



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114521196 A

(43) 申请公布日 2022. 05. 20

(21) 申请号 202080064750.9

(22) 申请日 2020.09.14

(30) 优先权数据

62/901,161 2019.09.16 US

62/905,849 2019.09.25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.03.15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/058535 2020.09.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/053495 EN 2021.03.25

(71) 申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 L·阿里斯塔 V·布罗尼曼

P·L·达亚历山德罗

L·杜玛普姆-迈托尔 M-L·古德

C·黑巴赫 G·J·霍林沃思

I·K·J·热兰 L·C·克尔曼

J·洛伯 马缚鹏 A·武尔佩蒂

山田健 T·佐勒

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 杨春刚 黄革生

(51) Int.Cl.

C07D 239/22 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01)

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书57页 说明书316页

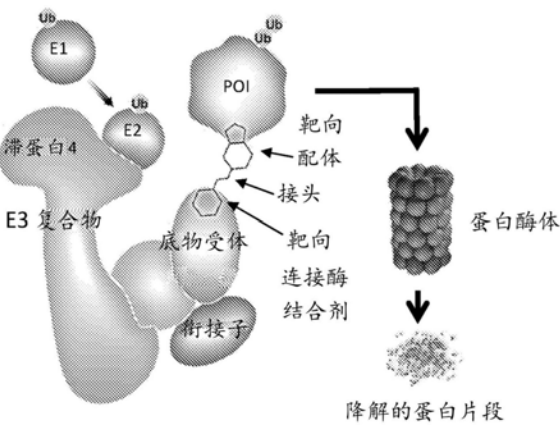
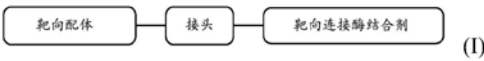
序列表5页 附图3页

(54) 发明名称

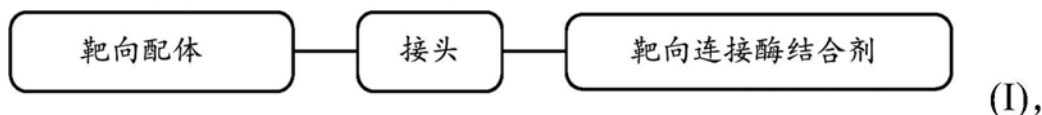
双官能团降解剂及其使用方法

(57) 摘要

本文描述了双官能团降解剂化合物、它们的各种靶标、它们的制备、包含它们的药物组合物，以及它们在治疗由各种靶蛋白介导的病症、疾病和障碍中的用途。



1. 一种式 (I) 的双官能团化合物:

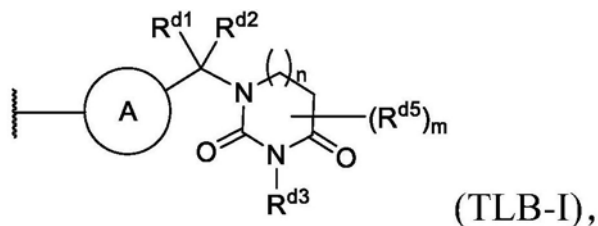


或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:
所述靶向配体是能够与靶蛋白结合的基团;

所述接头是将所述靶向配体与靶向连接酶结合剂共价连接的基团; 并且

所述靶向连接酶结合剂是能够与连接酶 (例如小脑蛋白E3泛素连接酶) 结合的基团。

2. 如权利要求1所述的双官能团化合物, 其中所述靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-I):



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:

—表示与式 (I) 中的接头的附接点;

环A是6元芳基、或5元或6元杂芳基, 其中的每个被0-4次出现的 R^{d4} 取代;

R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基;

R^{d3} 选自由以下组成的组: H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$;

每个 R^{d4} 独立地选自由以下组成的组: H、氧代、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 杂烷基;

每个 R^{d5} 独立地选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基;

或两个 R^{d5} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基;

或两个 R^{d5} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基;

R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;

m是1或2; 并且

n是1或2。

3. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中n是1。

4. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 R^{d3} 是H。

5. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 R^{d3} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。

6. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中环A选自由以下组成的组: 苯基、吡啶

基、吡啶酮基、吡嗪基、苯硫基、吡唑基、咪唑基和吡咯基。

7. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中环A是5元杂芳基。

8. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中环A是5元含氮杂芳基。

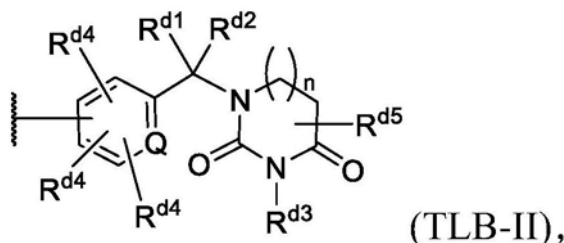
9. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中环A是6元杂芳基。

10. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中环A是6元含氮杂芳基。

11. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中环A是吡啶基或吡啶酮基。

12. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 R^{d4} 是羟基或 C_{1-6} 烷氧基。

13. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团, 其中所述靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-II) :



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:

—表示与式 (I) 中的接头的附接点;

Q是N或 CR^{d4} ;

R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

R^{d3} 选自由以下组成的组:H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$;

每个 R^{d4} 独立地选自由以下组成的组:H、氧代、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 杂烷基;

R^{d5} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

R^p 是H或 C_{1-6} 烷基; 并且

n是1或2。

14. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中n是1。

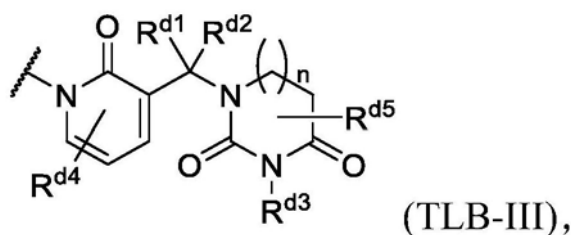
15. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 R^{d3} 是H。

16. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 R^{d3} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。

17. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合

物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d4} 是羟基或 C_{1-6} 烷氧基。

18. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中所述靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-III):



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

—表示与式 (I) 中的接头的附接点;

R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

R^{d3} 选自由以下组成的组:H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$;

R^{d4} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

R^{d5} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;并且

n 是1或2。

19. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 n 是1。

20. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d3} 是H。

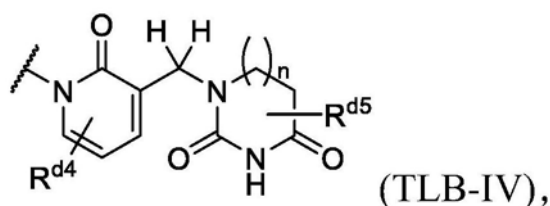
21. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d3} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。

22. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d1} 是H。

23. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d2} 是H。

24. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d1} 和 R^{d2} 都是H。

25. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,其中所述靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-IV):



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

—表示与式 (I) 中的接头的附接点；

R^{d4} 选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

R^{d5} 选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；并且

n 是 1 或 2。

26. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 n 是 1。

27. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d3} 是 H。

28. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d3} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。

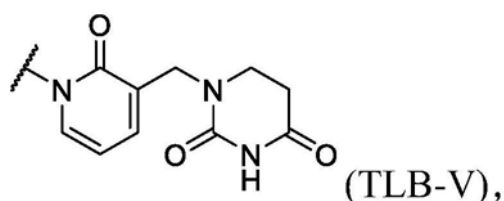
29. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d4} 是 H 或 C_{1-3} 烷基。

30. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d4} 是 H。

31. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d5} 是 H 或 C_{1-3} 烷基。

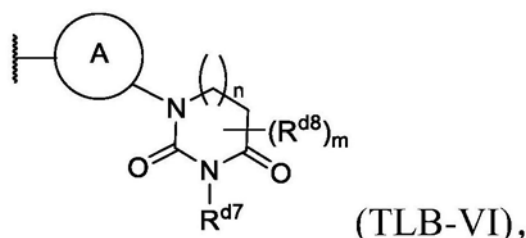
32. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d5} 是 H。

33. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中所述靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-V)：



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

34. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中所述靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-VI)：



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

—表示与式 (I) 中的接头的附接点；

环A是6元芳基或6元杂芳基，其中的每个独立地被0-4次出现的 R^{d6} 取代；

每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组：H、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

R^{d7} 选自由以下组成的组：H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)OHOR^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ ；

R^p 是H或 C_{1-6} 烷基；

每个 R^{d8} 独立地选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

或两个 R^{d8} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基；

或两个 R^{d8} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基；

m是1或2；并且

n是1或2。

35. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中环A选自由以下组成的组：苯基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、苯硫基、吡唑基、咪唑基和吡咯基。

36. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中环A是含氮6元杂芳基。

37. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中环A是吡啶基。

38. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中n是1。

39. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中n是2。

40. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d7} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。

41. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d7} 是H。

42. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d8} 是H。

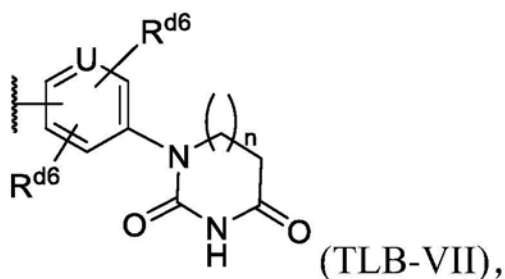
43. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d7} 和 R^{d8} 都是H。

44. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d6} 是H。

45. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d6} 选自由以下组成的组：H、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基。

46. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d6} 选自由以下组成的组：H、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基；并且 R^{d7} 和 R^{d8} 各自是H。

47. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，其中所述靶向连接酶结合剂具有式(TLB-VII)：



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

—表示与式(I)中的接头的附接点;

U是 $-\text{CR}^{\text{d6}}$ 或N;

每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组:H、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;并且

n是1或2。

48. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中n是1。

49. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中n是2。

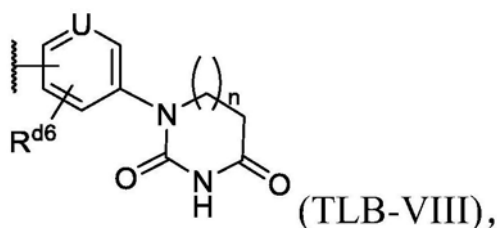
50. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组:H、卤素、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基。

51. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中每个 R^{d6} 是H。

52. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d6} 之一是H。

53. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d6} 之一不是H。

54. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,其中所述靶向连接酶结合剂具有式(TLB-VIII):



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

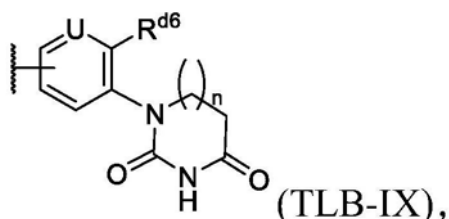
—表示与式(I)中的接头的附接点;

U是 $-\text{CR}^{\text{d6}}$ 或N;

R^{d6} 选自由以下组成的组:H、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;并且

n是1或2。

55. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中所述靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-IX):



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:

—表示与式 (I) 中的接头的附接点;

U 独立地是 $-\text{CR}^{\text{d6}}$ 或 N;

R^{d6} 选自由以下组成的组: H、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基; 并且

n 是 1 或 2。

56. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 n 是 1。

57. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 n 是 2。

58. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 U 是 N。

59. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 U 是 $-\text{CR}^{\text{d6}}$ 。

60. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组: H、甲基、卤素、甲氧基和甲氧基甲基。

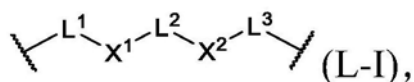
61. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 R^{d6} 是 H。

62. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 R^{d6} 是甲基。

63. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 R^{d6} 是卤素。

64. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 R^{d6} 是甲氧基。

65. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 其中所述接头具有式 (L-I):



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:

L^1 选自自由以下组成的组:键、O、NR'、C(O)、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O)和* C_{1-6} 杂亚烷基-C(O),其中*表示 L^1 与式(I)中的靶向配体的附接点;

X^1 和 X^2 各自独立地选自自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

L^2 选自自由以下组成的组:键、O、NR'、C(O)、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和*C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

$X^1-L^2-X^2$ 形成螺杂环基;

L^3 选自键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、C(O)、S(O)₂、O、NR'、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基和*C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基,其中*表示(L-I)中 L^3 与 X^2 的附接点,

其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 和 L^3 的不超过2个可以同时是键;并且

R'是氢或 C_{1-6} 烷基。

66. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 L^3 选自自由以下组成的组:键、-O-、-C(O)-、-S(O)₂-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚炔基、和 C_{1-6} 杂亚烷基。

67. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 X^1 和 X^2 之一不是键。

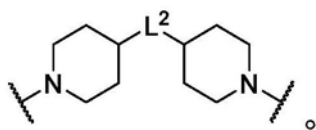
68. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 X^1 和 X^2 之一是键并且另一个是碳环基或杂环基。

69. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 X^1 和 X^2 之一是键并且另一个是杂环基。

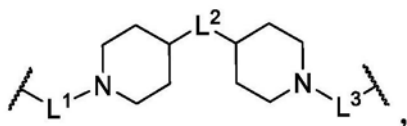
70. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 X^1 和 X^2 各自独立地选自哌啶基和哌嗪基。

71. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 X^1 和 X^2 都是哌啶基。

72. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 $-X^1-L^2-X^2-$ 是:

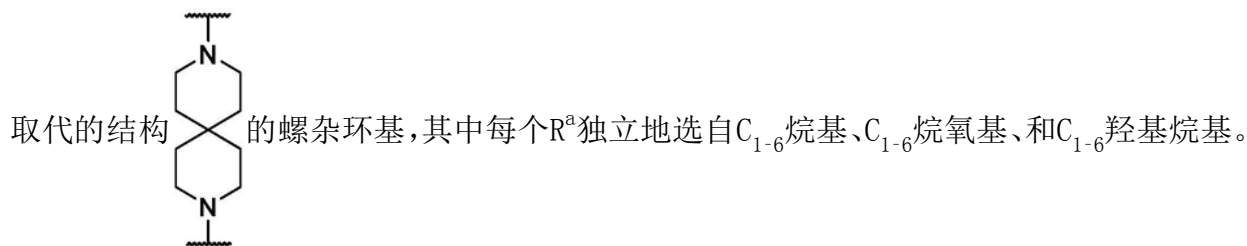


73. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,其中所述接头是具有下式的化合物:

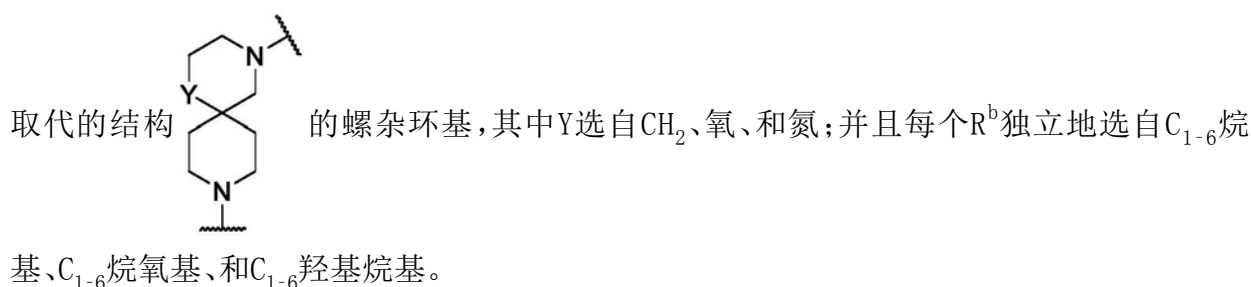


或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

74. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 $-X^1-L^2-X^2-$ 形成具有被0-4次出现的 R^a



75. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 $-X^1-L^2-X^2-$ 形成具有被0-4次出现的 R^b



76. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 X^1 和 X^2 各自是键。

77. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 L^3 独立地选自由以下组成的组: $-C(=O)-$ 、 C_{2-6} 亚炔基、或 C_{1-6} 杂亚烷基; 并且 L^1 是 $-C(=O)-$ 、 C_{1-8} 亚烷基、 C_{1-8} 杂亚烷基和 $*C_{1-6}$ 亚烷基 $-C(=O)-$ 。

78. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 L^3 选自由以下组成的组: $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚炔基和 C_{1-6} 杂亚烷基; 并且 L^1 是 C_{1-8} 亚烷基或 C_{1-8} 杂亚烷基。

79. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 L^3 是 $-C(=O)-$ 或 C_{1-6} 杂亚烷基; 并且 L^1 是 C_{1-8} 亚烷基或 C_{1-8} 杂亚烷基。

80. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 L^3 是键或 $-O-$; 并且 L^1 是 $-C(=O)-$ 或 C_{1-8} 杂亚烷基。

81. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 L^3 选自由以下组成的组: $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 和 C_{1-6} 杂亚烷基; 并且 L^1 是 C_{1-8} 亚烷基或 C_{1-8} 杂亚烷基。

82. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 L^2 是 $-C(=O)-$ 、 $-NR'-$ 、或 C_{1-6} 亚烷基。

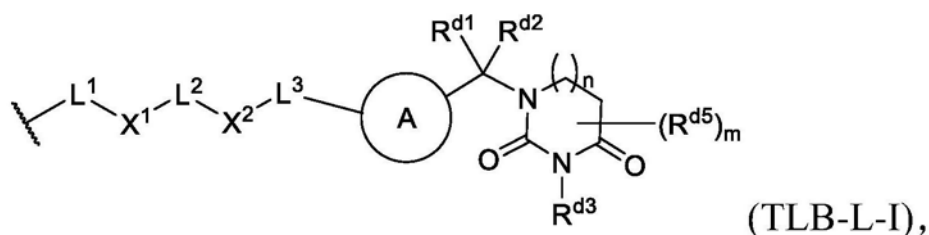
83. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 L^2 是 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 或 C_{1-6} 亚烷基。

84. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 L^2 是 C_{1-6} 亚烷基。

85. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合

物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 L^2 选自由以下组成的组: $-C(O)-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和 $*C(O)NR'-C_{1-6}$ 亚烷基。

86.如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,其中所述靶向连接酶结合剂-接头具有式(TLB-L-I):



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

—表示与式(I)中的靶向配体的附接点;

L^1 选自由以下组成的组:键、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-C(O)-$ 、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 杂亚烷基、 $*C_{1-6}$ 亚烷基- $C(O)$ 和 $*C_{1-6}$ 杂亚烷基- $C(O)$,其中*表示 L^1 与所述靶向配体的附接点;

X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

L^2 选自由以下组成的组:键、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-C(O)-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和 $*C(O)NR'-C_{1-6}$ 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

$X^1-L^2-X^2$ 形成螺杂环基;

L^3 选自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $*C(O)-C_{1-9}$ 亚烷基、和 $*C(O)-C_{1-9}$ 杂亚烷基,其中*表示式(TLB-L-I)中 L^3 与 X^2 的附接点;

其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

环A是6元芳基、或5元或6元杂芳基,其中的每个被0-4次出现的 R^{d4} 取代;

R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基;

R^{d3} 选自由以下组成的组:H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)OHOR^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$;

每个 R^{d4} 独立地选自由以下组成的组:H、氧代、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 杂烷基;

每个 R^{d5} 独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基;

或两个 R^{d5} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基;

或两个 R^{d5} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基;

R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;

m是1或2;并且

n是1或2。

87.如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中环A选自由以下组成的组:苯基、吡啶

基、吡啶酮基、吡嗪基、苯硫基、吡唑基、咪唑基和吡咯基。

88. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中环A是5元杂芳基。

89. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中环A是5元含氮杂芳基。

90. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中环A是6元杂芳基。

91. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中环A是6元含氮杂芳基。

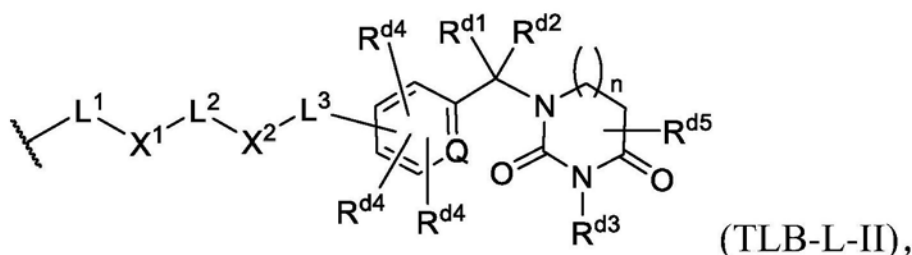
92. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中环A是吡啶基。

93. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中n是1。

94. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 R^{d3} 是H。

95. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 R^{d3} 是 $-\text{CH}_2\text{OP}(O)(\text{OR}^p)_2$ 。

96. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 其中所述靶向连接酶结合剂-接头具有式(TLB-L-II):



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:

┆—表示与式(I)中的靶向配体的附接点;

L^1 选自由以下组成的组: 键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}'-$ 、 $-\text{C}(O)-$ 、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、 $*\text{C}(O)-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基、 $*\text{C}(O)-\text{C}_{1-6}$ 杂亚烷基、 $*\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- $\text{C}(O)$ 和 $*\text{C}_{1-6}$ 杂亚烷基- $\text{C}(O)$, 其中*表示 L^1 与所述靶向配体的附接点;

X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组: 键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

L^2 选自由以下组成的组: 键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}'-$ 、 $-\text{C}(O)-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和 $*\text{C}(O)\text{NR}'-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基, 其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点; 或

$X^1-L^2-X^2$ 形成螺杂环基;

L^3 选自由以下组成的组: 键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、 $-\text{C}(O)-$ 、 $-\text{S}(O)_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $*\text{C}(O)-\text{C}_{1-9}$ 亚烷基、和 $*\text{C}(O)-\text{C}_{1-9}$ 杂亚烷基, 其中*表示式(TLB-L-II)中 L^3 与 X^2 的附接点;

其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

Q是N或CR^{d4};

R^{d1}和R^{d2}各自独立地选自由以下组成的组:H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基;

R^{d3}选自由以下组成的组:H、-CH₂OC(O)R^p、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂;

每个R^{d4}独立地选自由以下组成的组:H、氧代、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基烷基和C₁₋₆杂烷基;

R^{d5}选自由以下组成的组:H、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基;

R^p是H或C₁₋₆烷基;并且

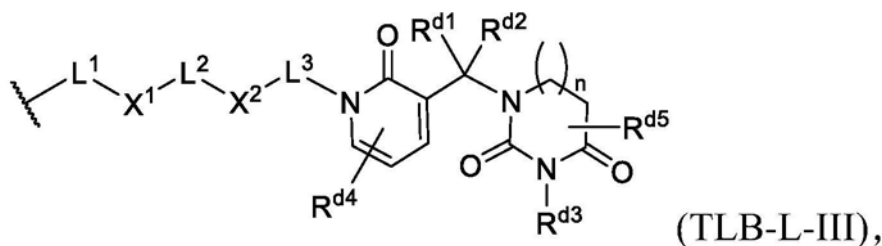
n是1或2。

97.如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中n是1。

98.如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中R^{d3}是H。

99.如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中R^{d3}是-CH₂OP(O)(OR^p)₂。

100.如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,其中所述靶向连接酶结合剂-接头具有式(TLB-L-III):



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

—表示与式(I)中的靶向配体的附接点;

L¹选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、C₁₋₉亚烷基、C₁₋₉杂亚烷基、*C(O)-C₁₋₆亚烷基、*C(O)-C₁₋₆杂亚烷基、*C₁₋₆亚烷基-C(O)和*C₁₋₆杂亚烷基-C(O),其中*表示L¹与所述靶向配体的附接点;

X¹和X²各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

L²选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆杂亚烷基、和*C(O)NR'-C₁₋₆亚烷基,其中*表示L²与X²的附接点;或

X¹-L²-X²形成螺杂环基;

L³选自由以下组成的组:键、C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基、C₂₋₆亚炔基、C₁₋₆杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)-C₁₋₉亚烷基和*C(O)-C₁₋₉杂亚烷基,其中*表示式(TLB-L-III)中L³与X²的附接点;

其中L¹、X¹、X²、L²、和L³的不超过2个可以同时是键;

R'是氢或C₁₋₆烷基;

R^{d1}和R^{d2}各自独立地选自由以下组成的组:H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基;

R^{d3}选自由以下组成的组:H、-CH₂OC(O)R^p、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)

(OR^p)₂;

R^{d4}选自由以下组成的组:H、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基烷基和C₁₋₆杂烷基;

R^{d5}选自由以下组成的组:H、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基;

R^p是H或C₁₋₆烷基;并且

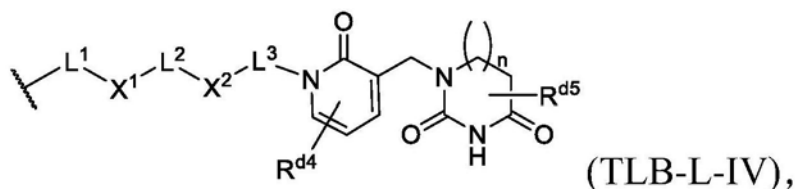
n是1或2。

101. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中n是1。

102. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中R^{d3}是H。

103. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中R^{d3}是-CH₂OP(O)(OR^p)₂。

104. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,其中所述靶向连接酶结合剂-接头具有式(TLB-L-IV):



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

—表示与式(I)中的靶向配体的附接点;

L¹选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、C₁₋₉亚烷基、C₁₋₉杂亚烷基、*C(O)-C₁₋₆亚烷基、*C(O)-C₁₋₆杂亚烷基、*C₁₋₆亚烷基-C(O)和*C₁₋₆杂亚烷基-C(O),其中*表示L¹与所述靶向配体的附接点;

X¹和X²各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

L²选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆杂亚烷基、和*C(O)NR'-C₁₋₆亚烷基,其中*表示L²与X²的附接点;或

X¹-L²-X²形成螺杂环基;

L³选自由以下组成的组:键、C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基、C₂₋₆亚炔基、C₁₋₆杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)-C₁₋₉亚烷基和*C(O)-C₁₋₉杂亚烷基,其中*表示式(TLB-L-IV)中L³与X²的附接点;

其中L¹、X¹、X²、L²、和L³的不超过2个可以同时是键;

R'是氢或C₁₋₆烷基;

R^{d4}选自由以下组成的组:H、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基;

R^{d5}选自由以下组成的组:H、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基;

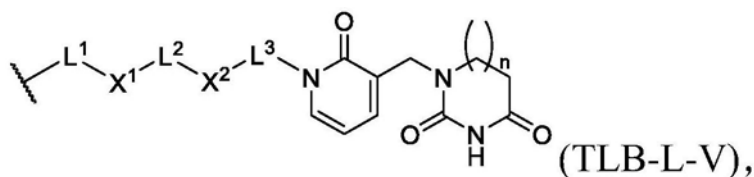
n是1或2。

105. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中n是1。

106. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水

合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中n是2。

107. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,其中所述靶向连接酶结合剂-接头具有式 (TLB-L-V) :



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

—表示与式 (I) 中的靶向配体的附接点;

L^1 选自由以下组成的组: 键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O) 和 * C_{1-6} 杂亚烷基-C(O), 其中*表示 L^1 与所述靶向配体的附接点;

X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组: 键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

L^2 选自由以下组成的组: 键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和 *C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基, 其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点; 或

X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基;

L^3 选自由以下组成的组: 键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基和 *C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基, 其中*表示式 (TLB-L-V) 中 L^3 与 X^2 的附接点;

其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

R' 是氢或 C_{1-6} 烷基; 并且

n 是1或2。

108. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中n是1。

109. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中n是2。

110. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 L^3 选自由以下组成的组: -O-、-C(O)-、-S(O)₂-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚炔基和 C_{1-6} 杂亚烷基。

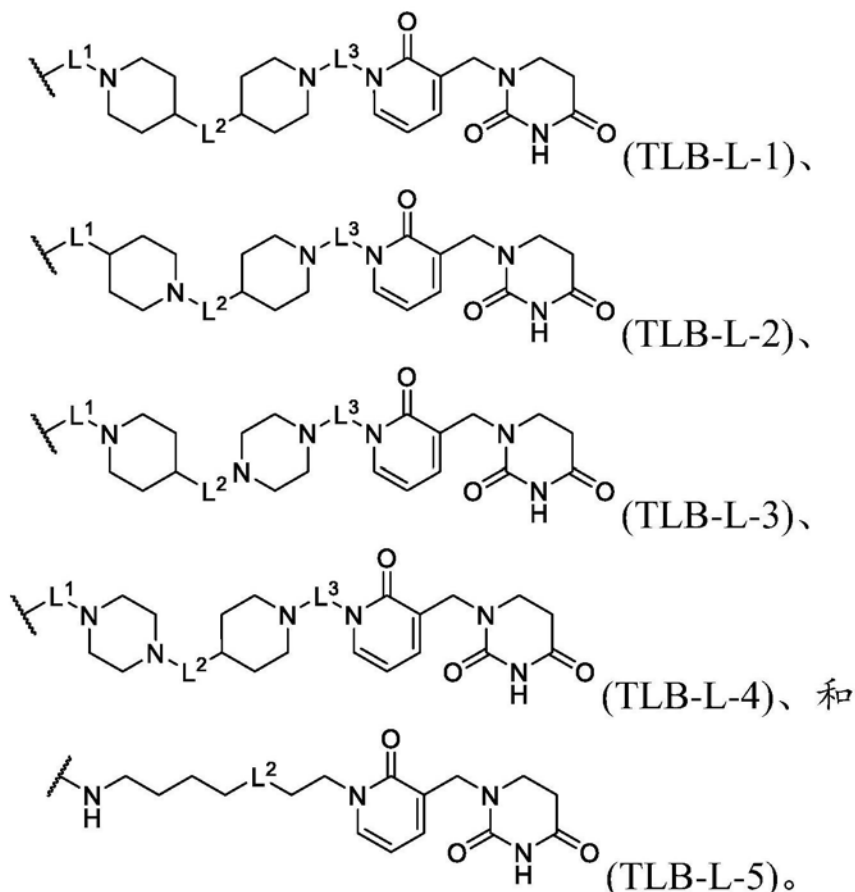
111. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 X^1 和 X^2 之一不是键。

112. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 X^1 和 X^2 之一是键并且另一个是碳环基或杂环基。

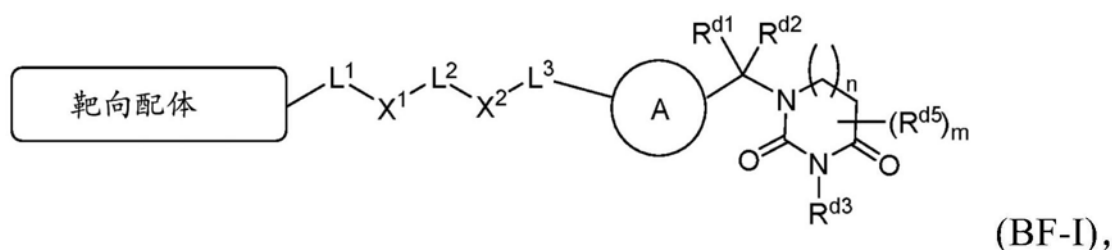
113. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 X^1 和 X^2 之一是键并且另一个是杂环基。

114. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 其中所述靶向连接酶结合剂-接头或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体具有选

自以下的式：



115. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，其中所述化合物具有式 (BF-I)：



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

L^1 选自由以下组成的组：键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O) 和 * C_{1-6} 杂亚烷基-C(O)，其中*表示 L^1 与所述靶向配体的附接点；

X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组：键、碳环基、杂环基、和杂芳基；

L^2 选自由以下组成的组：键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基、

*C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基，其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点；或

X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基；

L^3 选自由以下组成的组：键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基和 *C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基，其中*表示式 (BF-I) 中 L^3 与 X^2 的附接点；

其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键；

环A是6元芳基、或5元或6元杂芳基，其中的每个被0-4次出现的 R^{d4} 取代；

R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组： H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基；

R^{d3} 选自由以下组成的组： H 、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)OHOR^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ ；

每个 R^{d4} 独立地选自由以下组成的组： H 、氧代、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 杂烷基；

每个 R^{d5} 独立地选自由以下组成的组： H 、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基；

或两个 R^{d5} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基；

或两个 R^{d5} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基；

R^p 是 H 或 C_{1-6} 烷基；

m 是1或2；并且

n 是1或2，其中所述靶向配体是能够与靶蛋白结合的基团。

116. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中环A选自由以下组成的组：苯基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、苯硫基、吡啶基、咪唑基和吡咯基。

117. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中环A是5元杂芳基。

118. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中环A是5元含氮杂芳基。

119. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中环A是6元杂芳基。

120. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中环A是6元含氮杂芳基。

121. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中环A是吡啶基。

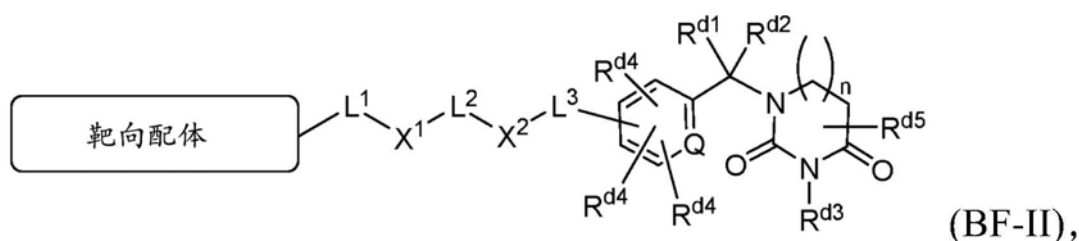
122. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 n 是1。

123. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 n 是2。

124. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d3} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。

125. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d3} 是 H 。

126. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，其中所述化合物具有式(BF-II)：



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

L^1 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O)和*C C_{1-6} 杂亚烷基-C(O),其中*表示 L^1 与所述靶向配体的附接点;

X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

L^2 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和*C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基;

L^3 选自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O) $_2$ -、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基和*C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基,其中*表示式(BF-II)中 L^3 与 X^2 的附接点;

其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

Q是N或CR^{d4};

R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

R^{d3} 选自由以下组成的组:H、-CH₂OC(O) R^p 、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂;

每个 R^{d4} 独立地选自由以下组成的组:H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基烷基和 C_{1-6} 杂烷基;

R^{d5} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;并且

n是1或2,其中所述靶向配体是能够与靶蛋白结合的基团。

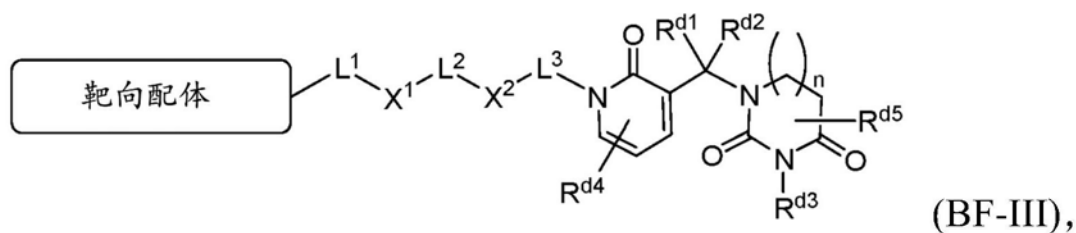
127. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中n是1。

128. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中n是2。

129. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d3} 是-CH₂OP(O)(OR^p)₂。

130. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d3} 是H。

131. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,其中所述化合物具有式(BF-III):



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

L^1 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O)和* C_{1-6} 杂亚烷基-C(O),其中*表示 L^1 与所述靶向配体的附接点;

X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

L^2 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和*C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基;

L^3 选自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基和*C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基,其中*表示式(BF-III)中 L^3 与 X^2 的附接点;

其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

R' 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

R^{d3} 选自由以下组成的组:H、-CH₂OC(O) R^p 、-CH₂OP(O)OH R^p 、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂;

R^{d4} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基烷基和 C_{1-6} 杂烷基;

R^{d5} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;并且

n 是1或2,其中所述靶向配体是能够与靶蛋白结合的基团。

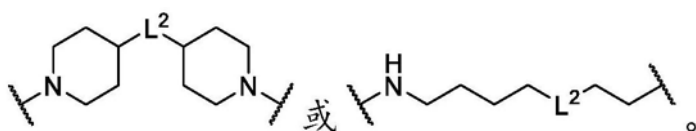
132. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 n 是1。

133. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 n 是2。

134. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d3} 是-CH₂OP(O)(OR^p)₂。

135. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d3} 是H。

136. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 $-X^1-L^2-X^2-$ 是:



137. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 L^1 是-O-或 C_{1-6} 亚烷基。

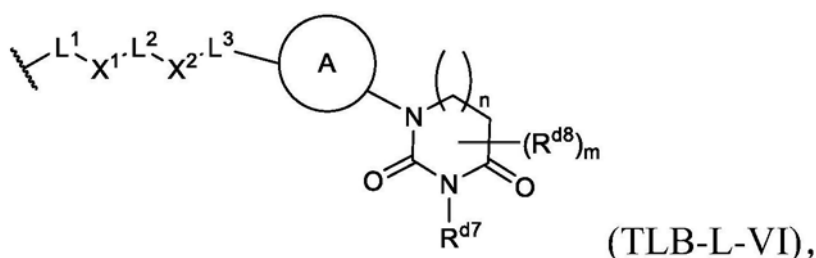
138. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 R^{d1} 和 R^{d2} 都是甲基。

139. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 R^{d1} 和 R^{d2} 都是H。

140. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 R^{d4} 是H或 C_{1-3} 烷基。

141. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 R^{d5} 是H或 C_{1-3} 烷基。

142. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 其中所述靶向连接酶结合剂-接头具有式 (TLB-L-VI) :



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:

—表示与式 (I) 中的靶向配体的附接点;

L^1 选自由以下组成的组: 键、-O-、-NR'、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O) 和 * C_{1-6} 杂亚烷基-C(O), 其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组: 键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

L^2 选自由以下组成的组: 键、-O-、-NR'、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基、和 *C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基, 其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点; 或

X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基;

L^3 选自由以下组成的组: 键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基和 *C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基, 其中*表示式 (TLB-L-VI) 中 L^3 与 X^2 的附接点;

其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

R'是氢或 C_{1-6} 烷基;

环A是6元芳基或6元杂芳基, 其中的每个独立地被0-4次出现的 R^{d6} 取代;

每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组: H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

R^{d7} 选自由以下组成的组: H、-CH₂OC(O)R^p、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂;

R^p是H或 C_{1-6} 烷基;

每个 R^{d8} 独立地选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

或两个 R^{d8} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基；

或两个 R^{d8} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基；

m 是1或2；并且

n 是1或2。

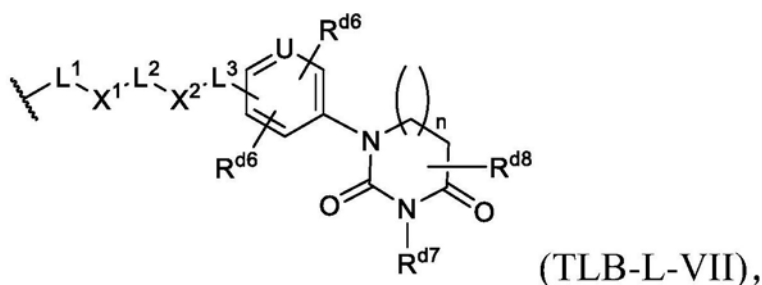
143. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 n 是1。

144. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 n 是2。

145. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d3} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。

146. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d3} 是H。

147. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，其中所述靶向连接酶结合剂-接头具有式 (TLB-L-VII)：



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

—表示与式 (I) 中的靶向配体的附接点；

L^1 选自由以下组成的组：键、 $-O-$ 、 $-NR'$ 、 $-C(O)-$ 、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 杂亚烷基、 $*C_{1-6}$ 亚烷基- $C(O)$ 和 $*C_{1-6}$ 杂亚烷基- $C(O)$ ，其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点；

X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组：键、碳环基、杂环基、和杂芳基；

L^2 选自由以下组成的组：键、 $-O-$ 、 $-NR'$ 、 $-C(O)-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基、和

$*C(O)NR'-C_{1-6}$ 亚烷基，其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点；或

$X^1-L^2-X^2$ 形成螺杂环基；

L^3 选自由以下组成的组：键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $*C(O)-C_{1-9}$ 亚烷基和 $*C(O)-C_{1-9}$ 杂亚烷基，其中*表示式 (TLB-L-VII) 中 L^3 与 X^2 的附接点；

其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键；

R' 是氢或 C_{1-6} 烷基；

U 是 $-CR^{d6}$ 或N；

每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组：H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

R^{d7} 选自由以下组成的组：H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)OR^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)$

(OR^p)₂;

R^{d8}选自由以下组成的组:H、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基;

R^p是H或C₁₋₆烷基;并且

n是1或2。

148. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中n是1。

149. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中n是2。

150. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中R^{d3}是-CH₂OP(O)(OR^p)₂。

151. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中R^{d3}是H。

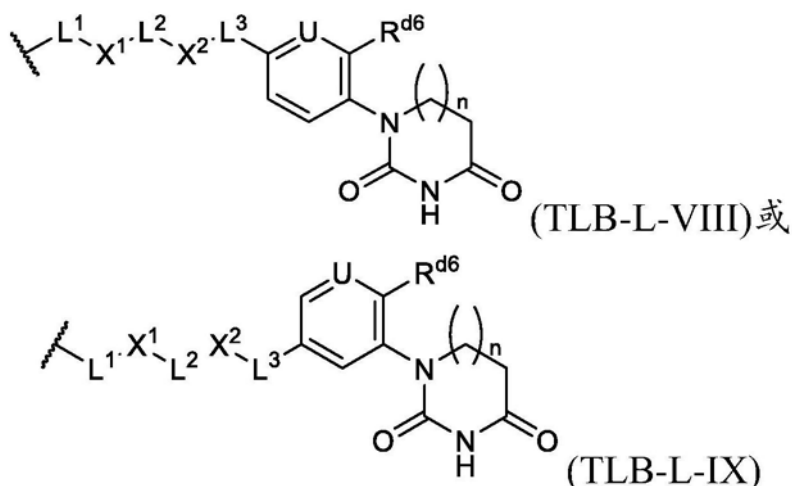
152. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中L³选自由以下组成的组:键、-O-、-C(O)-、-S(O)₂-、C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚炔基、和C₁₋₆杂亚烷基。

153. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中X¹和X²之一不是键。

154. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中X¹和X²之一是键并且另一个是碳环基或杂环基。

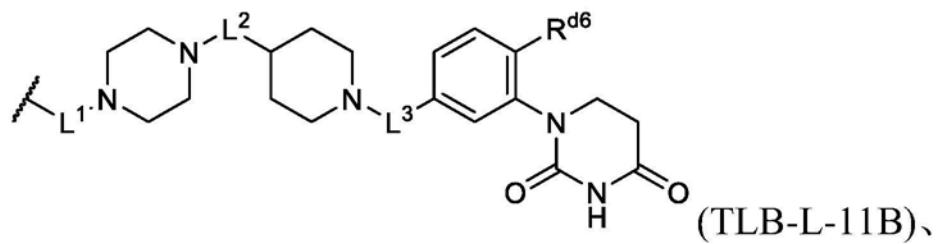
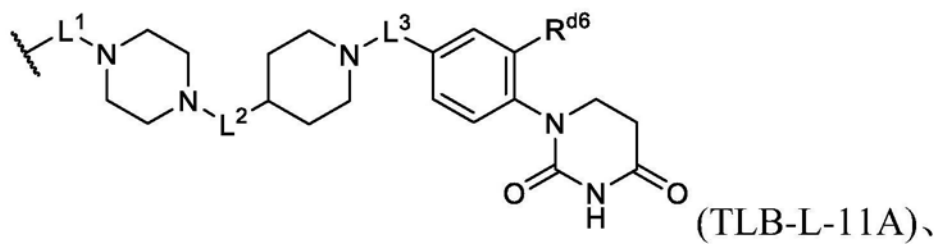
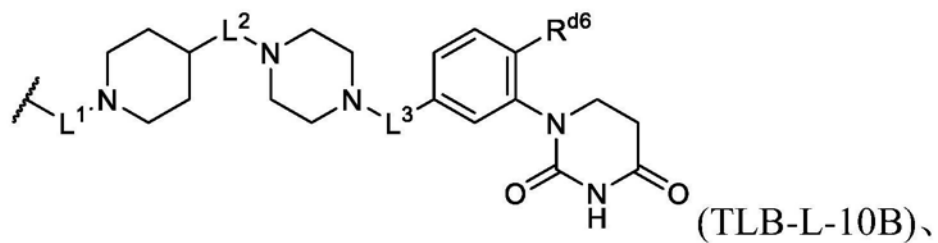
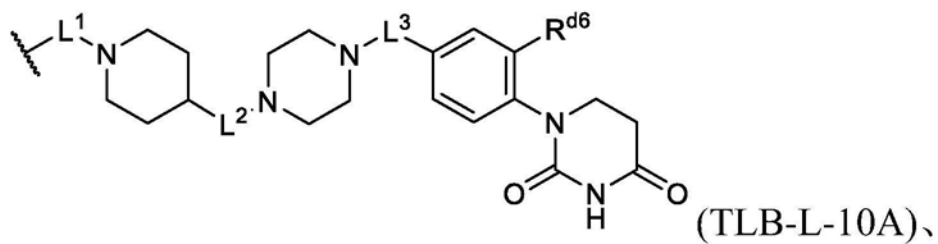
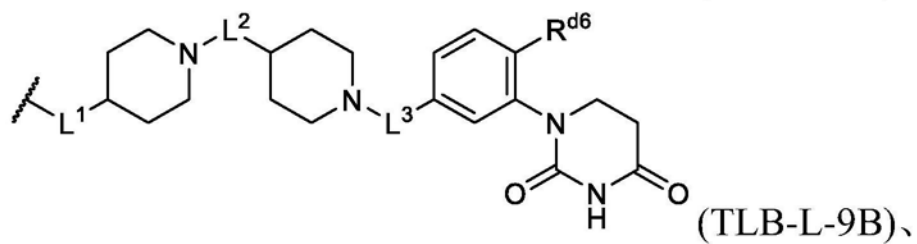
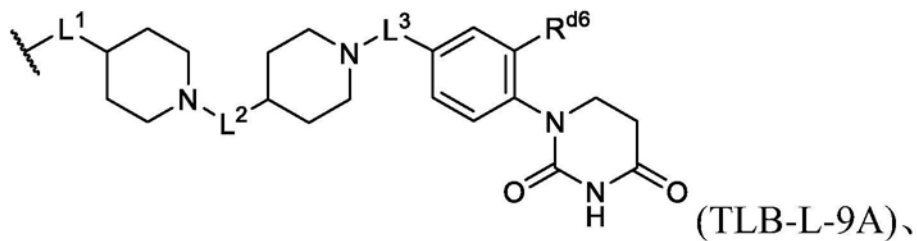
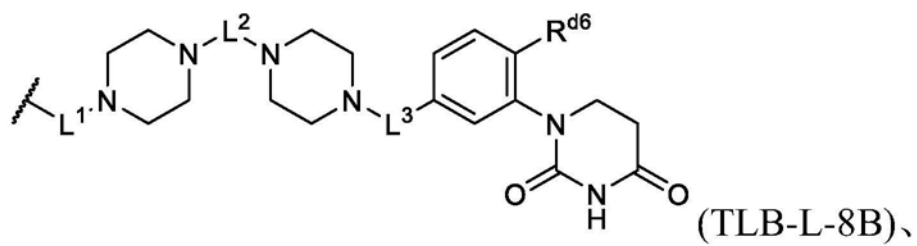
155. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中X¹和X²之一是键并且另一个是杂环基。

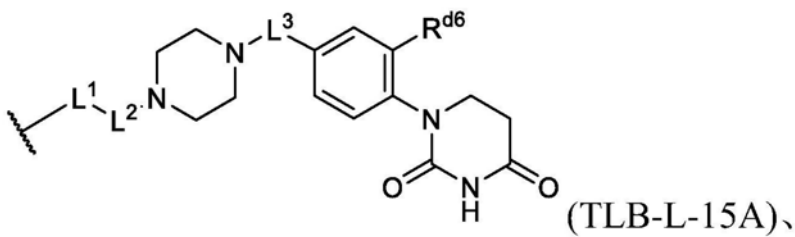
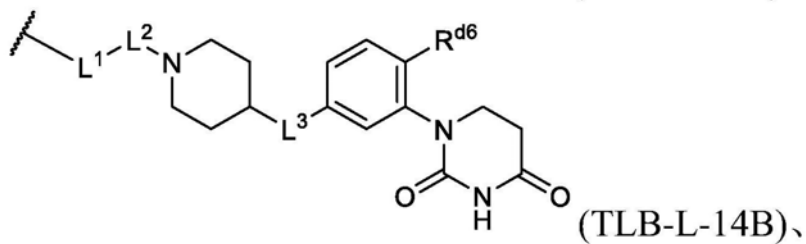
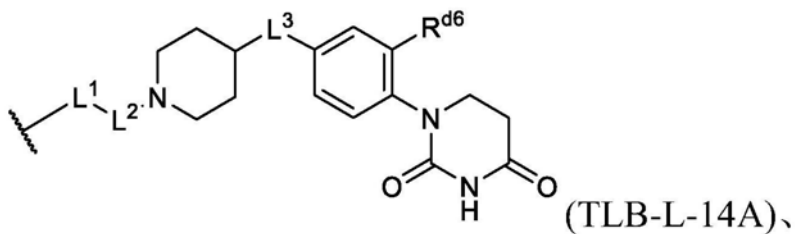
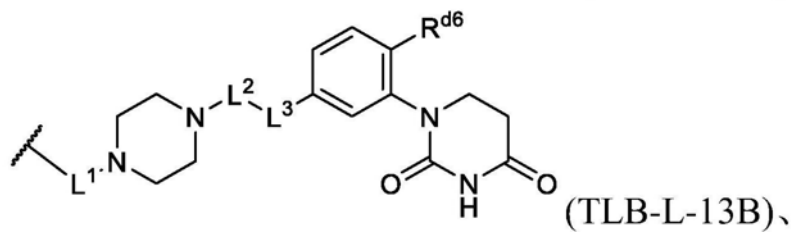
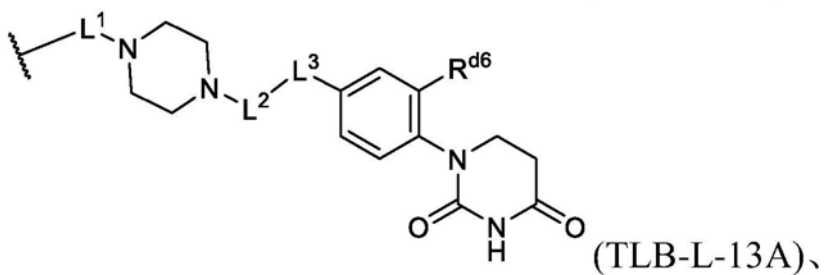
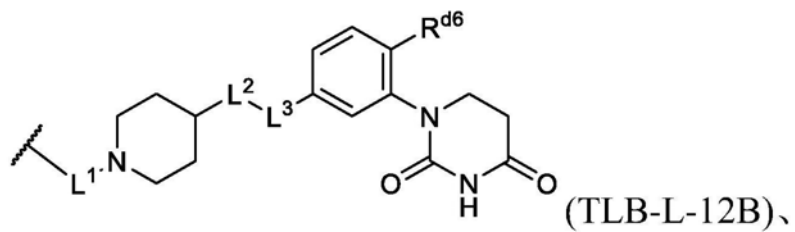
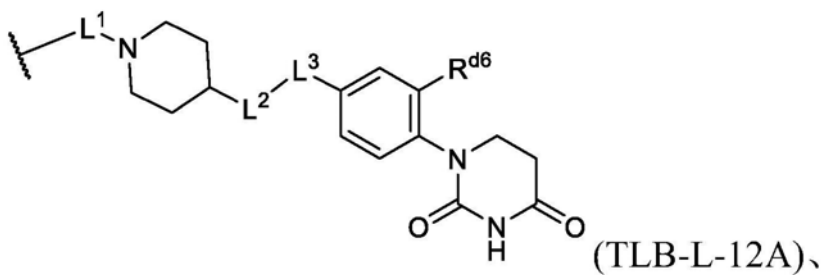
156. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,其中所述靶向连接酶结合剂-接头具有式(TLB-L-VIII或TLB-L-IX):

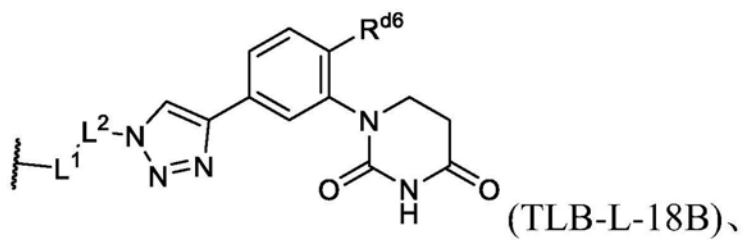
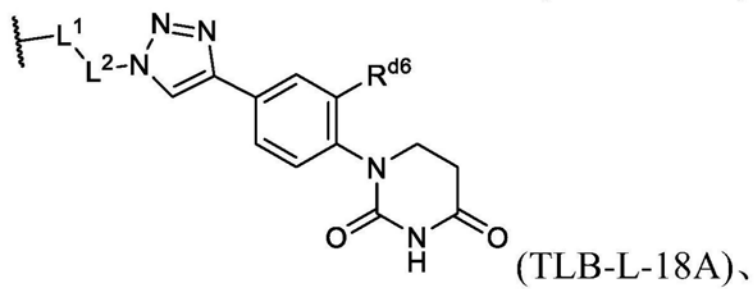
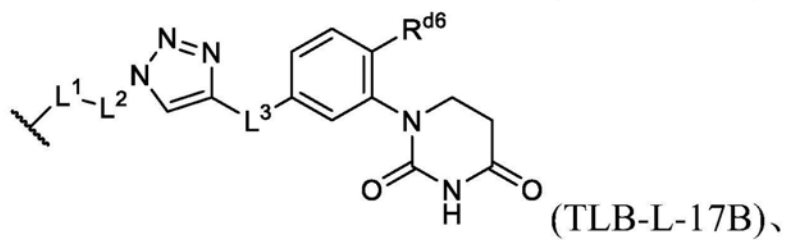
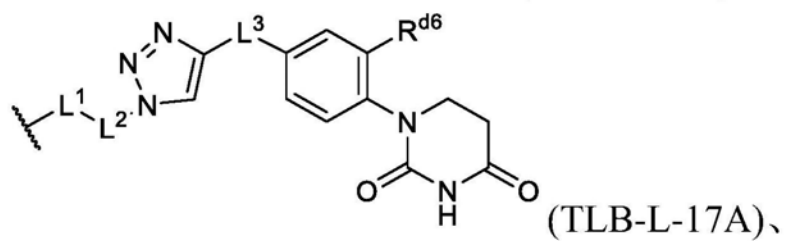
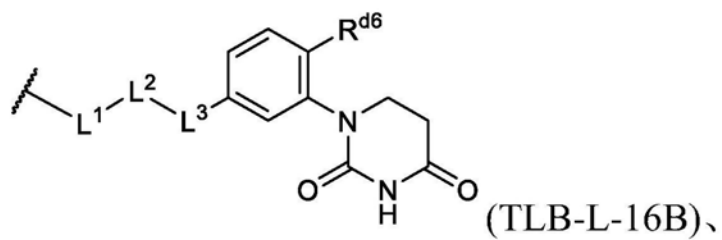
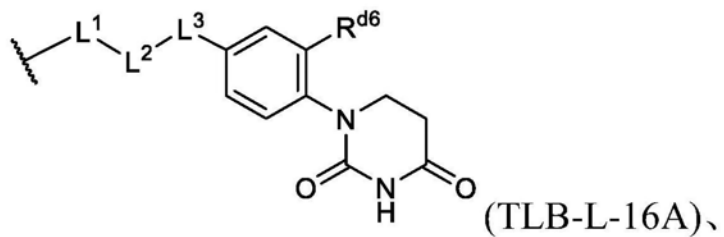
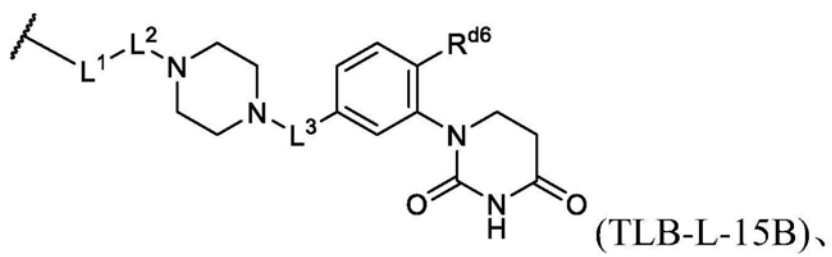


