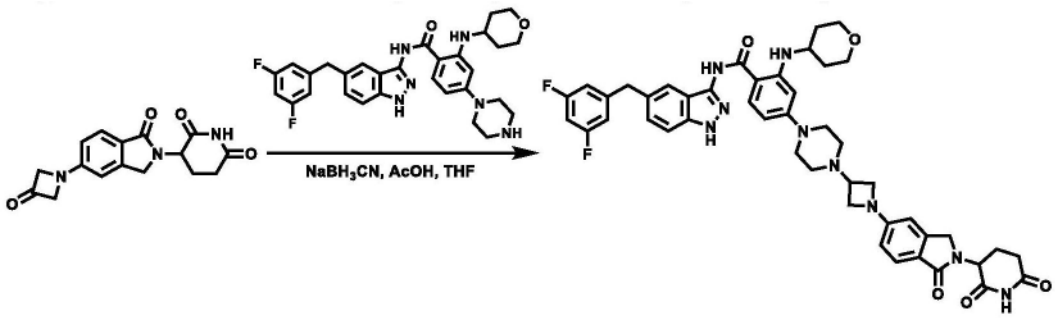

[3967] 在室温下将吡啶三氧化硫复合物(420mg,2.6mmol)的DMSO(2mL)溶液逐滴添加到3-(5-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(104mg,0.33mmol)和TEA(333mg,3.3mmol)的DMSO(2mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌40分钟,然后将混合物通过反相色谱法($CH_3CN/H_2O$=20:1)纯化,得到呈白色固体的3-(1-氧代-5-(3-氧代氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(87mg,84%产率)。MS(ESI)m/z:314.0[M+H]$^+$。

[3968] 步骤6.3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[3969] 

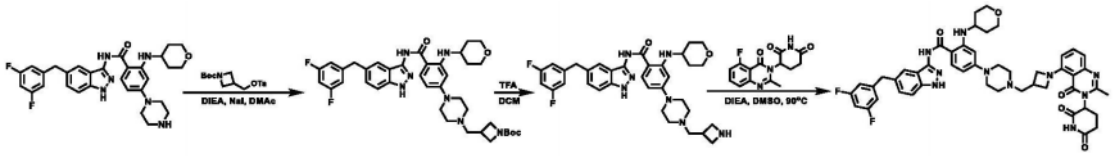
[3970] 在Ar气氛下将3-(1-氧代-5-(3-氧代氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(24mg,0.076mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(67mg,0.15mmol)和一滴乙酸在THF(3.0mL)中的混合物回流3小时。将反应冷却至室温,然后添加$NaBH_3CN$(24mg,0.38mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后通过反相色谱法($CH_3CN/H_2O$=20:1)纯化,然后通过制备型TLC(DCM/MeOH=12:1)纯化,得到呈白色固体的3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(11.6mg,21%产率)。MS(ESI)m/z:741.6[M+H]$^+$。

[3971] 实施例383:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-332)

[3972] 

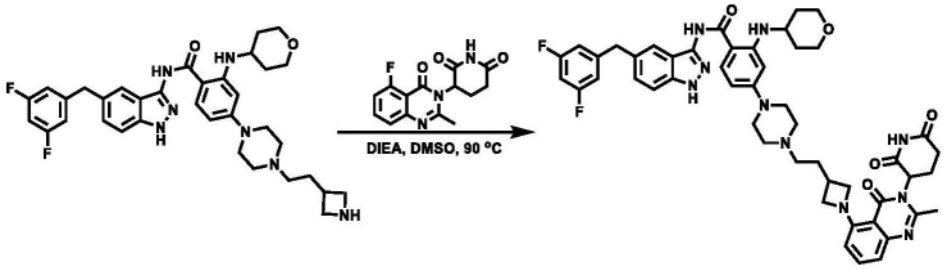

[3973] 按照用于制备TR-331的标准程序合成TR-332(9.3mg,13%产率)。MS(ESI)m/z:844.8[M+H]$^+$。

[3974] 实施例384:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-333)

[3975] 


[3976] 按照用于制备TR-295的标准程序合成TR-333(2.2mg,16%产率)。MS(ESI)m/z:885.7[M+H]$^+$。

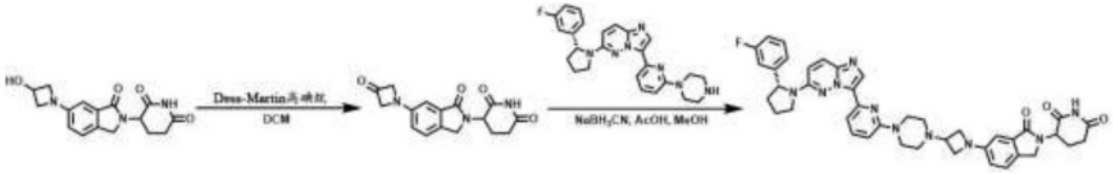
[3977] 实施例385:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-334)

[3978] 


[3979] 按照用于制备TR-295的标准程序合成TR-334(2.9mg,10%产率)。MS(ESI)m/z:

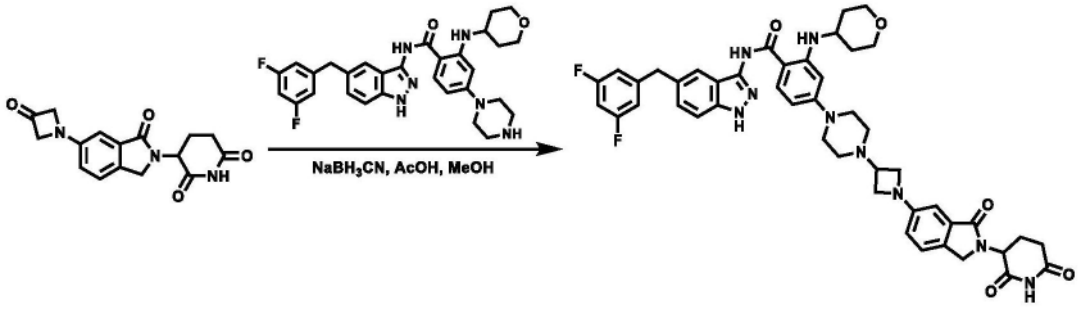
899.9[M+H]$^+$。

[3980] 实施例386:3-(6-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-335)

[3981] 

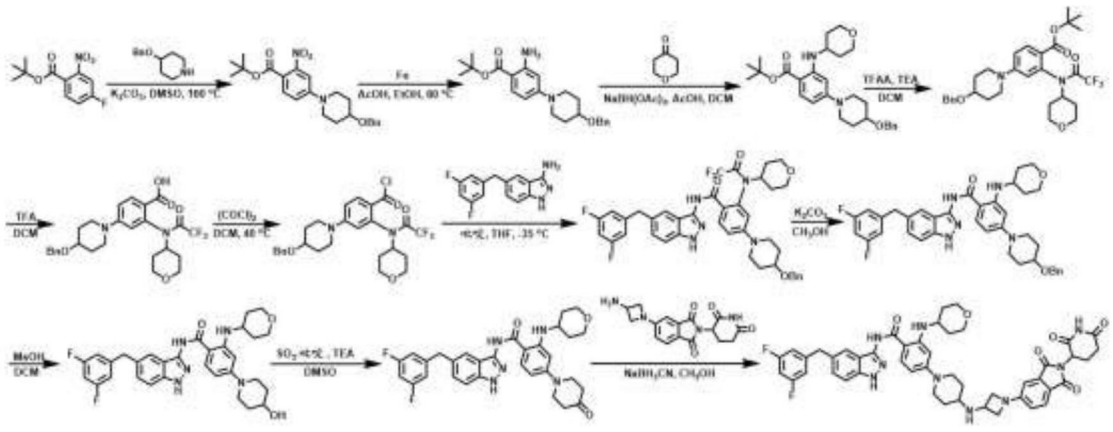
[3982] 按照用于制备TR-331的标准程序合成TR-335(4.3mg,7%产率)。MS(ESI)m/z:741.4[M+H]$^+$。

[3983] 实施例387:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-336)

[3984] 

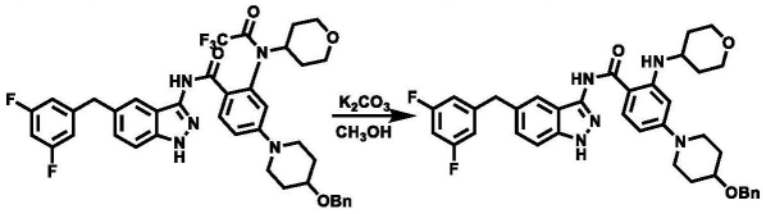

[3985] 按照用于制备TR-331的标准程序合成TR-336(12mg,20%产率)。MS(ESI)m/z:844.9[M+H]$^+$。

[3986] 实施例388:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-337)

[3987] 

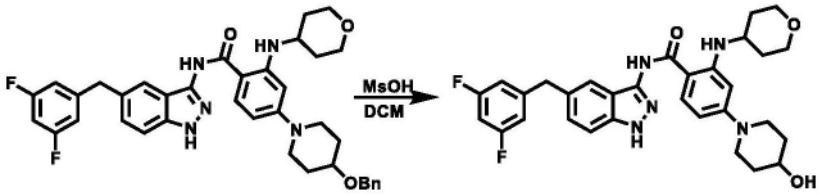
[3988] 步骤1至步骤7.请参见用于制备TR-328的标准程序。

[3989] 步骤8.4-(4-(苄基氧基)哌啶-1-基)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[3990] 

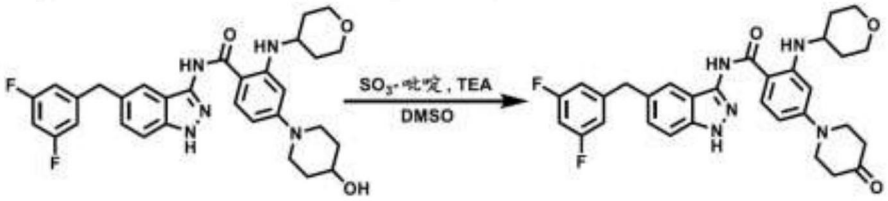

[3991] 在室温下向4-(4-(苄基氧基)哌啶-1-基)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酰胺(352mg,0.47mmol)的MeOH(8mL)溶液中添加$K_2CO_3$(195.08mg,1.42mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。减压去除溶剂,得到残留物,将其用乙酸乙酯稀释并用$H_2O$洗涤。将有机层分离,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将所得残留物通过硅胶柱(DCM/$CH_3OH$=20/1)纯化,得到呈白色固体的4-(4-(苄基氧基)哌啶-1-基)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(300mg,98%产率)。MS(ESI)m/z=652.6$[M+H]^+$。

[3992] 步骤9.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-羟基哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[3993] 


[3994] 向4-(4-(苄基氧基)哌啶-1-基)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(1.6g,2.46mmol)的DCM(3mL)溶液中添加MsOH(3mL)。将反应在室温下搅拌2小时,然后将所得混合物减压浓缩。将所得残留物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈白色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-羟基哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(1.2g,87%产率)。MS(ESI)m/z=562.7$[M+H]^+$。

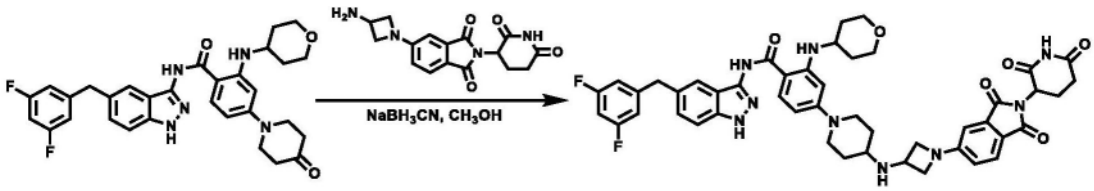
[3995] 步骤10.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-氧代哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[3996] 


[3997] 在5℃下向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-羟基哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(135mg,0.24mmol)的二甲基亚砜(1mL)溶液中添加三乙胺(0.5mL)和三氧化硫吡啶复合物(307.3mg,1.93mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时后,将反应混合物用乙酸乙酯(15ml)和水(10mL)稀释。将水层分离并用乙酸乙酯(2x 10mL)萃取。将合并的有机层用水(15mL)和盐水(15mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将所得残留物通过制备型TLC(DCM/$CH_3OH$=10/1)纯化,得到呈黄色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-氧代哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(65mg,49%产率)。MS(ESI)m/z=562.7$[M+H]^+$。

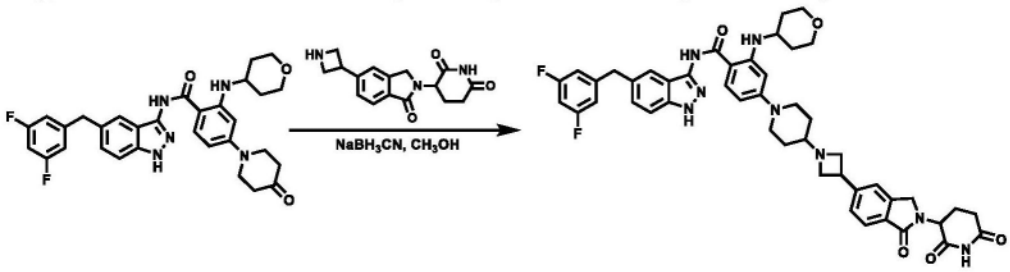
[3998] 步骤11.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-

3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[3999] 

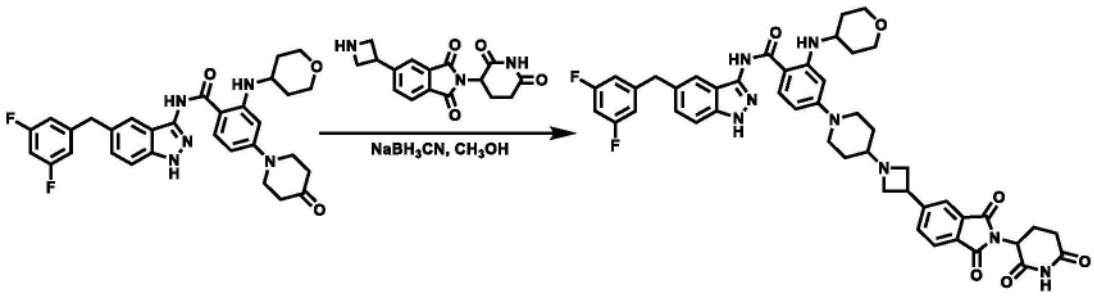

[4000] 将N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-氧代哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(10mg,0.018mmol)、5-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(5.9mg,0.018mmol)和$NaBH_3CN$(3.39mg,0.054mmol)在$CH_3OH$(0.5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将所得混合物浓缩,并将残留物通过制备型TLC纯化,得到呈黄色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(7.0mg,45产率)。MS(ESI)m/z=872.8$[M+H]^+$。

[4001] 实施例389:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-338)

[4002] 

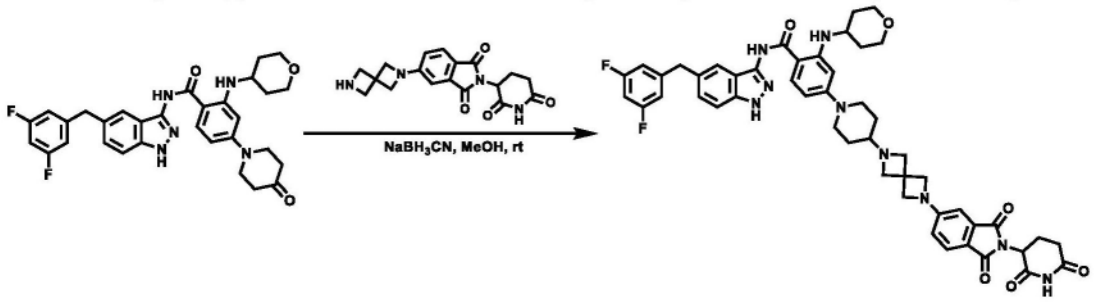

[4003] 按照用于制备TR-337的标准程序合成TR-338(8.5mg,56%产率)。MS(ESI)m/z:843.8$[M+H]^+$。

[4004] 实施例390:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-339)

[4005] 


[4006] 按照用于制备TR-337的标准程序合成TR-339(8.9mg,58%产率)。MS(ESI)m/z:857.8$[M+H]^+$。

[4007] 实施例391:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-340)

[4008] 


[4009] 按照用于制备TR-337的标准程序合成TR-340(5.6mg,34％产率)。MS(ESI)m/z:898.4[M+H]$^+$。

[4010] 实施例392:(S)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-341)。

[4011] 使用Daicel IG(10μm,250x 20mm)手性HPLC柱分离TR-231的对映异构体。流动相为MeOH:DCM＝48:52,用0.2％7N氨的甲醇溶液作为添加剂。并且流速为40mL/min。TR-231的(S)-形式被指定为TR-341。

[4012] 实施例393:(R)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-342)。

[4013] 使用Daicel IG(10μm,250x 20mm)手性HPLC柱分离TR-231的对映异构体。流动相为MeOH:DCM＝48:52,用0.2％7N氨的甲醇溶液作为添加剂。并且流速为40mL/min。TR-231的(R)-形式被指定为TR-342。

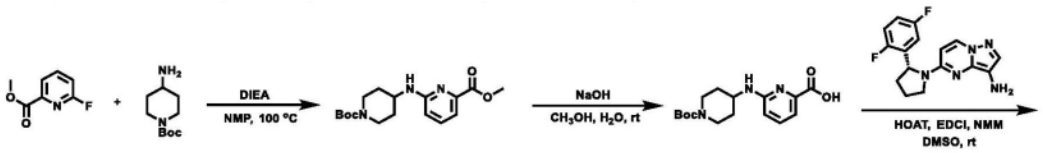
[4014] 实施例394:(S)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-343)。

[4015] 使用Daicel IG(10μm,250x 20mm)手性HPLC柱分离TR-275的对映异构体。流动相为MeOH:DCM＝60:40。并且流速为40mL/min。TR-275的(S)-形式被指定为TR-343。

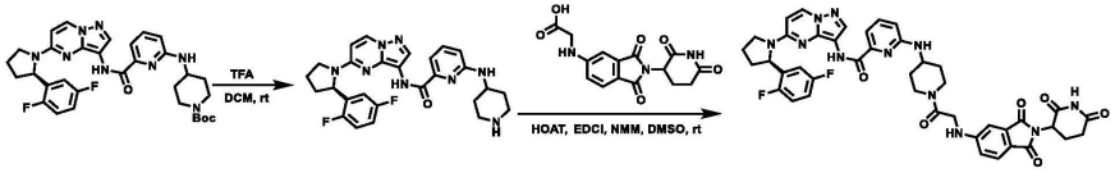
[4016] 实施例395:(R)-N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-344)。

[4017] 使用Daicel IG(10μm,250x 20mm)手性HPLC柱分离TR-275的对映异构体。流动相为MeOH:DCM＝60:40。并且流速为40mL/min。TR-231的(R)-形式被指定为TR-344。

[4018] 实施例396:N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-460)。

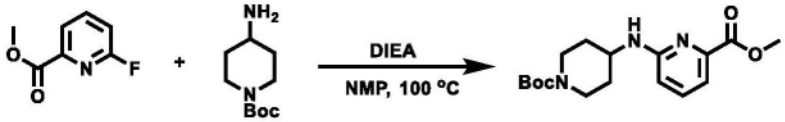



[4019]




[4020] 步骤1.6-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶甲酸甲酯的合成

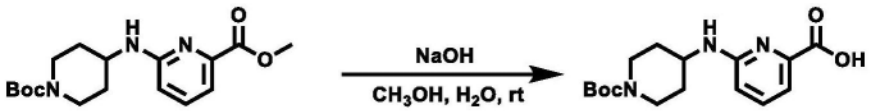
[4021]




[4022] 将6-氟吡啶-2-甲酸甲酯(100mg,0.645mmol)、4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(193.6mg,0.97mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.42ml)在2.0mL的1-甲基吡咯烷-2-酮中的混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯萃取,将有机相浓缩,并将残留物通过快速色谱法(C18)纯化,得到呈白色固体的期望的混合物(130mg,产率:60%)。MS(ESI)m/z=336.5[M+H]$^+$。

[4023] 步骤2.6-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶甲酸的合成

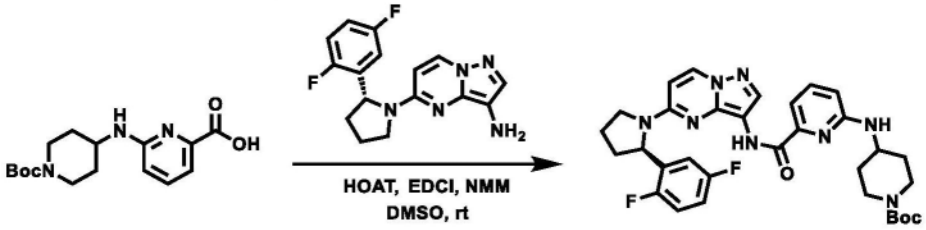
[4024]




[4025] 向6-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶甲酸甲酯(130mg,0.389mmol)的$CH_3OH$(2mL)溶液中添加2N NaOH(1mL)。将混合物在室温下搅拌3小时,然后将混合物浓缩,并将残留物通过C18柱上的柱色谱法纯化,得到呈白色固体的标题化合物(90mg,产率:72%)。MS(ESI)m/z=322.3[M+H]$^+$。

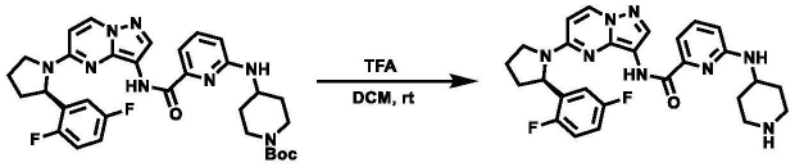
[4026] 步骤3.(R)-4-((6-((5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)氨甲酰基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[4027]




[4028] 将6-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶甲酸(60mg,0.187mmol)、(R)-5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-胺(58.88mg,0.187mmol)、HOAT(37.87mg,0.281mmol)、EDCI(55.11mg,0.281mmol)和4-甲基吗啉(56.76mg,0.562mmol)在DMSO(1mL)中的混合物在室温下搅拌12小时。然后将混合物通过硅胶柱C18上的快速色谱法纯化,得到呈白色固体的标题化合物(70mg,产率:61%)。MS(ESI)m/z=619.8[M+H]$^+$。

[4029] 步骤4.(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-(哌啶-4-基氨基)吡啶酰胺的合成

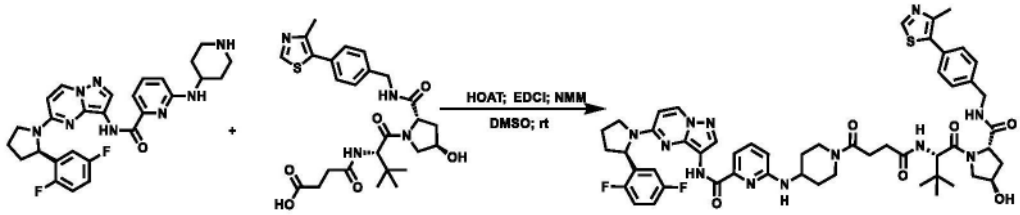
[4030] 


[4031] 向(R)-4-((6-((5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)氨甲酰基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(70mg,0.113mmol)的DCM(2mL)溶液中添加TFA(1mL)。将其在室温下搅拌2小时,然后将所得混合物真空浓缩,得到呈黄色固体的粗产物(73mg,产率:99.9%),将其直接用于下一步。MS(ESI)m/z=519.6[M+H]$^+$。

[4032] 步骤5.N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺的合成。

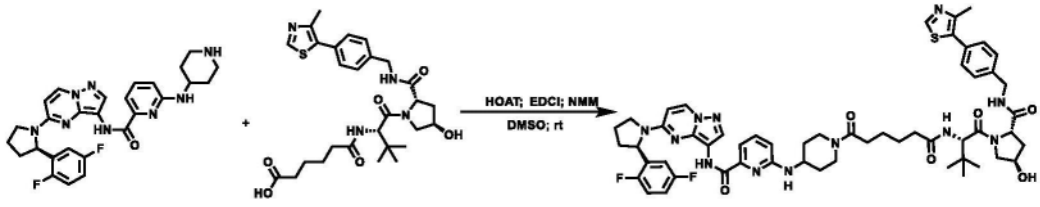
[4033] 将(R)-N-(5-(2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-(哌啶-4-基氨基)吡啶酰胺(8mg,0.015mmol)、(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸(5.11mg,0.015mmol)、HOAT(3.03mg,0.0225mmol)、EDCI(4.32mg,0.0225mmol)和4-甲基吗啉(7.58mg,0.075mmol)在DMSO(1mL)中的混合物在室温下搅拌12小时。然后将混合物通过反相色谱法纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(9.5mg,产率:76%)。MS(ESI)m/z=832.7[M+H]$^+$。

[4034] 实施例397:N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-461)

[4035] 


[4036] 按照与CPD-460相同的程序合成CPD-461(10.2mg,产率:65%)。MS(ESI)m/z=1032.1[M+H]$^+$。

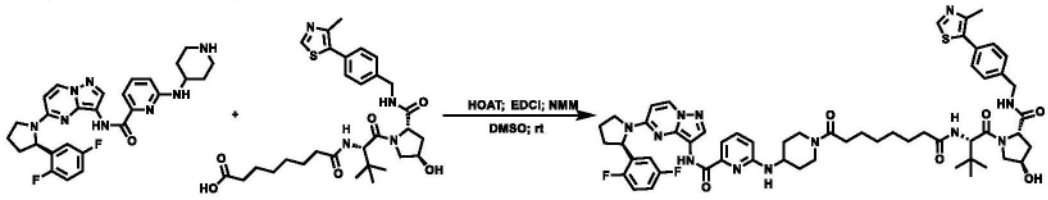
[4037] 实施例398:N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-6-氧代己酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-462)

[4038] 


[4039] 按照与CPD-460相同的程序合成CPD-462(11.2mg,产率:70%)。MS(ESI)m/z=1060.2[M+H]$^+$。

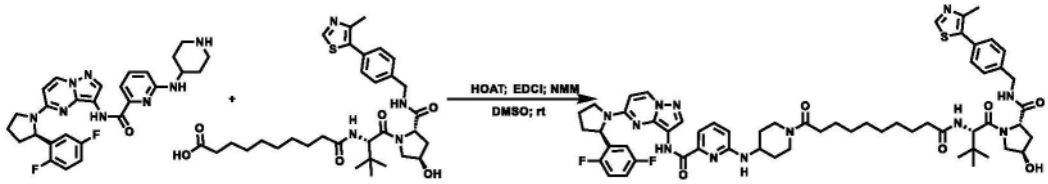
[4040] 实施例399:N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-

基)-6-((1-(8-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-8-氧代辛酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-463)

[4041] 

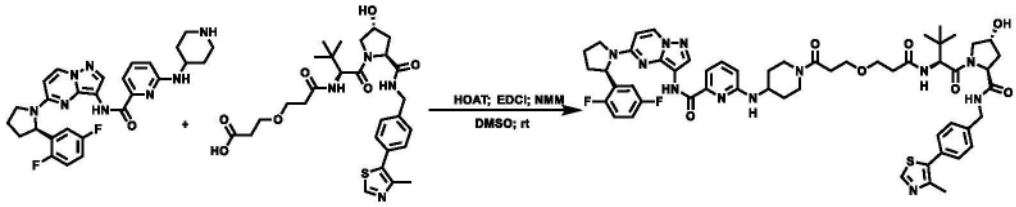

[4042] 按照与CPD-460相同的程序合成CPD-463(11.4mg,产率:70%)。MS(ESI)m/z=1088.1[M+H]$^+$。

[4043] 实施例400:N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(10-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-10-氧代癸酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-464)

[4044] 

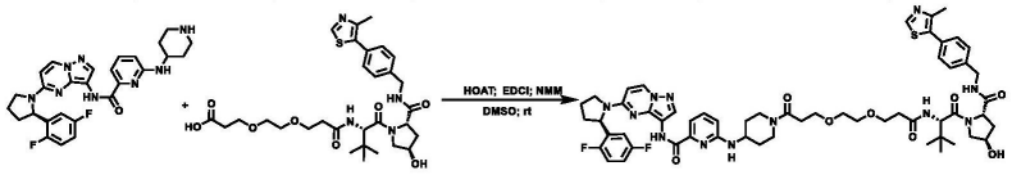

[4045] 按照与CPD-460相同的程序合成CPD-464(10.6mg,产率:63%)。MS(ESI)m/z=1116.3[M+H]$^+$。

[4046] 实施例401:N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(3-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-465)

[4047] 

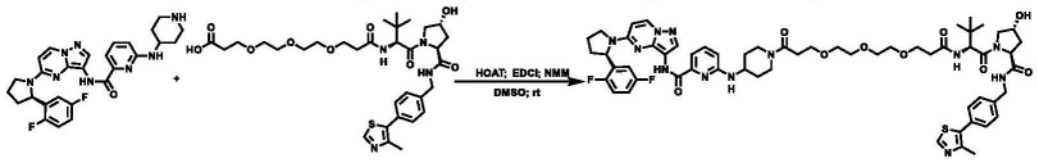

[4048] 按照与CPD-460相同的程序合成CPD-465(10.5mg,产率:65%)。MS(ESI)m/z=1076.1[M+H]$^+$。

[4049] 实施例402:N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(3-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-466)

[4050] 

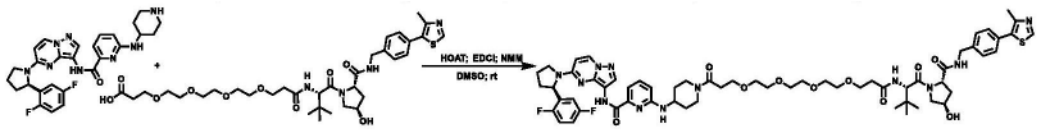
[4051] 按照与CPD-460相同的程序合成CPD-466(9.8mg,产率:58%)。MS(ESI)m/z=1120.2[M+H]$^+$。

[4052] 实施例403:N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-((S)-15-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)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)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-467)

[4053] 

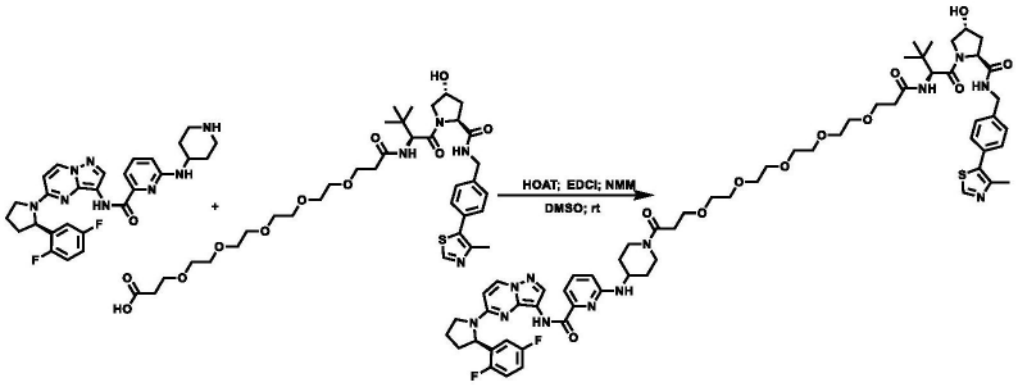

[4054] 按照与CPD-460相同的程序合成CPD-467(11.2mg,产率:64%)。MS(ESI)m/z=1164.2[M+H]$^+$。

[4055] 实施例404:N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-((S)-18-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)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)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-468)

[4056] 

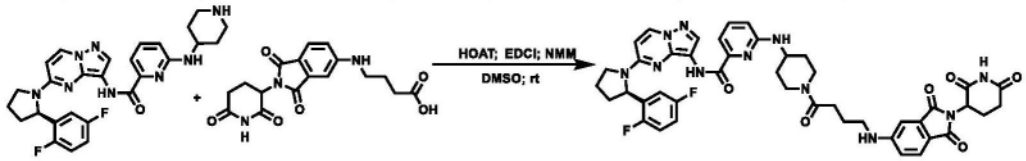

[4057] 按照与CPD-460相同的程序合成CPD-468(11.6mg,产率:64%)。MS(ESI)m/z=1208.3[M+H]$^+$。

[4058] 实施例405:N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-((S)-21-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)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)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-469)

[4059] 

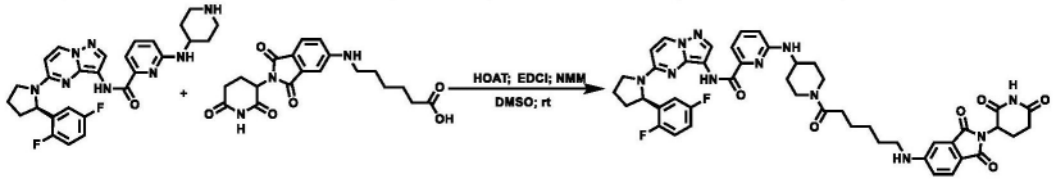

[4060] 按照与CPD-460相同的程序合成CPD-469(10.0mg,产率:53%)。MS(ESI)m/z=1252.3[M+H]$^+$。

[4061] 实施例406:N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-470)

[4062] 

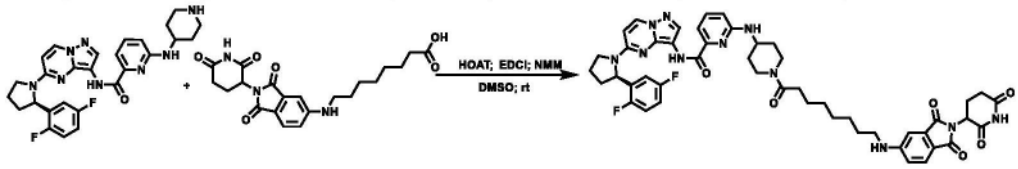

[4063] 按照与CPD-460相同的程序合成CPD-470(9.2mg,产率:71%)。MS(ESI)m/z=860.8[M+H]$^+$。

[4064] 实施例407:N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-471)

[4065] 

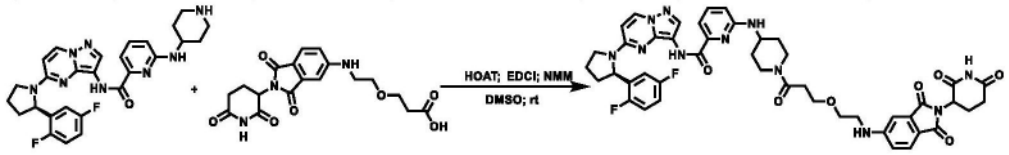

[4066] 按照与CPD-460相同的程序合成CPD-471(8.7mg,产率:65%)。MS(ESI)m/z=888.9[M+H]$^+$。

[4067] 实施例408:N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-472)

[4068] 

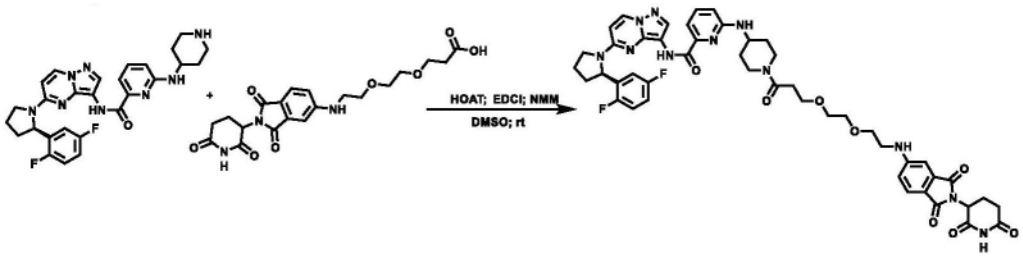

[4069] 按照与CPD-460相同的程序合成CPD-473(10.0mg,产率:73%)。MS(ESI)m/z=916.9[M+H]$^+$。

[4070] 实施例409:N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-473)

[4071] 

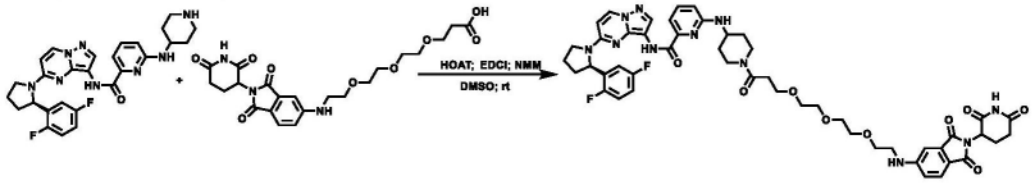

[4072] 按照与CPD-460相同的程序合成CPD-473(10.2mg,产率:76%)。MS(ESI)m/z=890.8[M+H]$^+$。

[4073] 实施例410:N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-474)

[4074] 

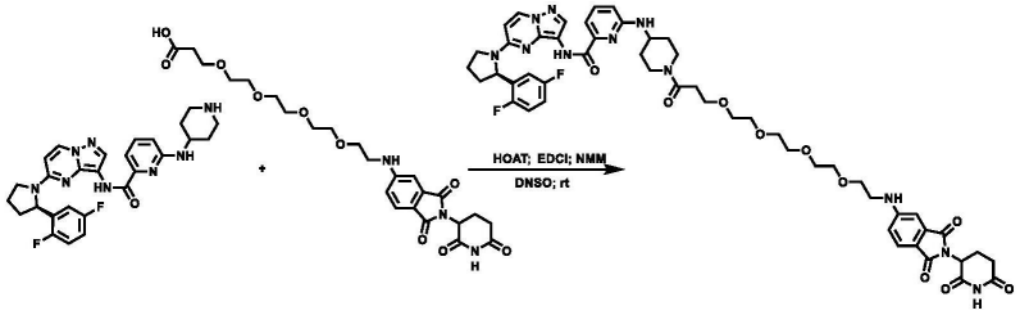

[4075] 按照与CPD-460相同的程序合成CPD-474(10.8mg,产率:77%)。MS(ESI)m/z=934.8[M+H]$^+$。

[4076] 实施例411:N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-475)

[4077] 

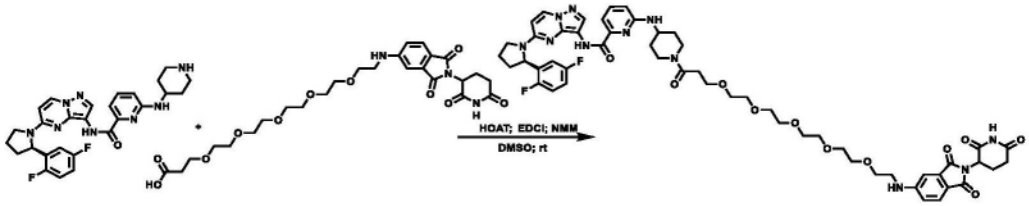

[4078] 按照与CPD-460相同的程序合成CPD-475(10.1mg,产率:75%)。MS(ESI)m/z=978.9[M+H]$^+$。

[4079] 实施例412:N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-476)

[4080] 


[4081] 按照与CPD-460相同的程序合成CPD-476(11.3mg,产率:74%)。MS(ESI)m/z=1022.9[M+H]$^+$。

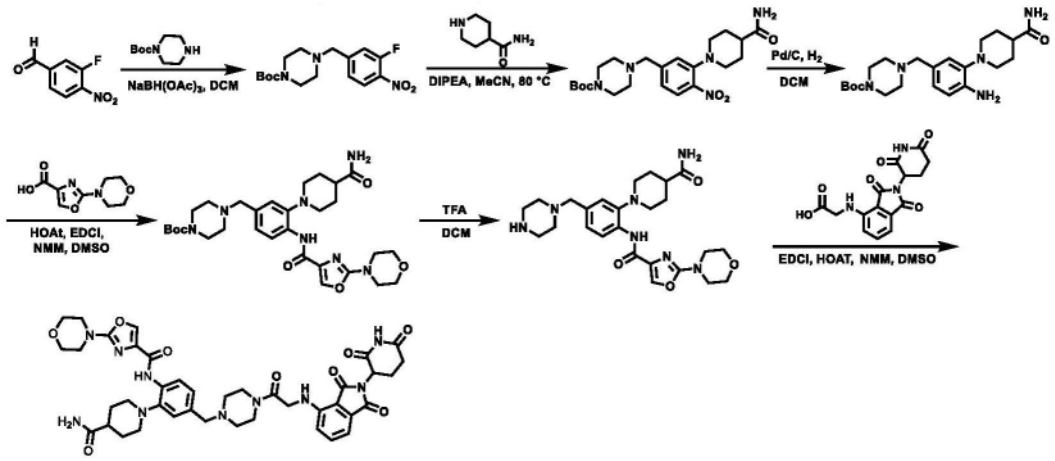
[4082] 实施例413:N-(5-((R)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-6-((1-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺(CPD-477)

[4083] 

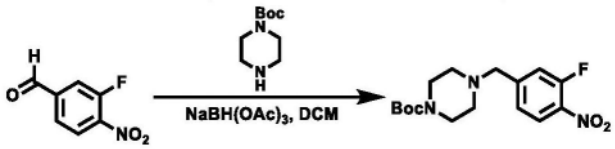

[4084] 按照与CPD-460相同的程序合成CPD-477(11.6mg,产率:72%)。MS(ESI)m/z=1067.0[M+H]$^+$。

[4085] 实施例414:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-

1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-478)

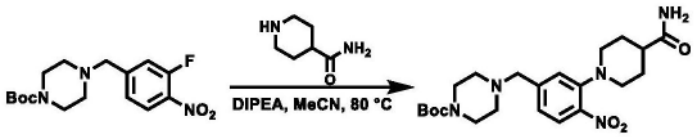
[4086] 


[4087] 步骤1.4-(3-氟-4-硝基苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[4088] 

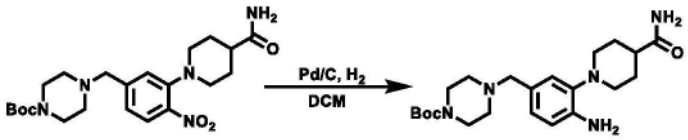

[4089] 在0℃下向3-氟-4-硝基苯甲醛(1g,5.9mmol)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.6g,8.8mmol)的DCM(20mL)溶液中添加$NaBH(OAc)_3$(2.5g,11.8mmol)。将其在室温下搅拌16小时,然后将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的期望的产物(1.5g,产率:75%)。MS(ESI)m/z=340.3$[M+H]^+$。

[4090] 步骤2.4-(3-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-硝基苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[4091] 

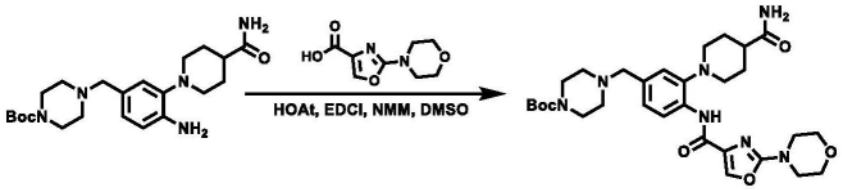

[4092] 在室温下向4-(3-氟-4-硝基苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g,2.9mmol)和哌啶-4-甲酰胺(1g,4.4mmol)的$CH_3CN$(10mL)溶液中添加DIPEA(760mg,5.9mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的标题产物(1.2g,产率:91%)。MS(ESI)m/z=448.3$[M+H]^+$。

[4093] 步骤3.4-(4-氨基-3-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[4094] 

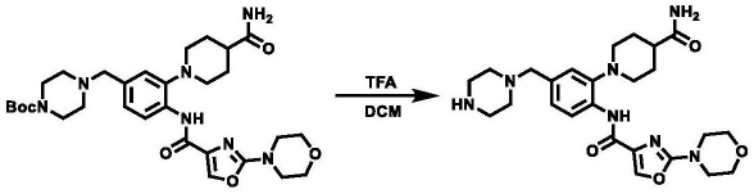

[4095] 向4-(4-氨基-3-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.2g,2.7mmol)的DCM(10mL)溶液中添加Pd/C(60mg,5%重量)。在氢气气氛下将混合物在室温下搅拌16小时后。将混合物过滤并浓缩。将残留物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的标题化合物(700mg,产率:62%)。MS(ESI)m/z=418.3$[M+H]^+$。

[4096] 步骤4.4-(3-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-(2-吗啉代噁唑-4-甲酰氨基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[4097] 

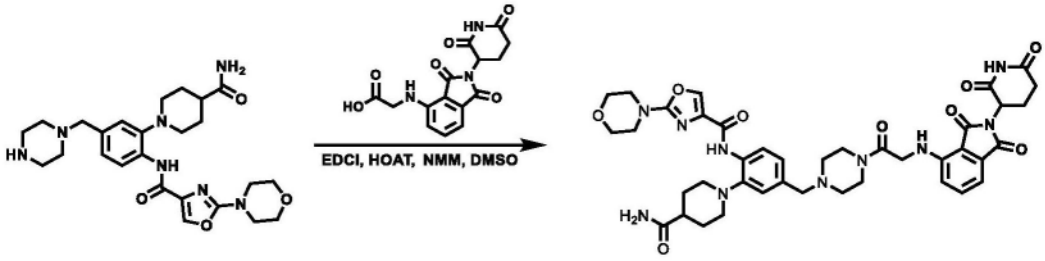

[4098] 向4-(4-氨基-3-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(600mg,1.4mmol)和2-吗啉代噁唑-4-甲酸(277mg,1.4mmol)的DMSO(10mL)溶液中添加HOAt(293mg,2.1mmol)、EDCI(414mg,2.1mmol)、NMM(725mg,7.2mmol)。将反应在室温下搅拌16小时,然后将混合物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的期望的产物(390mg,产率:45%)。MS(ESI)m/z=598.4[M+H]$^+$。

[4099] 步骤5.N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺的合成

[4100] 


[4101] 向4-(3-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-(2-吗啉代噁唑-4-甲酰氨基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(390mg,0.65mmol)的DCM(10mL)溶液中添加TFA(5mL)。将反应在室温下搅拌2小时,然后将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的标题化合物(320mg,产率:98%)。MS(ESI)m/z=498.5[M+H]$^+$。

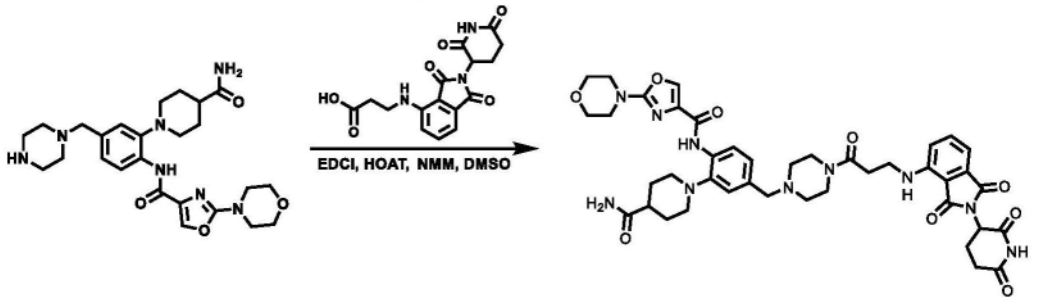
[4102] 步骤6.N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺的合成。

[4103] 


[4104] 向N-(2-(4-氨甲酰基-1-哌啶基)-4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)-2-吗啉代-噁唑-4-甲酰胺(3.00mg,6.03μmol)的DMSO(0.5mL)溶液中添加HOAt(1.23mg,9.04μmol)、EDCI(1.74mg,9.04μmol)和NMM(3.05mg,30.15μmol)。将混合物在室温下搅拌2分钟,然后将2-((2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-4-基)氨基)乙酸(2.00mg,6.03μmol)添加到上述混合物中。将反应在25℃下搅拌12小时,然后将混合物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(2.80mg,产率53%)。MS(ESI)m/z=811.4[M+H]$^+$。

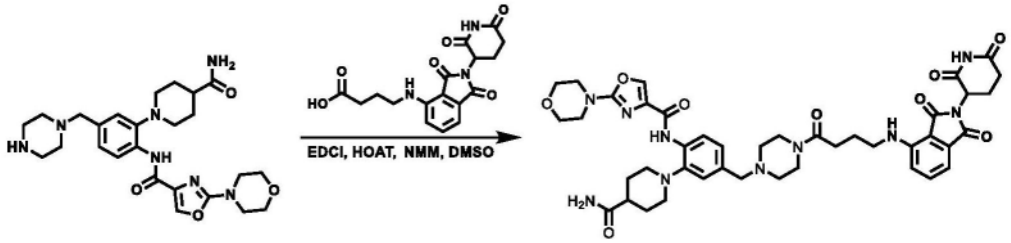
[4105] 实施例415:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-

甲酰胺(CPD-479)

[4106] 

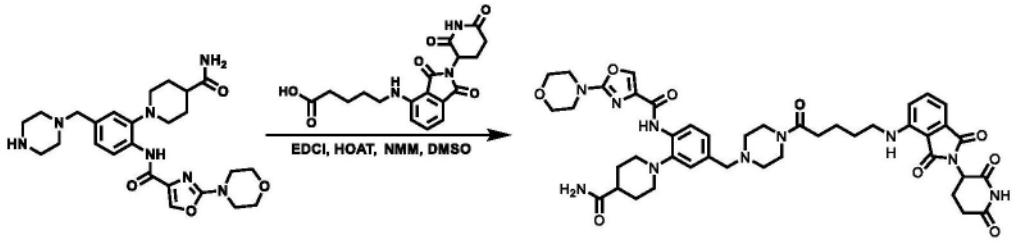

[4107] 按照用于制备CPD-478的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-479(2.8mg,56%产率)。MS(ESI)m/z=825.4[M+H]$^+$。

[4108] 实施例416:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-480)

[4109] 

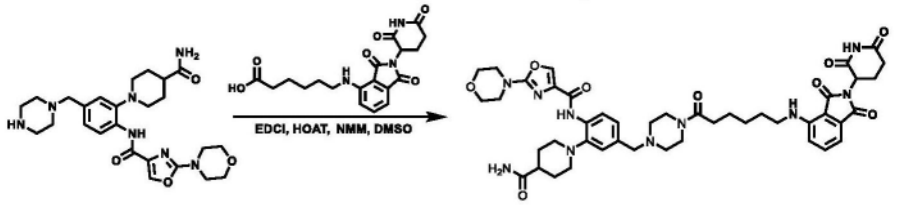

[4110] 按照用于制备CPD-478的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-480(3.2mg,产率:63%)。MS(ESI)m/z=839.4[M+H]$^+$。

[4111] 实施例417:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-481)

[4112] 


[4113] 按照用于制备CPD-478的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-481(3.1mg,产率:60%)。MS(ESI)m/z=853.5[M+H]$^+$。

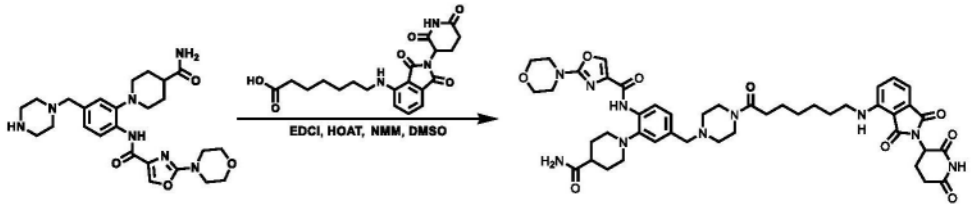
[4114] 实施例418:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-482)

[4115] 


[4116] 按照用于制备CPD-478的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-482(2.9mg,产率:

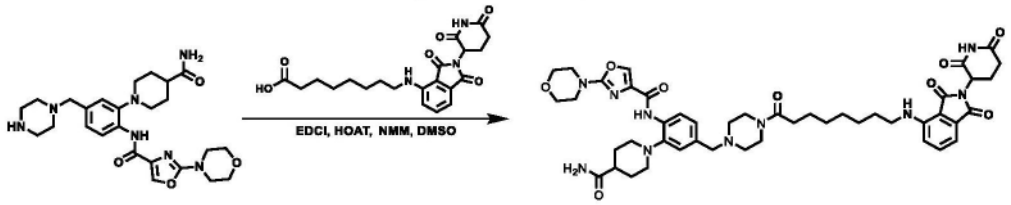
55%)。MS(ESI)m/z=867.5[M+H]$^+$。

[4117] 实施例419:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-483)

[4118] 

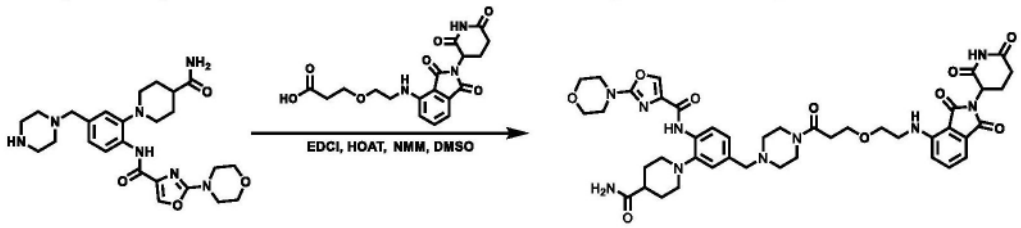

[4119] 按照用于制备CPD-478的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-483(3.2mg,产率:60%)。MS(ESI)m/z=881.5[M+H]$^+$。

[4120] 实施例420:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-484)

[4121] 

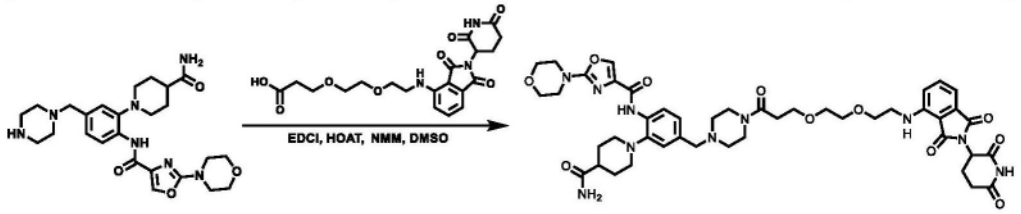

[4122] 按照用于制备CPD-478的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-484(3.0mg,产率:54%)。MS(ESI)m/z=895.5[M+H]$^+$。

[4123] 实施例421:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-485)

[4124] 


[4125] 按照用于制备CPD-478的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-485(2.8mg,产率:52%)。MS(ESI)m/z=869.5[M+H]$^+$。

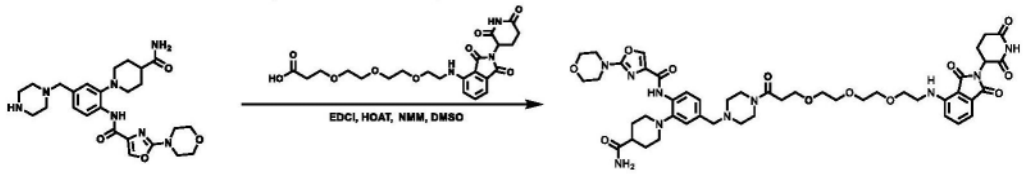
[4126] 实施例422:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-486)

[4127] 


[4128] 按照用于制备CPD-478的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-486(2.9mg,产率:

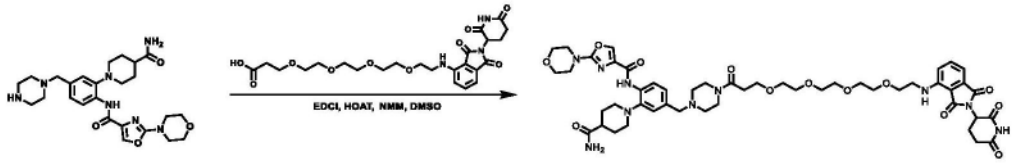
52%)。MS(ESI)m/z=913.5[M+H]$^+$。

[4129] 实施例423:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-487)

[4130] 

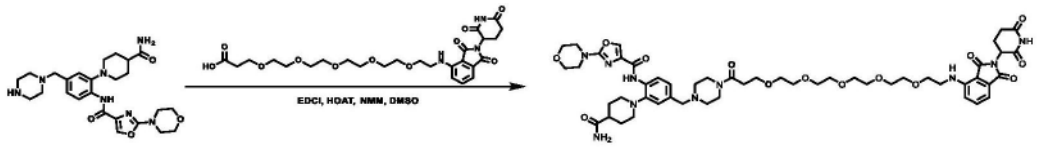

[4131] 按照用于制备CPD-478的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-487(3.3mg,产率:55%)。MS(ESI)m/z=957.5[M+H]$^+$。

[4132] 实施例424:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-488)

[4133] 