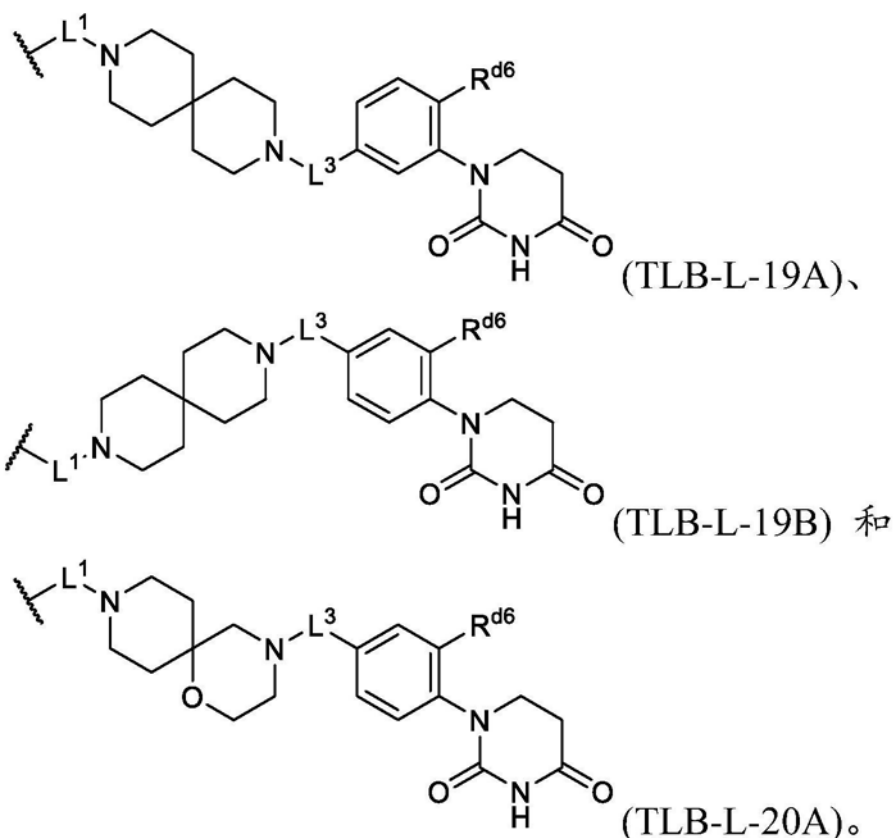
或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中与所述靶向配体的附接点通过L¹。

157. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水

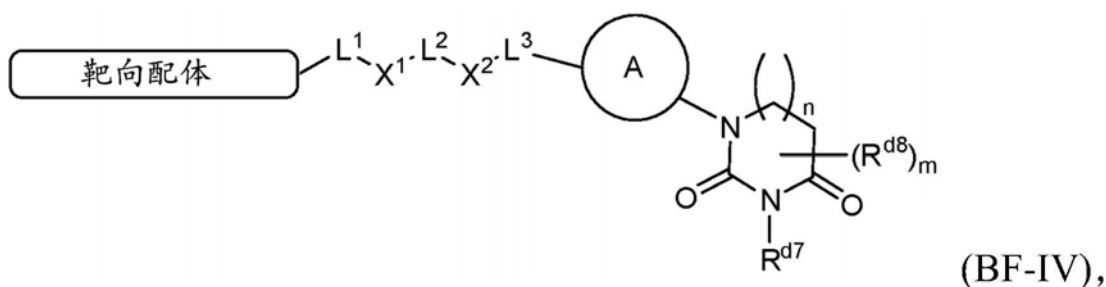








160. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 其中所述化合物具有式 (BF-IV):



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:

L^1 选自由以下组成的组: 键、-O-、-NR'、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O) 和 * C_{1-6} 杂亚烷基-C(O), 其中 * 表示 L^1 与靶向配体的附接点;

X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组: 键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

L^2 选自由以下组成的组: 键、-O-、-NR'、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基、和 *C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基, 其中 * 表示 L^2 与 X^2 的附接点; 或

X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基;

L^3 选自由以下组成的组: 键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基和 *C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基, 其中 * 表示式 (BF-IV) 中 L^3 与 X^2 的附接点;

其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过 2 个可以同时是键;

R' 是氢或 C_{1-6} 烷基;

环A是6元芳基或6元杂芳基,其中的每个独立地被0-4次出现的 R^{d6} 取代;

每个 R^{d6} 独立地选自自由以下组成的组:H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

R^{d7} 选自自由以下组成的组:H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$;

R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;

每个 R^{d8} 独立地选自自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

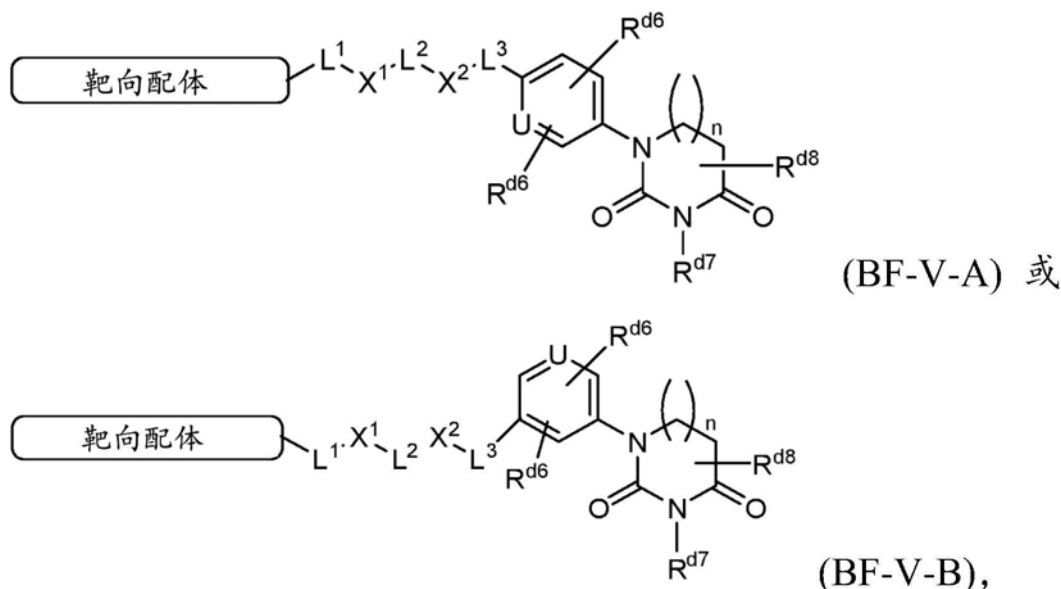
或两个 R^{d8} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基;

或两个 R^{d8} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基;

m是1或2;并且

n是1或2,其中所述靶向配体是能够与靶蛋白结合的基团。

161.如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,其中所述化合物具有式(BF-V-A)或(BF-V-B):



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

L^1 选自自由以下组成的组:键、 $-O-$ 、 $-NR'$ 、 $-C(O)-$ 、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 杂亚烷基、 $*C_{1-6}$ 亚烷基- $C(O)$ 和 $*C_{1-6}$ 杂亚烷基- $C(O)$,其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

X^1 和 X^2 各自独立地选自自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

L^2 选自自由以下组成的组:键、 $-O-$ 、 $-NR'$ 、 $-C(O)-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基、和 $*C(O)NR'-C_{1-6}$ 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

$X^1-L^2-X^2$ 形成螺杂环基;

L^3 选自自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $*C(O)-C_{1-9}$ 亚烷基和 $*C(O)-C_{1-9}$ 杂亚烷基,其中*表示式(BF-V-A或BF-V-B)中 L^3 与 X^2 的附接点;

其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

R' 是氢或 C_{1-6} 烷基;

U是 $-\text{CR}^{\text{d6}}$ 或N;

每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组:H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

R^{d7} 选自由以下组成的组:H、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{p}}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})\text{OHOR}^{\text{p}}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{\text{p}})_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{p}})_2$;

R^{d8} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

R^{p} 是H或 C_{1-6} 烷基;并且

n是1或2,其中所述靶向配体是能够与靶蛋白结合的基团。

162. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中n是1。

163. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中n是2。

164. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d7} 是 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{p}})_2$ 。

165. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d7} 是H。

166. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中U是 $-\text{CR}^{\text{d6}}$ 。

167. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d8} 是H。

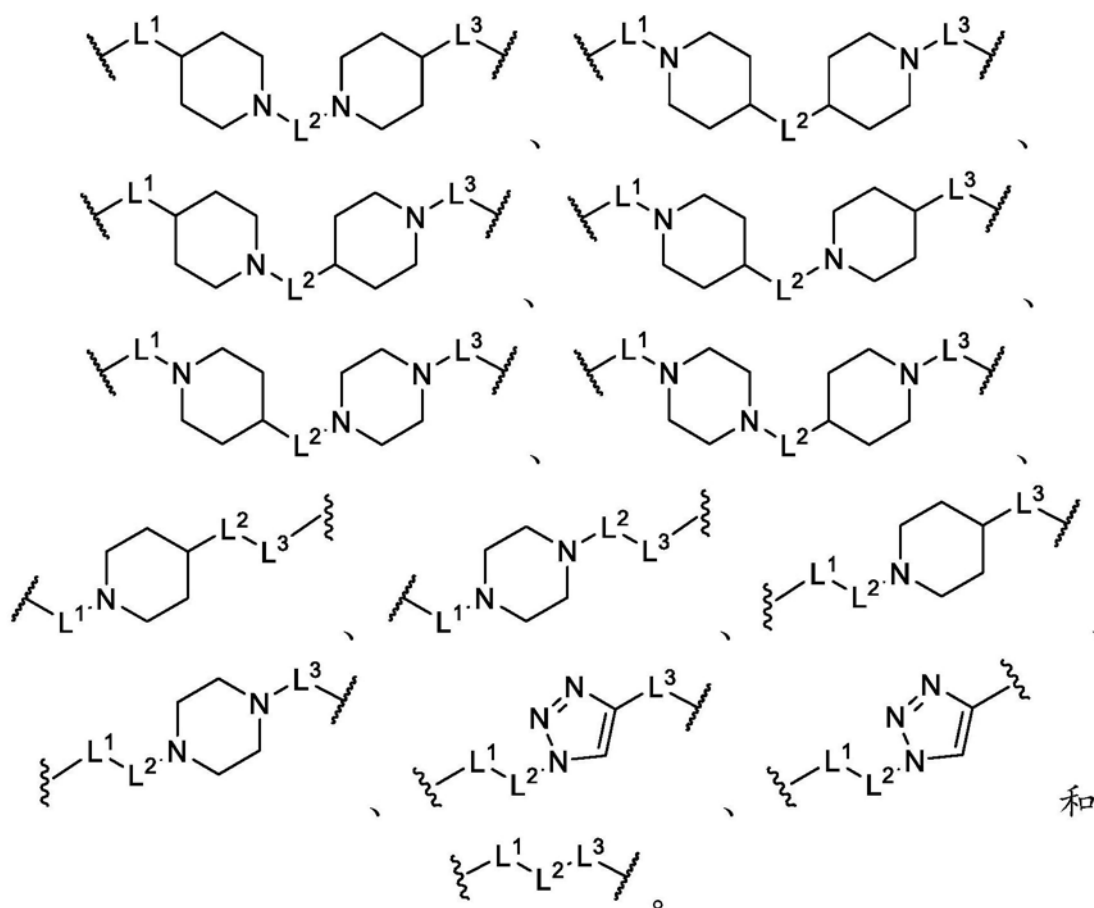
168. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d7} 和 R^{d8} 各自独立地是H。

169. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d6} 是H。

170. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d6} 选自由以下组成的组:H、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基。

171. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d6} 选自由以下组成的组:H、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基;并且 R^{d7} 和 R^{d8} 各自是H。

172. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 $\text{L}^1-\text{X}^1-\text{L}^2-\text{X}^2-\text{L}^3$ 选自由以下组成的组:

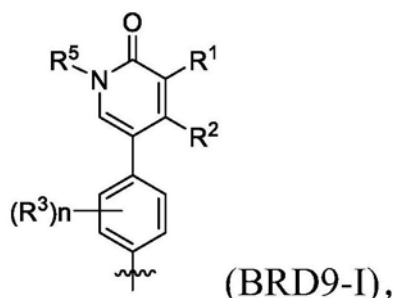


173. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 L^3 选自由以下组成的组: 键、-O-、-C(O)-、-S(O)₂-、C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚炔基、和C₁₋₆杂亚烷基。

174. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中所述靶蛋白选自表1中列出的组。

175. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中所述靶蛋白选自表2中列出的组。

176. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 其中所述靶向是式(BRD9-I)的BRD9靶向配体:



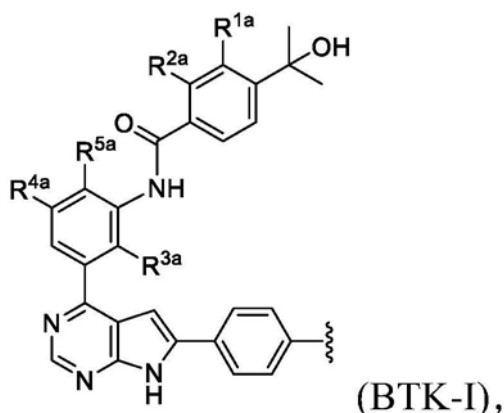
或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:
R¹和R²独立地选自由以下组成的组: 氢和C₁₋₆烷基; 或者R¹和R²与它们附接的原子一起形成芳基或杂芳基;

R³各自独立地选自由以下组成的组: C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、和卤素;

R^5 选自自由以下组成的组:氢和 C_{1-3} 烷基;

n 是0、1、或2。

177. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,其中所述靶向配体是式 (BTK-I) 的BTK靶向配体:



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

R^{1a} 是H或卤代;

R^{2a} 是卤代;

R^{3a} 是 C_{1-6} 烷基;

R^{4a} 是卤代;并且

R^{5a} 是H或卤代。

178. 一种药物组合物,其包含如前述权利要求中任一项所述的化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载剂。

179. 一种药物组合,其包含如前述权利要求中任一项所述的化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以及一种或多种另外的治疗剂。

180. 一种在有需要的受试者中诱导靶蛋白降解的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如前述权利要求中任一项所述的化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

181. 一种抑制、降低或消除靶蛋白的活性的方法,所述方法包括向所述受试者施用如前述权利要求中任一项所述的化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

182. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中抑制、降低或消除靶蛋白的活性包括用双官能团化合物的,例如本文所述的双官能团化合物的靶向连接酶结合剂,例如本文所述的靶向连接酶结合剂募集连接酶,例如小脑蛋白E3泛素连接酶,形成所述靶蛋白、双官能团化合物和所述连接酶的三元复合物,从而抑制、降低或消除所述靶蛋白的活性。

183. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述靶蛋白选自表1或表2中列出的组。

184. 一种在患者中治疗靶蛋白介导的障碍、疾病或病症的方法,所述方法包括向所述患者施用如前述权利要求中任一项所述的化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂

化物、前药、立体异构体或互变异构体。

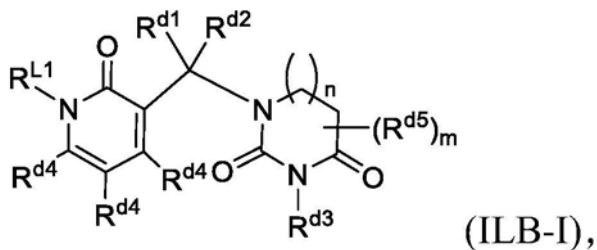
185. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述障碍选自呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎症障碍、炎症障碍、神经学障碍和传染疾病或障碍。

186. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述障碍是增殖性障碍。

187. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述增殖性障碍是癌症。

188. 一种在有需要的受试者中治疗癌症的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如前述权利要求中任一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐。

189. 一种式 (ILB-I) 的化合物:



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:

R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

R^{d3} 选自由以下组成的组: H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$;

每个 R^{d4} 独立地选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基烷基和 C_{1-6} 杂烷基;

每个 R^{d5} 独立地选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基;

或两个 R^{d5} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基;

或两个 R^{d5} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基;

R^{L1} 选自由以下组成的组: C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 C_{3-6} 杂烷基、 C_{2-6} 卤代烷基、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ 碳环基、 $-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 C_6 芳基和杂芳基, 其中所述碳环基、杂环基、芳基和杂芳基被 0-2 次出现的 $-O-$ 杂环基、 $-O-$ 碳环基、 $-C(O)-$ 杂环基、 $-C(O)-$ 碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代;

R^c 是 H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基;

R^p 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

m 是 1 或 2; 并且

n 是 1 或 2。

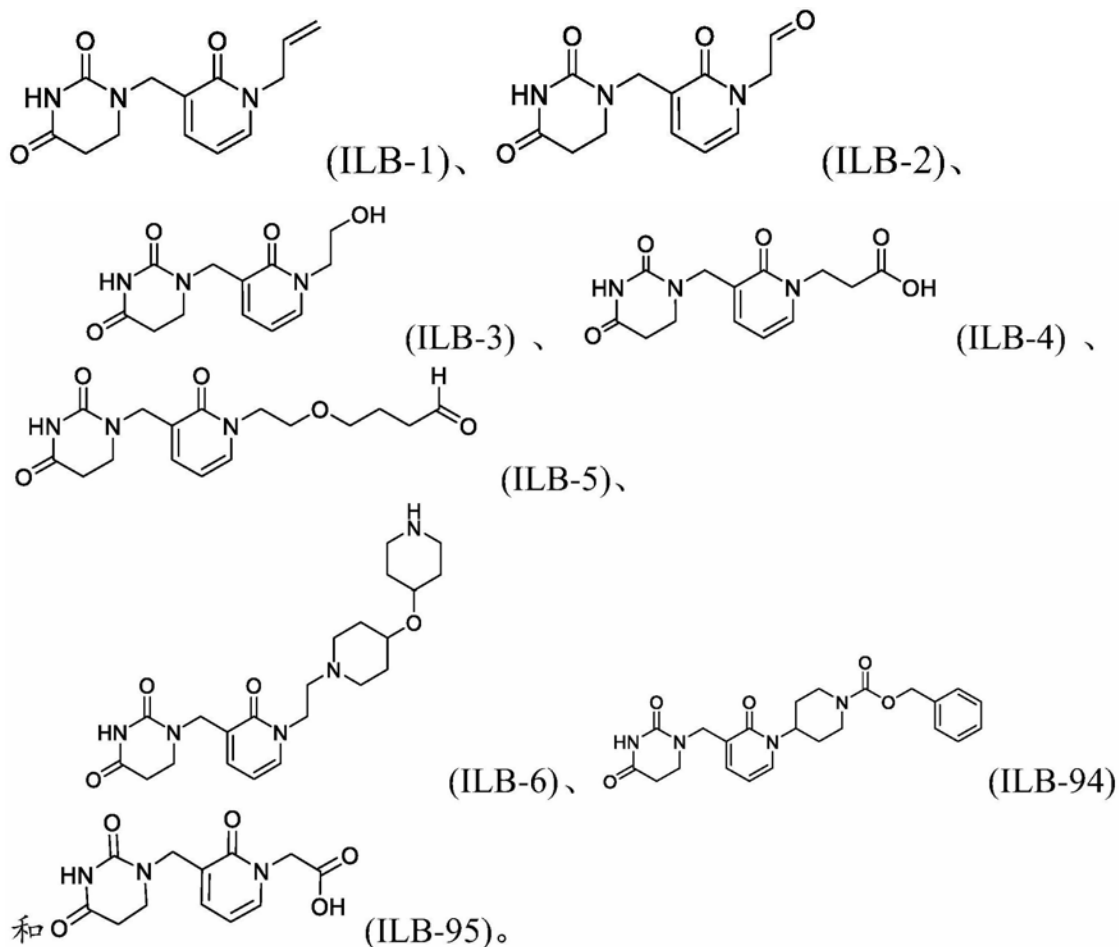
190. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 n 是 1。

191. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 n 是 2。

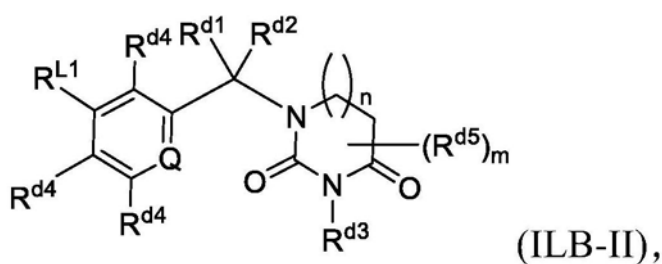
192. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 R^{d3} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。

193. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中 R^{d3} 是H。

194. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 选自:



195. 一种式 (ILB-II) 的化合物:



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:
Q是N或 CR^{d4} ;

R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

R^{d3} 选自由以下组成的组:H、 $-CH_2(O)(CH_2)_2Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)OHOR^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$;

每个 R^{d4} 独立地选自由以下组成的组:H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基烷基和 C_{1-6} 杂烷基;

每个 R^{d5} 独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6}

环烷基；

或两个 R^{d5} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基；

或两个 R^{d5} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基；

R^{L1} 选自自由以下组成的组： C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 C_{3-6} 杂烷基、 C_{2-6} 卤代烷基、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ 碳环基、 $-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 C_6 芳基和杂芳基，其中所述碳环基、杂环基、芳基和杂芳基被0-2次出现的-0-杂环基、-0-碳环基、-C(O)-杂环基、-C(O)-碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代；

R^c 是H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基；

R^p 是H或 C_{1-6} 烷基；

m是1或2；并且

n是1或2。

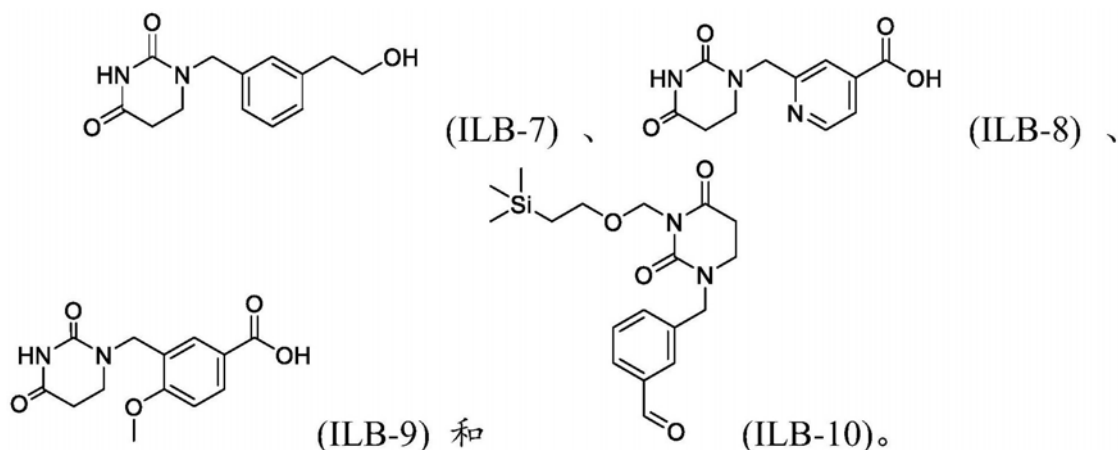
196. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中n是1。

197. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中n是2。

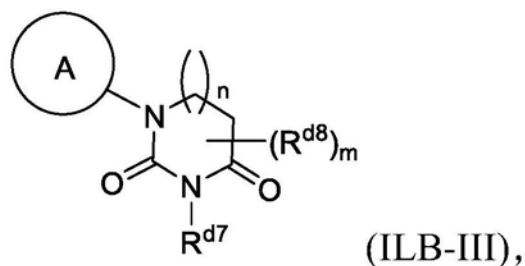
198. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d3} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。

199. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d3} 是H。

200. 如前述权利要求中任一项所述的化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，选自：

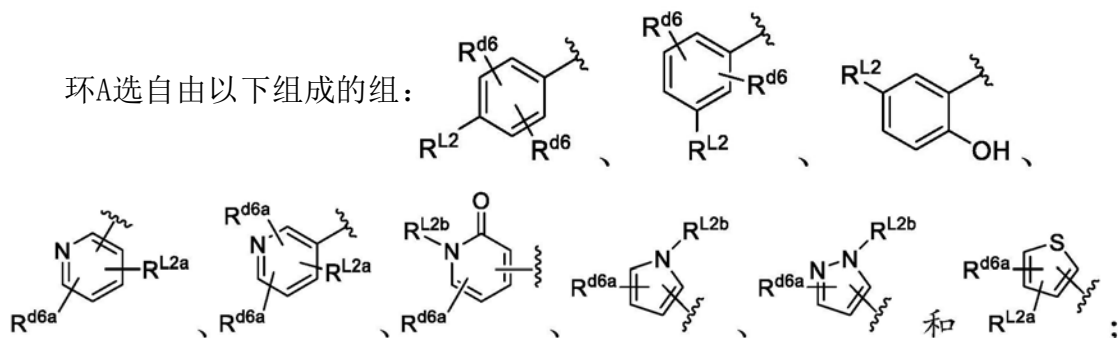


201. 一种式 (ILB-III) 的化合物：



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

环A选自由以下组成的组:



—表示与 (ILB-III) 的基础分子的附接点;

每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组: H、氧代、聚乙二醇 (PEG)、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基和 $-OC_{1-7}$ 杂烷基;

每个 R^{d6a} 独立地选自由以下组成的组: H、羟基、氧代、聚乙二醇 (PEG)、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基和 $-OC_{1-7}$ 杂烷基;

R^{d7} 是 H、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^p$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})\text{OHOR}^p$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})\text{(R}^p)_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})\text{(OR}^p)_2$;

每个 R^{d8} 独立地选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

或两个 R^{d8} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基;

或两个 R^{d8} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基;

R^{L2} 选自由以下组成的组: 羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NHR}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-O-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NHR}^c$ 、 C_{4-8} 杂烷基、 C_{2-6} 卤代烷基、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NHR}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-O-C_{2-6}$ 烯基、 $-O-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-O-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(\text{CH}_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})$ 杂环基、 $-C_{2-6}$ 炔基-杂环基、和杂芳基, 其中所述炔基、杂环基、杂烷基、碳环基和杂芳基被 0-2 次出现的卤素、羟基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NHR}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、杂环基、杂芳基、 $-O$ -杂环基、 $-O$ -碳环基、 $-\text{C}(\text{O})$ -杂环基、 $-\text{C}(\text{O})$ -碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代, 其中所述杂环基和杂芳基被 0-2 次出现的卤素取代;

R^{L2a} 选自由以下组成的组: H、羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NHR}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-O-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NHR}^c$ 、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NHR}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-O-C_{2-6}$ 烯基、 $-O-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-O-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(\text{CH}_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})$ 杂环基、 $-C_{2-6}$ 炔基-杂环基、和杂芳基, 其中所述炔基、杂环基、杂烷基、碳环基和杂芳基被 0-2 次出现的卤素、羟基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NHR}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{N}(\text{R}^c)_2$ 、杂环基、 $-O$ -杂环基、 $-O$ -碳环基、 $-\text{C}(\text{O})$ -杂环基、 $-\text{C}(\text{O})$ -碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代, 其中所述杂环基被 0-2 次出现的卤素取代;

RL^{2b} 选自由以下组成的组: H、聚乙二醇 (PEG)、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NHR}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_{2-8} 杂烷基、 C_{2-6} 卤代烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-C_{3-6}$ 炔基-杂环基和杂芳基, 其中所述炔基、杂环基、杂烷基、碳环基和杂芳基被 0-2 次出现的卤素、羟基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NHR}^c$ 、杂环基、 $-\text{C}(\text{O})$ -杂环基、 $-\text{C}(\text{O})$ -碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6}

杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代；

R^c 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基；

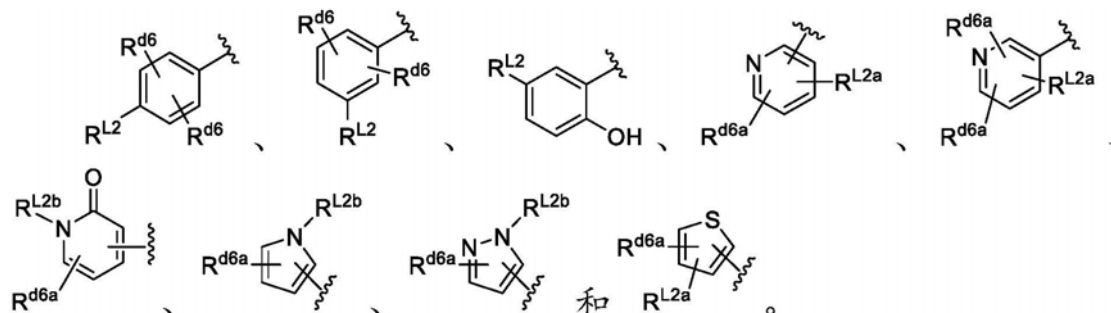
R^d 是H或 C_{1-4} 烷基；或者 R^c 和 R^d 与它们附接的氮原子一起形成被0-2次出现的-O-杂环基取代的杂环基，

R^p 是H或 C_{1-6} 烷基；

m是1或2；并且

n是1或2。

202. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中环A选自由以下组成的组：



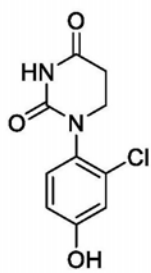
203. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中n是1。

204. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中n是2。

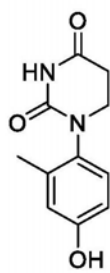
205. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d7} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。

206. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中 R^{d7} 是H。

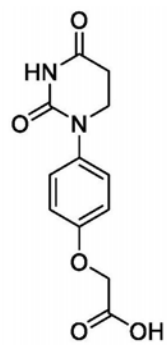
207. 如前述权利要求中任一项所述的化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，选自：



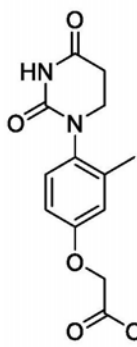
(ILB-12) 、



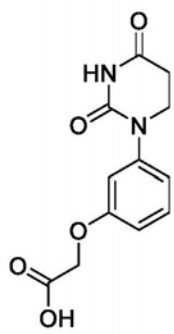
(ILB-13) 、



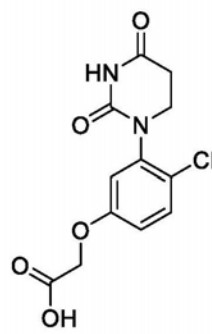
(ILB-14) 、



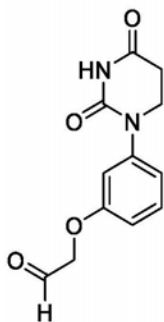
(ILB-15) 、



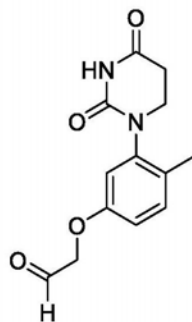
(ILB-16) 、



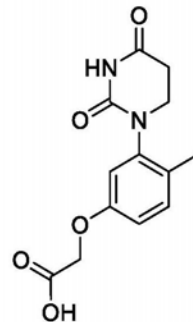
(ILB-17) 、



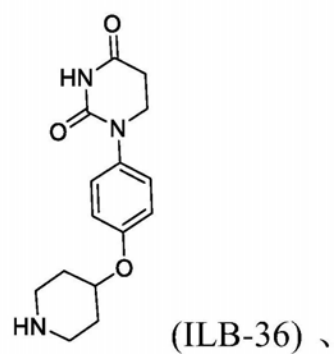
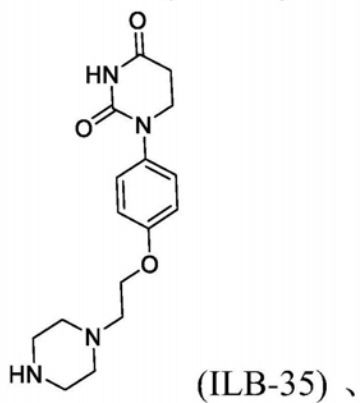
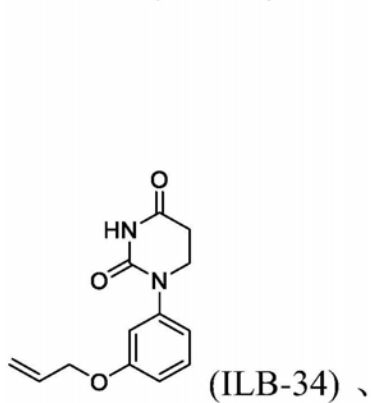
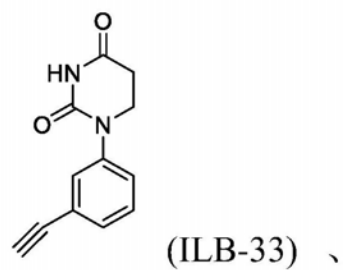
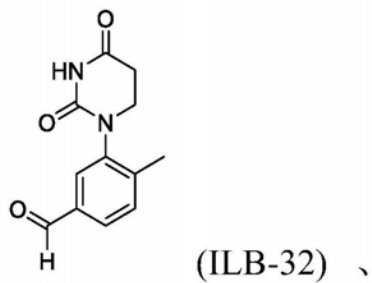
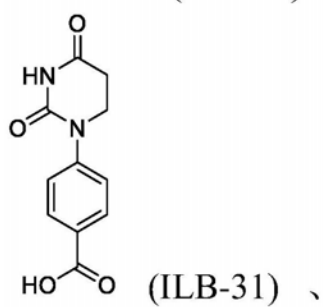
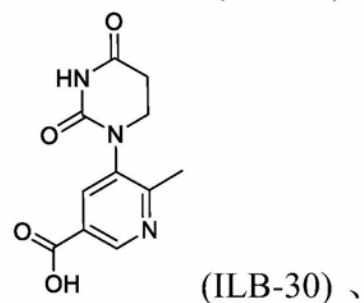
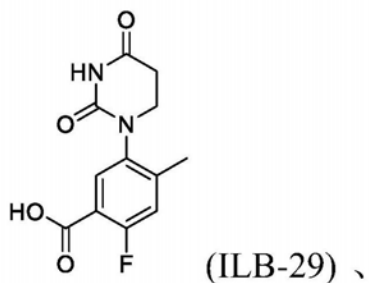
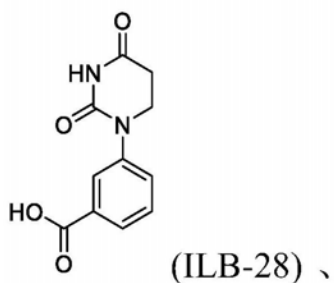
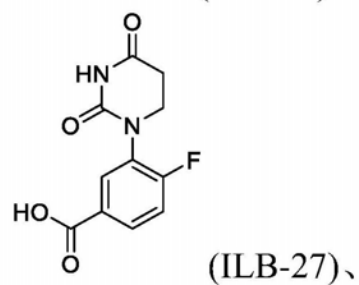
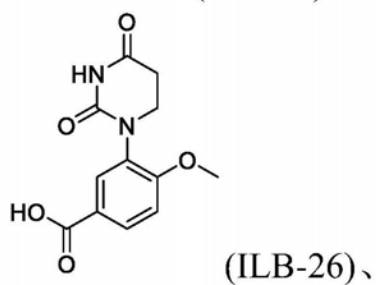
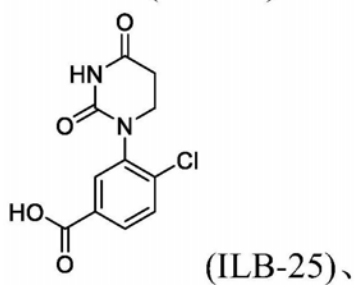
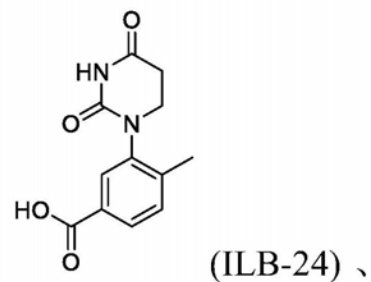
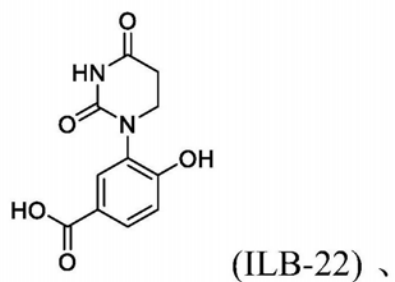
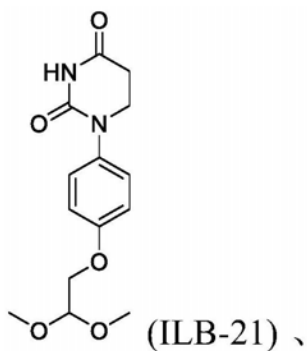
(ILB-18) 、

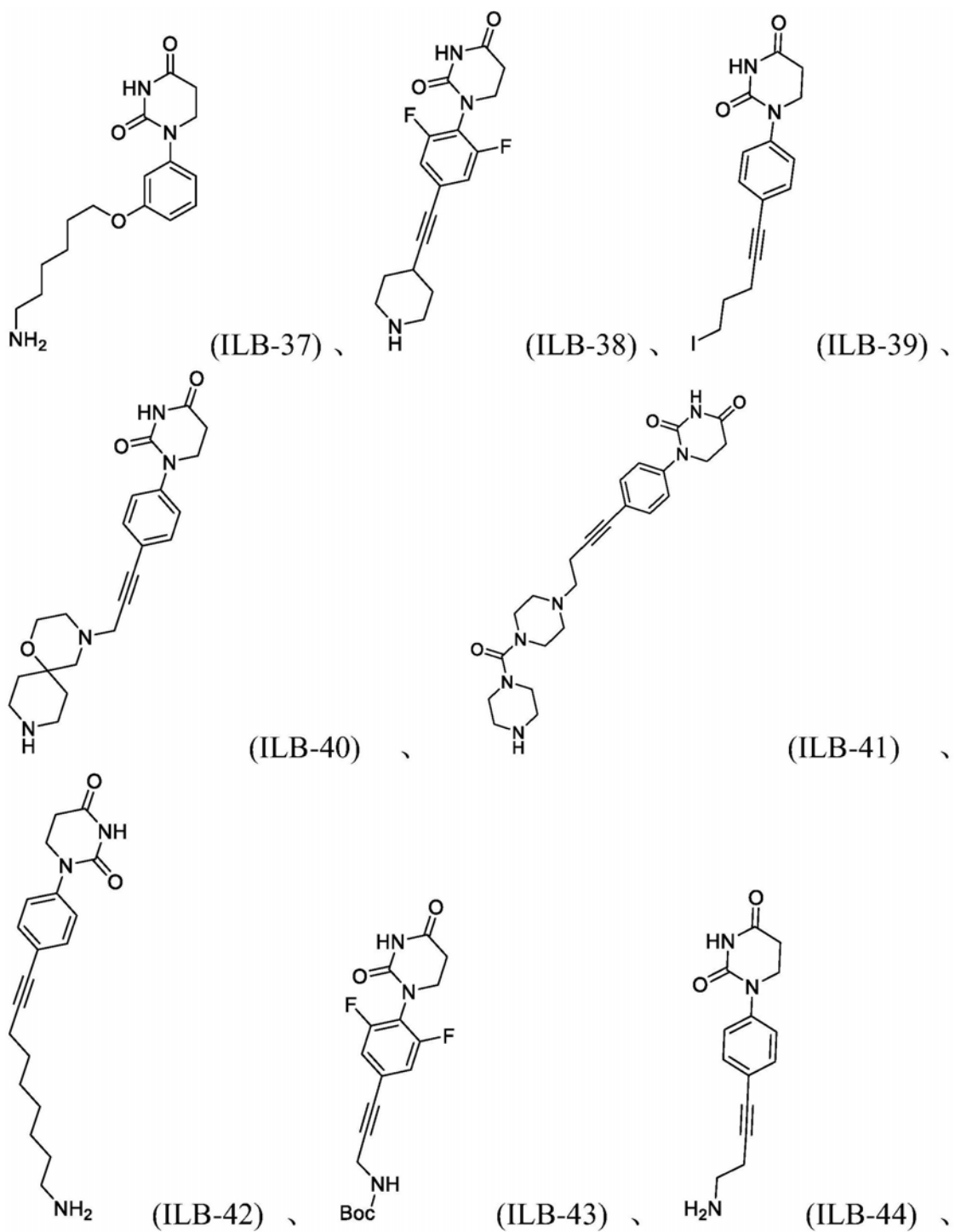


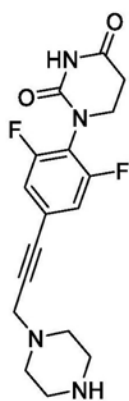
(ILB-19) 、



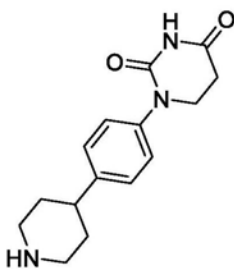
(ILB-20) 、



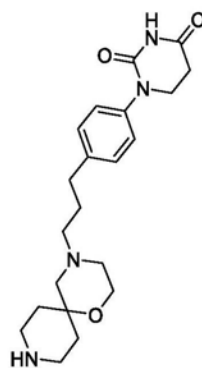




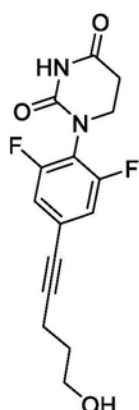
(ILB-45)、



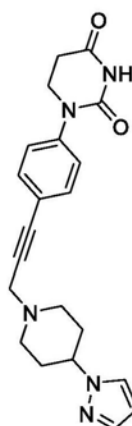
(ILB-46)、



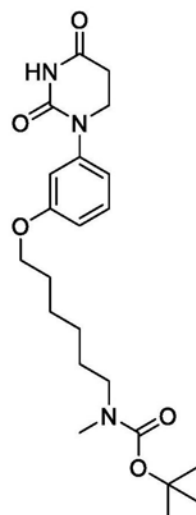
(ILB-47)、



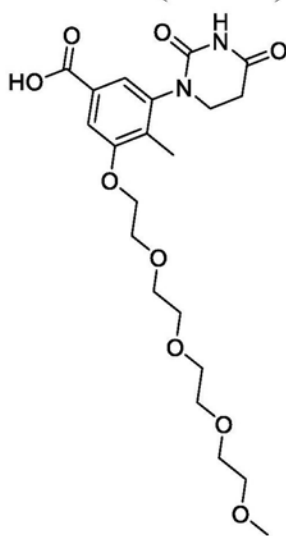
(ILB-48)、



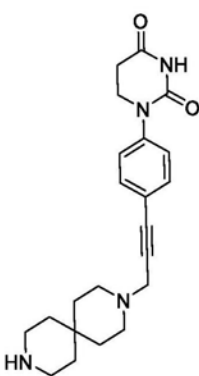
(ILB-49)、



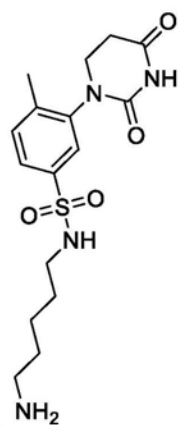
(ILB-50)、



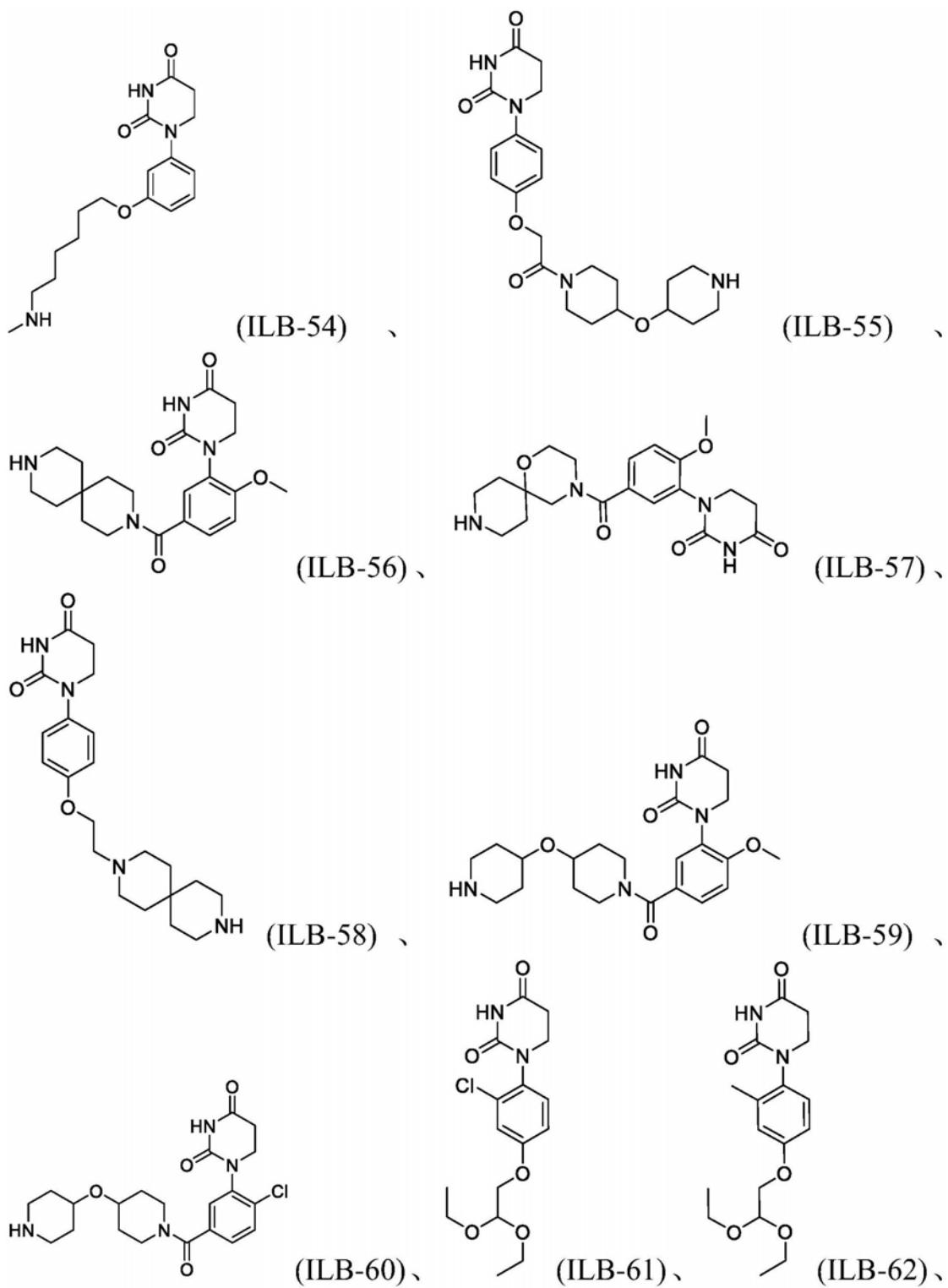
(ILB-51)、

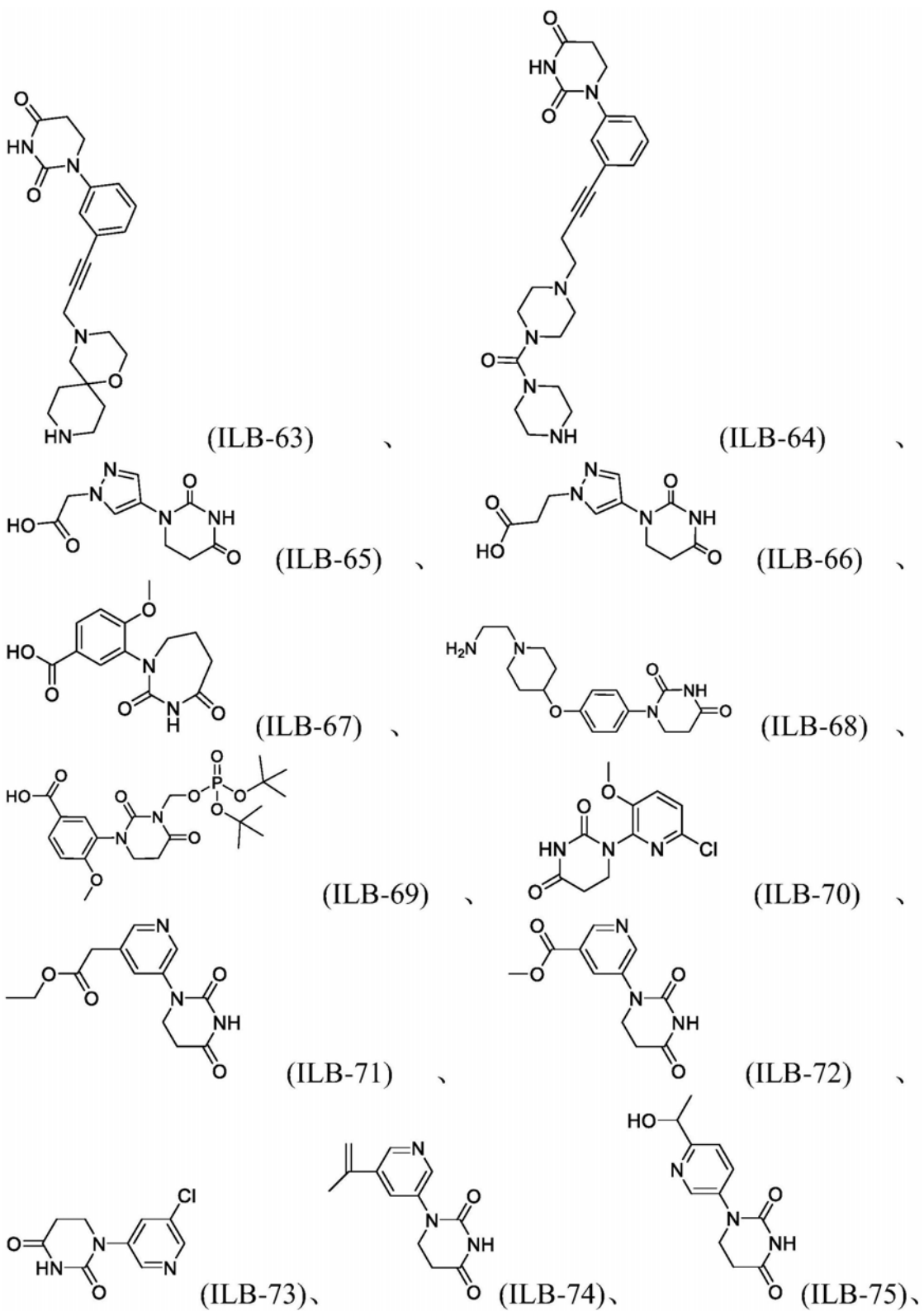


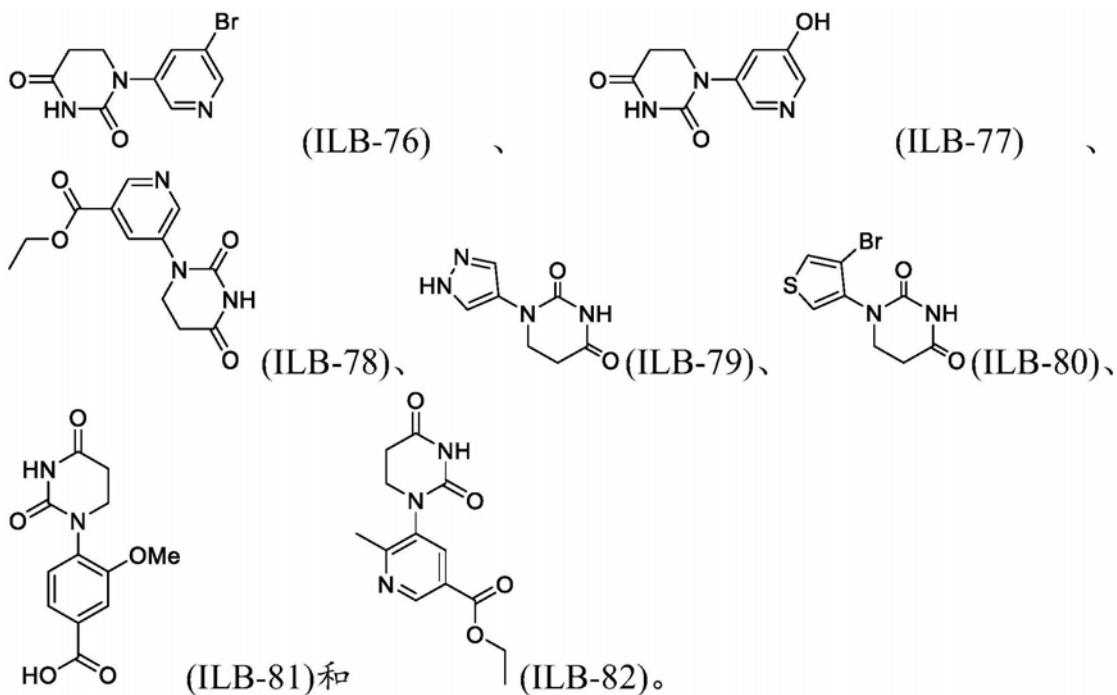
(ILB-52)、



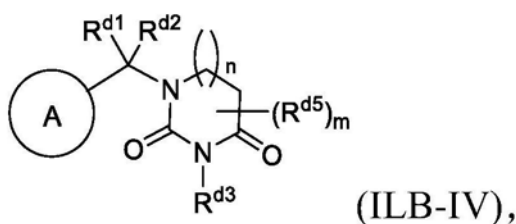
(ILB-53)、



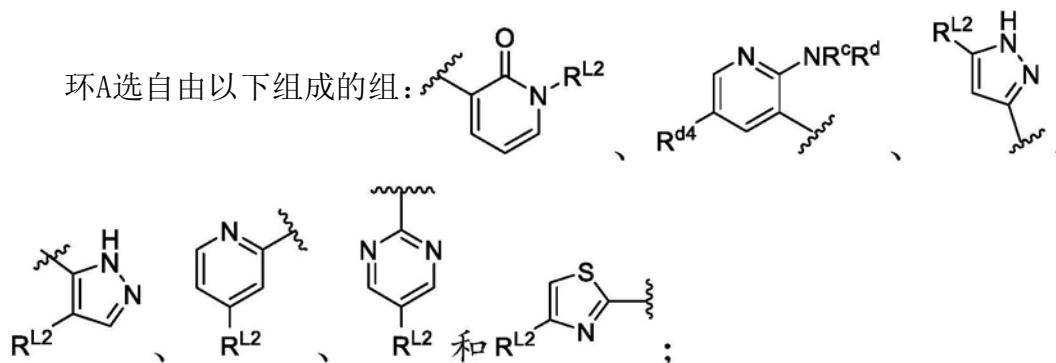




208. 一种式 (ILB-IV) 的化合物:



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:



——表示与 (ILB-IV) 的基础分子的附接点;

R^{d1}和R^{d2}各自独立地选自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆杂烷基、和C₃₋₆环烷基；

R^{d3} 是 H 、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)OR^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$;

R^{d4}选自自由以下组成的组：H、羟基、氧代、聚乙二醇(PEG)、卤素、C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆杂烷基和-OC₁₋₇杂烷基；

每个R^{d5}独立地选自自由以下组成的组:H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基;

或两个R^{d8}与它们附接的碳原子一起形成环烷基;

或两个R^{d8}附接至同一碳原子形成C₃₋₄螺环烷基;

R^{L2} 选自由以下组成的组:羟基、卤素、 C_{2-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{0-6}NR^cR^d$ 、 $-O-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 C_{3-8} 杂烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-SO_2-NH-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH$ 、 $-O-(CH_2)_{1-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)H$ 、 $-O-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ 碳环基、 $-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-C(O)-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-C_{2-6}$ 炔基-杂环基、 $-C_{2-6}$ 炔基-杂环基-杂芳基、 C_6 芳基和杂芳基,其中所述炔基、烷氧基、杂环基、杂烷基、碳环基、芳基和杂芳基被0-2次出现的卤素、羟基、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-C(O)O-$ 苄基、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、杂环基、 $-O-$ 杂环基、 $-O-$ 碳环基、 $-C(O)-$ 杂环基、 $-C(O)-$ 碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代;

R^c 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基;

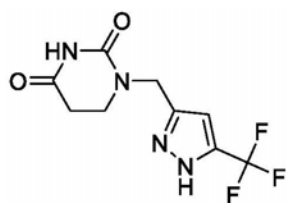
R^d 是H或 C_{1-4} 烷基;或者 R^c 和 R^d 与它们附接的氮原子一起形成被0-2次出现的 $-O-$ 杂环基取代的杂环基,

R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;

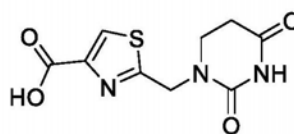
m是1或2;并且

n是1或2。

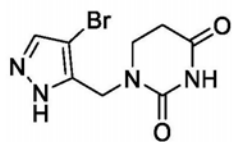
209. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,



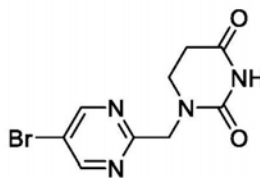
(ILB-84) 、



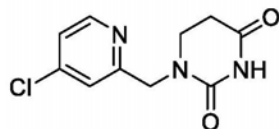
(ILB-86) 、



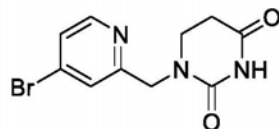
(ILB-87) 、



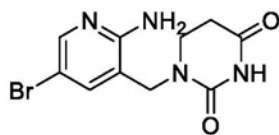
(ILB-89) 、



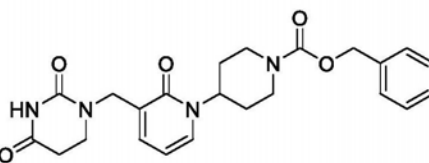
(ILB-90) 、



(ILB-91) 、

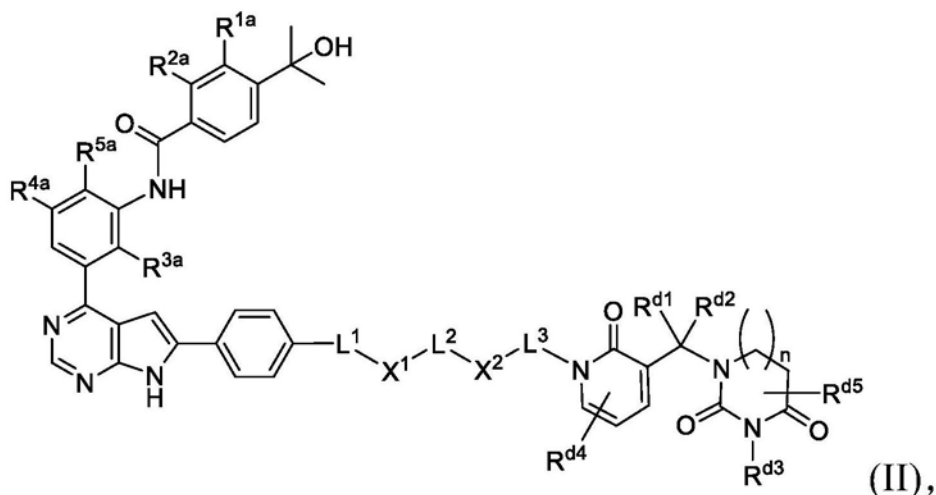


(ILB-92)和



(ILB-93)。

210. 一种式 (II) 的双官能团化合物:



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

R^{1a} 是H或卤代;

R^{2a} 是卤代;

R^{3a} 是 C_{1-6} 烷基;

R^{4a} 是卤代;

R^{5a} 是H或卤代;

L^1 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O)和* C_{1-6} 杂亚烷基-C(O),其中*表示 L^1 与所述靶向配体的附接点;

X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

L^2 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和*C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基;

L^3 选自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基和*C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基,其中*表示式(BF-III)中 L^3 与 X^2 的附接点;

其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

R' 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

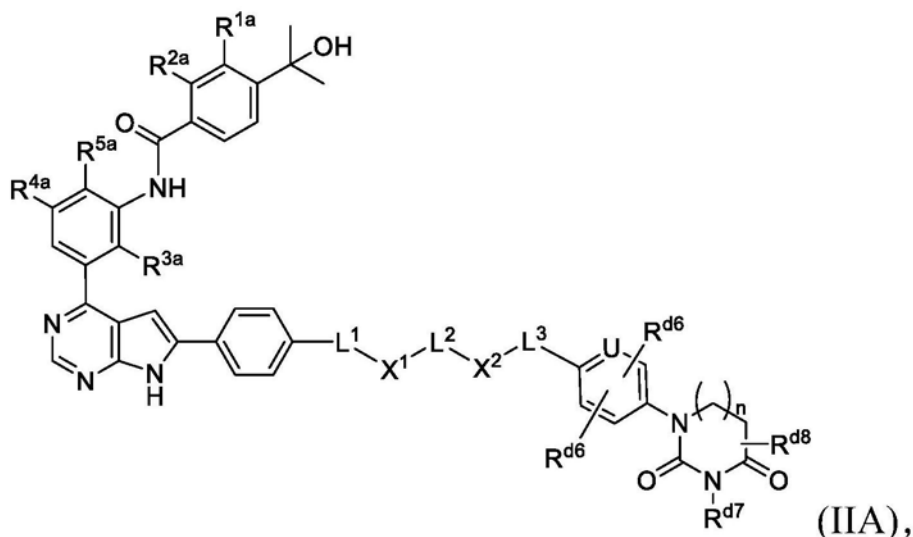
R^{d3} 选自由以下组成的组:H、-CH₂OC(O) R^p 、-CH₂OP(O)OH R^p 、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂;

R^{d4} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基烷基和 C_{1-6} 杂烷基;

R^{d5} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;并且

R^p 是H或 C_{1-6} 烷基。

211. 一种式(IIA)的双官能团化合物:



或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

R^{1a} 是H或卤代;

R^{2a} 是卤代;

R^{3a} 是 C_{1-6} 烷基;

R^{4a} 是卤代;

R^{5a} 是H或卤代;

L^1 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O)和* C_{1-6} 杂亚烷基-C(O),其中*表示 L^1 与所述靶向配体的附接点;

X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

L^2 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和*C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基;

L^3 选自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基和*C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基,其中*表示式(BF-III)中 L^3 与 X^2 的附接点;

其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

R' 是氢或 C_{1-6} 烷基;

U是- CR^{d6} 或N;

每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组:H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

U是- CR^{d6} 或N;

每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组:H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

R^{d7} 选自由以下组成的组:H、-CH₂OC(O) R^p 、-CH₂OP(O)OH R^p 、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂;

R^{d8} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;并且

n 是1或2。

212. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{2a} 是氟。

213. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{3a} 是 C_{1-3} 烷基。

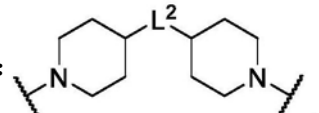
214. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{3a} 是甲基。

215. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{4a} 是氟。

216. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 L^1 是 C_{1-9} 亚烷基。

217. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合

物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 $-X^1-L^2-X^2-$ 是:



218. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 L^2 是 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 或 C_{1-6} 亚烷基。

219. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 L^3 选自由以下组成的组:键、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚炔基、和 C_{1-6} 杂亚烷基。

220. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d4} 是H。

221. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d1} 是H。

222. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d2} 是H。

223. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d1} 和 R^{d2} 都是H。

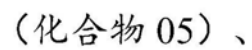
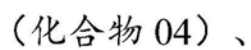
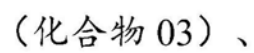
224. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 n 是1。

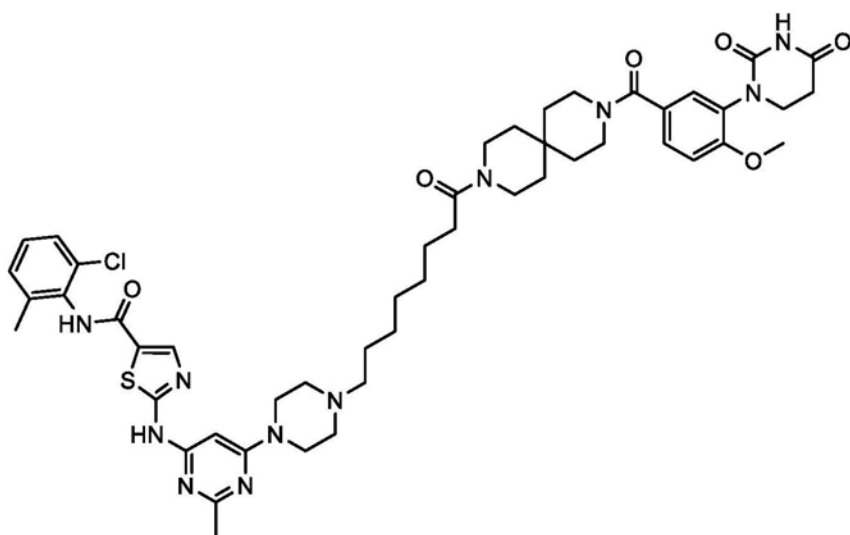
225. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d3} 是H。

226. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d5} 是H或 C_{1-3} 烷基。

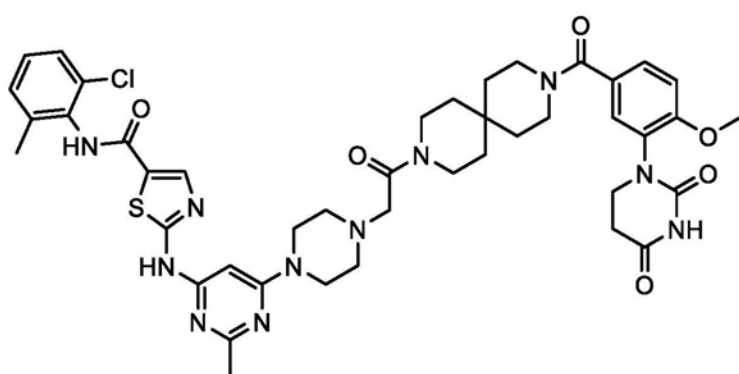
227. 如前述权利要求中任一项所述的双官能团化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中 R^{d5} 是H。

228. 一种双官能团化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,选自由以下组成的组:

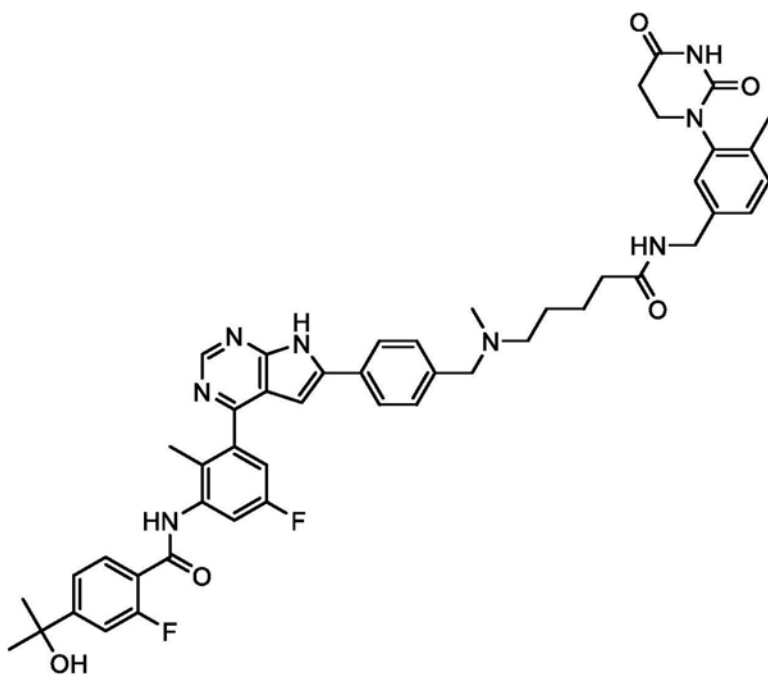




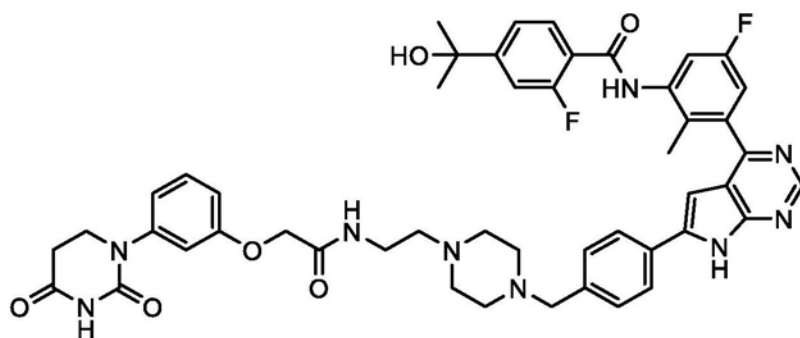
(化合物 06)、



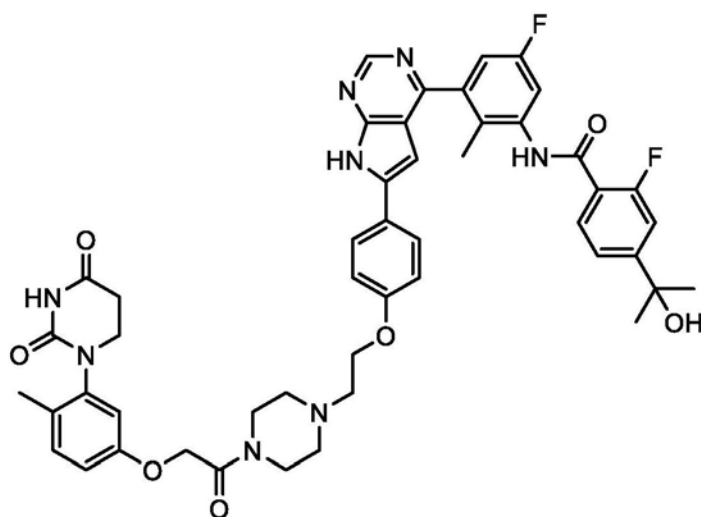
(化合物 07)、



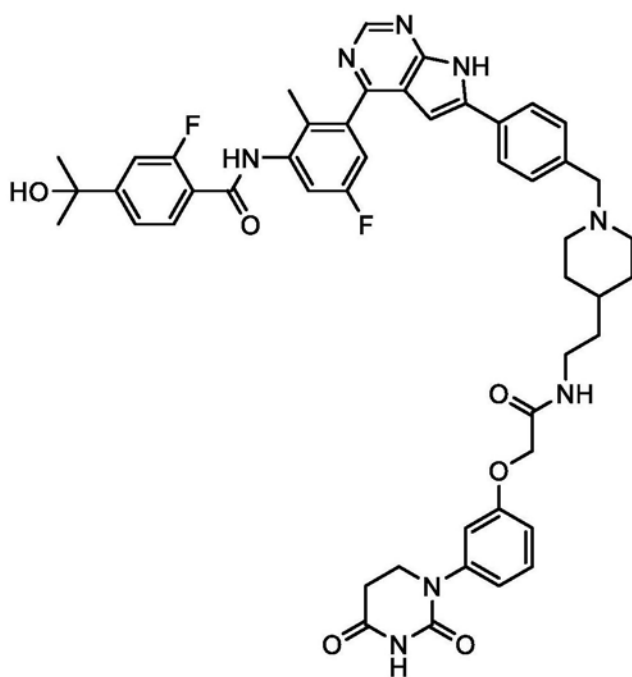
(化合物 08)、



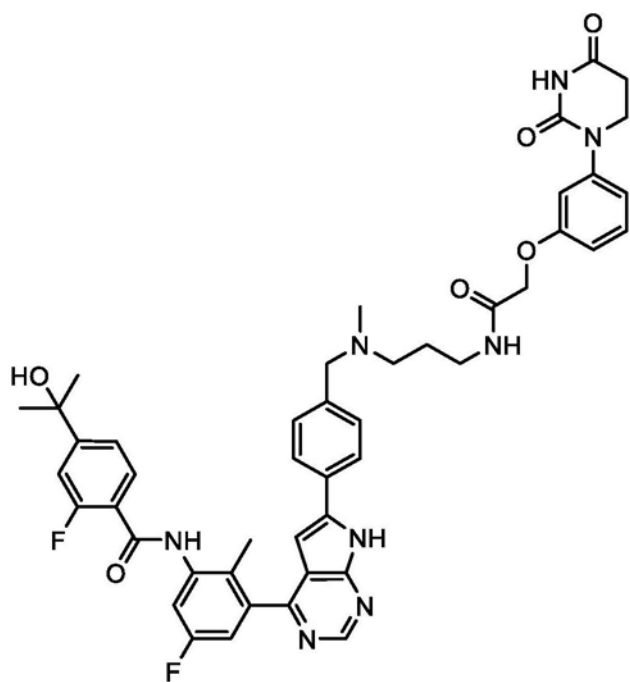
(化合物 09)、



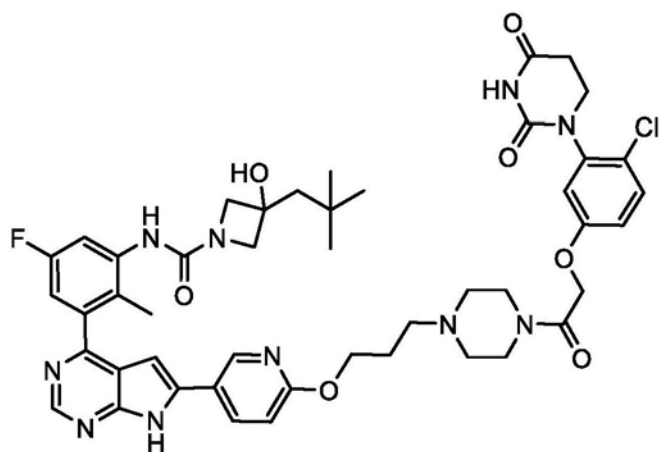
(化合物 10)、



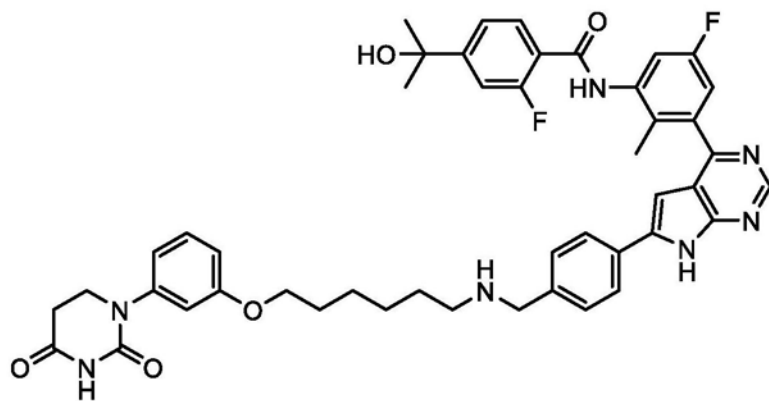
(化合物 11)、



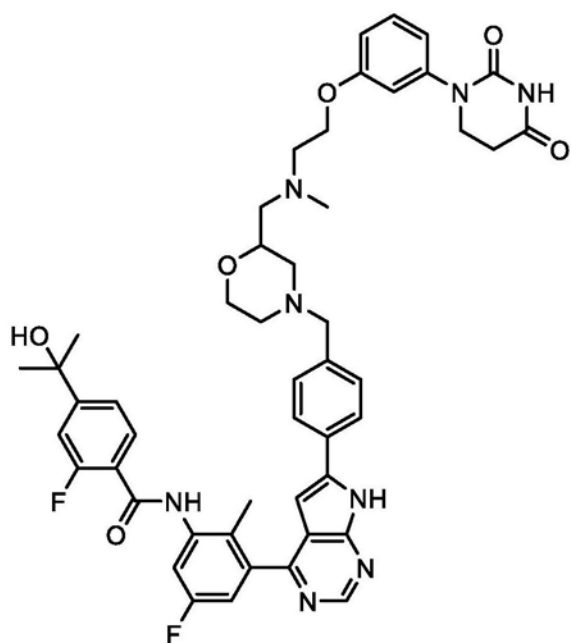
(化合物 12)、



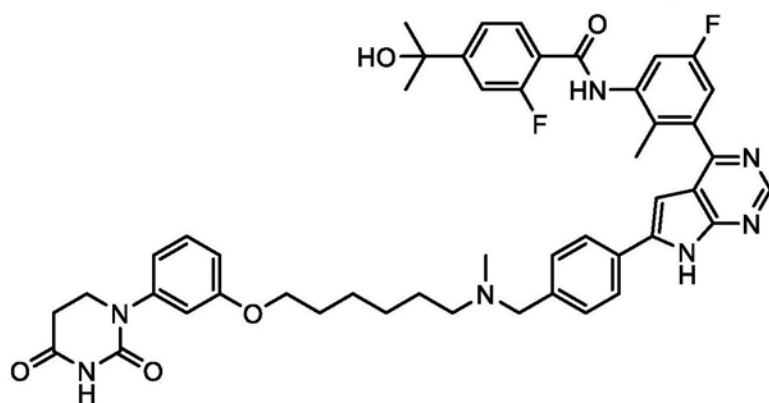
(化合物 13)、



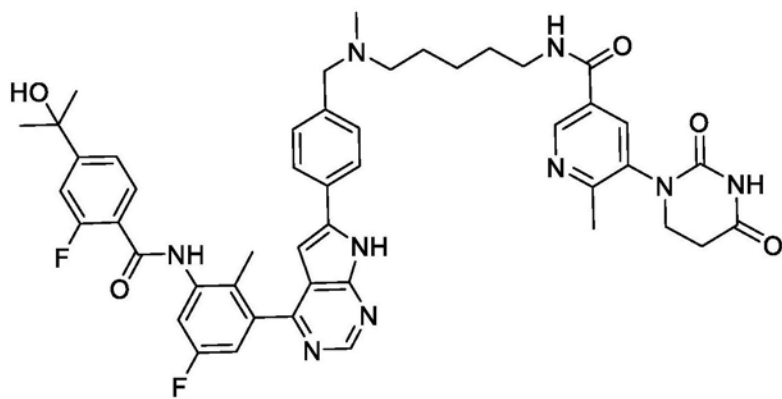
(化合物 14)、



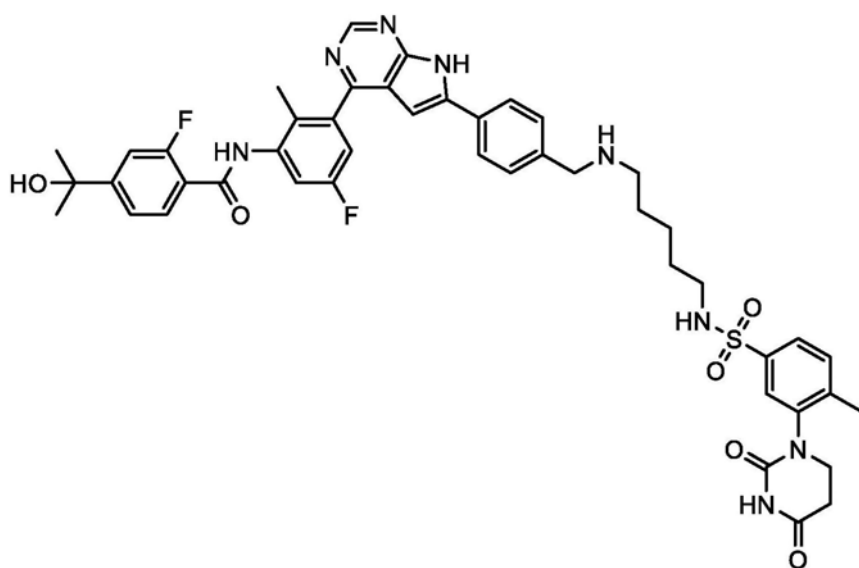
(化合物 15)、



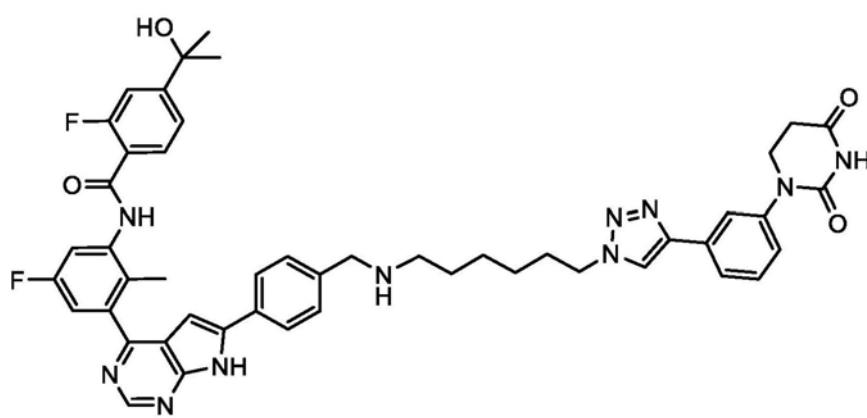
(化合物 16)、



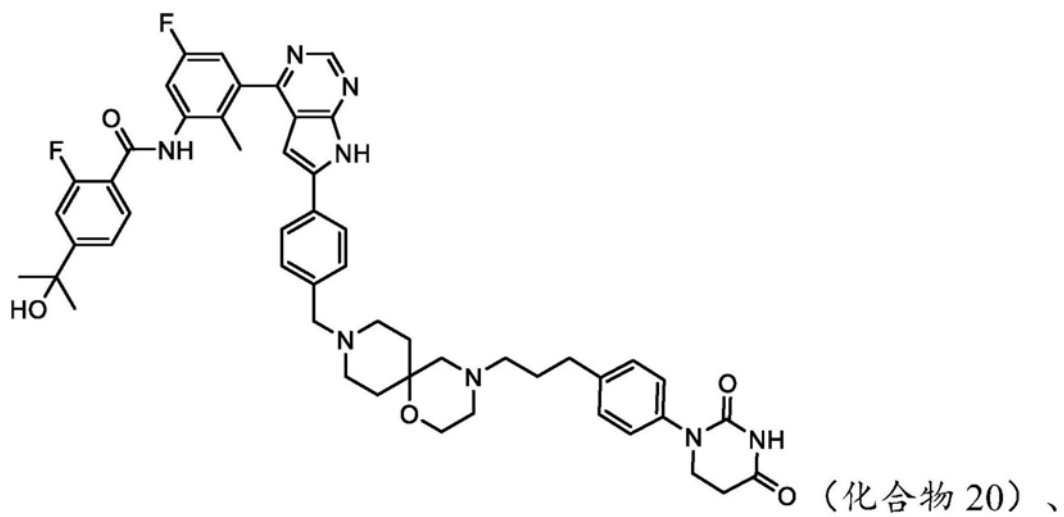
(化合物 17)、



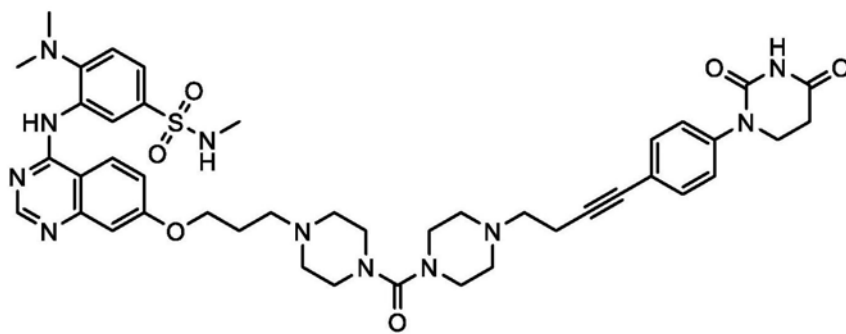
(化合物 18)、



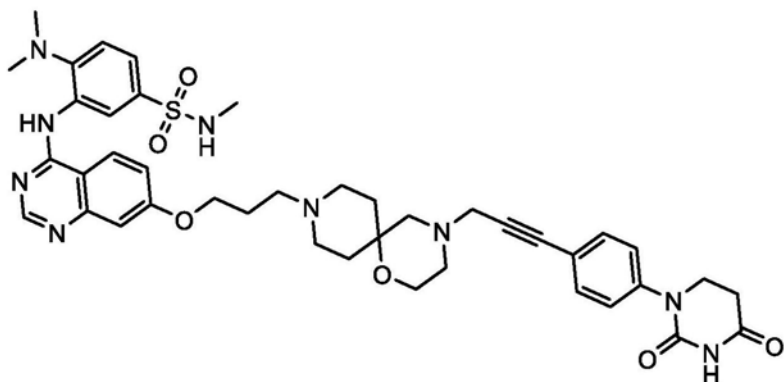
(化合物 19)、



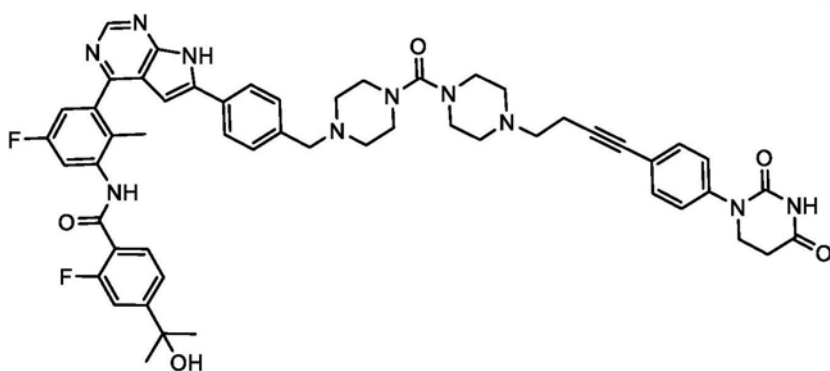
(化合物 20)、



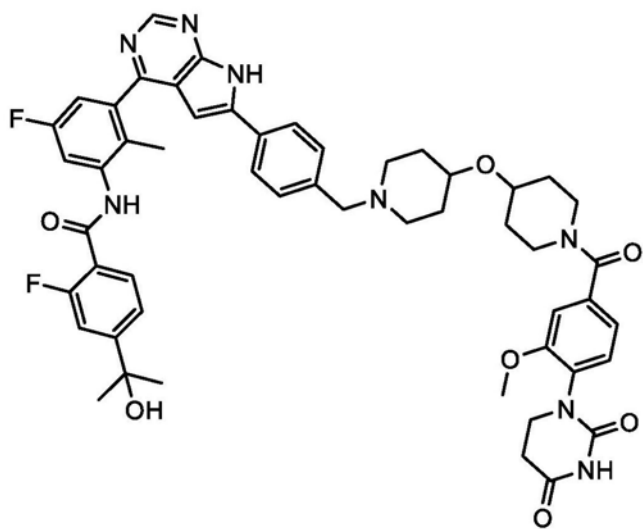
(化合物 21)、



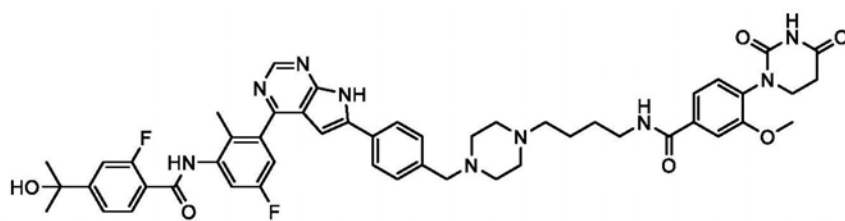
(化合物 22)、



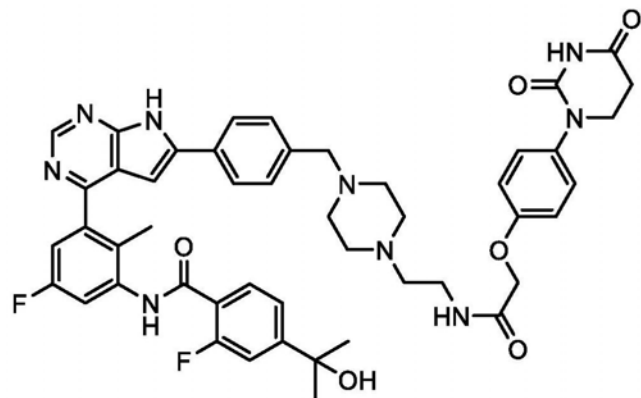
(化合物 23)



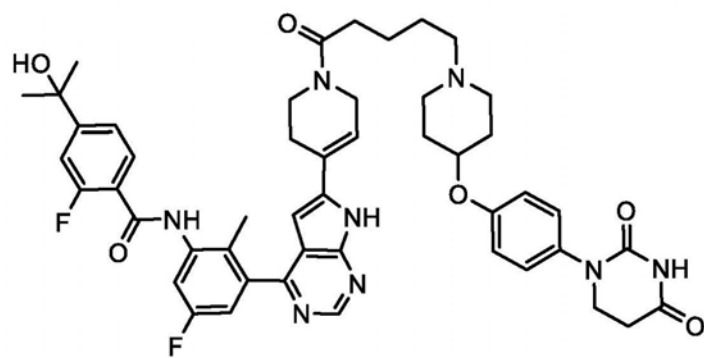
(化合物 24)、



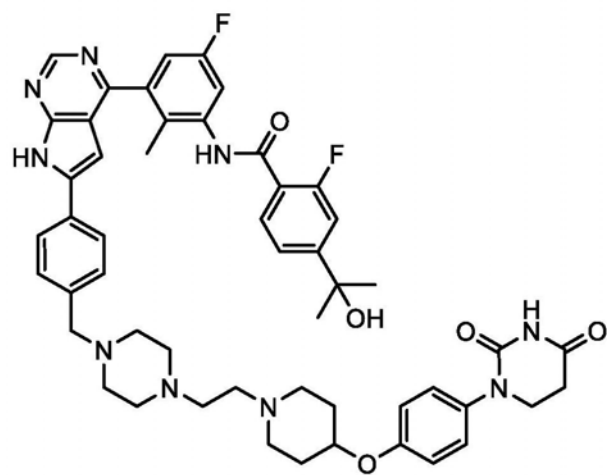
(化合物 25)、



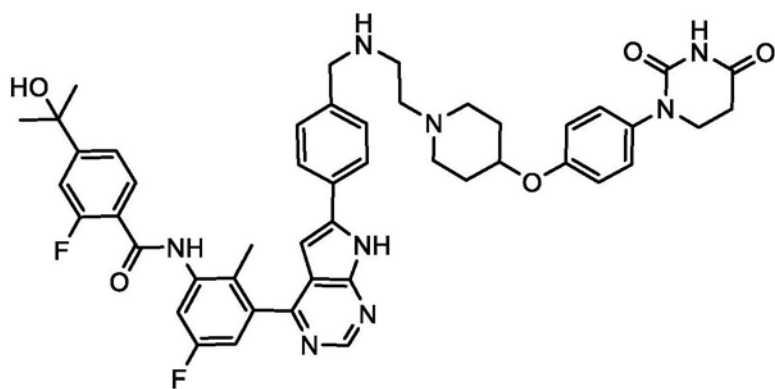
(化合物 26)、



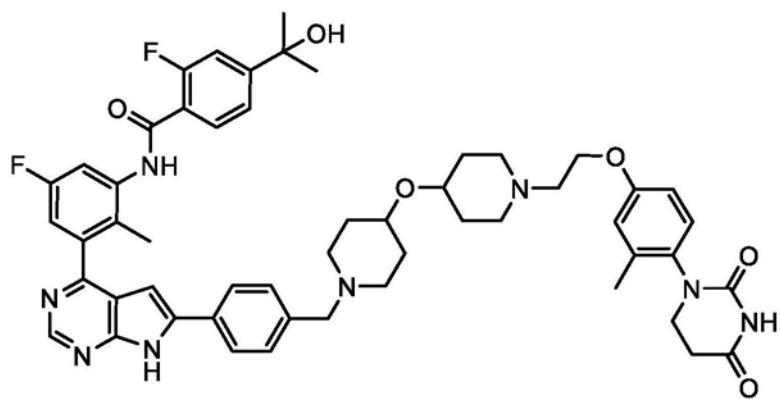
(化合物 27)、



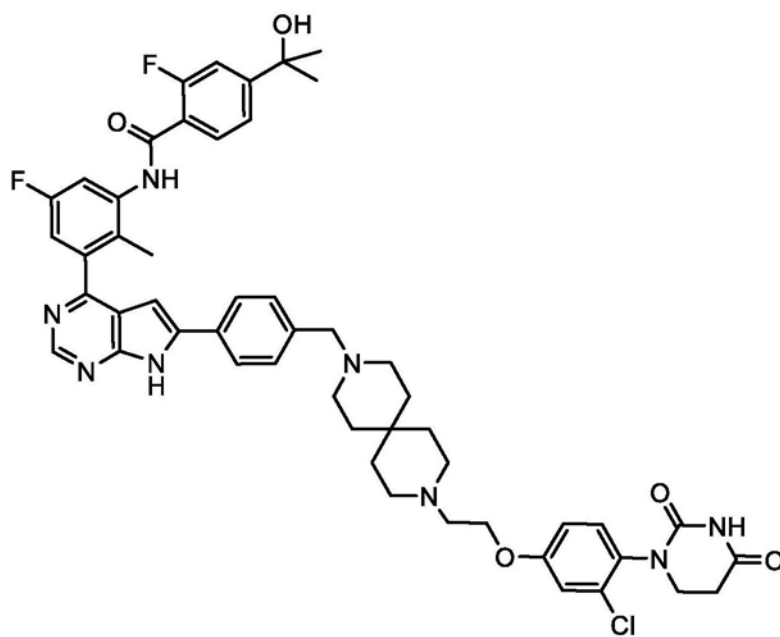
(化合物 28)、



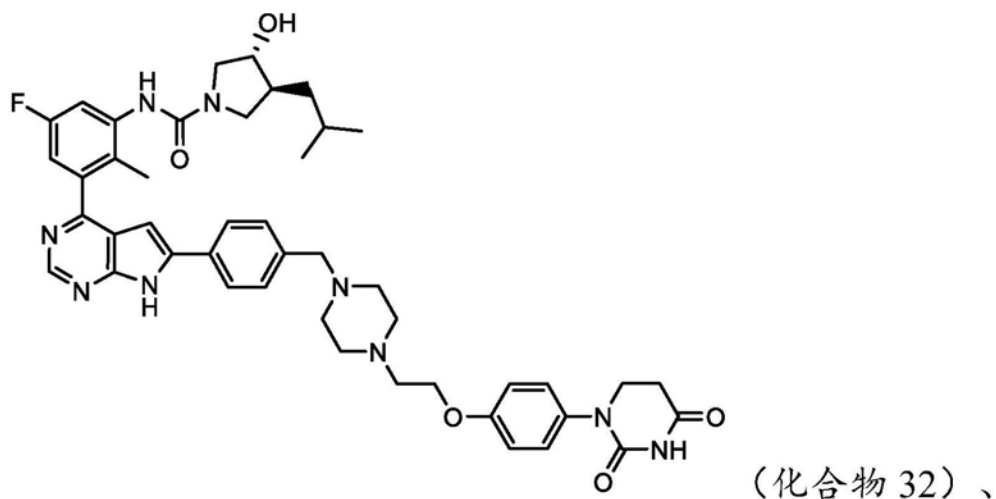
(化合物 29)、



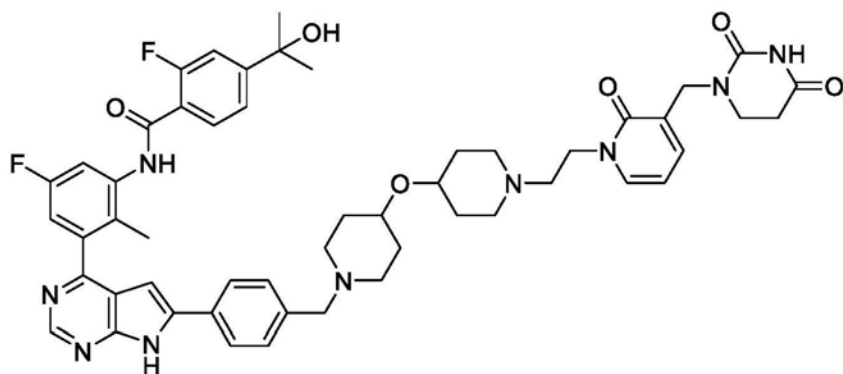
(化合物 30)、



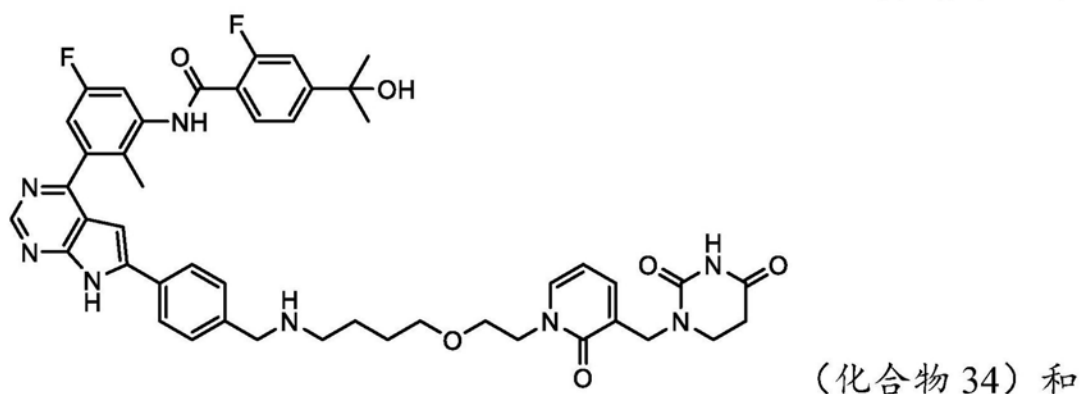
(化合物 31)、



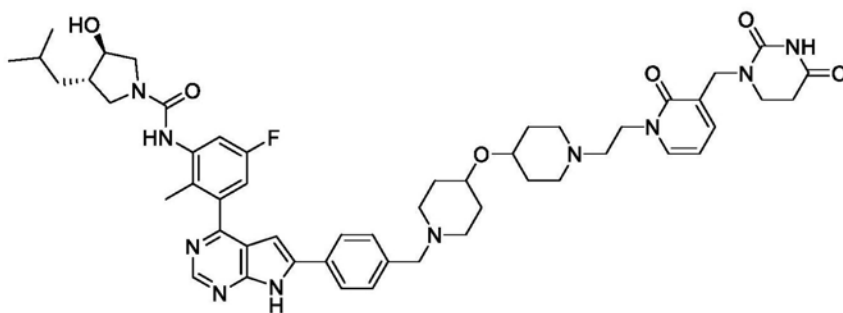
(化合物 32)、



(化合物 33)、



(化合物 34) 和



(化合物 35)。

229. 一种药物组合物,其包含如前述权利要求中任一项所述的化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体。

230. 一种药物组合,其包含如前述权利要求中任一项所述的化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以及治疗剂。

231. 一种在有需要的受试者中治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经学障碍和传染疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如前述权利要求中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

232. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述障碍是增殖性障碍。

233. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述增殖性障碍是癌症。

234. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于在有需要的受试者中治疗呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经学障碍和传染疾病或障碍的药物中的用途。

235. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体用于治疗癌症的用途。

双官能团降解剂及其使用方法

[0001] 优先权

[0002] 本申请要求于2019年9月16日提交的美国临时申请号62/901,161和2019年9月25日提交的美国临时申请号62/905,849的优先权,其中每一个的披露内容均通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0003] 本文描述了双官能团降解剂化合物、它们的各种靶标、它们的制备、包含它们的药物组合物,以及它们在治疗由各种靶蛋白介导的病症、疾病和障碍中的用途。

[0004] 序列表的引用

[0005] 本申请与根据37 C.F.R. §1.821 (c) 的计算机可读形式的序列表一起提交。通过EFS提交的文本文件“PAT058639-US-PSP_14293-889_sequence_listing.txt”创建于2019年9月9日,文件大小为7千字节,并且通过引用以其整体特此并入。

背景技术

[0006] 泛素-蛋白酶体途径 (UPP) 是调节关键调节蛋白和降解错误折叠或异常蛋白的关键途径。UPP是多个细胞过程的核心,如果有缺陷或失衡,它会导致多种疾病的发病机制。泛素与特定蛋白底物的共价衔接是通过E3泛素连接酶的作用实现的。这些连接酶包含超过500种不同的蛋白,并被分为由其E3功能活动的结构元件定义多个类别。

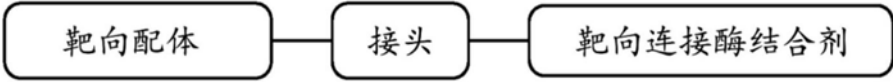
[0007] 小脑蛋白 (Cereblon, CRBN) 与受损的DNA结合蛋白1相互作用并与滞蛋白 (Cullin) 4形成E3泛素连接酶复合物,在其中它作为底物受体发挥作用,其中CRBN识别的蛋白可能被泛素化并被蛋白酶体降解。

[0008] 蛋白酶体介导的对不需要或受损蛋白的降解在维持正常的细胞功能(例如细胞存活、增殖和生长)方面起着非常重要的作用。最近,CRBN已被确定为免疫调节药物 (IMiD) 如沙利度胺和来那度胺的靶标,并且与广泛用于治疗多发性骨髓瘤患者的IMiD的致畸性和细胞毒性有关。Krönke等人,Science[科学]343:301-305 (2014);Petzold等人,Nature[自然]532:127-130 (2016);Bjorklund等人,Blood Cancer J.[血液癌症杂志]5,e354 (2015);Lu等人,Science[科学]343:305-309 (2014);Gandhi等人,Br.J.Haematol.[英国血液学杂志]164:811-821 (2014)。

[0009] 作为潜在的治疗方法,诱导蛋白靶标降解的原理已在例如Crews,J.Med.Chem.[药物化学杂志]61(2):403-404 (2018)及其引用的参考文献中进行描述。需要选择性的靶蛋白降解剂,并且本申请解决了针对多种蛋白靶标的双官能团降解剂分子的产生,用于体内靶标验证和用作治疗剂。

发明内容

[0010] 在一个方面,本披露提供了式(I)的双官能团化合物:

[0011]  (I),

[0012] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，

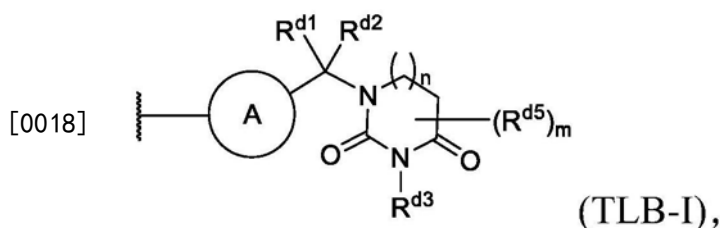
[0013] 其中：

[0014] 所述靶向配体是能够与靶蛋白结合的基团；

[0015] 所述接头是将所述靶向配体与靶向连接酶结合剂共价连接的基团；以及

[0016] 所述靶向连接酶结合剂是能够与连接酶（例如小脑蛋白E3泛素连接酶）结合的基团。

[0017] 在实施例中，靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-I)：



[0019] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[0020]  表示与式 (I) 中的接头的附接点；

[0021] 环A是6元芳基、或5元或6元杂芳基，其中的每个被0-4次出现的R^{d4}取代；

[0022] R^{d1}和R^{d2}各自独立地选自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆杂烷基、和C₃₋₆环烷基；

[0023] R^{d3}选自由以下组成的组：H、-CH₂OC(O)R^p、-CH₂OP(O)(OH)R^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂；

[0024] 每个R^{d4}独立地选自由以下组成的组：H、氧代、羟基、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆杂烷基；

[0025] 每个R^{d5}独立地选自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆杂烷基、和C₃₋₆环烷基；

[0026] 或两个R^{d5}与它们附接的碳原子一起形成环烷基；

[0027] 或两个R^{d5}附接至同一碳原子形成C₃₋₄螺环烷基；

[0028] R^p是H或C₁₋₆烷基；

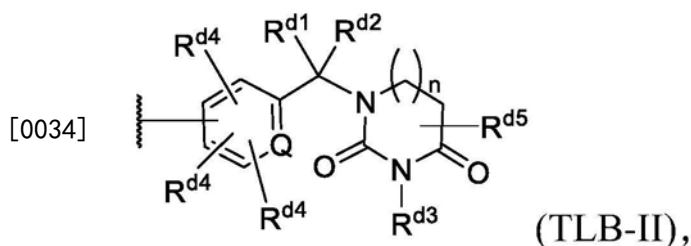
[0029] m是1或2；并且

[0030] n是1或2。

[0031] 在实施例中，n是1。在实施例中，R^{d3}是H。在实施例中，R^{d3}是-CH₂OP(O)(OR^p)₂。

[0032] 在实施例中，环A选自由以下组成的组：苯基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、苯硫基、吡唑基、咪唑基和吡咯基。在实施例中，环A是5元杂芳基。在实施例中，A是5元含氮杂芳基。在实施例中，A是6元杂芳基。在实施例中，环A是6元含氮杂芳基。在实施例中，环A是吡啶基或吡啶酮基。在实施例中，R^{d4}是羟基或C₁₋₆烷氧基。

[0033] 在实施例中，靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-II)：



[0035] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[0036]  表示与式 (I) 中的接头的附接点；

[0037] Q是N或CR^{d4}；

[0038] R^{d1}和R^{d2}各自独立地选自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基；

[0039] R^{d3}选自由以下组成的组：H、-CH₂OC(O)R^p、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂；

[0040] 每个R^{d4}独立地选自由以下组成的组：H、氧代、羟基、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆杂烷基；

[0041] R^{d5}选自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基；

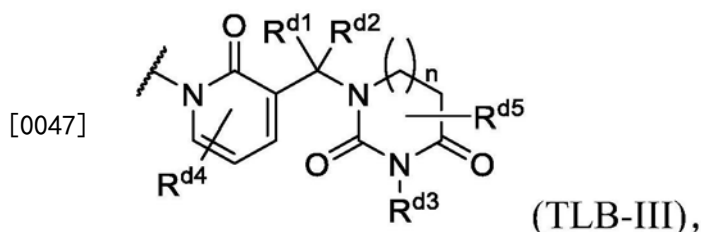
[0042] R^p是H或C₁₋₆烷基；以及

[0043] n是1或2。

[0044] 在实施例中，n是1。在实施例中，R^{d3}是H。在实施例中，R^{d3}是-CH₂OP(O)(OR^p)₂。

[0045] 在实施例中，R^{d4}是羟基或C₁₋₆烷氧基。

[0046] 在实施例中，靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-III)：



[0048] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，

[0049] 其中：

[0050]  表示与式 (I) 中的接头的附接点；

[0051] R^{d1}和R^{d2}各自独立地选自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基；

[0052] R^{d3}选自由以下组成的组：H、-CH₂OC(O)R^p、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂；

[0053] R^{d4}选自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基；

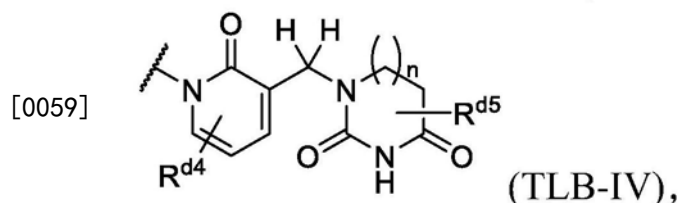
[0054] R^{d5}选自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基；

[0055] R^p是H或C₁₋₆烷基；以及

[0056] n是1或2。

[0057] 在实施例中, n 是 1。在实施例中, R^{d3} 是 H。在实施例中, R^{d3} 是 $-\text{CH}_2\text{OP}(O)(\text{OR}^p)_2$ 。在实施例中, R^{d1} 是 H。在实施例中, R^{d2} 是 H。在实施例中, R^{d1} 和 R^{d2} 两者都是 H。

[0058] 在实施例中, 靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-IV) :



[0060] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:

[0061]  表示与式 (I) 中的接头的附接点;

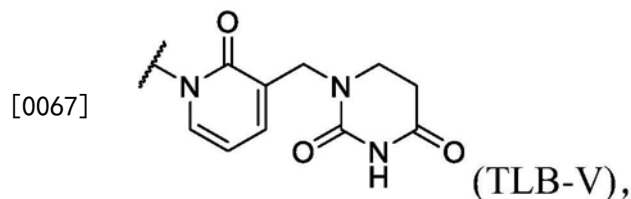
[0062] R^{d4} 选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0063] R^{d5} 选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基; 以及

[0064] n 是 1 或 2。

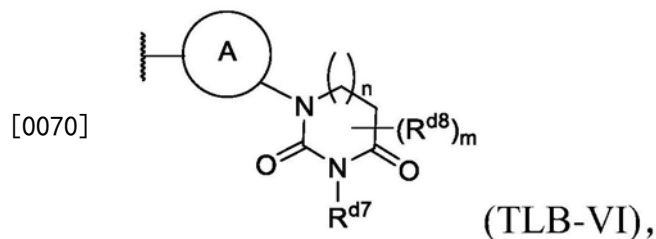
[0065] 在实施例中, n 是 1。在实施例中, R^{d3} 是 H。在实施例中, R^{d3} 是 $-\text{CH}_2\text{OP}(O)(\text{OR}^p)_2$ 。在实施例中, R^{d4} 是 H 或 C_{1-3} 烷基。在实施例中, R^{d4} 是 H。在实施例中, R^{d5} 是 H 或 C_{1-3} 烷基。在实施例中, R^{d5} 是 H。

[0066] 在实施例中, 靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-V) :



[0068] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0069] 在实施例中, 靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-VI) :



[0071] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:

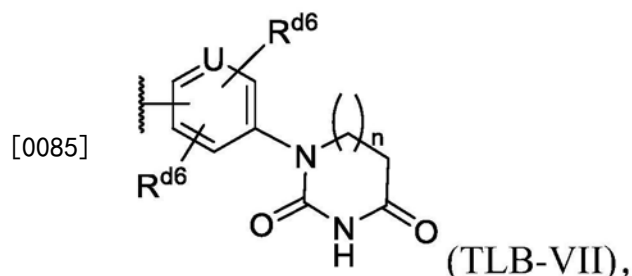
[0072]  表示与式 (I) 中的接头的附接点;

[0073] 环 A 是 6 元芳基或 6 元杂芳基, 其中的每个独立地被 0-4 次出现的 R^{d6} 取代;

[0074] 每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组: H、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0075] R^{d7} 选自由以下组成的组: H、 $-\text{CH}_2\text{OC}(O)R^p$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP}(O)OHOR^p$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP}(O)(R^p)_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{OP}(O)(\text{OR}^p)_2$;

- [0076] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基；
- [0077] 每个 R^{d8} 独立地选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；
- [0078] 或两个 R^{d8} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基；
- [0079] 或两个 R^{d8} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基；
- [0080] m 是1或2；以及
- [0081] n 是1或2。
- [0082] 在实施例中，环A选自由以下组成的组：苯基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、苯硫基、吡唑基、咪唑基和吡咯基。在实施例中，环A是含氮6元杂芳基。在实施例中，环A是吡啶基。
- [0083] 在实施例中， n 是1。在实施例中， n 是2。在实施例中， R^{d7} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。在实施例中， R^{d7} 是H。在实施例中， R^{d8} 是H。在实施例中， R^{d7} 和 R^{d8} 两者都是H。在实施例中， R^{d6} 是H。在实施例中， R^{d6} 选自由以下组成的组：H、卤素、 C_{1-6} 烷基、和 C_{1-6} 烷氧基。在实施例中， R^{d6} 选自由以下组成的组：H、卤素、 C_{1-6} 烷基、和 C_{1-6} 烷氧基；并且 R^{d7} 和 R^{d8} 各自是H。
- [0084] 在实施例中，靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-VII)：



[0086] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[0087]  表示与式 (I) 中的接头的附接点；

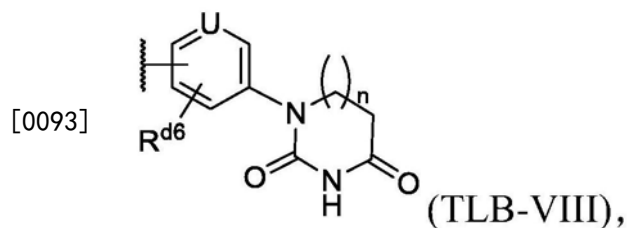
[0088] U 是 $-CR^{d6}$ 或N；

[0089] 每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组：H、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；以及

[0090] n 是1或2。

[0091] 在实施例中， n 是1。在实施例中， n 是2。在实施例中，每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组：H、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在实施例中，每个 R^{d6} 是H。在实施例中， R^{d6} 中之一是H。在实施例中， R^{d6} 中之一不是H。

[0092] 在实施例中，靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-VIII)：



[0094] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

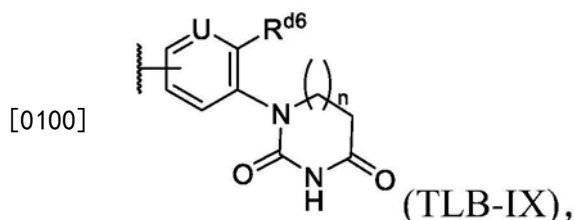
[0095]  表示与式 (I) 中的接头的附接点；

[0096] U 是 $-\text{CR}^{\text{d6}}$ 或 N；

[0097] R^{d6} 选自由以下组成的组：H、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；以及