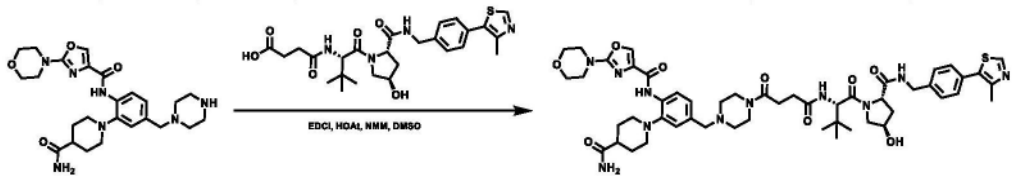

[4134] 按照用于制备CPD-478的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-488(3.5mg,产率:56%)。MS(ESI)m/z=1001.6[M+H]$^+$。

[4135] 实施例425:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-489)

[4136] 

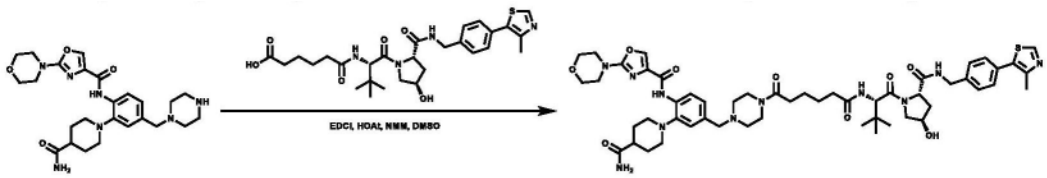

[4137] 按照用于制备CPD-478的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-489(3.4mg,产率:55%)。MS(ESI)m/z=1045.6[M+H]$^+$。

[4138] 实施例426:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-(4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-490)

[4139] 

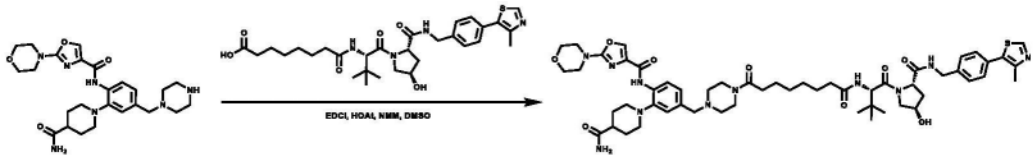

[4140] 按照用于制备CPD-478的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-490(10.6mg,产率:70%)。MS(ESI)m/z=1010.5[M+H]$^+$。

[4141] 实施例427:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-(6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-6-氧代己酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-491)

[4142] 

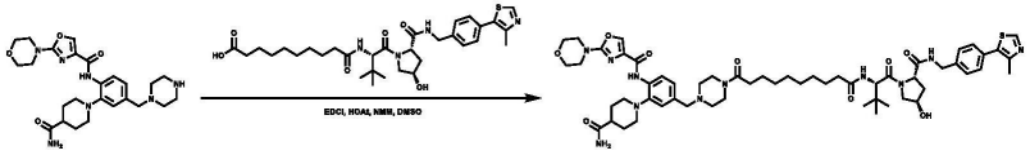

[4143] 按照用于制备CPD-478的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-491(9.8mg,产率:67%)。MS(ESI)m/z=1038.5[M+H]$^+$。

[4144] 实施例428:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-(8-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-8-氧代辛酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-492)

[4145] 

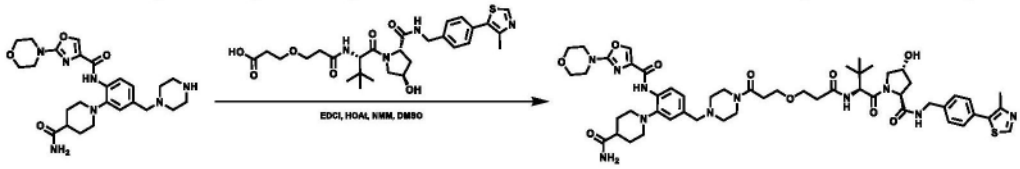

[4146] 按照用于制备CPD-478的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-492(9.3mg,产率:69%)。MS(ESI)m/z=1066.5[M+H]$^+$。

[4147] 实施例429:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-(10-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-10-氧代癸酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-493)

[4148] 

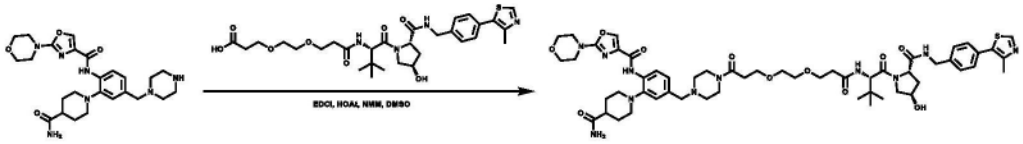

[4149] 按照用于制备CPD-478的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-493(10.8mg,产率:73%)。MS(ESI)m/z=1094.6[M+H]$^+$。

[4150] 实施例430:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-(10-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-10-氧代癸酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-494)

[4151] 

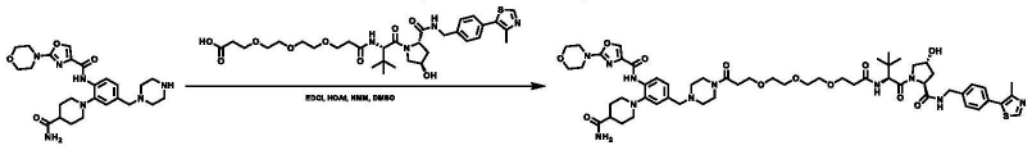

[4152] 按照用于制备CPD-478的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-494(11.2mg,产率:75%)。MS(ESI)m/z=1054.5[M+H]$^+$。

[4153] 实施例431:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-(3-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-495)

[4154] 

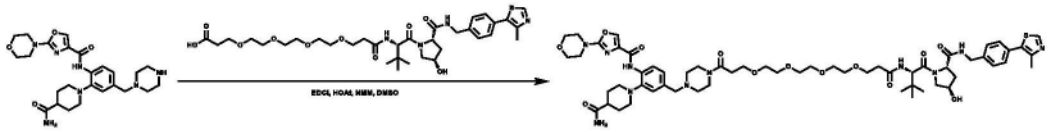
[4155] 按照用于制备CPD-478的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-495(10.5mg,产率:73%)。MS(ESI)m/z=1098.5[M+H]$^+$。

[4156] 实施例432:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-((S)-15-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)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)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-496)

[4157] 

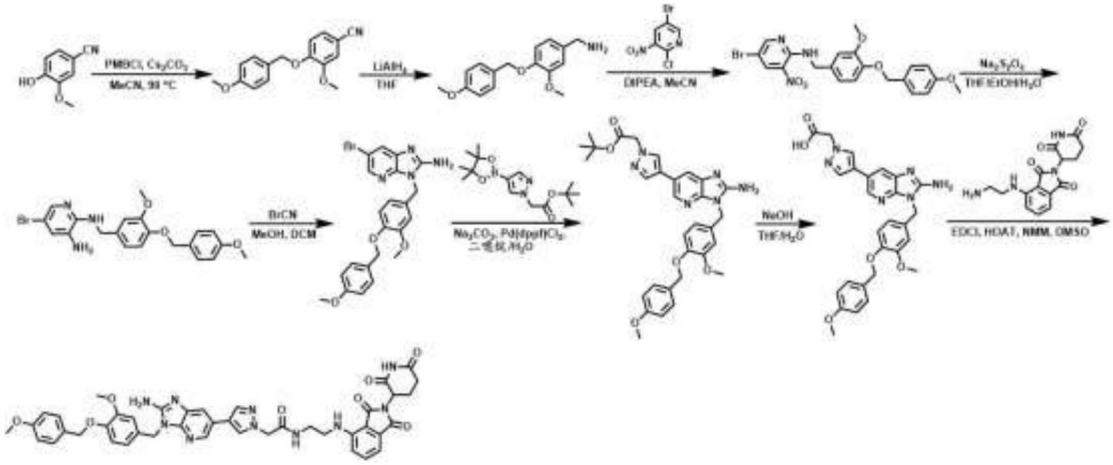
[4158] 按照用于制备CPD-478的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-496(12.5mg,产率:75%)。MS(ESI)m/z=1142.6[M+H]$^+$。

[4159] 实施例433:N-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-((S)-18-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)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)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺(CPD-497)

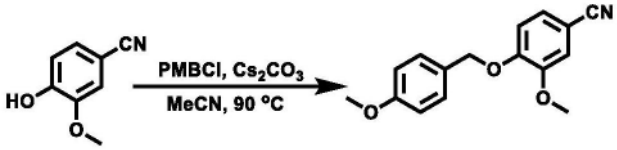
[4160] 

[4161] 按照用于制备CPD-478的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-497(10.7mg,产率:72%)。MS(ESI)m/z=1186.6[M+H]$^+$。

[4162] 实施例434:2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-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)乙酰胺(CPD-498)

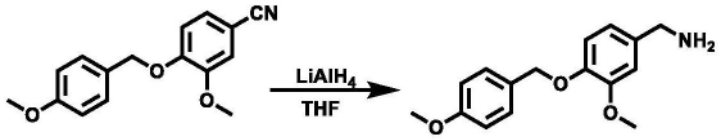
[4163] 

[4164] 步骤1.3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯甲腈的合成

[4165] 

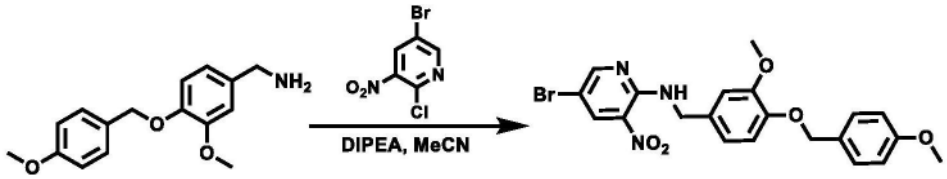

[4166] 将4-羟基-3-甲氧基苯甲腈(10.0g,67.1mmol)、$Cs_2CO_3$(27.3g,83.8mmol)和对甲氧基苄基氯(13.1g,83.8mmol)的MeCN(200mL)溶液在90℃下搅拌1小时。然后将混合物过滤,将滤饼用乙酸乙酯洗涤。将合并的有机溶剂减压浓缩。将残留物用MTBE洗涤并干燥,得到呈黄色固体的粗产物标题化合物(16.0g,产率:89%)。MS(ESI)m/z=270.1$[M+H]^+$。

[4167] 步骤2.(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)甲胺的合成

[4168] 

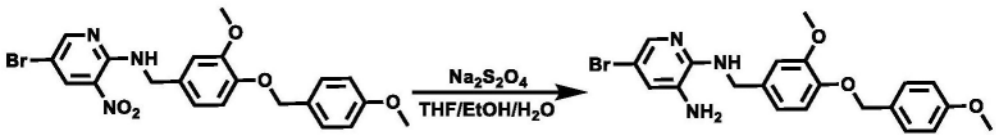

[4169] 向搅拌的3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯甲腈(10.0g,37.2mmol)的四氢呋喃(60mL)溶液中添加氢化铝锂(2.12g,56.0mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应冷却至0℃,然后将反应用水(2.8mL)猝灭。将混合物用1N氢氧化钠溶液(2.8mL)和额外的水(8.5mL)处理。搅拌15分钟,然后将混合物通过硅藻土过滤,用硫酸镁干燥,过滤,并浓缩,得到呈灰白色固体的(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)甲胺(8.0g,79%产率)。MS(ESI)m/z=274.1$[M+H]^+$。

[4170] 步骤3.5-溴-N-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3-硝基吡啶-2-胺的合成

[4171] 


[4172] 将(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)甲胺(8.0g,29.3mmol)、5-溴-2-氯-3-硝基吡啶(6.61g,27.9mmol)和DIPEA(4.5g,34.8mmol)的MeCN(150mL)溶液在90℃下加热72小时。将混合物减压浓缩。将残留物用水稀释,并用DCM(2x 200mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并通过硅胶快速色谱法(DCM/MeOH=20:1)纯化,得到呈黄色固体的5-溴-N-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3-硝基吡啶-2-胺(10.0g,产率:75%)。MS(ESI)m/z=474.1[M+H]+。

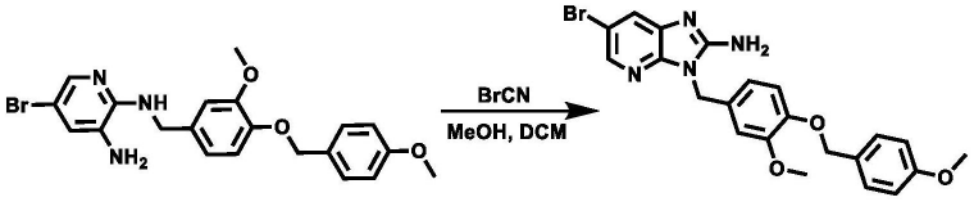
[4174] 步骤4.5-溴-$N^2$-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)吡啶-2,3-二胺的合成

[4175] 


[4176] 向搅拌的5-溴-N-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基苄基氧基)苄基)-3-硝基吡啶-2-胺(10.0g,21.14mmol)在四氢呋喃(150mL)、乙醇(150mL)和水(150mL)中的溶液中添加连二亚硫酸钠(22.1g,126.8mmol)。将所得混合物加热回流4小时。将其冷却至室温,然后将混合物用水稀释并用DCM(2x 200mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并通过硅胶快速色

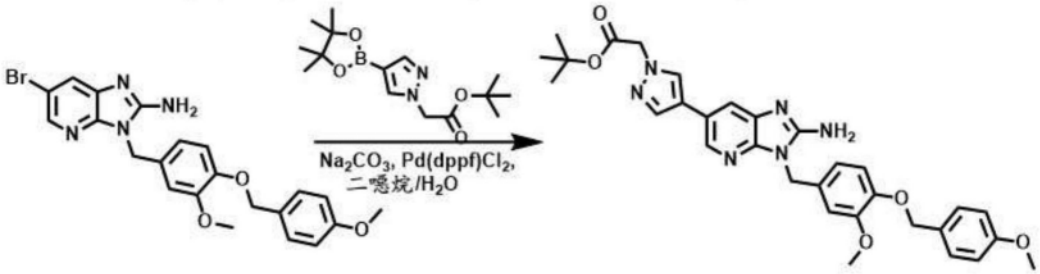
谱法(DCM/MeOH＝20:1)纯化,得到呈淡白色固体的5-溴-$N^2$-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)吡啶-2,3-二胺(4.5g,产率:48%)。MS(ESI)m/z＝444.1[M+H]$^+$。

[4177] 步骤5.6-溴-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺的合成

[4178] 

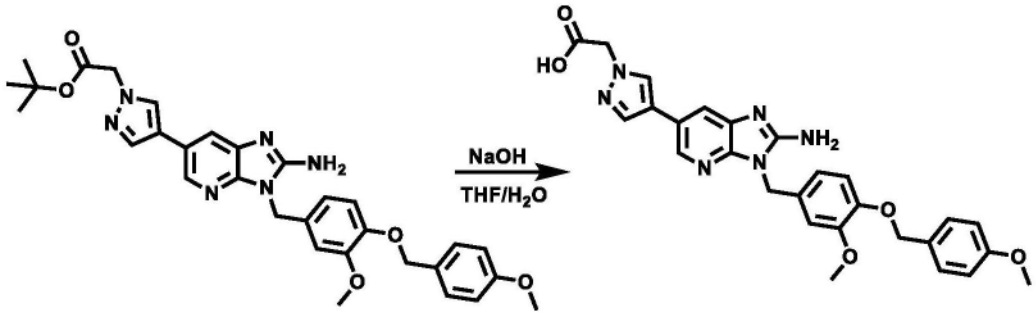

[4179] 向搅拌的5-溴-$N^2$-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基苄基氧基)苄基)吡啶-2,3-二胺(4.5g,10.16mmol)在二氯甲烷(100mL)和甲醇(100mL)中的溶液中添加溴化氰(3.1mL,5.0M于乙腈中,15.5mmol)。将所得溶液在室温下搅拌24小时,然后添加第二等分的溴化氰溶液(3.1mL)。在48小时后,添加第三等分的溴化氰溶液(3.1mL)并搅拌另外24小时。然后将反应混合物浓缩并将残留物溶解在二氯甲烷中。将溶液用1N氢氧化钠溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,浓缩并通过硅胶快速色谱法(DCM/MeOH＝20:1)纯化,得到呈淡白色固体的6-溴-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(1.5g,产率:31%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ7.92(d,J＝1.6Hz,1H),7.59(d,J＝1.2Hz,1H),7.32(d,J＝8.4Hz,2H),7.12(s,2H),7.05(s,1H),6.94-6.91(m,3H),6.68(d,J＝8.4Hz,1H),5.17(s,2H),4.92(s,2H),3.74(s,3H),3.70(s,3H)。MS(ESI)m/z:469.1[M+H]$^+$。

[4180] 步骤6.2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸叔丁酯的合成

[4181] 

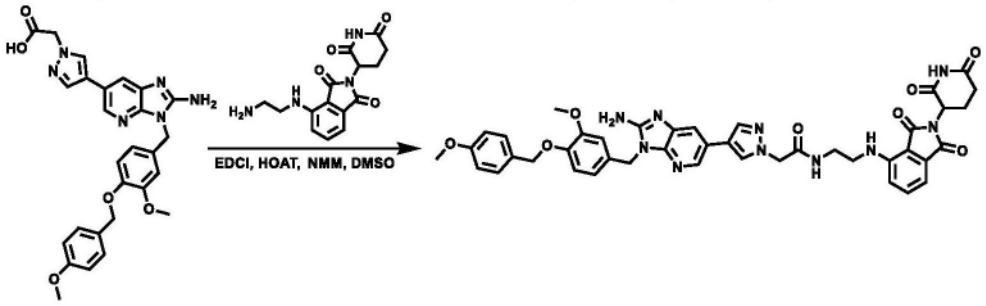

[4182] 在$N_2$下在室温下向6-溴-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺(200mg,0.42mmol)和2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸叔丁酯(194mg,0.63mmol)在二噁烷(10mL)和$H_2O$(2mL)中的溶液中添加$Na_2CO_3$(133mg,1.26mmol)和Pd(dppf)$Cl_2$(20mg,0.02mmol)。将反应在100℃下搅拌16小时,然后将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸叔丁酯(180mg,产率:75%)。MS(ESI)m/z＝571.8[M+H]$^+$。

[4183] 步骤7.2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸的合成

[4184] 

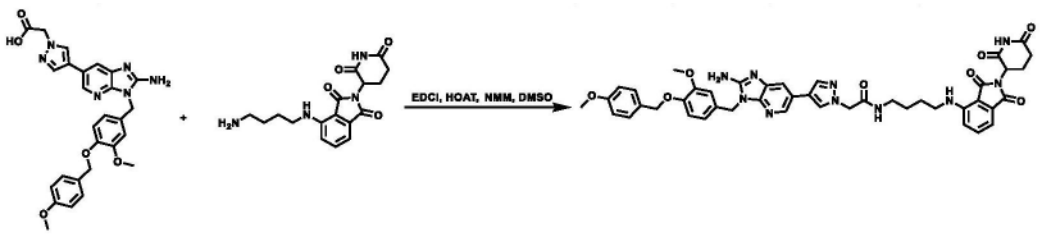

[4185] 向2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸叔丁酯(180mg,0.32mmol)在THF(10mL)和$H_2O$(3mL)中的溶液中添加NaOH(38mg,0.94mmol)。将反应在100℃下搅拌16小时,然后将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(120mg,产率:73%)。MS(ESI)m/z=515.4$[M+H]^+$。

[4186] 步骤8.2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-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)乙酰胺的合成

[4187] 

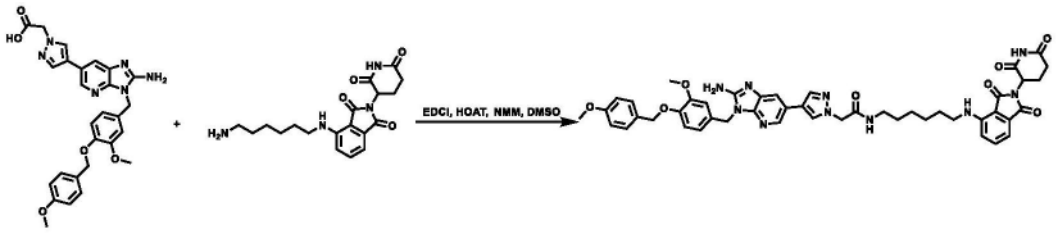

[4188] 向2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(5mg,0.009mmol)、4-((2-氨基乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(4.6mg,0.015mmol)的DMSO(2mL)溶液中添加EDCI(3.4mg,0.018mmol)、HOAT(2.5mg,0.018mmol)和NMM(4.5mg,0.045mmol)。将反应在室温下搅拌16小时,然后将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈黄色固体的2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-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)乙酰胺(1.1mg,产率:15%)。MS(ESI)m/z=813.7$[M+H]^+$。

[4189] 实施例435:2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)乙酰胺(CPD-499)

[4190] 

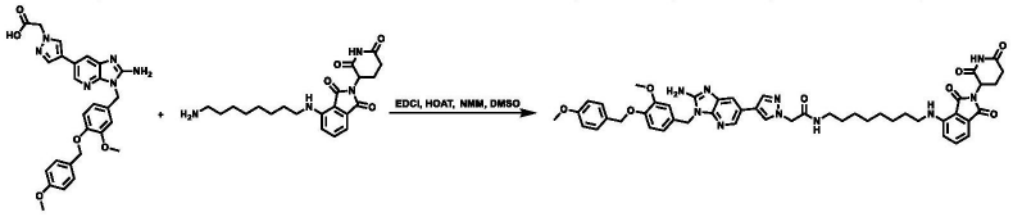
[4191] 按照用于制备CPD-498的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-499(1.2mg,产率:16%)。MS(ESI)m/z=841.4[M+H]$^+$。

[4192] 实施例436:2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(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)乙酰胺(CPD-500)

[4193] 

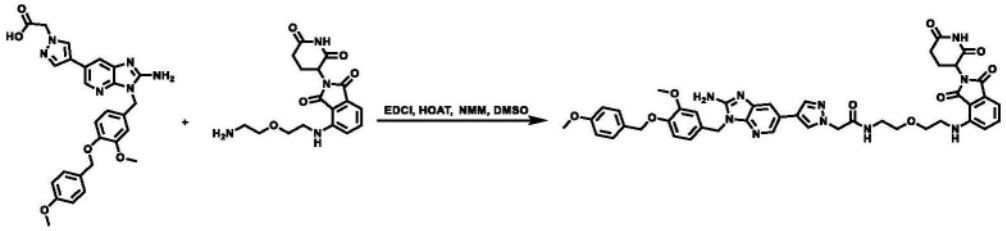

[4194] 按照用于制备CPD-498的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-500(1.2mg,产率:16%)。MS(ESI)m/z=869.4[M+H]$^+$。

[4195] 实施例437:2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)乙酰胺(CPD-501)

[4196] 

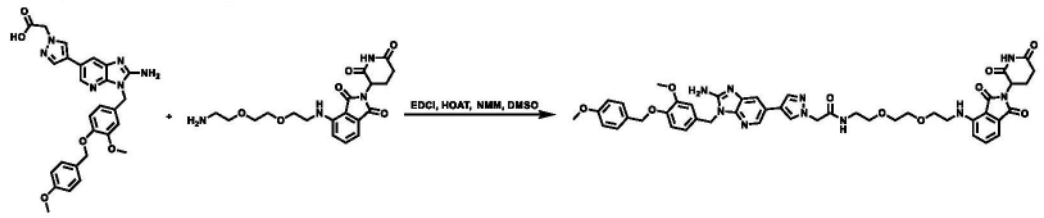

[4197] 按照用于制备CPD-498的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-501(1.4mg,产率:17%)。MS(ESI)m/z=897.4[M+H]$^+$。

[4198] 实施例438:2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(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)乙酰胺(CPD-502)

[4199] 

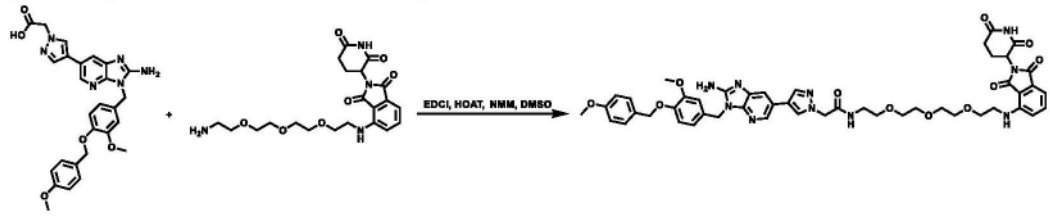

[4200] 按照用于制备CPD-498的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-502(1.5mg,产率:19%)。MS(ESI)m/z=857.4[M+H]$^+$。

[4201] 实施例439:2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(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)乙基)乙酰胺(CPD-503)

[4202] 

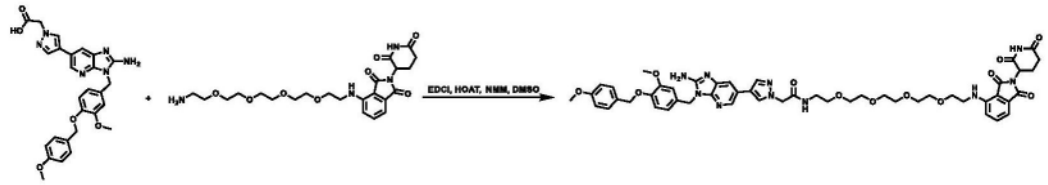

[4203] 按照用于制备CPD-498的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-503(1.6mg,产率:20%)。MS(ESI)m/z=901.4[M+H]$^+$。

[4204] 实施例440:2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(2-(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)乙基)乙酰胺(CPD-504)

[4205] 

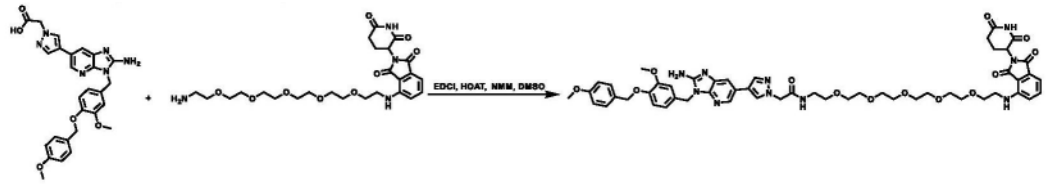

[4206] 按照用于制备CPD-498的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-504(1.4mg,产率:16%)。MS(ESI)m/z=945.5[M+H]$^+$。

[4207] 实施例441:2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)乙酰胺(CPD-505)

[4208] 

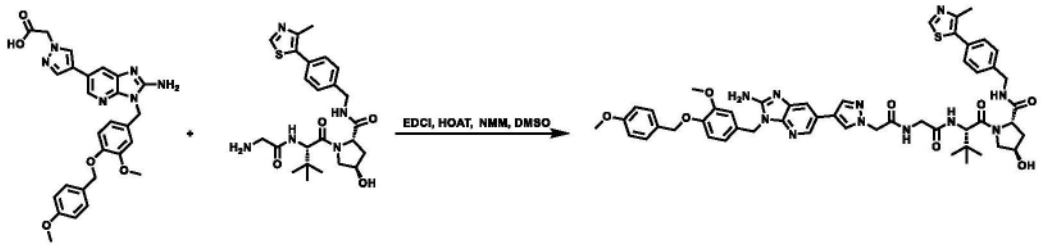

[4209] 按照用于制备CPD-498的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-505(1.4mg,产率:16%)。MS(ESI)m/z:989.5[M+H]$^+$。

[4210] 实施例442:2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-N-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)乙酰胺(CPD-506)

[4211] 

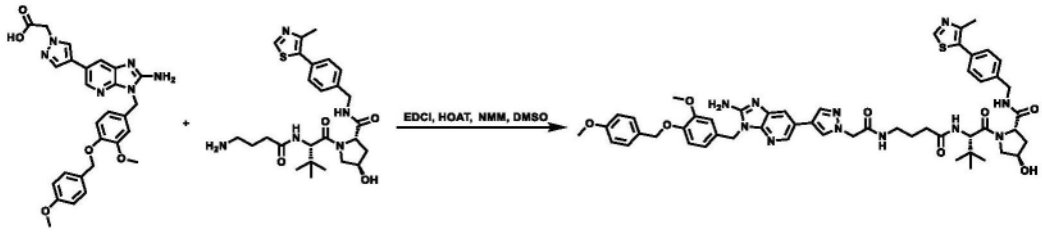

[4212] 按照用于制备CPD-498的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-506(1.4mg,产率:15%)。MS(ESI)m/z:1033.5[M+H]$^+$。

[4213] 实施例443:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙酰氨基)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(CPD-507)

[4214] 

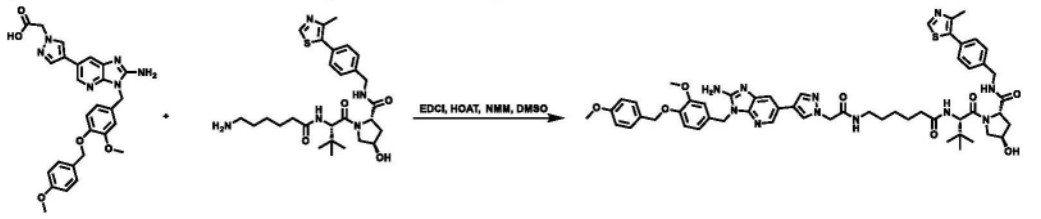

[4215] 按照用于制备CPD-498的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-507(1.1mg,产率:13%)。MS(ESI)m/z=984.5[M+H]$^+$。

[4216] 实施例444:(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙酰氨基)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(CPD-508)

[4217] 

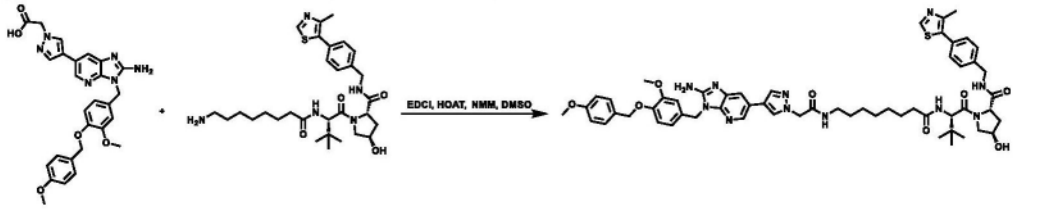

[4218] 按照用于制备CPD-498的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-508(1.7mg,产率:19%)。MS(ESI)m/z=1012.5[M+H]$^+$。

[4219] 实施例445:(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙酰氨基)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(CPD-509)

[4220] 


[4221] 按照用于制备CPD-498的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-509(1.5mg,产率:16%)。MS(ESI)m/z=1040.5[M+H]$^+$。

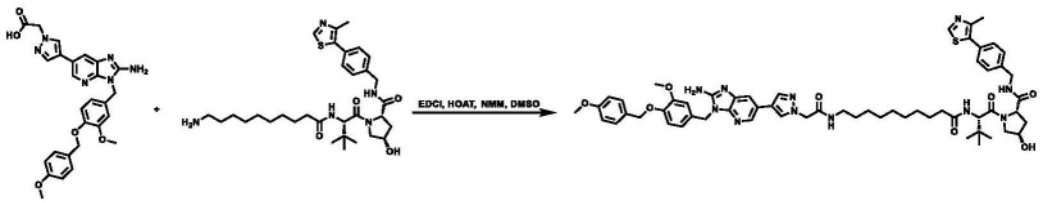
[4222] 实施例446:(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙酰氨基)辛酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-510)

[4223] 


[4224] 按照用于制备CPD-498的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-510(1.5mg,产率:16%)。MS(ESI)m/z=1068.6[M+H]$^+$。

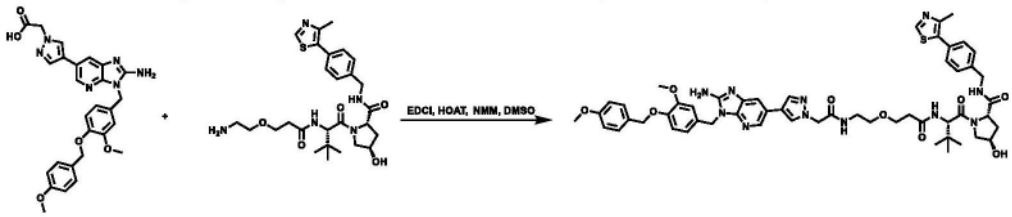
[4225] 实施例447:(2S,4R)-1-((S)-2-(10-(2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基

苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙酰氨基)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(CPD-511)

[4226] 

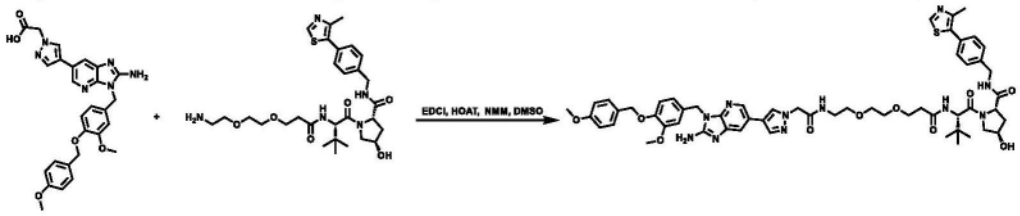

[4227] 按照用于制备CPD-498的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-511(1.5mg,产率:15%)。MS(ESI)m/z=1096.6[M+H]$^+$。

[4228] 实施例448:(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)乙酰氨基)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(CPD-512)

[4229] 

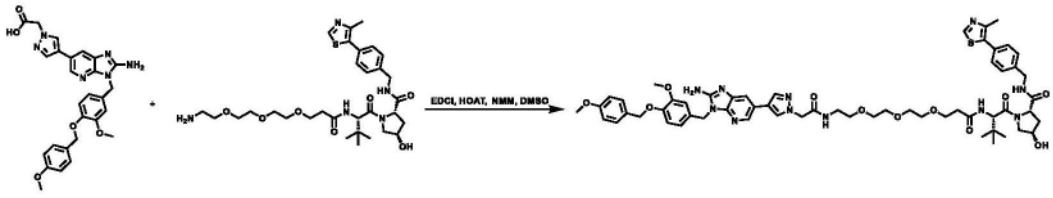

[4230] 按照用于制备CPD-498的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-512(1.2mg,产率:13%)。MS(ESI)m/z=1042.5[M+H]$^+$。

[4231] 实施例449:(2S,4R)-1-((S)-1-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-14-(叔丁基)-2,12-二氧代-6,9-二氧杂-3,13-二氮杂十五烷-15-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-513)

[4232] 

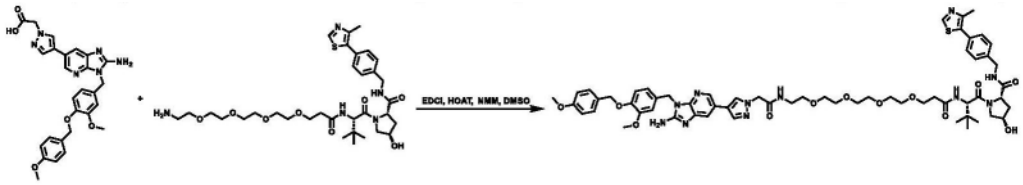

[4233] 按照用于制备CPD-498的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-513(1.7mg,产率:17%)。MS(ESI)m/z=1086.5[M+H]$^+$。

[4234] 实施例450:(2S,4R)-1-((S)-1-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-17-(叔丁基)-2,15-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,16-二氮杂十八烷-18-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-514)

[4235] 

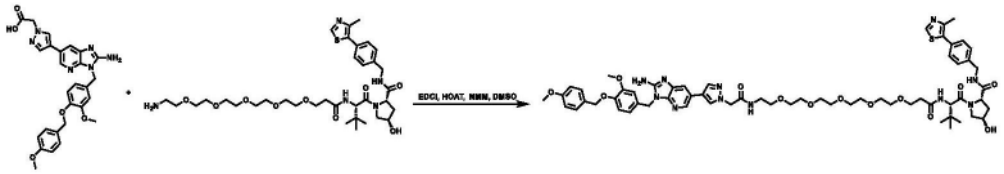
[4236] 按照用于制备CPD-498的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-514(1.5mg,产率:15%)。MS(ESI)m/z=1130.6[M+H]$^+$。

[4237] 实施例451:(2S,4R)-1-((S)-1-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-20-(叔丁基)-2,18-二氧代-6,9,12,15-四氧杂-3,19-二氮杂二十一烷-21-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-515)

[4238] 


[4239] 按照用于制备CPD-498的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-515(1.8mg,产率:17%)。MS(ESI)m/z=1174.6[M+H]$^+$。

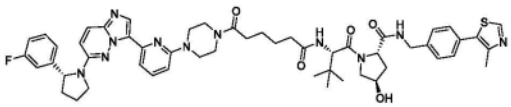
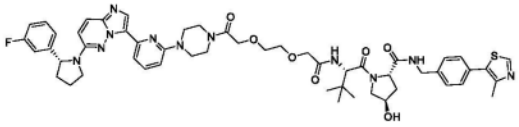
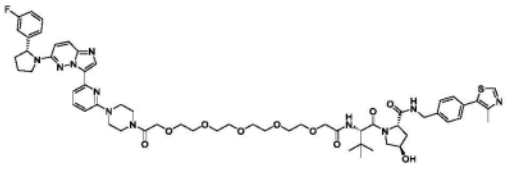
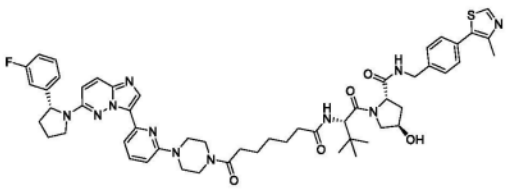
[4240] 实施例452:(2S,4R)-1-((S)-1-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑-1-基)-23-(叔丁基)-2,21-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3,22-二氮杂二十四烷-24-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-516)

[4241] 

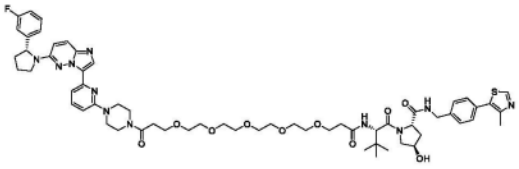
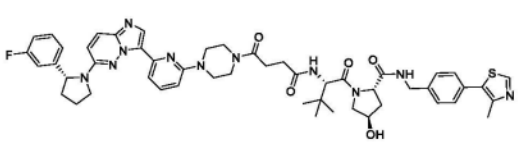
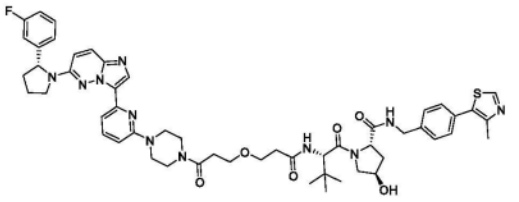
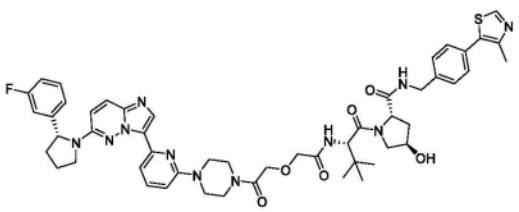
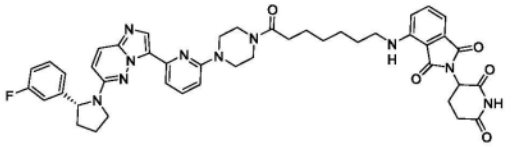

[4242] 按照用于制备CPD-498的标准程序合成呈淡黄色固体的CPD-516(1.8mg,产率:17%)。MS(ESI)m/z=1218.6[M+H]$^+$。

[4243] 本文公开的某些化合物具有表1所示的结构。

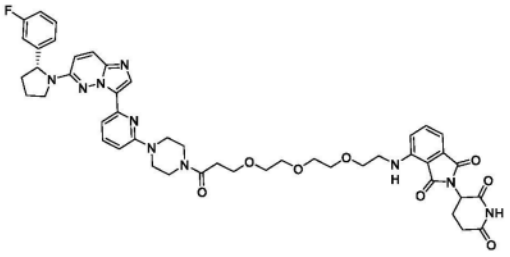
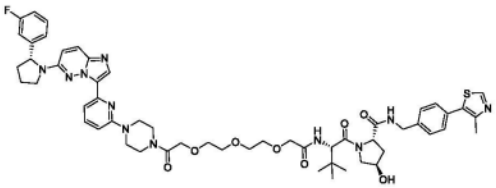
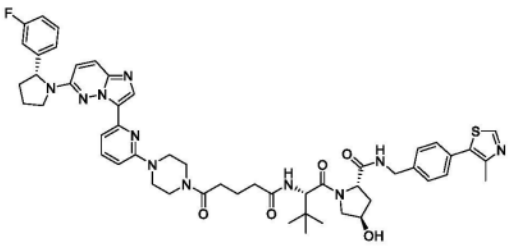
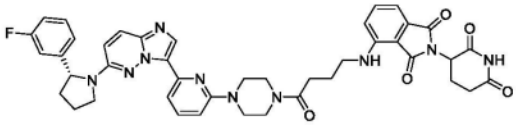
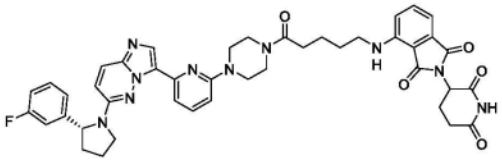
[4244]

| 化合物代码 | 结构/名称 | 化学名称 |
|---|---|---|
| CPD-001 (TR-001) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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 |
| CPD-002 (TR-002) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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 |
| CPD-003 (TR-003) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-20-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4,20-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| CPD-004 (TR-004) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(7-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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 |

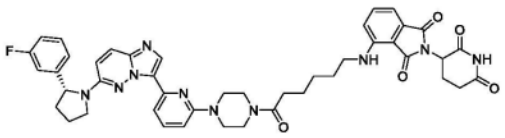
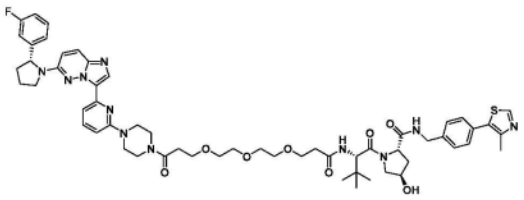
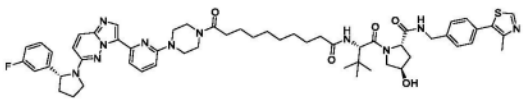
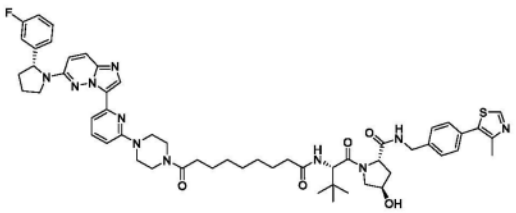
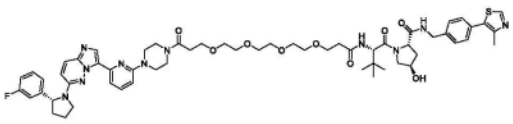
[4245]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-005 (TR-005) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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 |
| CPD-006 (TR-006) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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 |
| CPD-007 (TR-007) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)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 |
| CPD-008 (TR-008) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)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 |
| CPD-009 (TR-009) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((7-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |

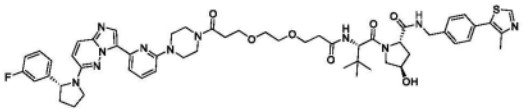
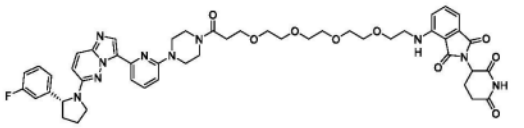
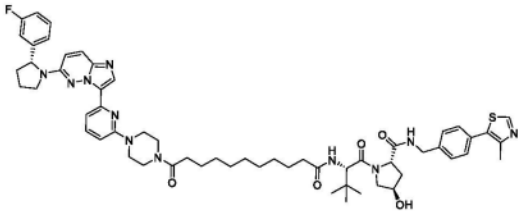
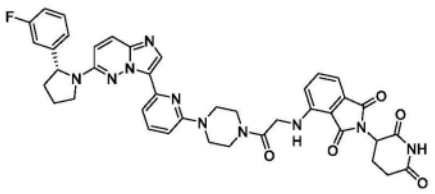
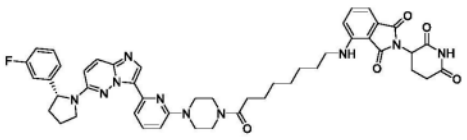
[4246]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-010 (TR-010) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-011 (TR-011) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-14-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4,14-二氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| CPD-012 (TR-012) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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 |
| CPD-013 (TR-013) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-014 (TR-014) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |

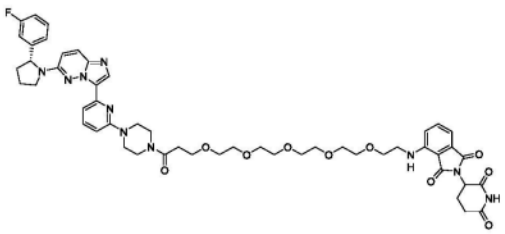
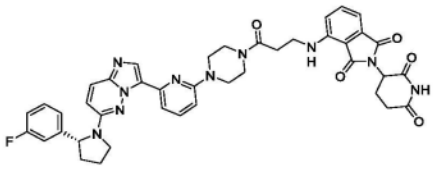
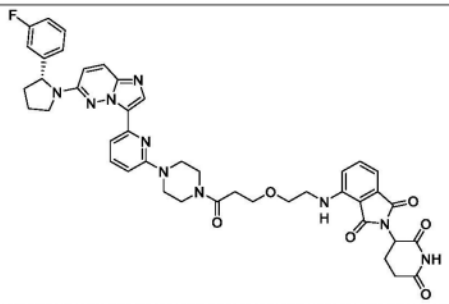
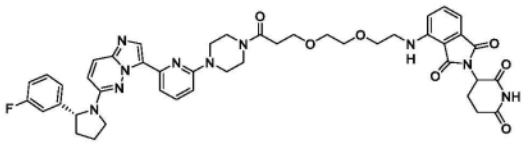
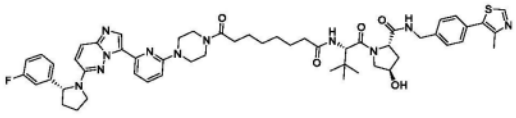
[4247]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-015 (TR-015) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((6-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-016 (TR-016) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-16-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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 |
| CPD-017 (TR-017) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(10-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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 |
| CPD-018 (TR-018) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(9-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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 |
| CPD-019 (TR-019) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-19-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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 |

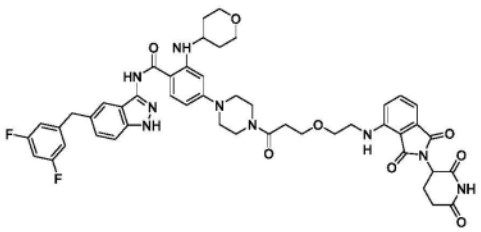
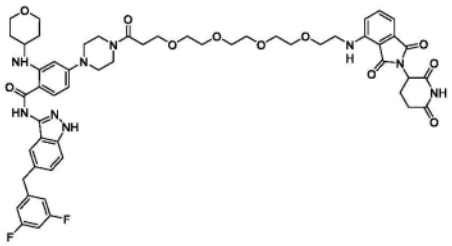
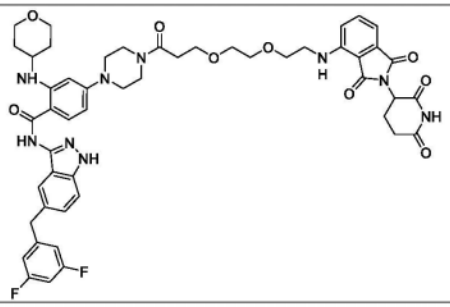
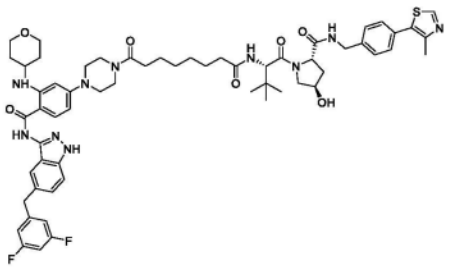
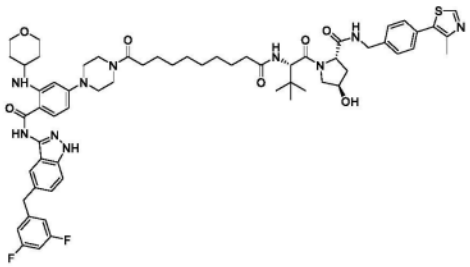
[4248]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-020 (TR-020) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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 |
| CPD-021 (TR-021) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((15-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-022 (TR-022) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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 |
| CPD-023 (TR-023) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-024 (TR-024) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((8-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |

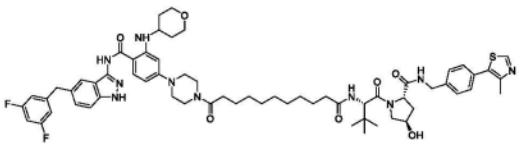
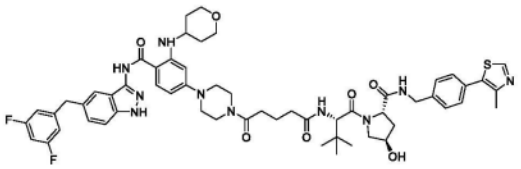
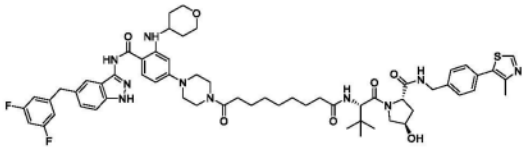
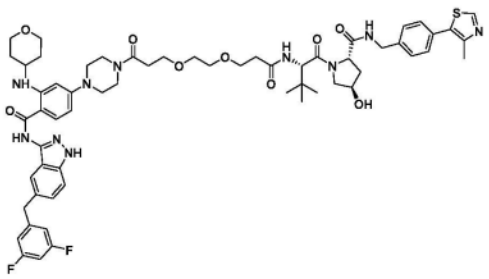
[4249]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-025 (TR-025) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((18-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-026 (TR-026) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-027 (TR-027) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-028 (TR-028) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-029 (TR-029) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-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 |

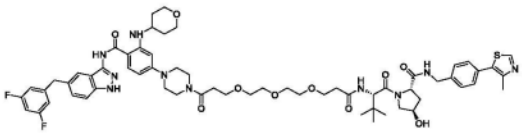
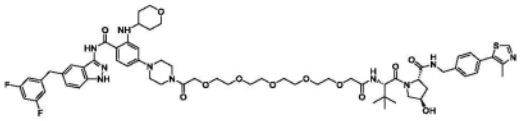
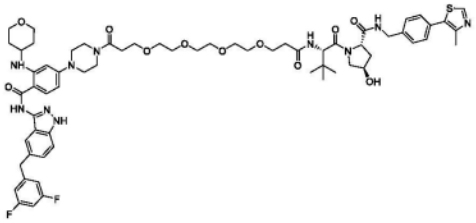
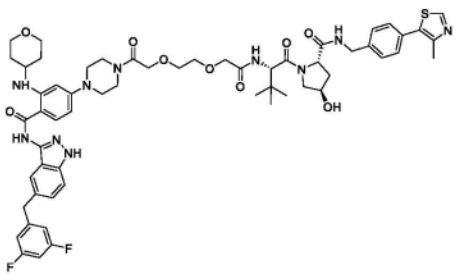
[4250]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-030 (TR-030) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-031 (TR-031) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-032 (TR-032) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-033 (TR-033) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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 |
| CPD-034 (TR-034) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(10-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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 |

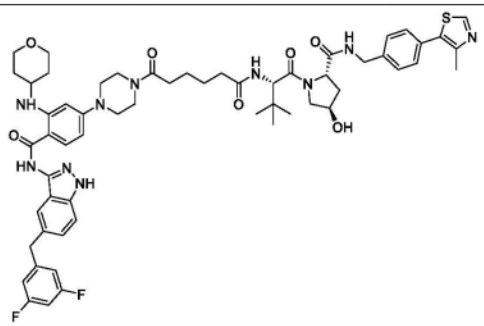
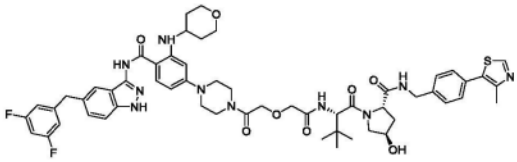
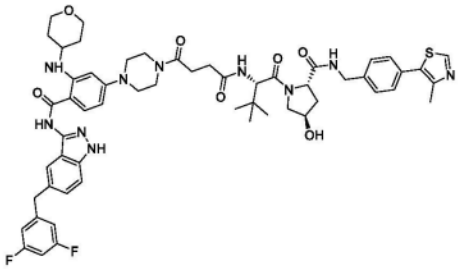
[4251]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-035 (TR-035) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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 |
| CPD-036 (TR-036) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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 |
| CPD-037 (TR-037) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(9-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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 |
| CPD-038 (TR-038) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(3-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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 |

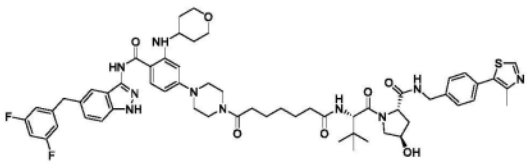
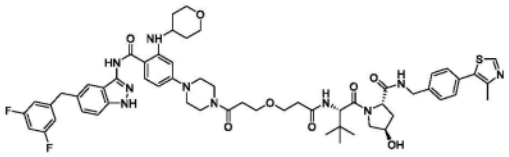
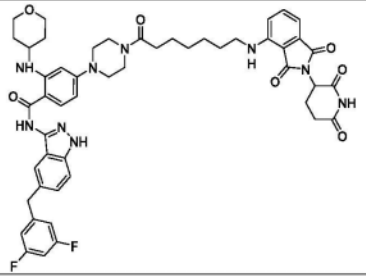
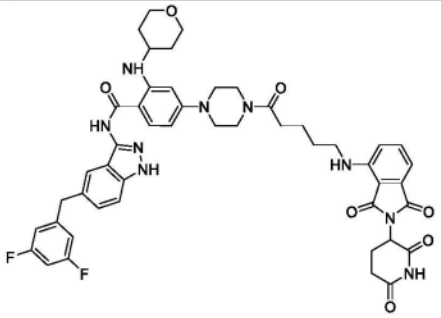
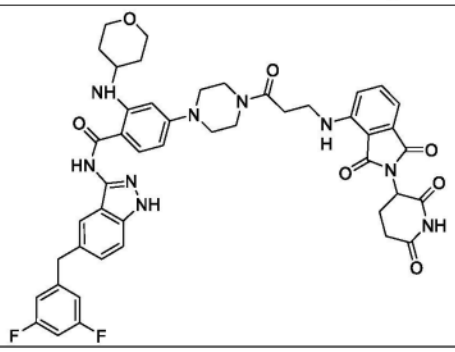
[4252]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-039 (TR-039) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-16-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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 |
| CPD-040 (TR-040) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-20-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-4,20-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| CPD-041 (TR-041) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-19-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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 |
| CPD-042 (TR-042) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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 |

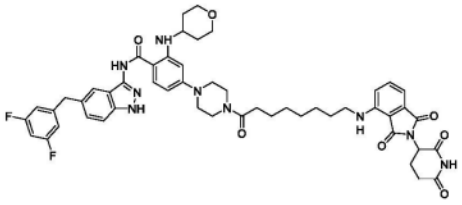
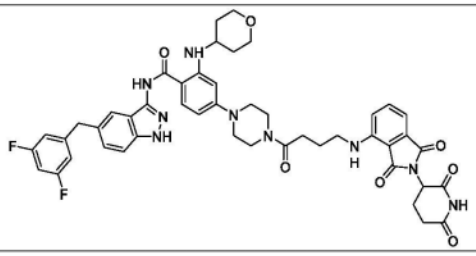
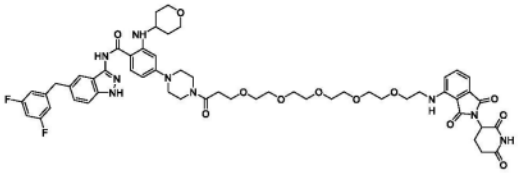
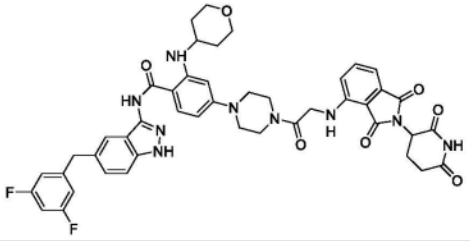
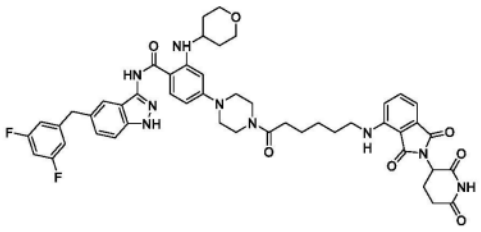
[4253]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-043 (TR-043) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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 |
| CPD-044 (TR-044) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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 |
| CPD-045 (TR-045) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)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 |
| CPD-046 (TR-046) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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 |