[0098] n 是 1 或 2。

[0099] 在实施例中，靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-IX)：



[0101] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[0102]  表示与式 (I) 中的接头的附接点；

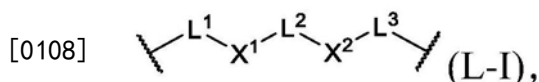
[0103] U 独立地是 $-\text{CR}^{\text{d6}}$ 或 N；

[0104] R^{d6} 选自由以下组成的组：H、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；以及

[0105] n 是 1 或 2。

[0106] 在实施例中，n 是 1。在实施例中，n 是 2。在实施例中，U 是 N。在实施例中，U 是 $-\text{CR}^{\text{d6}}$ 。在实施例中，每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组：H、甲基、卤素、甲氧基和甲氧基甲基。在实施例中， R^{d6} 是 H。在实施例中， R^{d6} 是甲基。在实施例中， R^{d6} 是卤素。在实施例中， R^{d6} 是甲氧基。

[0107] 在实施例中，接头具有式 (L-I)：



[0109] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，

[0110] 其中：

[0111] L^1 选自由以下组成的组：键、O、 NR' 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、 $*\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基、 $*\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 杂亚烷基、 $*\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- $\text{C}(\text{O})$ 和 $*\text{C}_{1-6}$ 杂亚烷基- $\text{C}(\text{O})$ ，其中 * 表示 L^1 与式 (I) 中的靶向配体的附接点；

[0112] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组：键、碳环基、杂环基、和杂芳基；

[0113] L^2 选自由以下组成的组：键、O、 NR' 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和 $*\text{C}(\text{O})\text{NR}'-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基，其中 * 表示 L^2 与 X^2 的附接点；或

[0114] $\text{X}^1-\text{L}^2-\text{X}^2$ 形成螺杂环基；

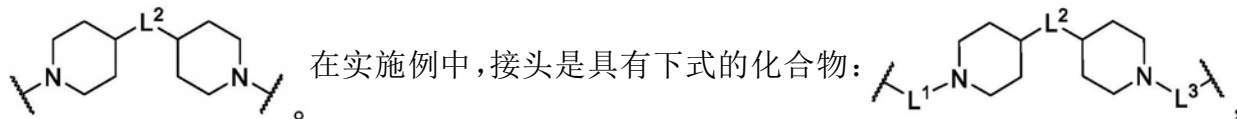
[0115] L^3 选自键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、O、 NR' 、 $*\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-9}$ 亚烷基、 $*\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基-O 和 $*\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-9}$ 杂亚烷基，其中 * 表示 (L-I) 中 L^3 与 X^2 的附接点；

[0116] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 和 L^3 的不超过 2 个可以同时是键；以及

[0117] R' 是氢或 C_{1-6} 烷基。

[0118] 在实施例中, L^3 选自由以下组成的组: 键、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚炔基、和 C_{1-6} 杂亚烷基。在实施例中, X^1 和 X^2 之一不是键。在实施例中, X^1 和 X^2 之一是键并且另一个是碳环基或杂环基。

[0119] 在实施例中, X^1 和 X^2 之一是键并且另一个是杂环基。在实施例中, X^1 和 X^2 各自独立地选自哌啶基和哌嗪基。在实施例中, X^1 和 X^2 都是哌啶基。在实施例中, $-X^1-L^2-X^2-$ 是:



在实施例中, 接头是具有下式的化合物: 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

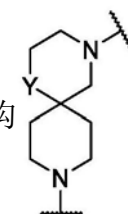
[0120] 在实施例中, $-X^1-L^2-X^2-$ 形成具有被 0-4 次出现的 R^b 取代的结构



的螺杂环基,

其中每个 R^a 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和 C_{1-6} 羟基烷基。

[0121] 在实施例中, $-X^1-L^2-X^2-$ 形成具有被 0-4 次出现的 R^b 取代的结构

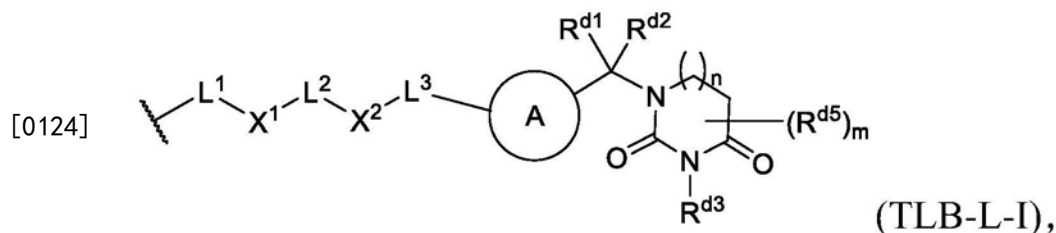


的螺杂环

基, 其中 Y 选自 CH_2 、氧、和氮; 并且每个 R^b 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和 C_{1-6} 羟基烷基。

[0122] 在实施例中, X^1 和 X^2 各自是键。在实施例中, L^3 独立地选自由以下组成的组: $-C(O)-$ 、 C_{2-6} 亚炔基、或 C_{1-6} 杂亚烷基; 并且 L^1 是 $-C(O)-$ 、 C_{1-8} 亚烷基、 C_{1-8} 杂亚烷基和 $*C_{1-6}$ 亚烷基- $C(O)$ 。在实施例中, L^3 选自由以下组成的组: $-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基、 C_{2-6} 亚炔基、和 C_{1-6} 杂亚烷基; 并且 L^1 是 C_{1-8} 亚烷基或 C_{1-8} 杂亚烷基。在实施例中, L^3 是 $-C(O)-$ 或 C_{1-6} 杂亚烷基; 并且 L^1 是 C_{1-8} 亚烷基或 C_{1-8} 杂亚烷基。在实施例中, L^3 是键或 $-O-$; 并且 L^1 是 $-C(O)-$ 或 C_{1-8} 杂亚烷基。在实施例中, L^3 选自由以下组成的组: $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 和 C_{1-6} 杂亚烷基; 并且 L^1 是 C_{1-8} 亚烷基或 C_{1-8} 杂亚烷基。在实施例中, L^2 是 $-C(O)-$ 、 $-NR'-$ 、或 C_{1-6} 亚烷基。在实施例中, L^2 是 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、或 C_{1-6} 亚烷基。在实施例中, L^2 选自由以下组成的组: $-C(O)-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和 $*C(O)NR'-C_{1-6}$ 亚烷基。在实施例中, Y 是 CH_2 、 $CH(C_{1-3}$ 烷基)、 $C(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、氧、NH、或 $N(C_{1-3}$ 烷基)。

[0123] 在实施例中, 靶向连接酶结合剂-接头具有式 (TLB-L-I):



[0125] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,

其中：

[0126]  表示与式 (I) 中的靶向配体的附接点；

[0127] L^1 选自自由以下组成的组：键、-O-、-NR'-、-C(O)、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O) 和 * C_{1-6} 杂亚烷基-C(O)，其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点；

[0128] X^1 和 X^2 各自独立地选自自由以下组成的组：键、碳环基、杂环基、和杂芳基；

[0129] L^2 选自自由以下组成的组：键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和 *C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基，其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点；或

[0130] X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基；

[0131] L^3 选自自由以下组成的组：键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基-O 和 *C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基，其中*表示式 (TLB-L-I) 中 L^3 与 X^2 的附接点；

[0132] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键；

[0133] 环A是6元芳基、或5元或6元杂芳基，其中的每个被0-4次出现的 R^{d4} 取代；

[0134] R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基；

[0135] R^{d3} 选自自由以下组成的组：H、-CH₂OC(O) R^p 、-CH₂OP(O)(OH) R^p 、

[0136] -CH₂OP(O)(R^p)₂ 和 -CH₂OP(O)(OR^p)₂；

[0137] 每个 R^{d4} 独立地选自自由以下组成的组：H、氧代、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 杂烷基；

[0138] 每个 R^{d5} 独立地选自自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基；

[0139] 或两个 R^{d5} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基；

[0140] 或两个 R^{d5} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基；

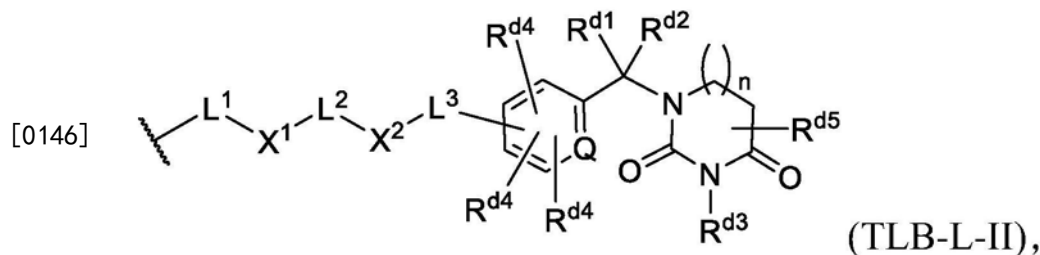
[0141] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基；

[0142] m 是1或2；以及

[0143] n 是1或2。

[0144] 在实施例中，环A选自自由以下组成的组：苯基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、苯硫基、吡唑基、咪唑基和吡咯基。在实施例中，环A是5元杂芳基。在实施例中，环A是5元含氮杂芳基。在实施例中，环A是6元杂芳基。在实施例中，环A是6元含氮杂芳基。在实施例中，环A是吡啶基。在实施例中，n是1。在实施例中， R^{d3} 是H。在实施例中， R^{d3} 是-CH₂OP(O)(OR^p)₂。

[0145] 在实施例中，靶向连接酶结合剂-接头具有式 (TLB-L-II)：



[0147] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，

[0148] 其中:

[0149] 表示与式(I)中的靶向配体的附接点;

[0150] L^1 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O)和* C_{1-6} 杂亚烷基-C(O),其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

[0151] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[0152] L^2 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和*C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

[0153] X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基;

[0154] L^3 选自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基-O和*C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基,其中*表示式(TLB-L-II)中 L^3 与 X^2 的附接点;

[0155] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

[0156] Q是N或CR^{d4};

[0157] R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0158] R^{d3} 选自由以下组成的组:H、-CH₂OC(O)R^p、-CH₂OP(O)OHOR^p、

[0159] -CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂;

[0160] 每个 R^{d4} 独立地选自由以下组成的组:H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基烷基和 C_{1-6} 杂烷基;

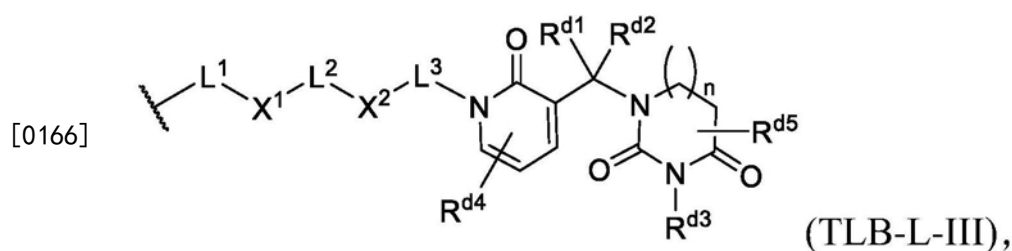
[0161] R^{d5} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0162] R^p是H或 C_{1-6} 烷基;以及

[0163] n是1或2。

[0164] 在实施例中,n是1。在实施例中, R^{d3} 是H。在实施例中, R^{d3} 是-CH₂OP(O)(OR^p)₂。

[0165] 在另一个实施例中,靶向连接酶结合剂-接头具有式(TLB-L-III):



[0167] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

[0168] 表示与式(I)中的靶向配体的附接点;

[0169] L^1 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O)和* C_{1-6} 杂亚烷基-C(O),其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

[0170] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[0171] L^2 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基、和

[0172] *C(O)NR'-C₁₋₆亚烷基,其中*表示L²与X²的附接点;或X¹-L²-X²形成螺杂环基;

[0173] L³选自由以下组成的组:键、C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基、C₂₋₆亚炔基、C₁₋₆杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)-C₁₋₉亚烷基、*C(O)-C₁₋₆亚烷基-O和*C(O)-C₁₋₉杂亚烷基,其中*表示式(TLB-L-III)中L³与X²的附接点;

[0174] 其中L¹、X¹、X²、L²、和L³的不超过2个可以同时是键;

[0175] R'是氢或C₁₋₆烷基;

[0176] R^{d1}和R^{d2}各自独立地选自由以下组成的组:H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基;

[0177] R^{d3}选自由以下组成的组:H、-CH₂OC(O)R^p、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂;

[0178] R^{d4}选自由以下组成的组:H、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基烷基和C₁₋₆杂烷基;

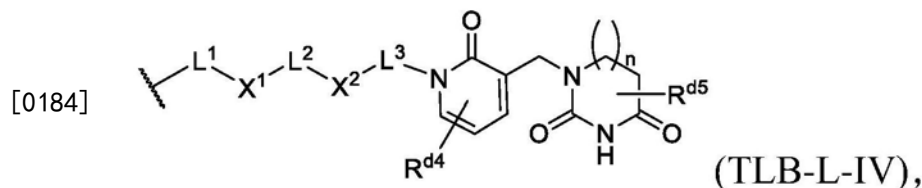
[0179] R^{d5}选自由以下组成的组:H、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基;

[0180] R^p是H或C₁₋₆烷基;以及

[0181] n是1或2。

[0182] 在实施例中,n是1。在实施例中,R^{d3}是H。在实施例中,R^{d3}是-CH₂OP(O)(OR^p)₂。

[0183] 在另一个实施例中,靶向连接酶结合剂-接头具有式(TLB-L-IV):



[0185] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

[0186] —表示与式(I)中的靶向配体的附接点;

[0187] L¹选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、C₁₋₉亚烷基、C₁₋₉杂亚烷基、*C(O)-C₁₋₆亚烷基、*C(O)-C₁₋₆杂亚烷基、*C₁₋₆亚烷基-C(O)和*C₁₋₆杂亚烷基-C(O),其中*表示L¹与靶向配体的附接点;

[0188] X¹和X²各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[0189] L²选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆杂亚烷基和*C(O)NR'-C₁₋₆亚烷基,其中*表示L²与X²的附接点;或X¹-L²-X²形成螺杂环基;

[0190] L³选自由以下组成的组:键、C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基、C₂₋₆亚炔基、C₁₋₆杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)-C₁₋₉亚烷基、*C(O)-C₁₋₆亚烷基-O和*C(O)-C₁₋₉杂亚烷基,其中*表示式(TLB-L-IV)中L³与X²的附接点;

[0191] 其中L¹、X¹、X²、L²、和L³的不超过2个可以同时是键;

[0192] R'是氢或C₁₋₆烷基;

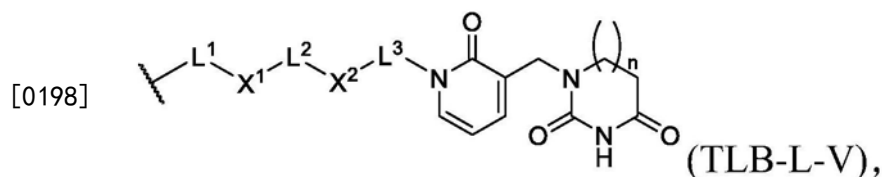
[0193] R^{d4}选自由以下组成的组:H、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基;

[0194] R^{d5}选自由以下组成的组:H、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基;

[0195] n是1或2。

[0196] 在实施例中,n是1。在实施例中,n是2。

[0197] 在另一个实施例中,靶向连接酶结合剂-接头具有式 (TLB-L-V) :



[0199] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

[0200]  表示与式 (I) 中的靶向配体的附接点;

[0201] L^1 选自由以下组成的组: 键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O) 和 * C_{1-6} 杂亚烷基-C(O), 其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

[0202] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组: 键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[0203] L^2 选自由以下组成的组: 键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和 *C(O)-NR'- C_{1-6} 亚烷基, 其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点; 或

[0204] X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基;

[0205] L^3 选自由以下组成的组: 键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基-O 和 *C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基, 其中*表示式 (TLB-L-V) 中 L^3 与 X^2 的附接点;

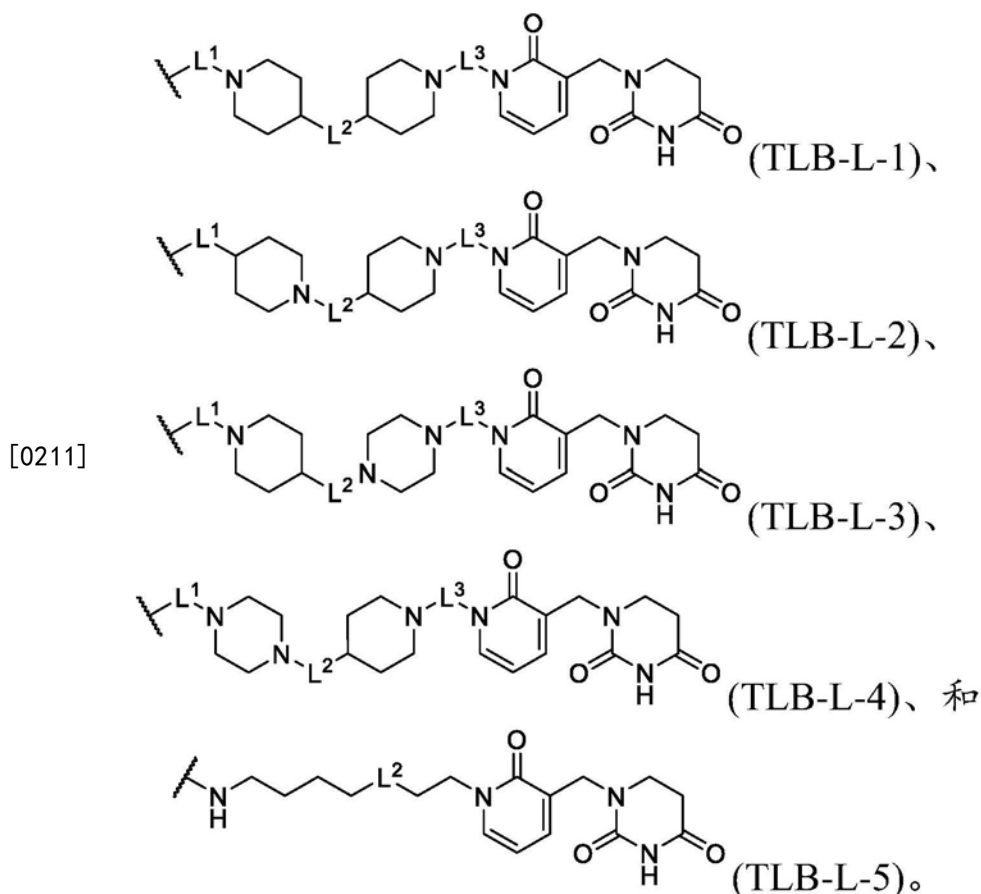
[0206] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

[0207] R' 是氢或 C_{1-6} 烷基; 以及

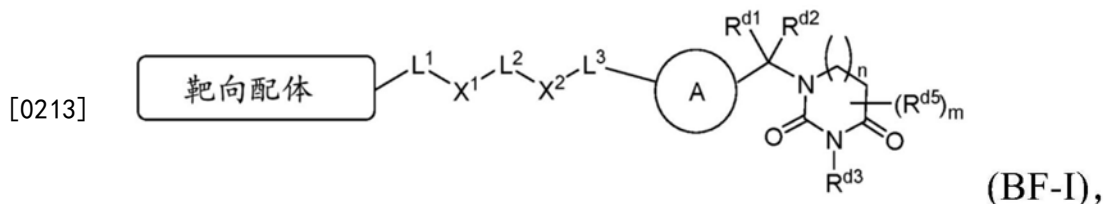
[0208] n是1或2。

[0209] 在实施例中,n是1。在实施例中,n是2。在实施例中, L^3 选自由以下组成的组: -O-、-C(O)-、-S(O)₂-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚炔基、和 C_{1-6} 杂亚烷基。在实施例中, X^1 和 X^2 之一不是键。在实施例中, X^1 和 X^2 之一是键并且另一个是碳环基或杂环基。在实施例中, X^1 和 X^2 之一是键并且另一个是杂环基。

[0210] 在另一个实施例中,靶向连接酶结合剂-接头或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体具有选自以下的式:



[0212] 在另一方面,化合物具有式 (BF-I) :



[0214] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:

[0215] L^1 选自由以下组成的组: 键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O) 和 * C_{1-6} 杂亚烷基-C(O), 其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

[0216] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组: 键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[0217] L^2 选自由以下组成的组: 键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基;

[0218] *C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基, 其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点; 或

[0219] X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基;

[0220] L^3 选自由以下组成的组: 键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基-O和*C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基, 其中*表示 L^3 与式 (BF-I) 中 X^2 的附接点;

[0221] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

[0222] 环A是6元芳基、或5元或6元杂芳基, 其中的每个被0-4次出现的 R^{d4} 取代;

[0223] R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基;

[0224] R^{d3} 选自由以下组成的组: H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)OR^p$ 、

[0225] $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$;

[0226] 每个 R^{d4} 独立地选自由以下组成的组: H、氧代、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 杂烷基;

[0227] 每个 R^{d5} 独立地选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基;

[0228] 或两个 R^{d5} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基;

[0229] 或两个 R^{d5} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基;

[0230] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;

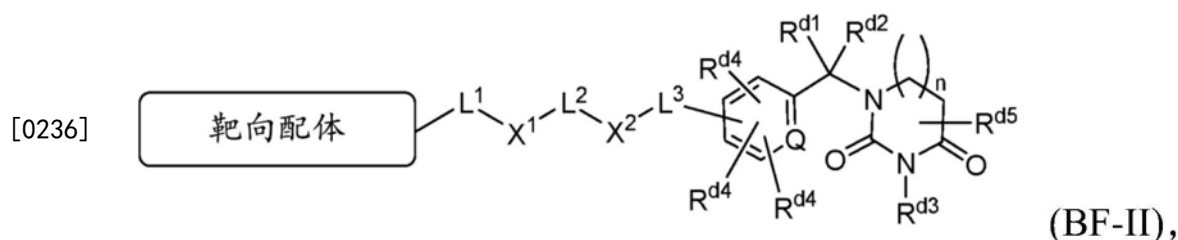
[0231] m是1或2; 以及

[0232] n是1或2, 其中靶向配体是能够与靶蛋白结合的基团。

[0233] 在实施例中, 环A选自由以下组成的组: 苯基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、苯硫基、吡唑基、咪唑基和吡咯基。在实施例中, 环A是5元杂芳基。在实施例中, 环A是5元含氮杂芳基。在实施例中, 环A是6元杂芳基。在实施例中, 环A是6元含氮杂芳基。在实施例中, 环A是吡啶基。

[0234] 在实施例中, n是1。在实施例中, n是2。在实施例中, R^{d3} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。在实施例中, R^{d3} 是H。

[0235] 在另一个实施例中, 化合物具有式 (BF-II):



[0237] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:

[0238] L^1 选自由以下组成的组: 键、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-C(O)-$ 、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、 $*C(O)-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 杂亚烷基、 $*C_{1-6}$ 亚烷基- $C(O)$ 和 $*C_{1-6}$ 杂亚烷基- $C(O)$, 其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

[0239] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组: 键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[0240] L^2 选自由以下组成的组: 键、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-C(O)-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和 $*C(O)-NR'-C_{1-6}$ 亚烷基, 其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点; 或

[0241] $X^1-L^2-X^2$ 形成螺杂环基;

[0242] L^3 选自由以下组成的组: 键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $*C(O)-C_{1-9}$ 亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 亚烷基- O 和 $*C(O)-C_{1-9}$ 杂亚烷基, 其中*表示 L^3 与式 (BF-II) 中 X^2 的附接点;

[0243] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

[0244] Q是N或 CR^{d4} ;

[0245] R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组： H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

[0246] R^{d3} 选自由以下组成的组： H 、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ ；

[0247] 每个 R^{d4} 独立地选自由以下组成的组： H 、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基烷基和 C_{1-6} 杂烷基；

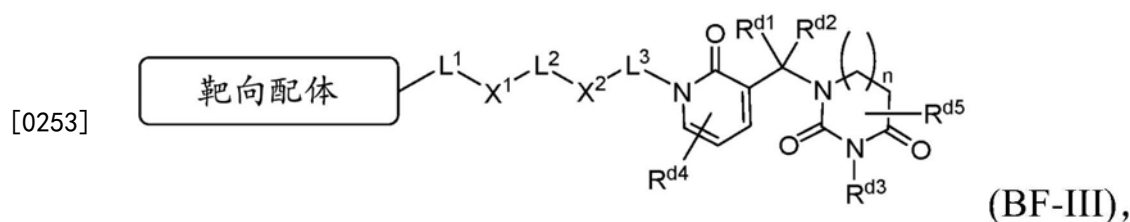
[0248] R^{d5} 选自由以下组成的组： H 、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

[0249] R^p 是 H 或 C_{1-6} 烷基；以及

[0250] n 是1或2，其中靶向配体是能够与靶蛋白结合的基团。

[0251] 在实施例中， n 是1。在实施例中， n 是2。在实施例中， R^{d3} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。在实施例中， R^{d3} 是 H 。

[0252] 在另一个实施例中，化合物具有式 (BF-III)：



[0254] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[0255] L^1 选自由以下组成的组：键、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-C(O)-$ 、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 杂亚烷基、 $*C_{1-6}$ 亚烷基- $C(O)$ 和 $*C_{1-6}$ 杂亚烷基- $C(O)$ ，其中 $*$ 表示 L^1 与靶向配体的附接点；

[0256] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组：键、碳环基、杂环基、和杂芳基；

[0257] L^2 选自由以下组成的组：键、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-C(O)-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和 $*C(O)NR'-C_{1-6}$ 亚烷基，其中 $*$ 表示 L^2 与 X^2 的附接点；或

[0258] $X^1-L^2-X^2$ 形成螺杂环基；

[0259] L^3 选自由以下组成的组：键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $*C(O)-C_{1-9}$ 亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 亚烷基- O 和 $*C(O)-C_{1-9}$ 杂亚烷基，其中 $*$ 表示 L^3 与式 (BF-III) 中 X^2 的附接点；

[0260] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键；

[0261] R' 是氢或 C_{1-6} 烷基；

[0262] R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组： H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

[0263] R^{d3} 选自由以下组成的组： H 、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)R^p$ 、

[0264] $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ ；

[0265] R^{d4} 选自由以下组成的组： H 、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基烷基和 C_{1-6} 杂烷基；

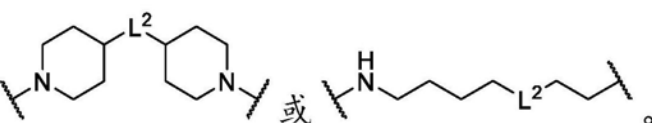
[0266] R^{d5} 选自由以下组成的组： H 、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

[0267] R^p 是 H 或 C_{1-6} 烷基；以及

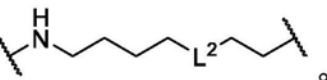
[0268] n是1或2,其中靶向配体是能够与靶蛋白结合的基团。

[0269] 在实施例中,n是1。在实施例中,n是2。在实施例中, R^{d3} 是 $-\text{CH}_2\text{OP}(O)(\text{OR}^p)_2$ 。在实施

例中, R^{d3} 是H。在实施例中, $-\text{X}^1-\text{L}^2-\text{X}^2-$ 是:

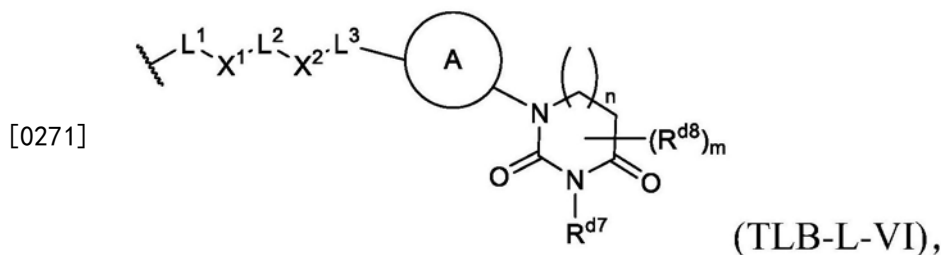


或



在实施例中, L^1 是 $-\text{O}-$ 或 C_{1-6} 亚烷基。在实施例中, R^{d1} 和 R^{d2} 均为甲基。在实施例中, R^{d1} 和 R^{d2} 两者都是H。在实施例中, R^{d4} 是H或 C_{1-3} 烷基。在实施例中, R^{d5} 是H或 C_{1-3} 烷基。

[0270] 在另一个实施例中,靶向连接酶结合剂-接头具有式(TLB-L-VI):



[0272] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

[0273] —表示与式(I)中的靶向配体的附接点;

[0274] L^1 选自由以下组成的组:键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}'$ 、 $-\text{C}(O)-$ 、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、 $^*\text{C}(O)-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基、 $^*\text{C}(O)-\text{C}_{1-6}$ 杂亚烷基、 $^*\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- $\text{C}(O)$ 和 $^*\text{C}_{1-6}$ 杂亚烷基- $\text{C}(O)$,其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

[0275] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[0276] L^2 选自由以下组成的组:键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}'$ 、 $-\text{C}(O)-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基、和

[0277] $^*\text{C}(O)\text{NR}'-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

[0278] $\text{X}^1-\text{L}^2-\text{X}^2$ 形成螺杂环基;

[0279] L^3 选自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、 $-\text{C}(O)-$ 、 $-\text{S}(O)_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $^*\text{C}(O)-\text{C}_{1-9}$ 亚烷基、 $^*\text{C}(O)-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- O 和 $^*\text{C}(O)-\text{C}_{1-9}$ 杂亚烷基,其中*表示式(TLB-L-VI)中 L^3 与 X^2 的附接点;

[0280] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

[0281] R' 是氢或 C_{1-6} 烷基;

[0282] 环A是6元芳基或6元杂芳基,其中的每个独立地被0-4次出现的 R^{d6} 取代;

[0283] 每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组:H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0284] R^{d7} 选自由以下组成的组:H、 $-\text{CH}_2\text{OC}(O)\text{R}^p$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP}(O)(\text{HOR}^p)$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP}(O)(\text{R}^p)_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{OP}(O)(\text{OR}^p)_2$;

[0285] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;

[0286] 每个 R^{d8} 独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0287] 或两个 R^{d8} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基;

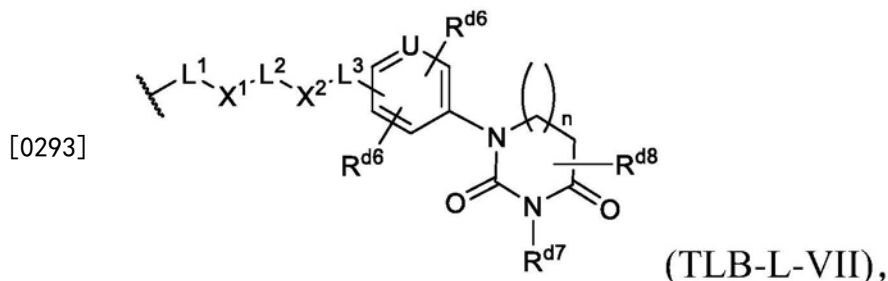
[0288] 或两个 R^{d8} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基;

[0289] m是1或2;以及

[0290] n是1或2。

[0291] 在实施例中,n是1。在实施例中,n是2。在实施例中, R^{d3} 是 $-\text{CH}_2\text{OP}(O)(\text{OR}^p)_2$ 。在实施例中, R^{d3} 是H。

[0292] 在另一个实施例中,靶向连接酶结合剂-接头具有式(TLB-L-VII):



[0294] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

[0295] 表示与式(I)中的靶向配体的附接点;

[0296] L^1 选自由以下组成的组:键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}'$ 、 $-\text{C}(O)-$ 、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、 $^*\text{C}(O)-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基、 $^*\text{C}(O)-\text{C}_{1-6}$ 杂亚烷基、 $^*\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- $\text{C}(O)$ 和 $^*\text{C}_{1-6}$ 杂亚烷基- $\text{C}(O)$,其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

[0297] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[0298] L^2 选自由以下组成的组:键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}'$ 、 $-\text{C}(O)-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基、和

[0299] $^*\text{C}(O)\text{NR}'-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

[0300] $X^1-L^2-X^2$ 形成螺杂环基;

[0301] L^3 选自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、 $-\text{C}(O)-$ 、 $-\text{S}(O)_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $^*\text{C}(O)-\text{C}_{1-9}$ 亚烷基、 $^*\text{C}(O)-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- O 和 $^*\text{C}(O)-\text{C}_{1-9}$ 杂亚烷基,其中*表示式(TLB-L-VII)中 L^3 与 X^2 的附接点;

[0302] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

[0303] R' 是氢或 C_{1-6} 烷基;

[0304] U是 $-\text{CR}^{d6}$ 或N;

[0305] 每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组:H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0306] R^{d7} 选自由以下组成的组:H、 $-\text{CH}_2\text{OC}(O)\text{R}^p$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP}(O)\text{OHOR}^p$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP}(O)(\text{R}^p)_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{OP}(O)(\text{OR}^p)_2$;

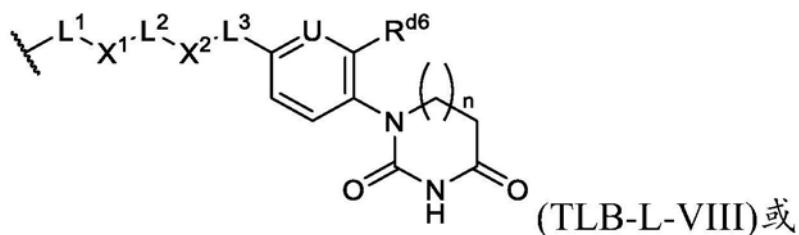
[0307] R^{d8} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0308] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;以及

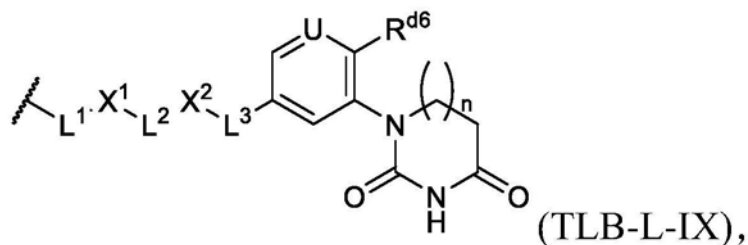
[0309] n是1或2。

[0310] 在实施例中,n是1。在实施例中,n是2。在实施例中, R^{d3} 是 $-\text{CH}_2\text{OP}(O)(\text{OR}^p)_2$ 。在实施例中, R^{d3} 是H。在实施例中, L^3 选自由以下组成的组:键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(O)-$ 、 $-\text{S}(O)_2-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚炔基、和 C_{1-6} 杂亚烷基。在实施例中, X^1 和 X^2 之一不是键。在实施例中, X^1 和 X^2 之一是键并且另一个是碳环基或杂环基。在实施例中, X^1 和 X^2 之一是键并且另一个是杂环基。

[0311] 在实施例中,靶向连接酶结合剂-接头具有式(TLB-L-VIII或TLB-L-IX):



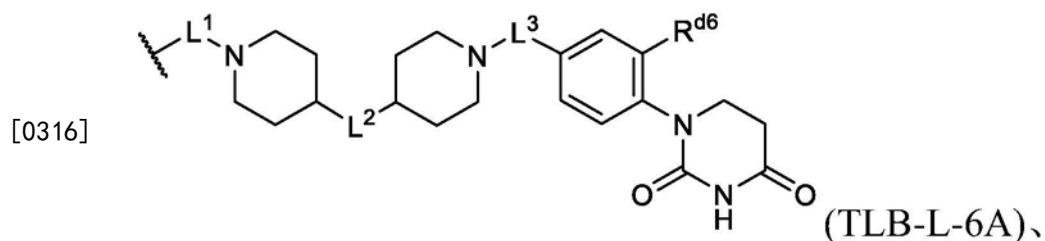
[0312]



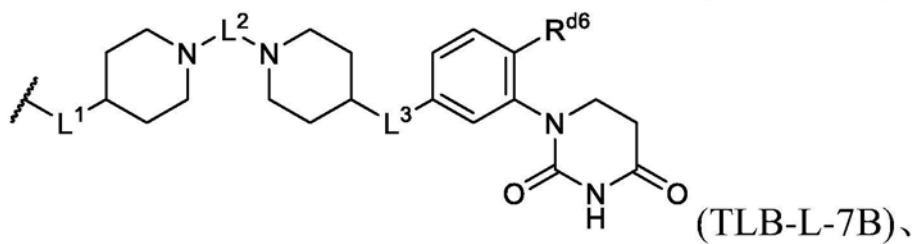
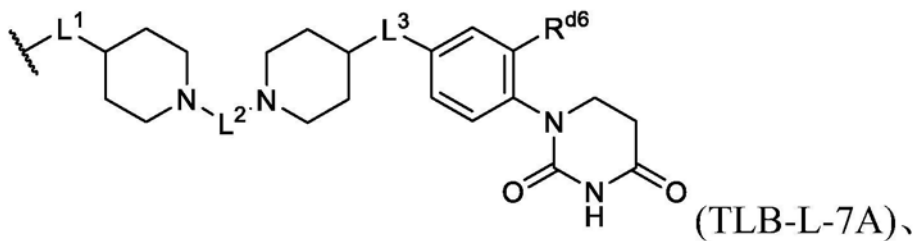
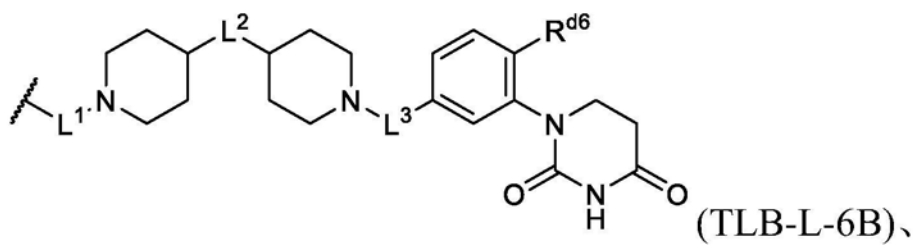
[0313] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中与所述靶向配体的附接点通过L¹。

[0314] 在实施例中,n是1。在实施例中,n是2。

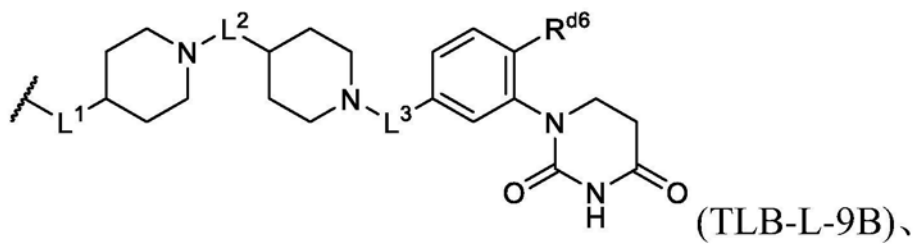
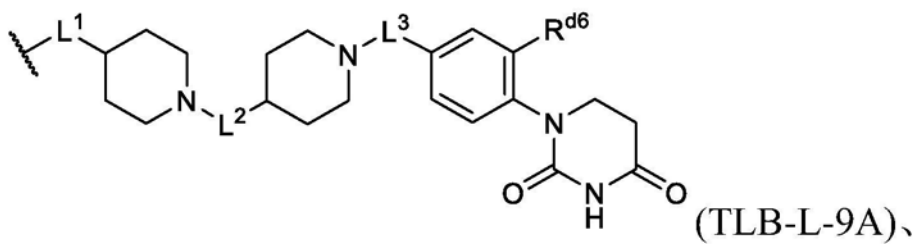
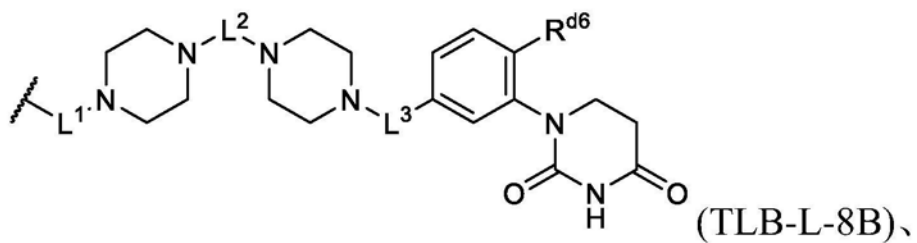
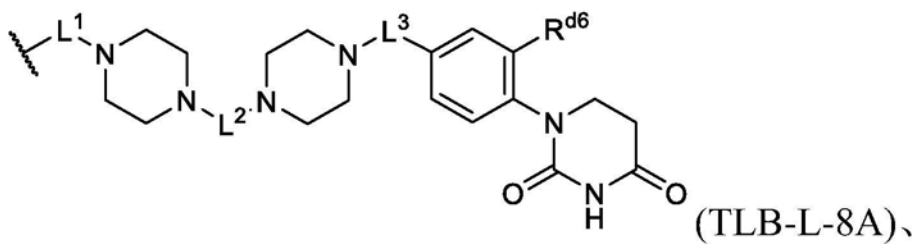
[0315] 在另一个实施例中,靶向连接酶结合剂-接头或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体具有选自以下的式:

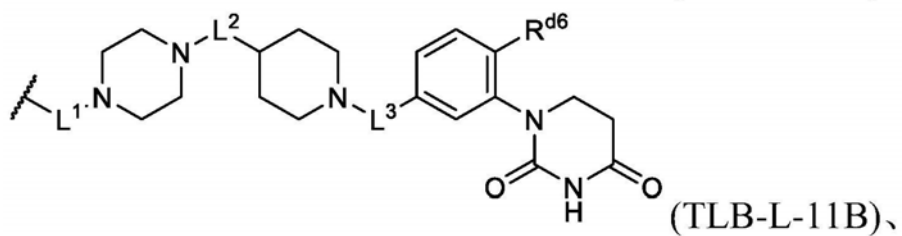
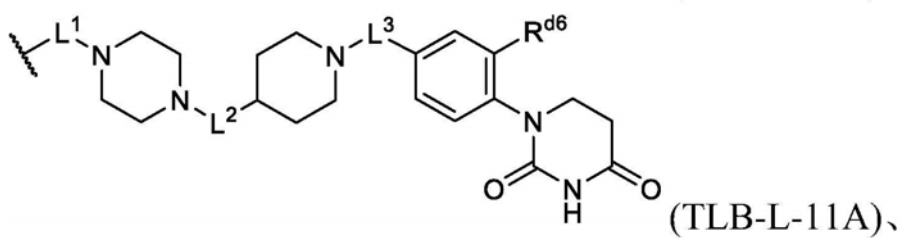
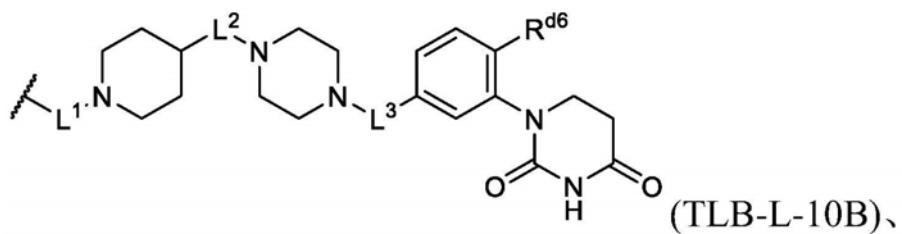
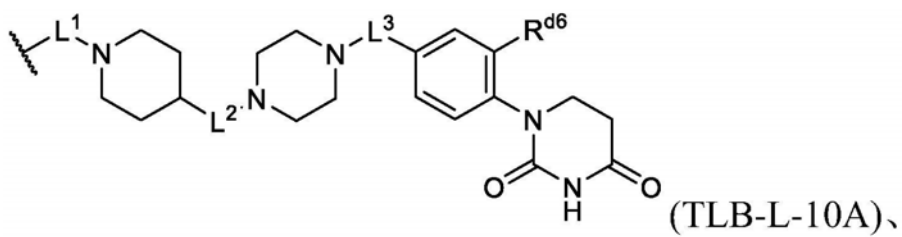


[0316]

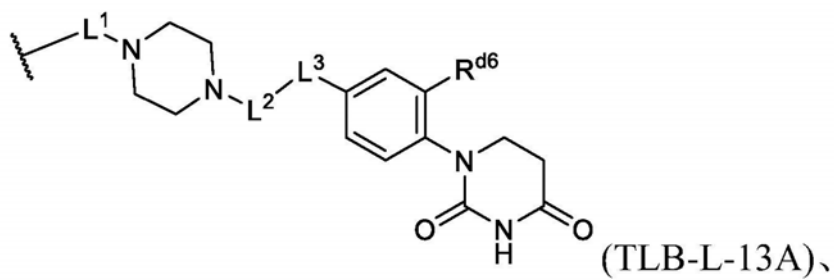
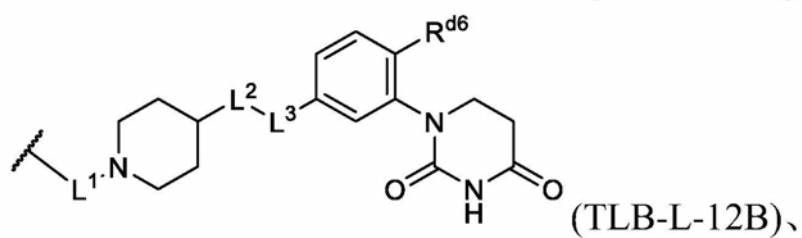
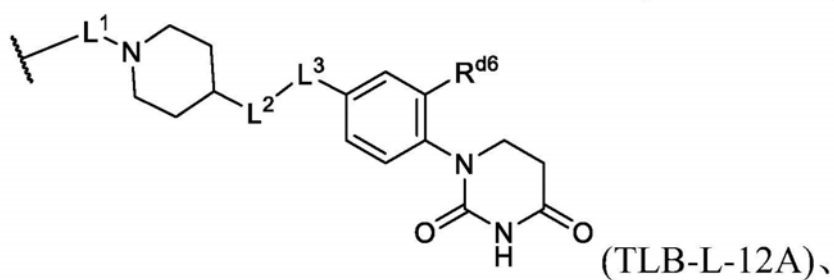


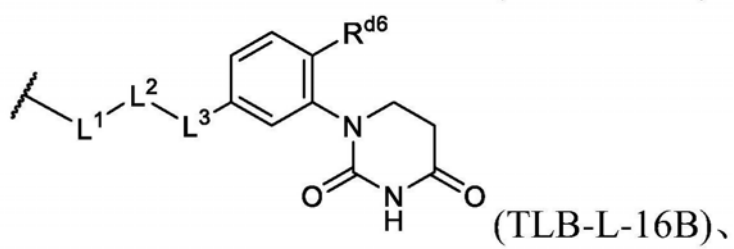
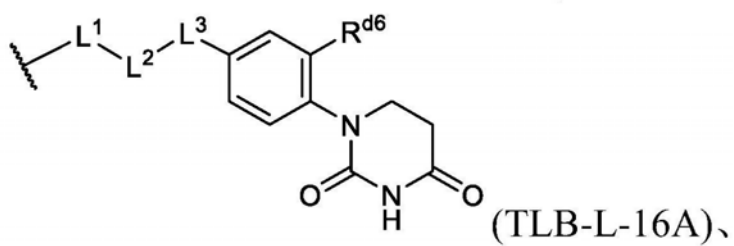
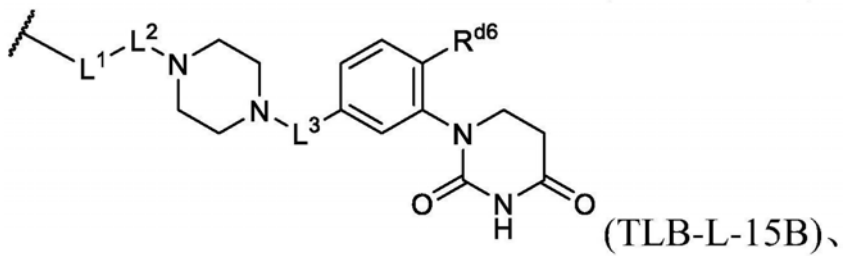
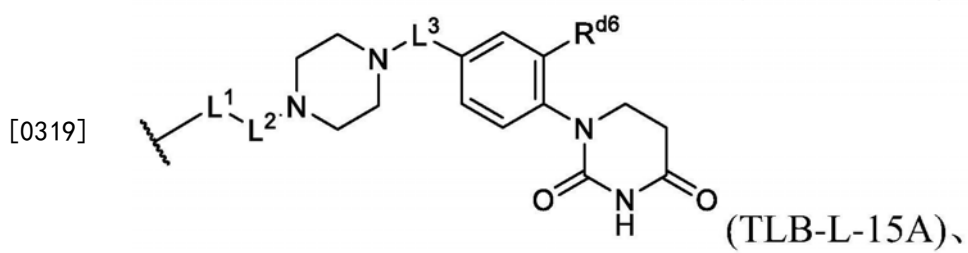
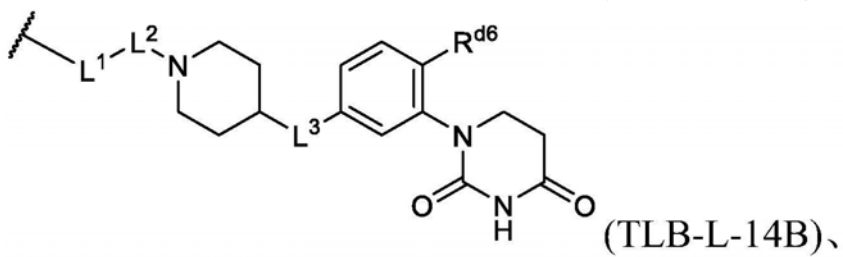
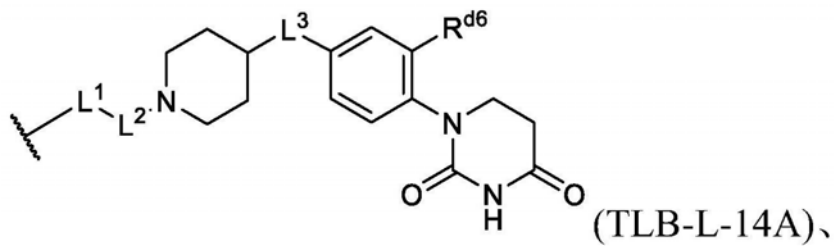
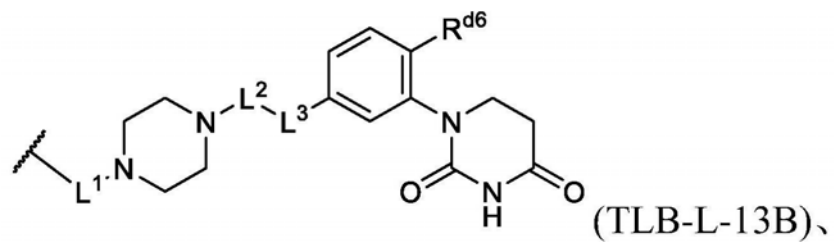
[0317]

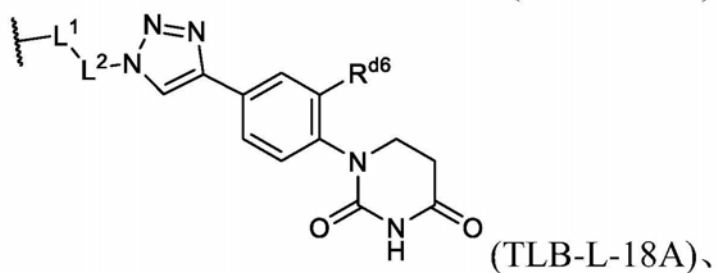
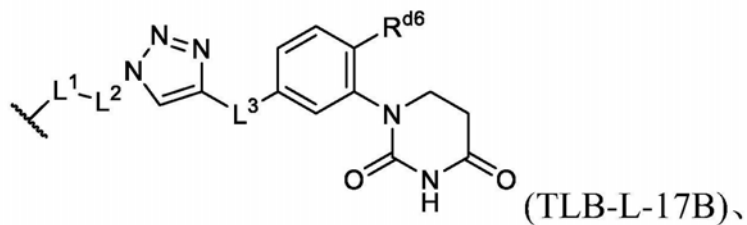
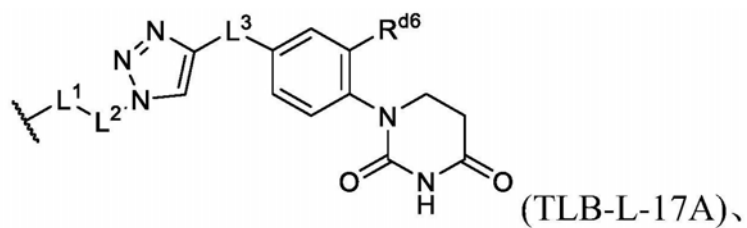




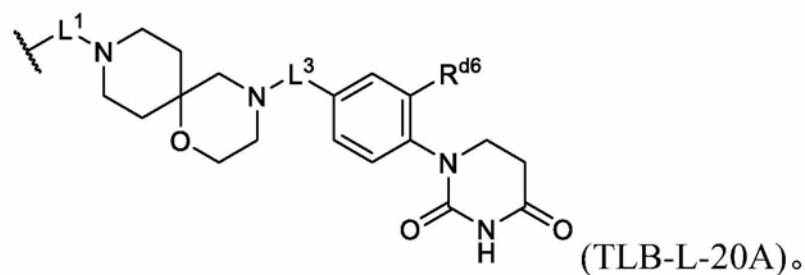
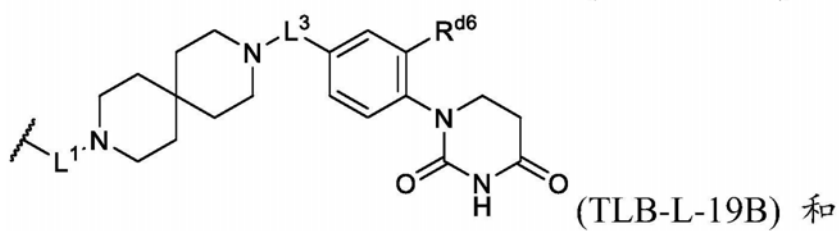
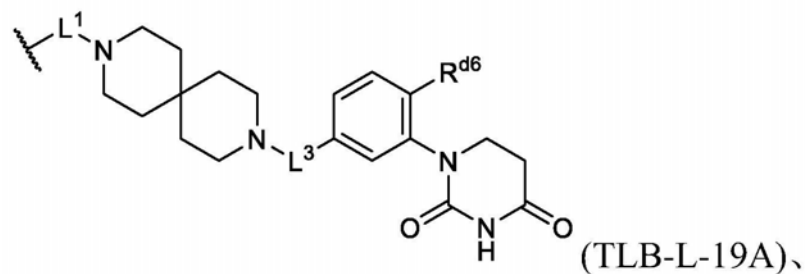
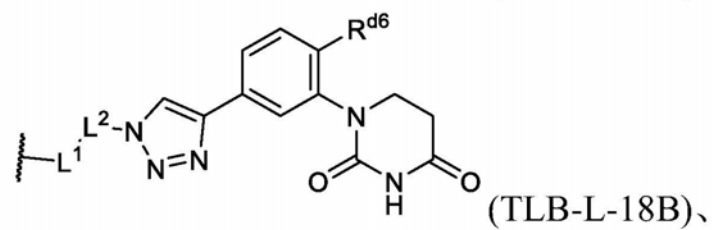
[0318]





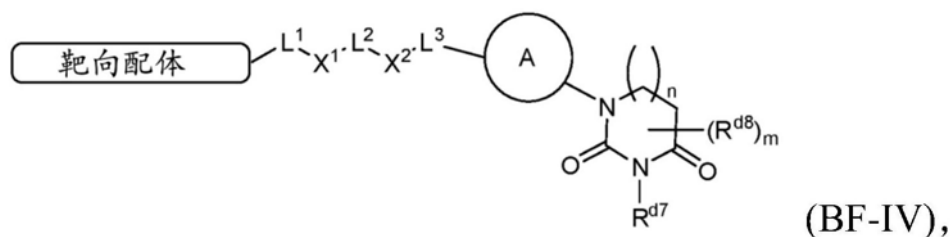


[0320]



[0321] 在另一个实施例中,化合物具有式 (BF-IV) :

[0322]



[0323] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[0324] L^1 选自由以下组成的组：键、-O-、-NR'、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O) 和 * C_{1-6} 杂亚烷基-C(O)，其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点；