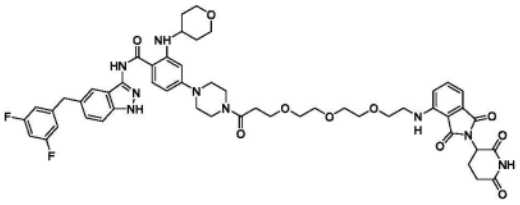
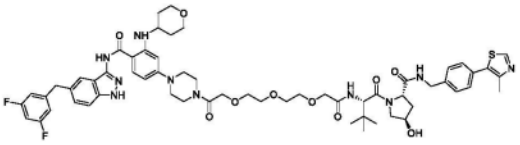
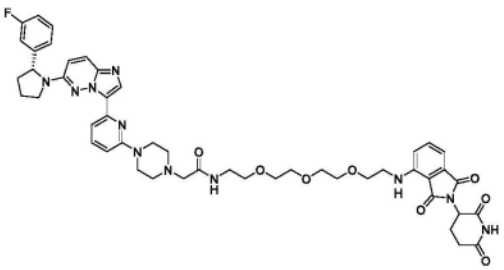
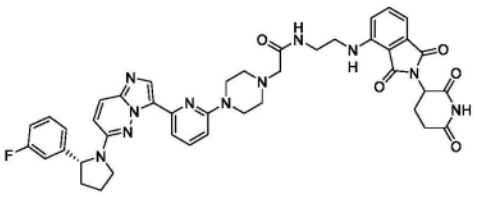
[4254]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-047 (TR-047) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(7-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)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 |
| CPD-048 (TR-048) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(3-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)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 |
| CPD-049 (TR-049) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-050 (TR-050) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-051 (TR-051) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

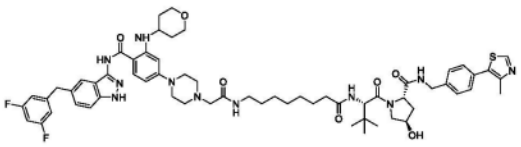
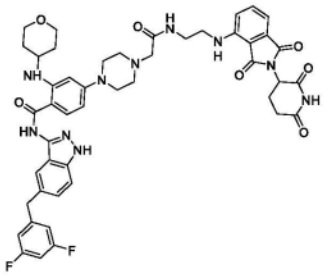
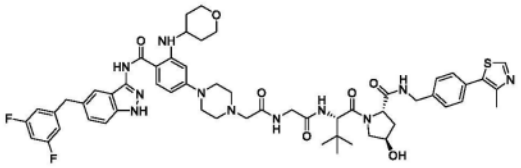
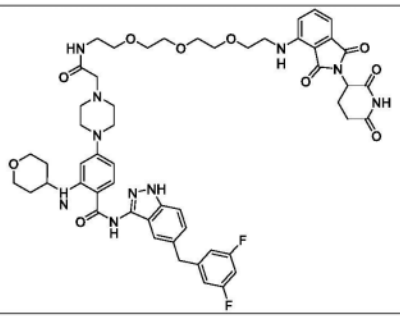
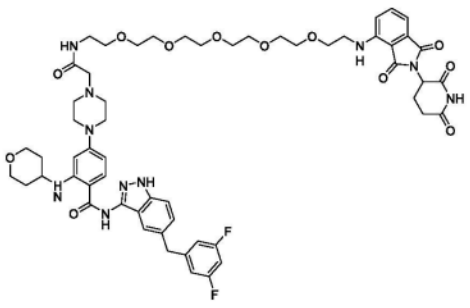
[4255]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-052 (TR-052) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-053 (TR-053) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-054 (TR-054) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-055 (TR-055) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-056 (TR-056) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

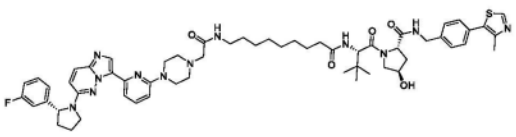
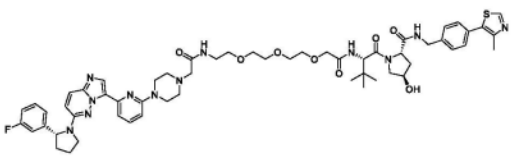
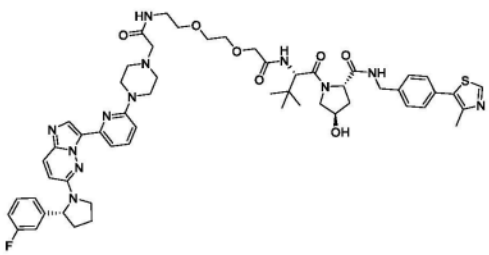
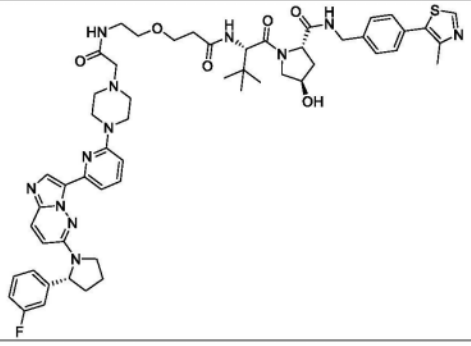
[4256]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-057 (TR-057) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-058 (TR-058) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-14-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-4,14-二氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| CPD-059 (TR-059) |  | N-(2-(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)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |
| CPD-060 (TR-060) |  | 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)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |

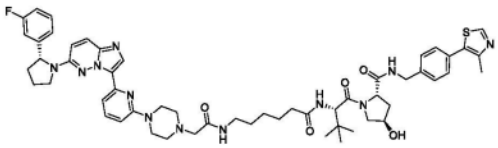
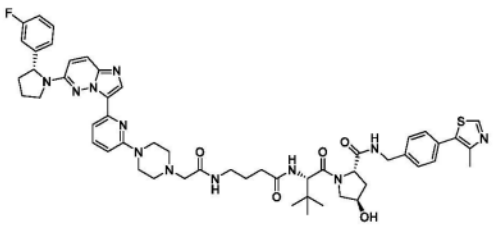
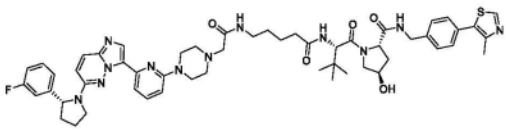
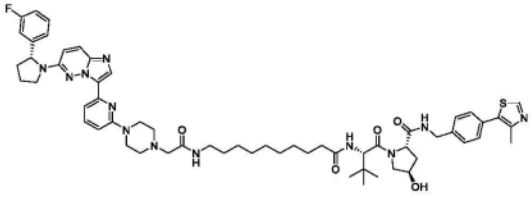
[4257]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-061 (TR-061) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(8-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-062 (TR-062) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-063 (TR-063) |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基4噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| CPD-064 (TR-064) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-065 (TR-065) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(20-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

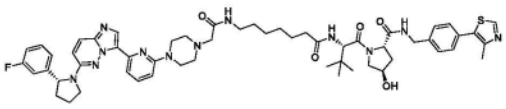
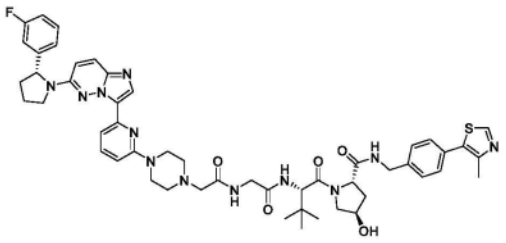
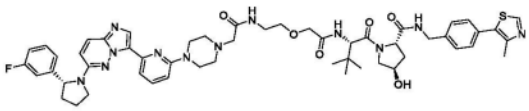
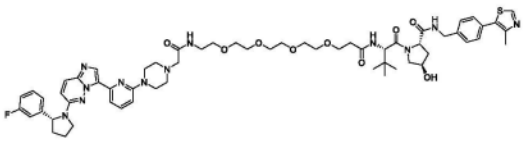
[4258]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-066 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(9-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-067 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-17-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4,16-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,15-二氮杂十七烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| CPD-068 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-14-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4,13-二氧代-6,9-二氧杂-3,12-二氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| CPD-069 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |

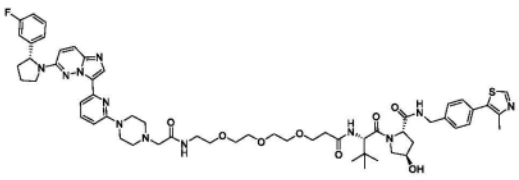
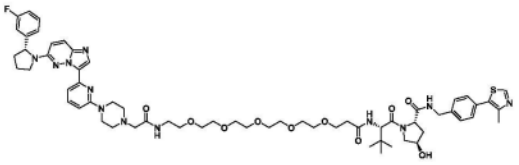
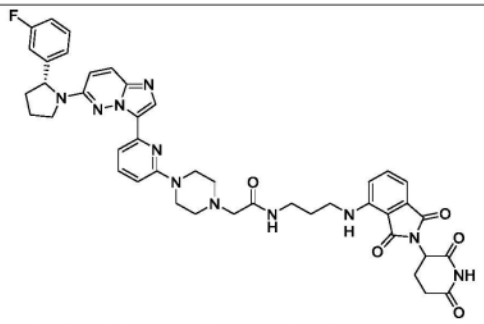
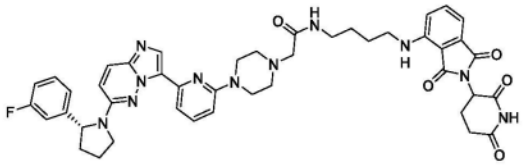
[4259]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-070 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(6-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-071 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-072 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-073 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(10-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |

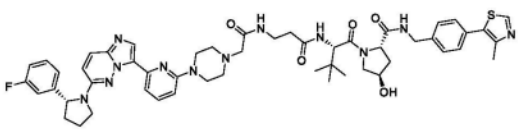
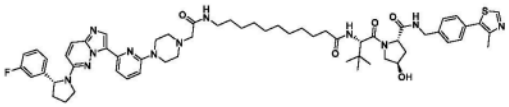
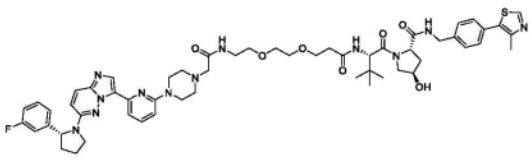
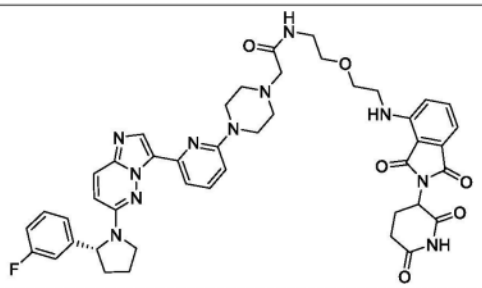
[4260]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-074 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(7-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-075 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-076 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-077 |  | (2S,4R)-1-((S)-20-(叔丁基)-1-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2,18-二氧代-6,9,12,15-四氧杂-3,19-二氮杂二十一烷-21-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |

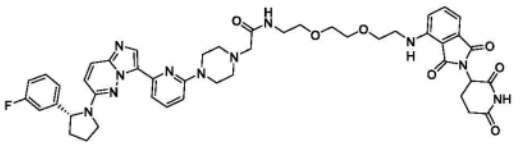
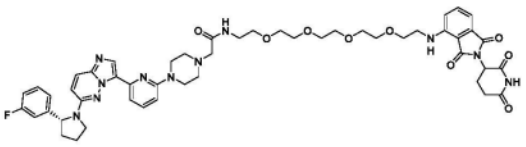
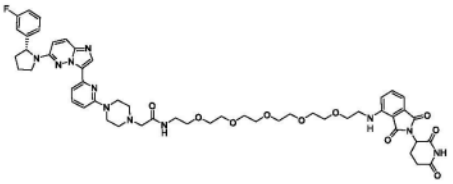
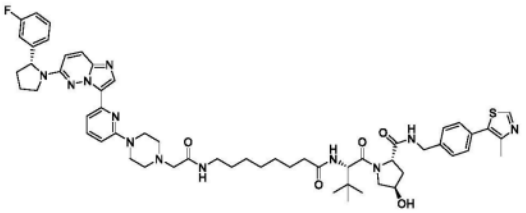
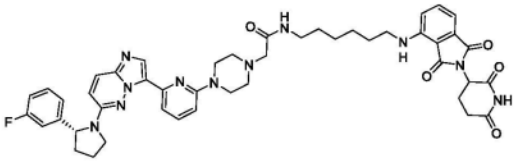
[4261]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-078 |  | (2S,4R)-1-((S)-17-(叔丁基)-1-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2,15-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,16-二氮杂十八烷-18-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| CPD-079 |  | (2S,4R)-1-((S)-23-(叔丁基)-1-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2,21-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3,22-二氮杂二十四烷-24-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| CPD-080 (TR-109) |  | N-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |
| CPD-081 (TR-107) |  | N-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |

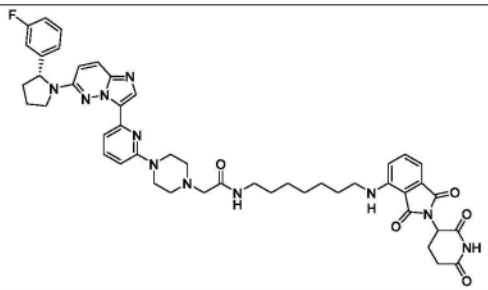
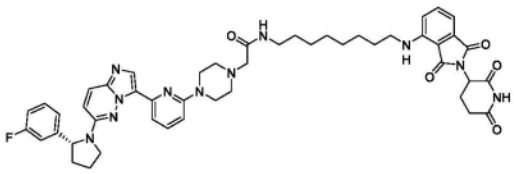
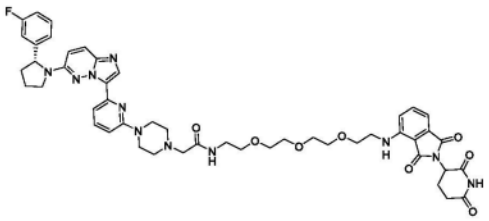
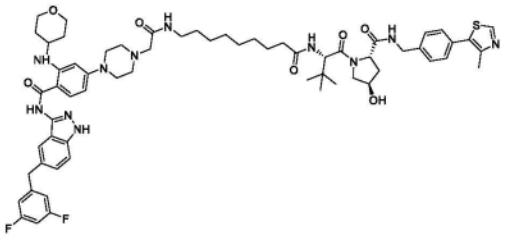
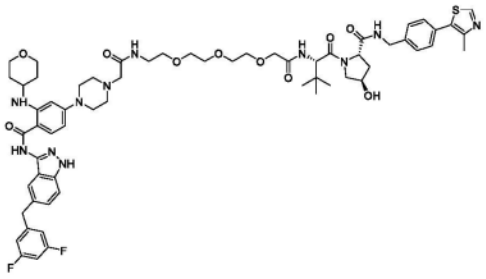
[4262]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-082 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-083 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(11-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-084 |  | (2S,4R)-1-((S)-14-(叔丁基)-1-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2,12-二氧代-6,9-二氧杂-3,13-二氮杂十五烷-15-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| CPD-085 (TR-106) |  | N-(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)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |

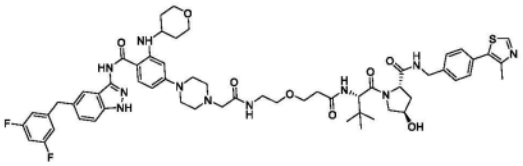
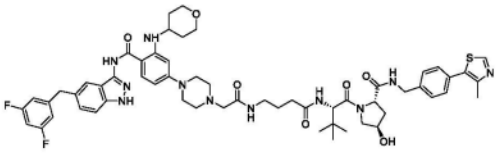
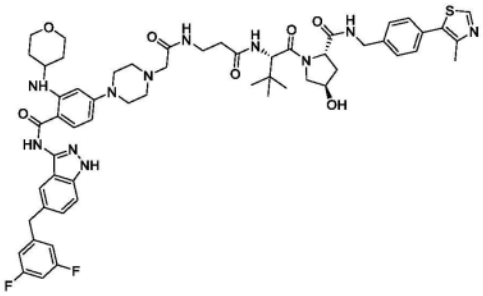
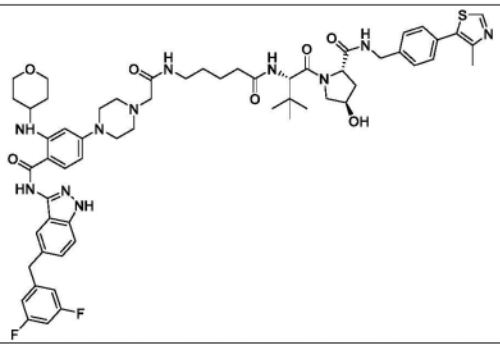
[4263]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-086 (TR-105) |  | N-(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)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |
| CPD-087 (TR-108) |  | N-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |
| CPD-088 (TR-104) |  | *N*-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |
| CPD-089 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(8-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-090 (TR-111) |  | N-(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)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |

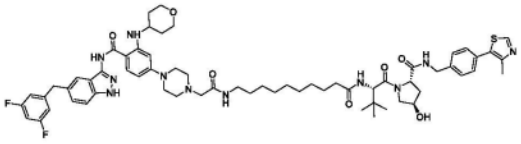
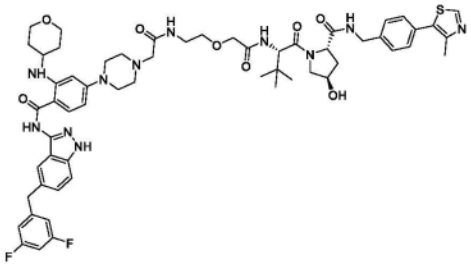
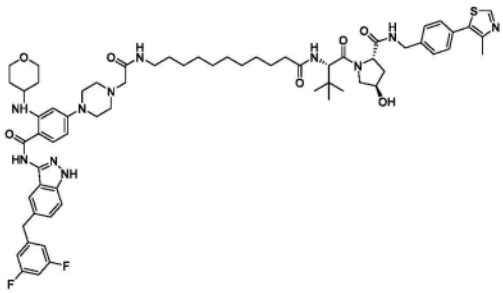
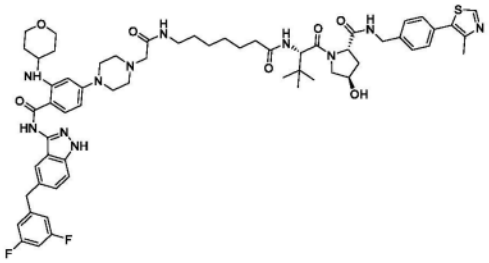
[4264]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-091 (TR-110) |  | N-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |
| CPD-092 (TR-102) |  | N-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |
| CPD-093 (TR-059) |  | N-(2-(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)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |
| CPD-094 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(9-(2-(4-(4-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-095 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-17-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-4,16-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,15-二氮杂十七烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |

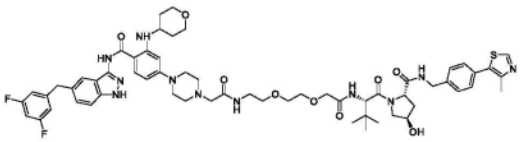
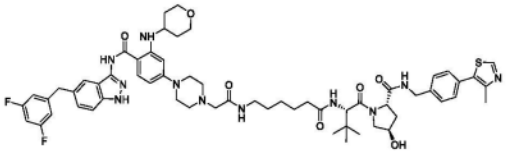
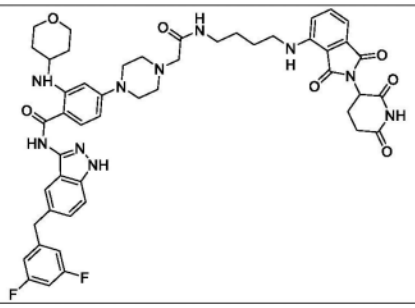
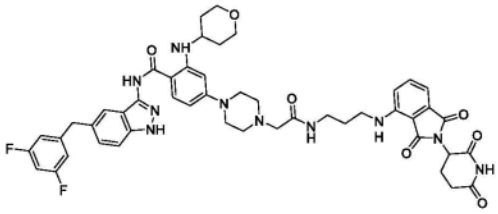
[4265]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-096 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-097 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(2-(4-(4-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-098 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(4-(4-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-099 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(2-(4-(4-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |

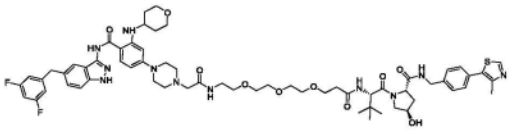
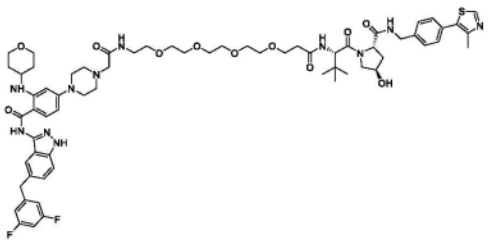
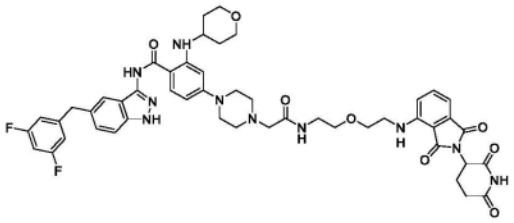
[4266]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-100 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(10-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-101 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-102 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(11-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-103 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(7-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |

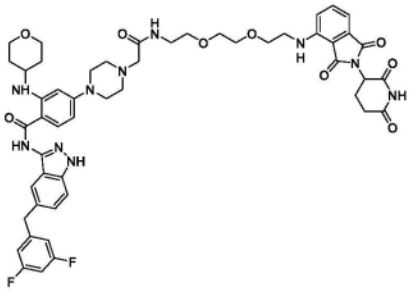
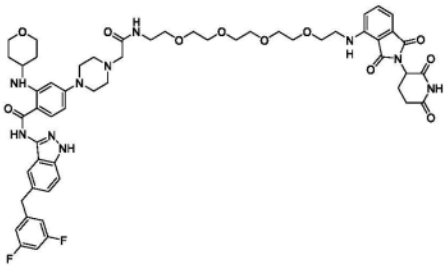
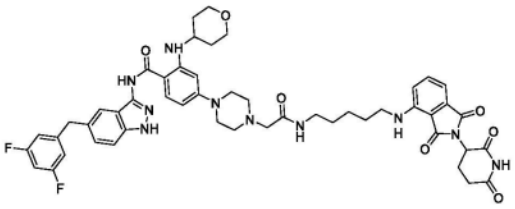
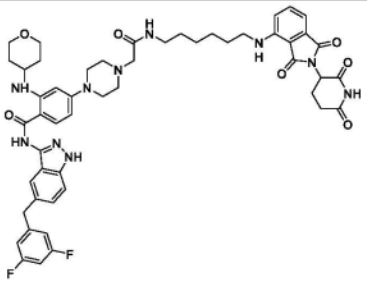
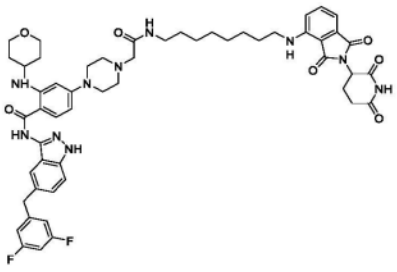
[4267]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-104 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-14-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-4,13-二氧代-6,9-二氧杂-3,12-二氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| CPD-105 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(6-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-106 (TR-155) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-107 (TR-152) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

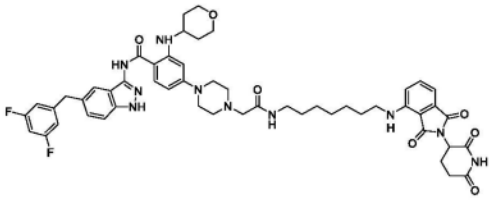
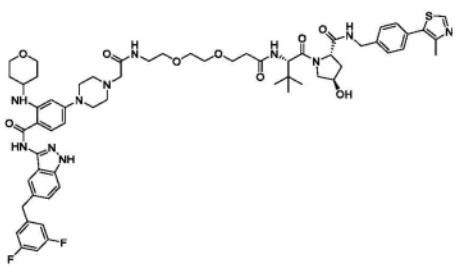
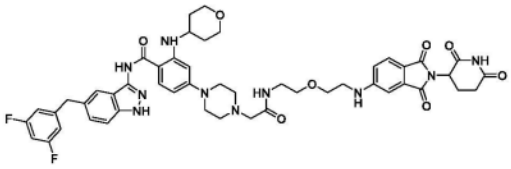
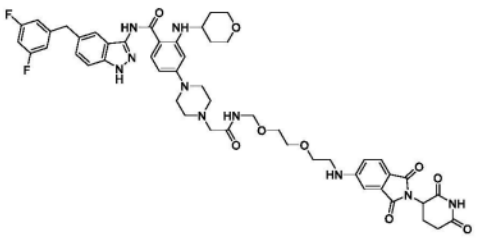
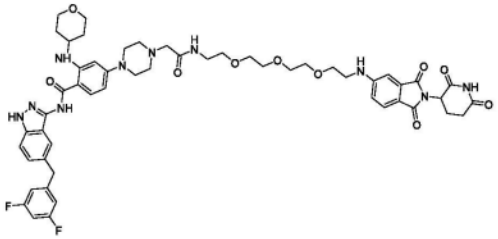
[4268]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-108 |  | (2S,4R)-1-((S)-23-(叔丁基)-1-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2,21-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3,22-二氮杂二十四烷-24-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| CPD-109 |  | (2S,4R)-1-((S)-17-(叔丁基)-1-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2,15-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,16-二氮杂十八烷-18-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| CPD-110 |  | (2S,4R)-1-((S)-20-(叔丁基)-1-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2,18-二氧代-6,9,12,15-四氧杂-3,19-二氮杂二十一烷-21-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| CPD-111 (TR-151) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(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)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

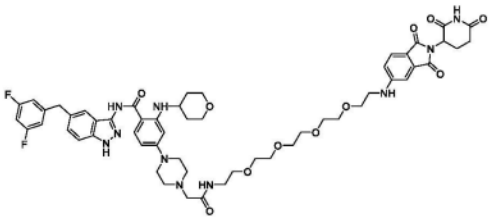
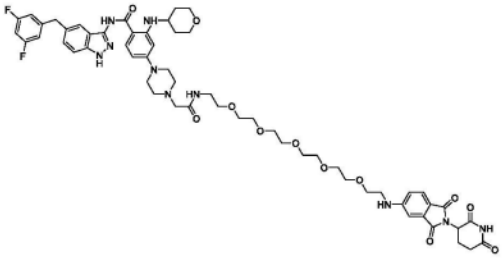
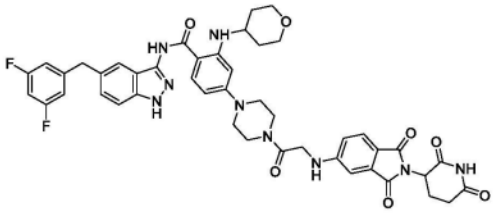
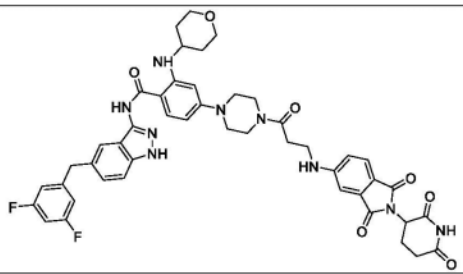
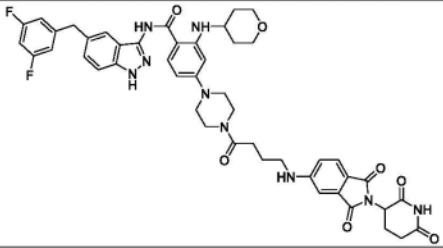
[4269]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-112 (TR-153) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((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)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-113 (TR-150) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-114 (TR-149) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-115 (TR-147) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(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)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-116 (TR-148) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

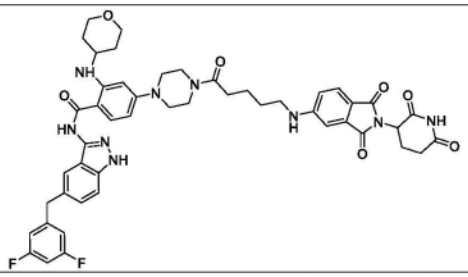
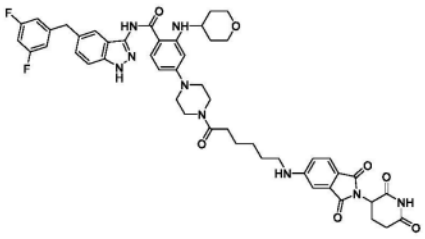
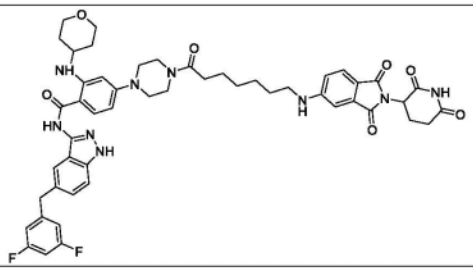
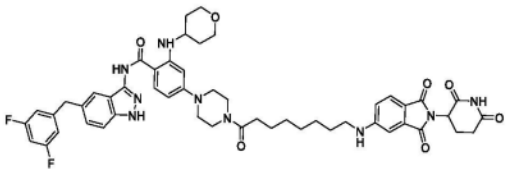
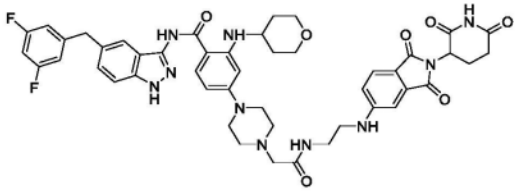
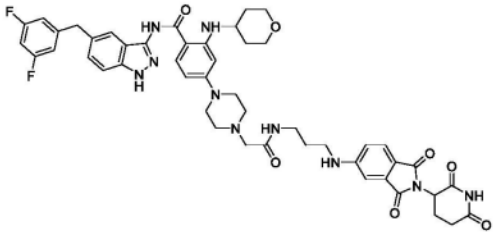
[4270]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-117 (TR-154) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-118 |  | (2S,4R)-1-((S)-14-(叔丁基)-1-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2,12-二氧代-6,9-二氧杂-3,13-二氮杂十五烷-15-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| CPD-119 (TR-161) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-120 |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-(((2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-121 (TR-163) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

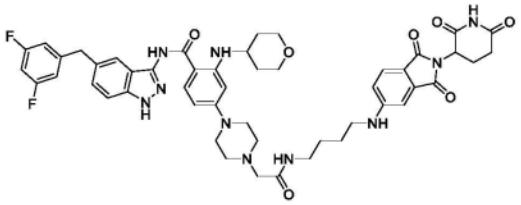
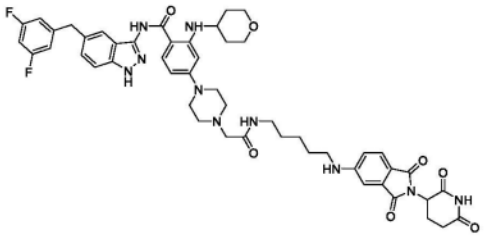
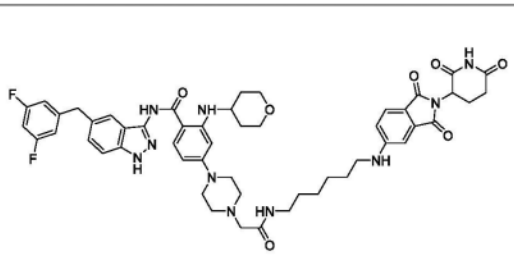
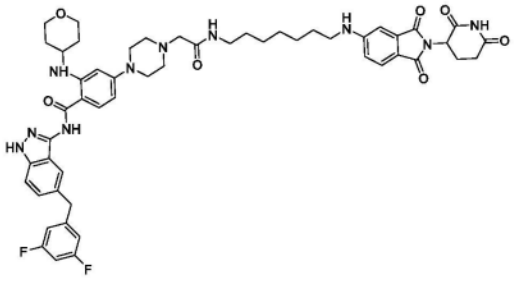
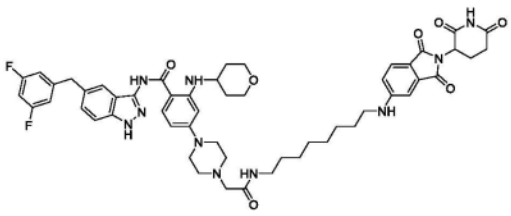
[4271]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-122 (TR-160) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-123 (TR-166) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(20-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-124 (TR-144) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-125 (TR-145) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-126 (TR-169) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

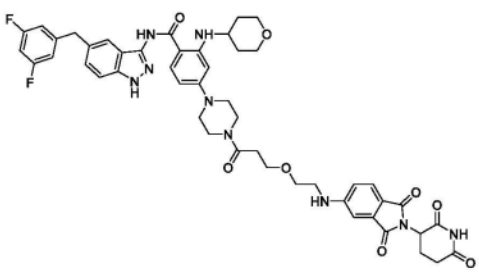
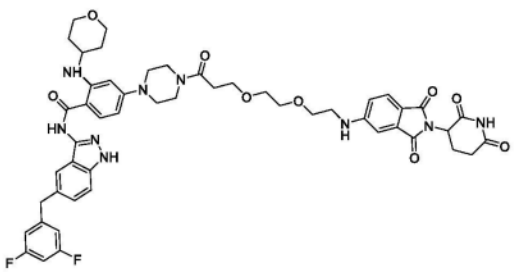
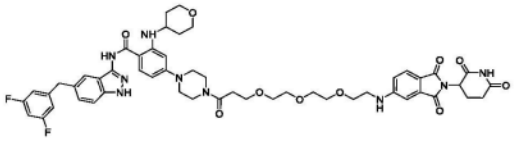
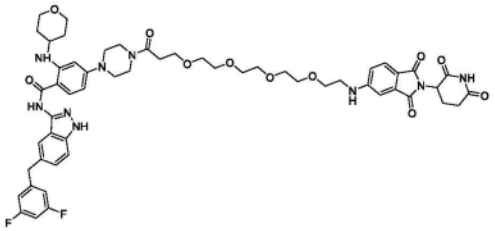
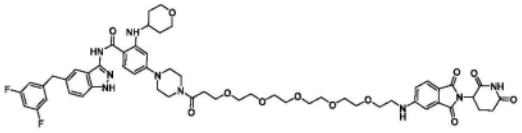
[4272]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-127 (TR-142) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-128 (TR-138) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-129 (TR-139) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-130 (TR-136) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-131 (TR-165) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-132 (TR-167) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

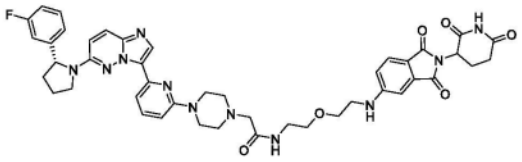
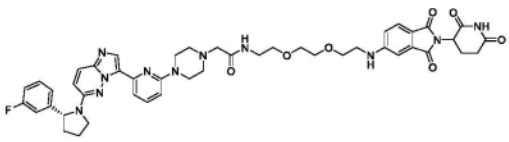
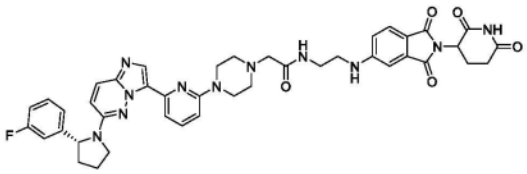
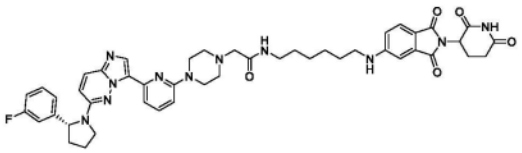
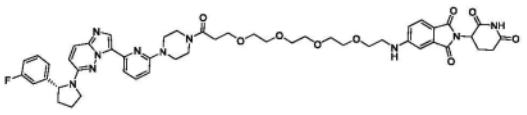
[4273]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-133 (TR-156) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-134 (TR-164) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-135 (TR-158) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-136 (TR-157) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)庚基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-137 (TR-159) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

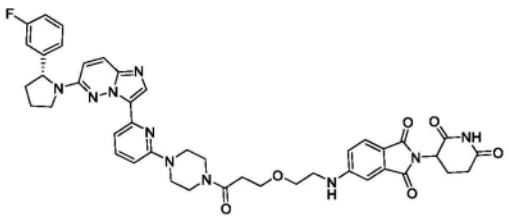
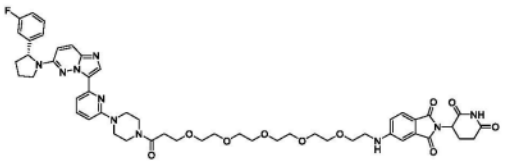
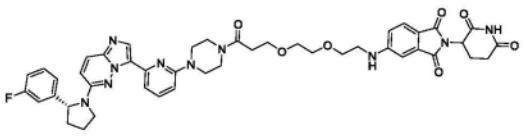
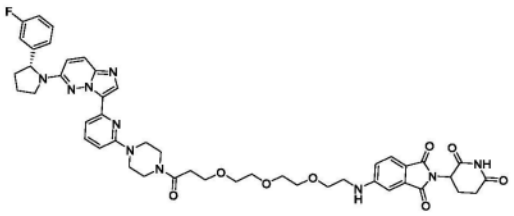
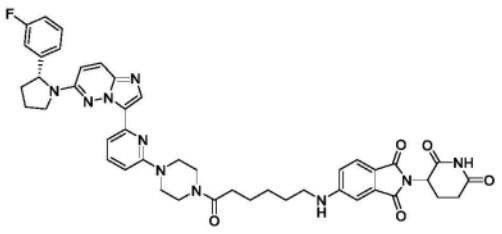
[4274]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-138 (TR-143) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-139 (TR-141) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-140 (TR-146) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-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-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-141 (TR-140) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-142 (TR-137) |  | N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

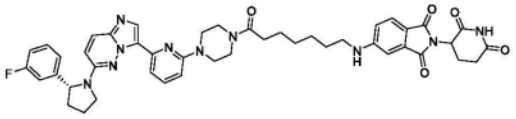
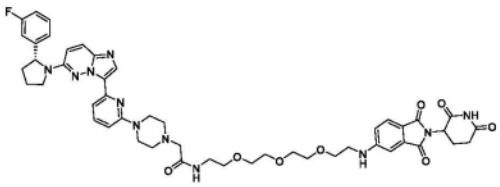
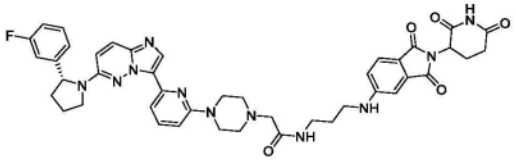
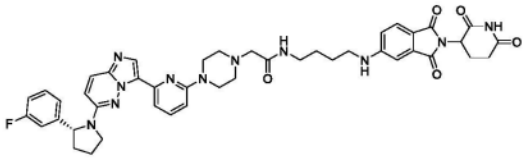
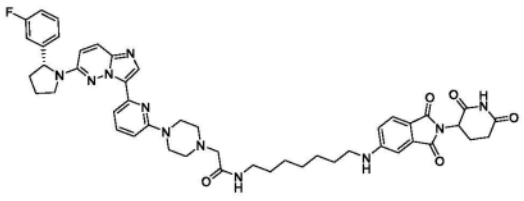
[4275]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-143 (TR-135) |  | N-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |
| CPD-144 (TR-134) |  | N-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |
| CPD-145 (TR-130) |  | N-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |
| CPD-146 (TR-128) |  | N-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |
| CPD-147 (TR-120) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((15-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |

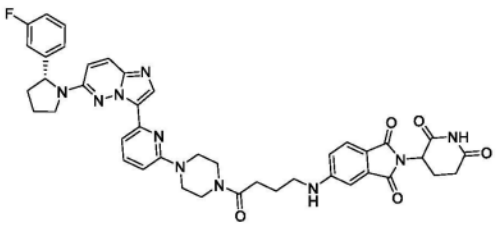
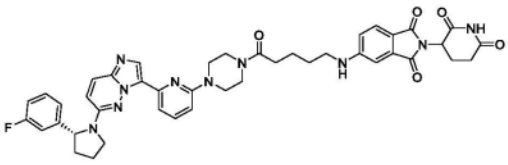
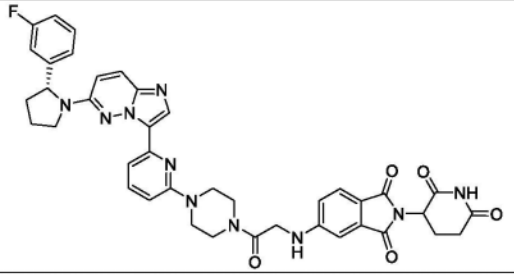
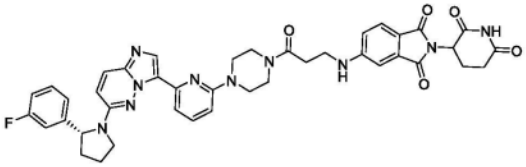
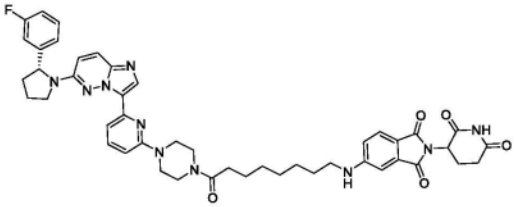
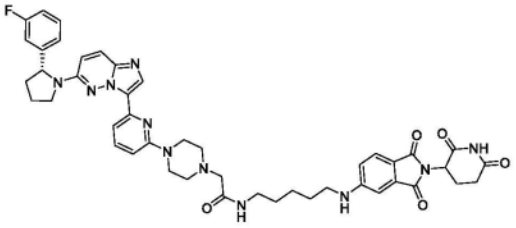
[4276]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-148 (TR-119) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-149 (TR-116) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((18-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-150 (TR-113) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-151 (TR-114) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-152 (TR-122) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((6-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |

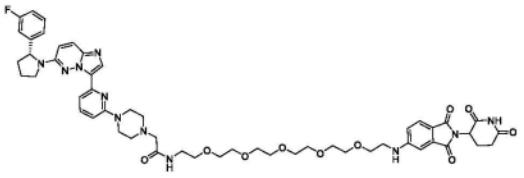
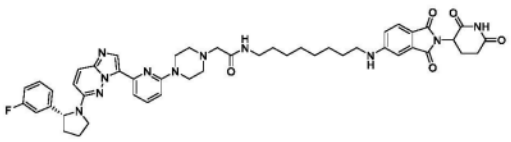
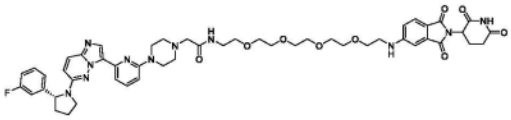
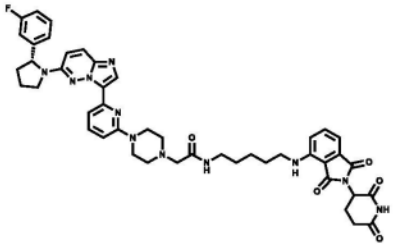
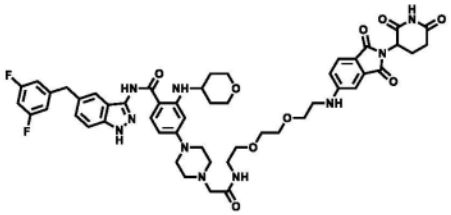
[4277]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-153 (TR-117) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((7-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-154 (TR-129) |  | N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |
| CPD-155 (TR-127) |  | N-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |
| CPD-156 (TR-124) |  | N-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |
| CPD-157 (TR-126) |  | N-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)庚基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |

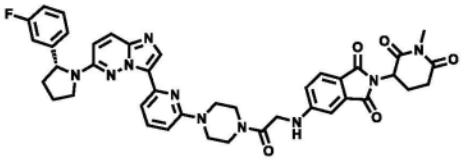
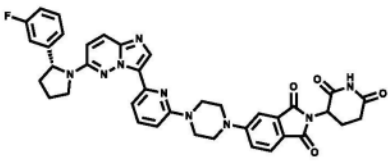
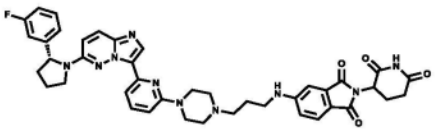
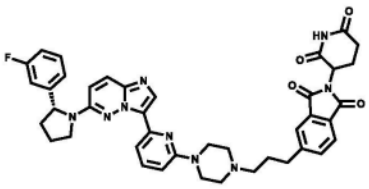
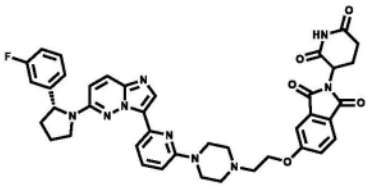
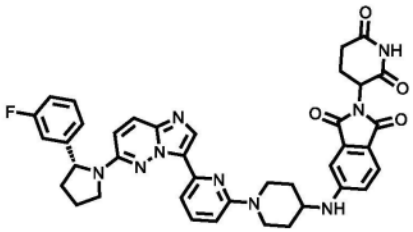
[4278]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-158 (TR-168) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-159 (TR-115) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-160 (TR-123) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-161 (TR-121) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-162 (TR-118) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((8-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-163 (TR-131) |  | N-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)戊基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |

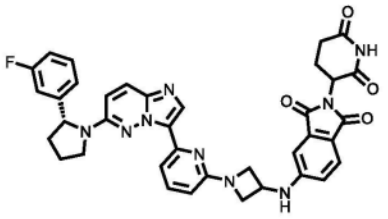
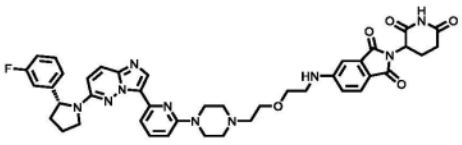
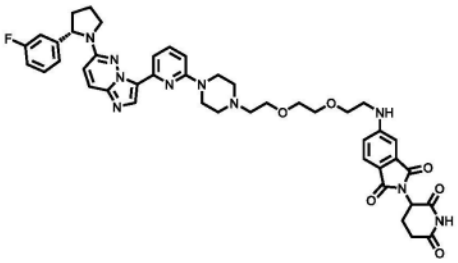
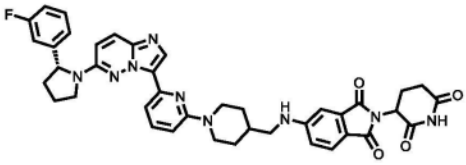
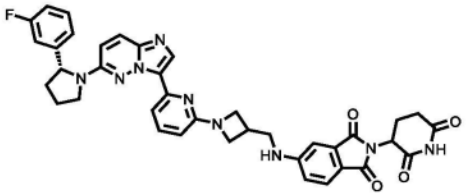
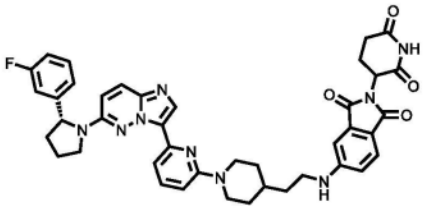
[4279]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-164 (TR-132) |  | N-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |
| CPD-165 (TR-133) |  | N-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |
| CPD-166 (TR-125) |  | N-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |
| CPD-167 (TR-103) |  | *N*-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊基)-2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |
| CPD-168 (TR-162) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

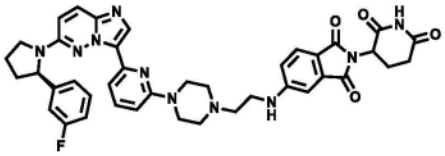
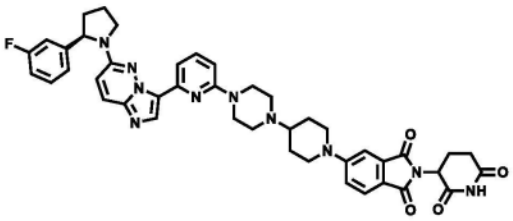
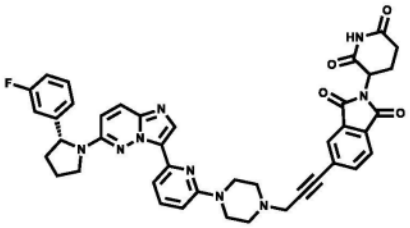
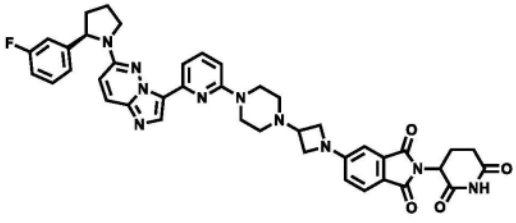
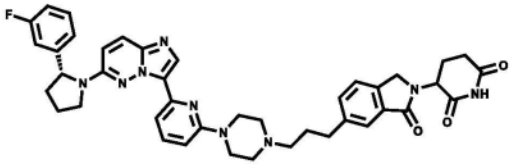
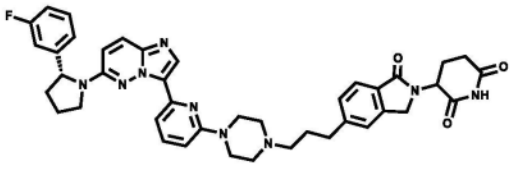
[4280]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-169 (TR-123-阴性) |  | 5-((2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-170 (TR-170) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-171 (TR-171) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-172 (TR-172) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-173 (TR-173) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-174 (TR-174) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |

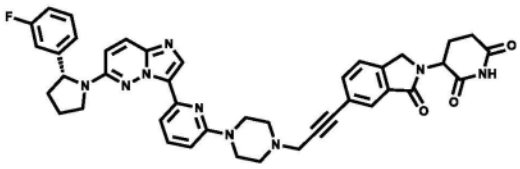
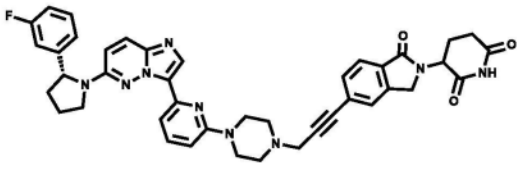
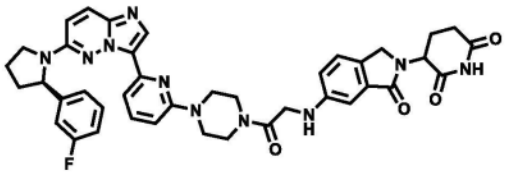
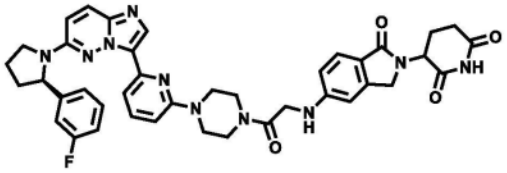
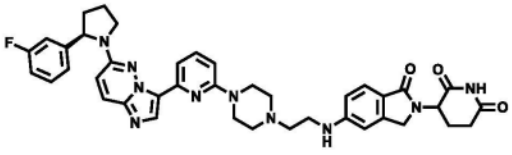
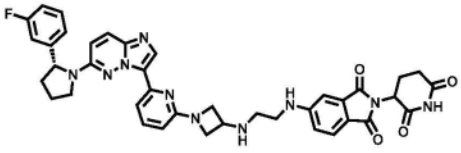
[4281]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-175 (TR-175) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-176 (TR-176) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-177 (TR-177) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-178 (TR-178) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(((1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-179 (TR-179) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(((1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-180 (TR-180) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |

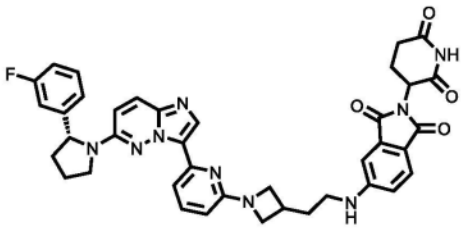
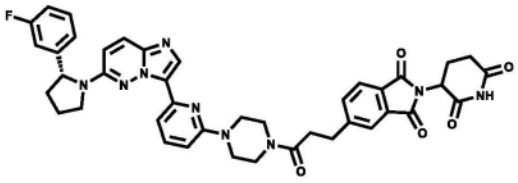
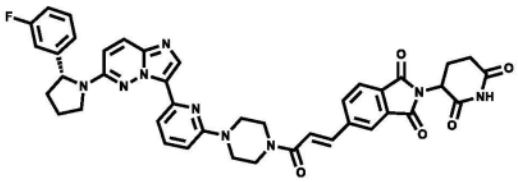
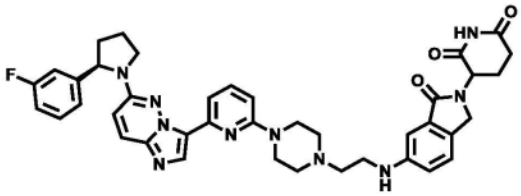
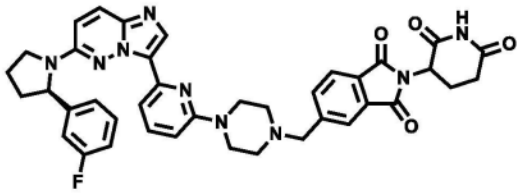
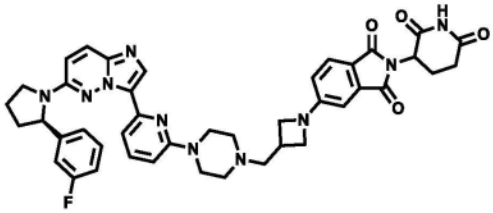
[4282]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-181 (TR-181) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-182 (TR-182) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-183 (TR-183) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-184 (TR-184) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-185 (TR-185) |  | 3-(6-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-186 (TR-186) |  | 3-(5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |

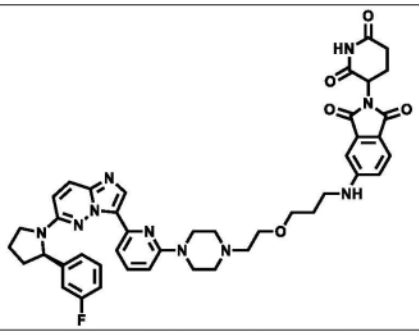
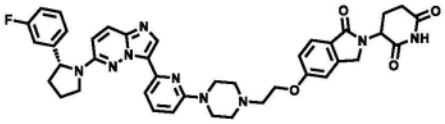
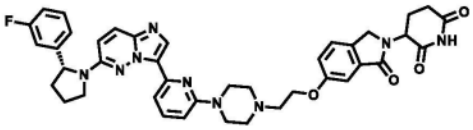
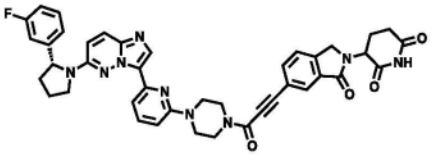
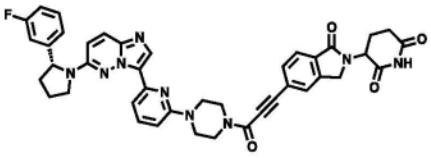
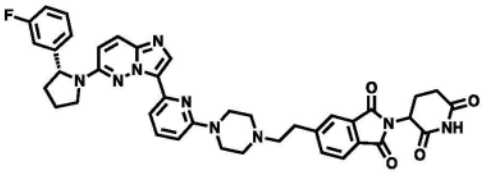
[4283]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-187 (TR-187) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-188 (TR-188) |  | 3-(5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-189 (TR-189) |  | 3-(6-((2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-190 (TR-190) |  | 3-(5-((2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-191 (TR-191) |  | 3-(5-((2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-192 (TR-192) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-((1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |

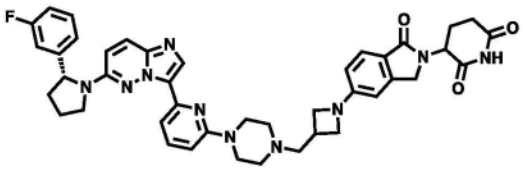
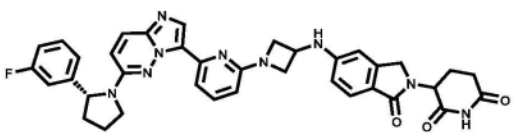
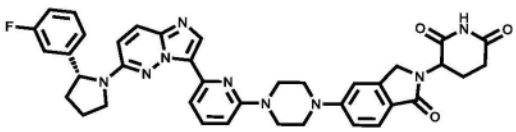
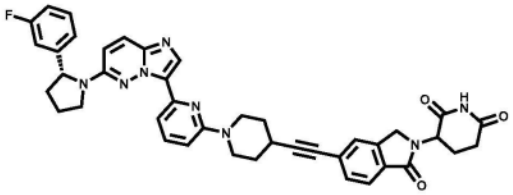
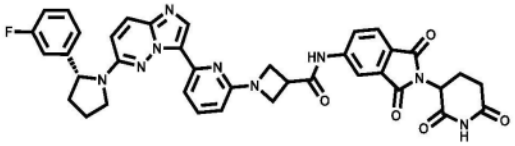
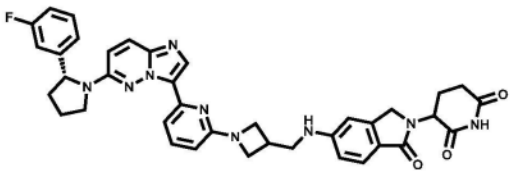
[4284]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-193 (TR-193) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-194 (TR-194) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-195 (TR-195) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((*E*)-3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-196 (TR-196) |  | 3-(6-((2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-197 (TR-197) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-198 (TR-198) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮 |

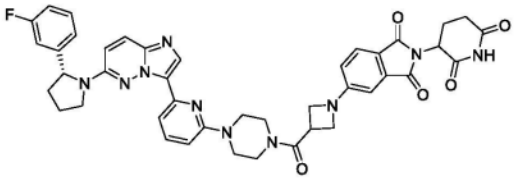
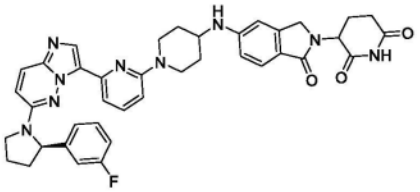
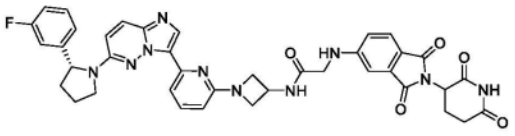
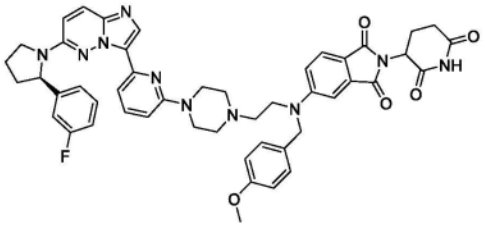
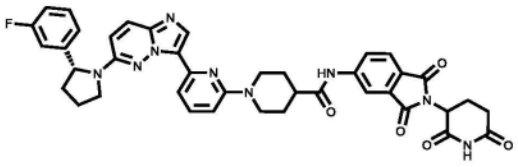
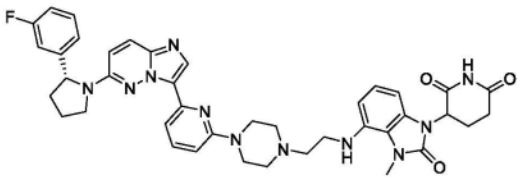
[4285]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-199 (TR-199) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-200 (TR-200) |  | 3-(5-(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-201 (TR-201) |  | 3-(6-(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-202 (TR-202) |  | 3-(6-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-203 (TR-203) |  | 3-(5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-204 (TR-204) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮 |

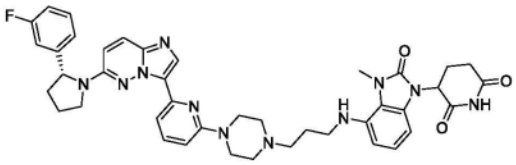
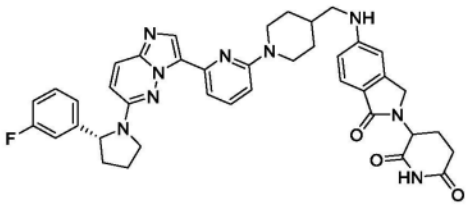
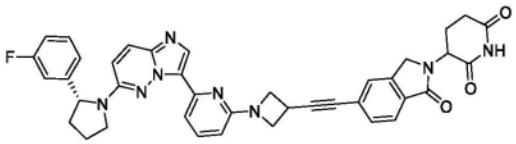
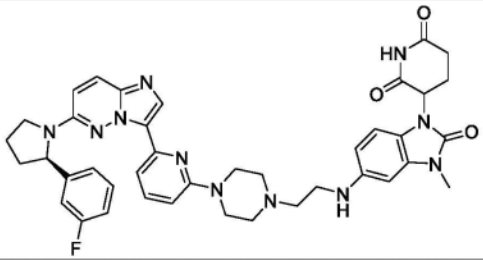
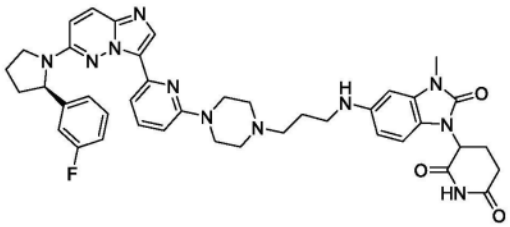
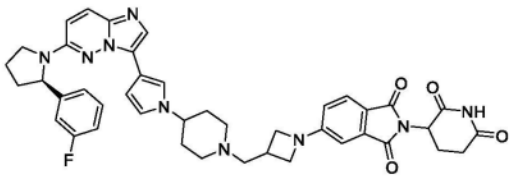
[4286]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-205 (TR-205) |  | 3-(5-(3-((4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-206 (TR-206) |  | 3-(5-((1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-207 (TR-207) |  | 3-(5-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-208 (TR-208) |  | 3-(5-((1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙炔基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-209 (TR-209) |  | *N*-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺 |
| CPD-210 (TR-210) |  | 3-(5-(((1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |

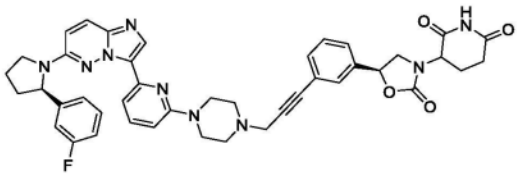
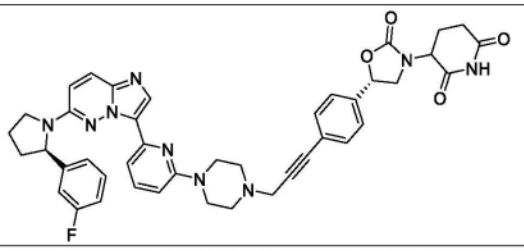
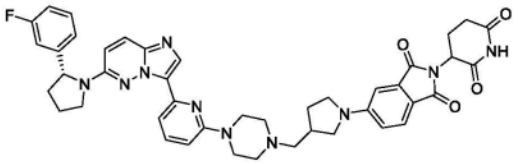
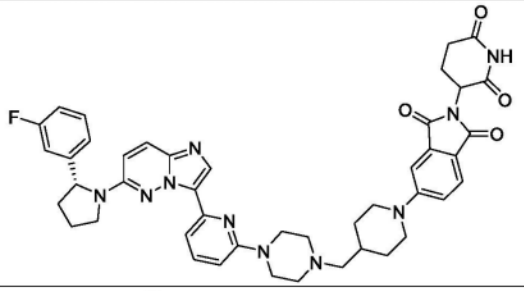
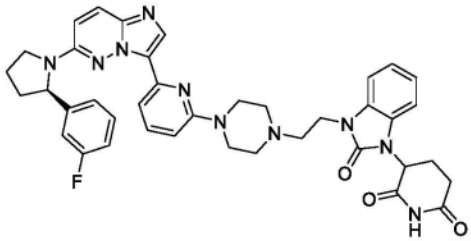
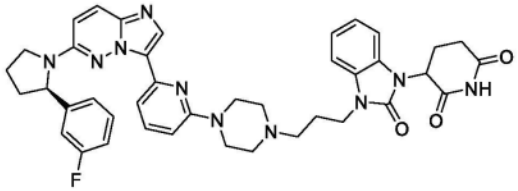
[4287]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-211 (TR-2111) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-212 (TR-2112) |  | 3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-213 (TR-2113) |  | 2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-N-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酰胺 |
| CPD-214 (TR-2114) |  | 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[2-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-215 (TR-2115) |  | *N*-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺 |
| CPD-216 (TR-2116) |  | 3-[4-[2-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙基氨基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮 |

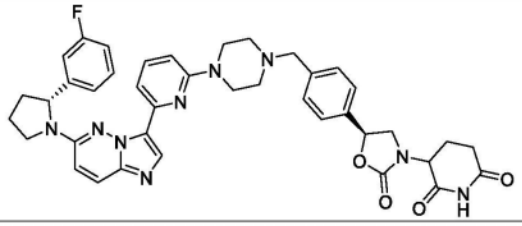
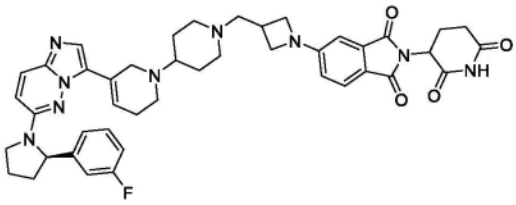
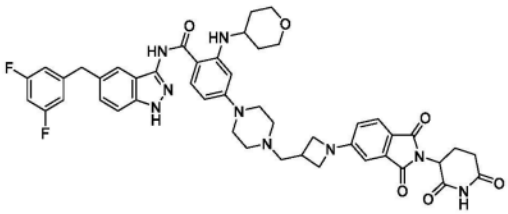
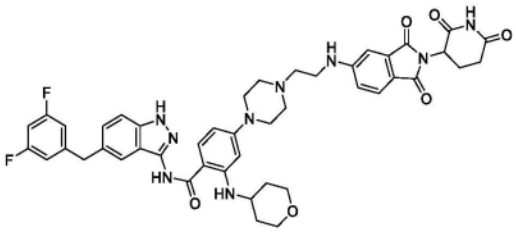
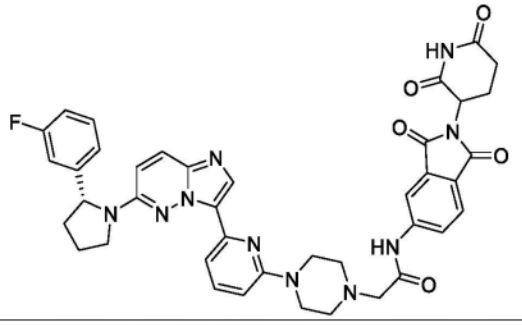
[4288]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-217 (TR-217) |  | 3-[4-[3-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]丙基氨基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-218 (TR-218) |  | 3-(5-(((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-219 (TR-219) |  | 3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-220 (TR-220) |  | 3-(5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-221 (TR-221) |  | 3-[5-[3-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]丙基氨基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-222 (TR-222) |  | 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[3-[[4-[3-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]吡咯-1-基]-1-哌啶基]甲基]氮杂环丁烷-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮 |

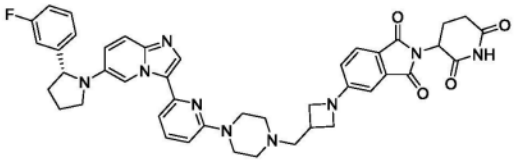
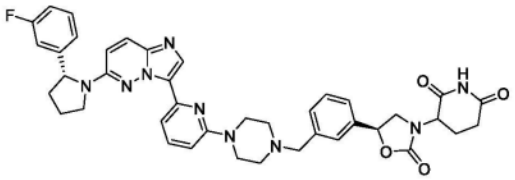
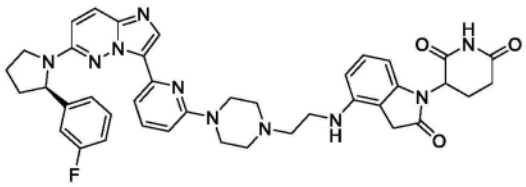
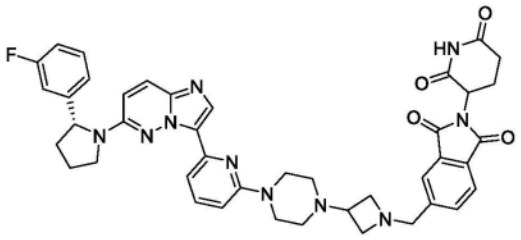
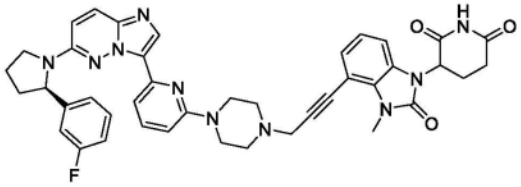
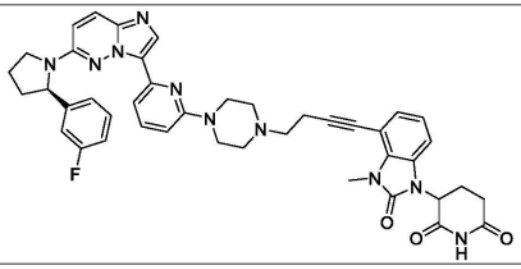
[4289]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-223 (TR-223) |  | 3-((S)-5-(3-(3-(4-(6-(6-((S)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-224 (TR-224) |  | 3-((S)-5-(4-(3-(4-(6-(6-((S)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-225 (TR-225) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-226 (TR-226) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-227 (TR-227) |  | 3-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-228 (TR-228) |  | 3-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |

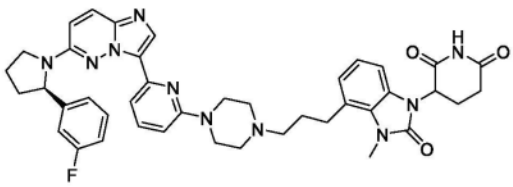
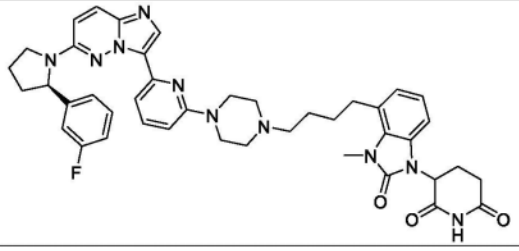
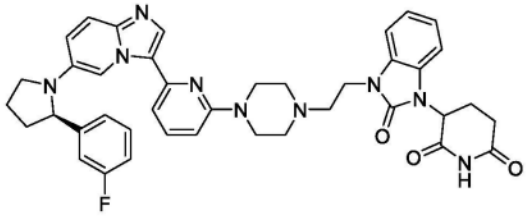
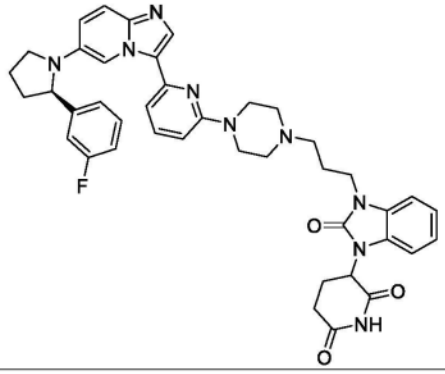
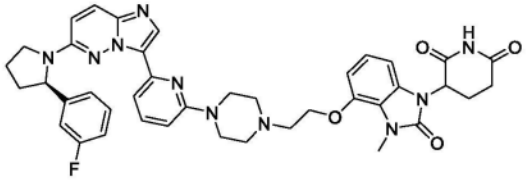
[4290]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-229 (TR-229) |  | 3-((S)-5-(4-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-230 (TR-230) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(5-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-231 (TR-231) |  | *N*-[5-[(3,5-二氟苯基)甲基]-1H-吲唑-3-基]-4-[4-[[1-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氮杂环丁烷-3-基]甲基]哌嗪-1-基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-232 (TR-232) |  | *N*-[5-[(3,5-二氟苯基)甲基]-1H-吲唑-3-基]-4-[4-[2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙基]哌嗪-1-基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-233 (TR-233) |  | *N*-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺 |

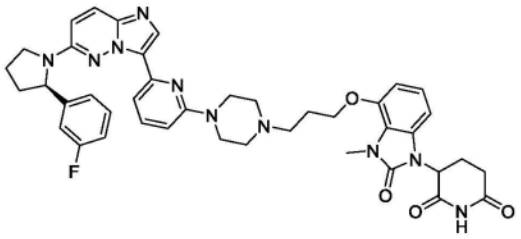
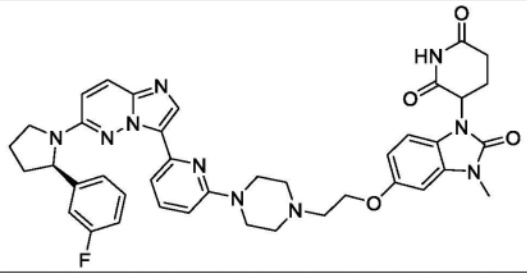
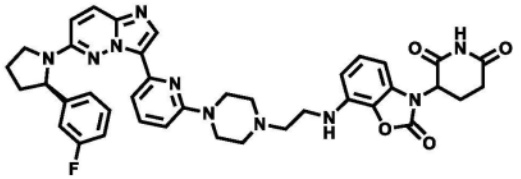
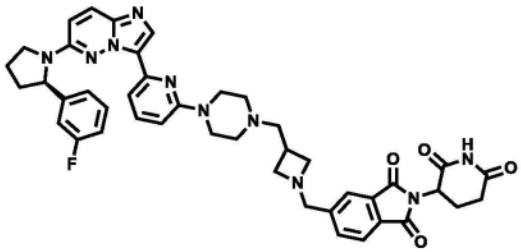
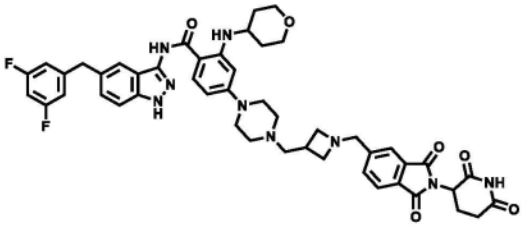
[4291]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-234 (TR-234) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-235 (TR-235) |  | 3-((S)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-236 (TR-236) |  | 3-(4-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-237 (TR-237) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-238 (TR-238) |  | 3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-239 (TR-239) |  | 3-(4-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |

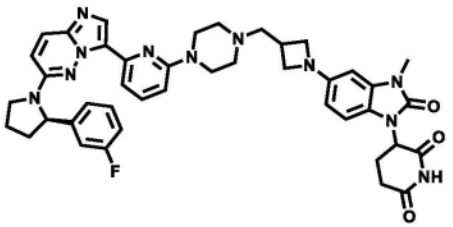
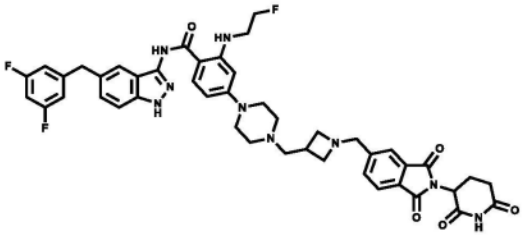
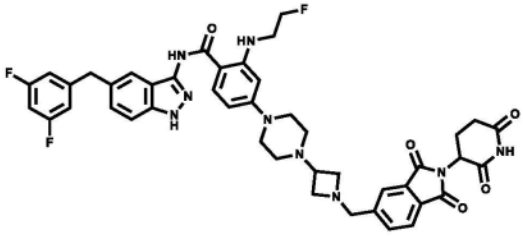
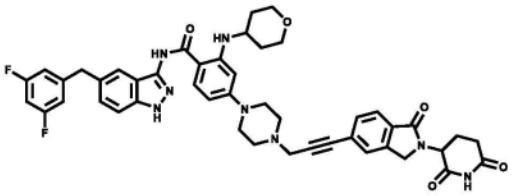
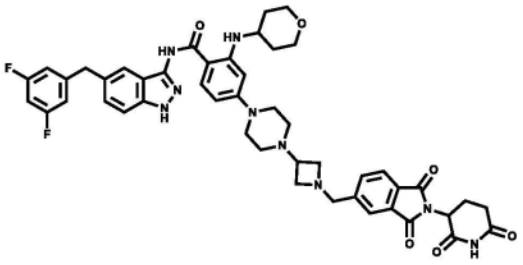
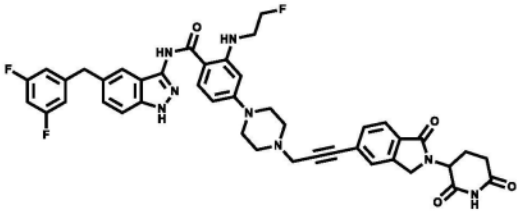
[4292]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-240 (TR-240) |  | 3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-241 (TR-241) |  | 3-(4-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-242 (TR-242) |  | 3-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-243 (TR-243) |  | 3-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-244 (TR-244) |  | 3-(4-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |

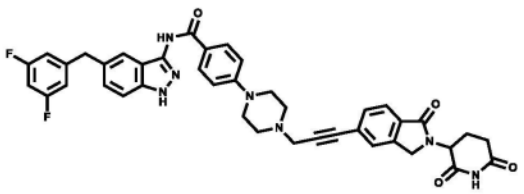
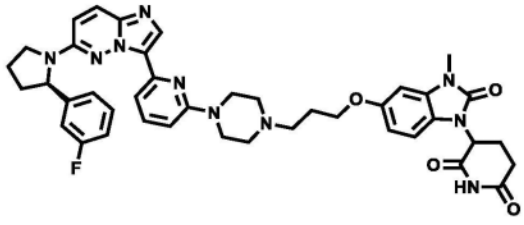
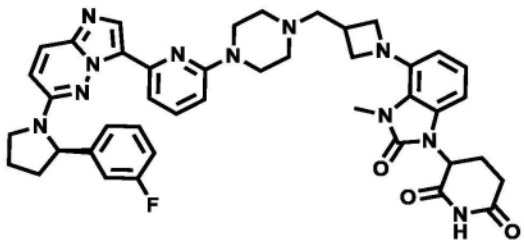
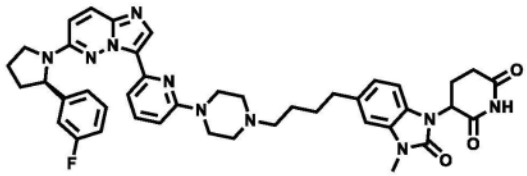
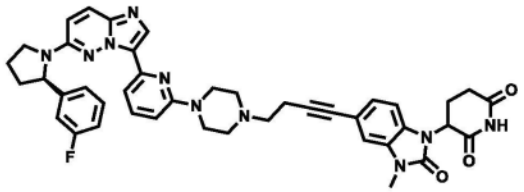
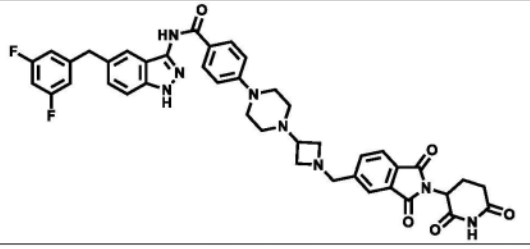
[4293]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-245 (TR-245) |  | 3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-246 (TR-246) |  | 3-(5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-247 (TR-247) |  | 3-(7-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-2-氧代苯并[d]噁唑-3(2H)-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-248 (TR-248) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-249 (TR-249) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

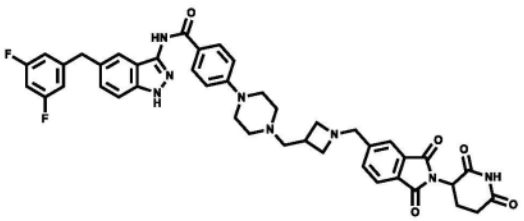
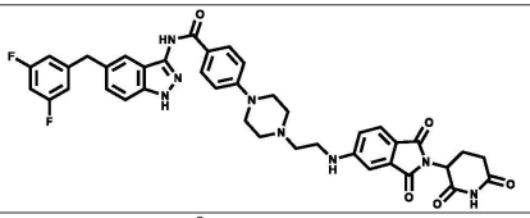
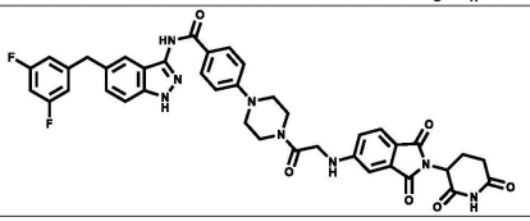
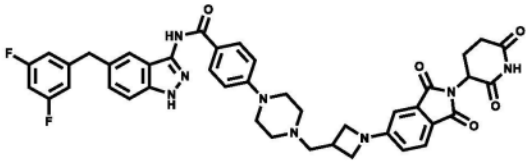
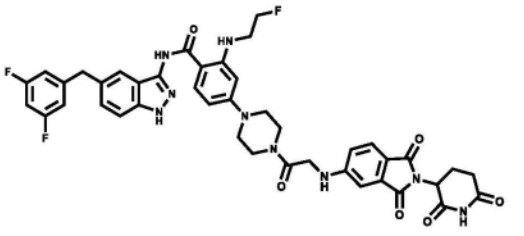
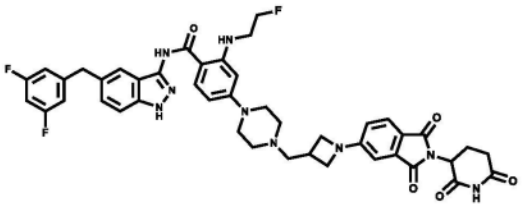
[4294]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-250 (TR-250) |  | 3-(5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-251 (TR-251) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((2-氟乙基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-252 (TR-252) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((2-氟乙基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-253 (TR-253) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-254 (TR-254) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-255 (TR-255) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((2-氟乙基)氨基)苯甲酰胺 |

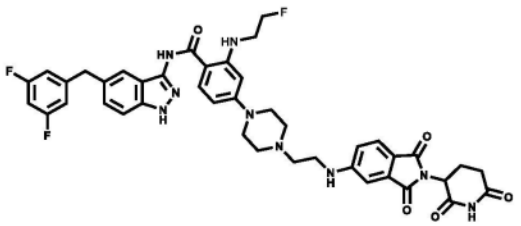
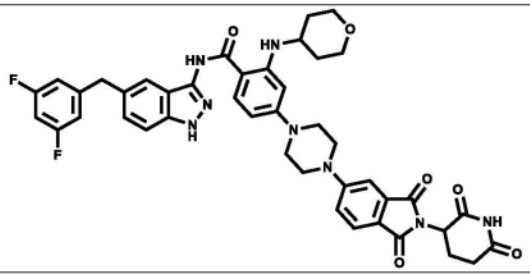
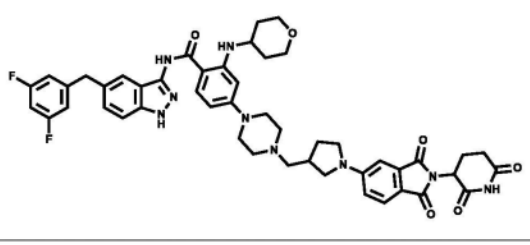
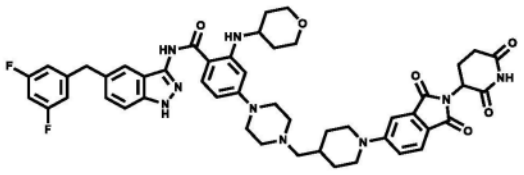
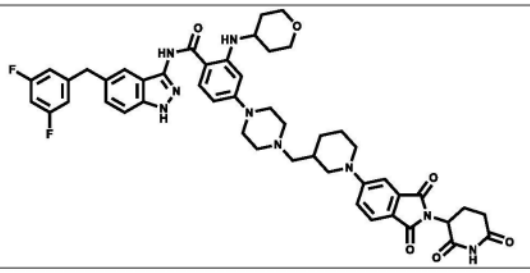
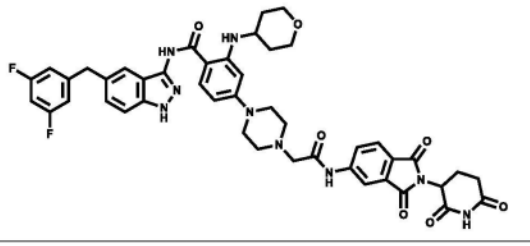
[4295]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-256 (TR-256) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺 |
| CPD-257 (TR-257) |  | 3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-258 (TR-258) |  | 3-(4-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-259 (TR-259) |  | 3-(5-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-260 (TR-260) |  | 3-(5-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-261 (TR-261) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺 |

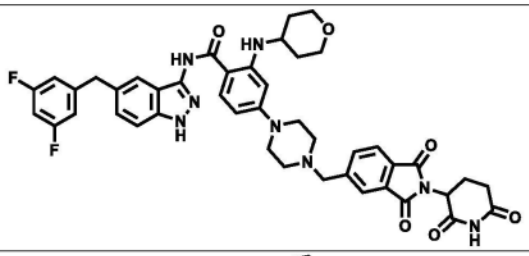
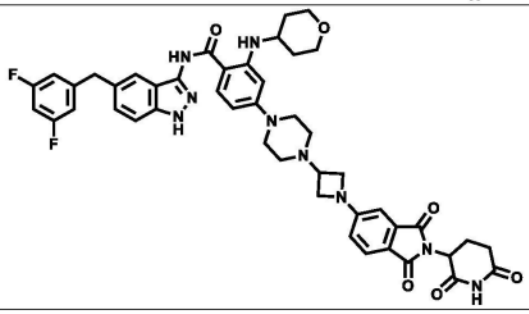
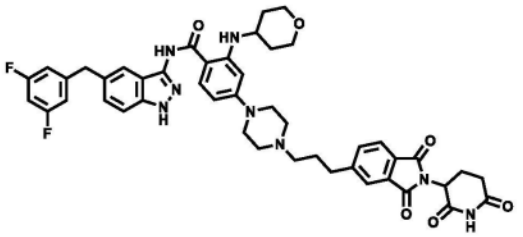
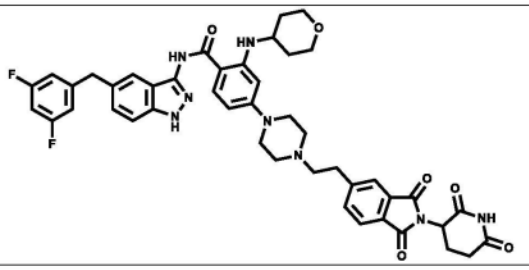
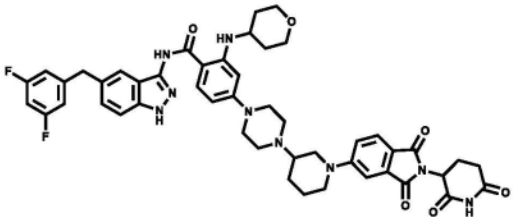
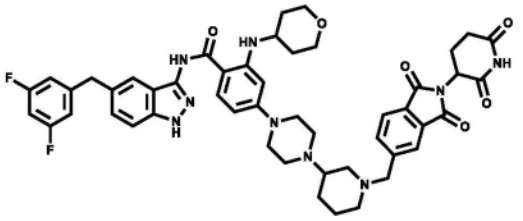
[4296]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-262 (TR-262) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺 |
| CPD-263 (TR-263) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺 |
| CPD-264 (TR-264) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺 |
| CPD-265 (TR-265) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺 |
| CPD-266 (TR-266) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)-2-((2-氟乙基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-267 (TR-267) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((2-氟乙基)氨基)苯甲酰胺 |

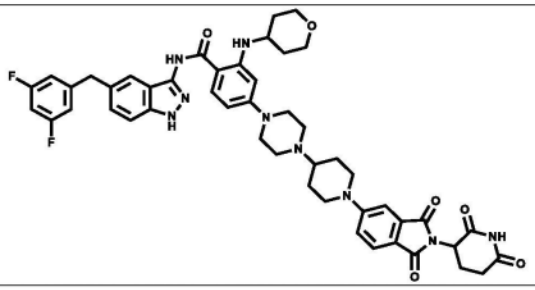
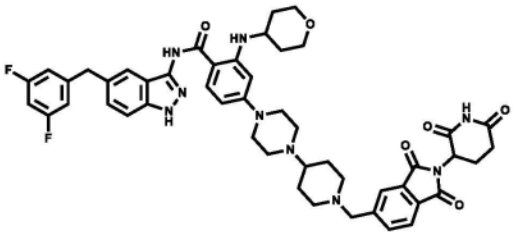
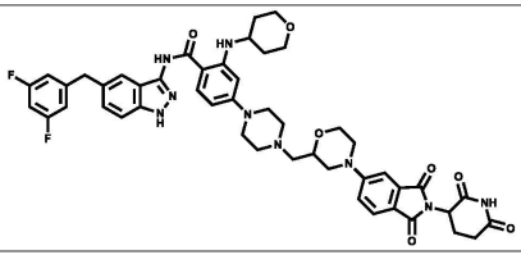
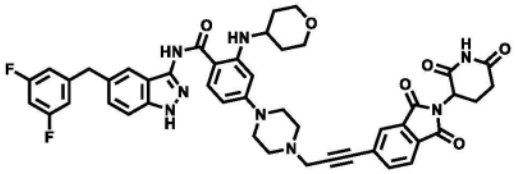
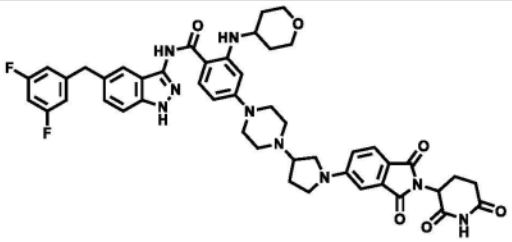
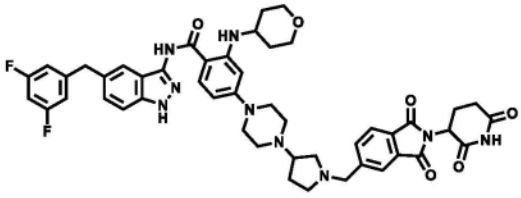
[4297]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-268 (TR-268) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((2-氟乙基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-269 (TR-269) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-270 (TR-270) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-271 (TR-271) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-272 (TR-272) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-273 (TR-273) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

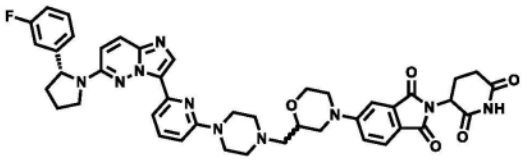
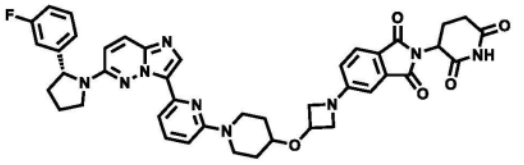
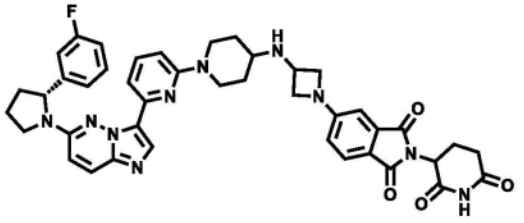
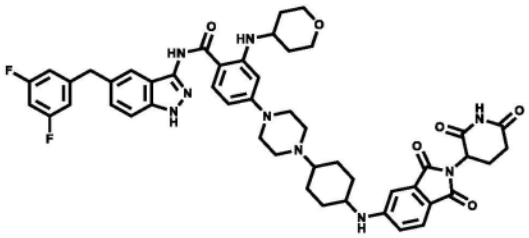
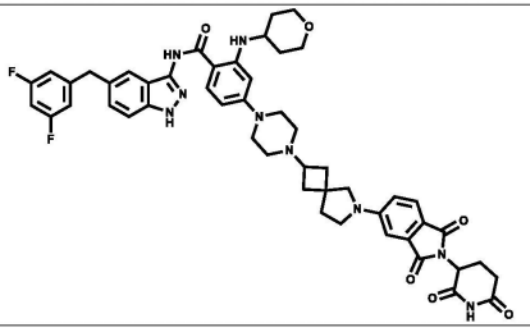
[4298]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-274 (TR-274) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-275 (TR-275) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-276 (TR-276) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-277 (TR-277) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-278 (TR-278) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-279 (TR-279) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

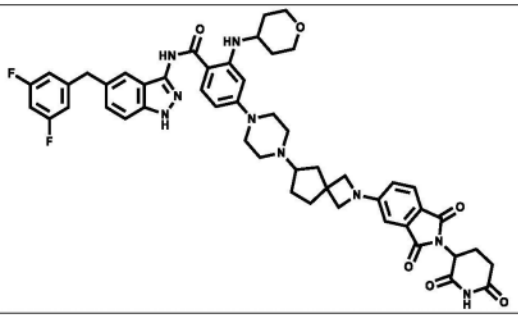
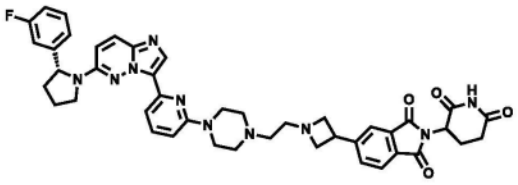
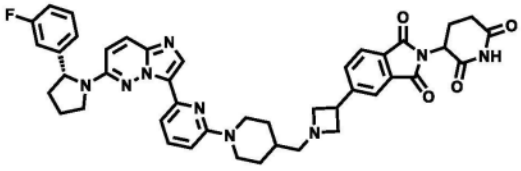
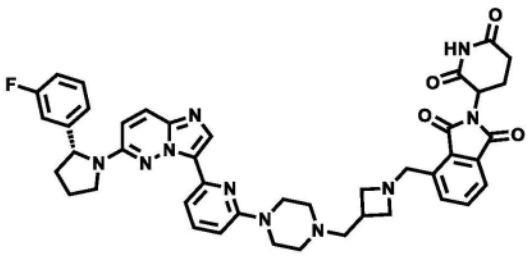
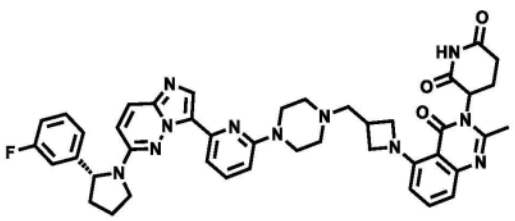
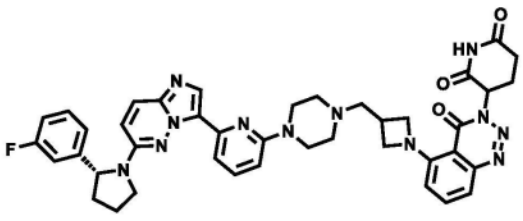
[4299]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-280 (TR-280) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-281 (TR-281) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-282 (TR-282) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吗啉-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-283 (TR-283) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-284 (TR-284) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-285 (TR-285) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甲基)吡咯烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

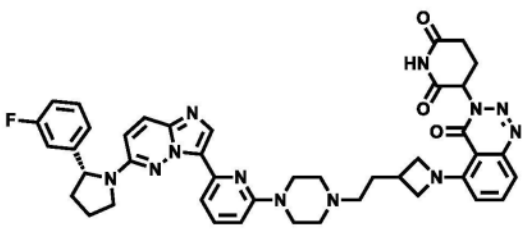
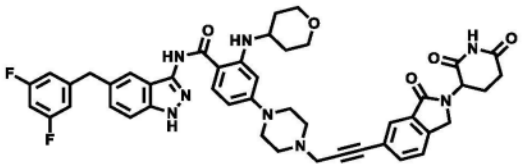
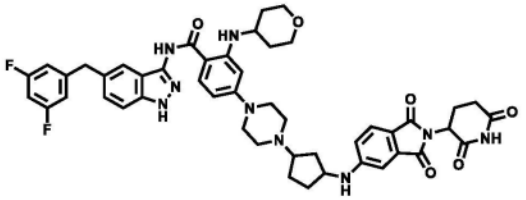
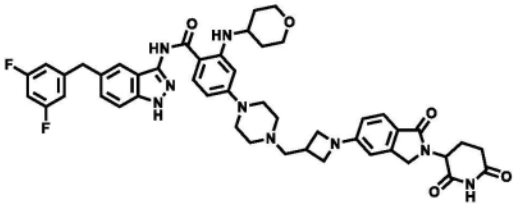
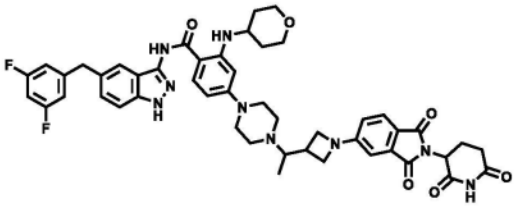
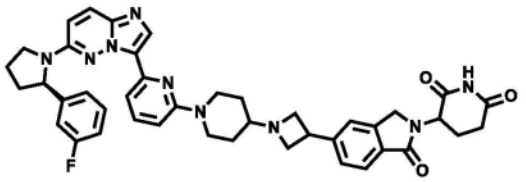
[4300]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-286 (TR-286) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)吗啉代)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-287 (TR-287) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-288 (TR-288) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-289 (TR-289) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)环己基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-290 (TR-290) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-6-氮杂螺[3.4]辛-2-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

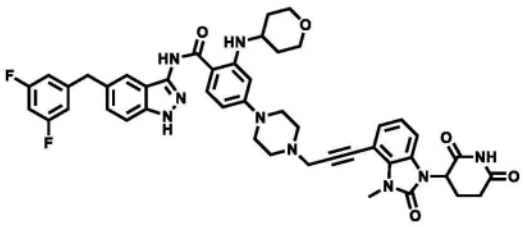
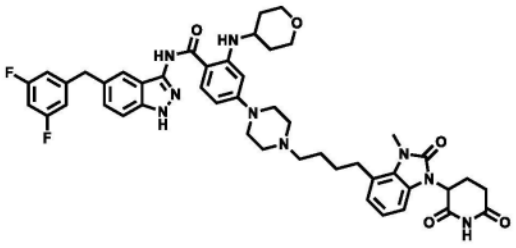
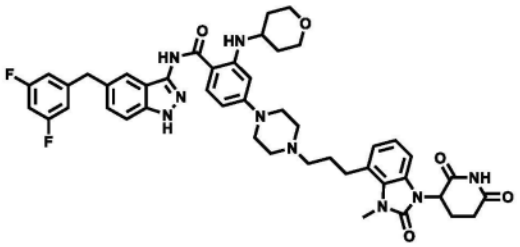
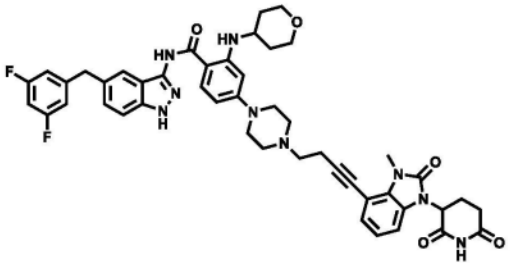
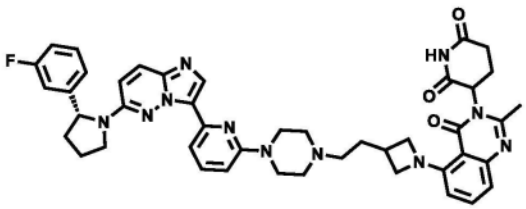
[4301]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-291 (TR-291) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2-氮杂螺[3.4]辛-6-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-292 (TR-292) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-293 (TR-293) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-294 (TR-294) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-295 (TR-295) |  | 3-(5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-296 (TR-296) |  | 3-(5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)哌啶-2,6-二酮 |

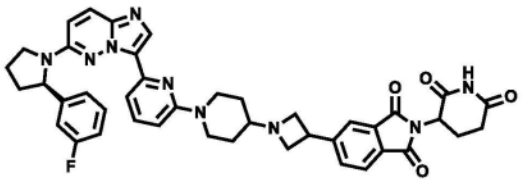
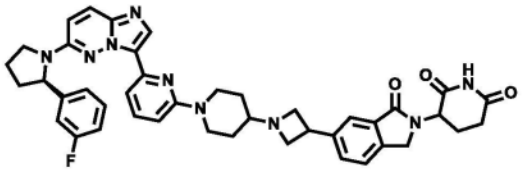
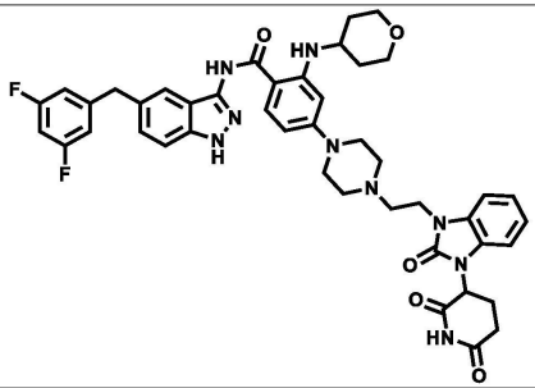
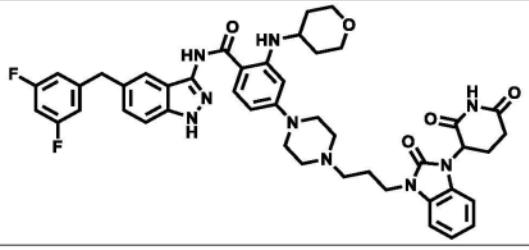
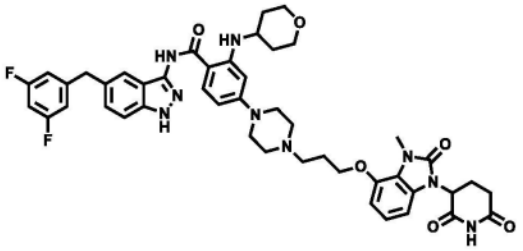
[4302]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-297 (TR-297) |  | 3-(5-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)-4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-298 (TR-298) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-299 (TR-299) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)环戊基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-300 (TR-300) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-301 (TR-301) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-302 (TR-302) |  | 3-(5-(1-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |

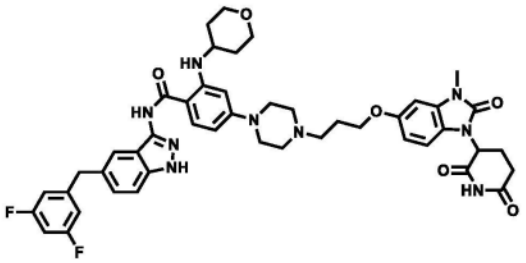
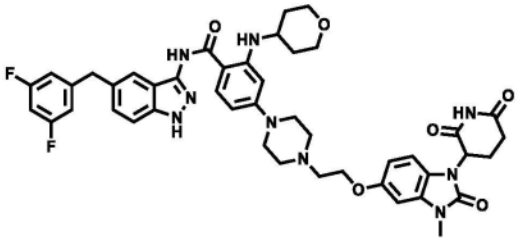
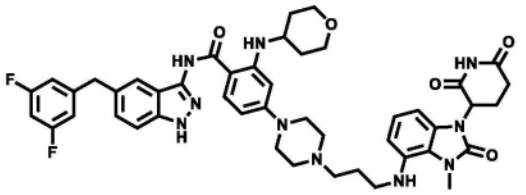
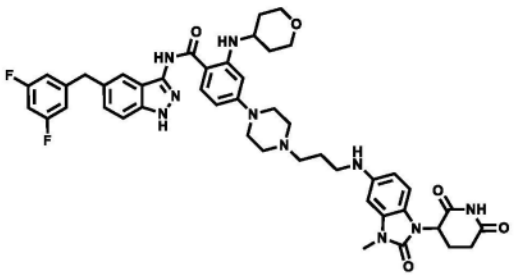
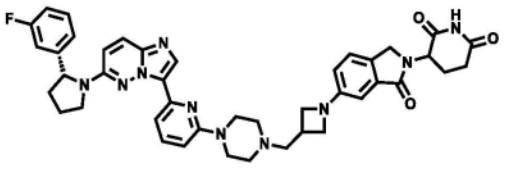
[4303]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-303 (TR-303) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-304 (TR-304) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丁基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-305 (TR-305) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-306 (TR-306) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-307 (TR-307) |  | 3-(5-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)哌啶-2,6-二酮 |

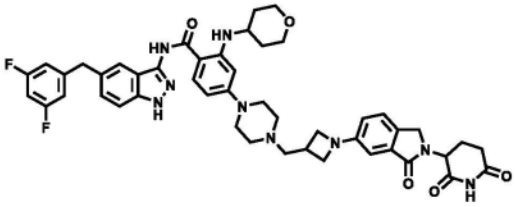
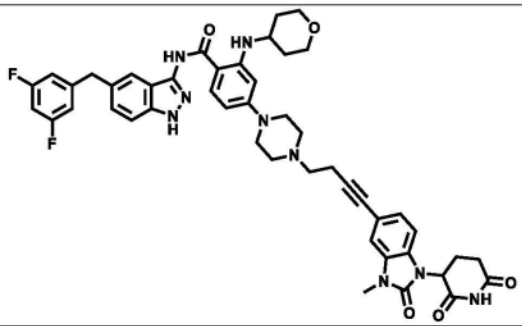
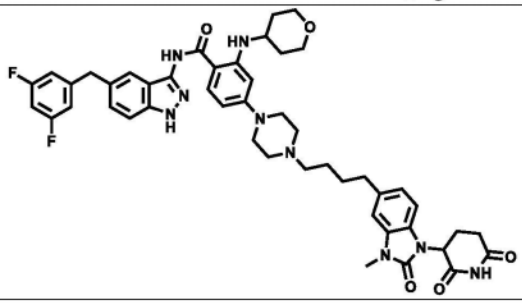
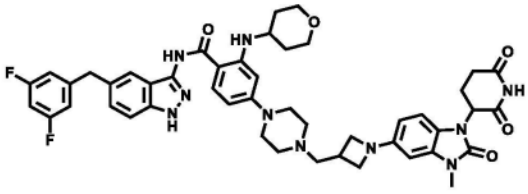
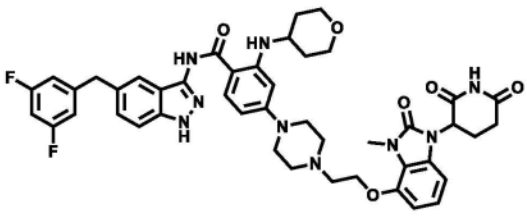
[4304]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-308 (TR-308) |  | 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(1-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 |
| CPD-309 (TR-309) |  | 3-(6-(1-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-310 (TR-310) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-311 (TR-311) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-312 (TR-312) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

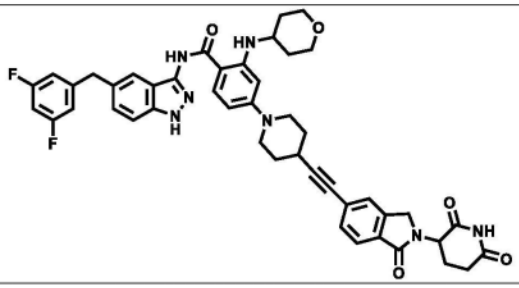
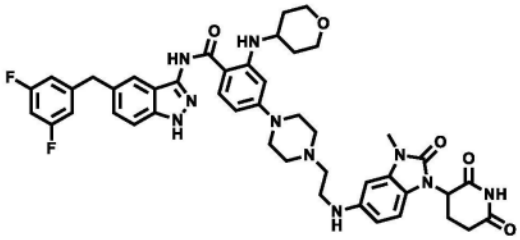
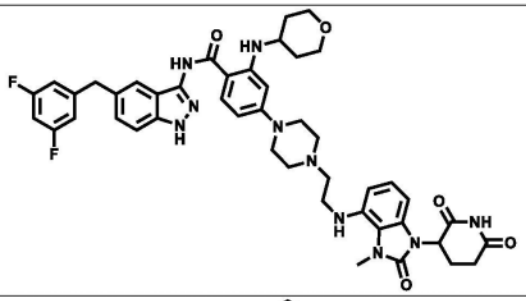
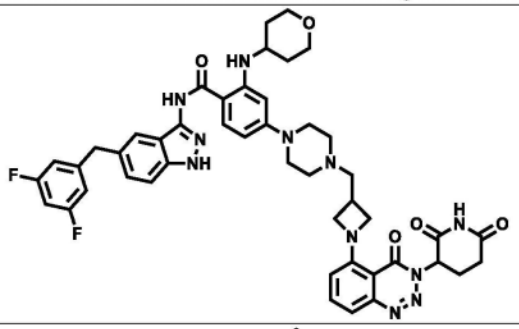
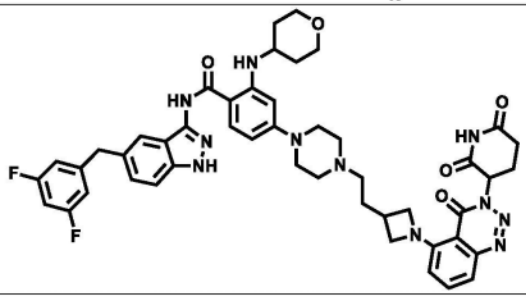
[4305]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-313 (TR-313) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-314 (TR-314) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-315 (TR-315) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-316 (TR-316) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-317 (TR-317) |  | 3-(6-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |

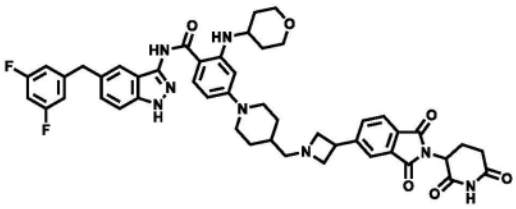
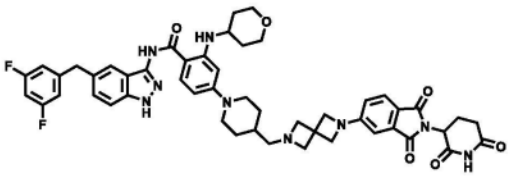
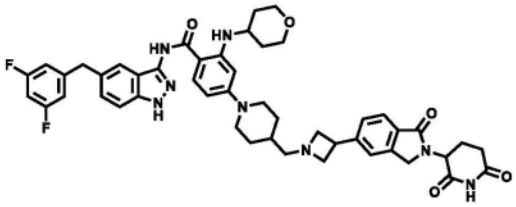
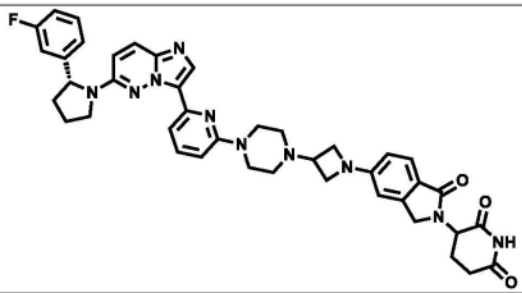
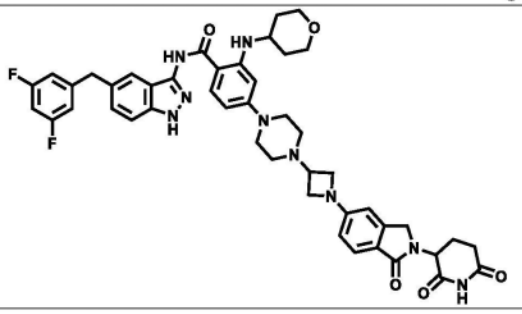
[4306]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-318 (TR-318) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-319 (TR-319) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-320 (TR-320) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)丁基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-321 (TR-321) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-322 (TR-322) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