[0325] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组：键、碳环基、杂环基、和杂芳基；

[0326] L^2 选自由以下组成的组：键、-O-、-NR'、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基、和

[0327] *C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基，其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点；或

[0328] X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基；

[0329] L^3 选自由以下组成的组：键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基-O 和 *C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基，其中*表示 L^3 与式 (BF-IV) 中的 X^2 的附接点；

[0330] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键；

[0331] R' 是氢或 C_{1-6} 烷基；

[0332] 环A是6元芳基或6元杂芳基，其中的每个独立地被0-4次出现的 R^{d6} 取代；

[0333] 每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组：H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

[0334] R^{d7} 选自由以下组成的组：H、-CH₂OC(O)R^p、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂ 和 -CH₂OP(O)(OR^p)₂；

[0335] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基；

[0336] 每个 R^{d8} 独立地选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

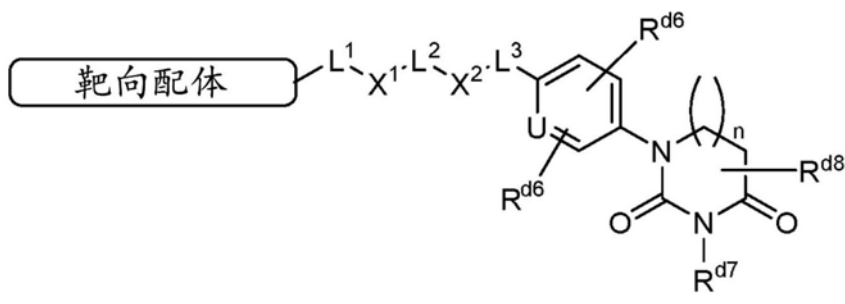
[0337] 或两个 R^{d8} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基；

[0338] 或两个 R^{d8} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基；

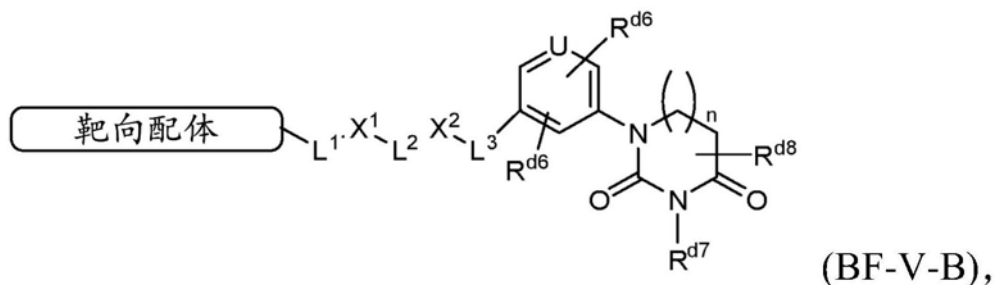
[0339] m 是1或2；以及

[0340] n 是1或2，其中靶向配体是能够与靶蛋白结合的基团。

[0341] 在另一个实施例中，化合物具有式 (BF-V-A 或 BF-V-B)：



[0342]



[0343] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[0344] L^1 选自由以下组成的组：键、-O-、-NR'、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O)和* C_{1-6} 杂亚烷基-C(O)，其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点；

[0345] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组：键、碳环基、杂环基、和杂芳基；

[0346] L^2 选自由以下组成的组：键、-O-、-NR'、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基、和

[0347] *C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基，其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点；或

[0348] X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基；

[0349] L^3 选自由以下组成的组：键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基-O和*C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基，其中*表示 L^3 与式(BF-V-A或BF-V-B)中 X^2 的附接点；

[0350] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键；

[0351] R'是氢或 C_{1-6} 烷基；

[0352] U是- CR^{d6} 或N；

[0353] 每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组：H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

[0354] R^{d7} 选自由以下组成的组：H、-CH₂OC(O)R^p、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂；

[0355] R^{d8} 选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

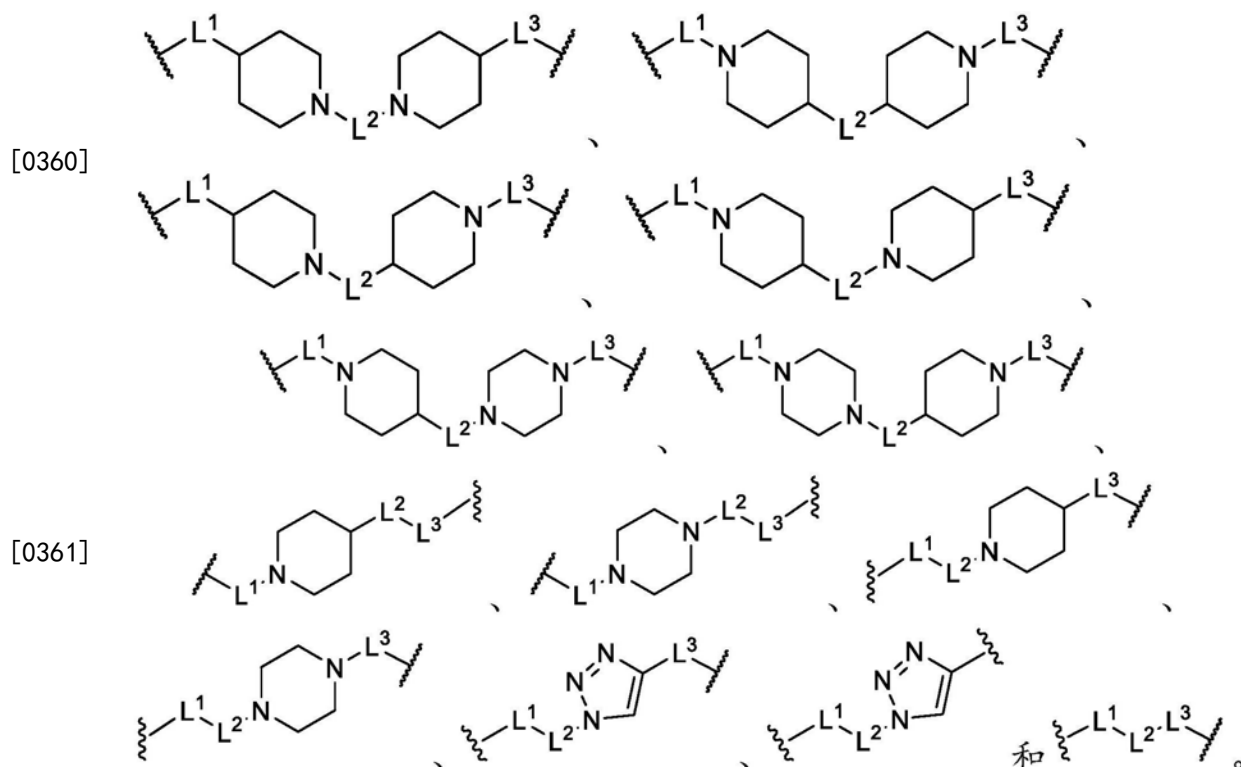
[0356] R^p是H或 C_{1-6} 烷基；以及

[0357] n是1或2，其中靶向配体是能够与靶蛋白结合的基团。

[0358] 在实施例中，n是1。在实施例中，n是2。在实施例中， R^{d7} 是-CH₂OP(O)(OR^p)₂。在实施例中， R^{d7} 是H。在实施例中，U是- CR^{d6} 。在实施例中， R^{d8} 是H。在实施例中， R^{d7} 和 R^{d8} 各自独立地是H。在实施例中， R^{d6} 是H。在实施例中， R^{d6} 选自由以下组成的组：H、卤素、 C_{1-6} 烷基、和 C_{1-6} 烷氧基。在实施例中， R^{d6} 选自由以下组成的组：H、卤素、 C_{1-6} 烷基、和 C_{1-6} 烷氧基；并且 R^{d7} 和 R^{d8}

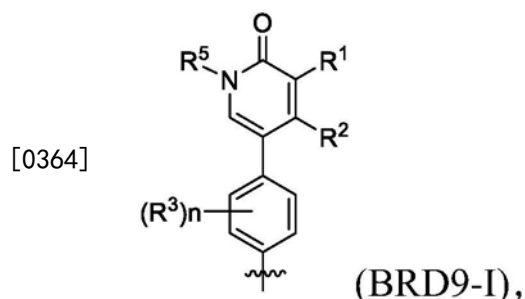
各自是H。

[0359] 在另一个实施例中, $L^1-X^1-L^2-X^2-L^3$ 选自由以下组成的组:



[0362] 在实施例中, L^3 选自由以下组成的组: 键、-O-、-C(O)-、-S(O)₂-、C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚炔基、和C₁₋₆杂亚烷基。

[0363] 在另一个实施例中, 靶向是式 (BRD9-I) 的BRD9靶向配体:



[0365] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:

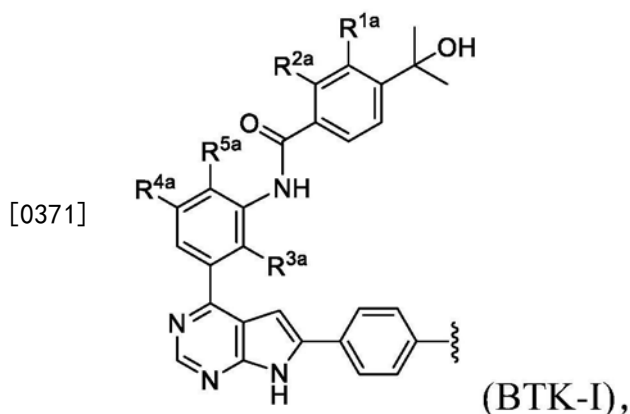
[0366] R^1 和 R^2 独立地选自由以下组成的组: 氢和C₁₋₆烷基; 或者 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成芳基或杂芳基;

[0367] R^3 各自独立地选自由以下组成的组: C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、和卤素;

[0368] R^5 选自由以下组成的组: 氢和C₁₋₃烷基;

[0369] n是0、1、或2。

[0370] 在另一个实施例中, 靶向配体是式 (BTK-I) 的BTK靶向配体:



[0372] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[0373] R^{1a} 是H或卤代；

[0374] R^{2a} 是卤代；

[0375] R^{3a} 是 C_{1-6} 烷基；

[0376] R^{4a} 是卤代；以及

[0377] R^{5a} 是H或卤代。

[0378] 另一个实施例是药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，以及药学上可接受的载剂。

[0379] 另一个实施例是药物组合，所述药物组包含本文所述的化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，以及一种或多种另外的治疗剂。

[0380] 另一个实施例是在有需要的受试者中诱导靶蛋白降解的方法，所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0381] 另一个实施例是抑制、降低或消除靶蛋白活性的方法，所述方法包括向受试者施用本文所述的化合物，或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。在实施例中，抑制、降低或消除靶蛋白的活性包括用双官能团化合物（例如本文所述的双官能团化合物）的靶向连接酶结合剂（例如本文所述的靶向连接酶结合剂）募集连接酶（例如小脑蛋白E3泛素连接酶），形成靶蛋白、双官能团化合物和连接酶的三元复合物，从而抑制、降低或消除靶蛋白的活性。

[0382] 在实施例中，靶蛋白选自表1：

[0383]

表 1. 示例性靶蛋白	
靶标代码	靶标名称
a5b1	整合素 a5b1
AAK1	衔接蛋白复合物 2 相关蛋白激酶 1
ABL1	Abelson 酪氨酸蛋白激酶 1, 包括 T314I
ACAT2	乙酰辅酶 A 乙酰转移酶 2
ADAR	腺苷脱氨酶 RNA 特异性
ADORA2A	腺苷 A2a 受体
AHR	芳基烃受体
Akt	蛋白激酶 B
ALK	ALK 受体酪氨酸激酶
AR	雄激素受体包括型
ARAF	A-Raf 原癌基因, 丝氨酸/苏氨酸激酶
ASC	凋亡相关斑点样
ATP4	ATP 合酶亚基 4
AURKA	极光激酶 A
AURKB	极光激酶 B
BACH1	BTB 与 CNC 同源性 1
BACH2	BTB 与 CNC 同源性 2
BCL 2	BCL2 凋亡调节剂
BCL11A	BAF 染色质重塑复合物亚基 BCL11A
BCL2L1	BCL2 样 1
BCR-ABL	BCR-ABL 蛋白
BKV JCV	人多瘤病毒-衣壳
BLK	B 淋巴酪氨酸激酶

[0384]

BRAF	B-Raf 原癌基因, 丝氨酸/苏氨酸激酶
BRD2	布罗莫结构域蛋白 2
BRD3	布罗莫结构域蛋白 3
BRD4	布罗莫结构域蛋白 4
BRD5	布罗莫结构域蛋白 5
BRD7	布罗莫结构域蛋白 7
BRD8	布罗莫结构域蛋白 8
BRD9	布罗莫结构域蛋白 9
BRDT	布罗莫结构域睾丸相关蛋白
BTK	布鲁顿酪氨酸激酶
BTK 突变体	各种布鲁顿酪氨酸激酶突变
BTKC481S	突变布鲁顿酪氨酸激酶
BTLA	B 和 T 淋巴细胞相关
CCR7	C-C 基序趋化因子受体 7
CD274	CD274 分子
CD47	CD47 分子
CDK12	细胞周期蛋白依赖性激酶 12
CDK13	细胞周期蛋白依赖性激酶 13
CDK17	细胞周期蛋白依赖性激酶 17
CDK2	细胞周期蛋白依赖性激酶 2
CDK4	细胞周期蛋白依赖性激酶 4
CDK5	细胞周期蛋白依赖性激酶 5
CDK6	细胞周期蛋白依赖性激酶 6
CDK7	细胞周期蛋白依赖性激酶 7
CDK9	细胞周期蛋白依赖性激酶 9
CDPK1	钙依赖性蛋白激酶 1
CDPK4	钙依赖性蛋白激酶 4

[0385]

CDX2	尾型同源框 2
CEBPA	CCAAT 增强子结合蛋白 α
cGAS	环状 GMP-AMP 合酶 ATI
c-Met	Met 酪氨酸蛋白激酶或肝细胞生长因子受体 (HGFR)
CRABP-I/II	细胞视黄酸结合蛋白 1/2
CREBBP	CREB 结合蛋白
CSF1	集落刺激因子 1
CSK	C-末端 Src 激酶
CTLA4	细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4
CTNNB1	连环蛋白 $\beta 1$
DAPK1	死亡相关蛋白激酶 1
DDX58	DEXD/H-盒解旋酶 58
DHFR	二氢叶酸还原酶
DHODH	二氢乳清酸脱氢酶
DNMT3A	DNA 甲基转移酶 3 α 、WT 和变体 R882H、C 或 P
DOT1L	DOT1L 样组蛋白赖氨酸甲基转移酶
DXR	1-脱氧-D-木酮糖 5-磷酸还原异构酶
EBF1	EBF 转录因子 1
EGFR	表皮生长因子受体
EGFR L858R	表皮生长因子受体 L859→R 突变
EGFR Δ 外显子 19	表皮生长因子受体外显子 19 缺失
ENTPD2	外核苷三磷酸二磷酸水解酶 2
EP300	E1A 结合蛋白 p300
EPAS1	内皮 PAS 结构域蛋白 1
ER	雌激素受体
ER	雌激素受体突变体, 包括 ESR Y573S/C/N; ESR

[0386]

	D538G
ERR α	雌激素相关受体 α
ER α	雌激素受体 α
ESR1	雌激素受体 1
Fak	粘着斑激酶
FARS2	胞质苯丙氨酰-tRNA 合成酶 (Pf PheRS) 的 α 亚基
FER	FER 酪氨酸激酶
FES	FES 酪氨酸激酶
FKBP12	肽基-脯氨酰顺-反异构酶 FKBP12
FLI1	Fli-1 原癌基因, ETS 转录因子
FLT3	受体型酪氨酸蛋白激酶 FLT3
FOXA1	叉头盒 A1
GAK	细胞周期蛋白 G 相关激酶
GATA3	GATA 结合蛋白 3
GATA6	GATA 结合蛋白 6
GSK3	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 3
HAVCR2	甲型肝炎病毒细胞受体 2
HBV	乙型肝炎病毒-衣壳
HCMV	巨细胞病毒-衣壳
HCV	丙型肝炎病毒--衣壳
HDAC1	组蛋白脱乙酰酶 1
HDAC10	组蛋白脱乙酰酶 10
HDAC11	组蛋白脱乙酰酶 11
HDAC2	组蛋白脱乙酰酶 2
HDAC3	组蛋白脱乙酰酶 3
HDAC4	组蛋白脱乙酰酶 4
HDAC5	组蛋白脱乙酰酶 5

[0387]

HDAC6	组蛋白脱乙酰酶 6
HDAC7	组蛋白脱乙酰酶 7
HDAC8	组蛋白脱乙酰酶 8
HDAC9	组蛋白脱乙酰酶 9
HER2	人表皮生长因子受体 2
HHV 6A 和 6B	人疱疹病毒 6A 和 6B-衣壳
HHV 7	人疱疹病毒 7-衣壳
HHV-8	卡波西肉瘤相关疱疹病毒-衣壳
HIF1A	缺氧诱导因子 1 亚基 α
HIV	人免疫缺陷病毒--衣壳
HNF1A	HNF1 同源框 A
HNF1B	HNF1 同源框 B
HNF4A	肝细胞核因子 4 α
HRV	鼻病毒和肠道病毒, 包括脊髓灰质炎病毒、柯萨奇 A 型病毒 (CA)、柯萨奇 B 型病毒 (CB) 和埃可病毒
HSD17b13	羟基类固醇 17- β 脱氢酶 13
HSV1	单纯疱疹病毒 1-衣壳
HSV1	单纯疱疹病毒 2-衣壳
HTT	亨廷顿蛋白
ICOS	诱导型 T 细胞共刺激物
IDH1	异柠檬酸脱氢酶(NADP(+))1, 包括 R132H/S/G/L/I
IDH2	异柠檬酸脱氢酶(NADP(+))2, 包括 R132H/S/G/L/I
IKZF1	Ikaros 转录因子
IKZF3	Aiolos 转录因子
IL15	白介素 15
IL27	白介素 27

[0388]

IRAK1	白介素-1 受体相关激酶 1
IRAK1/4	白介素-1 受体相关激酶 4
IRF4	干扰素调节因子 4
ITK	白介素-2 诱导型 T 细胞激酶
JAK1	Janus 激酶 1
JAK2	Janus 激酶 2
JAK2	Janus 激酶 2, WT 和变体 V617F
KARS1	赖氨酰-tRNA-合成酶
KLF5	Kruppel 样因子 5
KLRK1	杀伤细胞凝集素样受体 K1
KRAS	K-Ras P21 蛋白
KRAS	KRAS 原癌基因、GTP 酶, WT 和变体 G12V、C、D 或 G13D
KRAS G12V/C/D	突变 K-Ras P21 蛋白
KRAS G13D	突变 K-Ras P21 蛋白
LAG3	淋巴细胞激活 3
LATS1	大肿瘤抑制物激酶 1
LATS2	大肿瘤抑制物激酶 2
LCAT	卵磷脂-胆固醇酰基转移酶
LCK	蛋白酪氨酸激酶 Lck
LIMK2	富含亮氨酸的重复激酶 2
LMO2	仅 LIM 结构域 2
M1 和 M17 氨肽酶	M1 和 M17 氨肽酶
MAP2K1	丝裂原活化蛋白激酶激酶 1
MAP2K2	丝裂原活化蛋白激酶激酶 2
MAPK1	丝裂原活化蛋白激酶 1
MAPK3	丝裂原活化蛋白激酶 3

[0389]

MARK2	微管亲和调节激酶 2
MAX	MYC 相关因子 X
MCL1	MCL1 凋亡调节因子, BCL2 家族成员
MetAP-2	甲硫氨酰氨肽酶 2
MICA	MHC I 类多肽相关序列 A
MICB	MHC I 类多肽相关序列 B
MITF	黑素细胞诱导转录因子
MLKL	混合谱系激酶结构域样蛋白
MLL	KMT2A (MLL) 赖氨酸甲基转移酶 2A
MPL	MPL 原癌基因, 血小板生成素受体, WT 和变体 W515S、L 或 A
MRK	MO15 相关蛋白激酶
MUC1	粘蛋白 1, 细胞表面相关
MYB	MYB 原癌基因, 转录因子
MYBL2	MYB 原癌基因样 2
MYC	MYC 原癌基因, bHLH 转录因子
MYCN	MYCN 原癌基因, bHLH 转录因子
MyD88	骨髓分化初级应答 88
MYOC	肌纤蛋白
NFE2L2	核因子, 红系 2 样 2
NPM1	核磷蛋白 1, WT 和变体 NPM1c (AML 移码突变)
Nr2E3	光感受器特异性核受体
NRAS	NRAS 原癌基因, GTP 酶, WT 和变体 Q61R、K 或 L
Nrl	神经视网膜亮氨酸拉链
NT5E	5'-核苷酸酶外切
NTRK	SLIT 和 NTRK3[神经营养受体酪氨酸激酶 3]

[0390]

p16INK4a	CDKN2A (P16INK4A) 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A
p21CIP/WAF1	锌指蛋白 Gfi-1?
p38	丝裂原活化蛋白 (MAP) 激酶 (MAPK11)
PARS2	细胞质脯氨酰-tRNA (转移 RNA) 合成酶 (PfcPRS)
PAX8	配对框 8
PDCD1	程序性细胞死亡 1
PDE4	磷酸二酯酶 4
PI3K34	磷脂酰肌醇 3-激酶 34
PIK3CA	磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α WT 和变体 H1047R 或 E545K
PIK3CB	磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 β
PIK3CD	磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 δ
PKA	cAMP 依赖性蛋白激酶
PKG	蛋白激酶 G
Plasmepsin IX	Plasmepsin IX
Plasmepsin X	Plasmepsin X
PNPLA2	马铃薯糖蛋白样磷脂酶结构域包含性 2
PNPLA3	马铃薯糖蛋白样磷脂酶结构域包含性 2
POU2AF1	POU 2 类同源框相关因子 1
PPP1R12B	蛋白磷酸酶 1 调节亚基 12B
PRKAA1	蛋白激酶 AMP 活化的催化亚基 $\alpha 1$
PRMT5	蛋白精氨酸甲基转移酶 5
PRS	脯氨酰-tRNA-合成酶
PSD-95	突触后密度蛋白 95, 一种膜相关的鸟苷酸激酶
PTK2	蛋白酪氨酸激酶 2
PTK2B	蛋白酪氨酸激酶 2 β

[0391]

PTPN11	蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 11
PTPN2	蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 2
PTPN6	蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 6
PTPRB	蛋白酪氨酸磷酸酶受体型 B
RAC1	Rac 家族小 GTP 酶 1, WT 和变体 P29S
RAET1E	视黄酸早期转录物 1E
RAET1G	视黄酸早期转录物 1G
RAET1L	视黄酸早期转录物 1L
RAF1	Raf-1 原癌基因, 丝氨酸/苏氨酸激酶
RAR	视黄酸受体
RET	ret 原癌基因
RHOA	ras 同源家族成员 A
RHOB	ras 同源家族成员 B
RIPK2	受体相互作用丝氨酸/苏氨酸激酶 2
ROCK 1	含有 Rho 相关卷曲螺旋的蛋白激酶 1
RSV	人呼吸道合胞病毒-衣壳
RUNX1	RUNX 家族转录因子 1
SARM1	含不育 α 和 TIR 基序的蛋白 1
SHOC2	SHOC2 富含亮氨酸的重复支架蛋白
Sirt 1	去乙酰化酶 1
Sirt 2	去乙酰化酶 2, 一种 NAD 依赖性脱乙酰酶
Sirt 3	去乙酰化酶 3
Smad3	SMAD 家族成员 3
SMARCA2	SWI/SNF 相关, 基质相关, 染色质肌动蛋白依赖性调节剂, 亚家族 a, 成员 2
SMARCA4	SWI/SNF 相关, 基质相关, 染色质肌动蛋白依赖性调节剂, 亚家族 a, 成员 4

[0392]

SNAIL1	Snail 家族转录阻遏物 1
SNCA	α 突触核蛋白
SOX10	SRY-盒转录因子 10
SPI1	Spi-1 原癌基因
SPTLC1	丝氨酸棕榈酰转移酶 1
STAT1	信号转导和转录活化因子 1
STAT2	信号转导和转录活化因子 2
STAT3	信号转导和转录活化因子 3
STAT4	信号转导和转录活化因子 4
STAT5	信号转导和转录活化因子 5
STAT6	信号转导和转录活化因子 6
STK17A	死亡相关蛋白激酶相关 1
STK17B	死亡相关蛋白激酶相关 2
TACC3	含转化酸性卷曲螺旋的蛋白 3
TANK	TRAF 家族成员相关 NF κ B 激活因子
Tau	Tau 蛋白
TBK1	TANK 结合激酶 1
TCF7L2	转录因子 7 样 2
TDP43	TAR DNA 结合蛋白 43
TEAD1	TEA 结构域转录因子 1
TEAD2	TEA 结构域转录因子 2
TEAD3	TEA 结构域转录因子 3
TEAD4	TEA 结构域转录因子 4
TEC	Tec 非受体蛋白酪氨酸激酶
TFAP2A	转录因子 AP-2 α
TFAP2C	转录因子 AP-2 γ
TGFB1	转化生长因子 β 1

[0393]

TIGIT	具有 Ig 和 ITIM 结构域的 T 细胞免疫受体
TLR7	Toll 样受体 7
TMEM173/STING1	干扰素应答 cGAMP 相互作用物的刺激物 1
TNFRSF18	TNF 受体超家族成员 18
TNNI3K	TNNI3 相互作用激酶
TP63	肿瘤蛋白 p63
TRIM24	三部分基序包含性 24; 转录中间因子 1 α
TYK2	酪氨酸激酶 2
ULBP1	UL16 结合蛋白 1
ULBP2	UL16 结合蛋白 2
ULBP3	UL16 结合蛋白 3
ULK1	Unc-51 样自噬活化激酶 1
VHL	希佩尔林道 (Von Hippel-Lindau) 肿瘤抑制物
VZV	水痘-带状疱疹病毒-衣壳
WEE1	WEE1 G2 检查点激酶
WRN	WRN RecQ 样解旋酶
WWTR1	包含 WW 结构域的转录调节因子 1
XIAP	X 连锁凋亡抑制剂
X 蛋白	乙型肝炎 X 蛋白。
ZFP64	ZFP64 锌指蛋白。

[0394] 在实施例中,靶蛋白是融合靶蛋白。在实施例中,融合靶蛋白选自表2:

[0395] 表2. 示例性融合靶蛋白

[0396]

NCBI 符号	NCBI 基因 ID	基因名称 (从 NCBI 扩展)	示例融合伴侣 (NCBI 符号)
RUNX1	861	RUNX 家族转录因子 1	ETV6、MECOM、

[0397]

			RUNX1T1
ABL1	25	ABL 原癌基因 1	BCR、NUP214、EML1、ETV6
TCF3	6929	转录因子 3	PBX1、TFPT、ZNF384、HLF
ZNF384	171017	锌指蛋白 384	EWSR1、TAF15、TCF3、EP300、CREBBP
CRLF2	64109	细胞因子受体样因子 2	P2RY8
MEF2D	4209	肌细胞增强因子 2D	BCL9、SS18、FOXJ2、CSF1R、DAZAP1
PAX5	5079	配对框 5	ELN、ETV6、AUTS2、POM121、JAK2、FOXP1、NCOR1
TRBC1	28639	T 细胞受体 β 恒定区 1	TAL1、TAL2、LYL1、OLIG2、LMO1、LMO2、TLX1、TLX3、MYC 和 MYB
TRAC	28755	T 细胞受体 α 恒定区	TAL1、TAL2、LYL1、OLIG2、LMO1、LMO2、TLX1、TLX3、MYC 和 MYB
KMT2A	4297	赖氨酸甲基转移酶 2A	AFF1、MLLT3、MLLT1、MLLT10、MLLT4、ELL、AFDN、MLLT6、AFF4
FLI1	2313	Fli-1 原癌基因	EWSR1
ERG	2078	ETS 转录因子 ERG	TMPRSS2、EWSR1、SLC45A3、FUS、ETV6
ETV1	2115	ETS 变体转录因子 1	TMPRSS2、EWSR1、

[0398]

			SLC45A3、ACSL3、FOXP1
ETV4	2118	ETS 变体转录因子 4	TMPRSS2、EWSR1、KLK2、CANT1、DDX5
ETV5	2119	ETS 变体转录因子 5	TMPRSS2、SLC45A3
PML	5371	早幼粒细胞白血病	RARA
NUP98	4928	核孔蛋白 98	NSD1、HOXA9、PRRX1、HOXA11、HOXA13、HOXC11、HOXC13
CBFA2T3	863	CBFA2/RUNX1 伴侣转录共阻遏物 3	GLIS2
CBFB	865	核心结合因子, β 亚基	MYH11
KAT6A	7994	赖氨酸乙酰转移酶 6A	CREBBP、EP300、NCOA2
FGFR3	2261	成纤维细胞生长因子受体 3	TACC3、BAIAP2L1
FGFR2	2263	成纤维细胞生长因子受体 2	BICC1、KLK2、CIT、CCAR2
FGFR1	2260	成纤维细胞生长因子受体 1	FN1、TACC1
RET	5979	ret 原癌基因	CCDC6、ERC1、NCOA4、KIF5B、TRIM33、CUX1、CLIP1、RUFY3
ALK	238	间变性淋巴瘤受体酪氨酸激酶	EML4、KIF5B、RANBP2、TFG、PRKAR1A、TPM3、NPM1
NTRK3	4916	神经营养酪氨酸激酶, 受体, 3 型	ETV6、BTBD1、AML4、TFG、LYN、RBPMS
NTRK2	4915	神经营养受体酪氨酸激酶 2	QKI、NACC2、VCL、AGBL4、PAN3、AFAP1、

[0399]

			DAB2IP
NTRK1	4914	神经营养受体酪氨酸激酶 1	CD74、MPRIIP、TPM3、TFG、TPR
ROS1	6098	ROS 原癌基因 1, 受体酪氨酸激酶	CD74、EZR、TPM3、SDC4、LRIG3、FIG、CCDC6、GOPC
RSPO3	84870	R-spondin 3	PTPRK
RSPO2	340419	R-spondin 2	EIFE3
SMYD3	64754	SET 和 MYND 结构域包含性 3	KIF26B
MAML3	55534	策划 (mastermind) 样转录辅活化因子 3	UBTF、PAX3、BCOR、TCF4
MAML2	84441	策划 (mastermind) 样转录辅活化因子 2	CRTC1
TFE3	7030	与 IGHM 增强子 3 结合的转录因子	SFPQ、PRCC、ASPSR1、NONO、CLTC
TFEB	7942	转录因子 EB	MALAT1
EGFR	1956	表皮生长因子受体	SEPT14
BRAF	673	B-Raf 原癌基因, 丝氨酸/苏氨酸激酶	KIAA1549、PAPSS1、TRIM24、TAX1BP1、CDC27、SND1
SS18	6760	BAF 染色质重塑复合物的 SS18 亚基	SSX1、SSX2、SSX4
PAX3	5077	配对框 3	FOXO1、MLLT7、NCOA1
PAX7	5081	配对框 7	FOXO1
EWSR1	2130	EWS RNA 结合蛋白 1	DDIT3、CREB3L1、CREB3L2、CREB1、PBX1、ATF1、NR4A3

[0400]

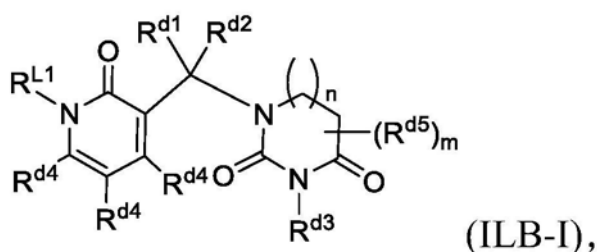
FUS	2521	FUS RNA 结合蛋白	ERG、CREB3L2、DDIT3
CIC	23152	capicua 转录阻遏物	DUX4、DUX4L10、FOXO4
FOSB	2354	FosB 原癌基因, AP-1 转录因子	ZFP36, SERPINE1
VGLL2	245806	退化样家族成员 2	CITED2、NCOA2
VAV1	7409	vav 鸟嘌呤核苷酸交换因子 1	GSS、MYO1F
STAT6	6778	信号转导和转录活化因子 6	NAB2
HMGA2	8091	高迁移率组 AT-钩 2	LPP
PDGFRB	5159	血小板衍生生长因子受体 β	ETV6
BRD4	23476	布罗莫结构域包含性 4	NUTM1
PAX8	7849	配对框 8	PPARG

[0401] 另一个实施例是治疗患者中的靶蛋白介导的障碍、疾病或病症的方法,所述方法包括向患者施用本文所述的任何化合物、或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。在实施例中,障碍选自呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎症障碍、炎症障碍、神经学障碍和传染疾病或障碍。在实施例中,障碍是增殖性障碍。在实施例中,增殖性障碍是癌症。

[0402] 另一个实施例是在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0403] 另一个实施例是式 (ILB-I) 的化合物:

[0404]



[0405] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

[0406] R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0407] R^{d3} 选自由以下组成的组: H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$;

[0408] 每个 R^{d4} 独立地选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 烷氧基烷基和 C_{1-6} 杂烷基;

[0409] 每个 R^{d5} 独立地选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基；

[0410] 或两个 R^{d5} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基；

[0411] 或两个 R^{d5} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基；

[0412] R^{L1} 选自由以下组成的组： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 C_{3-6} 杂烷基、 C_{2-6} 卤代烷基、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ 碳环基、 $-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 C_6 芳基和杂芳基，其中所述碳环基、杂环基、芳基和杂芳基被0-2次出现的-O-杂环基、-O-碳环基、-C(O)-杂环基、-C(O)-碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代；

[0413] R^c 是H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基；

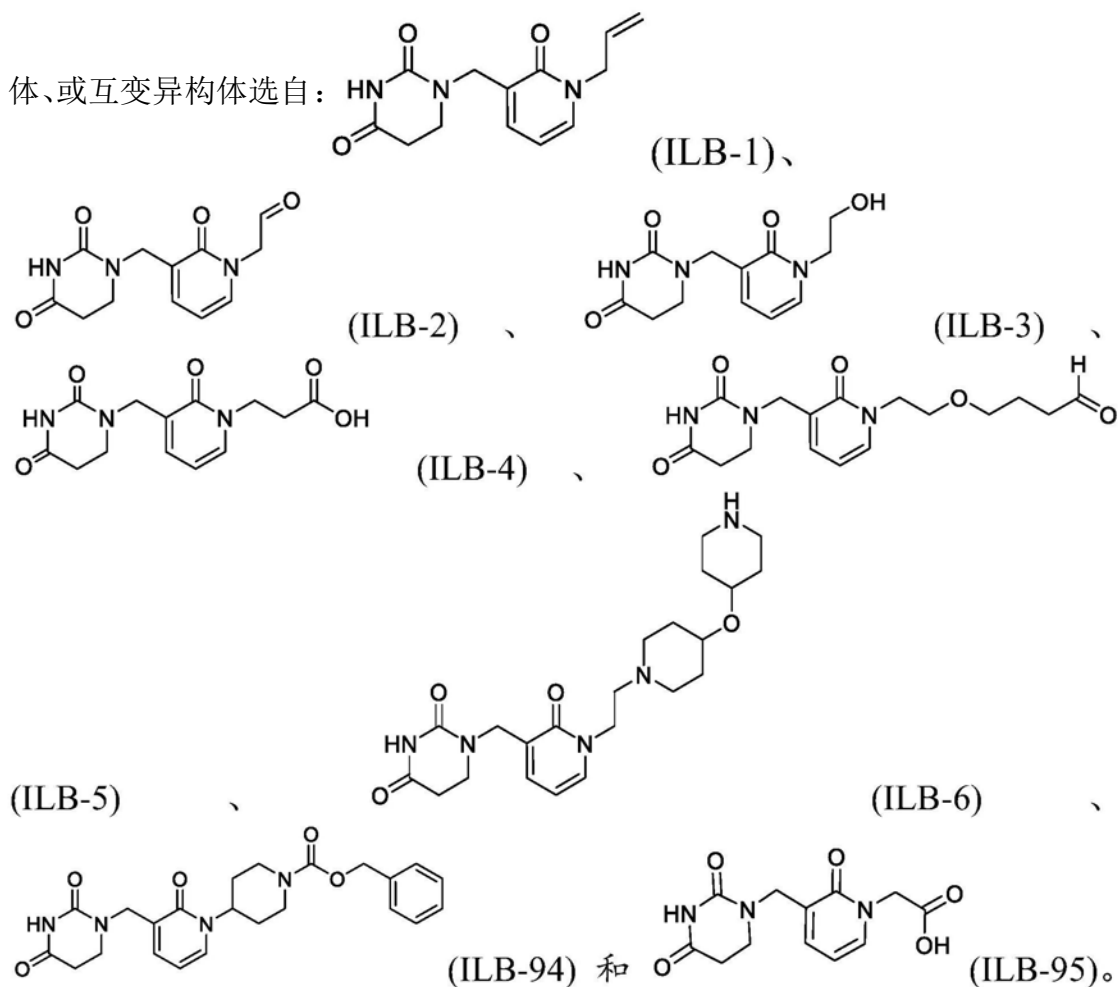
[0414] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基；

[0415] m是1或2；以及

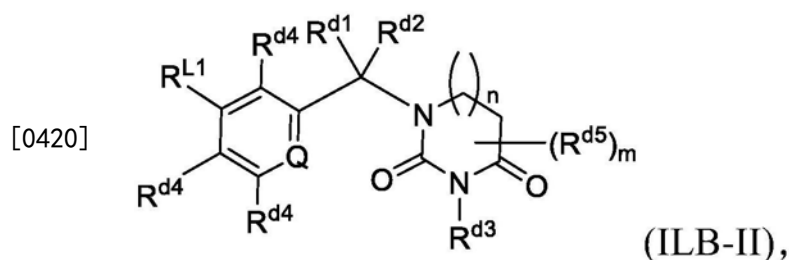
[0416] n是1或2。

[0417] 在实施例中，n是1。在实施例中，n是2。在实施例中， R^{d3} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。在实施例中， R^{d3} 是H。

[0418] 在实施例中，化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构



[0419] 另一个实施例是式 (ILB-II) 的化合物：



[0421] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[0422] Q是N或CR^{d4}；

[0423] R^{d1}和R^{d2}各自独立地选自自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基；

[0424] R^{d3}选自自由以下组成的组：H、-CH₂(O)(CH₂)₂Si(CH₃)₃、-CH₂OC(O)R^p、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂；

[0425] 每个R^{d4}独立地选自自由以下组成的组：H、氧代、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基烷基和C₁₋₆杂烷基；

[0426] 每个R^{d5}独立地选自自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆杂烷基、和C₃₋₆环烷基；

[0427] 或两个R^{d5}与它们附接的碳原子一起形成环烷基；

[0428] 或两个R^{d5}附接至同一碳原子形成C₃₋₄螺环烷基；

[0429] R^{L1}选自自由以下组成的组：C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆羟基烷基、-(CH₂)₂₋₆NHR^c、C₃₋₆杂烷基、C₂₋₆卤代烷基、-(CH₂)₀₋₃C(O)OH、-(CH₂)₀₋₃C(O)H、-(CH₂)₀₋₃C₃₋₇碳环基、-(CH₂)₀₋₃杂环基、C₆芳基和杂芳基，其中所述碳环基、杂环基、芳基和杂芳基被0-2次出现的-O-杂环基、-O-碳环基、-C(O)-杂环基、-C(O)-碳环基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆杂烷基、和C₁₋₆卤代烷基取代；

[0430] R^c是H、C₁₋₄烷基或C₁₋₆杂烷基；

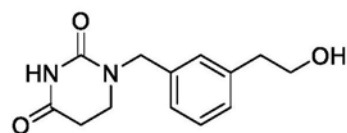
[0431] R^p是H或C₁₋₆烷基；

[0432] m是1或2；以及

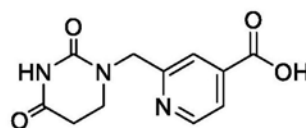
[0433] n是1或2。

[0434] 在实施例中，n是1。在实施例中，n是2。在实施例中，R^{d3}是-CH₂OP(O)(OR^p)₂。在实施例中，R^{d3}是H。

[0435] 另一个实施例是选自以下的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体：

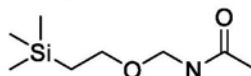


(ILB-7) 、

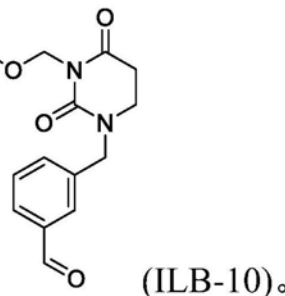


(ILB-8) 、

[0436]



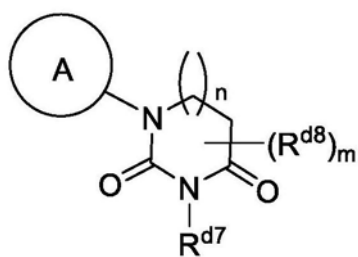
(ILB-9) 和



(ILB-10)。

[0437] 另一个实施例是式 (ILB-III) 的化合物:

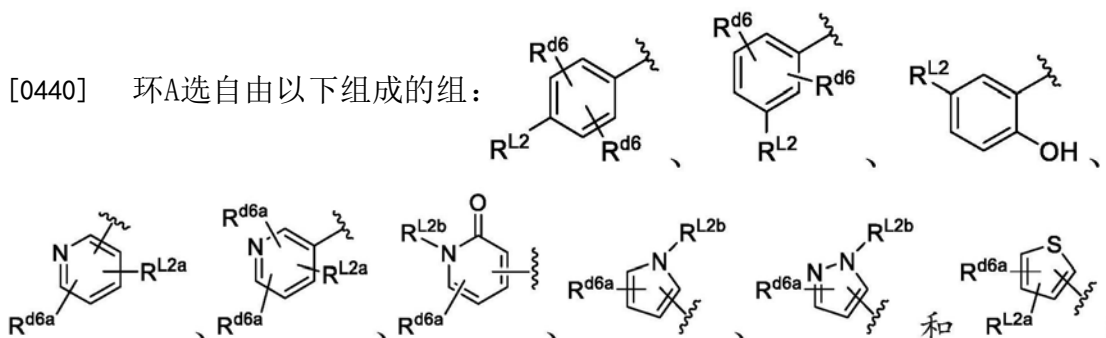
[0438]



(ILB-III),

[0439] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中:

[0440] 环A选自由以下组成的组:



[0441] —表示与 (ILB-III) 的基础分子的附接点;

[0442] 每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组:H、氧代、聚乙二醇 (PEG)、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基和[0443] $-OC_{1-7}$ 杂烷基;[0444] 每个 R^{d6a} 独立地选自由以下组成的组:H、羟基、氧代、聚乙二醇 (PEG)、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基和 $-OC_{1-7}$ 杂烷基;[0445] R^{d7} 是H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$;[0446] 每个 R^{d8} 独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;[0447] 或两个 R^{d8} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基;[0448] 或两个 R^{d8} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基;[0449] R^{L2} 选自由以下组成的组:羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{2-6}NR^cR^d$ 、 $-O-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 C_{4-8} 杂烷基、 C_{2-6} 卤代烷基、 $-SO_2-NH-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C$

(O) OH、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR^c$ 、 $-O-C_{2-6}$ 烯基、 $-O-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-O-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-C(O)-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(CH_2)_{0-3}C(O)-$ 杂环基、 $-C_{2-6}$ 炔基-杂环基、和杂芳基,其中所述炔基、杂环基、杂烷基、碳环基和杂芳基被0-2次出现的卤素、羟基、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{2-6}N(R^c)_2$ 、杂环基、 $-O-$ 杂环基、 $-O-$ 碳环基、 $-C(O)-$ 杂环基、 $-C(O)-$ 碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代,其中所述杂环基可以任选地被卤素取代;

[0450] R^{L2a} 选自由以下组成的组:H、羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{2-6}NR^cR^d$ 、 $-O-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-SO_2-NH-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR^c$ 、 $-O-C_{2-6}$ 烯基、 $-O-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-O-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-C(O)-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(CH_2)_{0-3}C(O)-$ 杂环基、 $-C_{2-6}$ 炔基-杂环基、和杂芳基,其中所述炔基、杂环基、杂烷基、碳环基和杂芳基被0-2次出现的卤素、羟基、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{2-6}N(R^c)_2$ 、杂环基、 $-O-$ 杂环基、 $-O-$ 碳环基、 $-C(O)-$ 杂环基、 $-C(O)-$ 碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代,其中所述杂环基可以任选地被卤素取代;

[0451] R^{L2b} 选自由以下组成的组:H、聚乙二醇(PEG)、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{2-6}NR^cR^d$ 、 C_{2-8} 杂烷基、 C_{2-6} 卤代烷基、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-C(O)-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-C_{3-6}$ 炔基-杂环基、和杂芳基,其中所述炔基、杂环基、杂烷基、碳环基和杂芳基被0-2次出现的卤素、羟基、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、杂环基、 $-O-$ 杂环基、 $-O-$ 碳环基、 $-C(O)-$ 杂环基、 $-C(O)-$ 碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代;

[0452] R^c 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基;

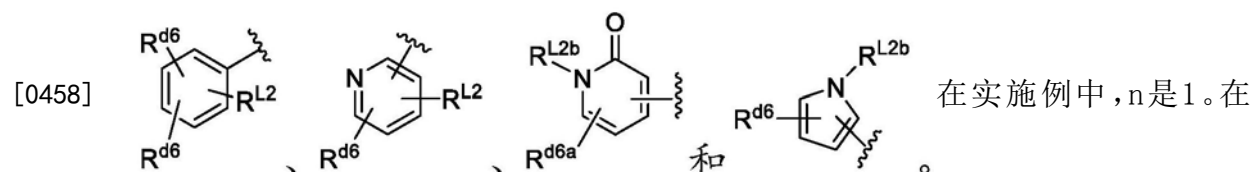
[0453] R^d 是H或 C_{1-4} 烷基;或者 R^c 和 R^d 与它们附接的氮原子一起形成被0-2次出现的 $-O-$ 杂环基取代的杂环基,

[0454] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;

[0455] m是1或2;以及

[0456] n是1或2。

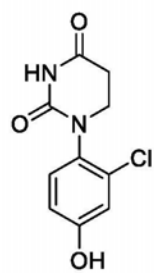
[0457] 在实施例中,环A选自由以下组成的组:



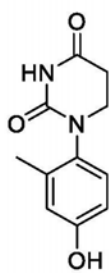
实施例中,n是2。在实施例中, R^{d7} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。在实施例中, R^{d7} 是H。

[0459] 另一个实施例是选自以下的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体:

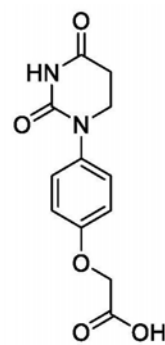
[0460]



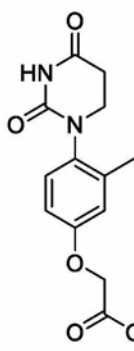
(ILB-12) 、



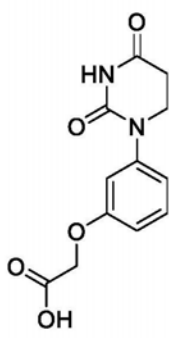
(ILB-13) 、



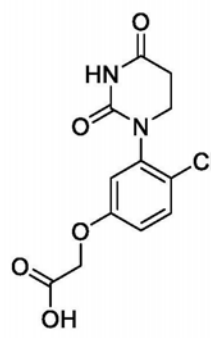
(ILB-14) 、



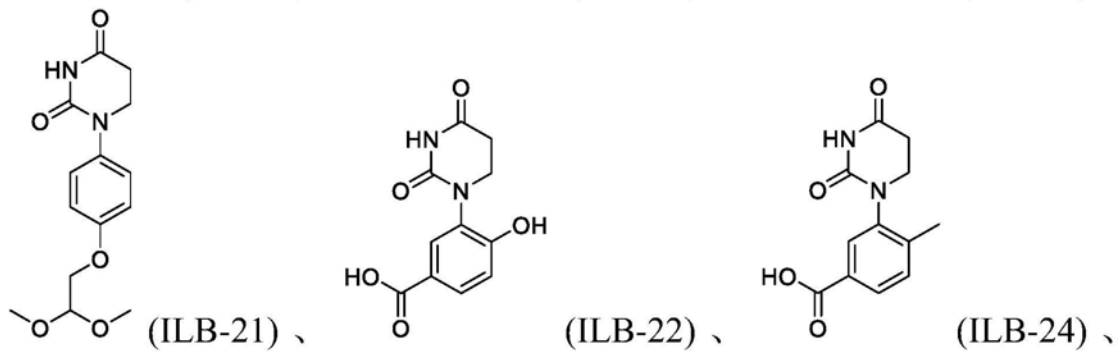
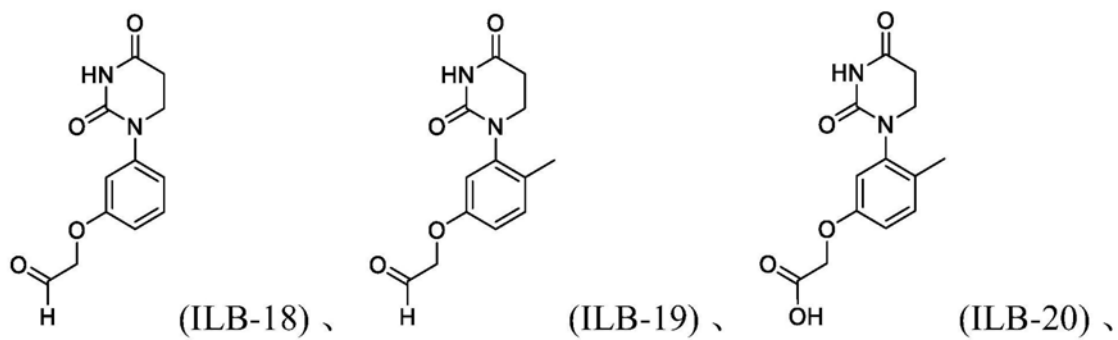
(ILB-15) 、



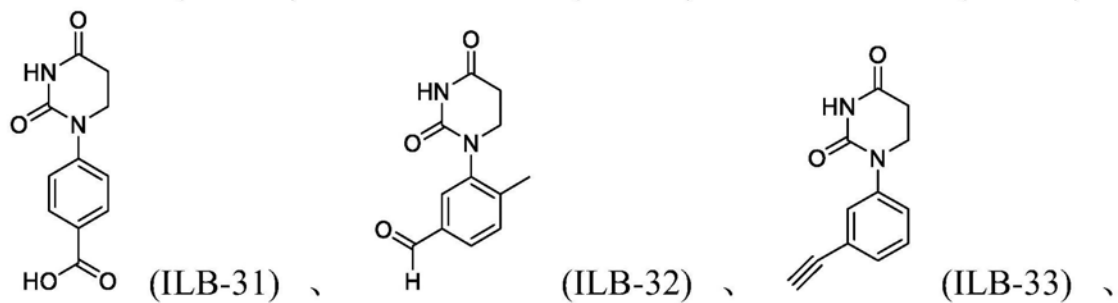
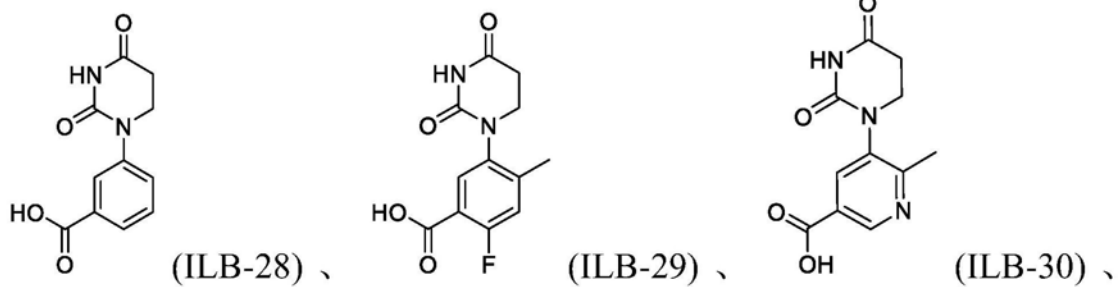
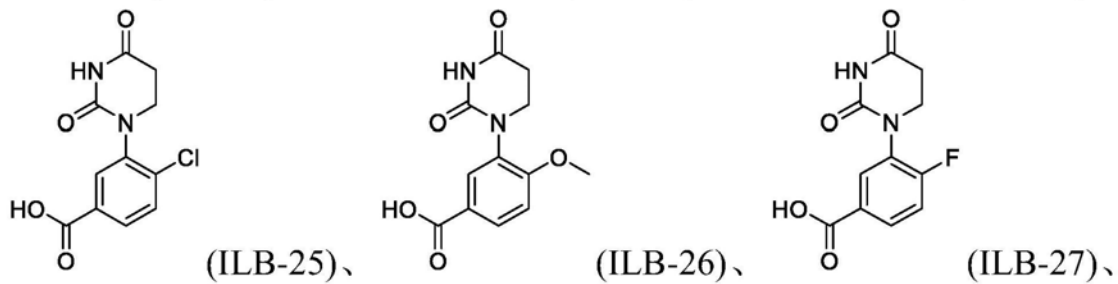
(ILB-16) 、

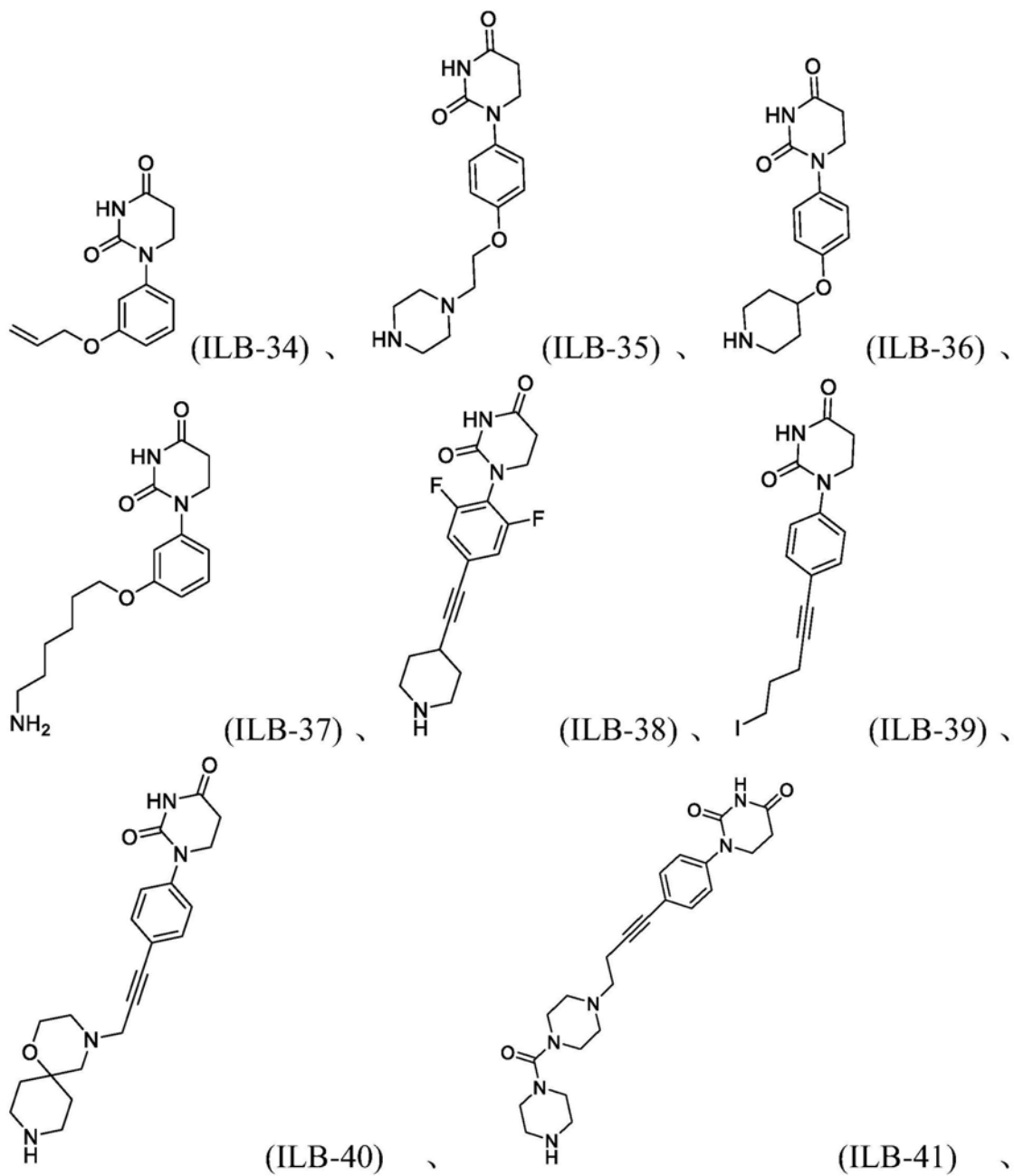


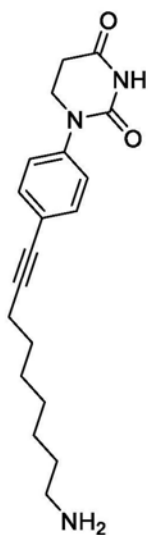
(ILB-17) 、



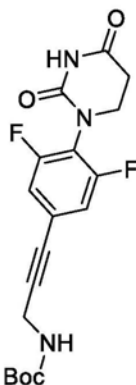
[0461]