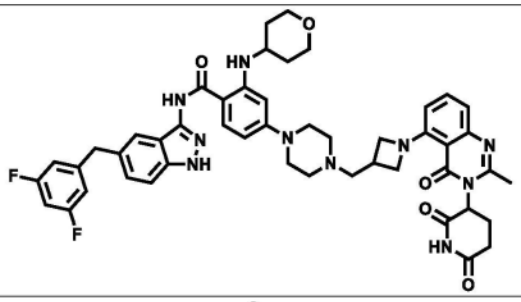
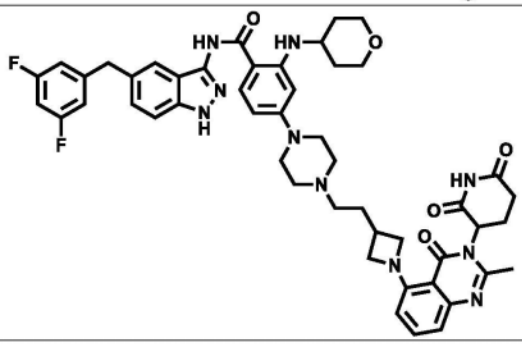
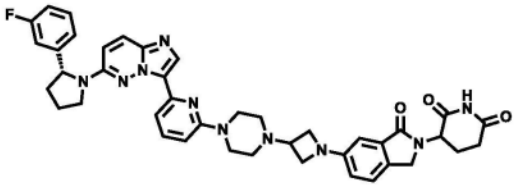
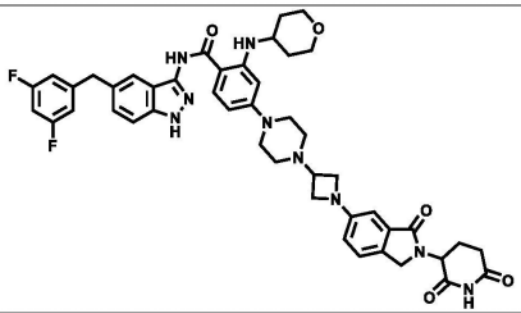
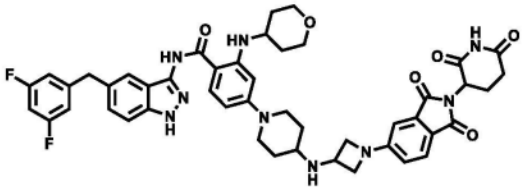
[4307]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-323 (TR-323) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙炔基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-324 (TR-324) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-325 (TR-325) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-326 (TR-326) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[d][1,2,3]三嗪-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-327 (TR-327) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[d][1,2,3]三嗪-5-基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

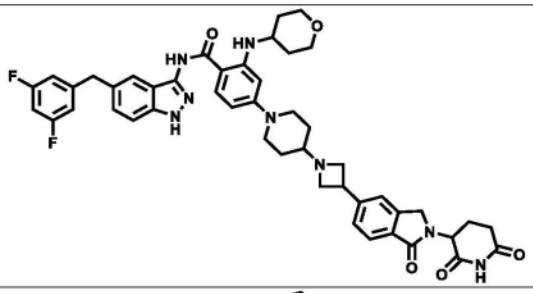
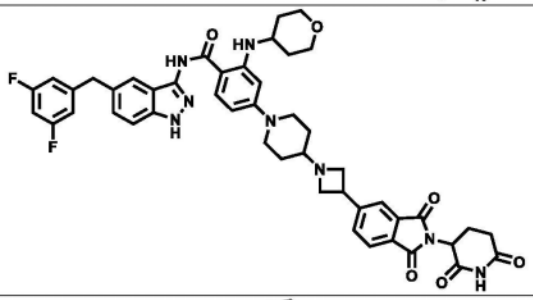
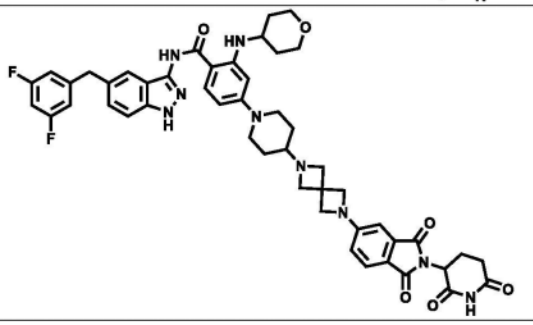
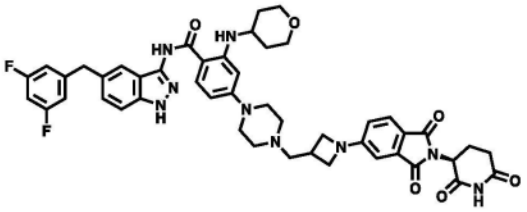
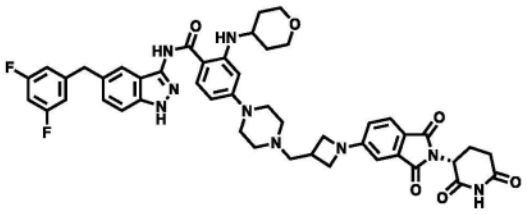
[4308]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-328 (TR-328) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-329 (TR-329) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-330 (TR-330) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-331 (TR-331) |  | 3-(5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-332 (TR-332) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

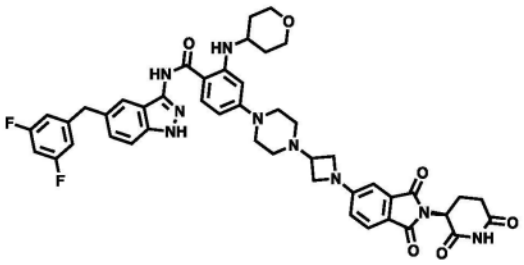
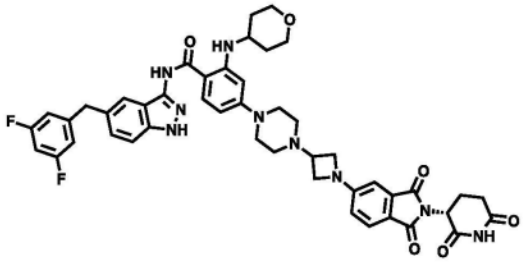
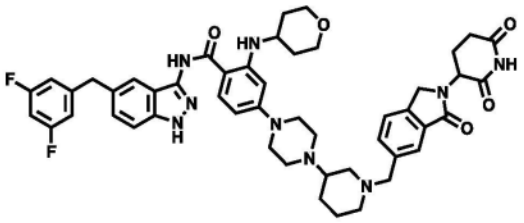
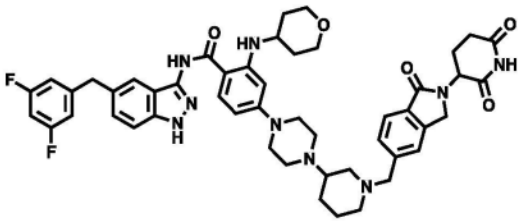
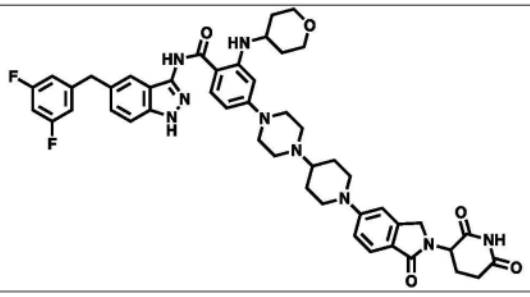
[4309]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-333 (TR-333) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-334 (TR-334) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-(1-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-335 (TR-335) |  | 3-(6-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-336 (TR-336) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-337 (TR-337) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

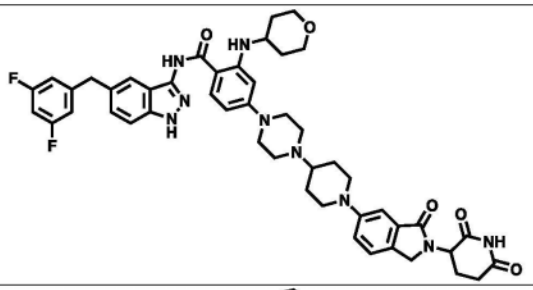
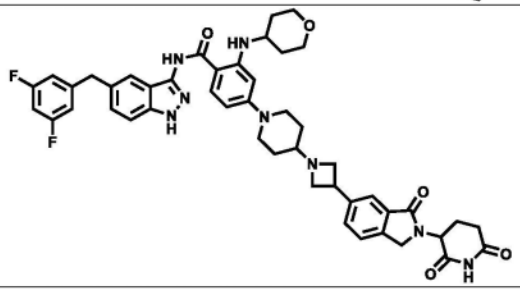
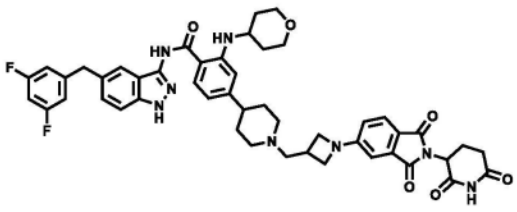
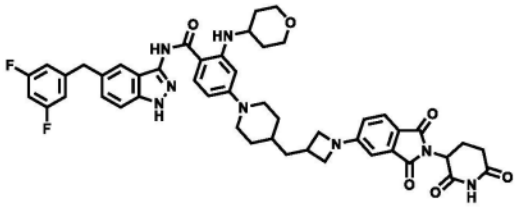
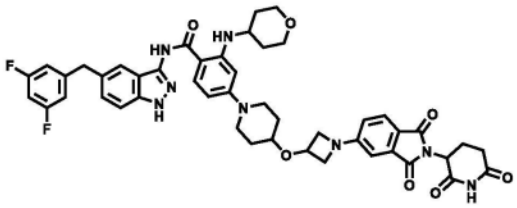
[4310]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-338 (TR-338) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-339 (TR-339) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-340 (TR-340) |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-341 (TR-341) |  | (*S*)-*N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-342 (TR-342) |  | (*R*)-*N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

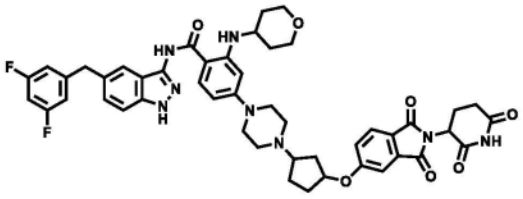
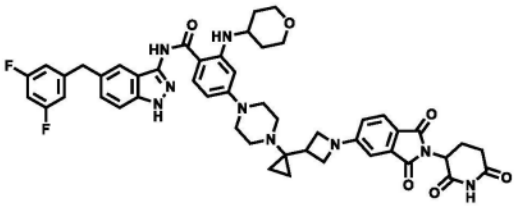
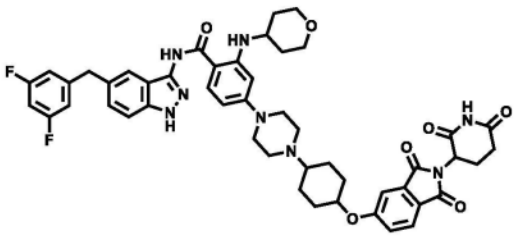
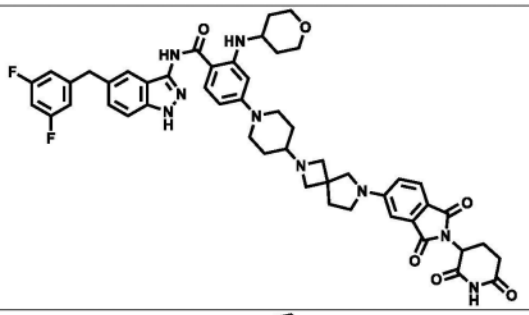
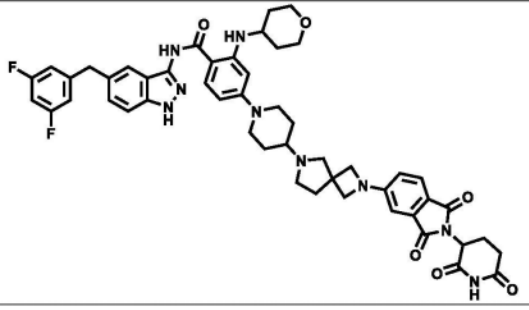
[4311]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-343 (TR-343) |  | (*S*)-*N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-344 (TR-344) |  | (*R*)-*N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-345 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-346 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甲基)哌啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-347 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

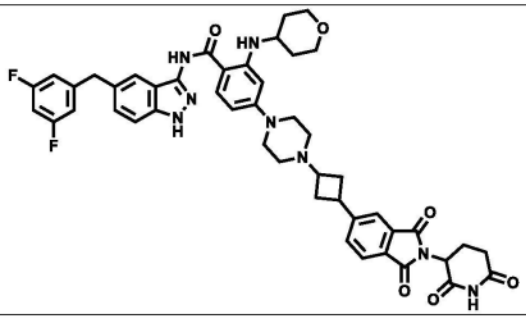
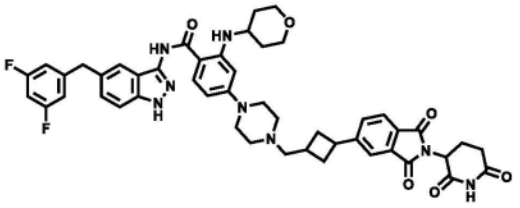
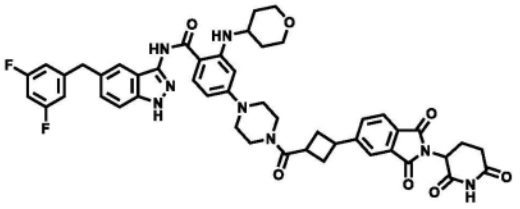
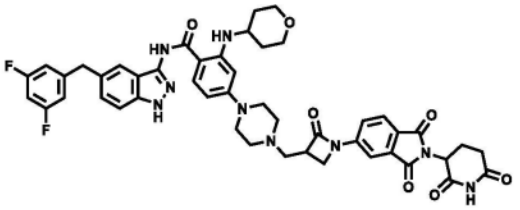
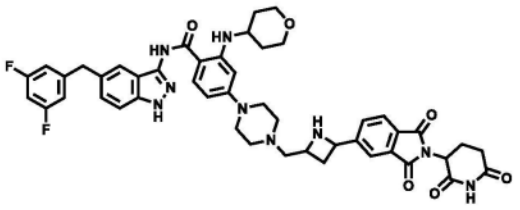
[4312]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-348 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-349 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-350 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(1-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-351 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-352 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

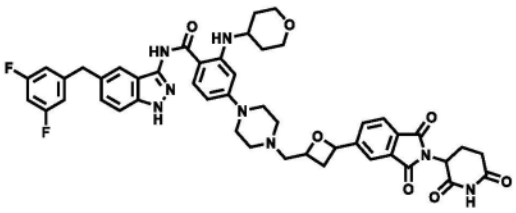
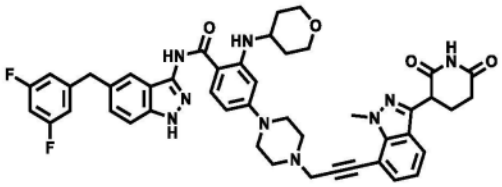
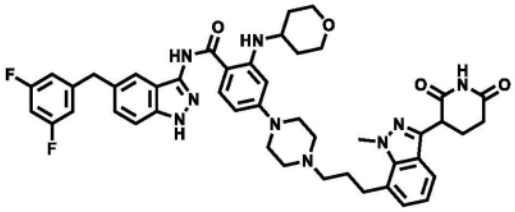
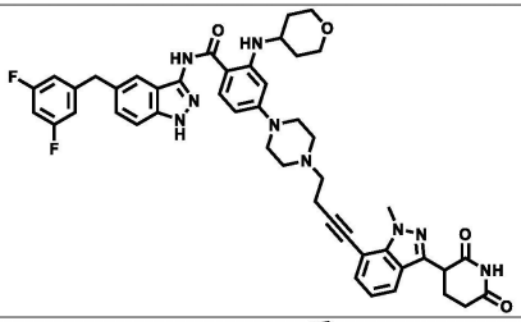
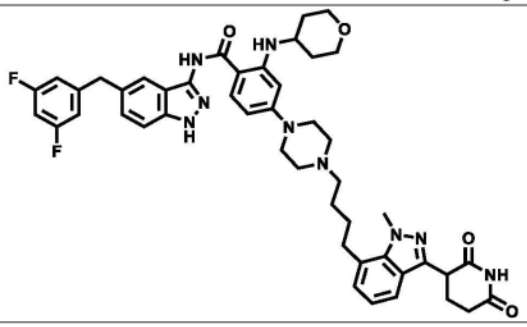
[4313]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-353 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环戊基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-354 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(1-(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)环丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-355 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)环己基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-356 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-2-基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-357 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)哌啶-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

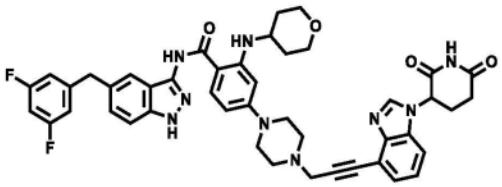
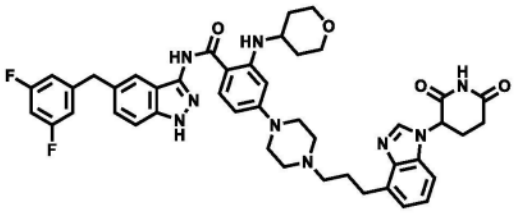
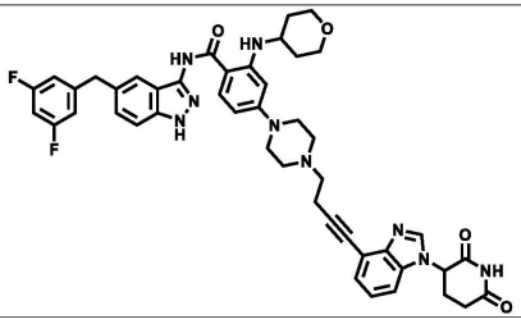
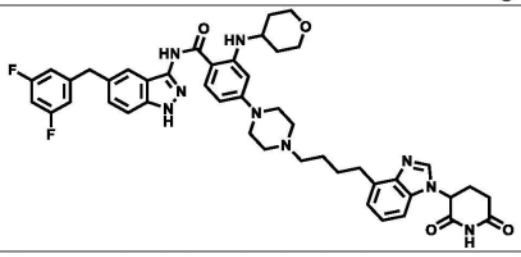
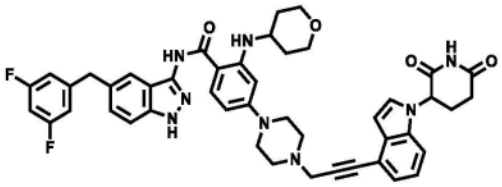
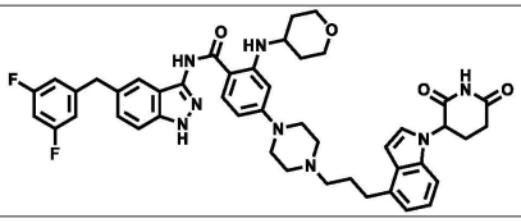
[4314]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-358 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)环丁基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-359 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-((3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)环丁基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-360 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)环丁烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-361 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2-氧代氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-362 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

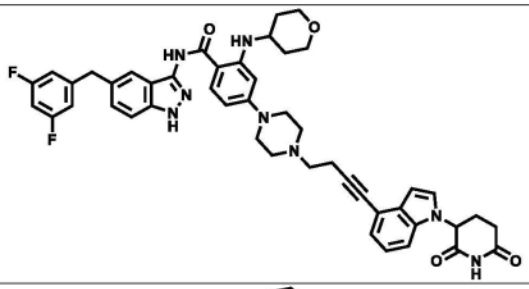
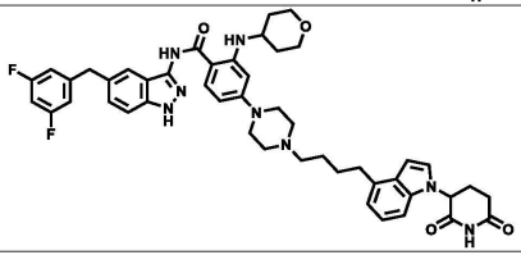
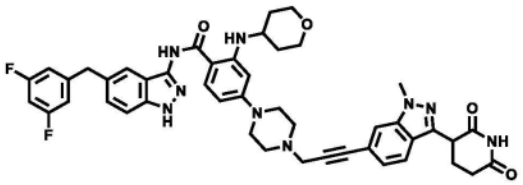
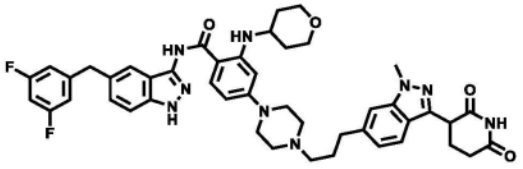
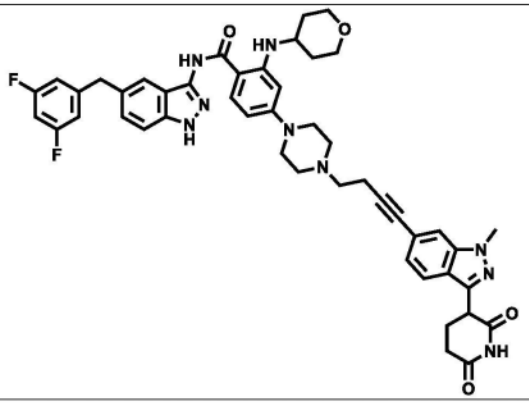
[4315]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-363 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧杂环丁烷-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-364 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-365 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-366 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-367 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)丁基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

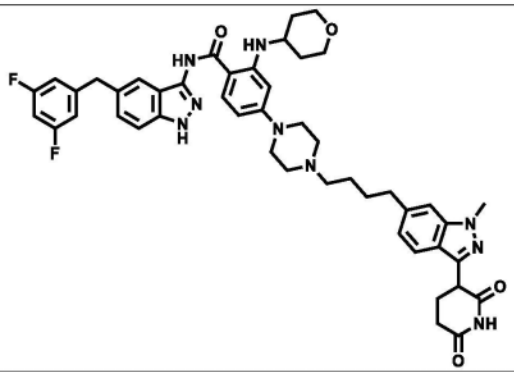
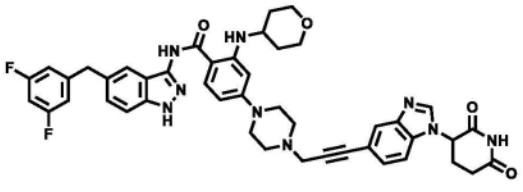
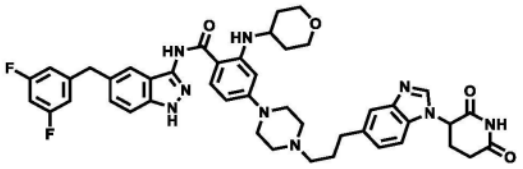
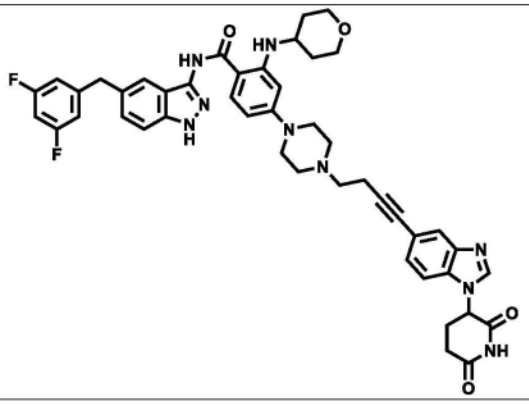
[4316]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-368 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-369 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-370 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-371 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)丁基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-372 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-吲哚-4-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-373 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-吲哚-4-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

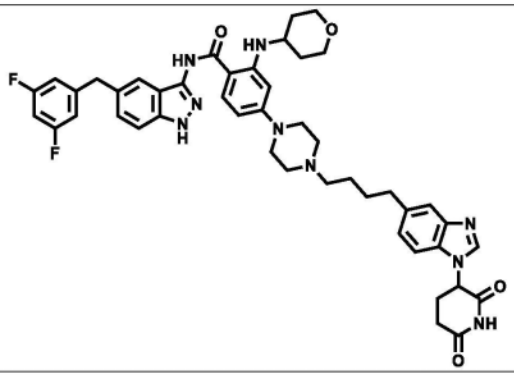
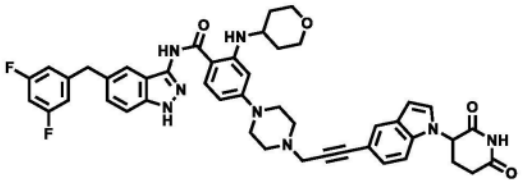
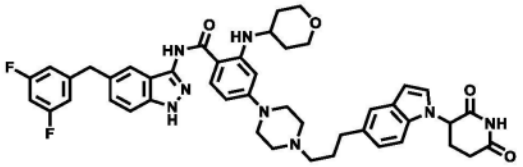
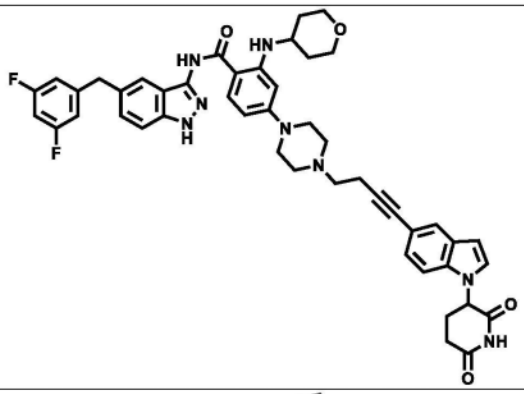
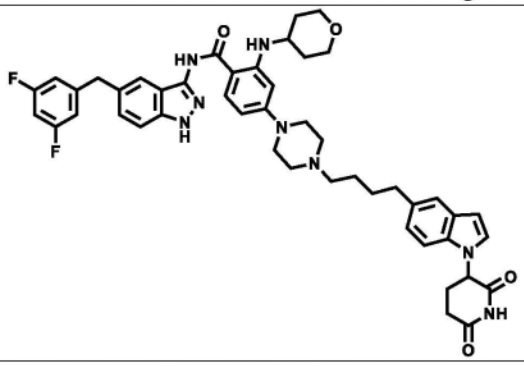
[4317]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-374 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-吲哚-4-基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-375 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-吲哚-4-基)丁基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-376 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-377 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-378 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

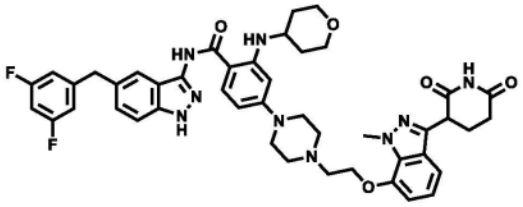
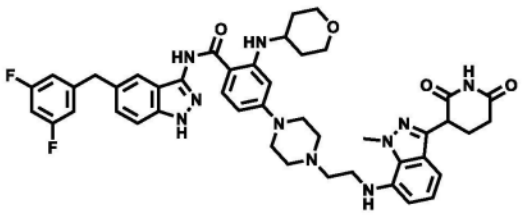
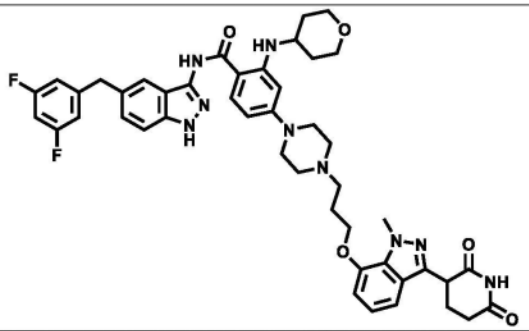
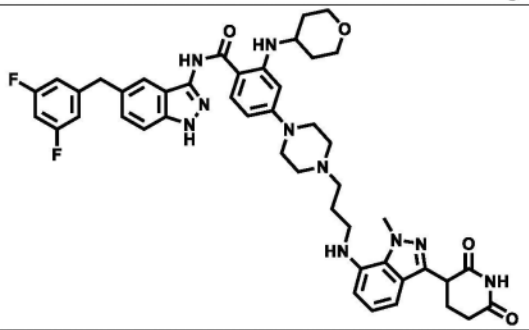
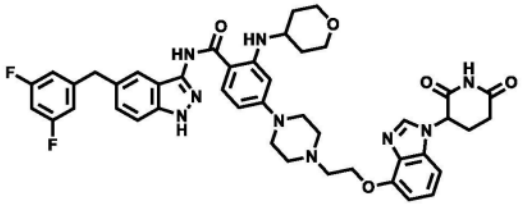
[4318]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-379 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)丁基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-380 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-381 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-382 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

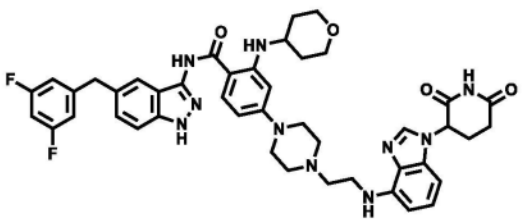
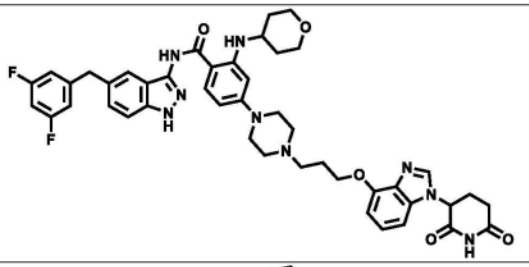
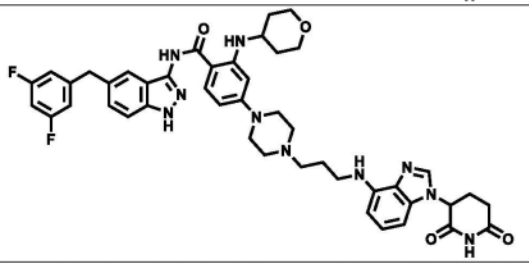
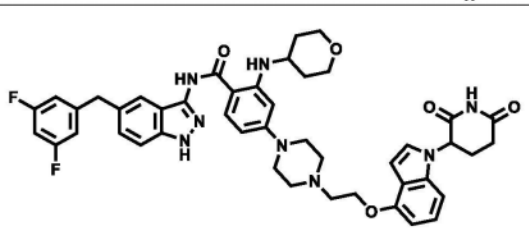
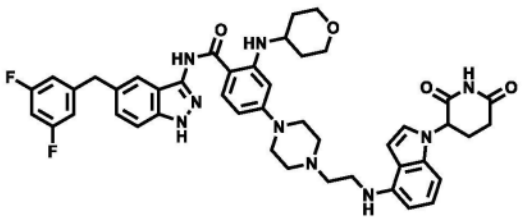
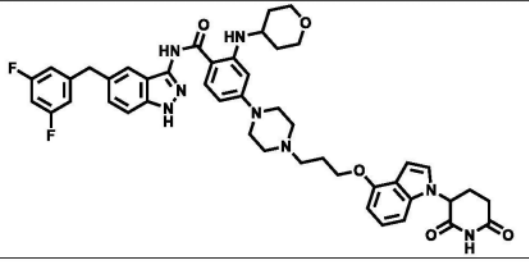
[4319]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-383 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)丁基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-384 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-385 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-386 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-387 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(4-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)丁基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

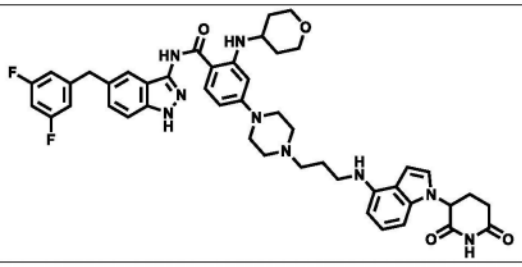
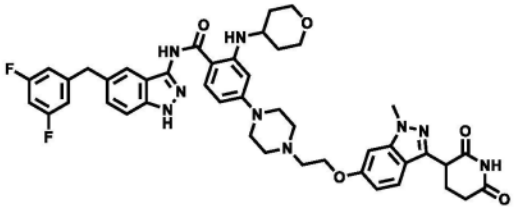
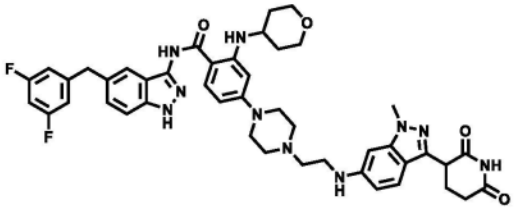
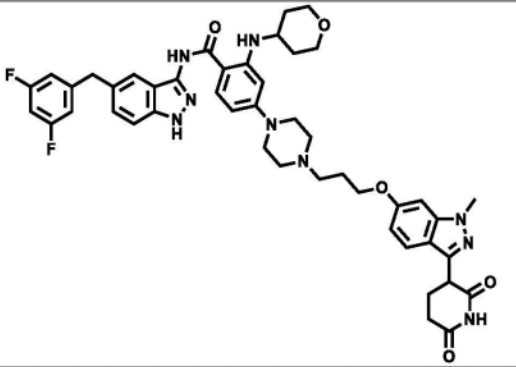
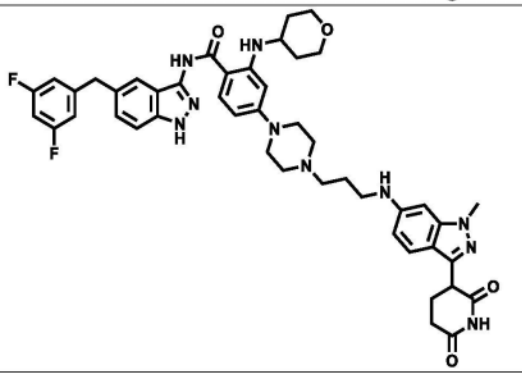
[4320]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-388 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-389 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-390 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-391 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-7-基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-392 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

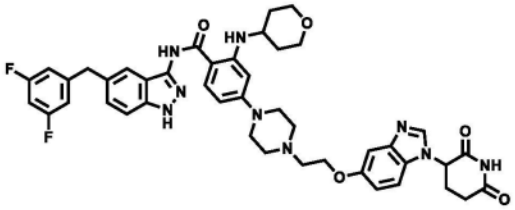
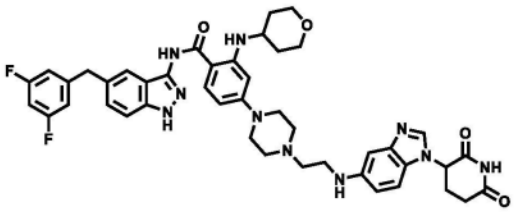
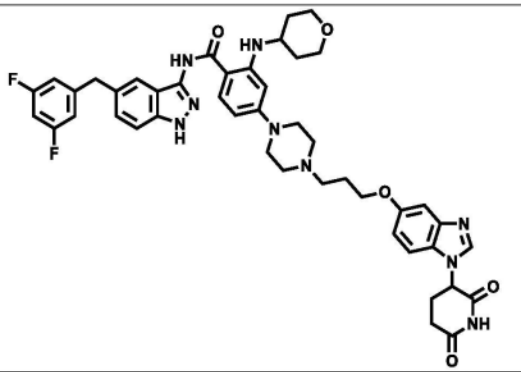
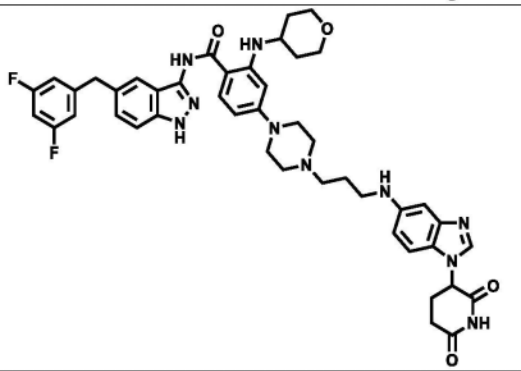
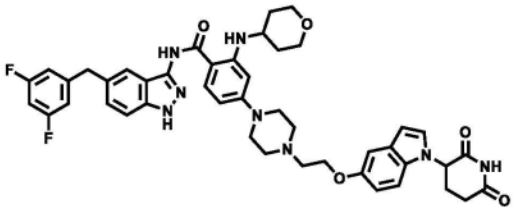
[4321]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-393 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-394 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-395 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-396 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-吲哚-4-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-397 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-吲哚-4-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-398 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-吲哚-4-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

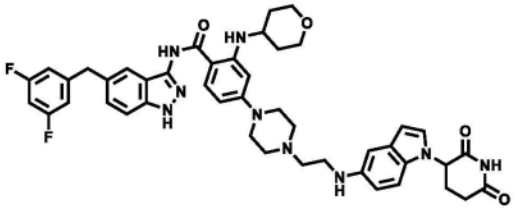
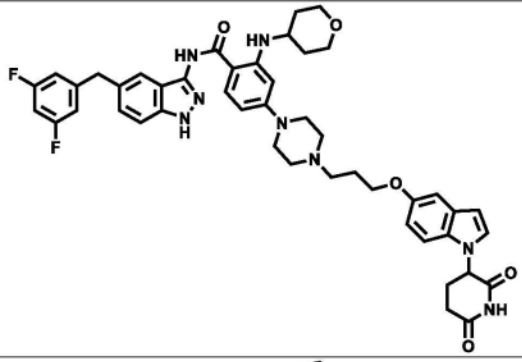
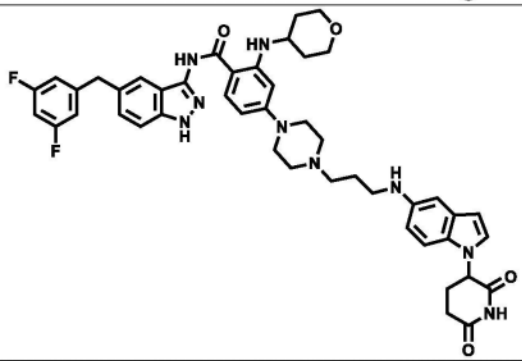
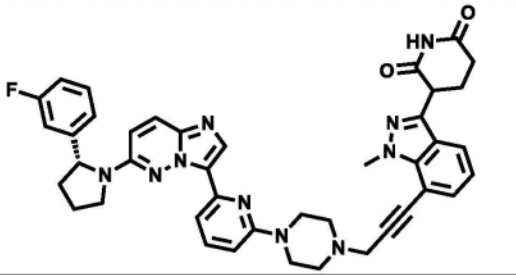
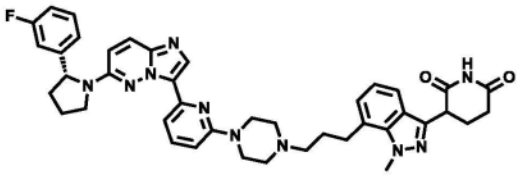
[4322]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-399 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-吲哚-4-基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-400 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-401 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-402 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-403 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-6-基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

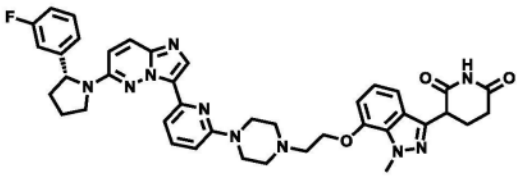
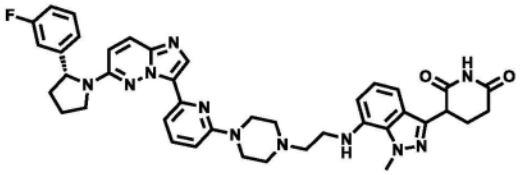
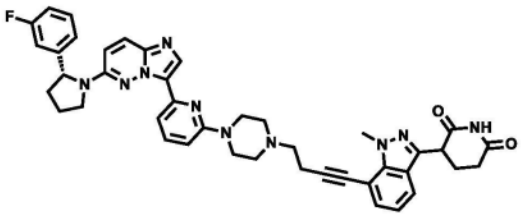
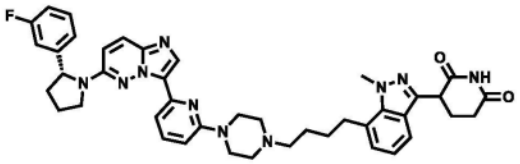
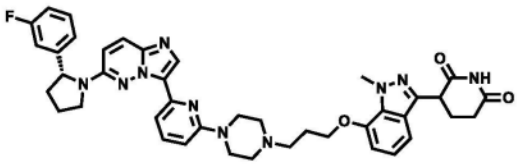
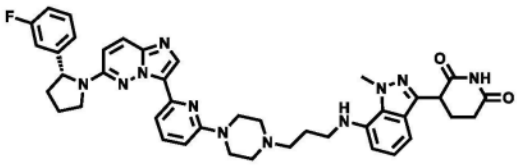
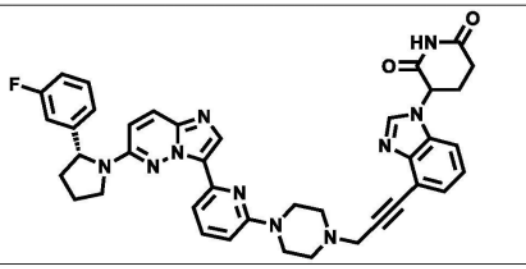
[4323]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-404 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-405 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-406 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-407 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-408 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |

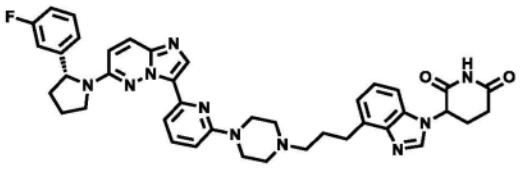
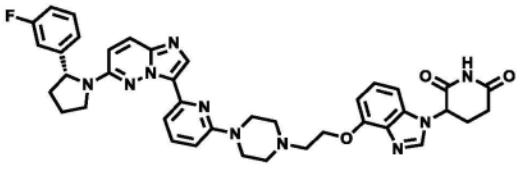
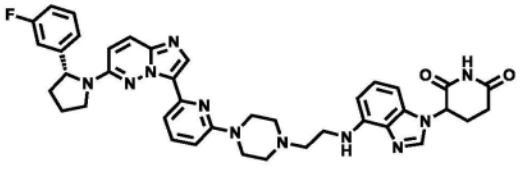
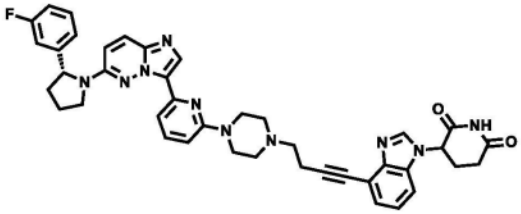
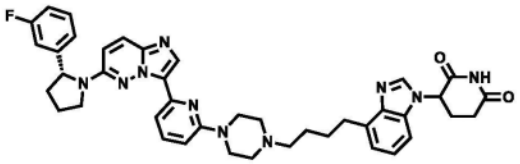
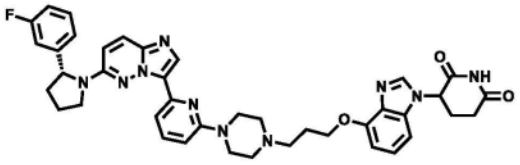
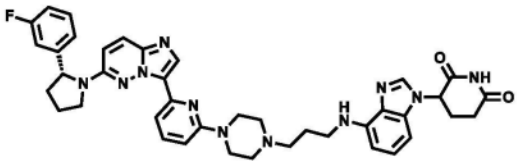
[4324]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-409 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-410 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-411 |  | *N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1*H*-吲哚-5-基)氨基)丙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 |
| CPD-412 |  | 3-(7-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-413 |  | 3-(7-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 |

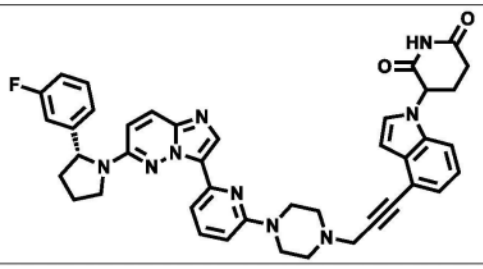
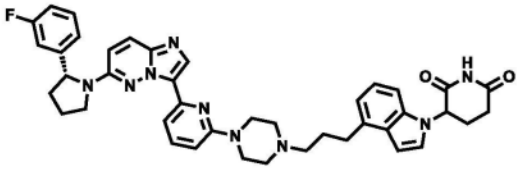
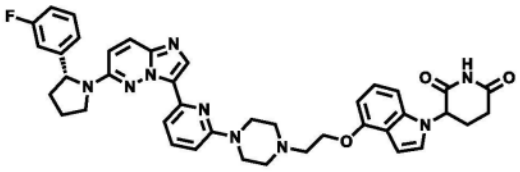
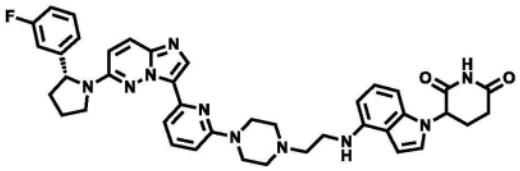
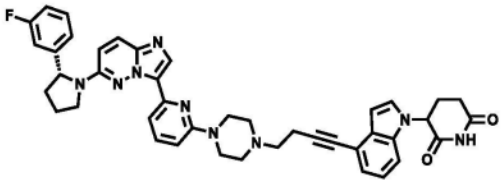
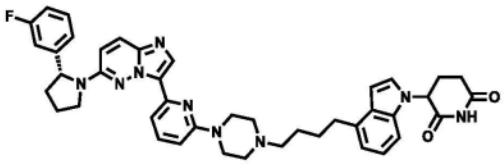
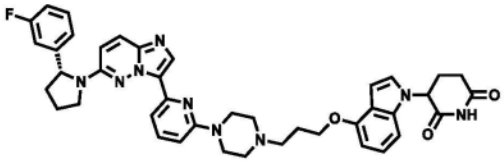
[4325]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-414 |  | 3-(7-(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-415 |  | 3-(7-((2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-416 |  | 3-(7-(4-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-417 |  | 3-(7-(4-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-418 |  | 3-(7-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-419 |  | 3-(7-((3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-420 |  | 3-(4-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |

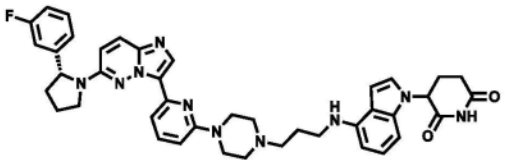
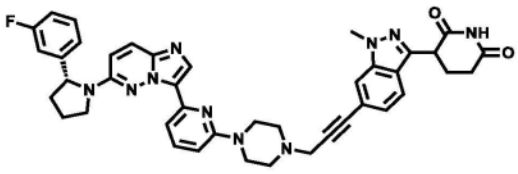
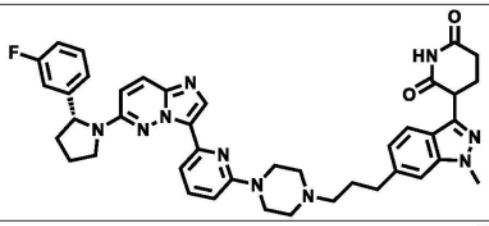
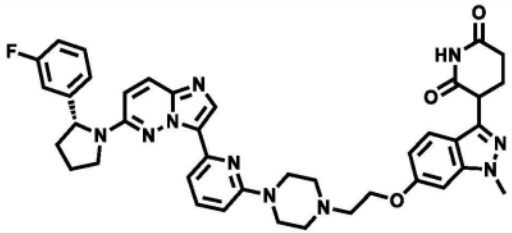
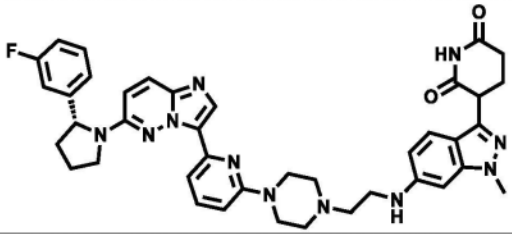
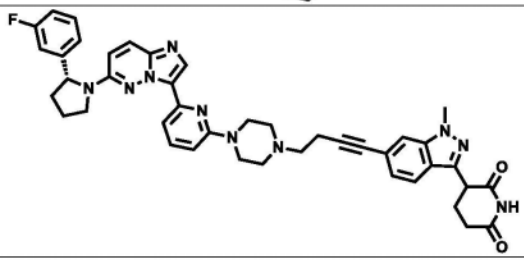
[4326]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-421 |  | 3-(4-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-422 |  | 3-(4-(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-423 |  | 3-(4-((2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-424 |  | 3-(4-(4-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-425 |  | 3-(4-(4-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-426 |  | 3-(4-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-427 |  | 3-(4-((3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |

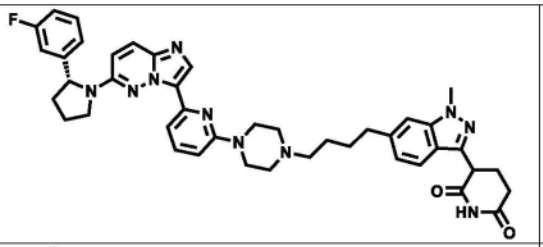
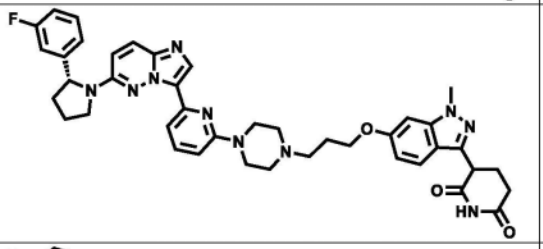
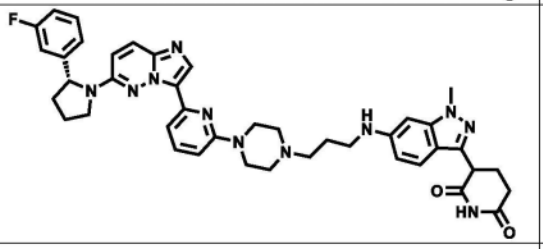
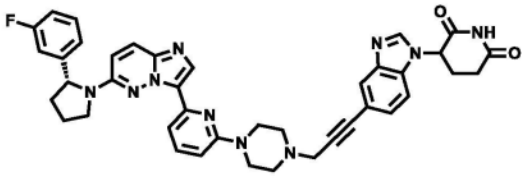
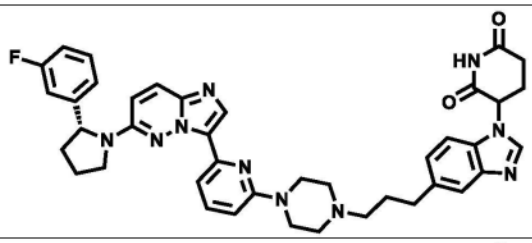
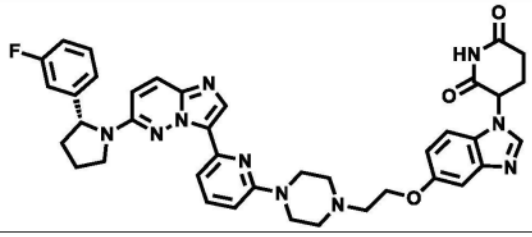
[4327]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-428 |  | 3-(4-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-1*H*-吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-429 |  | 3-(4-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1*H*-吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-430 |  | 3-(4-(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-1*H*-吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-431 |  | 3-(4-((2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1*H*-吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-432 |  | 3-(4-(4-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)-1*H*-吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-433 |  | 3-(4-(4-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-1*H*-吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-434 |  | 3-(4-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1*H*-吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮 |

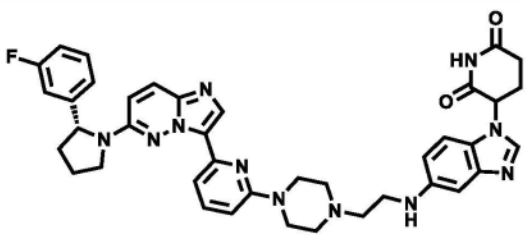
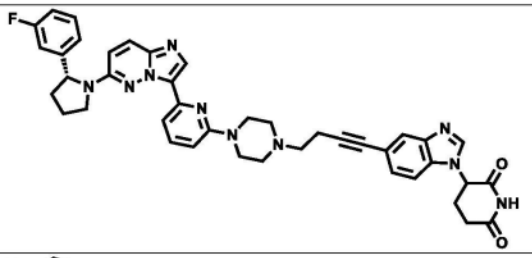
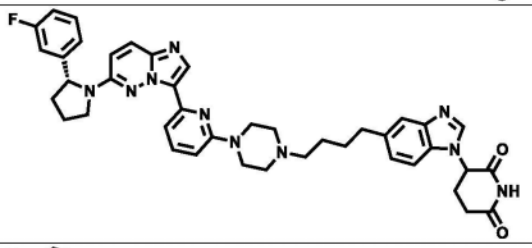
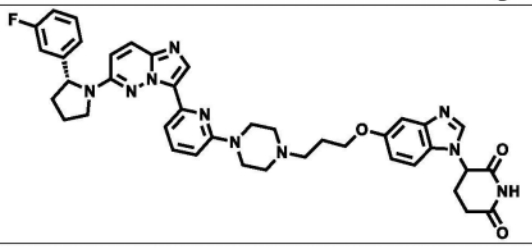
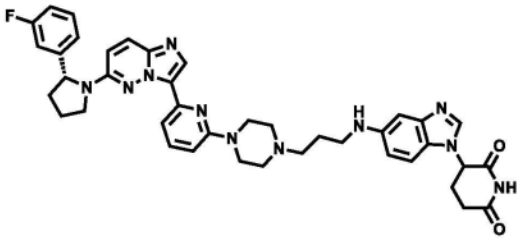
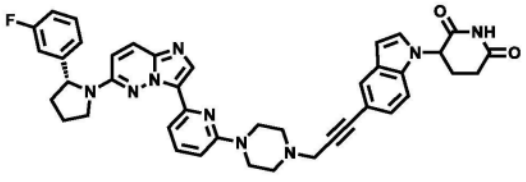
[4328]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-435 |  | 3-(4-((3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)-1*H*-吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-436 |  | 3-(6-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-437 |  | 3-(6-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-438 |  | 3-(6-(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-439 |  | 3-(6-((2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-440 |  | 3-(6-(4-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 |

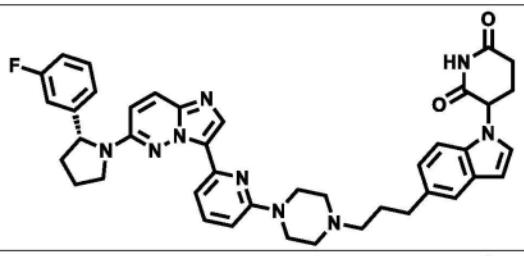
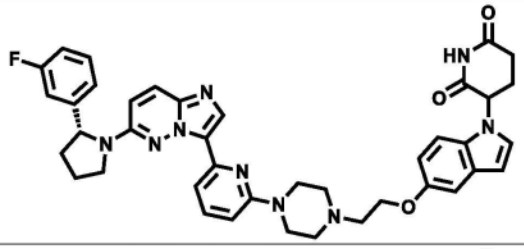
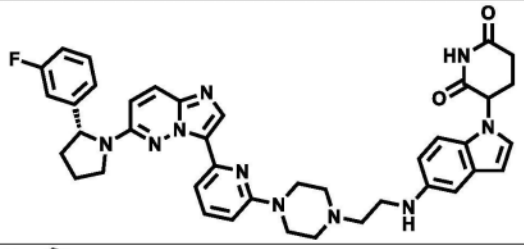
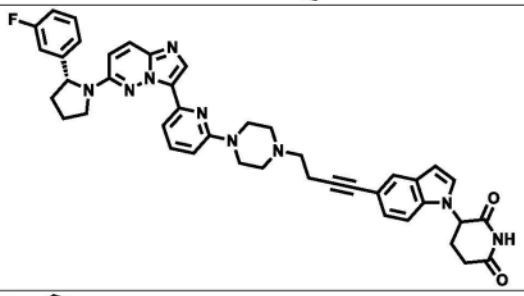
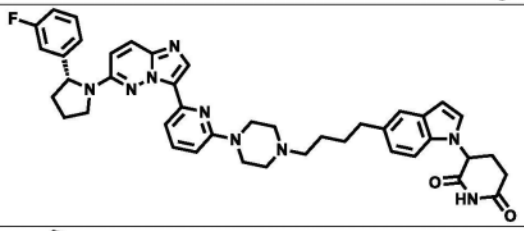
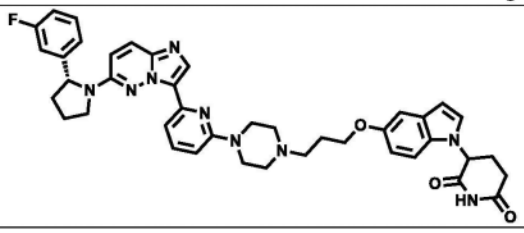
[4329]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-441 |  | 3-(6-(4-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-442 |  | 3-(6-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-443 |  | 3-(6-((3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)-1-甲基-1*H*-吲唑-3-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-444 |  | 3-(5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-445 |  | 3-(5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-446 |  | 3-(5-(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |

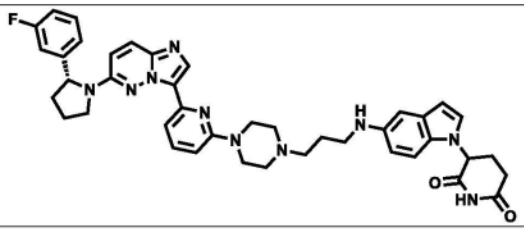
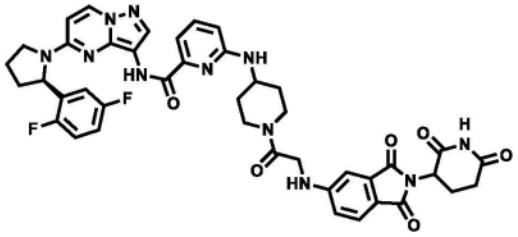
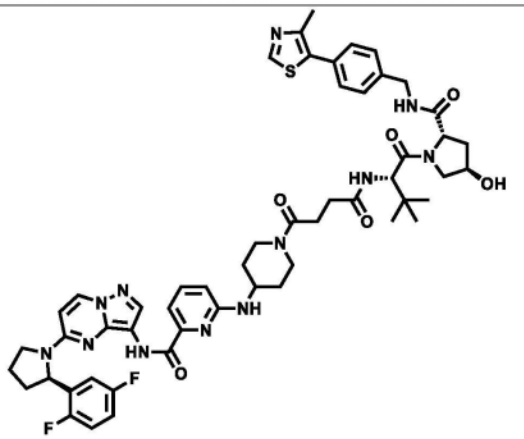
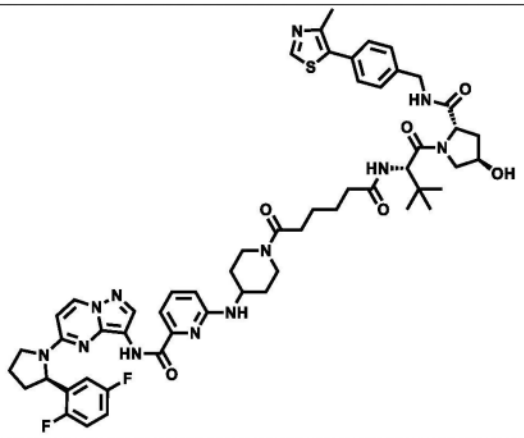
[4330]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-447 |  | 3-(5-((2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-448 |  | 3-(5-(4-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-449 |  | 3-(5-(4-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-450 |  | 3-(5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-451 |  | 3-(5-((3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-452 |  | 3-(5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-1*H*-吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮 |

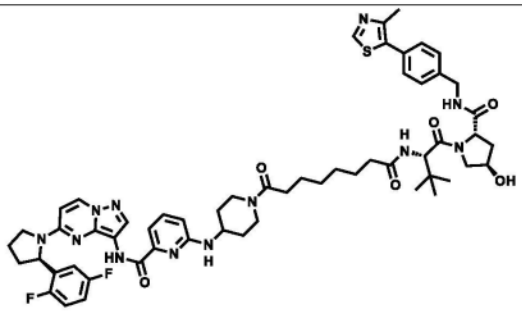
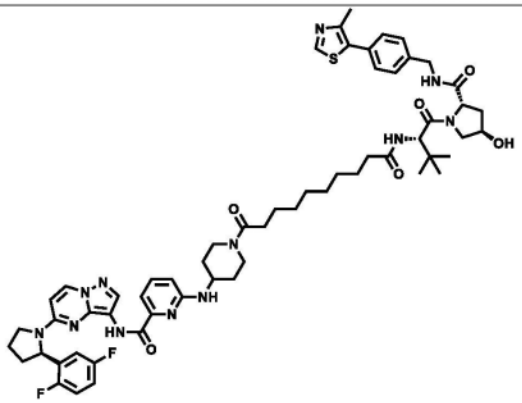
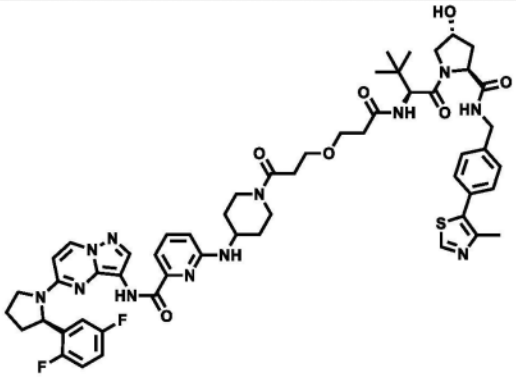
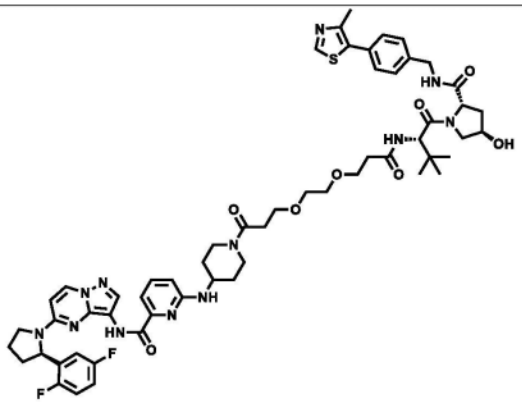
[4331]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-453 |  | 3-(5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1*H*-吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-454 |  | 3-(5-(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-1*H*-吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-455 |  | 3-(5-((2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1*H*-吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-456 |  | 3-(5-(4-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)-1*H*-吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-457 |  | 3-(5-(4-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-1*H*-吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-458 |  | 3-(5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-1*H*-吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮 |

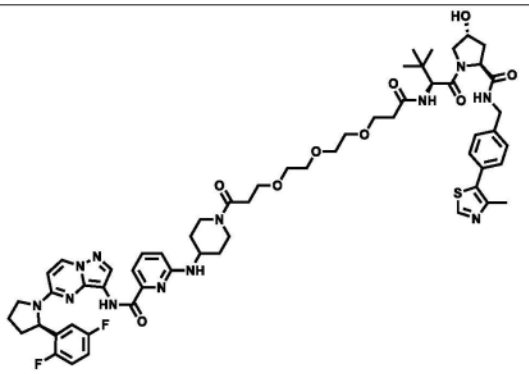
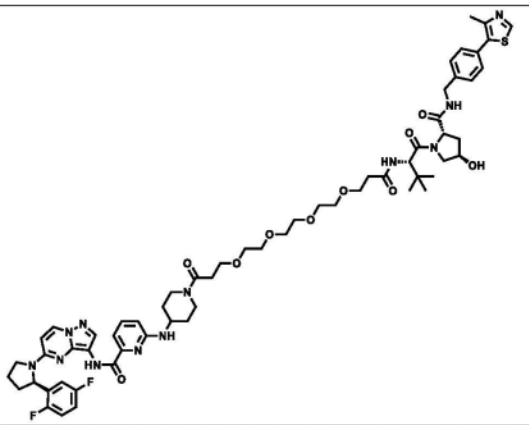
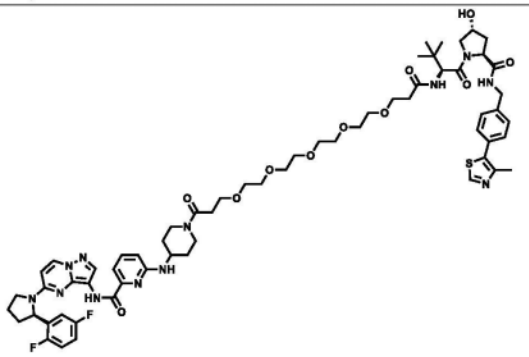
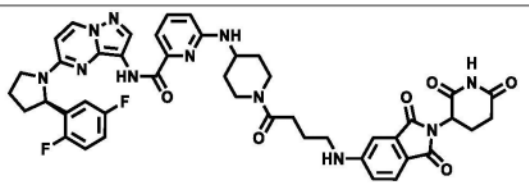
[4332]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-459 |  | 3-(5-((3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)-1*H*-吲哚-1-基)哌啶-2,6-二酮 |
| CPD-460 |  | *N*-(5-((*R*)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-6-((1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺 |
| CPD-461 |  | *N*-(5-((*R*)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-6-((1-(4-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺 |
| CPD-462 |  | *N*-(5-((*R*)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-6-((1-(6-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-6-氧代己酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺 |

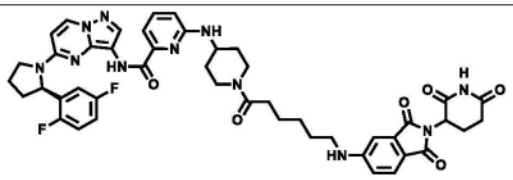
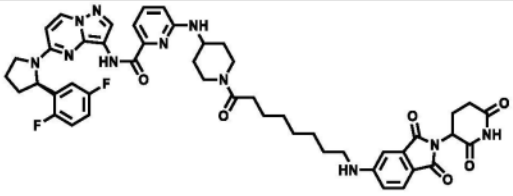
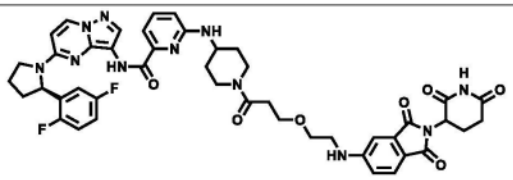
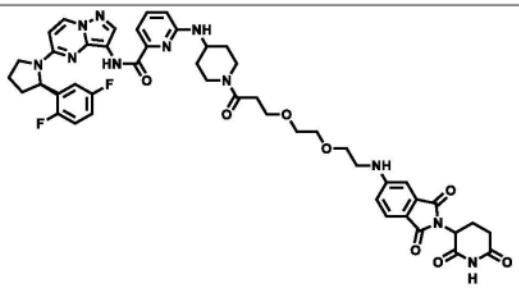
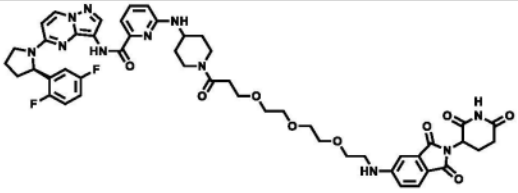
[4333]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-463 |  | *N*-(5-((*R*)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-6-((1-(8-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-8-氧代辛酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺 |
| CPD-464 |  | *N*-(5-((*R*)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-6-((1-(10-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-10-氧代癸酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺 |
| CPD-465 |  | *N*-(5-((*R*)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-6-((1-(3-(3-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺 |
| CPD-466 |  | *N*-(5-((*R*)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-6-((1-(3-(2-(3-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺 |

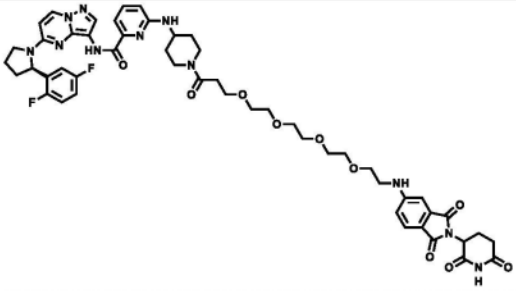
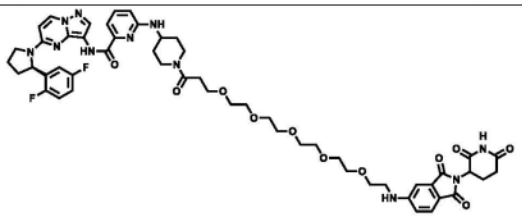
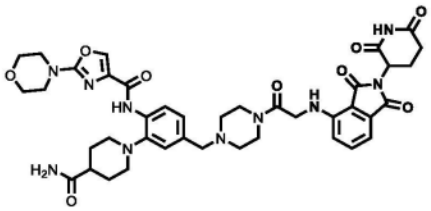
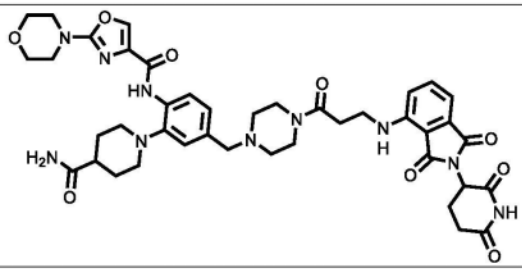
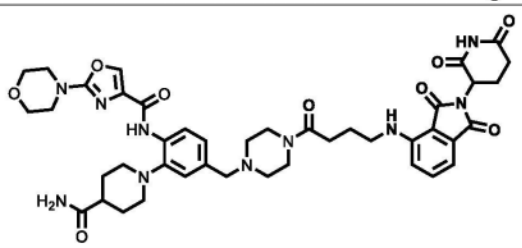
[4334]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-467 |  | *N*-(5-((*R*)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-6-((1-((*S*)-15-((2*S*,4*R*)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)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)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺 |
| CPD-468 |  | *N*-(5-((*R*)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-6-((1-((*S*)-18-((2*S*,4*R*)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)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)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺 |
| CPD-469 |  | *N*-(5-((*R*)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-6-((1-((*S*)-21-((2*S*,4*R*)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)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)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺 |
| CPD-470 |  | *N*-(5-((*R*)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-6-((1-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺 |

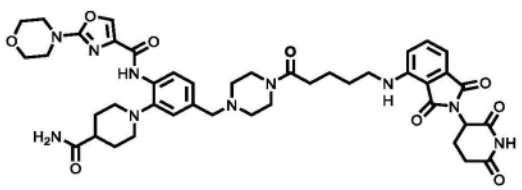
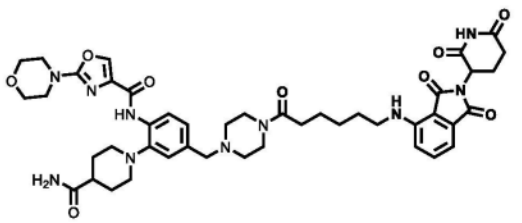
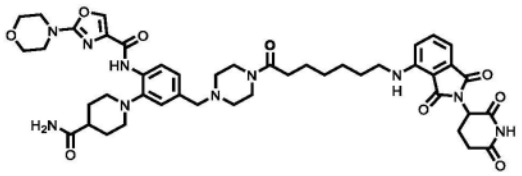
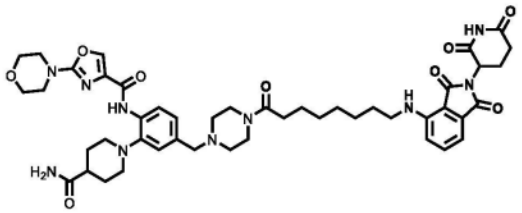
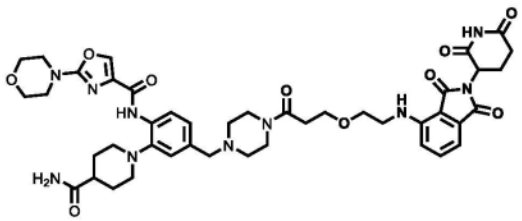
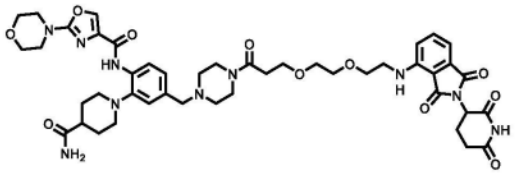
[4335]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-471 |  | *N*-(5-((*R*)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-6-((1-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺 |
| CPD-472 |  | *N*-(5-((*R*)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-6-((1-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺 |
| CPD-473 |  | *N*-(5-((*R*)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-6-((1-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺 |
| CPD-474 |  | *N*-(5-((*R*)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-6-((1-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺 |
| CPD-475 |  | *N*-(5-((*R*)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-6-((1-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺 |

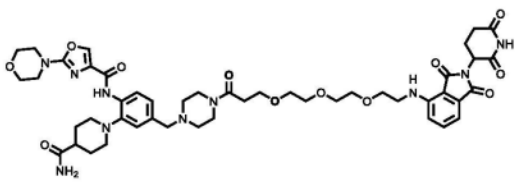
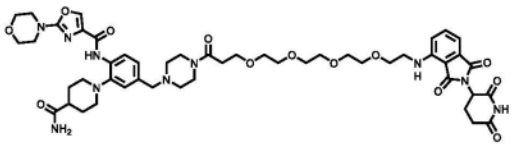
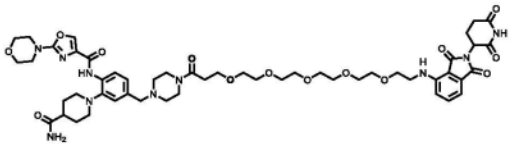
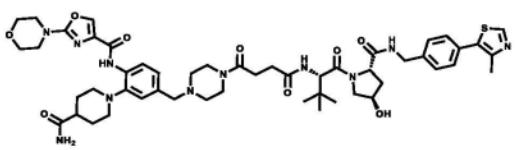
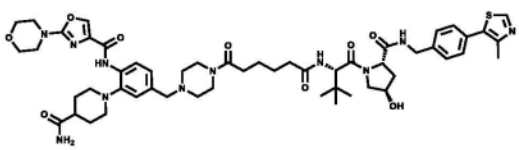
[4336]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-476 |  | *N*-(5-((*R*)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-6-((1-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺 |
| CPD-477 |  | *N*-(5-((*R*)-2-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-1-基)吡唑并[1,5-*a*]嘧啶-3-基)-6-((1-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰基)哌啶-4-基)氨基)吡啶酰胺 |
| CPD-478 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |
| CPD-479 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |
| CPD-480 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |

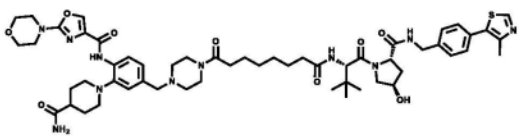
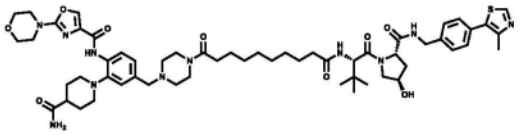
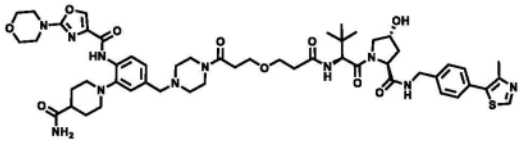
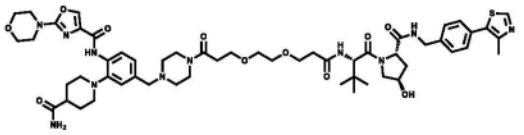
[4337]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-481 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |
| CPD-482 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |
| CPD-483 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |
| CPD-484 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |
| CPD-485 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |
| CPD-486 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |

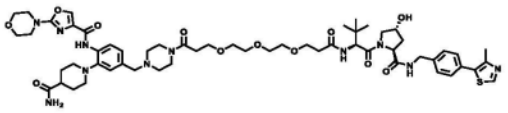
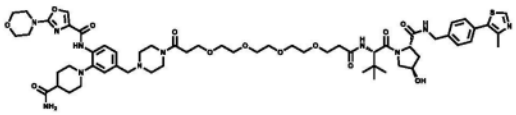
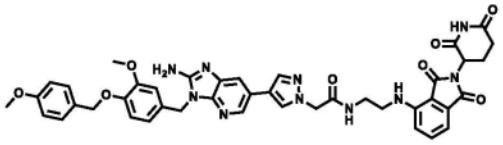
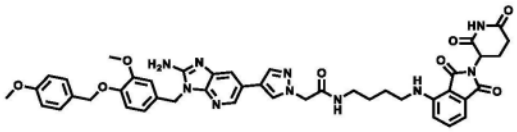
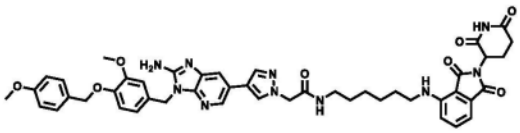
[4338]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-487 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |
| CPD-488 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |
| CPD-489 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-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)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |
| CPD-490 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-(4-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |
| CPD-491 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-(6-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-6-氧代己酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |

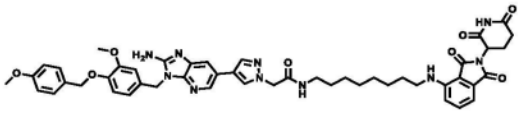
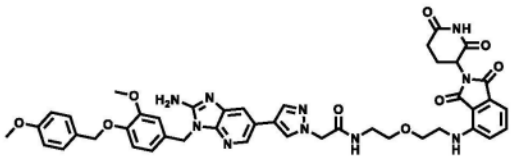
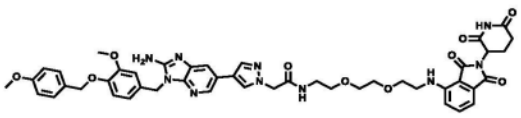
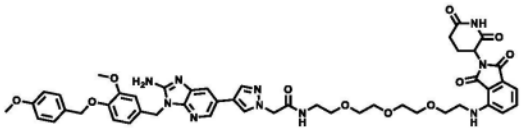
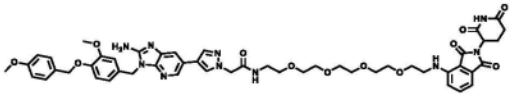
[4339]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-492 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-(8-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-8-氧代辛酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |
| CPD-493 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-(10-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-10-氧代癸酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |
| CPD-494 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-(3-(3-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |
| CPD-495 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-(3-(2-(3-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |

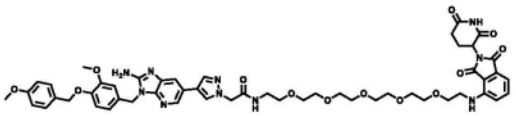
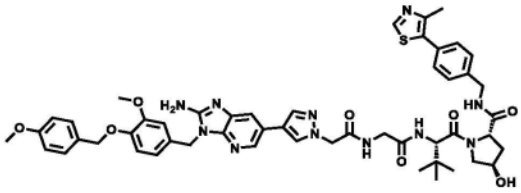
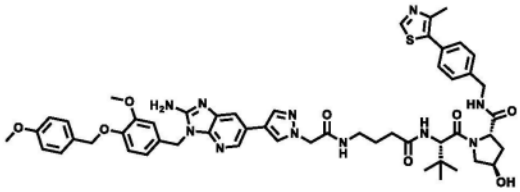
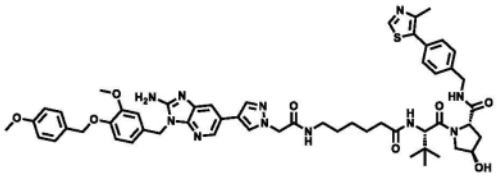
[4340]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-496 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-((*S*)-15-((2*S*,4*R*)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)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)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |
| CPD-497 |  | *N*-(2-(4-氨甲酰基哌啶-1-基)-4-((4-((*S*)-18-((2*S*,4*R*)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨甲酰基)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)甲基)苯基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺 |
| CPD-498 |  | 2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-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)乙酰胺 |
| CPD-499 |  | 2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)乙酰胺 |
| CPD-500 |  | 2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3H-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(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)乙酰胺 |

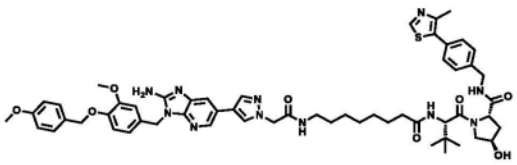
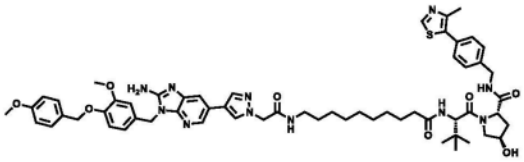
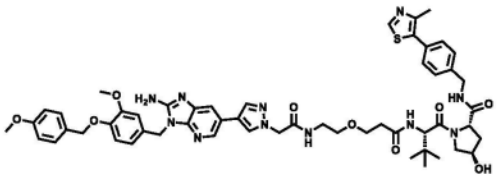
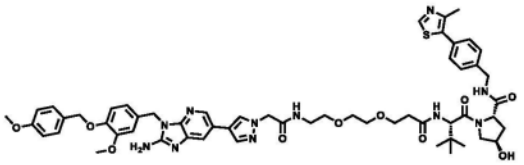
[4341]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-501 |  | 2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)乙酰胺 |
| CPD-502 |  | 2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(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)乙酰胺 |
| CPD-503 |  | 2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(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)乙基)乙酰胺 |
| CPD-504 |  | 2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(2-(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)乙基)乙酰胺 |
| CPD-505 |  | 2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)乙酰胺 |

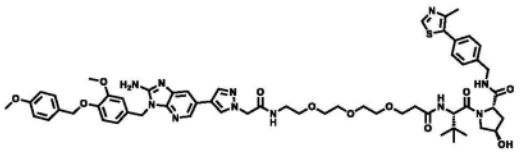
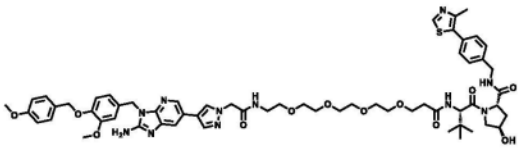
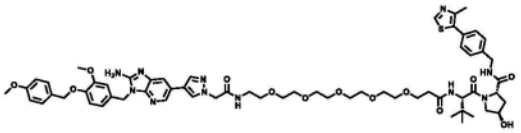
[4342]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-506 |  | 2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)-*N*-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)乙酰胺 |
| CPD-507 |  | (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(2-(2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-508 |  | (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(4-(2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-509 |  | (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(6-(2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙酰氨基)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 |

[4343]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-510 |  | (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(8-(2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-511 |  | (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(10-(2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-512 |  | (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(3-(2-(2-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙酰氨基)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 |
| CPD-513 |  | (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-1-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)-14-(叔丁基)-2,12-二氧代-6,9-二氧杂-3,13-二氮杂十五烷-15-酰基)-4-羟基-*N*-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |

[4344]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-514 |  | (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-1-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)-17-(叔丁基)-2,15-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,16-二氮杂十八烷-18-酰基)-4-羟基-*N*-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| CPD-515 |  | (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-1-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)-20-(叔丁基)-2,18-二氧代-6,9,12,15-四氧杂-3,19-二氮杂二十一烷-21-酰基)-4-羟基-*N*-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |
| CPD-516 |  | (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-1-(4-(2-氨基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苄基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)-23-(叔丁基)-2,21-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3,22-二氮杂二十四烷-24-酰基)-4-羟基-*N*-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 |

[4345] 如本文所用,如果特定化合物的结构和化学名称之间存在差异,应以结构为准。

[4346] 实施例453.评估所选化合物对降低KM12结肠癌细胞中的TPM3-TRKA融合蛋白水平的作用(图1中A-图1中C)。

[4347] 将KM12细胞用DMSO或100nM的指定化合物处理16小时。免疫印迹结果显示多种化合物显著降低TPM3-TRKA蛋白水平。

[4348] 实施例454.二价化合物时间依赖性地降低KM12结肠癌细胞中的TPM3-TRKA融合蛋白水平(图2)。

[4349] 将KM12细胞用100nM的CPD-027、CPD-053和CPD-060处理指定的温育时间。免疫印迹结果显示CPD-027、CPD-053和CPD-060快速降低TPM3-TRKA蛋白水平。

[4350] 实施例455.二价化合物降低KM12皮下异种移植物肿瘤中的TPM3-TRKA蛋白水平(图3)。

[4351] 将右侧带有KM12皮下异种移植物肿瘤的无胸腺裸鼠用10、20或50mg/kg的CPD-053、CPD-027或CPD-060腹膜内处理,如图3所示。药物施用后4小时,将动物处死,对均质异种移植物肿瘤块中的TPM3-TPKA进行免疫印迹。标签“a”或“b”代表同一异种移植物肿瘤的两个不同块。

[4352] 实施例456.二价化合物抑制KM12结直肠癌细胞的活力(图4中A-图4中B)。

[4353] 将接种在96孔板中的KM12细胞用500nM恩曲替尼或二价化合物(即CPD-010、CPD-053和CPD-057)处理,然后在3天内进行12点2倍连续稀释。CPD-010、CPD-053和CPD-057抑制KM12细胞的活力(图4中A)。表2中列出了所选化合物的$IC_{50}$值汇总。

[4354] 将KM12或H358细胞用1000nM的CPD-053处理,然后在3天内进行8点3倍连续稀释。CPD-053显著抑制KM12细胞的活力,但不抑制H358细胞的活力(图4中B)。

[4355] 实施例457.评估所选化合物对降低KM12结肠癌细胞中的TPM3-TRKA融合蛋白水平的作用(图5中A-图5中C)。

[4356] 将KM12细胞用DMSO或0.1nM、1nM或10nM的指定化合物处理16小时。免疫印迹数据显示,所有选择的化合物在1或10nM下显著降低TPM3-TRKA蛋白水平,而在0.1nM下的降解程度不同。

[4357] 实施例458.二价化合物浓度依赖性地降低KM12结肠癌细胞中的TPM3-TRKA融合蛋白水平(图6中A-图6中D)。

[4358] 将KM12细胞用DMSO或不同浓度下的指定化合物处理16小时。免疫印迹结果显示,TPM3-TRKA以浓度依赖性方式显著降解。

[4359] 实施例459.二价化合物浓度依赖性地降低过表达的TPM3-TRKA、AGBL4-TRKB和ETV6-TRKC融合蛋白水平(图7)。

[4360] 用慢病毒感染KM12细胞,该慢病毒定向表达TPM3-TRKA、AGBL4-TRKB或ETV6-TRKC融合物。将细胞用DMSO或一定剂量范围内的TR-123处理18小时。

[4361] 实施例460.二价化合物介导的TRKA降解依赖于与cereblon的相互作用(图8中A-图8中B)。

[4362] 将KM12或HEL细胞用一定剂量范围内的化合物TR-123或TR-123-阴性处理。由于化学修饰,后者失去了与cereblon(CRBN)的结合。数据显示,TR-123以浓度依赖性方式降低TRKA蛋白水平,而TR-123-阴性对TRKA蛋白水平没有影响或影响较小。

[4363] 实施例461.二价化合物减少的TRKA降解依赖于泛素-蛋白酶体系统(图9中A-图9中B)。

[4364] 将KM12或HEL细胞用单剂量的化合物TR-123或其与MG-132、硼替佐米、MLN4924或泊马度胺的组合处理。数据显示,TR-123减少的TRKA降解受到蛋白酶体抑制剂、MG-132或硼替佐米、cullin E3连接酶抑制剂、MLN4924或CRBN配体泊马度胺的阻碍。

[4365] 实施例462.二价化合物降低KM12皮下异种移植物肿瘤中的TPM3-TRKA蛋白水平(图10中A-图10中B)。

[4366] 将右侧带有KM12皮下异种移植物肿瘤的无胸腺裸鼠用指定剂量的二价化合物腹膜内或口服处理。药物施用后八小时,将动物处死,对均质异种移植物肿瘤样品中的TPM3-TPKA进行免疫印迹。

[4367] 实施例463.Tr-123的药代动力学(图11)。

[4368] 评估了化合物TR-123的单次20mg/kg腹膜内注射。在6个时间点(化合物施用后30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时和12小时)中的每个时间点报告的TR-123血浆浓度是3只试验动物的平均值。数据显示TR123在12小时内具有良好的血浆暴露。

[4369] 实施例464.二价化合物显示体内抗肿瘤活性(图12中A-图12中B)。

[4370] 将右侧带有KM12皮下异种移植物肿瘤的无胸腺裸鼠用媒介物或25mg/kg CPD-060腹膜内处理,每天一次(qd)、每天两次(bid)或每两天一次(q2d)。每两天评估肿瘤体积,并表示为长度×宽度×宽度/2。还测量实验小鼠的体重以评估化合物的毒性。

[4371] 实施例465.二价化合物浓度依赖性地降低KM12结肠癌细胞中的TPM3-TRKA融合蛋白水平(图13中A-图13中E)。

[4372] 将KM12细胞用DMSO或不同浓度下的指定化合物处理4小时。免疫印迹结果显示,TPM3-TRKA以浓度依赖性方式显著降解。

[4373] 实施例466.小鼠中TR-198的药代动力学(图14)。

[4374] 在小鼠中评估了单次2mg/kg静脉注射和20mg/kg口服管饲的TR-198。在6个时间点(通过静脉注射(IV)施用化合物后5分钟、30分钟、2小时、4小时、8小时和12小时,通过口服(p.o.)施用化合物后30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时和12小时)中的每个时间点报告的TR-198血浆浓度是3只试验动物的平均值。数据显示,TR-198在12小时内的口服生物利用度为约16%。

[4375] 实施例467.二价化合物显示体内抗肿瘤活性(图15中A-图15中B)。

[4376] 将右侧带有KM12皮下异种移植物肿瘤的无胸腺裸鼠用媒介物、10-20mg/kg TR-181或TR-198处理,通过口服管饲每天一次(qd)或每天两次(bid)。每两天评估肿瘤体积,并表示为长度×宽度×宽度/2。还测量实验小鼠的体重以评估化合物的毒性。数据显示TR-181和TR-198的显著体内抗肿瘤活性。

[4377] 实施例468.二价化合物在单碘代乙酸酯诱导的大鼠和豚鼠骨关节炎模型中表现出镇痛活性(图16中A-图16中B)。

[4378] 用单碘代乙酸酯注射在成年雄性动物的右膝诱导骨关节炎。一周后,将动物们用媒介物(Veh)、20mg/kg TR-181或作为阳性对照的100mg/kg布洛芬(Ibu)处理。使用电容式仪表将重量分布测定为受伤肢体所承担的重量百分比。布洛芬组的反应在药物施用后2小时测定。其他两组在处理后6小时进行测量。

[4379] 实施例469.二价化合物以浓度依赖性方式降低KM12细胞中的TPM3-TRKA蛋白水平(图17中A-图21中C)。

[4380] 将KM12细胞(包括结肠癌细胞系的癌症模型)用DMSO或不同浓度下的指定化合物处理4小时。免疫印迹结果显示多种化合物显著降低TPM3-TRKA蛋白水平。如数据所示,一些化合物比其他化合物更有效。

[4381] 实施例470.暴露于指定化合物8小时后,二价化合物下调SU-DHL-1细胞中的NPM-ALK蛋白水平(图22)。

[4382] 将SU-DHL-1细胞(包括间变性大细胞淋巴瘤细胞系的癌症模型)用DMSO或不同浓度下的指定化合物处理4小时。免疫印迹结果显示多种化合物显著降低NPM-ALK蛋白水平。

[4383] 实施例471.施用单剂量的二价化合物后,异种移植物肿瘤中靶蛋白的血浆暴露和降解(图23中A-图23中B)。

[4384] 雄性ICR小鼠经单剂量口服10mg/kg或静脉注射1mg/kg后测定TR-231和TR-275的血浆浓度(图23中A)。在化合物施用后的指定不同时间点检测TR-231或TR-275的血浆浓度。报告值为3只试验动物的平均值。数据显示TR-231具有约48%的口服生物利用度并且TR-275具有约27%的口服生物学利用度。

[4385] 将右侧带有KM12皮下异种移植物肿瘤的无胸腺裸鼠用10、20或40mg/kg剂量的TR-231和TR-275口服处理。在6、16和24小时后,将动物处死,在均质异种移植物肿瘤样品中进行TPM3-TPKA的免疫印迹,其结果如图23中B所示。

[4386] 实施例472.二价化合物减少KM12异种移植物肿瘤的生长(图24中A-图24中B)。

[4387] 将带有KM12异种移植物肿瘤的小鼠用媒介物、TR-231或TR-275以40mg/kg口服处理,每天两次,持续14天。每两天测量肿瘤大小,并表示为体积=(长×宽×宽)/2。本文包括的这些和其他数据表明本文所述的化合物可用于治疗癌症如结肠癌。例如,本文所述的化合物可用于减少肿瘤体积或限制肿瘤生长。

[4388] 实施例473.异双功能化合物降低KM12结肠癌细胞中的TPM3-TRKA融合蛋白水平(图25A-25C)。

[4389] 将KM12细胞用10nM或100nM的异双功能化合物或其相应的对照化合物处理16小时。免疫印迹结果显示多种异双功能化合物即使在10nM下仍显著降低TPM3-TRKA蛋白水平。

[4390] 实施例474.异双功能化合物降低HEL红白血病细胞中的野生型TRKA蛋白水平(图26)。

[4391] 将HEL细胞用10nM或100nM的异双功能化合物处理16小时。免疫印迹结果显示一些异双功能化合物显著降低TRKA蛋白水平。

[4392] 实施例475.异双功能化合物抑制KM12结直肠癌细胞的活力(图27A-27C)。

[4393] 将接种在96孔板中的KM12细胞用异双功能化合物处理,然后在3天内进行11点3倍连续稀释。所选化合物抑制KM12细胞的活力(图27A-27C)。表3中列出了所选化合物的$IC_{50}$值汇总。

[4394] 实施例476.异双功能化合物降低细胞系中的TPM3-TRKA融合蛋白水平(图28A-28B)。

[4395] 将KM12细胞用在0.4-30nM的异双功能化合物或其相应的对照化合物处理8-16小时。免疫印迹结果显示多种异双功能化合物即使在0.4nM下仍显著降低TPM3-TRKA蛋白水平。TR-342在较低浓度下比TR-342更有效地降解TRKA。TR-343在较低浓度下比TR-344更有效地降解TRKA。

[4396] 实施例477.临床试验。

[4397] 本文所述的化合物将在人体临床研究中进行测试,以确定其在人体中降解TRK蛋白(例如,TRKA和/或TRKC)的功效。将基于TRK结合数据、TRK激酶活性抑制数据、TRK蛋白降解数据、细胞抗增殖数据和/或本文所述的其他实验来选择化合物。例如,体外或体内结合TRKA或降解TRKA的异双功能化合物将在人类中进行类似效果的测试。同样,体内或体外抑制细胞的异双功能化合物将在患有类似癌症的人类中进行测试。在一些实施方案中,本文所述的化合物对人类癌症有效。

[4398] 材料和方法:

[4399] 一般化学方法:

[4400] 所有化学品和试剂均从商业供应商购买,并且无需进一步纯化即可使用。使用Shimadzu LC-MS2020系统采集所有化合物的LCMS波谱,该系统包括带脱气器(DGU-20A3)的泵(LC-20AD)、自动进样器(SIL-20AHT)、柱烘箱(CTO-20A)(除非另有说明,设置为40℃)、光电二极管阵列(PDA)(SPD-M20A)检测器、蒸发光散射(ELSD)(Alltech3300ELSD)检测器。色

谱法在Shimadzu SunFire C18(5μm 50*4.6mm)上进行,其中含有0.1%甲酸的水作为溶剂A并且含有0.1%甲酸的乙腈作为溶剂B,流速为2.0ml/min。将来自柱的流分离至MS波谱仪。MS检测器配置有电喷雾电离源。氮气用作雾化器气体。使用Labsolution数据系统进行数据采集。质子核磁共振($^1$H-NMR)谱在Bruker AvanceIII400波谱仪上记录。化学位移以百万分率(ppm)表示,并报告为δ值(化学位移δ)。耦合常数以赫兹为单位报告(J值,Hz;积分和分裂模式:其中s=单重态,d=双重态,t=三重态,q=四重态,brs=宽单重态、m=多重)。在Agilent Prep 1260系列上进行制备型HPLC,UV检测器设置为254nm或220nm。在室温下将样品注入Phenomenex Luna 75x 30mm,5μm,C18柱。流速为40ml/min。使用在$H_2O$(含0.1%TFA)(B)中的10%(或50%)MeOH(A)至100%MeOH(B)的线性梯度。使用上述LCMS方法显示所有化合物具有>90%纯度。

[4401] 质粒

[4402] 将人TPM3-TRKA、AGBL4-TRKB和ETV6-TRKC融合基因的编码序列构建到pLVX-EF1α-mCherry-C1慢病毒载体中。

[4403] 细胞培养

[4404] 将KM12、H358、HEL、SU-DHL-1和其他细胞在37℃和5% $CO_2$下在补充有10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中培养。使用短串联重复(STR)测定验证细胞。支原体检测结果为阴性。通过慢病毒转导建立稳定的细胞系,进行选择并在含有1μg/mL嘌呤霉素的培养基中维持(Beyotime Biotechnology)。

[4405] 抗体和试剂

[4406] 兔抗TRK抗体(92991S)、磷光体ERK抗体(4370S)和黏着斑蛋白抗体(18799S)购自Cell Signaling Technology。HRP缀合的抗GAPDH抗体、抗β-肌动蛋白抗体和抗α-微管蛋白抗体购自GNI。培养基和其他细胞培养试剂购自Thermo Fisher。CellTiter Glo测定试剂盒购自Promega。

[4407] 免疫印迹

[4408] 将培养的细胞用冷PBS洗涤一次,并在补充蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的冷RIPA缓冲液中裂解(Beyotime Biotechnology)。然后将溶液在4℃下温育30分钟,轻轻搅拌以完全裂解细胞。对于肿瘤组织,将肿瘤切成小块,使用机械均质器用冷RIPA缓冲液研磨,并在4℃下裂解1小时。将细胞裂解物在4℃下以13000rpm离心10分钟,并丢弃颗粒。裂解物中的总蛋白浓度通过BCA测定法测定(Beyotime Biotechnology)。将细胞裂解物与Laemmli加载缓冲液混合至1倍,并在99℃下加热5分钟。将蛋白质在SDS-PAGE上拆分并通过化学发光可视化。图像由ChemiDoc MP成像系统(Bio-Rad)拍摄。使用Bio-Rad提供的软件定量蛋白质条带。

[4409] 细胞活力测定

[4410] 将细胞以每孔5000个细胞的密度接种在96孔测定板中并用试验化合物处理,然后进行12点2倍连续稀释或8点3倍稀释或11点3倍连续稀释。三天后,根据制造商的说明,使用CellTiter Glo测定试剂盒(Promega)测定细胞活力。按照非线性回归(最小二乘法拟合)方法,使用GraphPad Prism软件测定剂量-反应曲线并计算$IC_{50}$值。

[4411] 表2和表3列出了所选化合物对KM12细胞活力($IC_{50}$值)和KM12细胞中的TMP3-TRKA降解(在10nM下的降解百分比)的活性。

[4412] 表2.

| 化合物ID | $IC_{50}$ (nM) | 降解（在10 nM下） |
|---|---|---|
| CPD-001 | >1000 | - |
| CPD-002 | >1000 | - |
| CPD-003 | >1000 | - |
| CPD-004 | 176 | - |
| CPD-005 | >1000 | - |
| CPD-006 | 500 | - |
| CPD-007 | >1000 | - |
| CPD-008 | >1000 | - |
| CPD-009 | 35 | ++ |
| CPD-010 | 30 | ++ |
| CPD-011 | >1000 | - |
| CPD-012 | >1000 | - |
| CPD-013 | 10.2 | +++ |
| CPD-014 | 7.9 | +++ |
| CPD-015 | 14.9 | +++ |
| CPD-016 | 150 | - |
| CPD-017 | 145 | + |
| CPD-018 | 258 | - |
| CPD-019 | 500 | - |
| CPD-020 | 200 | - |
| CPD-021 | 27.4 | +++ |
| CPD-022 | 100 | ++ |
| CPD-023 | 14.9 | +++ |
| CPD-024 | 10 | +++ |
| CPD-025 | 16.7 | +++ |
| CPD-026 | 82.3 | ++ |
| CPD-027 | 4.9 | +++ |
| CPD-028 | 4.3 | +++ |
| CPD-029 | 74 | ++ |
| CPD-030 | 20.5 | +++ |
| CPD-031 | 68.5 | +++ |
| CPD-032 | 5.4 | +++ |
| CPD-033 | 100 | +++ |
| CPD-034 | 300 | + |
| CPD-035 | 300 | + |

[4413]

| 化合物ID | $IC_{50}$ (nM) | 降解（在10 nM下） |
|---|---|---|
| TR-196 | 3.1 | ++ |
| TR-197 | 67.1 | N/A |
| TR-198 | 5.5 | +++ |
| TR-199 | 39.8 | N/A |
| TR-200 | 100.6 | N/A |
| TR-201 | >500 | N/A |
| TR-202 | 4.3 | ++ |
| TR-203 | 3.7 | ++ |
| TR-204 | 10.6 | +++ |
| TR-205 | 122 | N/A |
| TR-206 | 15.8 | N/A |
| TR-207 | 31.3 | N/A |
| TR-208 | 7 | ++ |
| TR-209 | >500 | N/A |
| TR-210 | 14 | ++ |
| TR-211 | 2 | +++ |
| TR-212 | 15.8 | N/A |
| TR-213 | 22.7 | N/A |
| TR-214 | 2.7 | + |
| TR-215 | >500 | - |
| TR-216 | 3.6 | +++ |
| TR-217 | 4 | +++ |
| TR-218 | 15.3 | ++ |
| TR-219 | 44.9 | ++ |
| TR-220 | 5.5 | +++ |
| TR-221 | 7.8 | +++ |
| TR-222 | >500 | - |
| TR-223 | 11.3 | ++ |
| TR-224 | 8.7 | +++ |
| TR-225 | 8.4 | +++ |
| TR-226 | 13.8 | +++ |
| TR-227 | 23.6 | ++ |
| TR-228 | 56.3 | ++ |
| TR-229 | 50.8 | ++ |
| TR-230 | >500 | - |

[4414]

| | | |
|---|---|---|
| CPD-036 | 300 | - |
| CPD-037 | 150 | ++ |
| CPD-038 | 359 | - |
| CPD-039 | 222 | + |
| CPD-040 | 600 | - |
| CPD-041 | 400 | + |
| CPD-042 | >1000 | - |
| CPD-043 | >1000 | - |
| CPD-044 | 73 | ++ |
| CPD-045 | >1000 | ++ |
| CPD-046 | 700 | ++ |
| CPD-047 | 94 | +++ |
| CPD-048 | >1000 | + |
| CPD-049 | 73 | +++ |
| CPD-050 | 28 | +++ |
| CPD-051 | 11 | +++ |
| CPD-052 | 60 | +++ |
| CPD-053 | 1.5 | +++ |
| CPD-054 | 13 | +++ |
| CPD-055 | 13 | +++ |
| CPD-056 | 12 | +++ |
| CPD-057 | 6.4 | +++ |
| CPD-058 | >1000 | + |
| CPD-059 | 6 | +++ |
| CPD-060 | 6 | +++ |
| CPD-061 | >1000 | + |
| CPD-062 | 29 | +++ |
| CPD-063 | >1000 | - |
| CPD-064 | 14.9 | +++ |
| CPD-065 | 72.6 | +++ |
| TR-102 | 44.4 | N/A |
| TR-103 | 13.5 | N/A |
| TR-104 | 8.1 | +++ |
| TR-105 | 10.1 | +++ |
| TR-106 | 3.8 | ++ |
| TR-107 | 8.4 | +++ |
| TR-108 | 4.0 | +++ |
| TR-109 | 3.6 | +++ |
| TR-110 | 35.9 | N/A |
| TR-111 | 19.7 | N/A |

| | | |
|---|---|---|
| TR-231 | 3 | +++ |
| TR-232 | 2.6 | +++ |
| TR-233 | 5 | +++ |
| TR-234 | 284 | - |
| TR-235 | 3.3 | ++ |
| TR-236 | 99.25 | + |
| TR-237 | 137.8 | +++ |
| TR-238 | 16.22 | +++ |
| TR-239 | 45.94 | +++ |
| TR-240 | 16.05 | +++ |
| TR-241 | 6.1 | +++ |
| TR-242 | >500 | - |
| TR-243 | >500 | - |
| TR-244 | 297.9 | + |
| TR-245 | >500 | + |
| TR-246 | 100.7 | +++ |
| TR-247 | 8.2 | +++ |
| TR-248 | 27.4 | +++ |
| TR-249 | 15.1 | +++ |
| TR-250 | 16.1 | +++ |
| TR-251 | 46.5 | +++ |
| TR-252 | 47.6 | +++ |
| TR-253 | 6.9 | +++ |
| TR-254 | 20.3 | +++ |
| TR-255 | 14.4 | +++ |
| TR-256 | 46.9 | ++ |
| TR-257 | >500 | - |
| TR-258 | 10.4 | +++ |
| TR-259 | 5.3 | +++ |
| TR-260 | 26.4 | +++ |
| TR-261 | 365.6 | ++ |
| TR-262 | 81 | +++ |
| TR-263 | 19.2 | ++ |
| TR-264 | 9.9 | +++ |
| TR-265 | 13.3 | +++ |
| TR-266 | 7.2 | +++ |
| TR-267 | 11.7 | +++ |
| TR-268 | 6.2 | +++ |
| TR-269 | 44.6 | + |
| TR-270 | 10.3 | +++ |

[4415]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| TR-113 | 1.3 | +++ | TR-271 | 22 | +++ |
| TR-114 | 16.9 | N/A | TR-272 | 20.1 | ++ |
| TR-115 | 0.9 | +++ | TR-273 | 41.1 | +++ |
| TR-116 | 2.0 | +++ | TR-274 | 439.8 | - |
| TR-117 | 4.3 | +++ | TR-275 | 8.9 | ++ |
| TR-118 | 6.3 | +++ | TR-276 | 9.9 | +++ |
| TR-119 | 1.6 | +++ | TR-277 | >500 | - |
| TR-120 | 10.0 | +++ | TR-278 | 34.7 | ++ |
| TR-121 | 2.1 | +++ | TR-279 | 19 | +++ |
| TR-122 | 2.7 | +++ | TR-280 | 4.3 | +++ |
| TR-123 | 1.7 | +++ | TR-281 | 17.4 | +++ |
| TR-124 | 2.8 | +++ | TR-282 | 6.3 | +++ |
| TR-125 | 2.8 | +++ | TR-283 | 54 | +++ |
| TR-126 | 12.5 | N/A | TR-284 | 5 | +++ |
| TR-127 | 2.7 | +++ | TR-285 | 9.7 | +++ |
| TR-128 | 3.3 | +++ | TR-286 | 7.8 | +++ |
| TR-129 | 4.4 | +++ | TR-287 | 19.3 | +++ |
| TR-130 | 0.9 | +++ | TR-288 | 9.2 | +++ |
| TR-131 | 2.7 | +++ | TR-289 | 3.8 | +++ |
| TR-132 | 4.4 | +++ | TR-290 | 11.2 | +++ |
| TR-133 | 22.8 | N/A | TR-291 | 446 | - |
| TR-134 | 5.6 | +++ | TR-292 | 8.2 | +++ |
| TR-135 | 0.9 | +++ | TR-293 | 9.5 | +++ |
| TR-136 | 23.6 | N/A | TR-294 | 12.5 | +++ |
| TR-137 | 2.5 | +++ | TR-295 | 30 | ++ |
| TR-138 | 31.1 | N/A | TR-296 | 22 | ++ |
| TR-139 | 27.1 | N/A | TR-297 | 39 | ++ |
| TR-140 | 1.6 | +++ | TR-298 | 30 | +++ |
| TR-141 | 2.6 | +++ | TR-299 | 23 | +++ |
| TR-142 | 3.4 | +++ | TR-300 | 53 | ++ |
| TR-143 | 5.6 | +++ | TR-301 | 16 | +++ |
| TR-144 | 2.2 | +++ | TR-302 | 1.7 | +++ |
| TR-145 | 3.1 | +++ | TR-303 | 8.4 | +++ |
| TR-146 | 4.2 | +++ | TR-304 | 1.5 | +++ |
| TR-147 | 6.4 | +++ | TR-305 | 2.5 | +++ |
| TR-148 | 23.2 | N/A | TR-306 | 4 | +++ |
| TR-149 | 4.6 | +++ | TR-307 | 12.7 | - |
| TR-150 | 16.6 | +++ | TR-308 | 11.8 | +++ |
| TR-151 | 3.1 | +++ | TR-309 | 4.3 | ++ |
| TR-152 | 3.1 | +++ | TR-310 | 12.5 | - |

[4416]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| TR-153 | 6.3 | +++ | TR-311 | 14.8 | - |
| TR-154 | 20.8 | N/A | TR-312 | 107 | - |
| TR-155 | 2.9 | +++ | TR-313 | 13.8 | - |
| TR-156 | 3.3 | +++ | TR-314 | 213 | ++ |
| TR-157 | 8.3 | +++ | TR-315 | 4.5 | +++ |
| TR-158 | 6.4 | +++ | TR-316 | 2.3 | +++ |
| TR-159 | 30.4 | N/A | TR-317 | 5 | +++ |
| TR-160 | 4.8 | +++ | TR-318 | 2.4 | +++ |
| TR-161 | 4.7 | +++ | TR-319 | 5.7 | +++ |
| TR-162 | 4.1 | +++ | TR-320 | 1.4 | +++ |
| TR-163 | 6.3 | +++ | TR-321 | 2.3 | +++ |
| TR-164 | 7.8 | +++ | TR-322 | 168 | + |
| TR-165 | 3.5 | +++ | TR-323 | 31 | +++ |
| TR-166 | 4.4 | +++ | TR-324 | 1.3 | +++ |
| TR-167 | 3.3 | +++ | TR-325 | 13 | +++ |
| TR-168 | 2.9 | +++ | TR-326 | 14 | ++ |
| TR-169 | 1.6 | +++ | TR-327 | 13.3 | ++ |
| TR-170 | 15.1 | N/A | TR-328 | 35.9 | +++ |
| TR-171 | 5.2 | +++ | TR-329 | >500 | - |
| TR-172 | 2 | +++ | TR-330 | 28.5 | +++ |
| TR-173 | 8.9 | +++ | TR-331 | 1.6 | +++ |
| TR-174 | 18.7 | N/A | TR-332 | 1.7 | +++ |
| TR-175 | 40.8 | N/A | TR-333 | 10.5 | ++ |
| TR-176 | 18 | +++ | TR-334 | 24.6 | ++ |
| TR-177 | 1.9 | +++ | TR-335 | 8.3 | ++ |
| TR-178 | 67.7 | N/A | TR-336 | 3.2 | +++ |
| TR-179 | 23.4 | N/A | TR-337 | 5.5 | +++ |
| TR-180 | 33.8 | N/A | TR-338 | 1.3 | +++ |
| TR-181 | 2.9 | +++ | TR-339 | 8.1 | +++ |
| TR-182 | 16 | +++ | TR-340 | 7.5 | +++ |
| TR-183 | 129 | N/A | TR-341 | 3 | +++ |
| TR-184 | 9.3 | +++ | TR-342 | 3 | +++ |
| TR-185 | 17.1 | N/A | TR-343 | 9 | +++ |
| TR-186 | 5.8 | +++ | TR-344 | 9 | +++ |
| TR-187 | 18.6 | N/A | | | |
| TR-188 | 16.8 | +++ | | | |
| TR-189 | 2.5 | +++ | | | |
| TR-190 | 8.7 | +++ | | | |
| TR-191 | 5.4 | +++ | | | |
| TR-192 | 103.0 | N/A | | | |

[4417]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| TR-193 | 1103.0 | N/A | | | |
| TR-194 | 7.4 | ++ | | | |
| TR-195 | 23.6 | N/A | | | |

[4418] 如图4中A所述测定每种化合物的$IC_{50}$值,并使用GraphPad Prism5.0软件计算。每种化合物的降解百分比如以下分类所指示:N/A:数据不可用;-:无降解;+:降解小于50%;++:降解大于或等于50%但小于80%;+++:降解大于或等于80%。

[4419] 表3.

[4420]

| 化合物ID | $IC_{50}$ (nM) | 降解(在10 nM下) | 化合物ID | $IC_{50}$ (nM) | 降解(在10 nM下) |
|---|---|---|---|---|---|
| CPD-460 | 32 | - | CPD-490 | 2796.0 | N/A |
| CPD-461 | >1000 | N/A | CPD-491 | 3701.0 | N/A |
| CPD-462 | >1000 | N/A | CPD-492 | 178.0 | N/A |
| CPD-463 | 443 | N/A | CPD-493 | 46.0 | ++ |
| CPD-464 | 87 | - | CPD-494 | >10000 | N/A |
| CPD-465 | 2018 | N/A | CPD-495 | >10000 | N/A |
| CPD-466 | 253 | N/A | CPD-496 | 8764.0 | N/A |
| CPD-467 | 343 | N/A | CPD-497 | >10000 | N/A |
| CPD-468 | >1000 | N/A | CPD-498 | 36.5 | ++ |
| CPD-469 | >1000 | N/A | CPD-499 | 11.3 | +++ |
| CPD-470 | 21 | +++ | CPD-500 | 13.2 | +++ |
| CPD-471 | 19 | +++ | CPD-501 | 13.2 | +++ |
| CPD-472 | 37 | +++ | CPD-502 | 682.4 | - |
| CPD-473 | 24 | +++ | CPD-503 | 503.5 | - |
| CPD-474 | 18 | +++ | CPD-504 | 333.9 | - |
| CPD-475 | 17 | +++ | CPD-505 | 195.2 | - |
| CPD-476 | 22.4 | +++ | CPD-506 | 204.1 | N/A |
| CPD-477 | 51.7 | ++ | CPD-507 | 1520 | N/A |
| CPD-478 | 28.0 | +++ | CPD-508 | 2095 | N/A |
| CPD-479 | 132.0 | ++ | CPD-509 | 53.1 | - |
| CPD-480 | 22.0 | +++ | CPD-510 | 58.8 | + |
| CPD-481 | 17.0 | +++ | CPD-511 | 85.8 | + |
| CPD-482 | 4.7 | +++ | CPD-512 | 307.2 | N/A |
| CPD-483 | 5.5 | +++ | CPD-513 | 260.8 | N/A |

[4421]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| CPD-484 | 42.0 | +++ | CPD-514 | 174 | N/A |
| CPD-485 | 94.0 | ++ | CPD-515 | 343.2 | N/A |
| CPD-486 | 230.0 | N/A | CPD-516 | 473.2 | N/A |
| CPD-487 | 121.0 | ++ | | | |
| CPD-488 | 147.0 | N/A | | | |
| CPD-489 | 141.0 | N/A | | | |

[4422] 如图27A-27C所述测定每种化合物的$IC_{50}$值,并使用GraphPad Prism 5.0软件计算。每种化合物的降解百分比如以下分类所指示:N/A:数据不可用;-:无降解;+:降解小于50%;++:降解大于或等于50%但小于80%;+++:降解大于或等于80%。

[4423] 肿瘤异种移植物研究

[4424] 在由Cullgen机构动物护理和使用委员会(IACUC)批准的方案下进行所有动物实验。无胸腺裸鼠(雄性,5周龄)接受在右侧部位皮下接种的500万KM12细胞。对于药效学研究,当肿瘤大小为约500$mm^3$时,对动物进行处理。对于肿瘤生长测定,当肿瘤大于100$mm^3$时,对动物进行处理。肿瘤体积计算为(长×宽×宽)/2。如图所示,用媒介物或二价化合物腹腔内或口服处理荷瘤小鼠。对于肿瘤生长测定,每2天测量小鼠的肿瘤大小和体重。对于药效学研究,在单剂量药物施用后测定异种移植物肿瘤中TPM3-TPKA的水平。在药物施用后的指定小时,处死选择的小鼠,切除肿瘤。如示出的,将小块肿瘤均质化,用于TPM3-TPKA和其他蛋白质的免疫印迹。

[4425] 小鼠药代动力学(PK)研究

[4426] 使用Sai Life Sciences的雄性瑞士白化小鼠或使用Cullgen的雄性ICR小鼠进行标准PK研究。测定TR-123(10mg/kg,腹膜内注射)、TR-198(20mg/kg,口服管饲,或2mg/kg,静脉注射)、TR-231和TR-275(10mg/kg,口服管饲,或1mg/kg,静脉注射)的血浆暴露。在指定时间点报告血浆浓度为来自三只实验动物的平均值。误差棒表示标准偏差。

[4427] 单碘乙酸盐(MIA)诱发的疼痛模型

[4428] 在这些实验中使用成年雄性Sprague Dawley大鼠或豚鼠。在MIA注射前,使用失能测试仪(Yuyan Instruments,中国上海)确定后肢体重分布的基线。体重分布用以下公式表示:

[4429] 右爪上的重量(g)÷(左+右)爪上的重量×100

[4430] 第二天,将2mg MIA在50μl PBS中的溶液注射到实验大鼠的右膝中。对于豚鼠,使用3mg MIA。注射MIA一周后,测量后肢体重分布以验证症状。治疗前,将动物随机分为2组或3组(n=7),每组用媒介物、100mg/kg布洛芬(肌肉内)或20mg/kg TR-181(腹膜内)处理。随后根据两个后肢之间体重分布的变化来确定对化合物的反应。

[4431] Aguilar,A.,Lu,J.,Liu,L.,Du,D.,Bernard,D.,McEachern,D.,Przybranowski,S.,Li,X.,Luo,R.,Wen,B.,et al.(2017).Discovery of

[4432] 4-((3'R,4'S,5'R)-6"-Chloro-4'-(3-chloro-2-fluorophenyl)-1'-ethyl-2"-oxodispiro[cyclohexane-1,2'-pyrroli dine-3',3"-indoline]-5'-carboxamido)bicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylic Acid(AA-115/APG-115):APotent and Orally Active Murine Double Minute 2(MDM2)Inhibitor in Clinical Development.J Med Chem 60,2819-2839.

[4433] Amatu,A.,Sartore-Bianchi,A.,and Siena,S.(2016).NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types.ESMO Open 1,e000023.

[4434] Bailey,J.J.,Schirrmacher,R.,Farrell,K.,and Bernard-Gauthier,V.(2017a).Tropomyosin receptor kinase inhibitors:an updated patent review for 2010-2016-Part I.Expert Opin Ther Pat 27,733-751.

[4435] Bailey,J.J.,Schirrmacher,R.,Farrell,K.,and Bernard-Gauthier,V.(2017b).Tropomyosin receptor kinase inhibitors:an updated patent review for 2010-2016-Part II.Expert Opin Ther Pat 27,831-849.

[4436] Blake,J.,Kolakowski,G.R.,Tuch,B.,Ebata,K.,Brandhuber,B.,Winski,S.,Bouhana,K.,Nanda,N.,Wu,W.I.,Parker,A.,et al.(2016).The development of LOXO-195,a second generation TRK kinase inhibitor that overcomes acquired resistance to 1st generation inhibitors observed in patients with TRK-fusion cancers.Eur J Cancer 69,S144-S145.

[4437] Bondeson,D.P.,Mares,A.,Smith,I.E.,Ko,E.,Campos,S.,Miah,A.H.,Mulholland,K.E.,Routly,N.,Buckley,D.L.,Gustafson,J.L.,et al.(2015).Catalytic in vivo protein knockdown by small-molecule PROTACs.Nat Chem Biol 11,611-617.

[4438] Brasca,M.G.,Amboldi,N.,Ballinari,D.,Cameron,A.,Casale,E.,Cervi,G.,Colombo,M.,Colotta,F.,Croci,V.,D'Alessio,R.,et al.(2009).Identification of N,1,4,4-tetramethyl-8-{[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-4,5-dihydro-1H-py razolo[4,3-h]quinazoline-3-carboxamide(PHA-848125),a potent,orally available cyclin dependent kinase inhibitor.J Med Chem 52,5152-5163.

[4439] Buckley,D.L.,and Crews,C.M.(2014).Small-molecule control of intracellular protein levelsthrough modulation of the ubiquitin proteasome system.Angew Chem Int Ed Engl 53,2312-2330.

[4440] Buckley,D.L.,Gustafson,J.L.,Van Molle,I.,Roth,A.G.,Tae,H.S.,Gareiss,P.C.,Jorgensen,W.L.,Ciulli,A.,and Crews,C.M.(2012a).Small-molecule inhibitors of the interaction between the E3 ligase VHL and HIF1alpha.Angew Chem Int Ed Engl 51,11463-11467.

[4441] Buckley,D.L.,Raina,K.,Darricarrere,N.,Hines,J.,Gustafson,J.L.,Smith,I.E.,Miah,A.H.,Harling,J.D.,and Crews,C.M.(2015).HaloPROTACS:Use of Small Molecule PROTACs to Induce Degradation of HaloTag Fusion Proteins.ACS Chem Biol 10,1831-1837.

[4442] Buckley,D.L.,Van Molle,I.,Gareiss,P.C.,Tae,H.S.,Michel,J.,Noblin,D.J.,Jorgensen,W.L.,Ciulli,A.,and Crews,C.M.(2012b).Targeting the von Hippel-Lindau E3 ubiquitin ligase using small molecules to disrupt the VHL/HIF-1alpha interaction.J Am Chem Soc 134,4465-4468.

[4443] Chamberlain,P.P.,Lopez-Girona,A.,Miller,K.,Carmel,G.,Pagarigan,B.,Chie-Leon,B.,Rychak,E.,Corral,L.G.,Ren,Y.J.,Wang,M.,et al.(2014).Structure of

the human Cereblon-DDB1-lenalidomide complex reveals basis for responsiveness to thalidomide analogs.Nat Struct Mol Biol 21,803-809.

[4444] Choi,H.S.,Rucker,P.V.,Wang,Z.,Fan,Y.,Albaugh,P.,Chopiuk,G.,Gessier,F.,Sun,F.,Adrian,F.,Liu,G.,et al.(2015).(R)-2-Phenylpyrrolidine Substituted Imidazopyridazines:A New Class of Potent and Selective Pan-TRK Inhibitors.ACS Med Chem Lett 6,562-567.

[4445] Chong,C.R.,Bahcall,M.,Capelletti,M.,Kosaka,T.,Ercan,D.,Sim,T.,Sholl,L.M.,Nishino,M.,Johnson,B.E.,Gray,N.S.,et al.(2017).Identification of Existing Drugs That Effectively Target NTRK1 and ROS1 Rearrangements in Lung Cancer.Clin Cancer Res 23,204-213.

[4446] Cranston,A.,Stocken,D.D.,Stamp,E.,Roblin,D.,Hamlin,J.,Langtry,J.,Plummer,R.,Ashworth,A.,Burn,J.,and Rajan,N.(2017).Tropomyosin Receptor Antagonism in Cylindromatosis(TRAC),an early phase trial of a topical tropomyosin kinase inhibitor as a treatment for inherited CYLD defective skin tumours:study protocol for a randomised controlled trial.Trials 18,111.

[4447] Cui,J.J.,Zhai,D.,Deng,W.,Rogers,E.,Huang,Z.,Whitten,J.,and Li,Y.(2016).TPX-0005,anovel ALK/ROS1/TRK inhibitor,effectively inhibited a broad spectrum of mutations including solvent front ALK G1202R,ROS1 G2032R and TRKA G595R mutants.Eur J Cancer 69,S32.

[4448] Davies,T.G.,Wixted,W.E.,Coyle,J.E.,Griffiths-Jones,C.,Hearn,K.,McMenamin,R.,Norton,D.,Rich,S.J.,Richardson,C.,Saxty,G.,et al.(2016).Monoacidic Inhibitors of the Kelch-like ECH-Associated Protein 1:Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2(KEAP1:NRF2)Protein-Protein Interaction with High Cell Potency Identified by Fragment-Based Discovery.J Med Chem 59,3991-4006.

[4449] Denk,F.,Bennett,D.L.,and McMahon,S.B.(2017).Nerve Growth Factor and Pain Mechanisms.Annual review of neuroscience 40,307-325.

[4450] Drilon,A.,Laetsch,T.W.,Kummar,S.,DuBois,S.G.,Lassen,U.N.,Demetri,G.D.,Nathenson,M.,Doebele,R.C.,Farago,A.F.,Pappo,A.S.,et al.(2018).Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children.N Engl J Med 378,731-739.

[4451] Drilon,A.,Siena,S.,Ou,S.I.,Patel,M.,Ahn,M.J.,Lee,J.,Bauer,T.M.,Farago,A.F.,Wheler,J.J.,Liu,S.V.,et al.(2017).Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK,ROS1,and ALKInhibitor Entrectinib:Combined Results from Two Phase I Trials(ALKA-372-001 and STARTRK-1).Cancer discovery 7,400-409.

[4452] E.Wakeling,A.(1995).Use of pure antioestrogens to elucidate the mode of action of oestrogens.Biochem Pharmacol 49,1545-1549.

[4453] Fischer,E.S.,Bohm,K.,Lydeard,J.R.,Yang,H.,Stadler,M.B.,Cavadini,S.,

Nagel,J.,Serluca,F.,Acker,V.,Lingaraju,G.M.,et al.(2014).Structure of the DDB1-CRBN E3 ubiquitin ligase in complex with thalidomide.Nature 512,49-53.

[4454] Fujiwara,Y.,Takeda,M.,Yamamoto,N.,Nakagawa,K.,Nosaki,K.,Toyozawa,R.,Abe,C.,Shiga,R.,Nakamaru,K.,and Seto,T.(2018).Safety and pharmacokinetics of DS-6051b in Japanese patients with non-small cell lung cancer harboring ROS1 fusions:a phase I study.Oncotarget 9,23729-23737.

[4455] Fuse,M.J.,Okada,K.,Oh-Hara,T.,Ogura,H.,Fujita,N.,and Katayama,R.(2017).Mechanisms of Resistance to NTRK Inhibitors and Therapeutic Strategies in NTRK1-Rearranged Cancers.Mol Cancer Ther 16,2130-2143.

[4456] Galdeano,C.,Gadd,M.S.,Soares,P.,Scaffidi,S.,Van Molle,I.,Birced,I.,Hewitt,S.,Dias,D.M.,and Ciulli,A.(2014).Structure-guided design and optimization of small molecules targeting theprotein-protein interaction between the von Hippel-Lindau(VHL)E3 ubiquitin ligase and the hypoxia inducible factor(HIF)alpha subunit with in vitro nanomolar affinities.J Med Chem 57,8657-8663.

[4457] Hiroyuki Suda,Tomohisa Takita,Takaaki Aoyagi,and Umezawa,H.(1976).The structure of bestatin.

[4458] The Journal of Antibiotic 20,100-101.

[4459] Ito,T.,Ando,H.,Suzuki,T.,Ogura,T.,Hotta,K.,Imamura,Y.,Yamaguchi,Y.,and Handa,H.(2010).Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity.Science 327,1345-1350.

[4460] Khotskaya,Y.B.,Holla,V.R.,Farago,A.F.,Mills Shaw,K.R.,Meric-Bernstam,F.,and Hong,D.S.(2017).Targeting TRK family proteins in cancer.Pharmacol Ther 173,58-66.

[4461] Lai,A.C.,Toure,M.,Hellerschmied,D.,Salami,J.,Jaime-Figueroa,S.,Ko,E.,Hines,J.,and Crews,C.M.(2016).Modular PROTAC Design for the Degradation of Oncogenic BCR-ABL.Angew Chem Int Ed Engl 55,807-810.

[4462] Li,Z.,Zhang,Y.,Tong,Y.,Tong,J.,and Thiele,C.J.(2015).Trk inhibitor attenuates the BDNF/TrkB-induced protection of neuroblastoma cells from etoposide in vitro and in vivo.Cancer Biol Ther 16,477-483.

[4463] Lu,J.,Qian,Y.,Altieri,M.,Dong,H.,Wang,J.,Raina,K.,Hines,J.,Winkler,J.D.,Crew,A.P.,Coleman,K.,et al.(2015).Hijacking the E3 Ubiquitin Ligase Cereblon to Efficiently Target BRD4.Chemistry&biology 22,755-763.

[4464] Maniaci,C.,Hughes,S.J.,Testa,A.,Chen,W.,Lamont,D.J.,Rocha,S.,Alessi,D.R.,Romeo,R.,and Ciulli,A.(2017).Homo-PROTACs:bivalent small-molecule dimerizers of the VHL E3 ubiquitin ligase to induce self-degradation.Nat Commun 8,830.

[4465] Menichincheri,M.,Ardini,E.,Magnaghi,P.,Avanzi,N.,Banfi,P.,Bossi,R.,Buffa,L.,Canevari,G.,Ceriani,L.,Colombo,M.,et al.(2016).Discovery of

Entrectinib:A New 3-Aminoindazole As a Potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK),c-ros Oncogene 1 Kinase(ROS1),and Pan-Tropomyosin Receptor Kinases(Pan-TRKs)inhibitor.J Med Chem 59,3392-3408.

[4466] Miller,R.E.,Block,J.A.,and Malfait,A.M.(2017).Nerve growth factor blockade for the management of osteoarthritis pain:what can we learn from clinical trials and preclinical models?Current opinion in rheumatology 29, 110-118.

[4467] Ohoka,N.,Okuhira,K.,Ito,M.,Nagai,K.,Shibata,N.,Hattori,T.,Ujikawa,O., Shimokawa,K.,Sano,O.,Koyama,R.,et al.(2017).In Vivo Knockdown of Pathogenic Proteins via Specific and Nongenetic Inhibitor of Apoptosis Protein(IAP)-dependent Protein Erasers(SNIPERs).J Biol Chem 292,4556-4570.

[4468] Okuhira,K.,Ohoka,N.,Sai,K.,Nishimaki-Mogami,T.,Itoh,Y.,Ishikawa,M., Hashimoto,Y.,and Naito,M.(2011).Specific degradation of CRABP-II via cIAP1-mediated ubiquitylation induced by hybrid molecules that crosslink cIAP1 and the target protein.FEBS Lett 585,1147-1152.

[4469] Patwardhan,P.P.,Ivy,K.S.,Musi,E.,de Stanchina,E.,and Schwartz,G.K. (2016).Significant blockade of multiple receptor tyrosine kinases by MGCD516 (Sitravatinib),a novel small molecule inhibitor,shows potent anti-tumor activity in preclinical models of sarcoma.Oncotarget 7,4093-4109.

[4470] Ricciuti,B.,Brambilla,M.,Metro,G.,Baglivo,S.,Matocci,R.,Pirro,M.,and Chiari,R.(2017).Targeting NTRK fusion in non-small cell lung cancer:rationale and clinical evidence.Med Oncol 34,105.

[4471] Schnitzer,T.J.,and Marks,J.A.(2015).A systematic review of the efficacy and general safety of antibodies to NGF in the treatment of OA of the hip or knee.Osteoarthritis and cartilage 23 Suppl 1,S8-17.

[4472] Shibata,N.,Miyamoto,N.,Nagai,K.,Shimokawa,K.,Sameshima,T.,Ohoka,N., Hattori,T.,Imaeda,Y.,Nara,H.,Cho,N.,et al.(2017).Development of protein degradation inducers of oncogenic BCR-ABL protein by conjugation of ABL kinase inhibitors and IAP ligands.Cancer Sci 108,1657-1666.

[4473] Skerratt,S.E.,Andrews,M.,Bagal,S.K.,Bilsland,J.,Brown,D.,Bungay,P.J., Cole,S.,Gibson,K.R.,Jones,R.,Morao,I.,et al.(2016).The Discovery of a Potent, Selective,and Peripherally Restricted Pan-Trk Inhibitor(PF-06273340)for the Treatment of Pain.J Med Chem 59,10084-10099.

[4474] Smith,B.D.,Kaufman,M.D.,Leary,C.B.,Turner,B.A.,Wise,S.C.,Ahn,Y.M., Booth,R.J.,Caldwell,T.M.,Ensinger,C.L.,Hood,M.M.,et al.(2015).Altiratinib Inhibits Tumor Growth,Invasion,Angiogenesis,and Microenvironment-Mediated Drug Resistance via Balanced Inhibition of MET,TIE2,and VEGFR2.Mol Cancer Ther 14,2023-2034.

[4475] Subbiah,V.,Khawaja,M.R.,Hong,D.S.,Amini,B.,Yungfang,J.,Liu,H.,

Johnson,A.,Schrock,A.B.,Ali,S.M.,Sun,J.X.,et al.(2017).First-in-human trial of multikinase VEGF inhibitor regorafenib and anti-EGFR antibody cetuximab in advanced cancer patients.JCI Insight 2.

[4476] Sun,D.,Li,Z.,Rew,Y.,Gribble,M.,Bartberger,M.D.,Beck,H.P.,Canon,J.,Chen,A.,Chen,X.,Chow,D.,et al.(2014).Discovery of AMG 232,a potent,selective,and orally bioavailable MDM2-p53inhibitor in clinical development.J Med Chem 57,1454-1472.

[4477] Tatematsu,T.,Sasaki,H.,Shimizu,S.,Okuda,K.,Shitara,M.,Hikosaka,Y.,Moriyama,S.,Yano,M.,Brown,J.,and Fujii,Y.(2014).Investigation of neurotrophic tyrosine kinase receptor 1 fusions and neurotrophic tyrosine kinase receptor family expression in non-small-cell lung cancer and sensitivity to AZD7451 in vitro.Mol Clin Oncol 2,725-730.

[4478] Varfolomeev,E.,Blankenship,J.W.,Wayson,S.M.,Fedorova,A.V.,Kayagaki,N.,Garg,P.,Zobel,K.,Dynek,J.N.,Elliott,L.O.,Wallweber,H.J.,et al.(2007).IAP antagonists induce autoubiquitination of c-IAPs,NF-kappaB activation,and TNFalpha-dependent apoptosis.Cell 131,669-681.

[4479] Vassilev,L.T.,Vu,B.T.,Graves,B.,Carvajal,D.,Podlaski,F.,Filipovic,Z.,Kong,N.,Kammlott,U.,Lukacs,C.,Klein,C.,et al.(2004).In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2.Science 303,844-848.

[4480] Vu,B.,Wovkulich,P.,Pizzolato,G.,Lovey,A.,Ding,Q.,Jiang,N.,Liu,J.J.,Zhao,C.,Glenn,K.,Wen,Y.,et al.(2013).Discovery of RG7112:A Small-Molecule MDM2 Inhibitor in Clinical Development.ACS Med Chem Lett 4,466-469.

[4481] Weisberg,E.,Ray,A.,Barrett,R.,Nelson,E.,Christie,A.L.,Porter,D.,Straub,C.,Zawel,L.,Daley,J.F.,Lazo-Kallanian,S.,et al.(2010).Smac mimetics:implications for enhancement of targeted therapies in leukemia.Leukemia 24,2100-2109.

[4482] Winter,G.E.,Buckley,D.L.,Paulk,J.,Roberts,J.M.,Souza,A.,Dhe-Paganon,S.,and Bradner,J.E.(2015).Phthalimide conjugation as a strategy for in vivo target protein degradation.Science 348,1376-1381.

[4483] Xie,T.,Lim,S.M.,Westover,K.D.,Dodge,M.E.,Ercan,D.,Ficarro,S.B.,Udayakumar,D.,Gurbani,D.,Tae,H.S.,Riddle,S.M.,et al.(2014).Pharmacological targeting of the pseudokinase Her3.Nat Chem Biol 10,1006-1012.

[4484] Zengerle,M.,Chan,K.H.,and Ciulli,A.(2015).Selective Small Molecule Induced Degradation of the BET Bromodomain Protein BRD4.ACS Chem Biol 10,1770-1777.

[4485] 其他实施方案

[4486] 应当理解,本发明已经结合具体实施方式进行了描述,但是前述描述只是说明性的,并非限制本发明的范围,本发明的范围通过所附权利要求的范围来定义。其他方面、优势和修改均在所附权利要求的范围内。

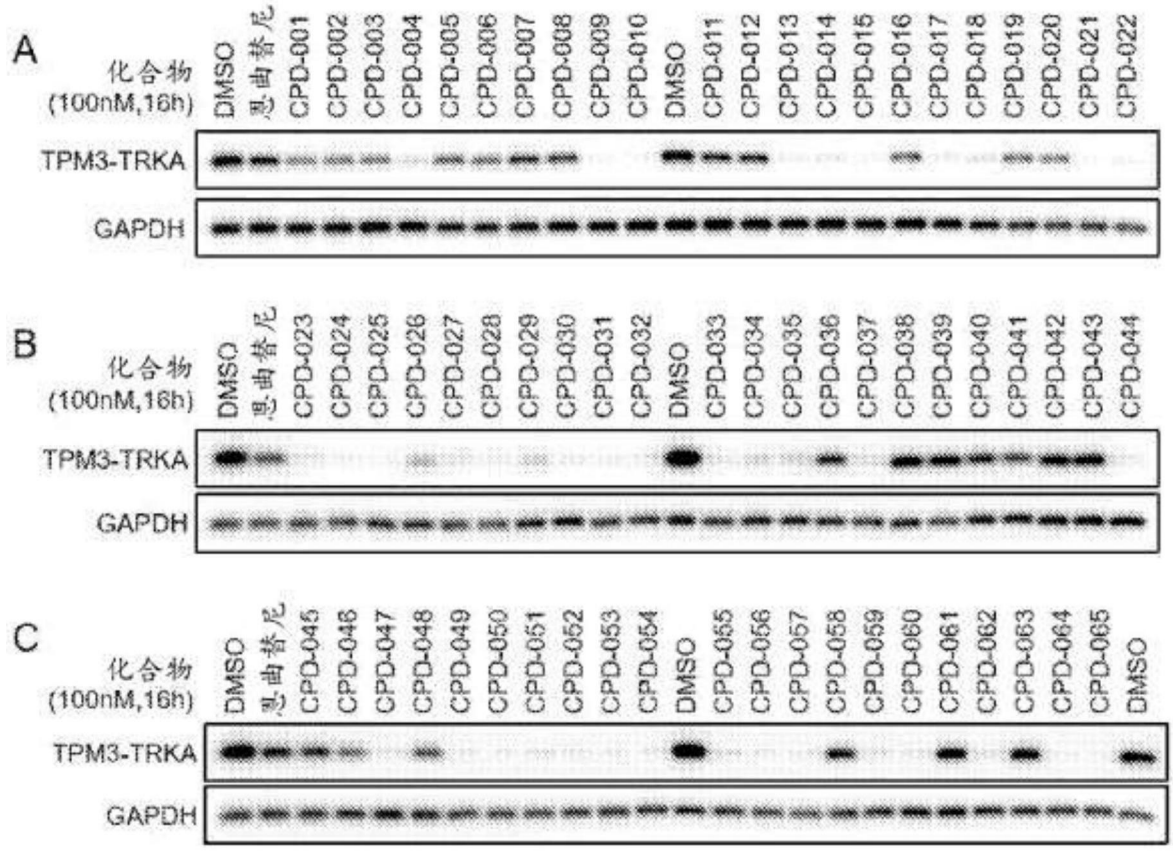

A
化合物
(100nM,16h)
DMSO
恩曲替尼
CPD-001
CPD-002
CPD-003
CPD-004
CPD-005
CPD-006
CPD-007
CPD-008
CPD-009
CPD-010
DMSO
CPD-011
CPD-012
CPD-013
CPD-014
CPD-015
CPD-016
CPD-017
CPD-018
CPD-019
CPD-020
CPD-021
CPD-022
TPM3-TRKA
GAPDH
B
化合物
(100nM,16h)
DMSO
恩曲替尼
CPD-023
CPD-024
CPD-025
CPD-026
CPD-027
CPD-028
CPD-029
CPD-030
CPD-031
CPD-032
DMSO
CPD-033
CPD-034
CPD-035
CPD-036
CPD-037
CPD-038
CPD-039
CPD-040
CPD-041
CPD-042
CPD-043
CPD-044
TPM3-TRKA
GAPDH
C
化合物
(100nM,16h)
DMSO
恩曲替尼
CPD-045
CPD-046
CPD-047
CPD-048
CPD-049
CPD-050
CPD-051
CPD-052
CPD-053
CPD-054
DMSO
CPD-055
CPD-056
CPD-057
CPD-058
CPD-059
CPD-060
CPD-061
CPD-062
CPD-063
CPD-064
CPD-065
DMSO
TPM3-TRKA
GAPDH

图1

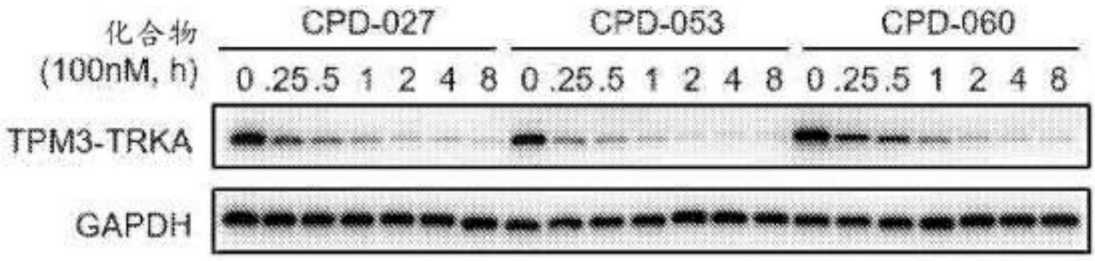

化合物
(100nM, h)
CPD-027
CPD-053
CPD-060
0 .25 .5 1 2 4 8 0 .25 .5 1 2 4 8 0 .25 .5 1 2 4 8
TPM3-TRKA
GAPDH

图2

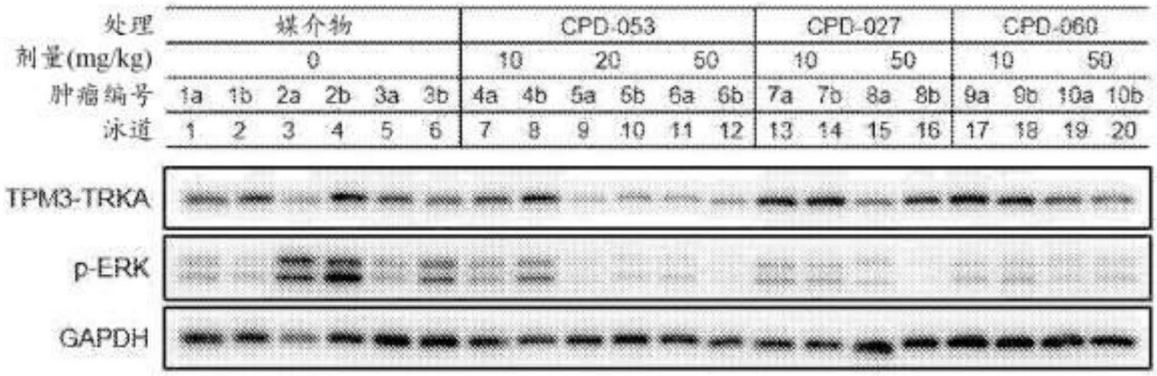

处理
媒介物
CPD-053
CPD-027
CPD-060
剂量(mg/kg)
0
10
20
50
10
50
10
50
肿瘤编号
1a 1b 2a 2b 3a 3b 4a 4b 5a 6b 6a 6b 7a 7b 8a 8b 9a 9b 10a 10b
泳道
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
TPM3-TRKA
p-ERK
GAPDH

图3

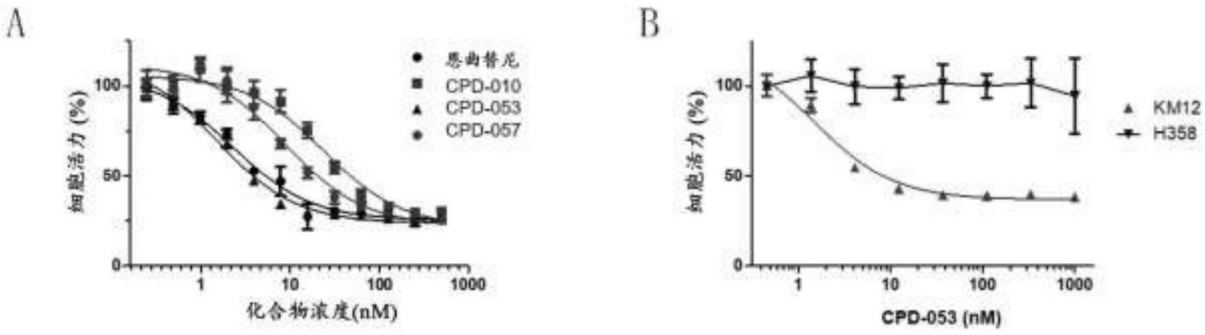

A
恩曲替尼
CPD-010
CPD-053
CPD-057
细胞活力 (%)
化合物浓度(nM)
B
KM12
H358
细胞活力 (%)
CPD-053 (nM)

图4

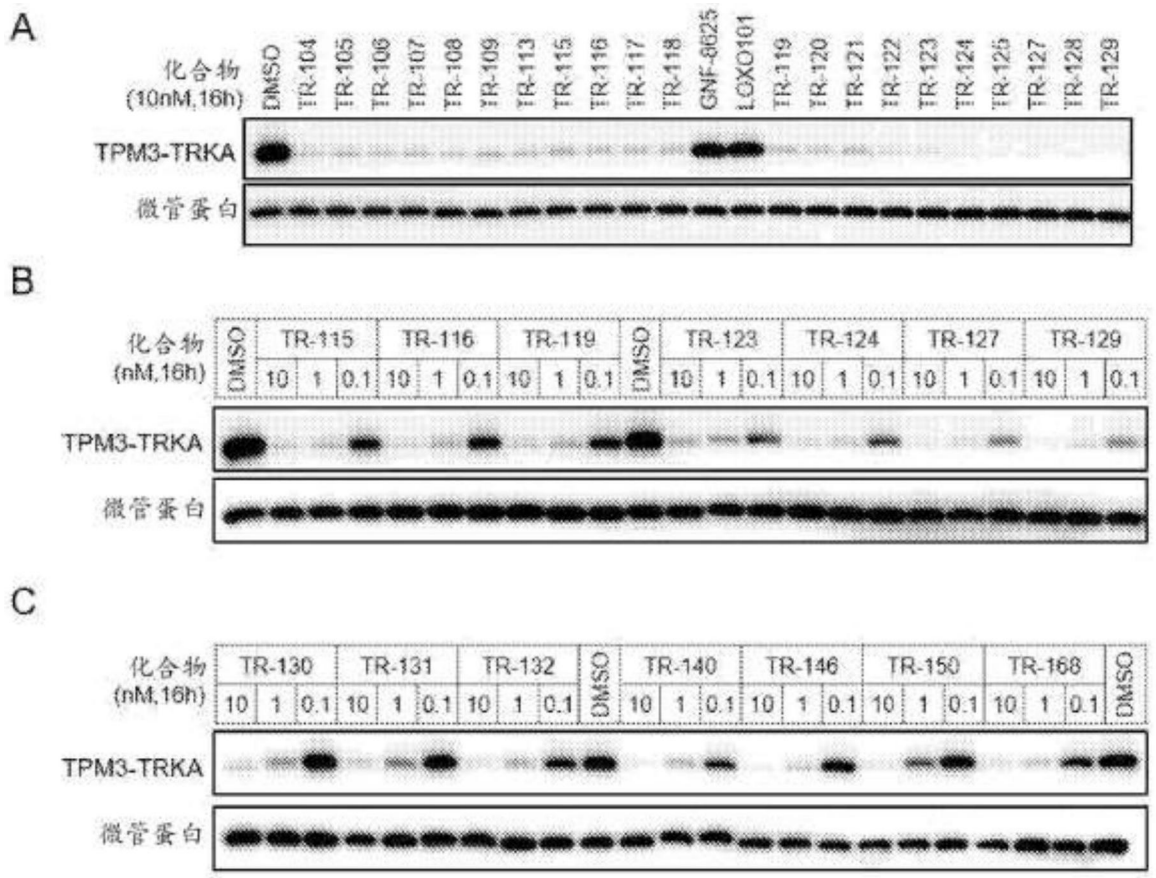

A
化合物
(10nM,16h)
DMSO
TR-104
TR-105
TR-106
TR-107
TR-108
TR-109
TR-113
TR-115
TR-116
TR-117
TR-118
GNF-8625
LOXO101
TR-119
TR-120
TR-121
TR-122
TR-123
TR-124
TR-126
TR-127
TR-128
TR-129
TPM3-TRKA
微管蛋白
B
化合物
(nM,16h)
DMSO
TR-115
TR-116
TR-119
DMSO
TR-123
TR-124
TR-127
TR-129
10
1
0.1
TPM3-TRKA
微管蛋白
C
化合物
(nM,16h)
TR-130
TR-131
TR-132
DMSO
TR-140
TR-146
TR-150
TR-168
DMSO
10
1
0.1
TPM3-TRKA
微管蛋白

图5

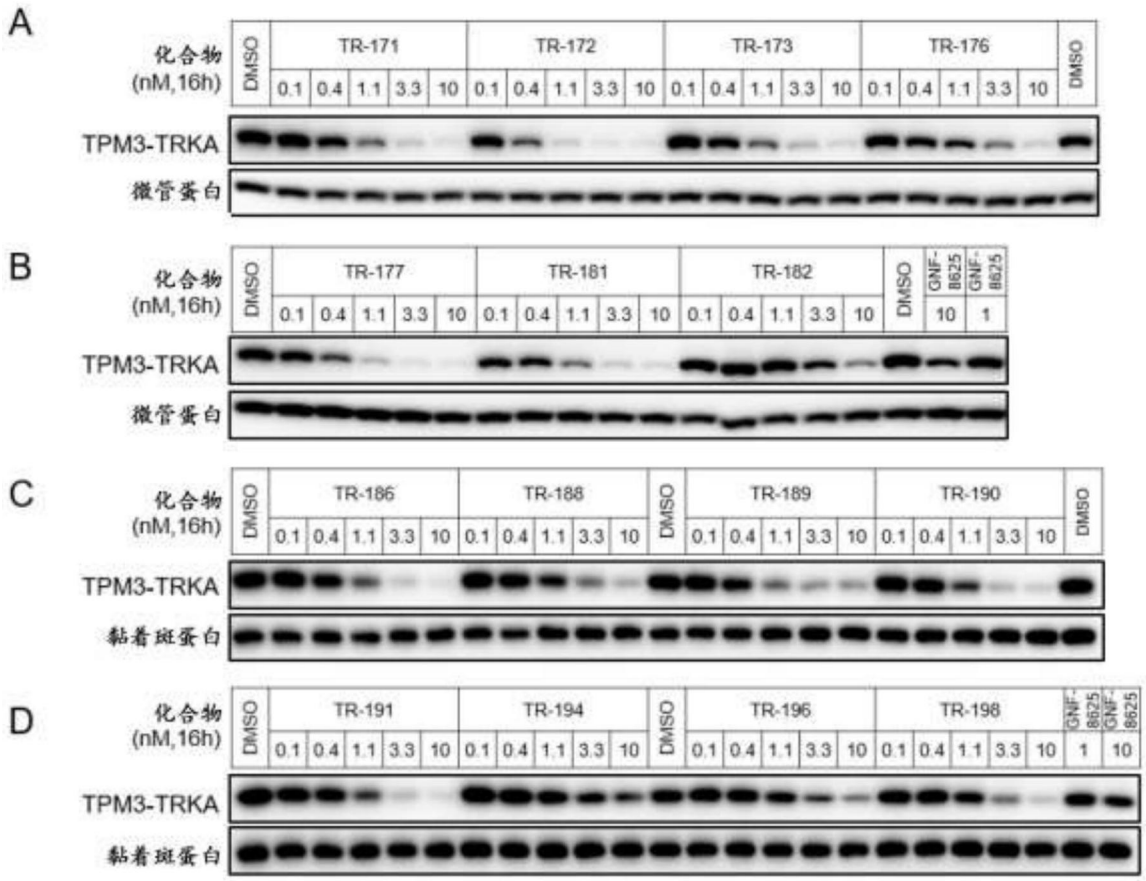

A
化合物
(nM,16h)
DMSO
TR-171
TR-172
TR-173
TR-176
0.1 0.4 1.1 3.3 10
TPM3-TRKA
微管蛋白
B
TR-177
TR-181
TR-182
GNF-8625
10
1
C
TR-186
TR-188
TR-189
TR-190
黏着斑蛋白
D
TR-191
TR-194
TR-196
TR-198

图6

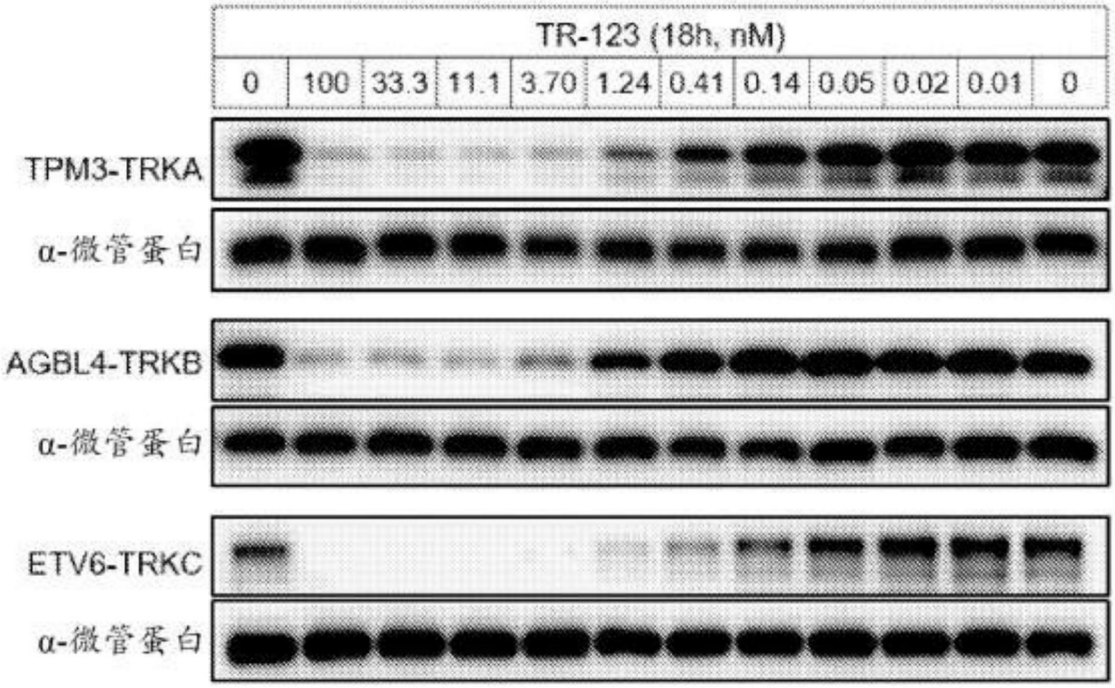

TR-123 (18h, nM)
0 100 33.3 11.1 3.70 1.24 0.41 0.14 0.05 0.02 0.01 0
TPM3-TRKA
α-微管蛋白
AGBL4-TRKB
ETV6-TRKC

图7

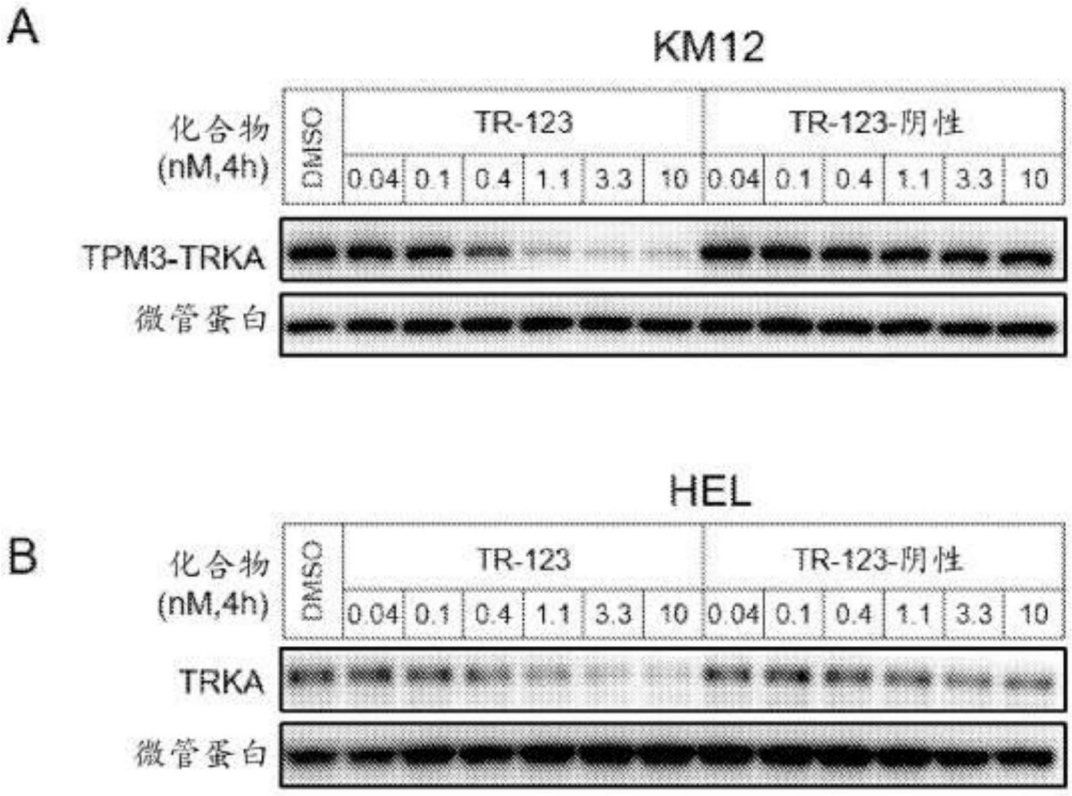

A
KM12
化合物
(nM,4h)
DMSO
TR-123
TR-123-阴性
0.04
0.1
0.4
1.1
3.3
10
TPM3-TRKA
微管蛋白
B
HEL
化合物
(nM,4h)
DMSO
TR-123
TR-123-阴性
0.04
0.1
0.4
1.1
3.3
10
TRKA
微管蛋白

图8

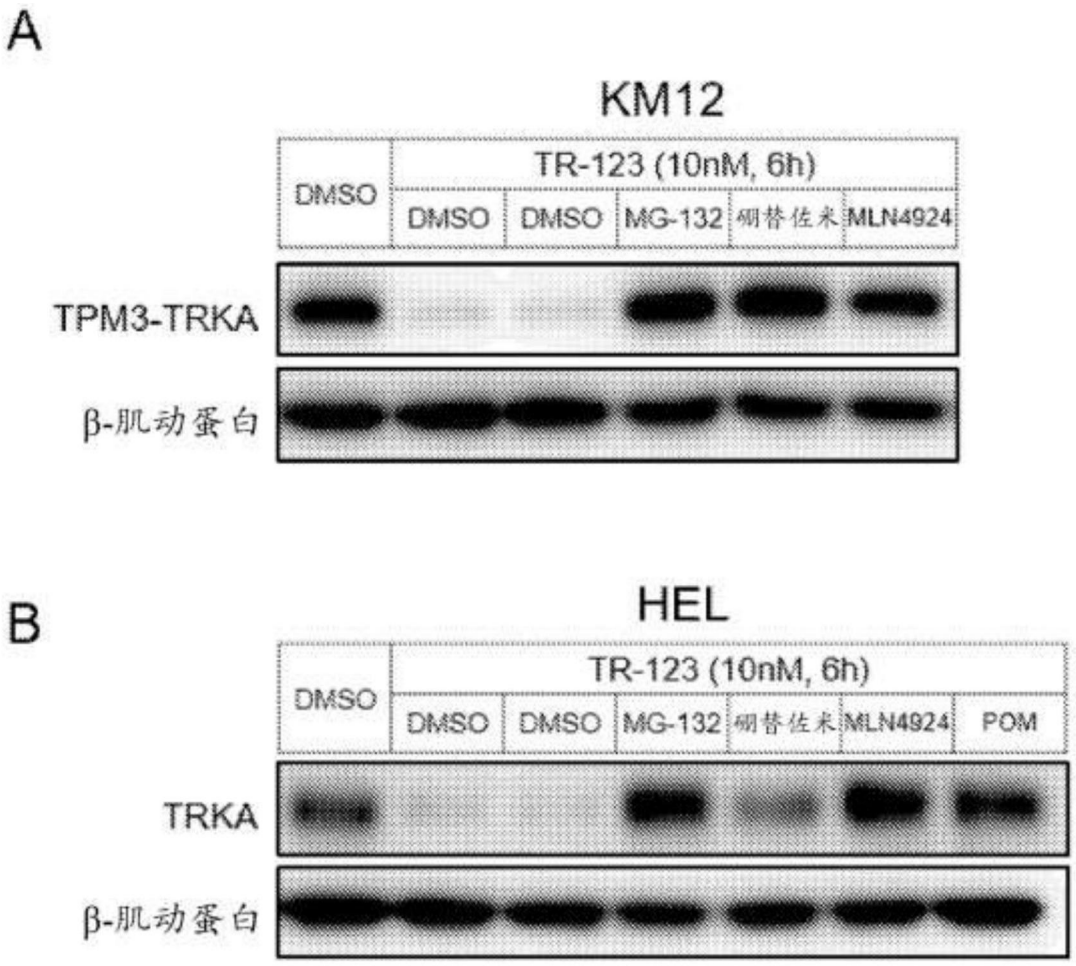

A
KM12
DMSO
TR-123 (10nM, 6h)
DMSO
DMSO
MG-132
硼替佐米
MLN4924
TPM3-TRKA
β-肌动蛋白
B
HEL
DMSO
TR-123 (10nM, 6h)
DMSO
DMSO
MG-132
硼替佐米
MLN4924
POM
TRKA
β-肌动蛋白

图9

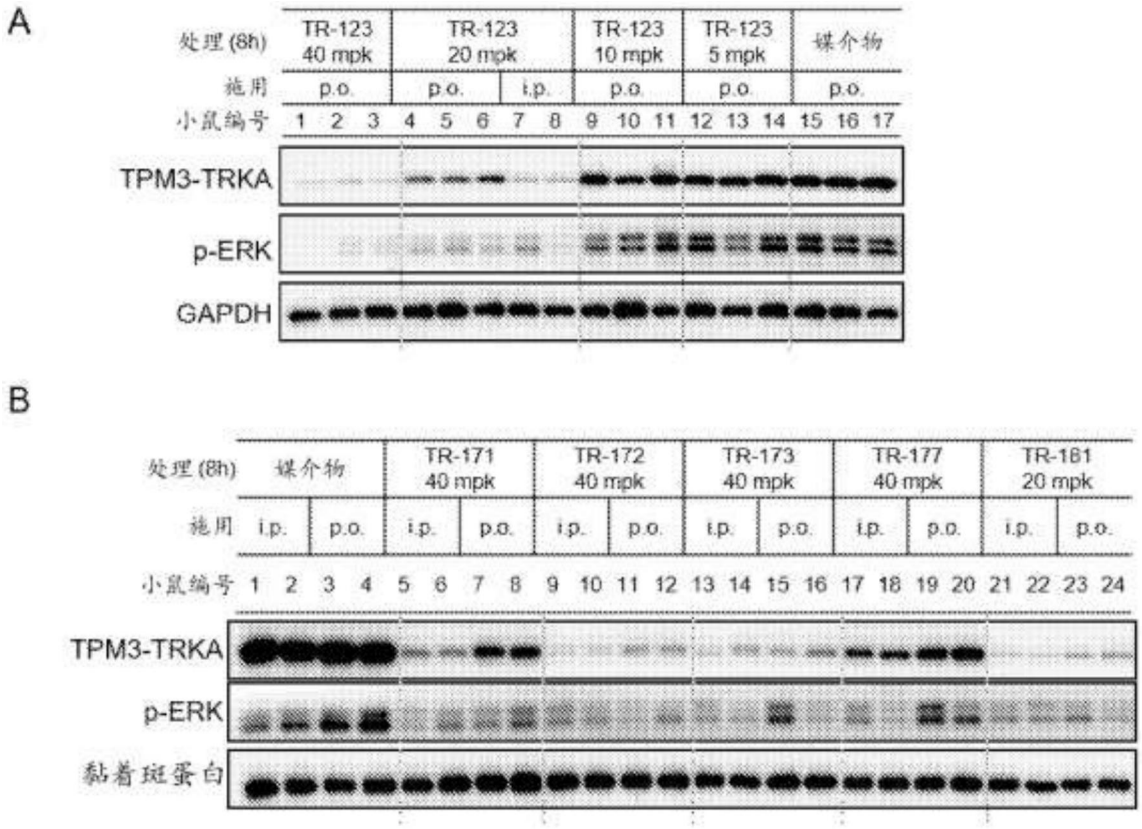

A
处理(8h)
TR-123 40 mpk
TR-123 20 mpk
TR-123 10 mpk
TR-123 5 mpk
媒介物
施用
p.o.
i.p.
小鼠编号
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17
TPM3-TRKA
p-ERK
GAPDH
B
处理(8h)
媒介物
TR-171 40 mpk
TR-172 40 mpk
TR-173 40 mpk
TR-177 40 mpk
TR-181 20 mpk
施用
i.p.
p.o.
小鼠编号 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24
TPM3-TRKA
p-ERK
黏着斑蛋白

图10

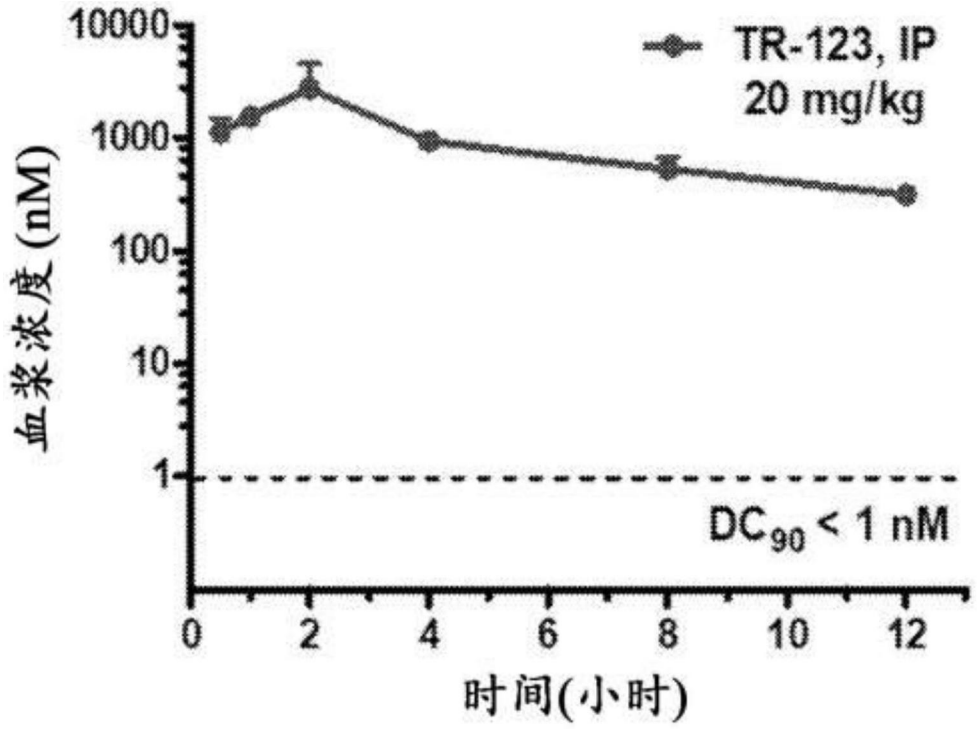

TR-123, IP
20 mg/kg
血浆浓度 (nM)
10000
1000
100
10
1
DC90 < 1 nM
0 2 4 6 8 10 12
时间(小时)

图11

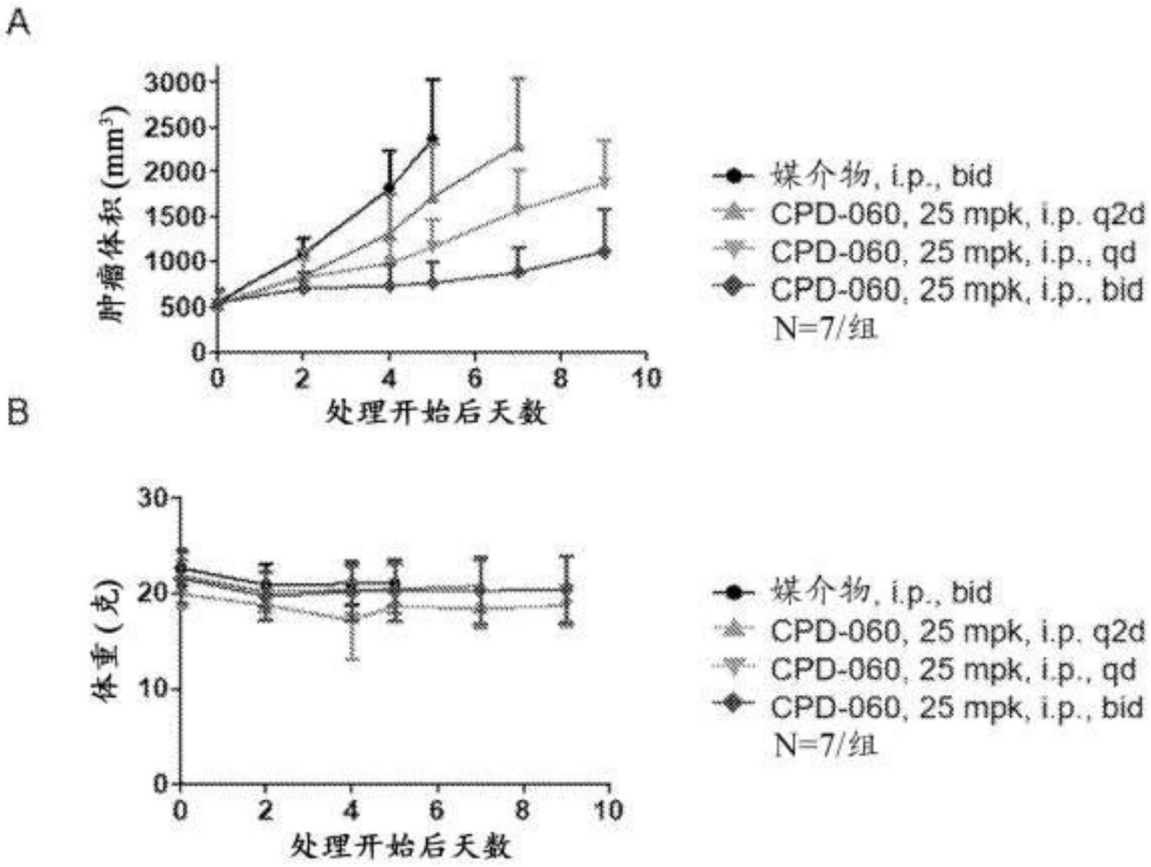

A
肿瘤体积 (mm³)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
2
4
6
8
10
处理开始后天数
媒介物, i.p., bid
CPD-060, 25 mpk, i.p. q2d
CPD-060, 25 mpk, i.p., qd
CPD-060, 25 mpk, i.p., bid
N=7/组
B
体重 (克)
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
处理开始后天数
媒介物, i.p., bid
CPD-060, 25 mpk, i.p. q2d
CPD-060, 25 mpk, i.p., qd
CPD-060, 25 mpk, i.p., bid
N=7/组