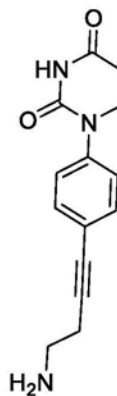




(ILB-42) 、

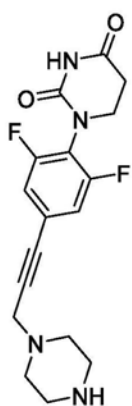


(ILB-43) 、

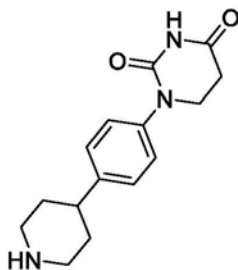


(ILB-44) 、

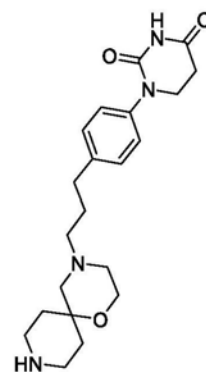
[0463]



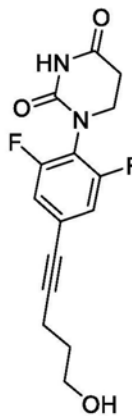
(ILB-45) 、



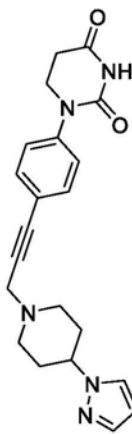
(ILB-46) 、



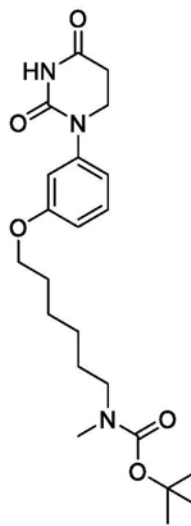
(ILB-47) 、



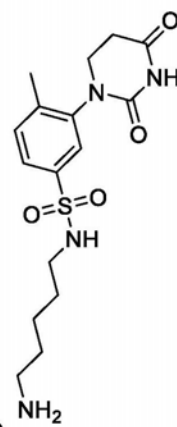
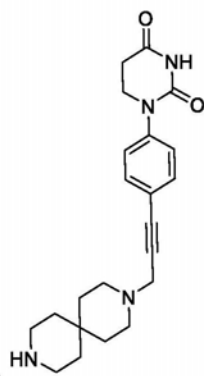
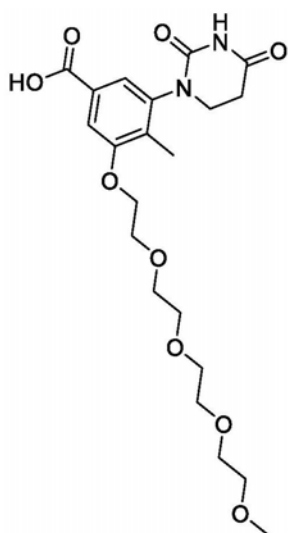
(ILB-48) 、



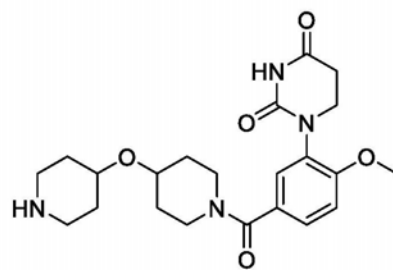
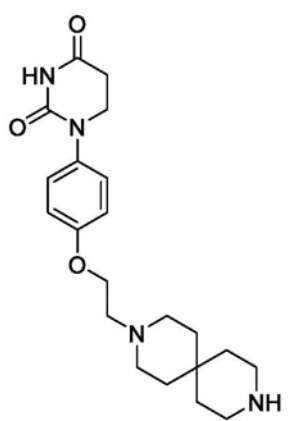
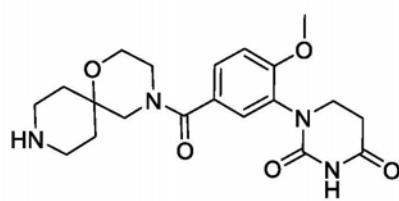
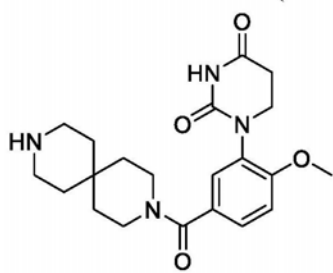
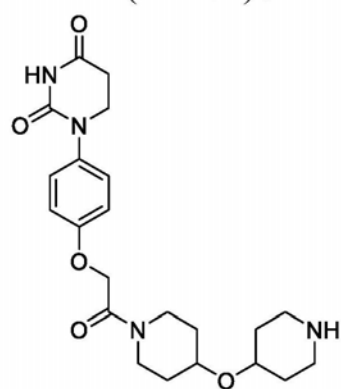
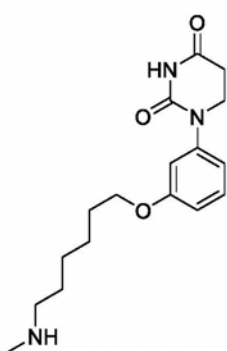
(ILB-49) 、

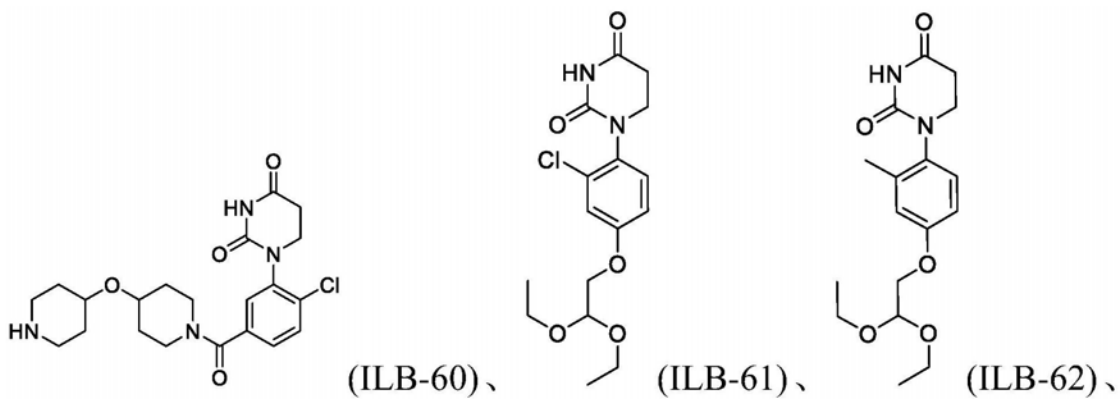


(ILB-50) 、

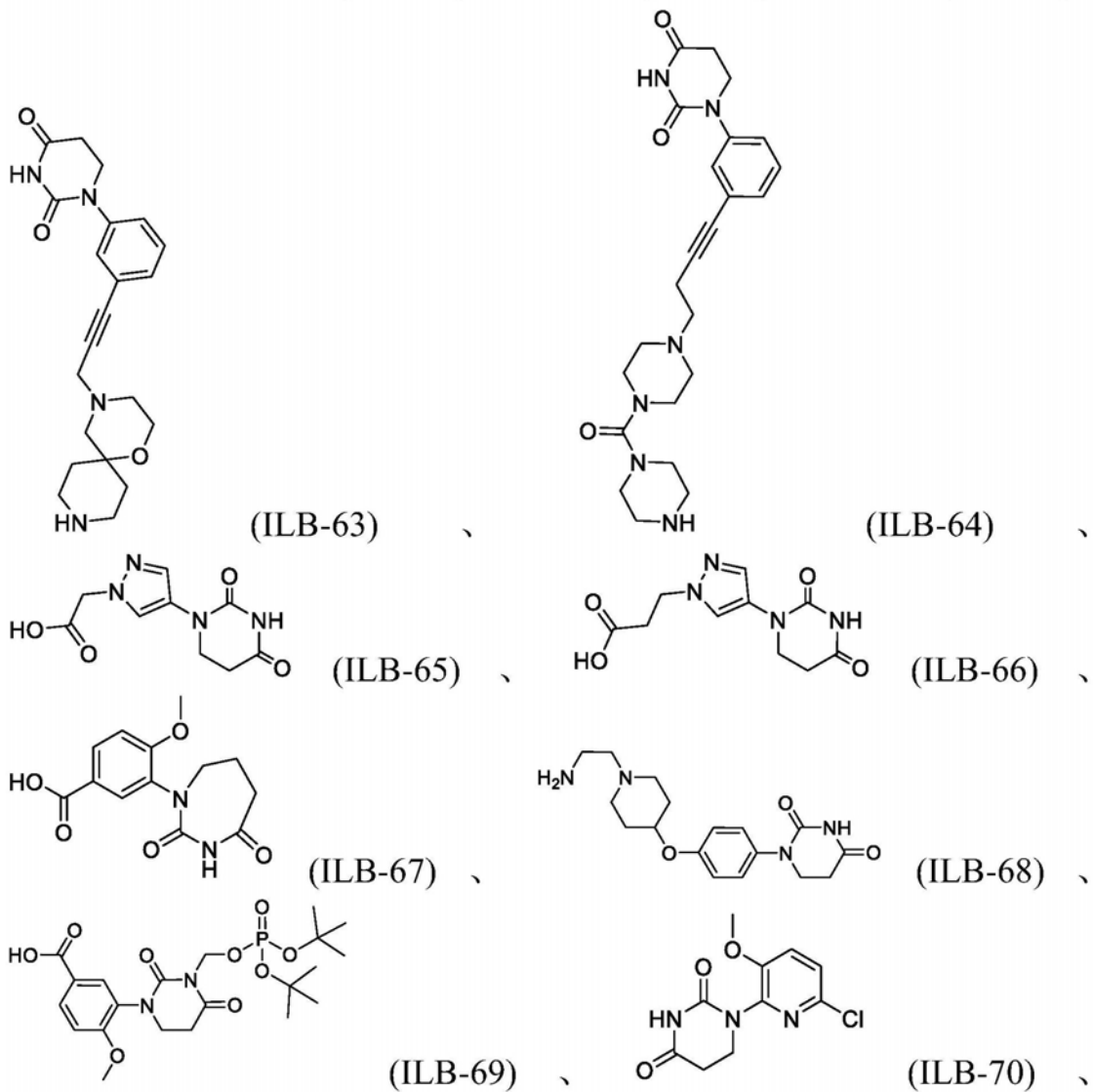


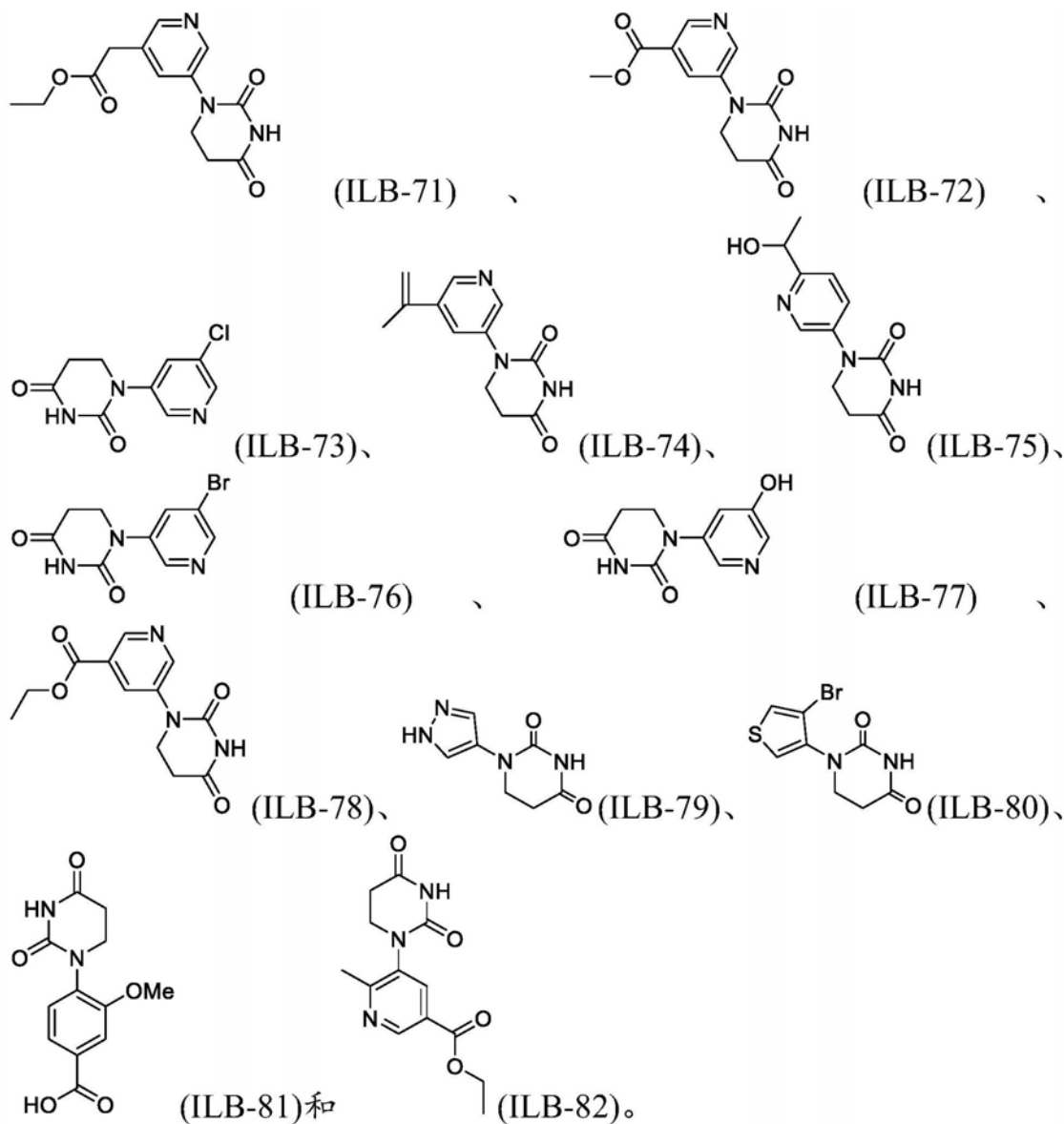
[0464]



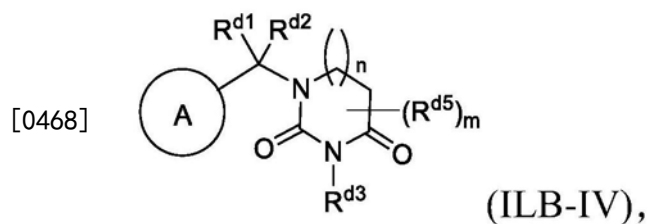


[0465]

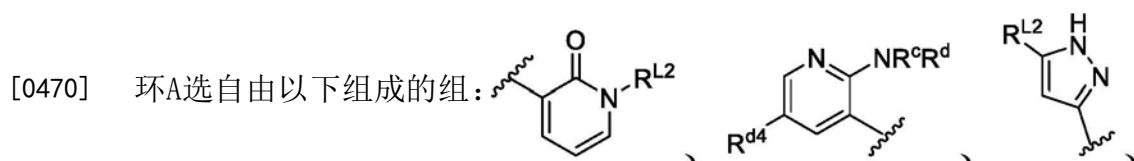


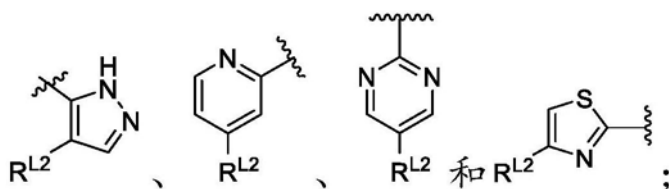


[0467] 另一个实施例是式 (ILB-IV) 的化合物:



[0469] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中:





[0471] —表示与 (ILB-IV) 的基础分子的附接点；

[0472] R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基；

[0473] R^{d3} 是 H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ ；

[0474] R^{d4} 选自由以下组成的组：H、羟基、氧代、聚乙二醇 (PEG)、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基和 $-OC_{1-7}$ 杂烷基；

[0475] 每个 R^{d4a} 独立地选自由以下组成的组：H、聚乙二醇 (PEG)、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 卤代烷基、和 C_{2-6} 杂烷基；

[0476] 每个 R^{d5} 独立地选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

[0477] 或两个 R^{d8} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基；

[0478] 或两个 R^{d8} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基；

[0479] R^{L2} 选自由以下组成的组：羟基、卤素、 C_{2-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{0-6}NR^cR^d$ 、 $-O-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 C_{3-8} 杂烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-SO_2-NH-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH$ 、 $-O-(CH_2)_{1-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)H$ 、 $-O-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ 碳环基、 $-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-C(O)-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-C_{2-6}$ 炔基-杂环基、 $-C_{2-6}$ 炔基-杂环基-杂芳基、 C_6 芳基和杂芳基，其中所述炔基、烷氧基、杂环基、杂烷基、碳环基、芳基和杂芳基被 0-2 次出现的卤素、羟基、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-C(O)O-$ 苄基、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、杂环基、 $-O-$ 杂环基、 $-O-$ 碳环基、 $-C(O)-$ 杂环基、 $-C(O)-$ 碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代；

[0480] R^c 是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基；

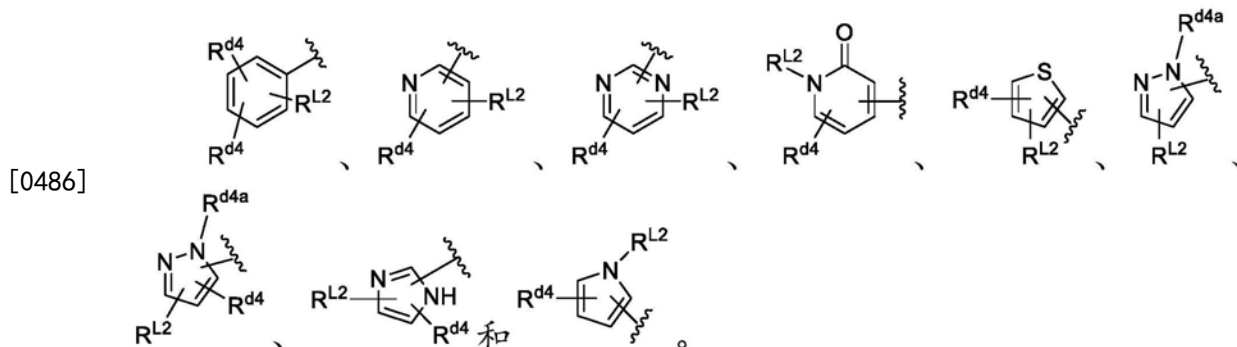
[0481] R^d 是 H 或 C_{1-4} 烷基；或者 R^c 和 R^d 与它们附接的氮原子一起形成被 0-2 次出现的 $-O-$ 杂环基取代的杂环基，

[0482] R^p 是 H 或 C_{1-6} 烷基；

[0483] m 是 1 或 2；以及

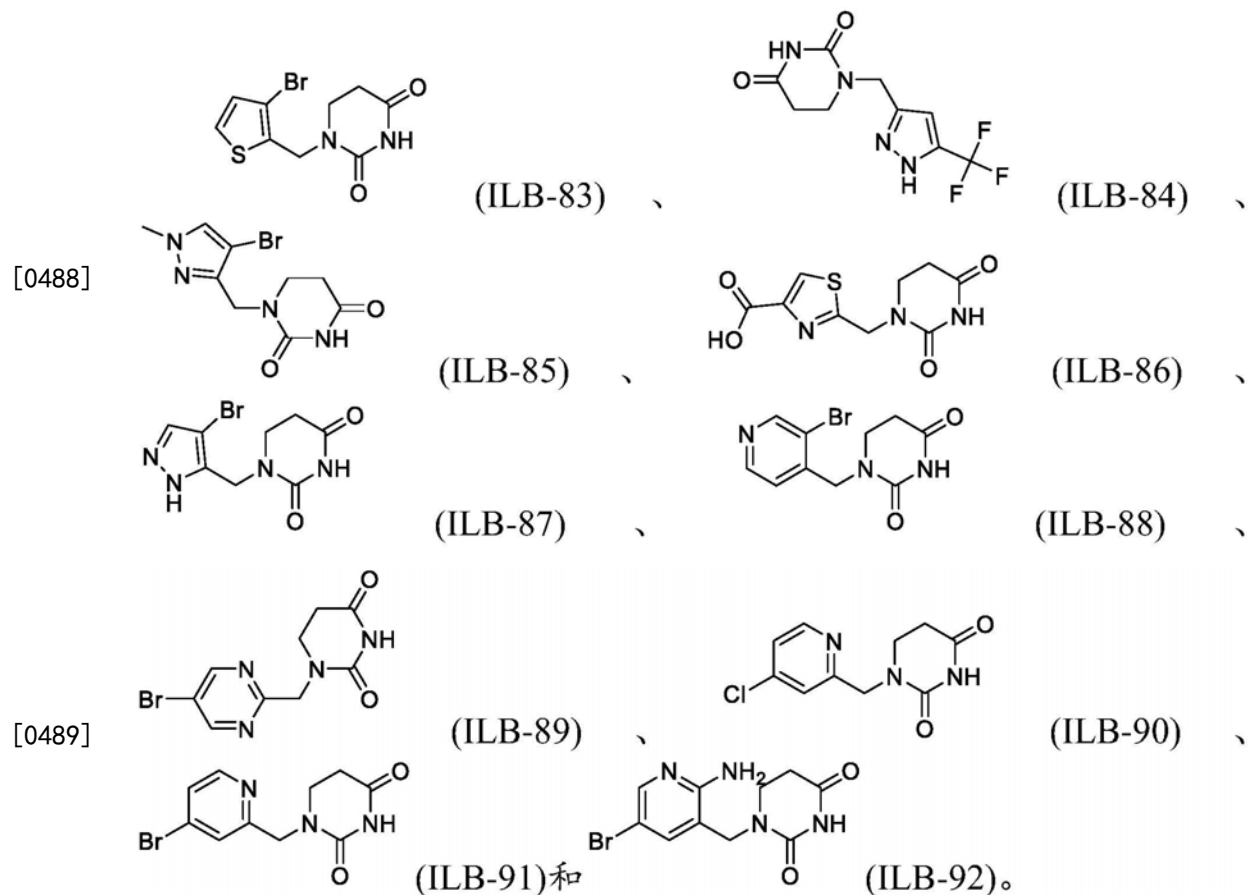
[0484] n 是 1 或 2。

[0485] 在实施例中，环 A 选自由以下组成的组：

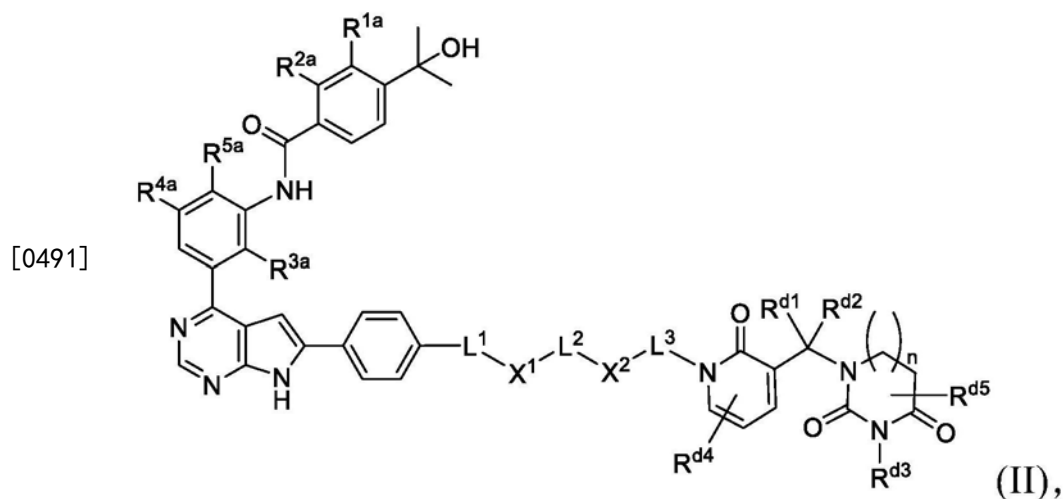


[0487] 另一个实施例是选自以下的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前

药、立体异构体、或互变异构体：



[0490] 另一个实施例是式(II)的双官能团化合物：



[0492] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[0493] R^{1a} 是H或卤代；

[0494] R^{2a} 是卤代；

[0495] R^{3a} 是 C_{1-6} 烷基；

[0496] R^{4a} 是卤代；

[0497] R^{5a} 是H或卤代；

[0498] L^1 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O)和* C_{1-6} 杂亚烷基-C(O),其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

[0499] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[0500] L^2 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和*C(O)-NR'- C_{1-6} 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

[0501] X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基;

[0502] L^3 选自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基-O和*C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基,其中*表示 L^3 与式(BF-III)中 X^2 的附接点;

[0503] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

[0504] R' 是氢或 C_{1-6} 烷基;

[0505] R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0506] R^{d3} 选自由以下组成的组:H、-CH₂OC(O) R^p 、-CH₂OP(O)OH R^p 、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂;

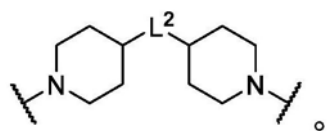
[0507] R^{d4} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基烷基和 C_{1-6} 杂烷基;

[0508] R^{d5} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;以及

[0509] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基。

[0510] 在实施例中, R^{2a} 是氟。在实施例中, R^{3a} 是 C_{1-3} 烷基。在实施例中, R^{3a} 是甲基。

[0511] 在实施例中, R^{4a} 是氟。在实施例中, L^1 是 C_{1-9} 亚烷基。在实施例中,- X^1 - L^2 - X^2 -是:

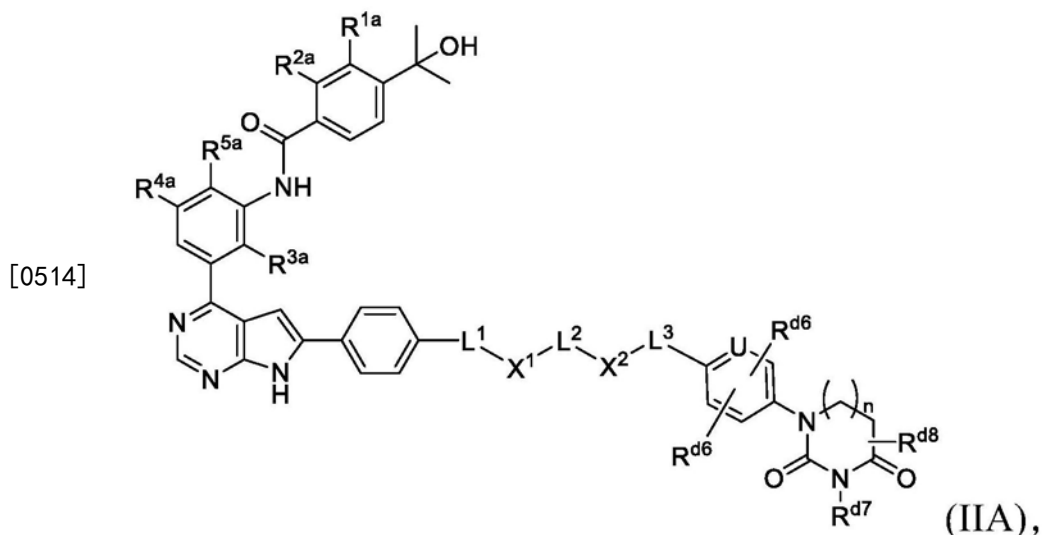


在实施例中, L^2 是-C(O)-、-O-、或 C_{1-6} 亚烷基。在实施例中, L^3 选自由

以下组成的组:键、-O-、-C(O)-、-S(O)₂-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚炔基、和 C_{1-6} 杂亚烷基。在实施例中, R^{d4} 是H。在实施例中, R^{d1} 是H。在实施例中, R^{d2} 是H。在实施例中, R^{d1} 和 R^{d2} 两者都是H。在实施例中,n是1。在实施例中, R^{d3} 是H。在实施例中, R^{d5} 是H或 C_{1-3} 烷基。

[0512] 在实施例中, R^{d5} 是H。

[0513] 另一个实施例是式(IIA)的双官能团化合物:



[0515] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[0516] R^{1a} 是H或卤代；

[0517] R^{2a} 是卤代；

[0518] R^{3a} 是 C_{1-6} 烷基；

[0519] R^{4a} 是卤代；

[0520] R^{5a} 是H或卤代；

[0521] L^1 选自由以下组成的组：键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O) 和 * C_{1-6} 杂亚烷基-C(O)，其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点；

[0522] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组：键、碳环基、杂环基、和杂芳基；

[0523] L^2 选自由以下组成的组：键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和 *C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基，其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点；或

[0524] $X^1-L^2-X^2$ 形成螺杂环基；

[0525] L^3 选自由以下组成的组：键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基-O 和 *C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基，其中*表示 L^3 与式(BF-III)中 X^2 的附接点；

[0526] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键；

[0527] R' 是氢或 C_{1-6} 烷基；

[0528] U 是- CR^{d6} 或N；

[0529] 每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组：H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

[0530] U 是- CR^{d6} 或N；

[0531] 每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组：H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

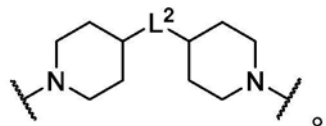
[0532] R^{d7} 选自由以下组成的组：H、-CH₂OC(O)R^p、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂ 和 -CH₂OP(O)(OR^p)₂；

[0533] R^{d8} 选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0534] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;以及

[0535] n 是1或2。

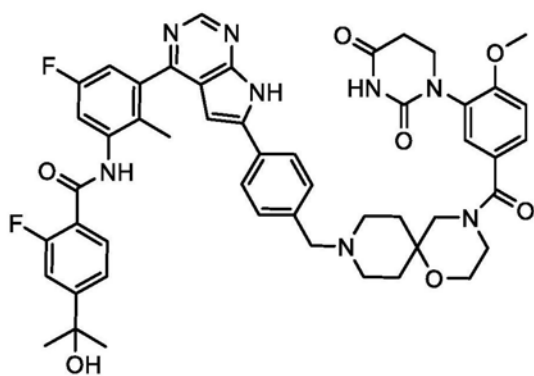
[0536] 在实施例中, R^{2a} 是氟。在实施例中, R^{3a} 是 C_{1-3} 烷基。在实施例中, R^{3a} 是甲基。在实施例中, R^{4a} 是氟。在实施例中, L^1 是 C_{1-9} 亚烷基。在实施例中, $-X^1-L^2-X^2-$ 是:



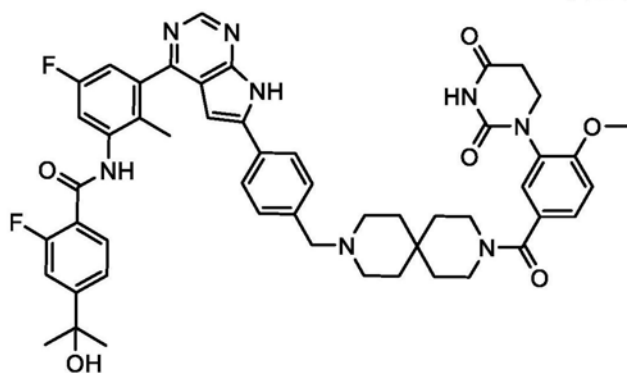
在实施例中, L^2 是 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、或 C_{1-6} 亚烷基。在实施例中, L^3 选自由

以下组成的组: 键、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚炔基、和 C_{1-6} 杂亚烷基。在实施例中, R^{d4} 是H。在实施例中, R^{d1} 是H。在实施例中, R^{d2} 是H。在实施例中, R^{d1} 和 R^{d2} 两者都是H。在实施例中, n 是1。在实施例中, R^{d3} 是H。在实施例中, R^{d5} 是H或 C_{1-3} 烷基。在实施例中, R^{d5} 是H。

[0537] 另一个实施例是选自以下的双官能团或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体:

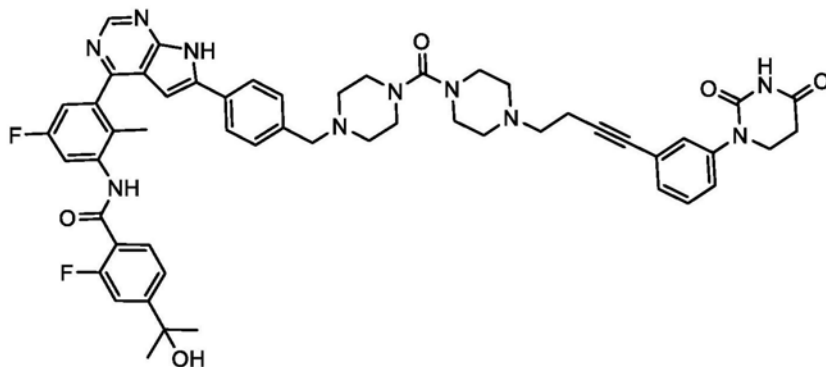


(化合物 01)、

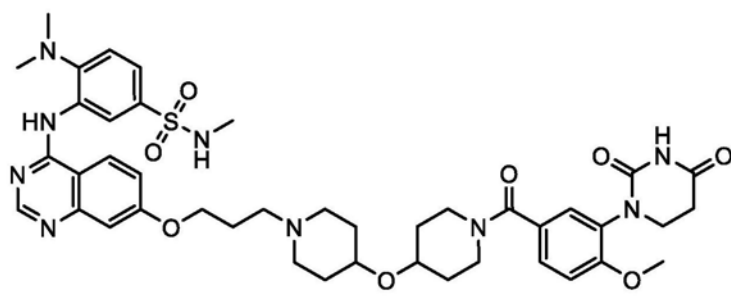


(化合物 02)、

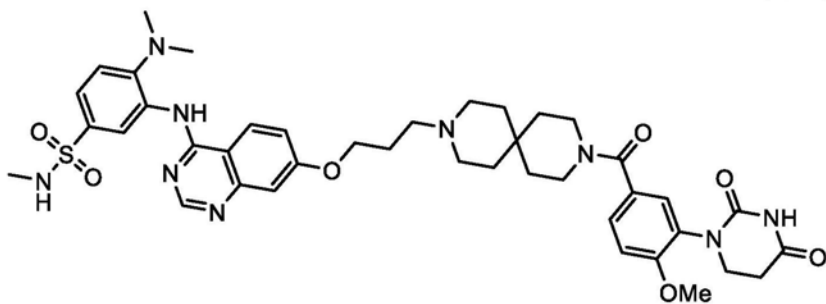
[0538]



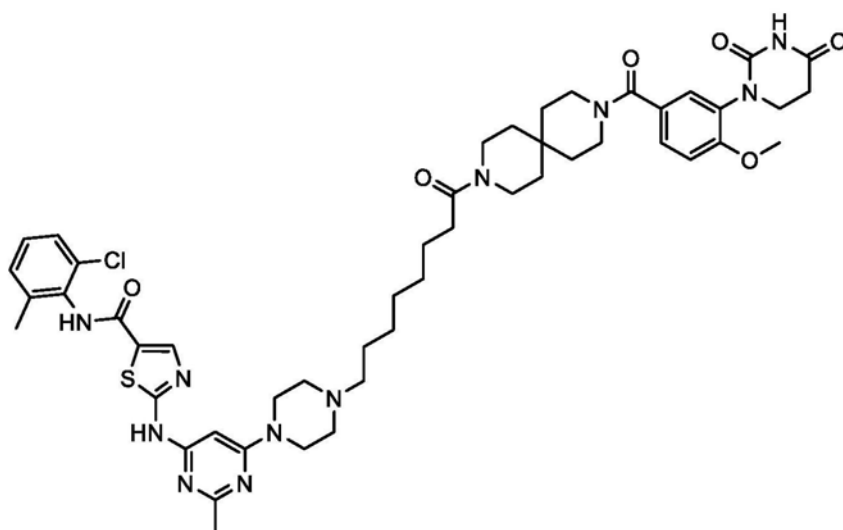
(化合物 03)、



(化合物 04)、

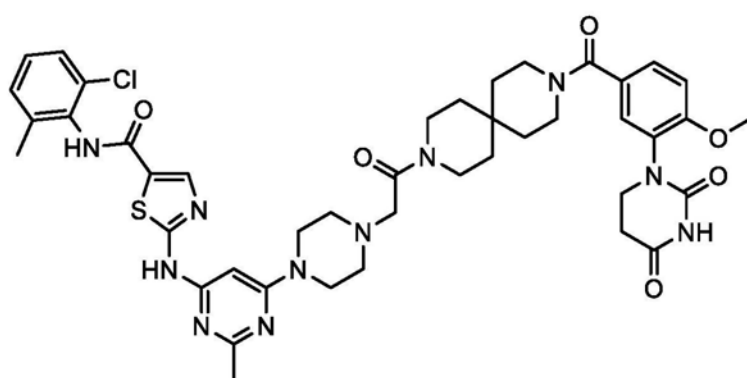


(化合物 05)、

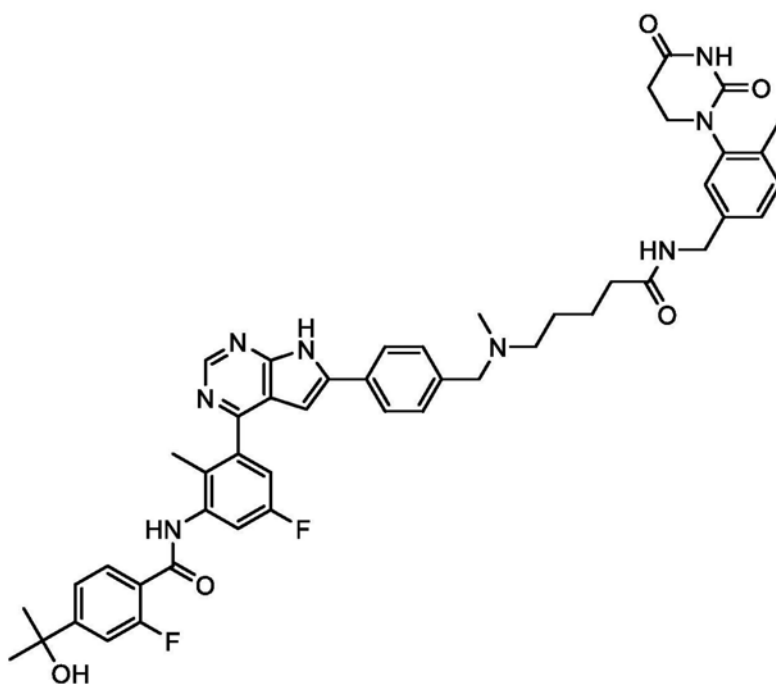


(化合物 06)、

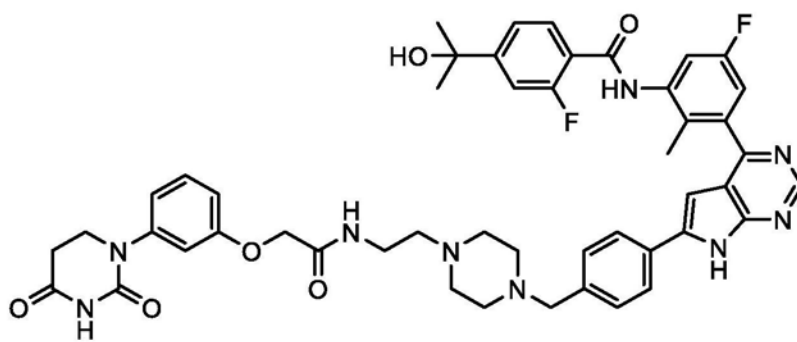
[0539]



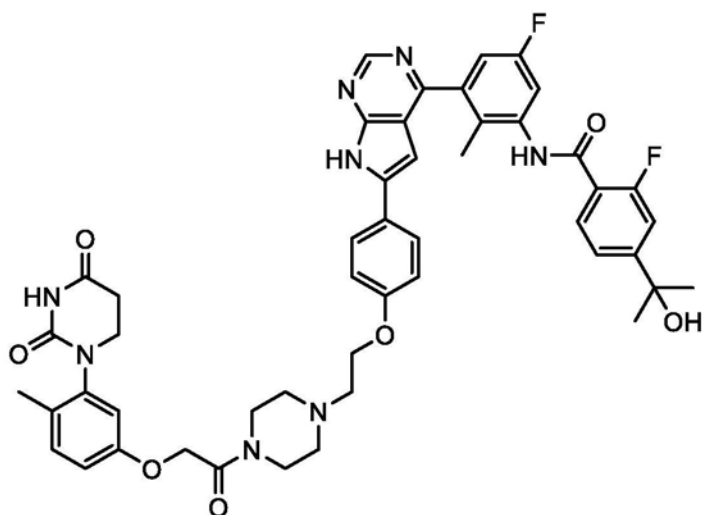
(化合物 07)、



(化合物 08)、

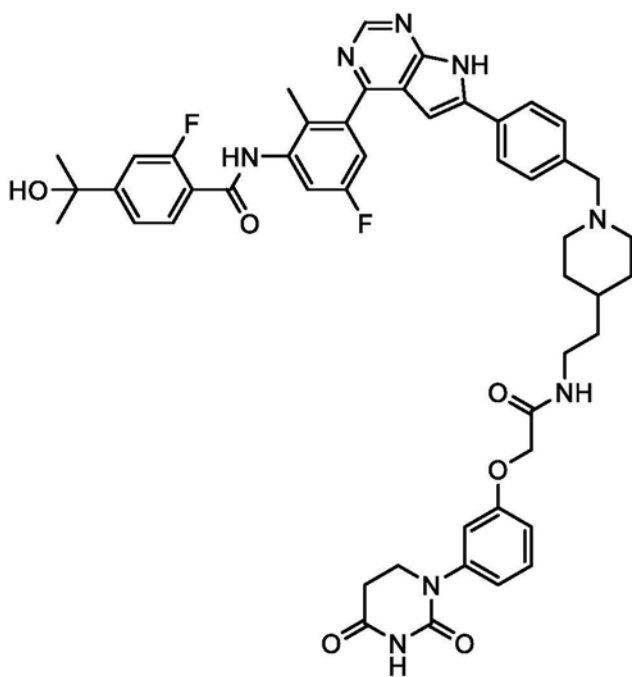


(化合物 09)、

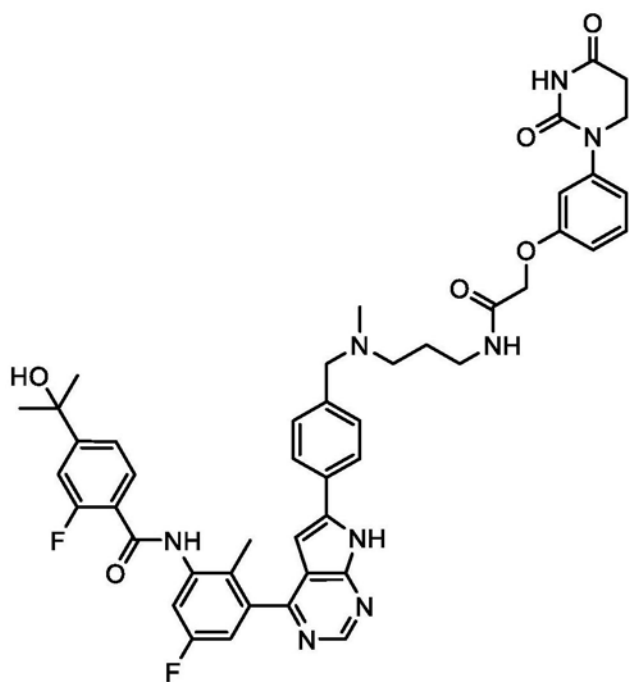


[0540]

(化合物 10)、

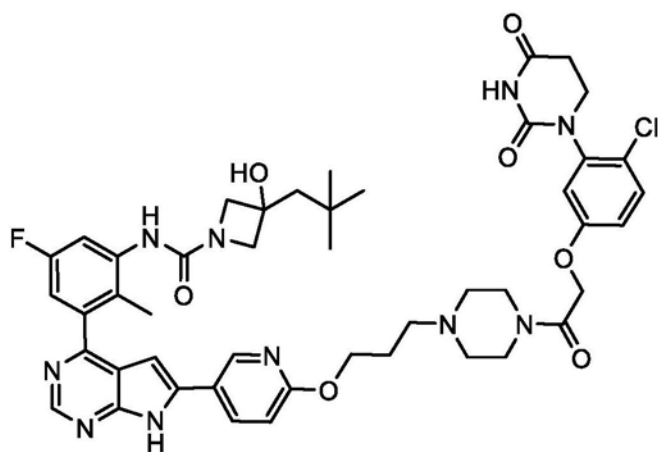


(化合物 11)、

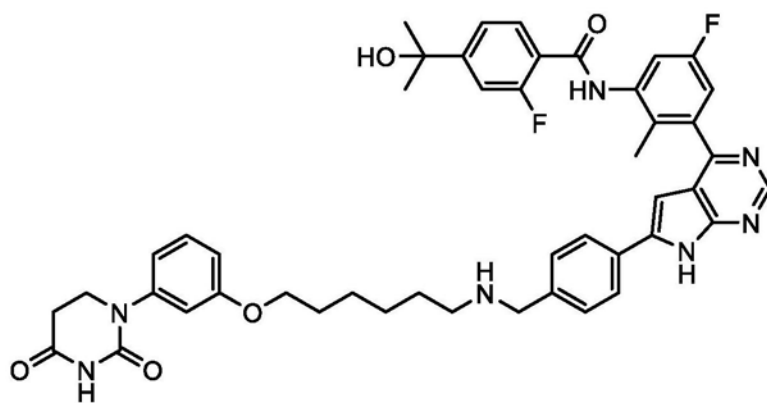


(化合物 12)、

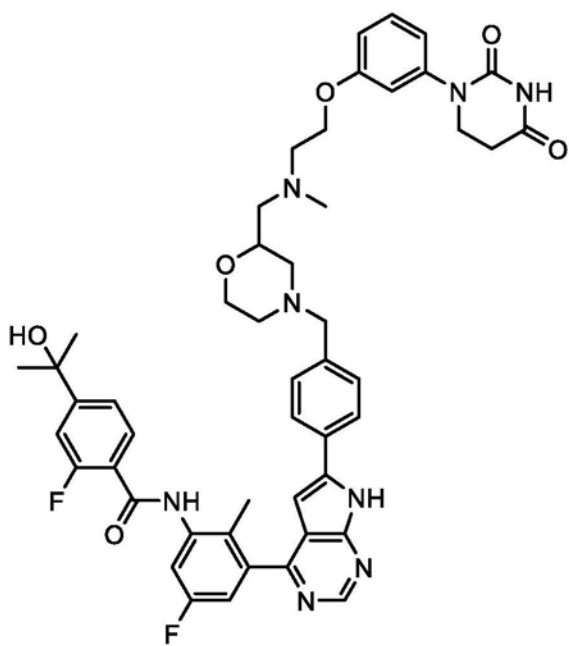
[0541]



(化合物 13)、

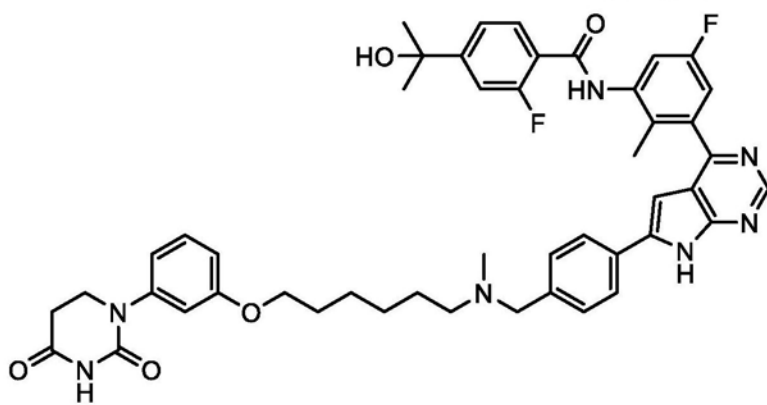


(化合物 14)、

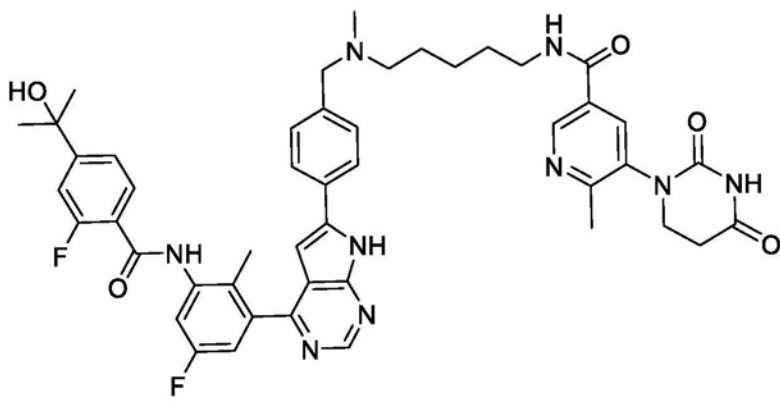


(化合物 15)、

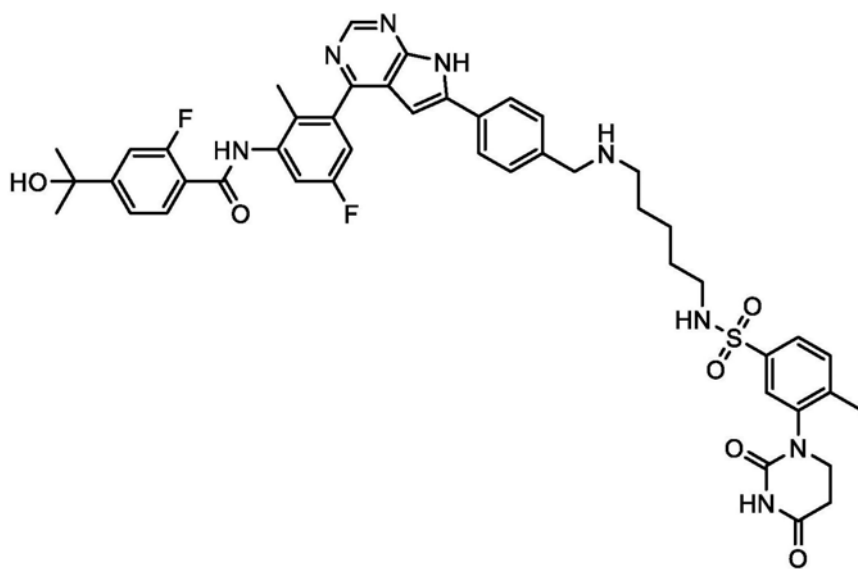
[0542]



(化合物 16)、

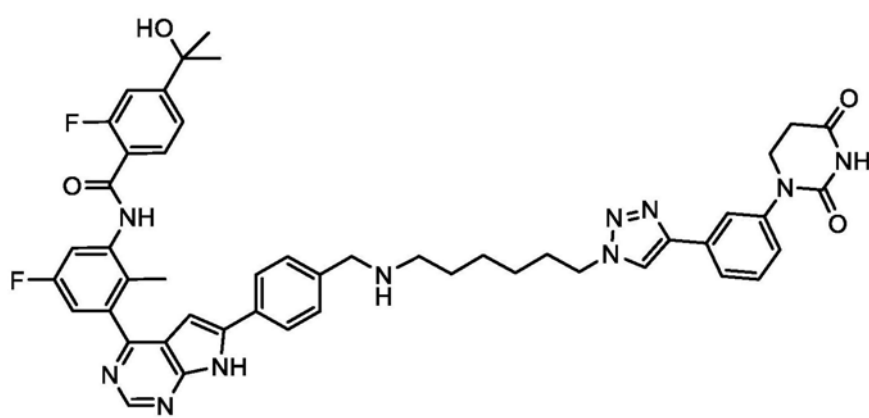


(化合物 17)、

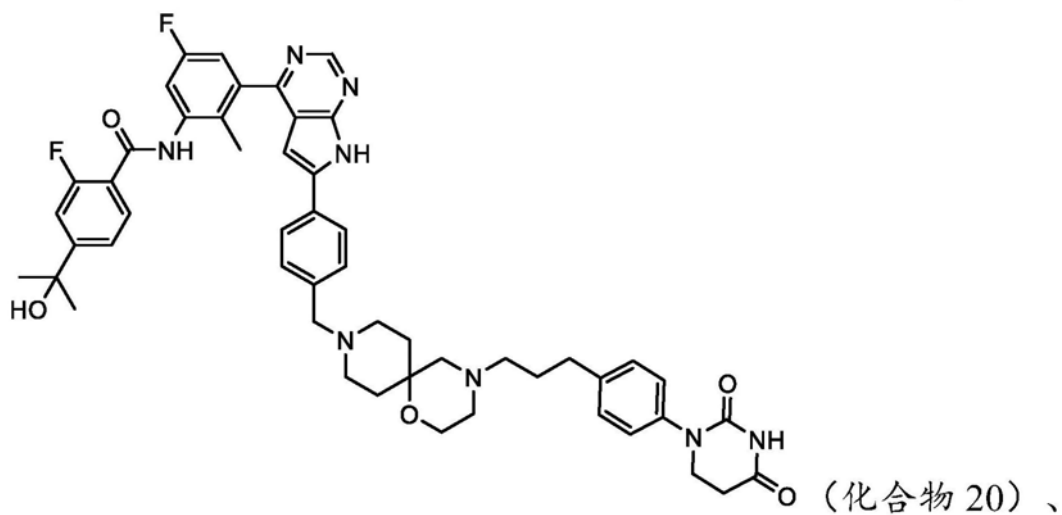


(化合物 18)、

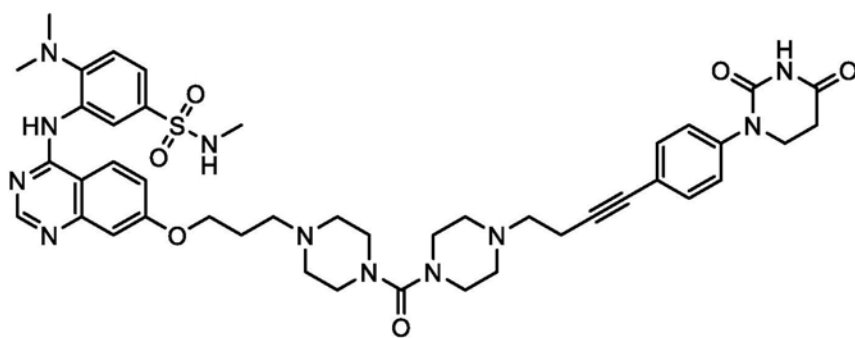
[0543]