图12

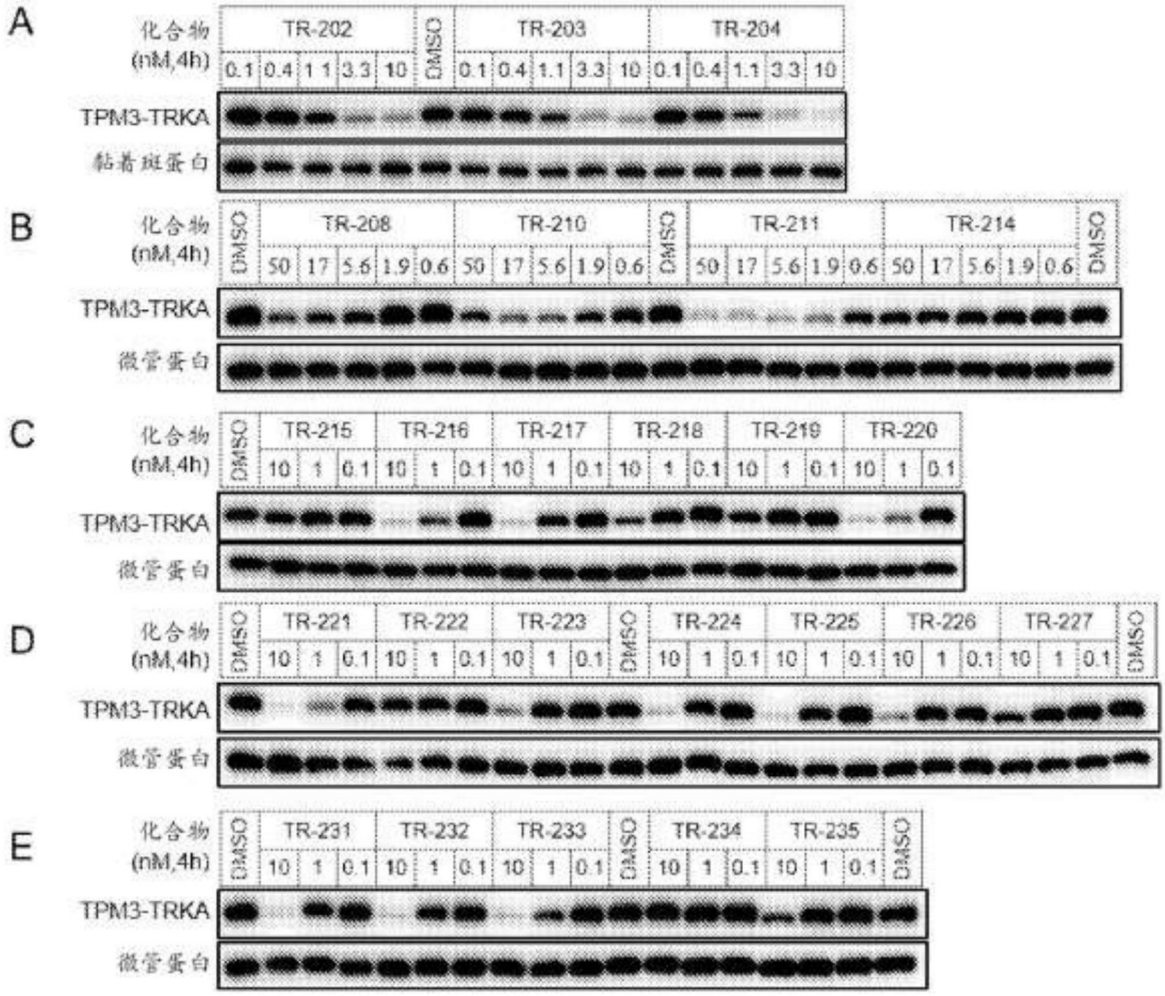

A
化合物
(nM,4h)
TR-202
DMSO
TR-203
TR-204
0.1 0.4 1.1 3.3 10
TPM3-TRKA
黏着斑蛋白
B
化合物
(nM,4h)
DMSO
TR-208
TR-210
TR-211
TR-214
50 17 5.6 1.9 0.6
TPM3-TRKA
微管蛋白
C
化合物
(nM,4h)
DMSO
TR-215
TR-216
TR-217
TR-218
TR-219
TR-220
10 1 0.1
TPM3-TRKA
微管蛋白
D
化合物
(nM,4h)
DMSO
TR-221
TR-222
TR-223
TR-224
TR-225
TR-226
TR-227
10 1 0.1
TPM3-TRKA
微管蛋白
E
化合物
(nM,4h)
DMSO
TR-231
TR-232
TR-233
TR-234
TR-235
10 1 0.1
TPM3-TRKA
微管蛋白

图13

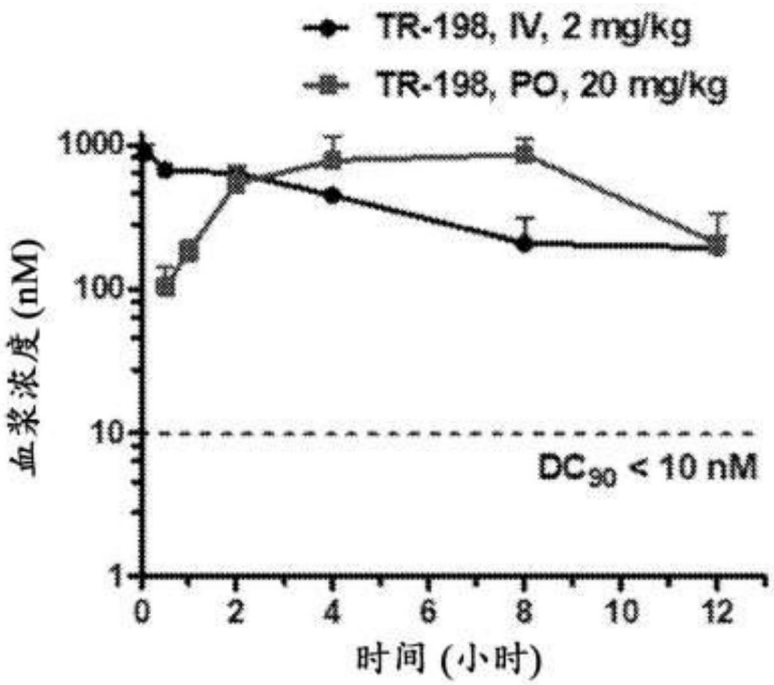

TR-198, IV, 2 mg/kg
TR-198, PO, 20 mg/kg
血浆浓度 (nM)
1000
100
10
1
DC90 < 10 nM
0
2
4
6
8
10
12
时间 (小时)

图14

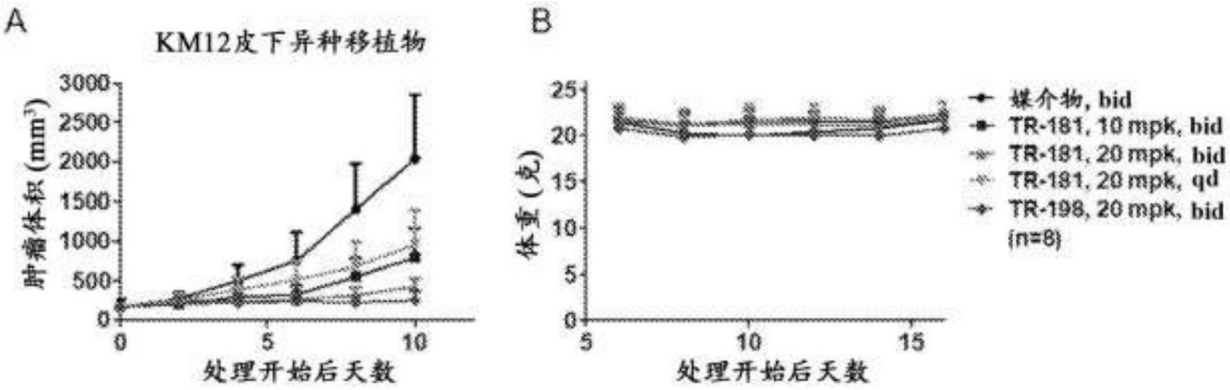

A
KM12皮下异种移植物
肿瘤体积 (mm3)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
处理开始后天数
B
体重 (克)
25
20
15
10
5
0
5
10
15
处理开始后天数
媒介物, bid
TR-181, 10 mpk, bid
TR-181, 20 mpk, bid
TR-181, 20 mpk, qd
TR-198, 20 mpk, bid
(n=8)

图15

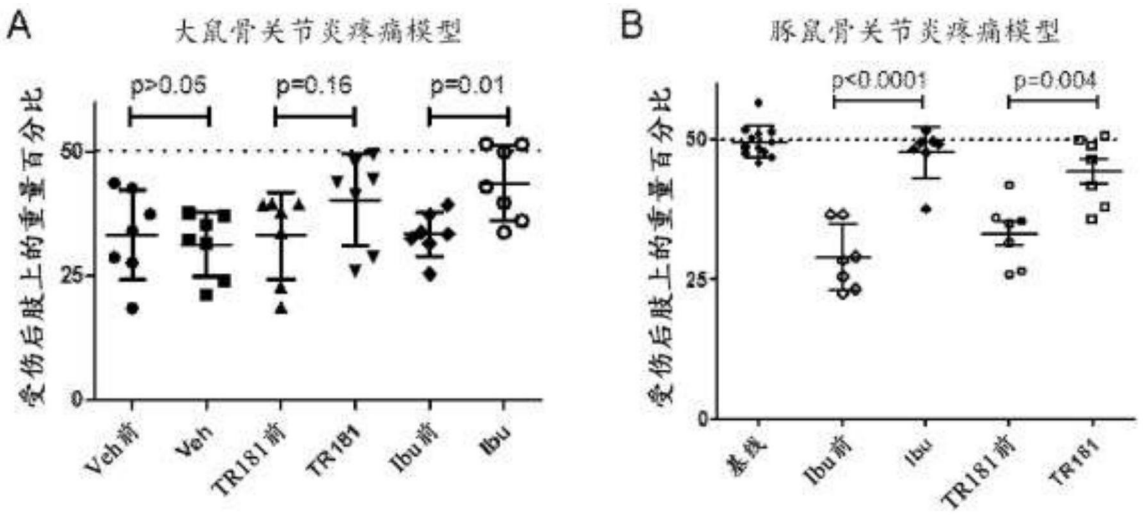

A
大鼠骨关节炎疼痛模型
受伤后肢上的重量百分比
p>0.05
p=0.16
p=0.01
50
25
0
Veh前
Veh
TR181前
TR181
Ibu前
Ibu
B
豚鼠骨关节炎疼痛模型
受伤后肢上的重量百分比
p<0.0001
p=0.004
50
25
0
基线
Ibu前
Ibu
TR181前
TR181

图16

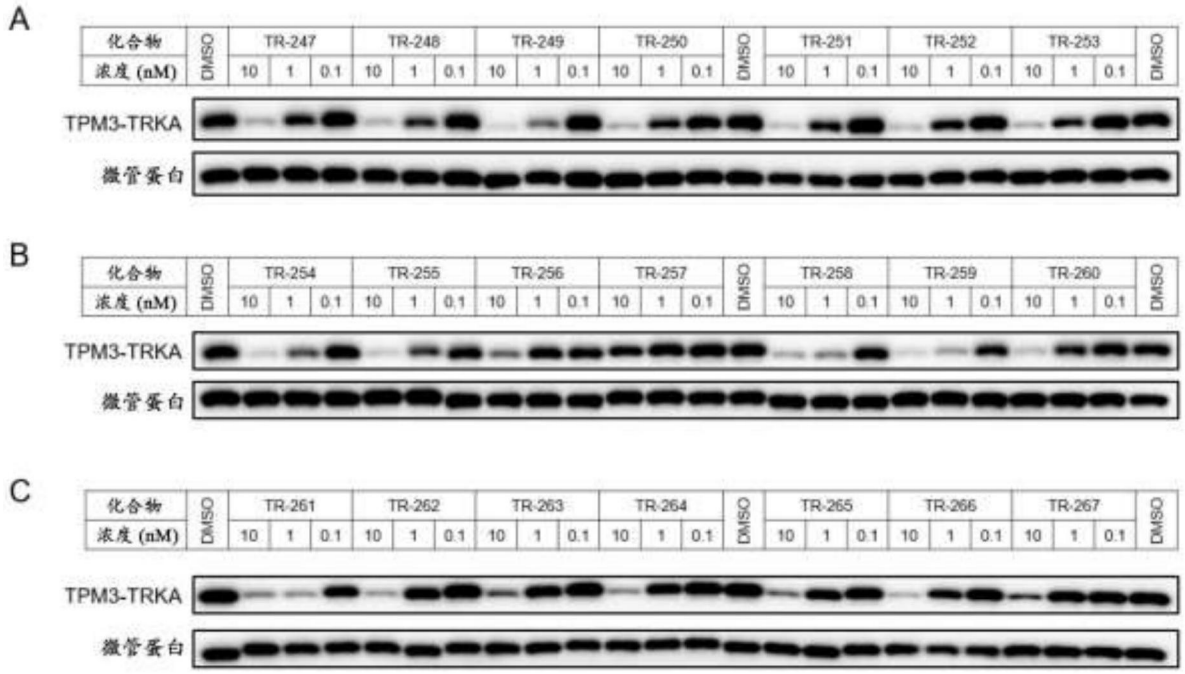

A
化合物
浓度 (nM)
DMSO
TR-247
TR-248
TR-249
TR-250
TR-251
TR-252
TR-253
10
1
0.1
TPM3-TRKA
微管蛋白
B
TR-254
TR-255
TR-256
TR-257
TR-258
TR-259
TR-260
C
TR-261
TR-262
TR-263
TR-264
TR-265
TR-266
TR-267

图17

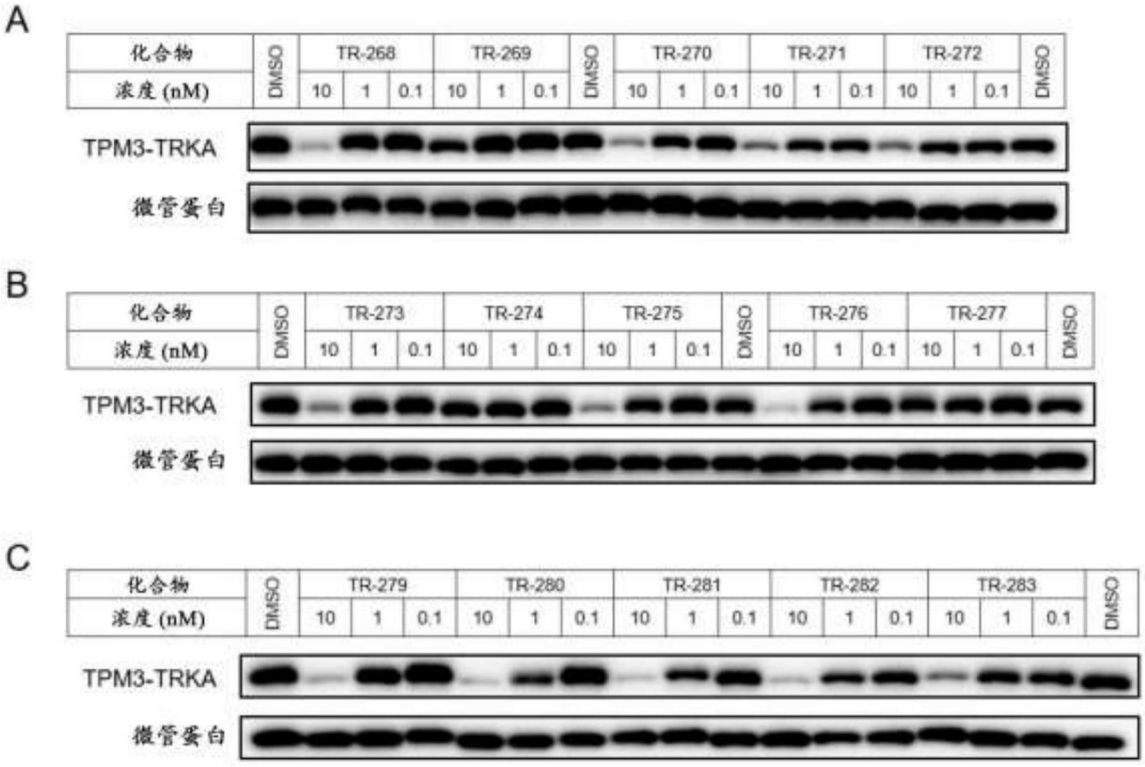

A
化合物
浓度 (nM)
DMSO
TR-268
TR-269
TR-270
TR-271
TR-272
10
1
0.1
TPM3-TRKA
微管蛋白
B
TR-273
TR-274
TR-275
TR-276
TR-277
C
TR-279
TR-280
TR-281
TR-282
TR-283

图18

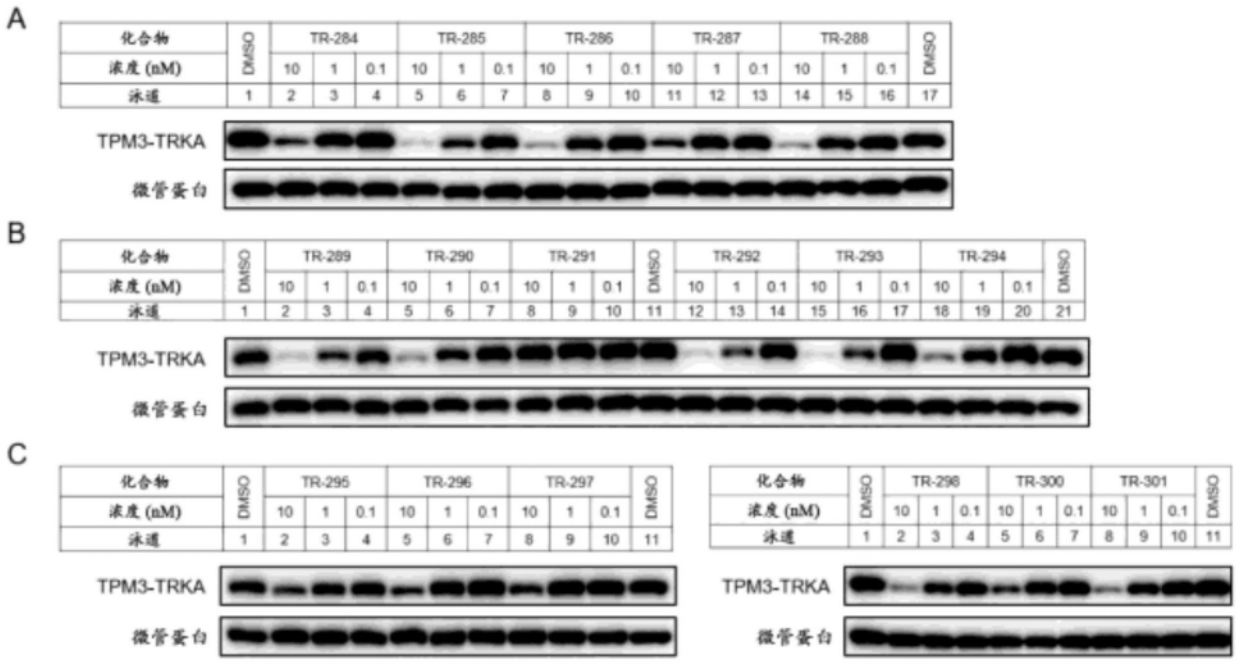

A
化合物
浓度 (nM)
泳道
DMSO
TR-284
TR-285
TR-286
TR-287
TR-288
TPM3-TRKA
微管蛋白
B
TR-289
TR-290
TR-291
TR-292
TR-293
TR-294
C
TR-295
TR-296
TR-297
TR-298
TR-300
TR-301

图19

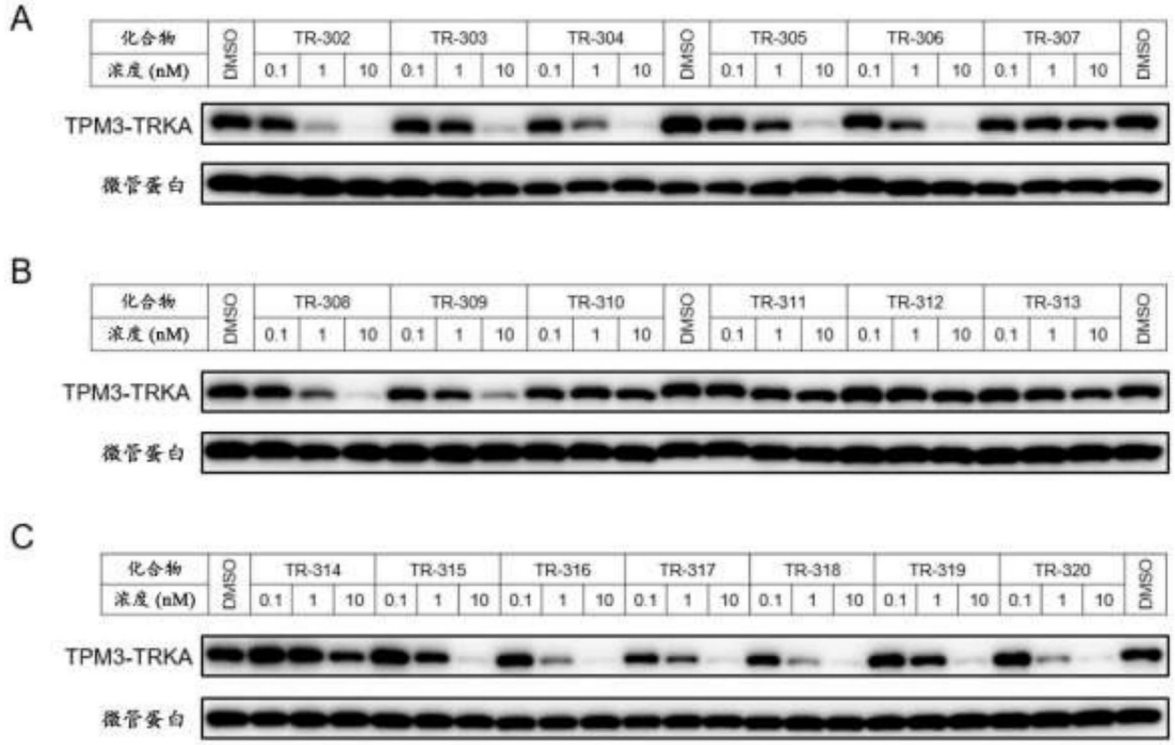

A
化合物
浓度(nM)
DMSO
TR-302
TR-303
TR-304
TR-305
TR-306
TR-307
0.1
1
10
TPM3-TRKA
微管蛋白
B
TR-308
TR-309
TR-310
TR-311
TR-312
TR-313
C
TR-314
TR-315
TR-316
TR-317
TR-318
TR-319
TR-320

图20

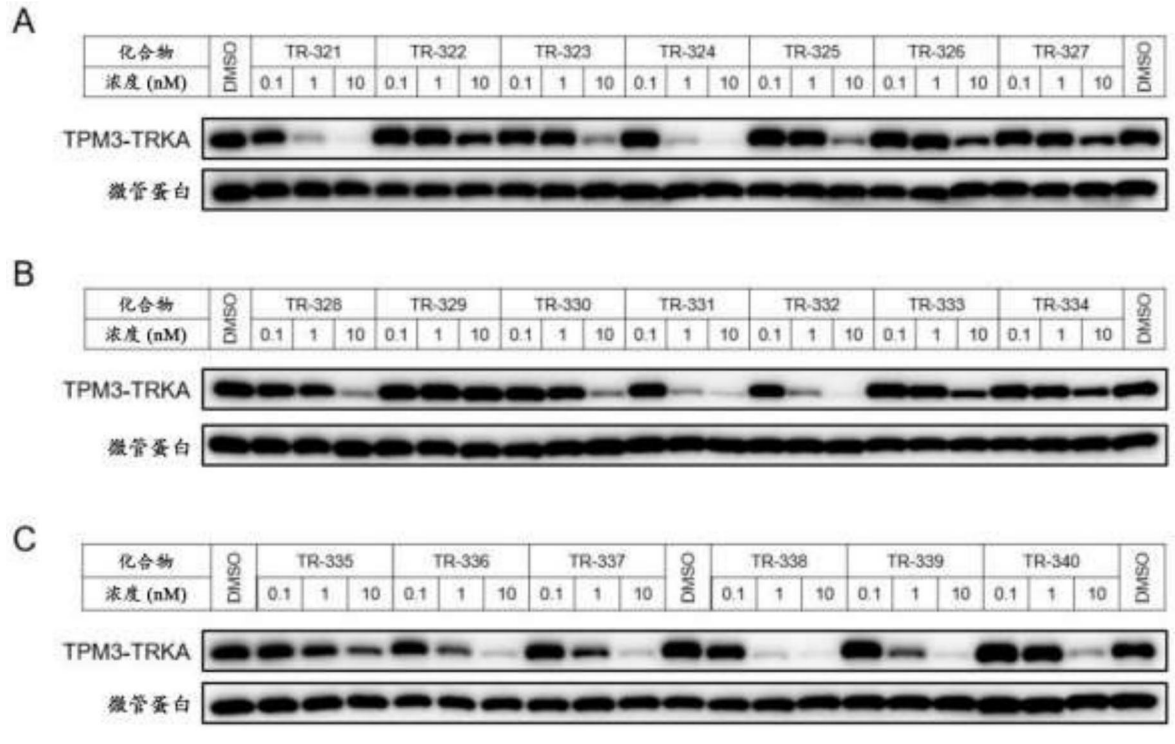

A
化合物
浓度(nM)
DMSO
TR-321
TR-322
TR-323
TR-324
TR-325
TR-326
TR-327
0.1
1
10
TPM3-TRKA
微管蛋白
B
TR-328
TR-329
TR-330
TR-331
TR-332
TR-333
TR-334
C
TR-335
TR-336
TR-337
TR-338
TR-339
TR-340

图21

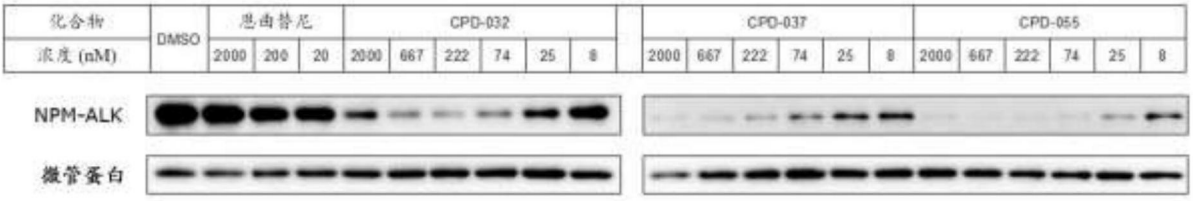

化合物
DMSO
恩曲替尼
CPD-032
CPD-037
CPD-055
浓度 (nM)
2000 200 20 2000 667 222 74 25 8
2000 667 222 74 25 8
2000 667 222 74 25 8
NPM-ALK
微管蛋白

图22

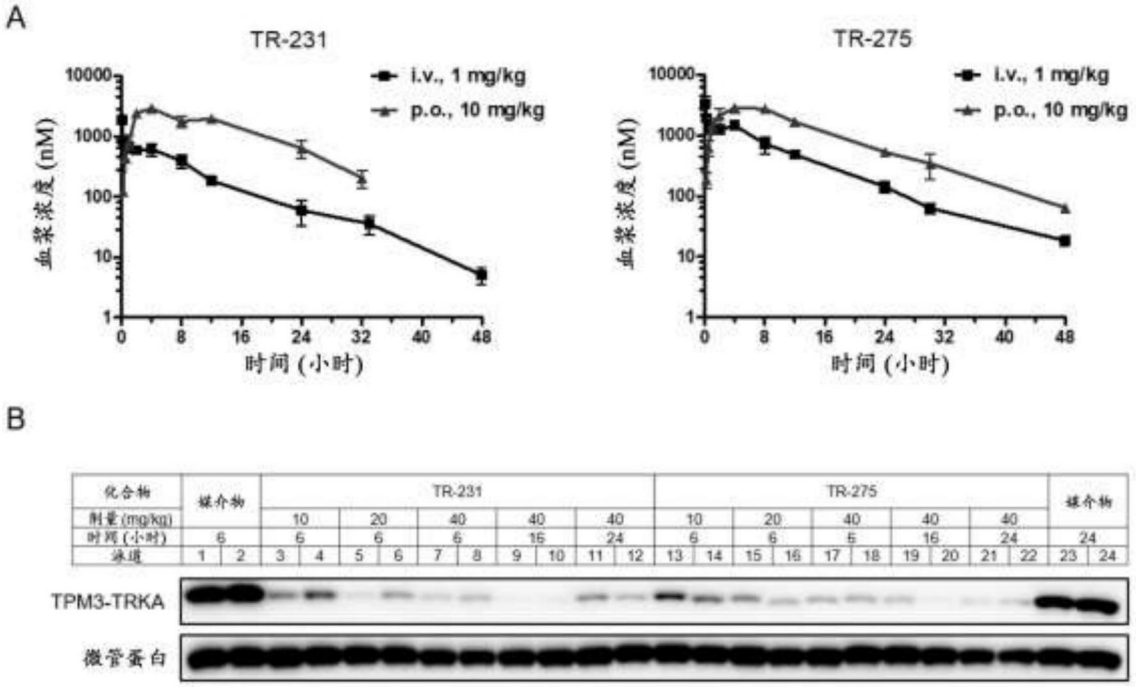

A
TR-231
TR-275
i.v., 1 mg/kg
p.o., 10 mg/kg
血浆浓度 (nM)
时间 (小时)
10000
1000
100
10
1
0 8 16 24 32 40 48
B
化合物
媒介物
TR-231
TR-275
剂量 (mg/kg)
时间 (小时)
泳道
10 20 40 40 40 10 20 40 40 40
6 6 6 6 16 24 6 6 5 16 24 24
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24
TPM3-TRKA
微管蛋白

图23

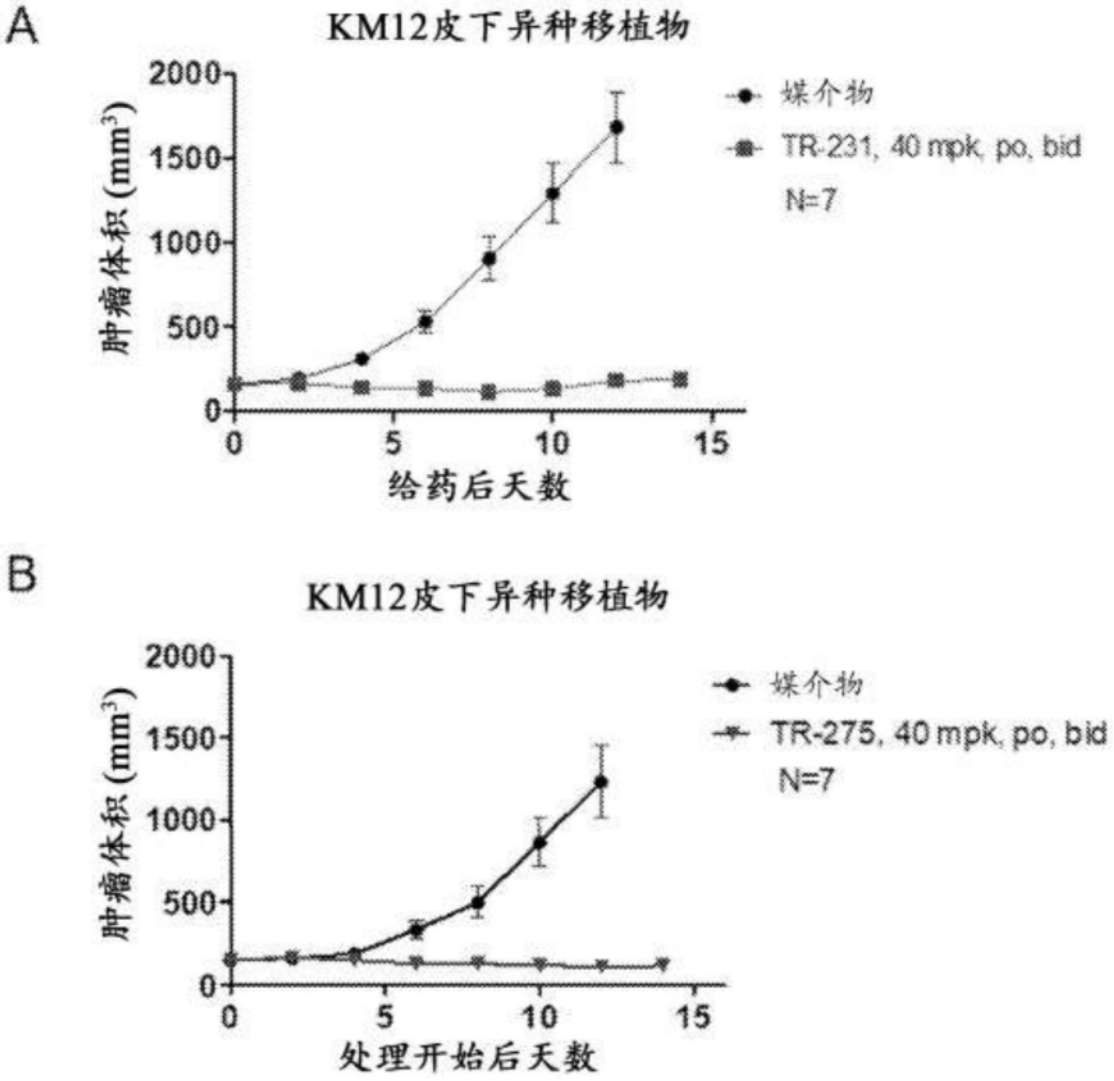

A
KM12皮下异种移植物
肿瘤体积 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
给药后天数
媒介物
TR-231, 40 mpk, po, bid
N=7
B
KM12皮下异种移植物
肿瘤体积 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
处理开始后天数
媒介物
TR-275, 40 mpk, po, bid
N=7

图24

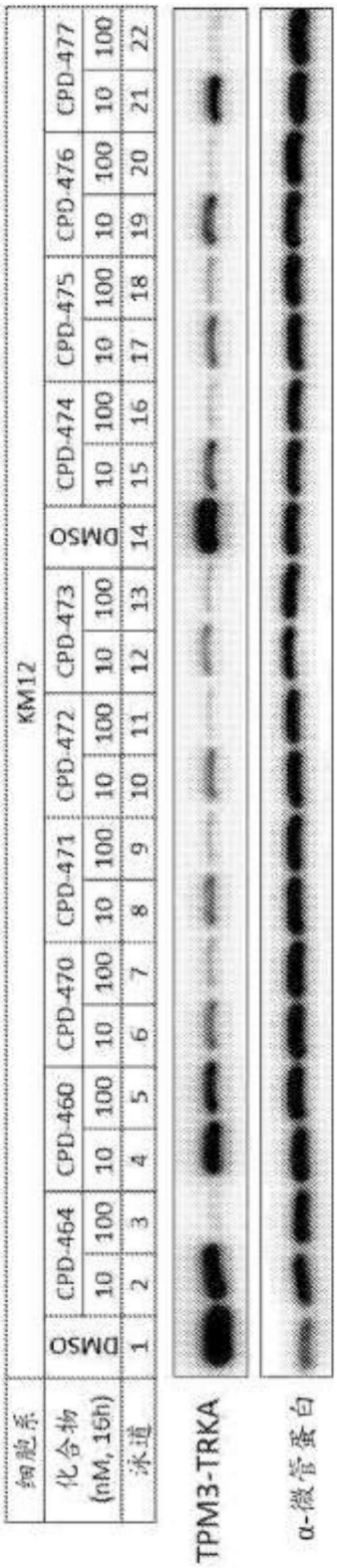

细胞系
KM12
化合物 (nM, 16h)
DMSO
CPD-464
10
100
CPD-460
10
100
CPD-470
10
100
CPD-471
10
100
CPD-472
10
100
CPD-473
10
100
DMSO
CPD-474
10
100
CPD-475
10
100
CPD-476
10
100
CPD-477
10
100
泳道
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
TPM3-TRKA
α-微管蛋白

图25A

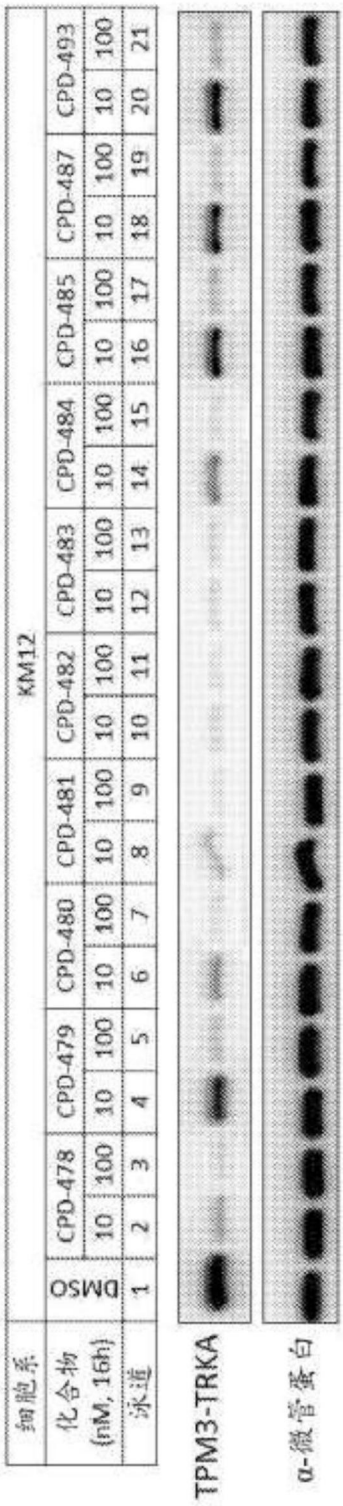

细胞系
KM12
化合物 (nM, 16h)
DMSO
CPD-478
CPD-479
CPD-480
CPD-481
CPD-482
CPD-483
CPD-484
CPD-485
CPD-487
CPD-493
10
100
泳道
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
TPM3-TRKA
α-微管蛋白

图25B

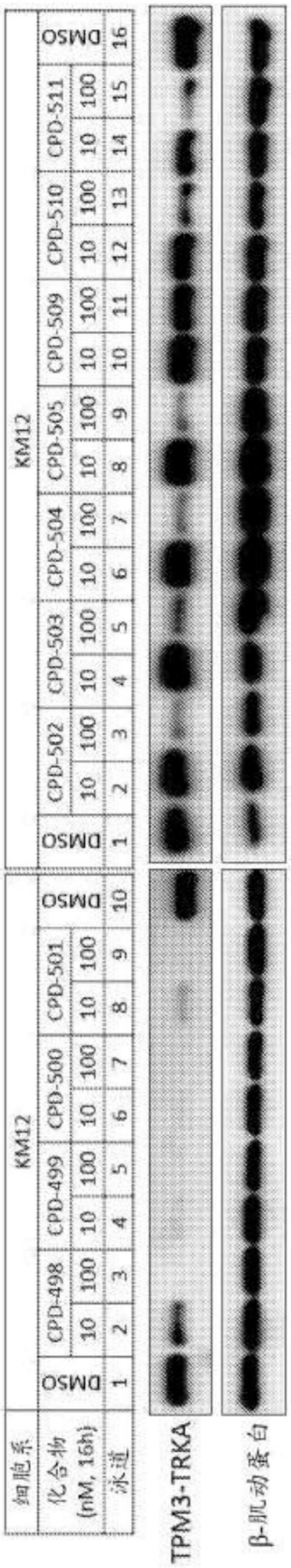

细胞系
KM12
化合物 (nM, 16h)
DMSO
CPD-498
CPD-499
CPD-500
CPD-501
10
100
泳道
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
KM12
DMSO
CPD-502
CPD-503
CPD-504
CPD-505
CPD-509
CPD-510
CPD-511
DMSO
10
100
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
TPM3-TRKA
β-肌动蛋白

图25C

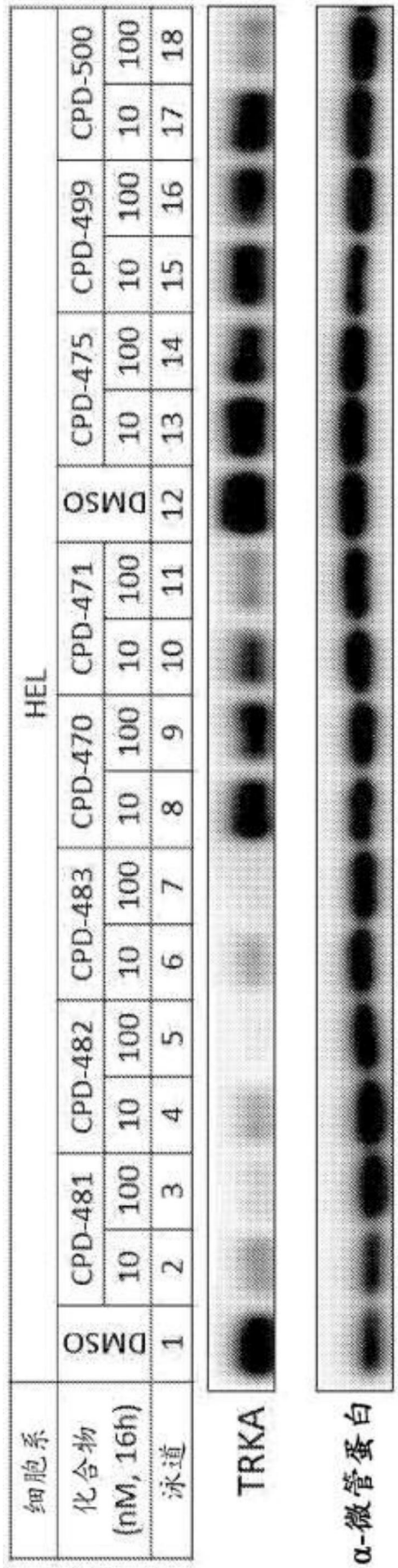

细胞系
HEL
化合物 (nM, 16h)
DMSO
CPD-481
CPD-482
CPD-483
CPD-470
CPD-471
DMSO
CPD-475
CPD-499
CPD-500
10
100
泳道
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
TRKA
α-微管蛋白

图26

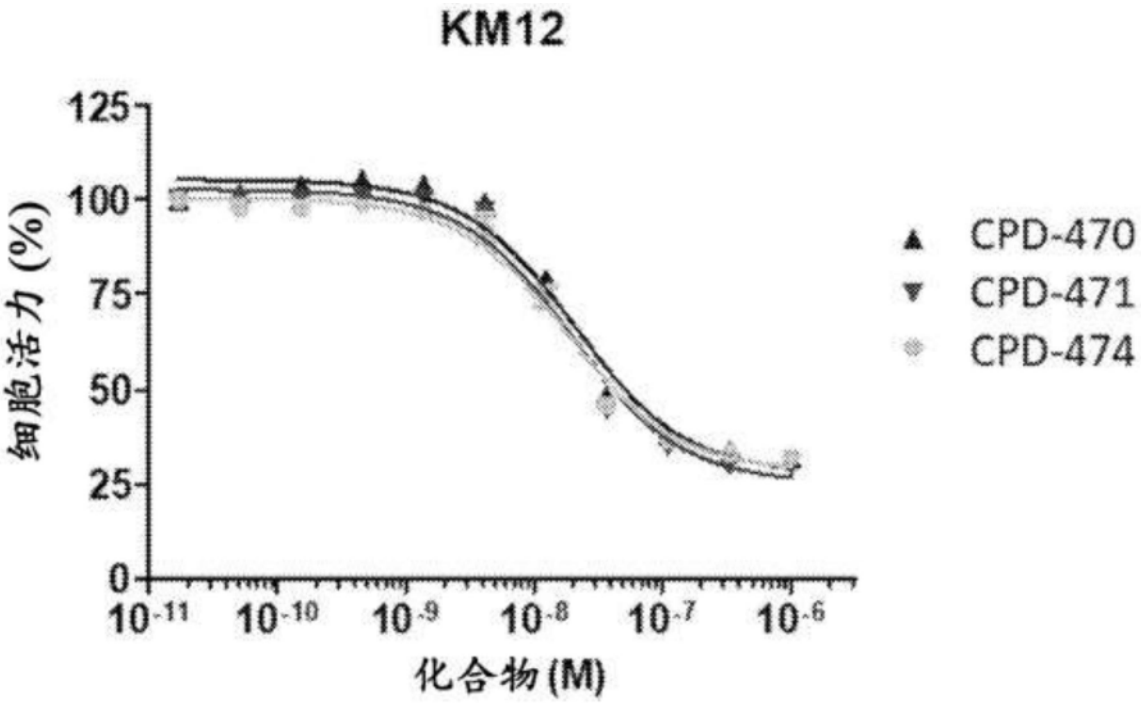

KM12
125
100
75
50
25
0
细胞活力 (%)
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
化合物 (M)
CPD-470
CPD-471
CPD-474

图27A

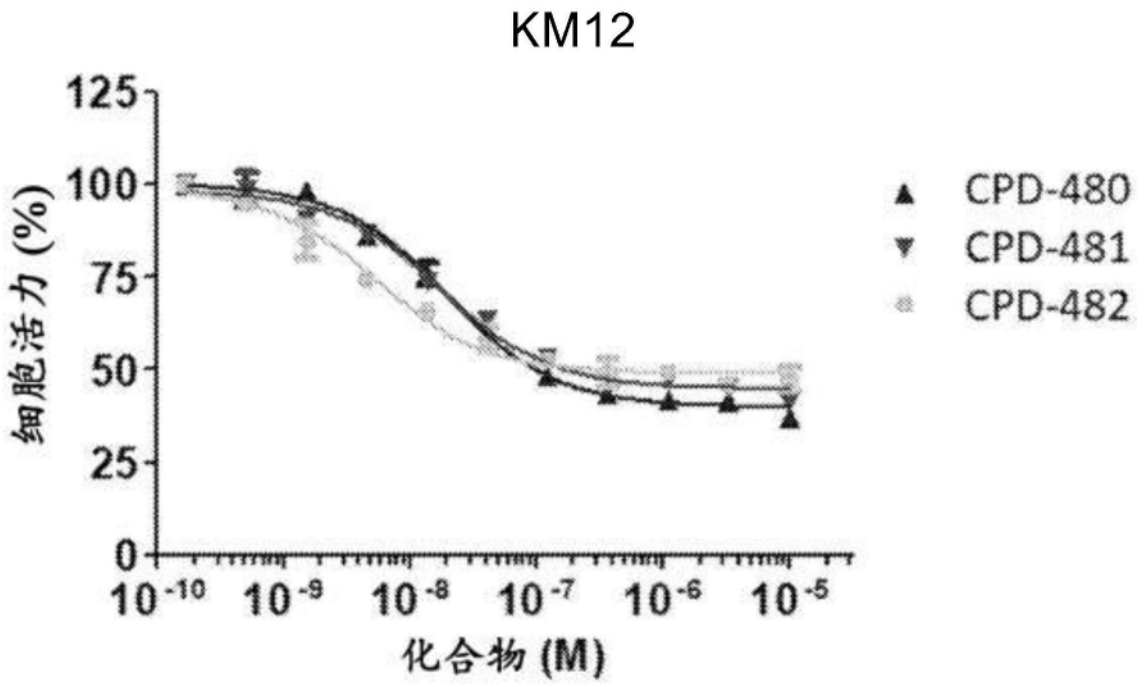

KM12
125
100
75
50
25
0
细胞活力 (%)
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
10-5
化合物 (M)
CPD-480
CPD-481
CPD-482

图27B

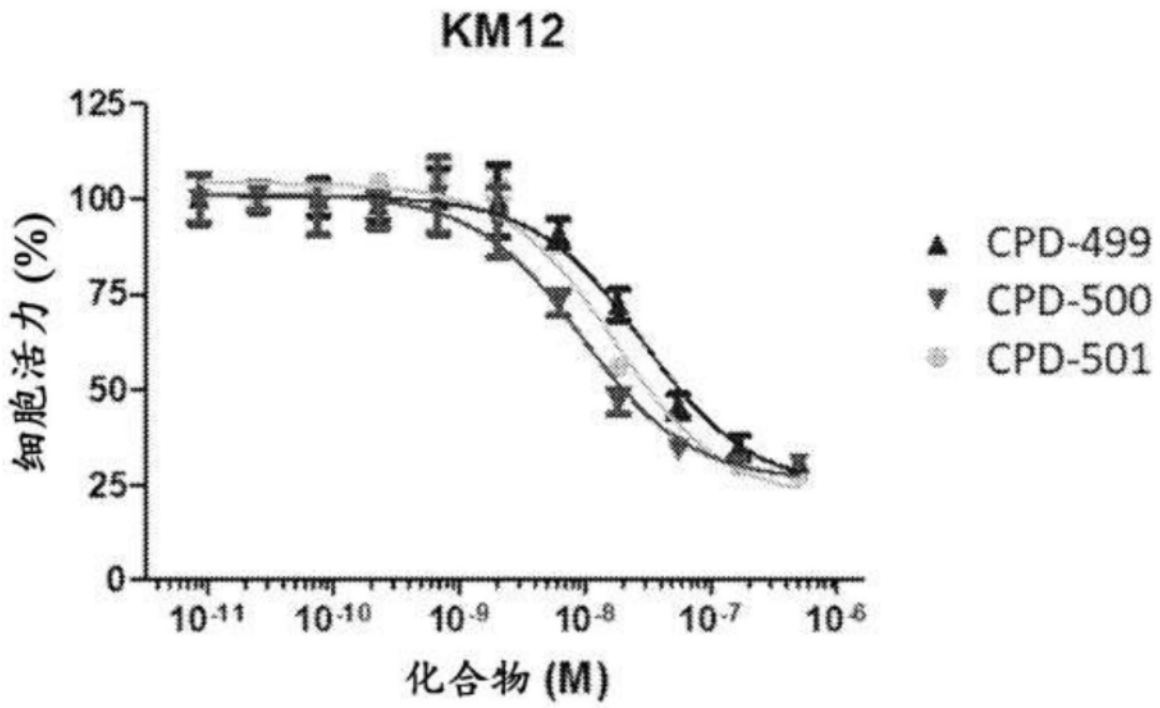

KM12
125
100
75
50
25
0
细胞活力 (%)
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
化合物 (M)
CPD-499
CPD-500
CPD-501

图27C

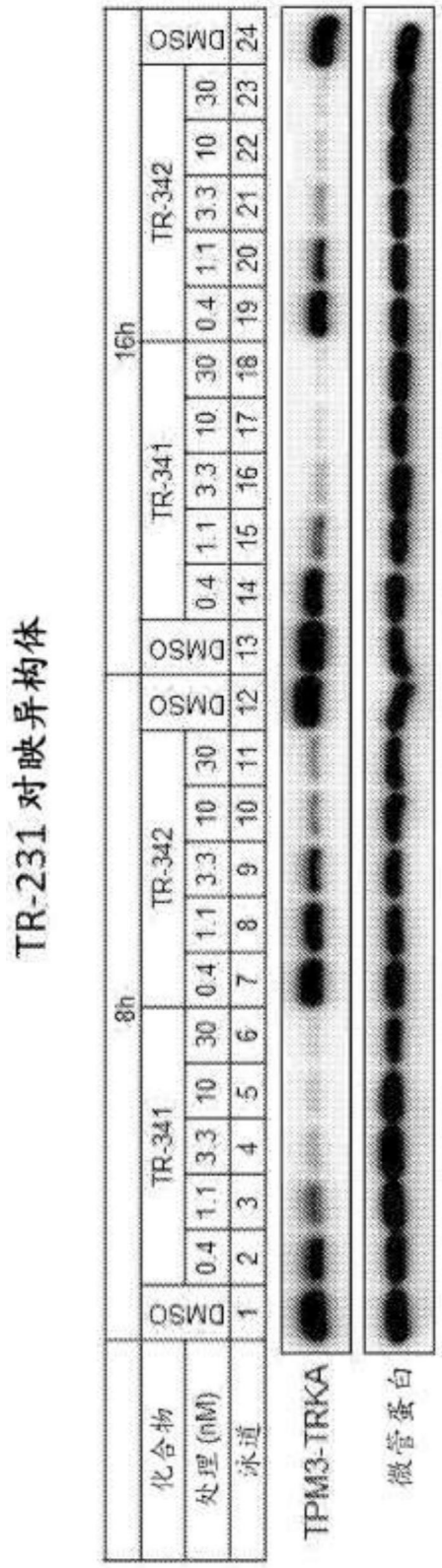

TR-231 对映异构体
8h
16h
化合物
处理 (nM)
泳道
DMSO
TR-341
TR-342
0.4
1.1
3.3
10
30
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
TPM3-TRKA
微管蛋白

图28A

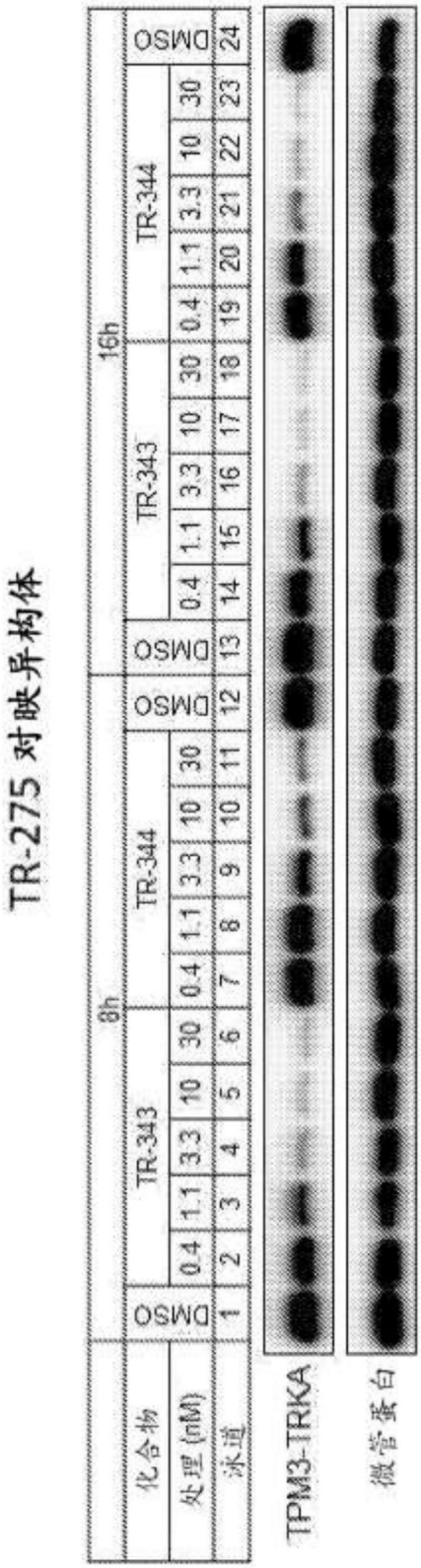

TR-275 对映异构体
8h
16h
化合物
处理 (nM)
泳道
DMSO
TR-343
TR-344
0.4
1.1
3.3
10
30
TPM3-TRKA
微管蛋白

图28B