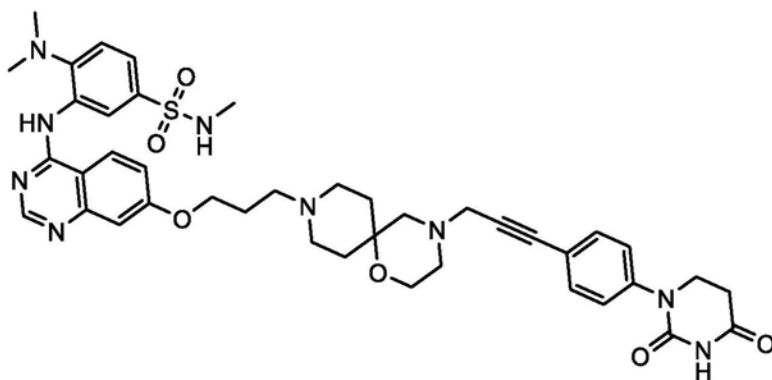
(化合物 19)、



(化合物 20)、

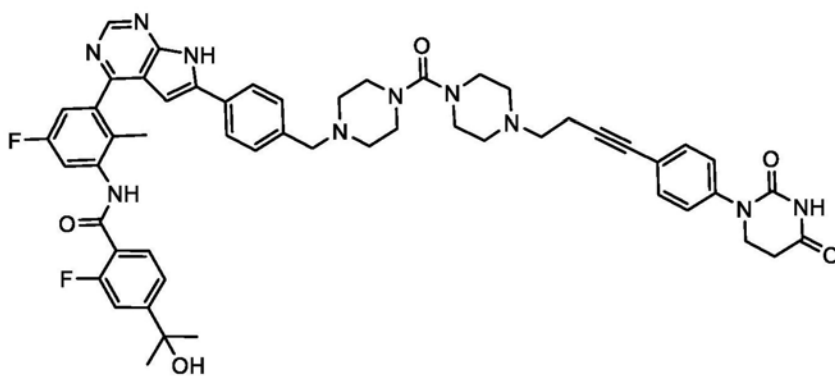


(化合物 21)、

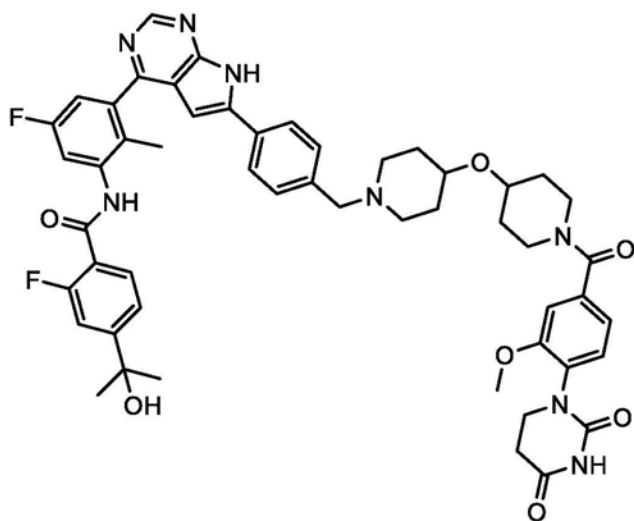


(化合物 22)、

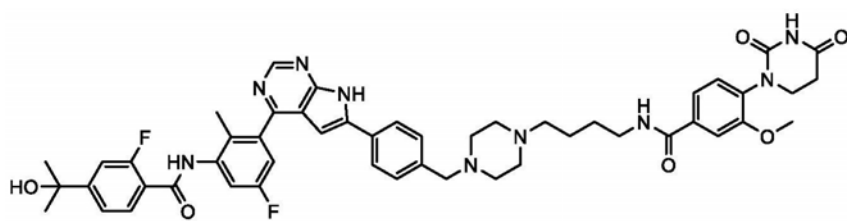
[0544]



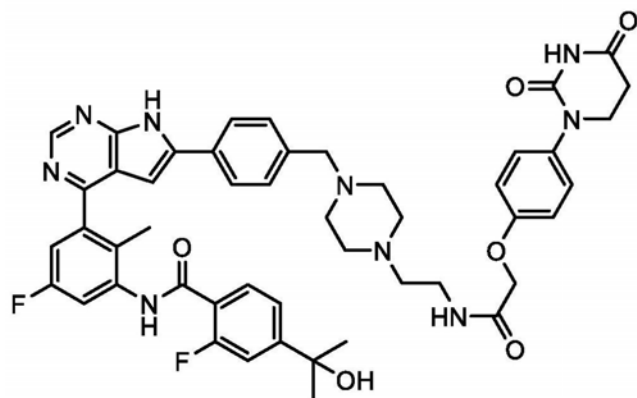
(化合物 23)



(化合物 24)、

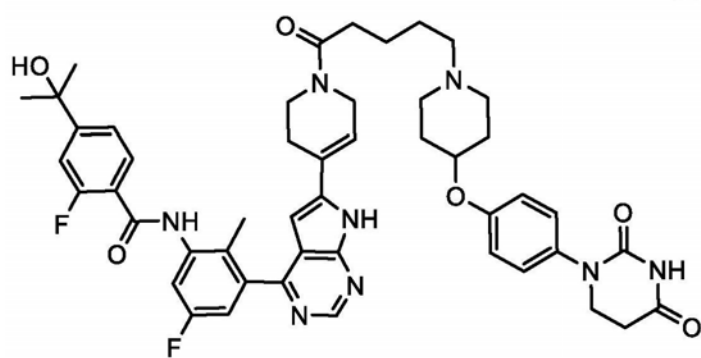


(化合物 25)、

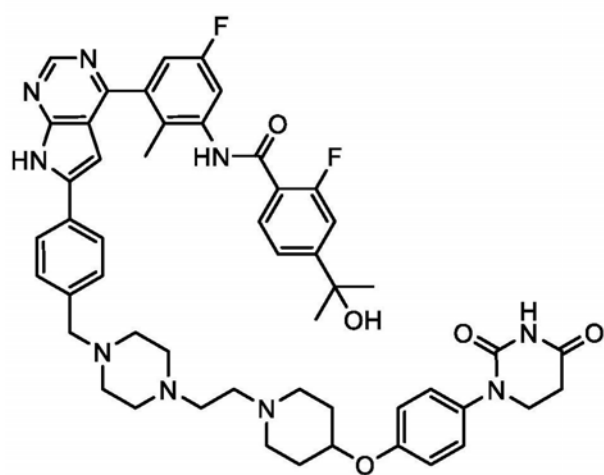


(化合物 26)、

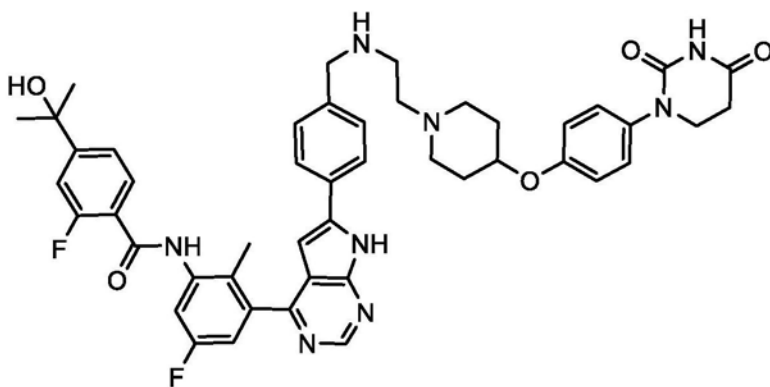
[0545]



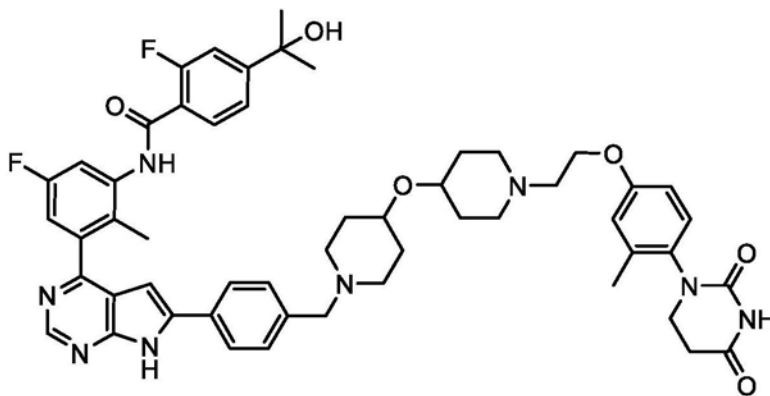
(化合物 27)、



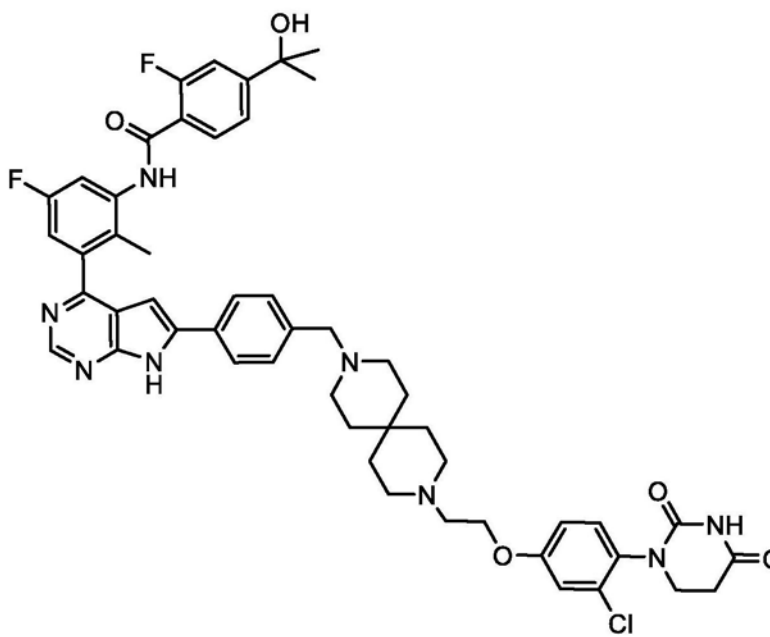
(化合物 28)、



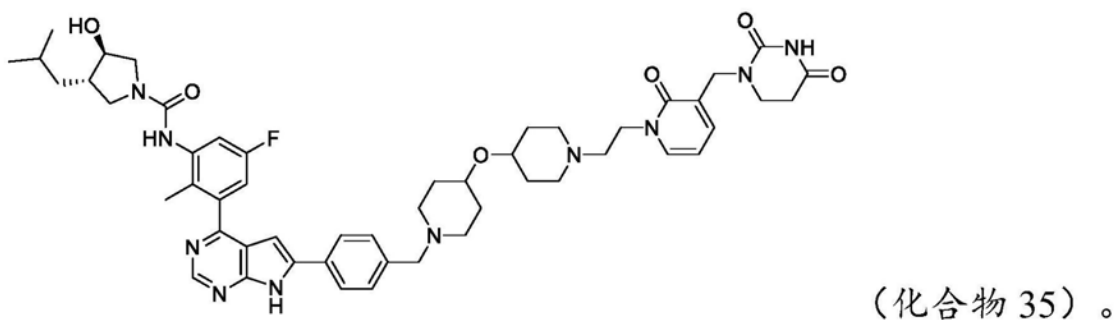
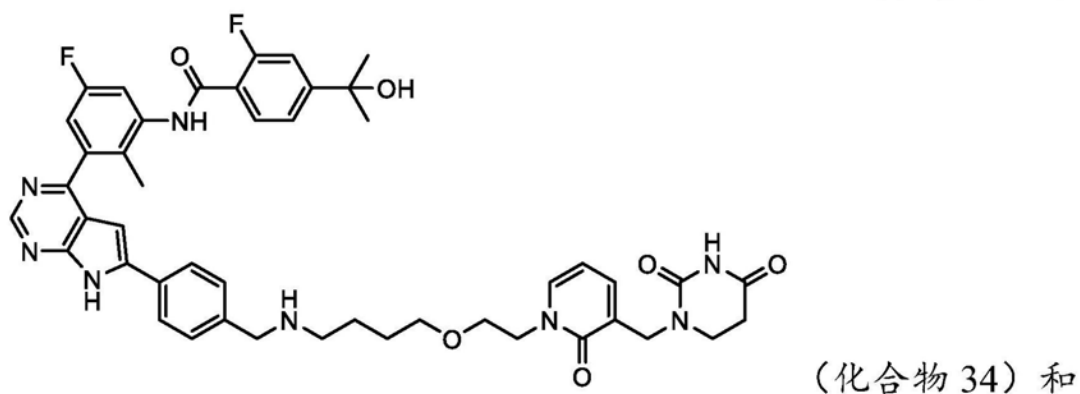
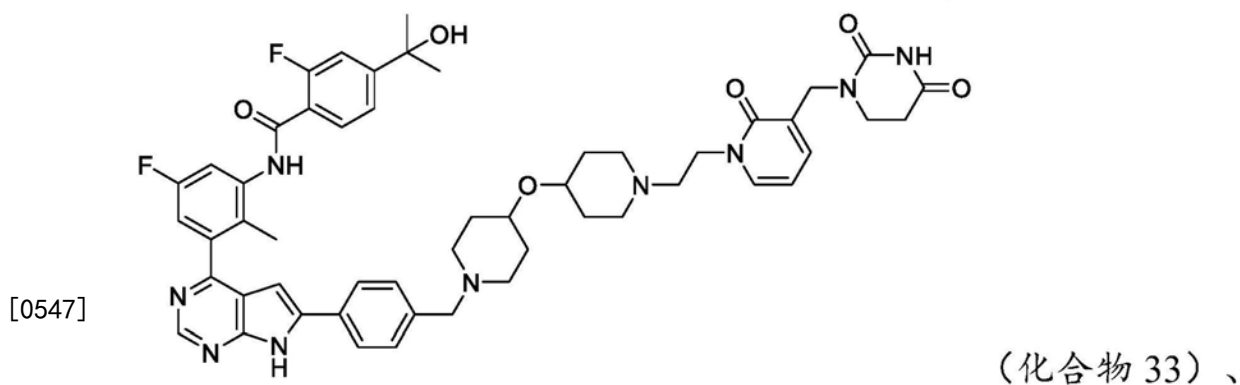
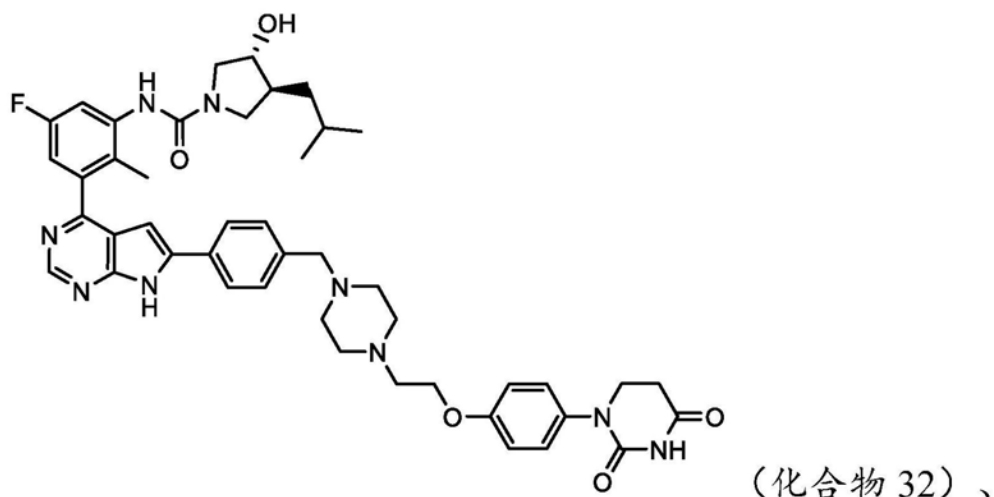
(化合物 29)、



(化合物 30)、



(化合物 31)、



[0548] 另一个实施例是药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任何化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,以及药学上可接受的载剂。

[0549] 另一个实施例是药物组合,所述药物组合包含本文所述的任何化合物,或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,以及治疗剂。

[0550] 另一个实施例是在有需要的受试者中治疗呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经学障碍和传染疾病或障碍的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。在实施例中,障碍是增殖性障碍。在实施例中,增殖性障碍是癌症。

[0551] 另一个实施例是前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于治疗有需要的受试者中的呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎性障碍、炎性障碍、神经学障碍和传染疾病或障碍的药物中的用途。一个方面是如前述权利要求中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体用于治疗癌症的用途

附图说明

[0552] 图1描绘了双官能团化合物(例如本文披露的化合物)的示意图,所述化合物与目的蛋白(P0I)结合,并且所述化合物将P0I募集到E3泛素连接酶结合复合物用泛素(Ub)加标签,从而通过连接酶标记P0I用于降解,然后易位到蛋白酶体并随后降解。

[0553] 图2描绘了双官能团降解剂的计算机设计方案。“B”是假设的双官能团降解剂,具有针对靶蛋白(a)的靶向基序和E3连接酶底物受体(c)。“B”上的弯曲箭头描绘了旋转的构象度数。“A”表示靶蛋白。“C”表示E3连接酶底物受体。

[0554] 图3A显示了随化合物22浓度变化的TNNT3K表达的希尔图。

[0555] 图3B显示了随化合物22浓度变化的TNNT3K表达的柱形图。

[0556] 图3C显示了随化合物21浓度变化的TNNT3K表达的希尔图。

[0557] 图3D显示了随化合物21浓度变化的TNNT3K表达的柱形图。

[0558] 图3E显示了火山图,其描绘了降解剂依赖性CRBN底物候选物的鉴定。HEK293和TMD8细胞用1 μ M达沙替尼、1 μ M化合物06、1 μ M化合物07或DMSO处理,并使用TMT定量质谱分析蛋白丰度。通过limma评估显著变化,log₂倍数变化显示在x轴上,p值显示在y轴上。UniProt中带有激酶注释的蛋白显示为正方形,log₂倍数变化 ≤ -0.6 和p值 ≤ 0.01 的激酶标有相应的基因名称。

[0559] 图4A显示了随化合物22浓度变化的TNNT3K表达的蛋白质印迹。 β -肌动蛋白用作对照。

[0560] 图4B显示了随化合物21浓度变化的TNNT3K表达的蛋白质印迹。 β -肌动蛋白用作对照。

具体实施方式

[0561] 本文描述了用于将靶向蛋白募集到E3泛素连接酶以进行降解的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其制备方法及其用途。

[0562] 在一个方面,本披露提供了化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其将作为含布罗莫结构域的蛋白或蛋白激酶的靶向蛋白募集到E3泛素连接酶以进行降解。在实施例中,化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体是式(I)的化合物:



[0564] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，

[0565] 其中：

[0566] 所述靶向配体是能够与靶蛋白结合的基团；

[0567] 所述接头是将所述靶向配体与靶向连接酶结合剂共价连接的基团；以及

[0568] 所述靶向连接酶结合剂是能够与连接酶（例如小脑蛋白E3泛素连接酶）结合的基团。

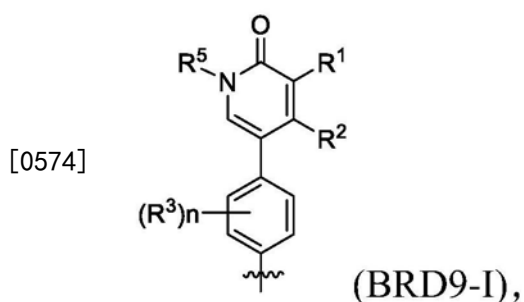
[0569] 靶蛋白

[0570] 在一个方面，本披露提供了化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体，其将靶蛋白（例如含布罗莫结构域的蛋白或蛋白激酶）募集到E3泛素连接酶以进行降解。在实施例中，靶蛋白选自表1或表2。

[0571] 靶向配体

[0572] 靶向配体是小分子部分，其能够结合到靶蛋白或目的蛋白（POI）。在实施例中，靶蛋白或POI是选自表1的靶蛋白。在实施例中，靶蛋白或POI是融合蛋白。在实施例中，靶蛋白或POI是选自表2的靶蛋白。

[0573] 在实施例中，靶向配体是式（BRD9-I）的BRD9靶向配体：



[0575] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[0576] R^1 和 R^2 独立地选自由以下组成的组：氢和 C_{1-6} 烷基；或者 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成芳基或杂芳基；

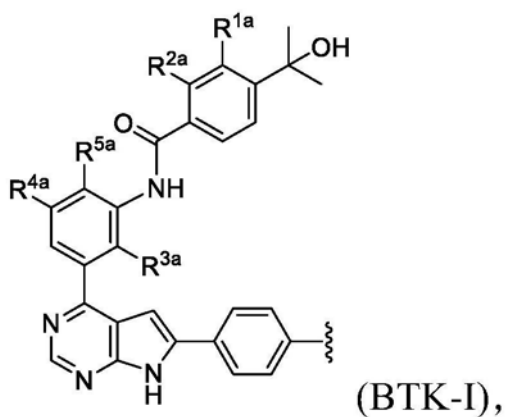
[0577] R^3 各自独立地选自由以下组成的组： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和卤素；

[0578] R^5 选自由以下组成的组：氢和 C_{1-3} 烷基；

[0579] n是0、1、或2。

[0580] 在实施例中，靶向配体是式（BTK-I）的BTK靶向配体：

[0581]



[0582] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[0583] R^{1a} 是H或卤代；

[0584] R^{2a} 是卤代；

[0585] R^{3a} 是 C_{1-6} 烷基；

[0586] R^{4a} 是卤代；以及

[0587] R^{5a} 是H或卤代。

[0588] 其他示例性靶向配体包括但不限于表3中的靶向配体：

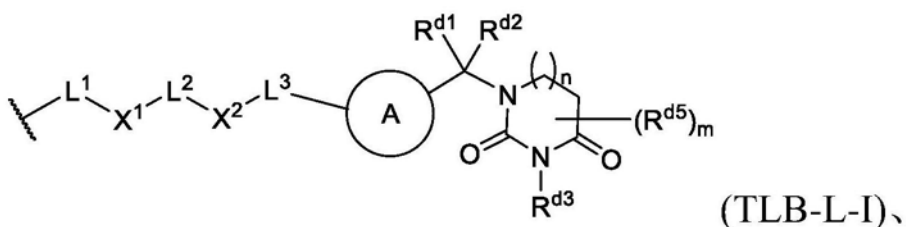
[0589]

表 3：示例性靶向配体	
基因	靶向配体
ALK	色瑞替尼 (ceritinib)
AR	7a-甲基-19-去甲睾酮
AR	睾酮
BCR-ABL	达沙替尼
BRD4	JQ1
BRD9	BI-7273
BTK	博舒替尼
BTK	RN486
CDK9	SNS-032
c-Met	弗瑞替尼
EGFR	AC480

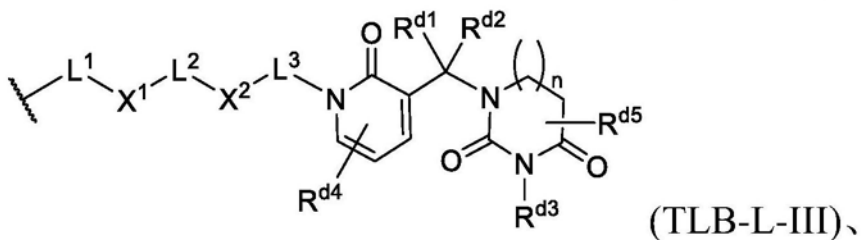
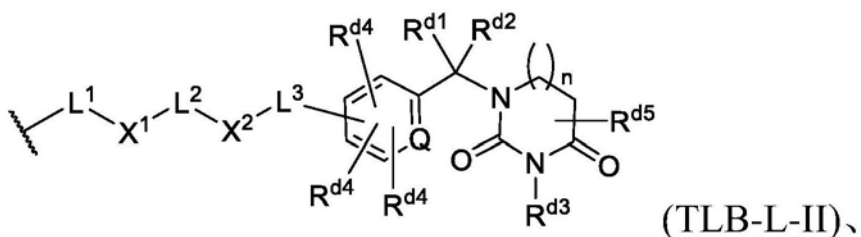
[0590]

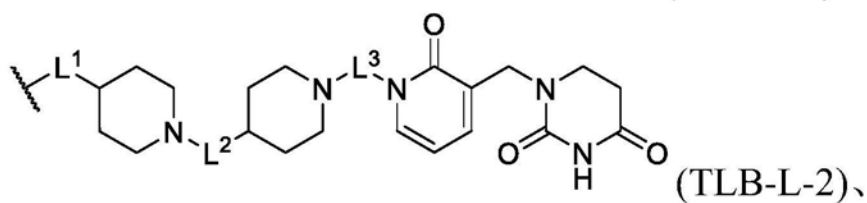
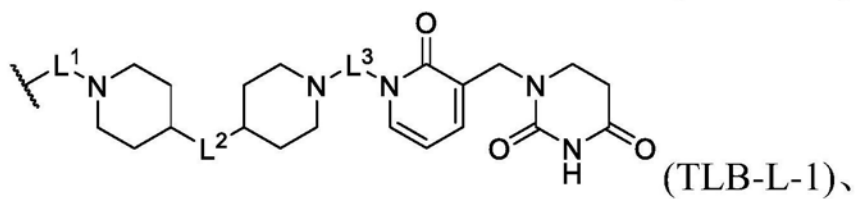
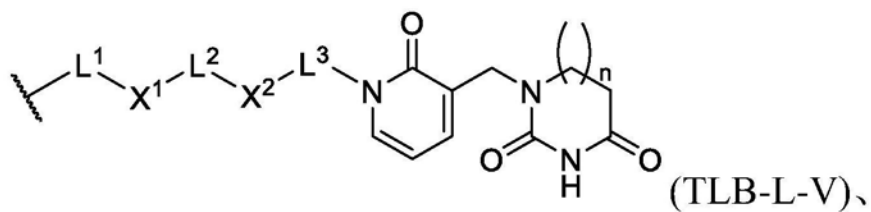
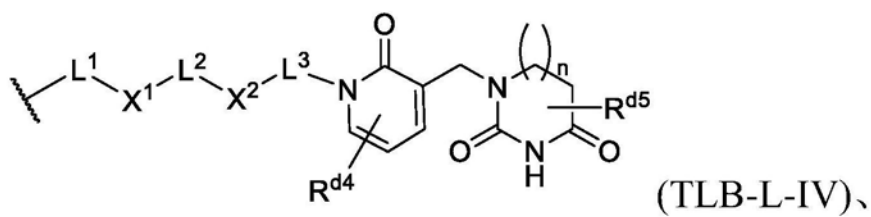
EGFR	ARRY-334543
EGFR	阿法替尼
ER α	4-OHT
EGFR Δ 外显子 19	吉非替尼
FKBP12	青灰因子
FLT3	4SC-202
FLT3	利尼法尼
FLT3	奎扎替尼 (AC220)
JAK2	AC430
HDAC4	AR-42
HDAC6	ACY-1215
HDAC6	AR-42
TRIM24	IACS-7e

[0591] 其中靶向配体通过靶向配体上的可修饰碳、氧、氮或硫原子附接至接头-靶向连接酶结合剂,例如

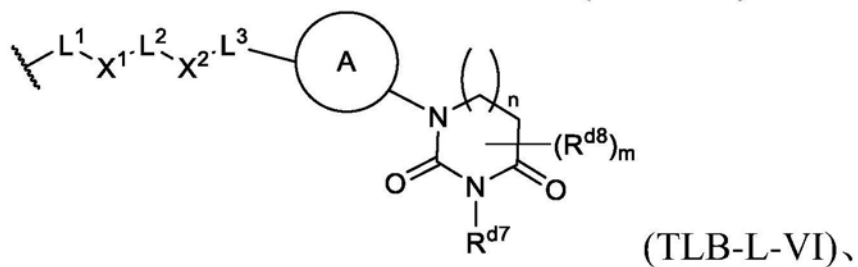
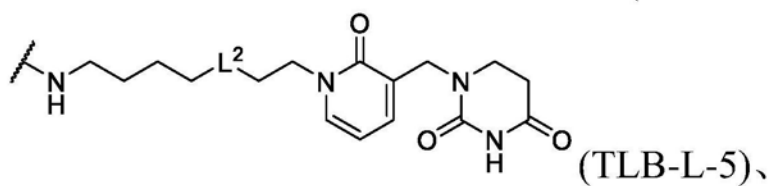
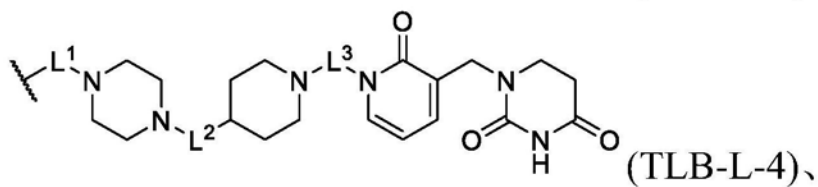
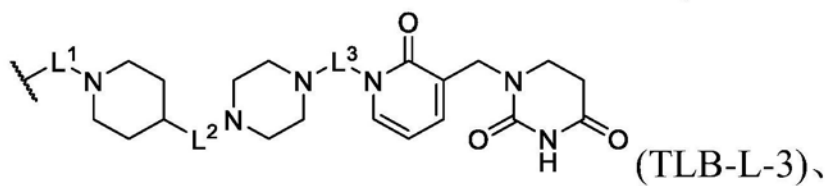


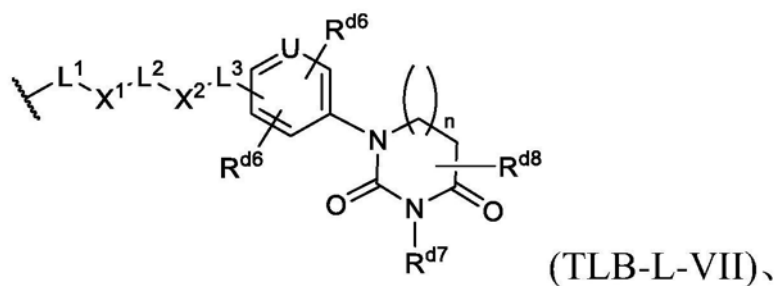
[0592]



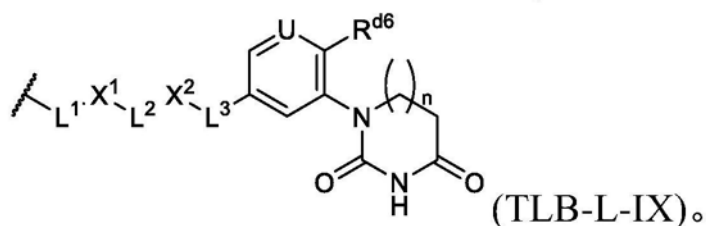
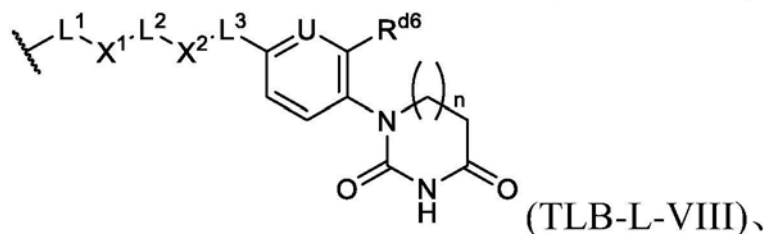


[0593]



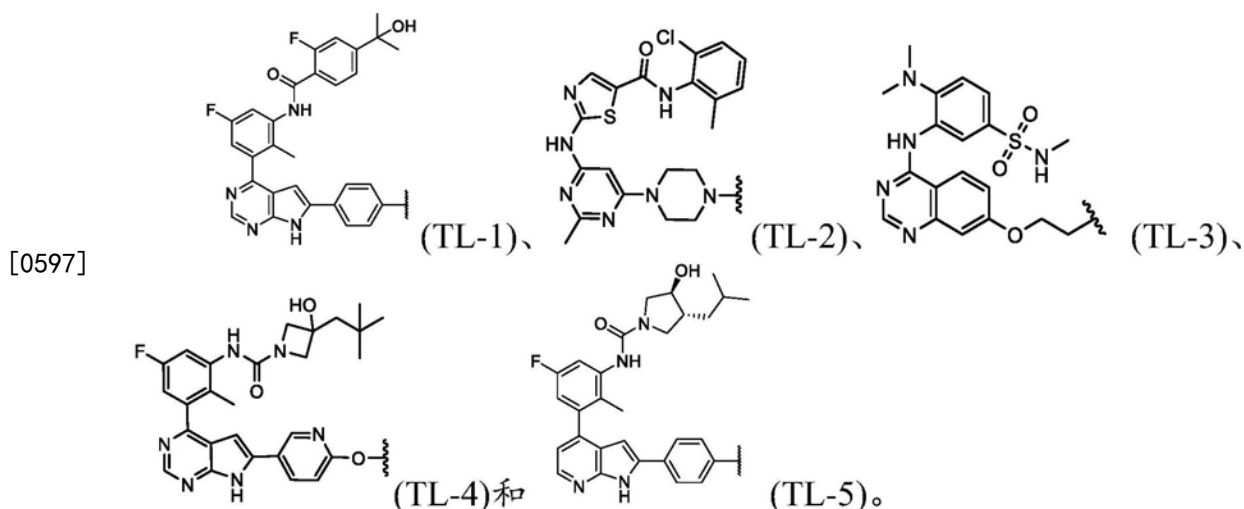


[0594]



[0595] 在实施例中,靶向配体是以下中描述的靶向配体:Huang等人,“A Chemoproteomic Approach to Query the Degradable Kinome Using a Multi-kinase Degradator[使用多激酶降解器查询可降解激酶组的化学蛋白质组学方法],”Cell Chem.Biol.[细胞与化学生物学]25(1):88-99(2018);An和Fu,“Small-molecule PROTACs:An emerging and promising approach for the development of targeted therapy drugs,[小分子PROTAC:一种新兴且有前景的靶向治疗药物开发方法]”EbioMedicine[E生物医学]36:553-562(2018);Pei等人,“Small molecule PROTACs:an emerging technology for targeted therapy in drug discovery,[小分子PROTAC:药物发现中靶向疗法的新兴技术]”RSC Adv.[RSC进展]9:16967-16976(2019);和Zou等人,Cell Biochem.Funct.[细胞生化与功能]37:21-30(2019),其中每一个都通过引用以其整体并入本文。

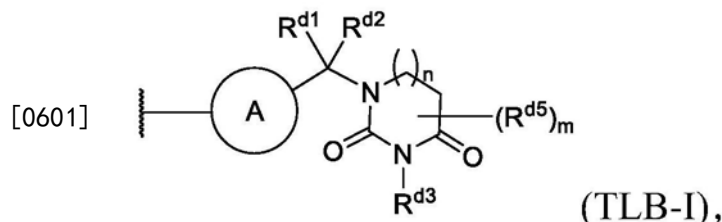
[0596] 在实施例中,靶向配体选自由以下组成的组:



[0598] 靶向连接酶结合剂

[0599] 靶向连接酶结合剂使目的蛋白(POI)与泛素连接酶紧密结合用泛素(Ub)加标签,从而标记POI用于通过连接酶进行降解(通过与泛素连接酶(例如E3泛素连接酶结合复合物)结合的靶向连接酶结合剂、接头(L)、和与POI结合的靶向配体(TL)的连接)。参见例如,图1。

[0600] 在实施例中,靶向连接酶结合剂具有式(TLB-I):



[0602] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

[0603]  表示与式(I)中的接头的附接点;

[0604] 环A是6元芳基、或5元或6元杂芳基,其中的每个被0-4次出现的 R^{d4} 取代;

[0605] R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基;

[0606] R^{d3} 选自由以下组成的组:H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)OHOR^p$ 、

[0607] $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$;

[0608] 每个 R^{d4} 独立地选自由以下组成的组:H、氧代、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 杂烷基;

[0609] 每个 R^{d5} 独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基;

[0610] 或两个 R^{d5} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基;

[0611] 或两个 R^{d5} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基;

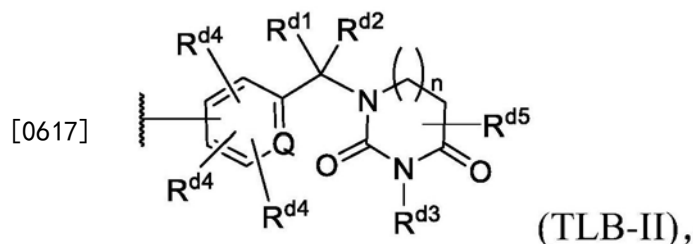
[0612] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;

[0613] m是1或2;以及

[0614] n是1或2。

[0615] 在实施例中,n是1。在实施例中, R^{d3} 是H。在实施例中, R^{d3} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。在实施例中,环A选自由以下组成的组:苯基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、苯硫基、吡唑基、咪唑基和吡咯基。在实施例中,环A是5元杂芳基。在实施例中,A是5元含氮杂芳基。在实施例中,A是6元杂芳基。在实施例中,环A是6元含氮杂芳基。在实施例中,环A是吡啶基或吡啶酮基。在实施例中, R^{d4} 是羟基或 C_{1-6} 烷氧基。

[0616] 在实施例中,靶向连接酶结合剂具有式(TLB-II):



[0618] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[0619]  表示与式 (I) 中的接头的附接点；

[0620] Q是N或CR^{d4}；

[0621] R^{d1}和R^{d2}各自独立地选自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基；

[0622] R^{d3}选自由以下组成的组：H、-CH₂OC(O)R^p、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂；

[0623] 每个R^{d4}独立地选自由以下组成的组：H、氧代、羟基、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆杂烷基；

[0624] R^{d5}选自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基；

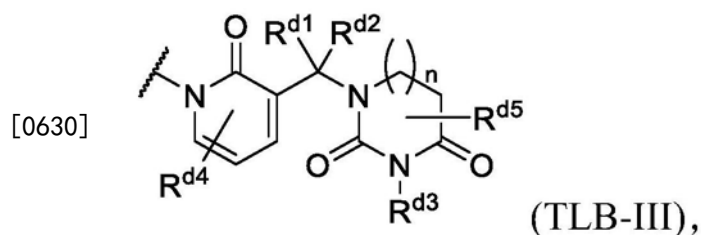
[0625] R^p是H或C₁₋₆烷基；以及

[0626] n是1或2。

[0627] 在实施例中，n是1。在实施例中，R^{d3}是H。在实施例中，R^{d3}是-CH₂OP(O)(OR^p)₂。

[0628] 在实施例中，R^{d4}是羟基或C₁₋₆烷氧基。

[0629] 在另一个实施例中，靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-III)：



[0631] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，

[0632] 其中：

[0633]  表示与式 (I) 中的接头的附接点；

[0634] R^{d1}和R^{d2}各自独立地选自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基；

[0635] R^{d3}选自由以下组成的组：H、-CH₂OC(O)R^p、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂；

[0636] R^{d4}选自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基；

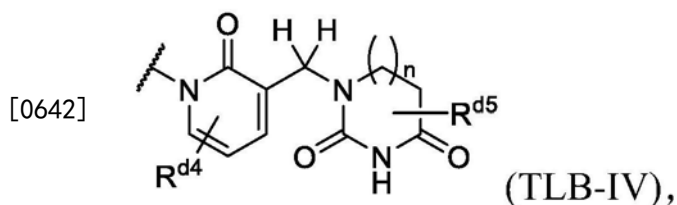
[0637] R^{d5}选自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基；

[0638] R^p是H或C₁₋₆烷基；以及

[0639] n是1或2。

[0640] 在实施例中，n是1。在实施例中，R^{d3}是H。在实施例中，R^{d3}是-CH₂OP(O)(OR^p)₂。在实施例中，R^{d1}是H。在实施例中，R^{d2}是H。在实施例中，R^{d1}和R^{d2}两者都是H。

[0641] 在实施例中，靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-IV)：



[0643] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[0644]  表示与式 (I) 中的接头的附接点；

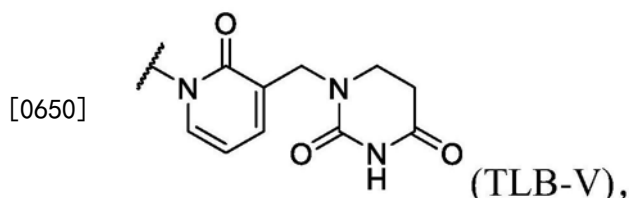
[0645] R^{d4} 选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

[0646] R^{d5} 选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；以及

[0647] n 是 1 或 2。

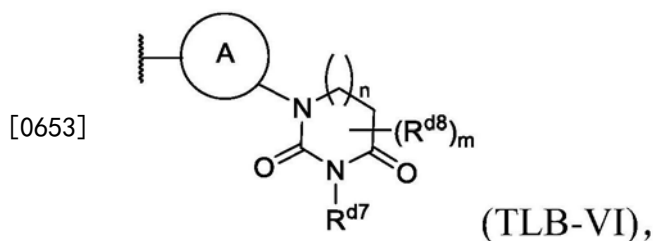
[0648] 在实施例中， n 是 1。在实施例中， R^{d3} 是 H。在实施例中， R^{d3} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。在实施例中， R^{d4} 是 H 或 C_{1-3} 烷基。在实施例中， R^{d4} 是 H。在实施例中， R^{d5} 是 H 或 C_{1-3} 烷基。在实施例中， R^{d5} 是 H。

[0649] 在另一个实施例中，靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-V)：



[0651] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0652] 在实施例中，靶向连接酶结合剂具有式 (TLB-VI)：



[0654] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[0655]  表示与式 (I) 中的接头的附接点；

[0656] 环 A 是 6 元芳基或 6 元杂芳基，其中的每个独立地被 0-4 次出现的 R^{d6} 取代；

[0657] 每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组：H、羟基、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

[0658] R^{d7} 选自由以下组成的组：H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)OR^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ ；

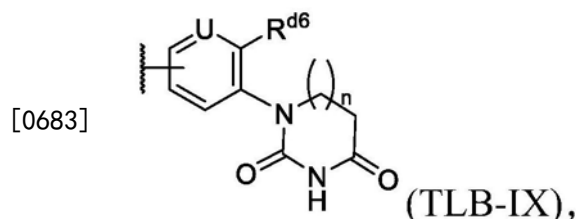
[0659] R^p 是 H 或 C_{1-6} 烷基；

[0660] 每个 R^{d8} 独立地选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

杂烷基;以及

[0681] n是1或2。

[0682] 在实施例中,靶向连接酶结合剂具有式(TLB-IX):



[0684] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

[0685]  表示与式(I)中的接头的附接点;

[0686] U独立地是- CR^{d6} 或N;

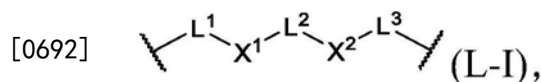
[0687] R^{d6} 选自由以下组成的组:H、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;以及

[0688] n是1或2。

[0689] 在实施例中,n是1。在实施例中,n是2。在实施例中,U是N。在实施例中,U是- CR^{d6} 。在实施例中,每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组:H、甲基、卤素、甲氧基和甲氧基甲基。在实施例中, R^{d6} 是H。在实施例中, R^{d6} 是甲基。在实施例中, R^{d6} 是卤素。在实施例中, R^{d6} 是甲氧基。

[0690] 接头

[0691] 在实施例中,接头具有式(L-I):



[0693] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,

[0694] 其中:

[0695] L^1 选自由以下组成的组:键、O、 NR' 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、 $*\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基、 $*\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 杂亚烷基、 $*\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- $\text{C}(\text{O})$ 和 $*\text{C}_{1-6}$ 杂亚烷基- $\text{C}(\text{O})$,其中*表示 L^1 与式(I)中的靶向配体的附接点;

[0696] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[0697] L^2 选自由以下组成的组:键、O、 NR' 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和 $*\text{C}(\text{O})\text{NR}'-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

[0698] $\text{X}^1-\text{L}^2-\text{X}^2$ 形成螺杂环基;

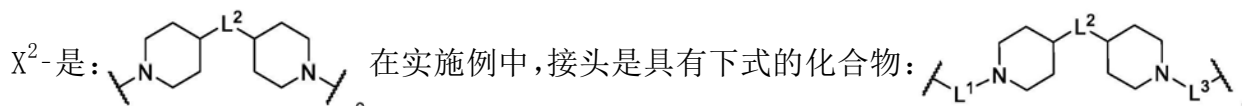
[0699] L^3 选自键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、O、 NR' 、 $*\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-9}$ 亚烷基、 $*\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基-O和 $*\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-9}$ 杂亚烷基,其中*表示(L-I)中 L^3 与 X^2 的附接点;

[0700] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 和 L^3 的不超过2个可以同时是键;以及

[0701] R' 是氢或 C_{1-6} 烷基。

[0702] 在实施例中, L^3 选自由以下组成的组:键、-O-、- $\text{C}(\text{O})$ -、- $\text{S}(\text{O})_2$ -、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚炔基、和 C_{1-6} 杂亚烷基。在实施例中, X^1 和 X^2 之一不是键。在实施例中, X^1 和 X^2 之一是键并且另

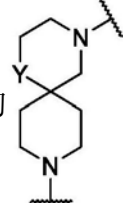
一个是碳环基或杂环基。在实施例中, X^1 和 X^2 之一是键并且另一个是杂环基。在实施例中, X^1 和 X^2 各自独立地选自哌啶基和哌嗪基。在实施例中, X^1 和 X^2 都是哌啶基。在实施例中, $-X^1-L^2-X^2-$ 是:



或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体。

[0703] 在实施例中, $-X^1-L^2-X^2-$ 形成具有被 0-4 次出现的 R^b 取代的结构  的螺杂环基,

其中每个 R^a 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和 C_{1-6} 羟基烷基。

[0704] 在实施例中, $-X^1-L^2-X^2-$ 形成具有被 0-4 次出现的 R^b 取代的结构  的螺杂环

基, 其中 Y 选自 CH_2 、氧、和氮; 并且每个 R^b 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和 C_{1-6} 羟基烷基。在实施例中, X^1 和 X^2 各自是键。

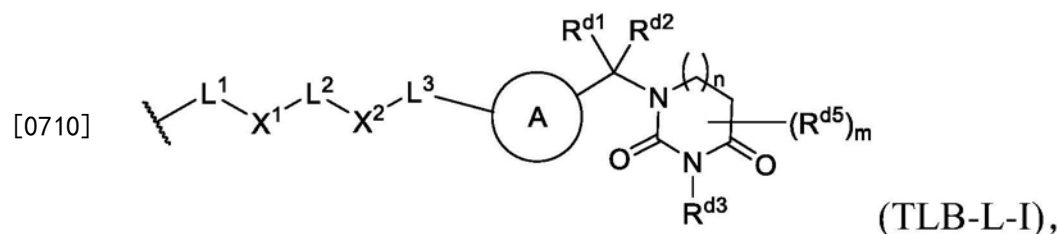
[0705] 在实施例中, L^3 独立地选自由以下组成的组: $-C(O)-$ 、 C_{2-6} 亚炔基、或 C_{1-6} 杂亚烷基; 并且 L^1 是 $-C(O)-$ 、 C_{1-8} 亚烷基、 C_{1-8} 杂亚烷基和 $*C_{1-6}$ 亚烷基- $C(O)$ 。在实施例中, L^3 选自由以下组成的组: $-C(O)-$ 、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基、 C_{2-6} 亚炔基、和 C_{1-6} 杂亚烷基; 并且 L^1 是 C_{1-8} 亚烷基或 C_{1-8} 杂亚烷基。在实施例中, L^3 是 $-C(O)-$ 或 C_{1-6} 杂亚烷基; 并且 L^1 是 C_{1-8} 亚烷基或 C_{1-8} 杂亚烷基。在实施例中, L^3 是键或 $-O-$; 并且 L^1 是 $-C(O)-$ 或 C_{1-8} 杂亚烷基。在实施例中, L^3 选自由以下组成的组: $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 和 C_{1-6} 杂亚烷基; 并且 L^1 是 C_{1-8} 亚烷基或 C_{1-8} 杂亚烷基。在实施例中, L^2 是 $-C(O)-$ 、 $-NR'-$ 、或 C_{1-6} 亚烷基。

[0706] 在实施例中, L^2 是 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、或 C_{1-6} 亚烷基。在实施例中, L^2 是 C_{1-6} 亚烷基。在实施例中, L^2 选自由以下组成的组: $-C(O)-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和 $*C(O)NR'-C_{1-6}$ 亚烷基。

[0707] 在实施例中, Y 是 CH_2 、 $CH(C_{1-3}$ 烷基)、 $C(C_{1-3}$ 烷基)₂、氧、NH、或 $N(C_{1-3}$ 烷基)。

[0708] 靶向配体-接头

[0709] 在实施例中, 靶向连接酶结合剂-接头具有式 (TLB-L-I):



[0711] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:

[0712] 表示与式(I)中的靶向配体的附接点;

[0713] L^1 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O)和* C_{1-6} 杂亚烷基-C(O),其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

[0714] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[0715] L^2 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和*C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

[0716] X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基;

[0717] L^3 选自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基-O和*C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基,其中*表示式(TLB-L-I)中 L^3 与 X^2 的附接点;

[0718] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

[0719] 环A是6元芳基、或5元或6元杂芳基,其中的每个被0-4次出现的 R^{d4} 取代;

[0720] R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基;

[0721] R^{d3} 选自由以下组成的组:H、-CH₂OC(O) R^p 、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂;

[0722] 每个 R^{d4} 独立地选自由以下组成的组:H、氧代、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 杂烷基;

[0723] 每个 R^{d5} 独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基;

[0724] 或两个 R^{d5} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基;

[0725] 或两个 R^{d5} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基;

[0726] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;

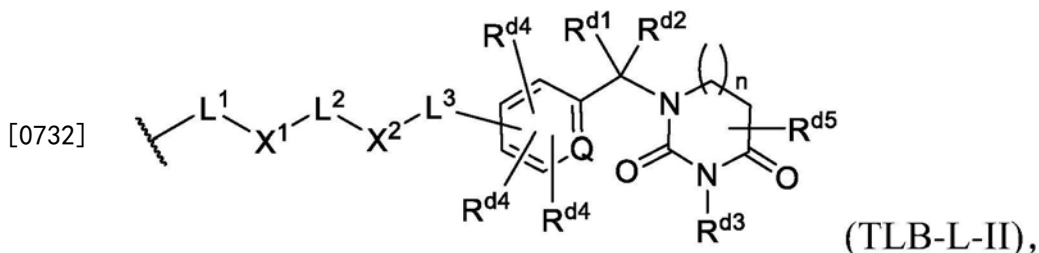
[0727] m是1或2;以及

[0728] n是1或2。

[0729] 在实施例中,环A选自由以下组成的组:苯基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、苯硫基、吡唑基、咪唑基和吡咯基。在实施例中,环A是5元杂芳基。在实施例中,环A是5元含氮杂芳基。在实施例中,环A是6元杂芳基。在实施例中,环A是6元含氮杂芳基。在实施例中,环A是吡啶基。在实施例中,n是1。

[0730] 在实施例中, R^{d3} 是H。在实施例中, R^{d3} 是-CH₂OP(O)(OR^p)₂。

[0731] 在实施例中,靶向连接酶结合剂-接头具有式(TLB-L-II):



[0733] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,

[0734] 其中:

[0735] 表示与式(I)中的靶向配体的附接点;

[0736] L^1 选自自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O)和* C_{1-6} 杂亚烷基-C(O),其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

[0737] X^1 和 X^2 各自独立地选自自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[0738] L^2 选自自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和*C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

[0739] X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基;

[0740] L^3 选自自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基-O和*C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基,其中*表示式(TLB-L-II)中 L^3 与 X^2 的附接点;

[0741] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

[0742] Q是N或CR^{d4};

[0743] R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0744] R^{d3} 选自自由以下组成的组:H、-CH₂OC(O)R^p、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂;

[0745] 每个 R^{d4} 独立地选自自由以下组成的组:H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基烷基和 C_{1-6} 杂烷基;

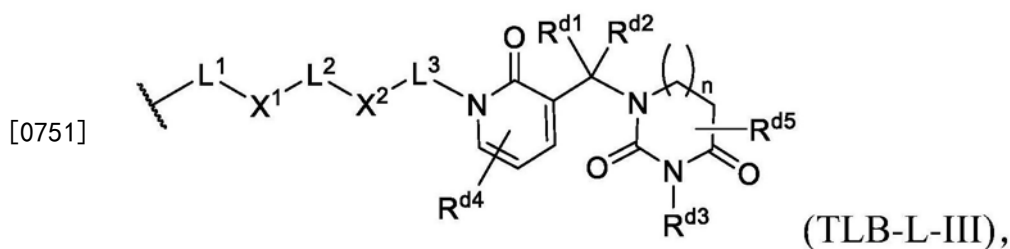
[0746] R^{d5} 选自自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0747] R^p是H或 C_{1-6} 烷基;以及

[0748] n是1或2。

[0749] 在实施例中,n是1。在实施例中, R^{d3} 是H。在实施例中, R^{d3} 是-CH₂OP(O)(OR^p)₂。

[0750] 在实施例中,靶向连接酶结合剂-接头具有式(TLB-L-III):



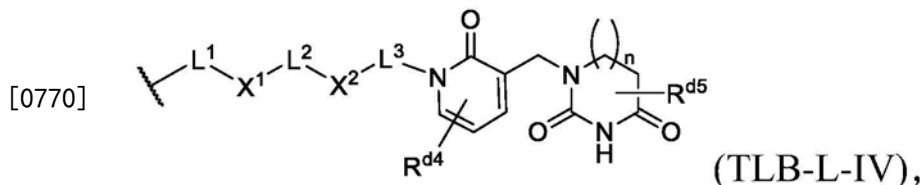
[0752] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

[0753] 表示与式(I)中的靶向配体的附接点;

[0754] L^1 选自自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O)和* C_{1-6} 杂亚烷基-C(O),其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

[0755] X^1 和 X^2 各自独立地选自自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

- [0756] L^2 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基、和
- [0757] $*C(O)NR'-C_{1-6}$ 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或
- [0758] $X^1-L^2-X^2$ 形成螺杂环基;
- [0759] L^3 选自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、 $*C(O)-C_{1-9}$ 亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 亚烷基-O和 $*C(O)-C_{1-9}$ 杂亚烷基,其中*表示式(TLB-L-III)中 L^3 与 X^2 的附接点;
- [0760] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;
- [0761] R' 是氢或 C_{1-6} 烷基;
- [0762] R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;
- [0763] R^{d3} 选自由以下组成的组:H、-CH₂OC(O) R^p 、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂;
- [0764] R^{d4} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基烷基和 C_{1-6} 杂烷基;
- [0765] R^{d5} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;
- [0766] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;以及
- [0767] n是1或2。
- [0768] 在实施例中,n是1。在实施例中, R^{d3} 是H。在实施例中, R^{d3} 是-CH₂OP(O)(OR^p)₂。
- [0769] 在实施例中,靶向连接酶结合剂-接头具有式(TLB-L-IV):



- [0771] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

[0772] 表示与式(I)中的靶向配体的附接点;

- [0773] L^1 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 杂亚烷基、 $*C_{1-6}$ 亚烷基-C(O)和 $*C_{1-6}$ 杂亚烷基-C(O),其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;
- [0774] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;
- [0775] L^2 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基、和
- [0776] $*C(O)NR'-C_{1-6}$ 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或
- [0777] $X^1-L^2-X^2$ 形成螺杂环基;
- [0778] L^3 选自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、 $*C(O)-C_{1-9}$ 亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 亚烷基-O和 $*C(O)-C_{1-9}$ 杂亚烷基,其中*表示式(TLB-L-IV)中 L^3 与 X^2 的附接点;
- [0779] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;
- [0780] R' 是氢或 C_{1-6} 烷基;

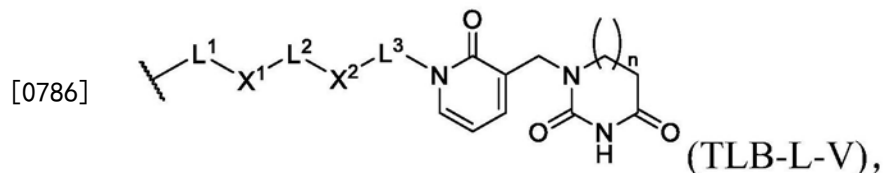
[0781] R^{d4} 选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0782] R^{d5} 选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0783] n是1或2。

[0784] 在实施例中, n是1。在实施例中, n是2。

[0785] 在实施例中, 靶向连接酶结合剂-接头具有式 (TLB-L-V) :



[0787] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:

[0788] 表示与式 (I) 中的靶向配体的附接点;

[0789] L^1 选自由以下组成的组: 键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O) 和 * C_{1-6} 杂亚烷基-C(O), 其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

[0790] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组: 键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[0791] L^2 选自由以下组成的组: 键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和 *C(O)-NR'- C_{1-6} 亚烷基, 其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点; 或

[0792] X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基;

[0793] L^3 选自由以下组成的组: 键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基-O 和 *C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基, 其中*表示式 (TLB-L-V) 中 L^3 与 X^2 的附接点;

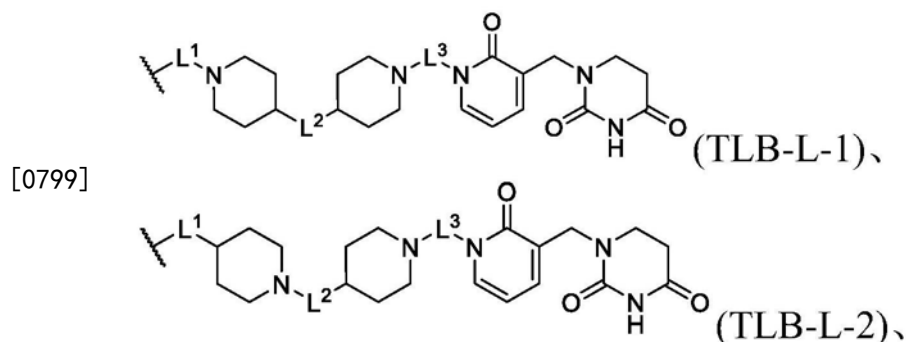
[0794] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

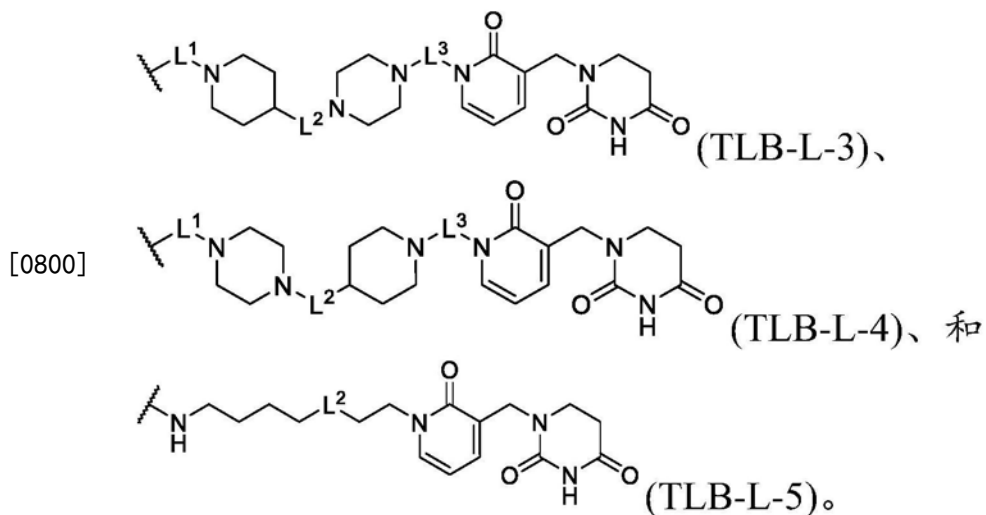
[0795] R' 是氢或 C_{1-6} 烷基; 以及

[0796] n是1或2。

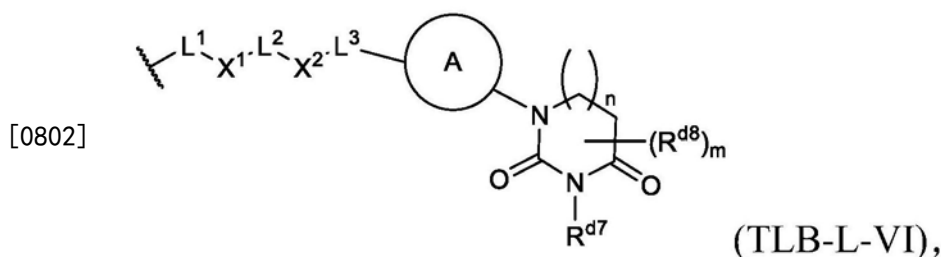
[0797] 在实施例中, n是1。在实施例中, n是2。在实施例中, L^3 选自由以下组成的组: -O-、-C(O)-、-S(O)₂-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚炔基、和 C_{1-6} 杂亚烷基。在实施例中, X^1 和 X^2 之一不是键。在实施例中, X^1 和 X^2 之一是键并且另一个是碳环基或杂环基。在实施例中, X^1 和 X^2 之一是键并且另一个是杂环基。

[0798] 在实施例中, 靶向连接酶结合剂-接头或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体具有选自以下的式:





[0801] 在实施例中,靶向连接酶结合剂-接头具有式(TLB-L-VI) :



[0803] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:

[0804]  表示与式(I)中的靶向配体的附接点;

[0805] L^1 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O)和* C_{1-6} 杂亚烷基-C(O),其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

[0806] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[0807] L^2 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基、和

[0808] *C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

[0809] X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基;

[0810] L^3 选自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基-O和*C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基,其中*表示式(TLB-L-VI)中 L^3 与 X^2 的附接点;

[0811] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

[0812] R'是氢或 C_{1-6} 烷基;

[0813] 环A是6元芳基或6元杂芳基,其中的每个独立地被0-4次出现的 R^{d6} 取代;

[0814] 每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组:H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0815] R^{d7} 选自由以下组成的组:H、-CH₂OC(O)R^p、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂;

[0816] R^p是H或 C_{1-6} 烷基;

[0817] 每个 R^{d8} 独立地选自由以下组成的组： H 、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

[0818] 或两个 R^{d8} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基；

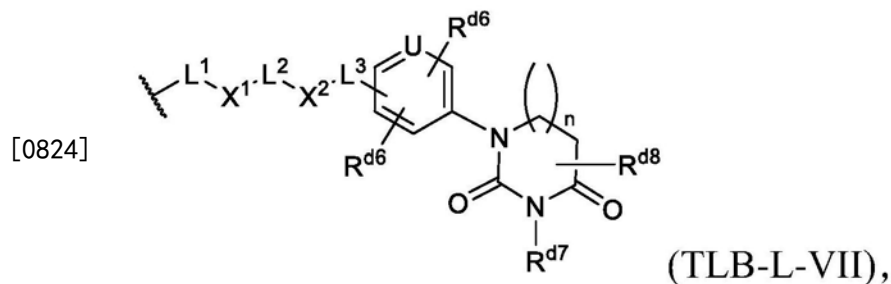
[0819] 或两个 R^{d8} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基；

[0820] m 是1或2；以及

[0821] n 是1或2。

[0822] 在实施例中， n 是1。在实施例中， n 是2。在实施例中， R^{d3} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。在实施例中， R^{d3} 是 H 。

[0823] 在实施例中，靶向连接酶结合剂-接头具有式 (TLB-L-VII)：



[0825] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[0826] 表示与式 (I) 中的靶向配体的附接点；

[0827] L^1 选自由以下组成的组：键、 $-O-$ 、 $-NR'$ 、 $-C(O)-$ 、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 杂亚烷基、 $*C_{1-6}$ 亚烷基- $C(O)$ 和 $*C_{1-6}$ 杂亚烷基- $C(O)$ ，其中 $*$ 表示 L^1 与靶向配体的附接点；

[0828] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组：键、碳环基、杂环基、和杂芳基；

[0829] L^2 选自由以下组成的组：键、 $-O-$ 、 $-NR'$ 、 $-C(O)-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基、和

[0830] $*C(O)NR'-C_{1-6}$ 亚烷基，其中 $*$ 表示 L^2 与 X^2 的附接点；或

[0831] $X^1-L^2-X^2$ 形成螺杂环基；

[0832] L^3 选自由以下组成的组：键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $*C(O)-C_{1-9}$ 亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 亚烷基- O 和 $*C(O)-C_{1-9}$ 杂亚烷基，其中 $*$ 表示式 (TLB-VII) 中 L^3 与 X^2 的附接点；

[0833] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键；

[0834] R' 是氢或 C_{1-6} 烷基；

[0835] U 是 $-CR^{d6}$ 或 N ；

[0836] 每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组： H 、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

[0837] R^{d7} 选自由以下组成的组： H 、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)OHOR^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ ；

[0838] R^{d8} 选自由以下组成的组： H 、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

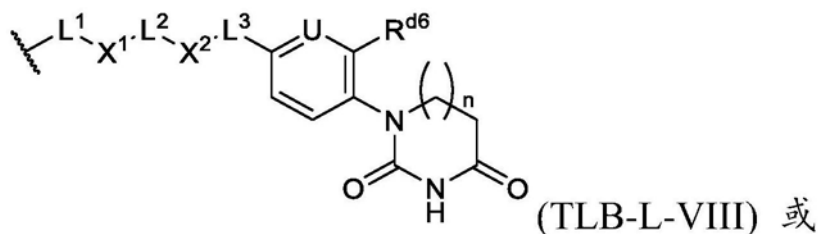
[0839] R^p 是 H 或 C_{1-6} 烷基；以及

[0840] n 是1或2。

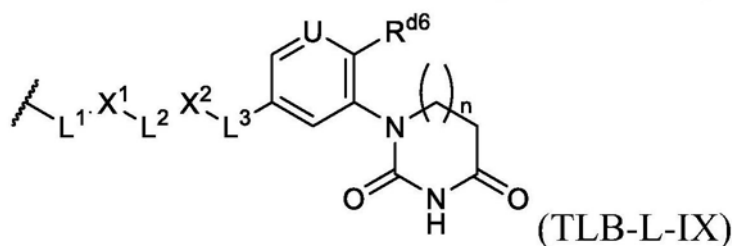
[0841] 在实施例中, n是1。在实施例中, n是2。在实施例中, R^{d3} 是 $-\text{CH}_2\text{OP}(O)(\text{OR}^p)_2$ 。在实施例中, R^{d3} 是H。在实施例中, L^3 选自由以下组成的组: 键、

[0842] $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(O)-$ 、 $-\text{S}(O)_2-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚炔基、和 C_{1-6} 杂亚烷基。在实施例中, X^1 和 X^2 之一不是键。在实施例中, X^1 和 X^2 之一是键并且另一个是碳环基或杂环基。在实施例中, X^1 和 X^2 之一是键并且另一个是杂环基。

[0843] 在实施例中, 靶向连接酶结合剂-接头具有式 (TLB-L-VIII或TLB-L-IX) :



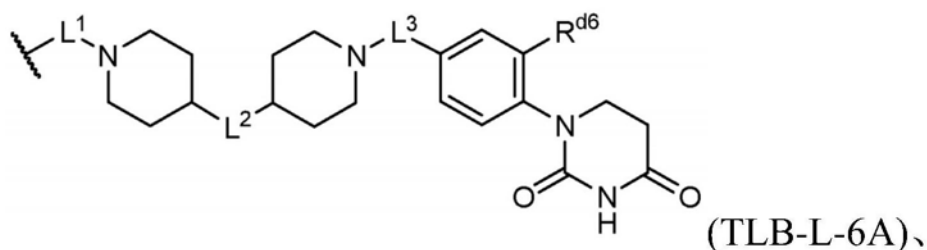
[0844]



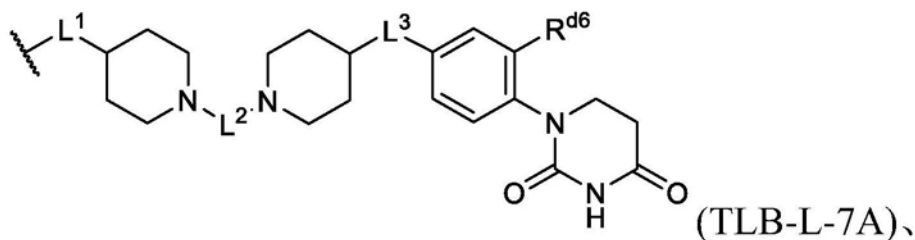
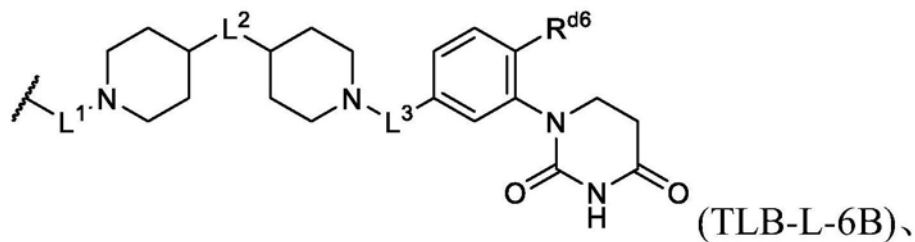
[0845] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中与所述靶向配体的附接点通过 L^1 。

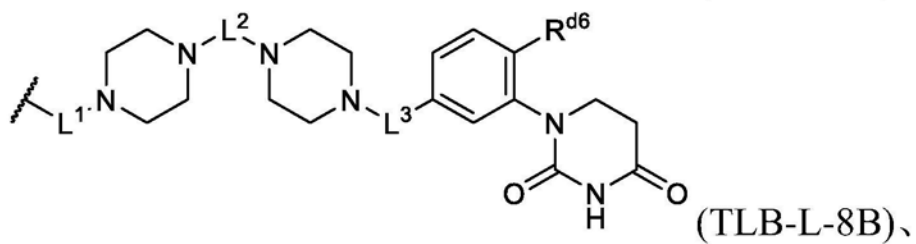
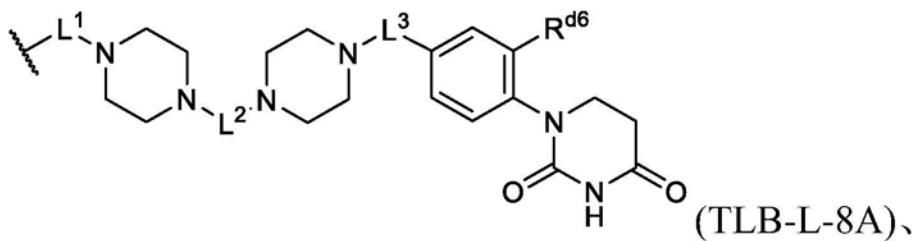
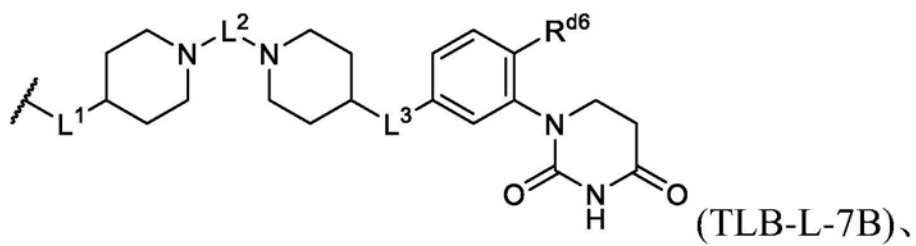
[0846] 在实施例中, n是1。在实施例中, n是2。

[0847] 在实施例中, 靶向连接酶结合剂-接头或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体具有选自以下的式:

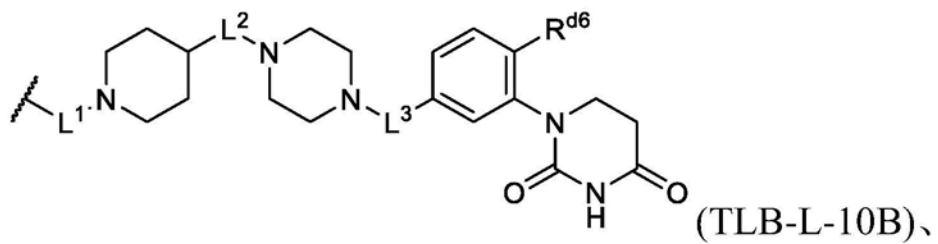
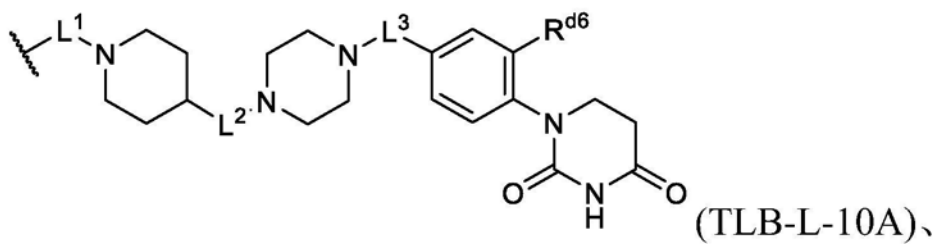
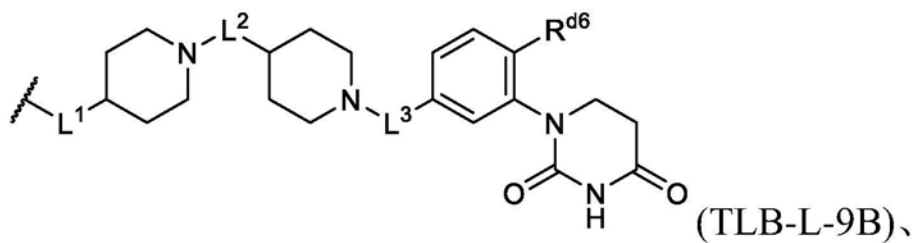
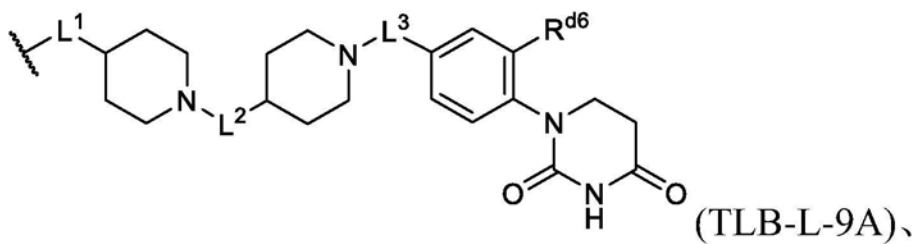


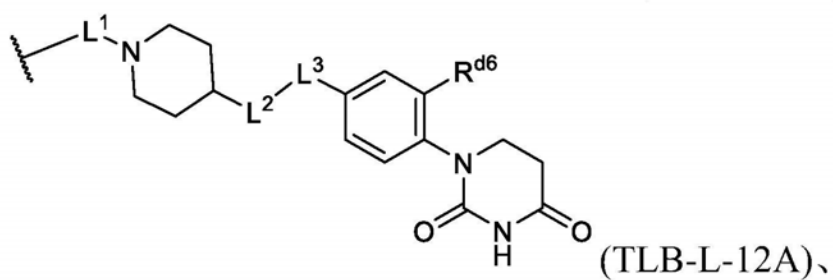
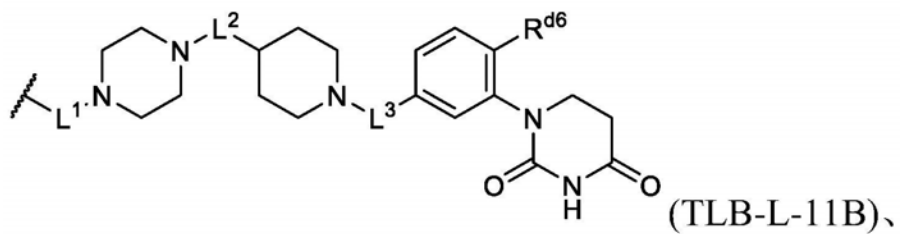
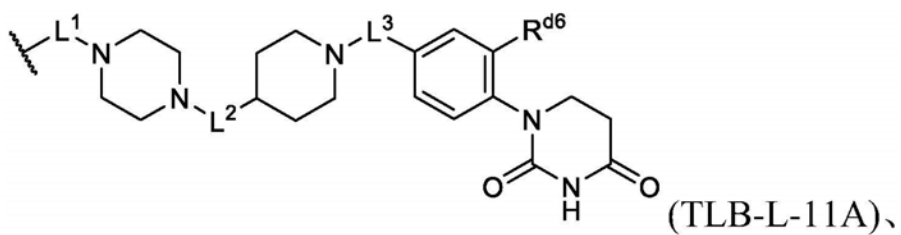
[0848]



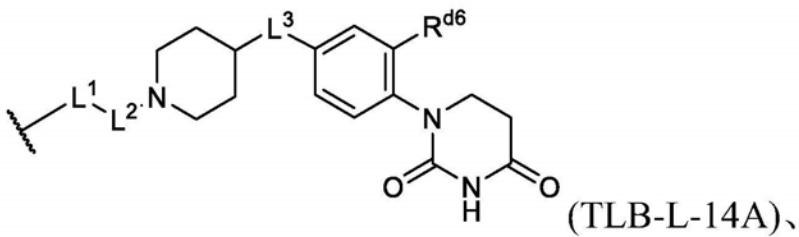
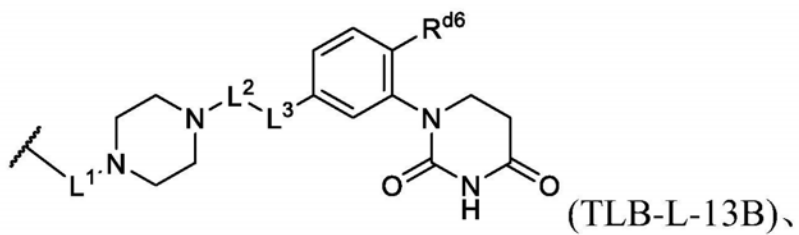
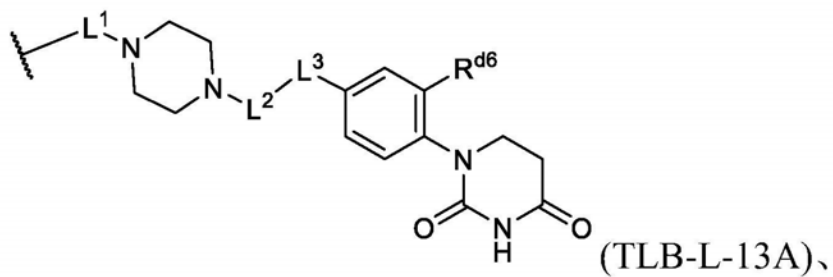
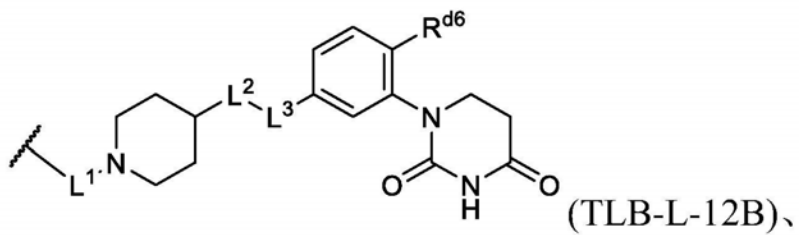


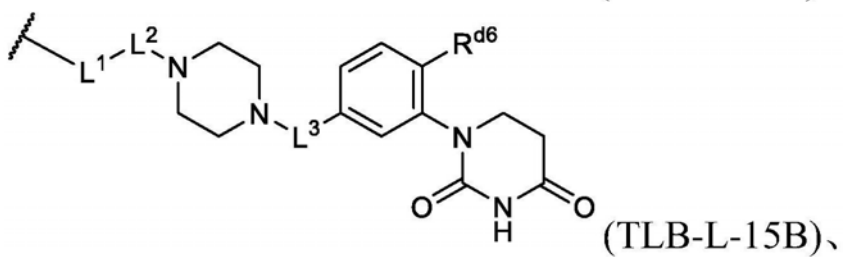
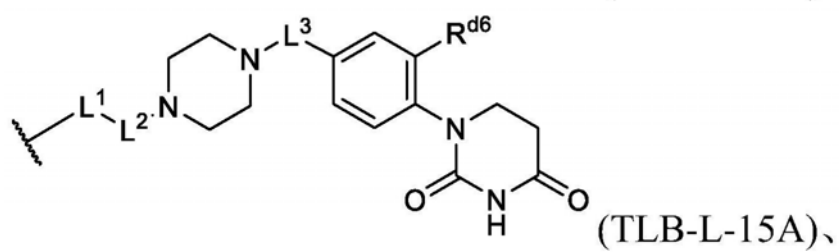
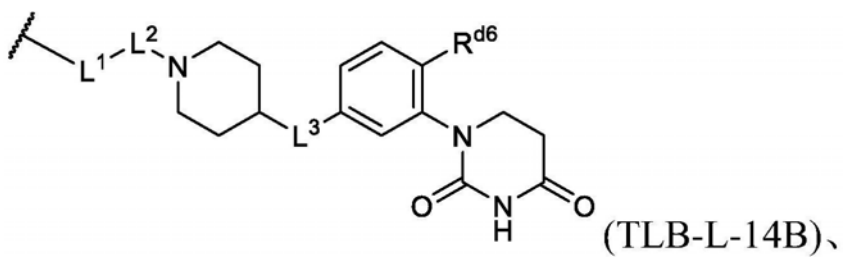
[0849]



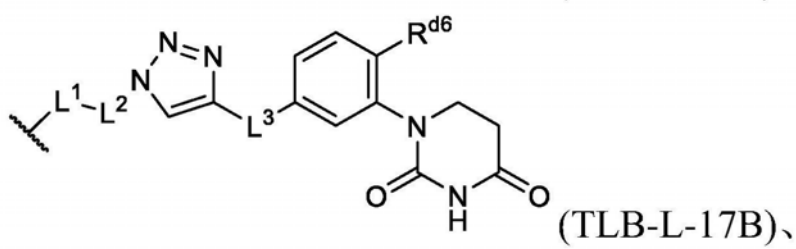
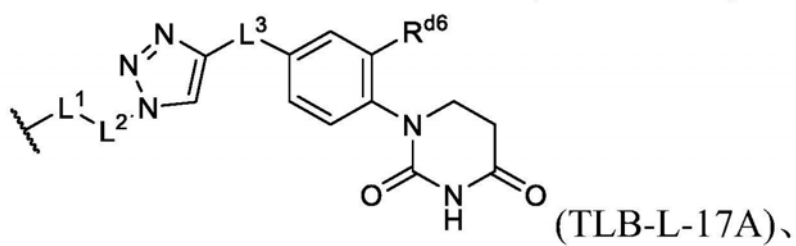
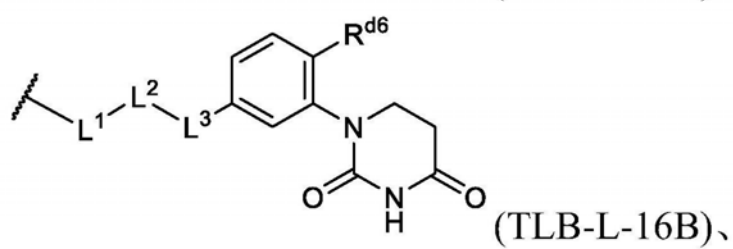
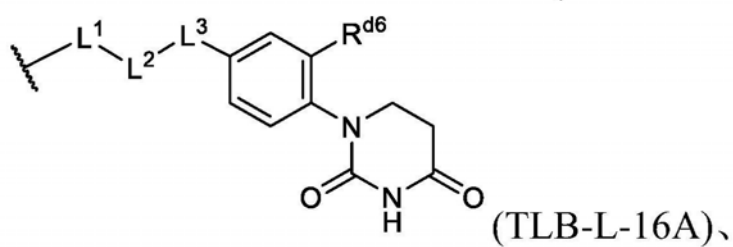


[0850]

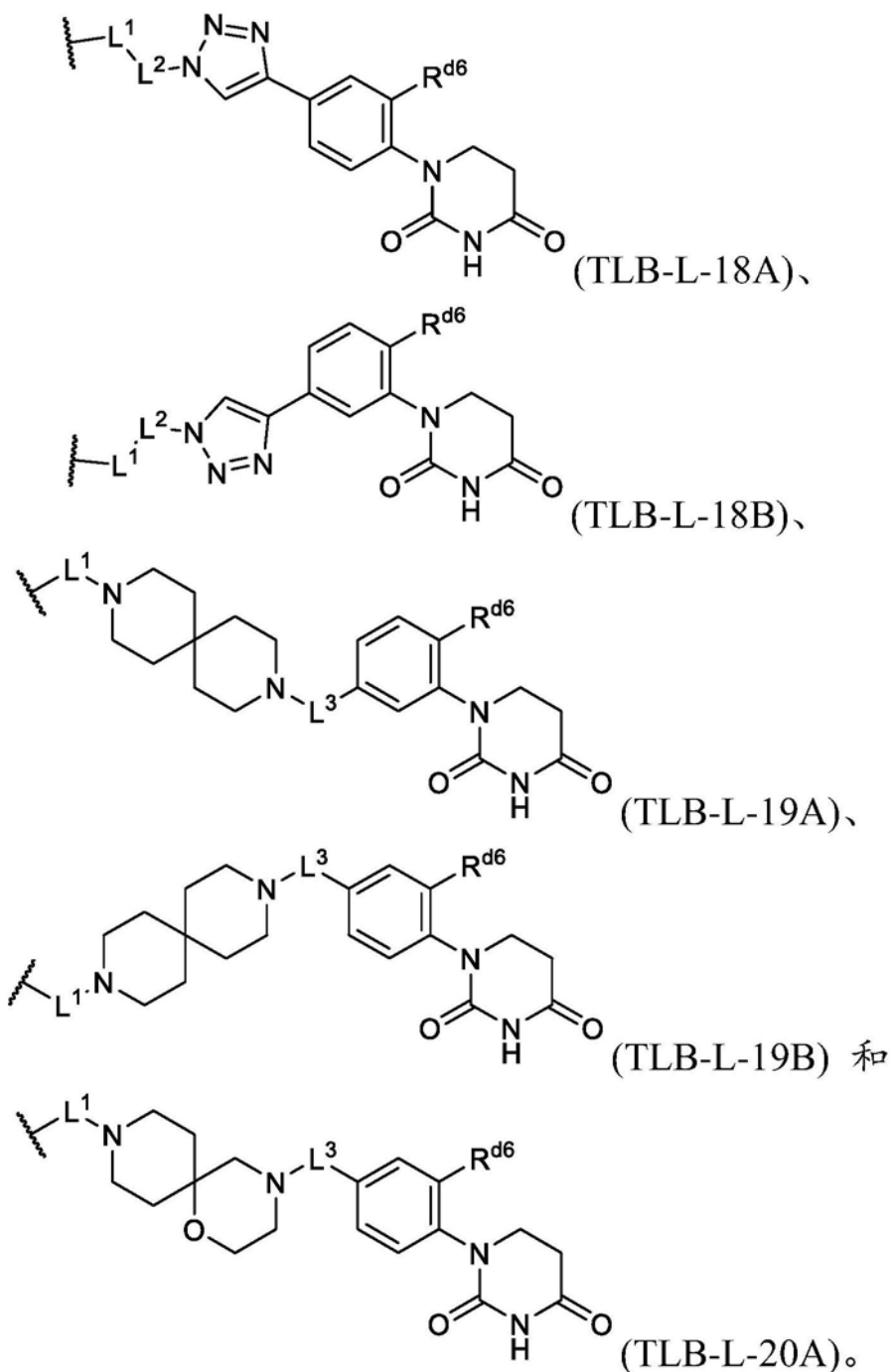




[0851]

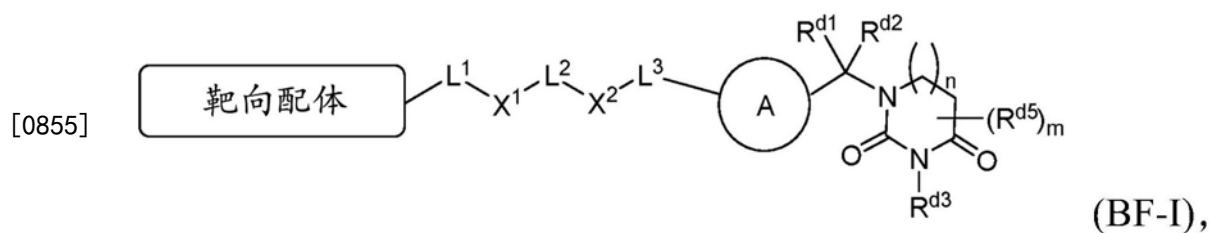


[0852]



[0853] 化合物式

[0854] 在另一方面,本披露提供了具有式 (BF-I) 的化合物:



[0856] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:

[0857] L^1 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O)和* C_{1-6} 杂亚烷基-C(O),其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

[0858] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[0859] L^2 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基;

[0860] *C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

[0861] X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基;

[0862] L^3 选自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基-O和*C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基,其中*表示 L^3 与式(BF-I)中 X^2 的附接点;

[0863] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

[0864] 环A是6元芳基、或5元或6元杂芳基,其中的每个被0-4次出现的 R^{d4} 取代;

[0865] R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基;

[0866] R^{d3} 选自由以下组成的组:H、-CH₂OC(O) R^p 、-CH₂OP(O)OH R^p 、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(R^p)₂;

[0867] 每个 R^{d4} 独立地选自由以下组成的组:H、氧代、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 杂烷基;

[0868] 每个 R^{d5} 独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基;

[0869] 或两个 R^{d5} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基;

[0870] 或两个 R^{d5} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基;

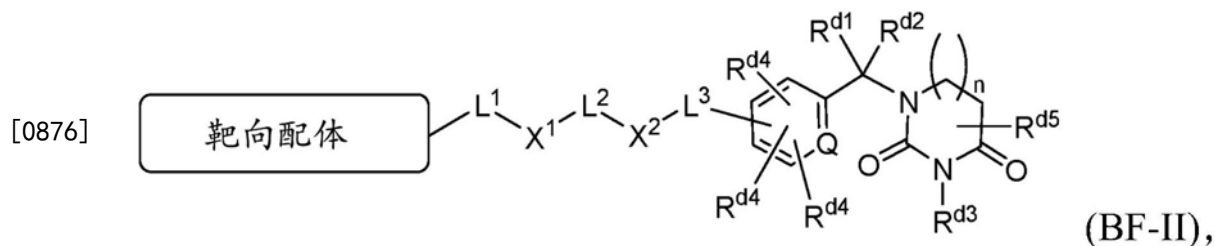
[0871] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;

[0872] m是1或2;以及

[0873] n是1或2,其中靶向配体是能够与靶蛋白结合的基团。

[0874] 在实施例中,环A选自由以下组成的组:苯基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、苯硫基、吡唑基、咪唑基和吡咯基。在实施例中,环A是5元杂芳基。在实施例中,环A是5元含氮杂芳基。在实施例中,环A是6元杂芳基。在实施例中,环A是6元含氮杂芳基。在实施例中,环A是吡啶基。在实施例中,n是1。在实施例中,n是2。在实施例中, R^{d3} 是-CH₂OP(O)(R^p)₂。在实施例中,n R^{d3} 是H。

[0875] 在另一方面,本披露提供了具有式(BF-II)的化合物:



[0877] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

[0878] L^1 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)-

C_{1-6} 亚烷基、*C(0)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(0)和* C_{1-6} 杂亚烷基-C(0),其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

[0879] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[0880] L^2 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(0)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和*C(0)NR'- C_{1-6} 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

[0881] X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基;

[0882] L^3 选自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(0)-、-S(O)₂-、-O-、*C(0)- C_{1-9} 亚烷基、*C(0)- C_{1-6} 亚烷基-O和*C(0)- C_{1-9} 杂亚烷基,其中*表示 L^3 与式(BF-II)中 X^2 的附接点;

[0883] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

[0884] Q是N或CR^{d4};

[0885] R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0886] R^{d3} 选自由以下组成的组:H、-CH₂OC(O)R^p、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂;

[0887] 每个 R^{d4} 独立地选自由以下组成的组:H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基烷基和 C_{1-6} 杂烷基;

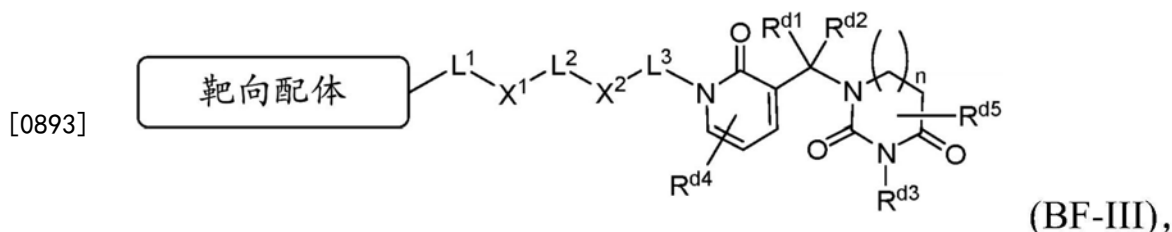
[0888] R^{d5} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0889] R^p是H或 C_{1-6} 烷基;以及

[0890] n是1或2,其中靶向配体是能够与靶蛋白结合的基团。

[0891] 在实施例中,n是1。在另一个方面中,n是2。在实施例中, R^{d3} 是-CH₂OP(O)(OR^p)₂。在实施例中, R^{d3} 是H。

[0892] 在另一方面,本披露提供了具有式(BF-III)的化合物:



[0894] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

[0895] L^1 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(0)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(0)- C_{1-6} 亚烷基、*C(0)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(0)和* C_{1-6} 杂亚烷基-C(0),其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

[0896] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[0897] L^2 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(0)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和*C(0)NR'- C_{1-6} 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

[0898] X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基;

[0899] L^3 选自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(0)-、-S(O)₂-、-O-、*C(0)- C_{1-9} 亚烷基、*C(0)- C_{1-6} 亚烷基-O和*C(0)- C_{1-9} 杂亚烷基,其中*表

示 L^3 与式(BF-III)中 X^2 的附接点;

[0900] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

[0901] R' 是氢或 C_{1-6} 烷基;

[0902] R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0903] R^{d3} 选自由以下组成的组: H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$;

[0904] R^{d4} 选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基烷基和 C_{1-6} 杂烷基;

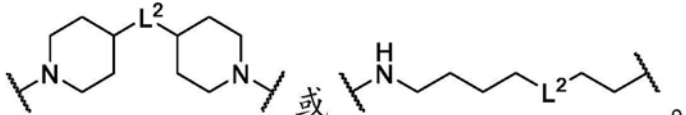
[0905] R^{d5} 选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[0906] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;以及

[0907] n 是1或2,其中靶向配体是能够与靶蛋白结合的基团。

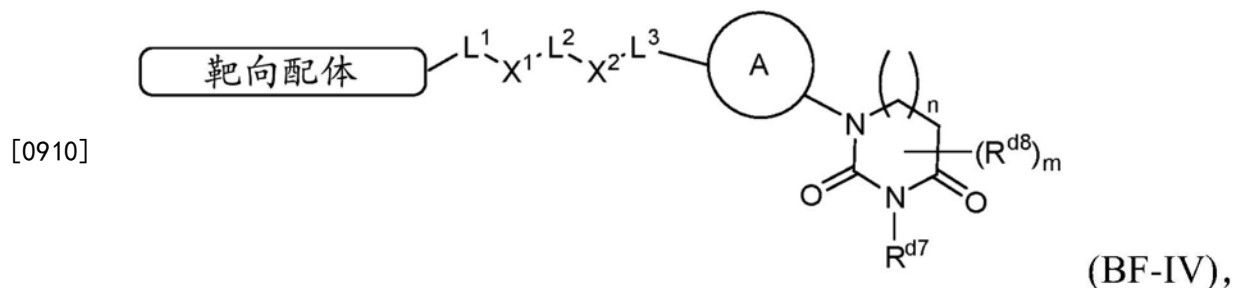
[0908] 在实施例中, n 是1。在实施例中, n 是2。在实施例中, R^{d3} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。在实施

例中, R^{d3} 是H。在实施例中, $-X^1-L^2-X^2-$ 是:



在实施例中, L^1 是-O-或 C_{1-6} 亚烷基。在实施例中, R^{d1} 和 R^{d2} 均为甲基。在实施例中, R^{d1} 和 R^{d2} 两者都是H。在另一个方面中, R^{d4} 是H或 C_{1-3} 烷基。在实施例中, R^{d5} 是H或 C_{1-3} 烷基。

[0909] 在另一方面,本披露提供了具有式(BF-IV)的化合物:



[0911] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

[0912] L^1 选自由以下组成的组: 键、-O-、-NR'、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O)和* C_{1-6} 杂亚烷基-C(O),其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

[0913] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组: 键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[0914] L^2 选自由以下组成的组: 键、-O-、-NR'、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基、和

[0915] *C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

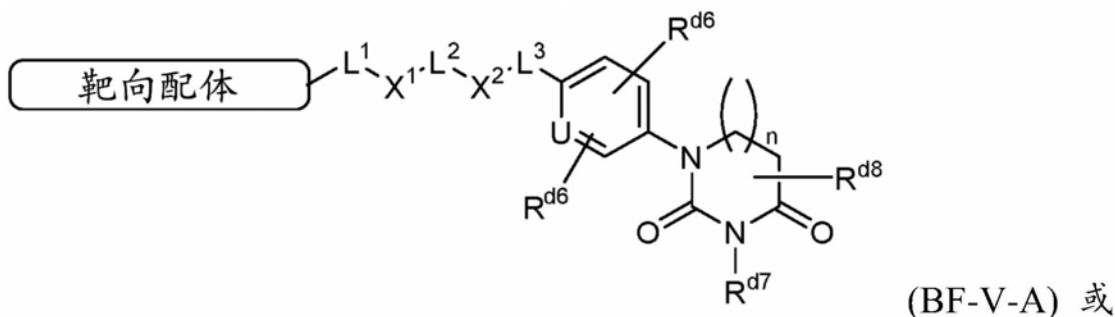
[0916] $X^1-L^2-X^2$ 形成螺杂环基;

[0917] L^3 选自由以下组成的组: 键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基-O和*C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基,其中*表示 L^3 与式(BF-IV)中的 X^2 的附接点;

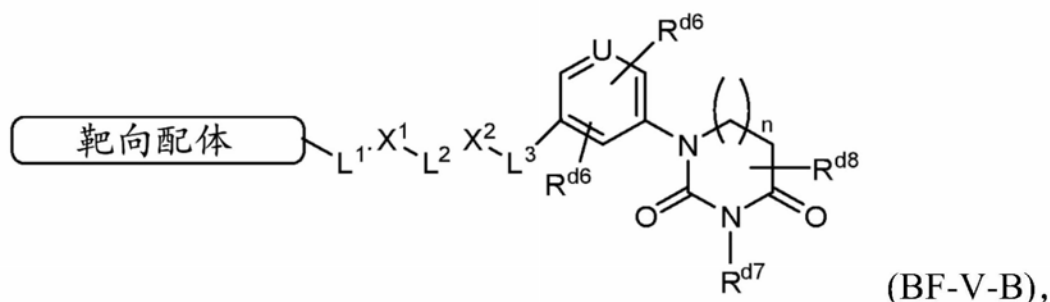
[0918] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 和 L^3 的不超过2个可以同时是键;

[0919] R' 是氢或 C_{1-6} 烷基;

- [0920] 环A是6元芳基或6元杂芳基,其中的每个独立地被0-4次出现的 R^{d6} 取代;
- [0921] 每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组:H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;
- [0922] R^{d7} 选自由以下组成的组:H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$;
- [0923] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;
- [0924] 每个 R^{d8} 独立地选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;
- [0925] 或两个 R^{d8} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基;
- [0926] 或两个 R^{d8} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基;
- [0927] m是1或2;以及
- [0928] n是1或2,其中靶向配体是能够与靶蛋白结合的基团。
- [0929] 在实施例中,化合物具有式 (BF-V-A) 或 (BF-V-B) :



[0930]



[0931] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:

[0932] L^1 选自由以下组成的组:键、 $-O-$ 、 $-NR'$ 、 $-C(O)-$ 、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 杂亚烷基、 $*C_{1-6}$ 亚烷基- $C(O)$ 和 $*C_{1-6}$ 杂亚烷基- $C(O)$,其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点;

[0933] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[0934] L^2 选自由以下组成的组:键、 $-O-$ 、 $-NR'$ 、 $-C(O)-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基、和

[0935] $*C(O)NR'-C_{1-6}$ 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

[0936] $X^1-L^2-X^2$ 形成螺杂环基;

[0937] L^3 选自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $*C(O)-C_{1-9}$ 亚烷基、 $*C(O)-C_{1-6}$ 亚烷基- O 和 $*C(O)-C_{1-9}$ 杂亚烷基,其中*表示 L^3 与式 (BF-V-A)或(BF-V-B) 中 X^2 的附接点;

[0938] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键；

[0939] R' 是氢或 C_{1-6} 烷基；

[0940] U 是 $-CR^{d6}$ 或 N ；

[0941] 每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组： H 、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

[0942] R^{d7} 选自由以下组成的组： H 、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)R^p$ 、

[0943] $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ ；

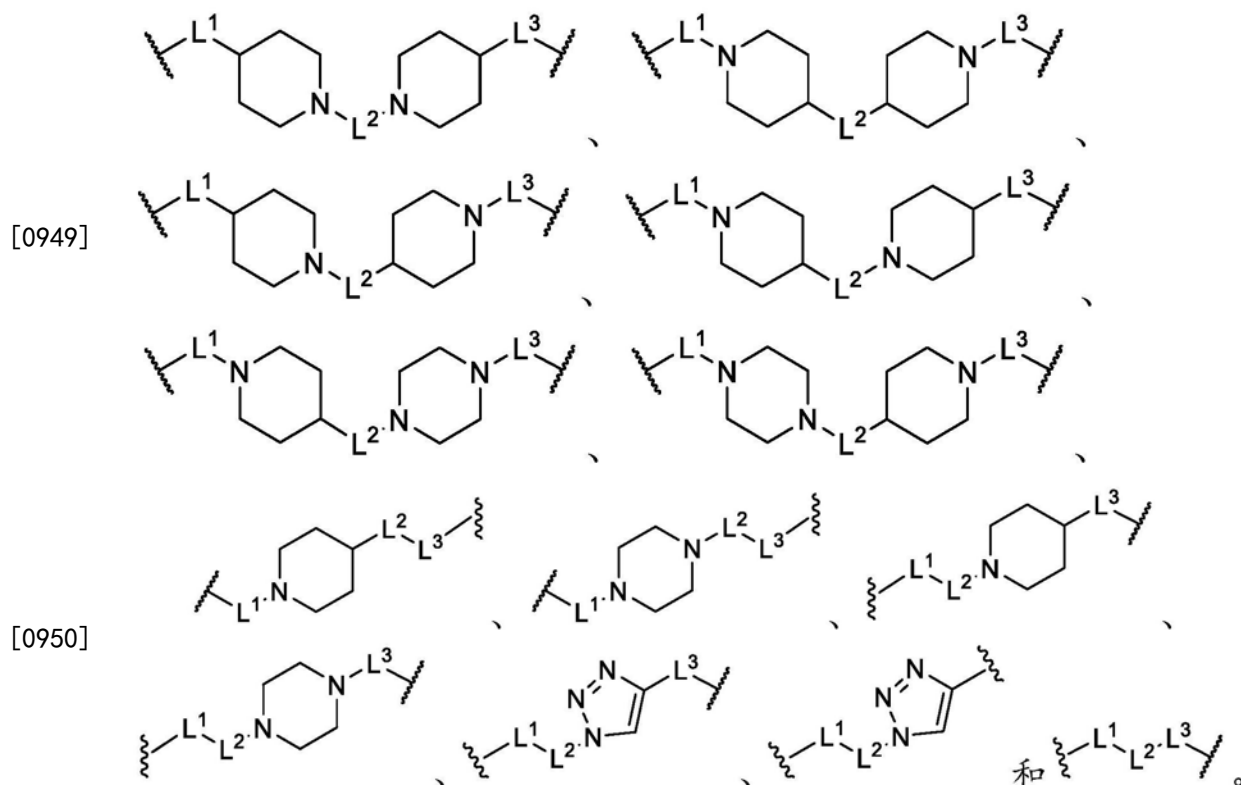
[0944] R^{d8} 选自由以下组成的组： H 、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

[0945] R^p 是 H 或 C_{1-6} 烷基；以及

[0946] n 是1或2，其中靶向配体是能够与靶蛋白结合的基团。

[0947] 在实施例中， n 是1。在另一个方面中， n 是2。在另一个方面中， R^{d7} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。在另一个方面中， R^{d7} 是 H 。在另一个方面中， U 是 $-CR^{d6}$ 。在另一个方面中， R^{d8} 是 H 。在另一个方面中， R^{d7} 和 R^{d8} 各自独立地是 H 。在另一个方面中， R^{d6} 是 H 。在另一个方面中， R^{d6} 选自由以下组成的组： H 、卤素、 C_{1-6} 烷基、和 C_{1-6} 烷氧基。在另一个方面中， R^{d6} 选自由以下组成的组： H 、卤素、 C_{1-6} 烷基、和 C_{1-6} 烷氧基；并且 R^{d7} 和 R^{d8} 各自是 H 。

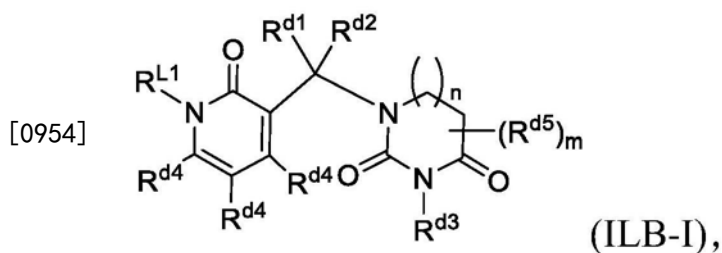
[0948] 在实施例中， $L^1-X^1-L^2-X^2-L^3$ 选自由以下组成的组：



[0951] 在实施例中， L^3 选自由以下组成的组：键、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚炔基、和 C_{1-6} 杂亚烷基。

[0952] 中间体

[0953] 另一个实施例是式(ILB-I)的化合物：



[0955] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[0956] R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

[0957] R^{d3} 选自由以下组成的组：H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ ；

[0958] 每个 R^{d4} 独立地选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷氧基烷基和 C_{1-6} 杂烷基；

[0959] 每个 R^{d5} 独立地选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基；

[0960] 或两个 R^{d5} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基；

[0961] 或两个 R^{d5} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基；

[0962] R^{L1} 选自由以下组成的组： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 C_{3-6} 杂烷基、 C_{2-6} 卤代烷基、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ 碳环基、 $-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 C_6 芳基和杂芳基，其中所述碳环基、杂环基、芳基和杂芳基被0-2次出现的-O-杂环基、-O-碳环基、-C(O)-杂环基、-C(O)-碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代；

[0963] R^c 是H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基；

[0964] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基；

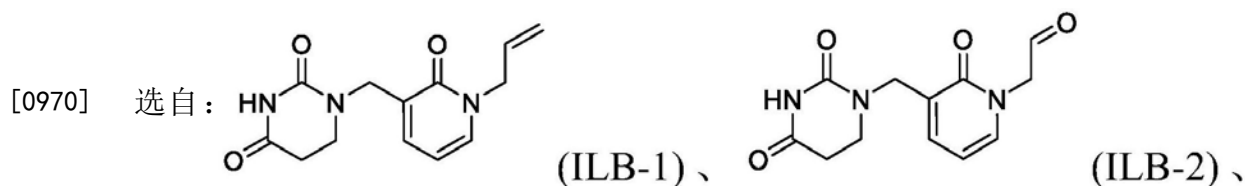
[0965] m是1或2；以及

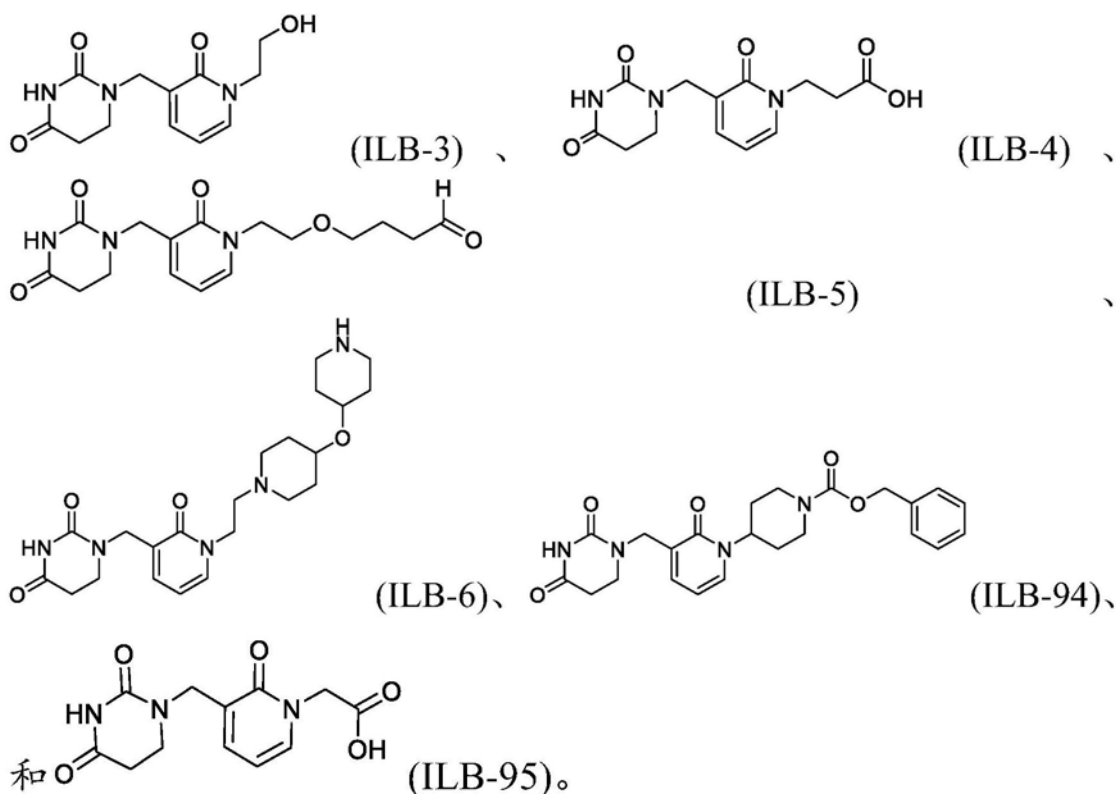
[0966] n是1或2。

[0967] 在实施例中，n是1。在实施例中，n是2。在实施例中， R^{d3} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。在实施例中， R^{d3} 是H。在实施例中， R^{d4} 是H。

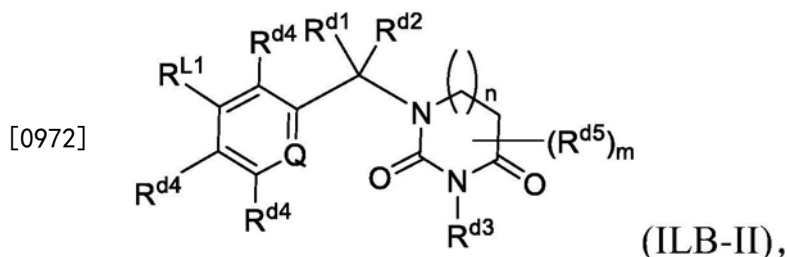
[0968] 在实施例中， R^{L1} 选自由以下组成的组： C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基，其中所述杂环基被0-2次出现的-O-杂环基取代。

[0969] 另一个实施例是选自以下的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体：





[0971] 另一个实施例是式 (ILB-II) 的化合物：



[0973] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[0974] Q是N或CR^{d4}；

[0975] R^{d1}和R^{d2}各自独立地选自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、和C₁₋₆杂烷基；

[0976] R^{d3}选自由以下组成的组：H、-CH₂(O)(CH₂)₂Si(CH₃)₃、-CH₂OC(O)R^p、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂和-CH₂OP(O)(OR^p)₂；

[0977] 每个R^{d4}独立地选自由以下组成的组：H、氧代、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基；C₁₋₆烷氧基烷基和C₁₋₆杂烷基；

[0978] 每个R^{d5}独立地选自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆杂烷基、和C₃₋₆环烷基；

[0979] 或两个R^{d5}与它们附接的碳原子一起形成环烷基；

[0980] 或两个R^{d5}附接至同一碳原子形成C₃₋₄螺环烷基；

[0981] R^{L1}选自由以下组成的组：C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆羟基烷基、-(CH₂)₂₋₆NHR^c、C₃₋₆杂烷基、C₂₋₆卤代烷基、-(CH₂)₀₋₃C(O)OH、

[0982] $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}_{3-7}$ 碳环基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ 杂环基、 C_6 芳基和杂芳基,其中所述碳环基、杂环基、芳基和杂芳基被0-2次出现的-0-杂环基、-0-碳环基、 $-\text{C}(\text{O})$ -杂环基、 $-\text{C}(\text{O})$ -碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代;

[0983] R^c 是H、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基;

[0984] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;

[0985] m 是1或2;以及

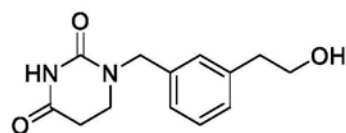
[0986] n 是1或2。

[0987] 在实施例中, n 是1。在实施例中, n 是2。在实施例中, R^{d3} 是 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^p)_2$ 。在实施例中, R^{d3} 是H。

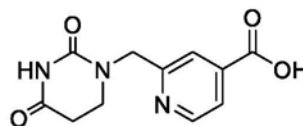
[0988] 在实施例中, Q 是N;并且 R^{L1} 是 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

[0989] 在实施例中, Q 是 CR^{d4} ;并且 R^{L1} 是 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、和 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{H}$ 。

[0990] 另一个实施例是选自以下的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体:

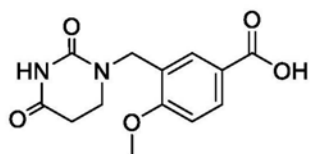


(ILB-7) 、

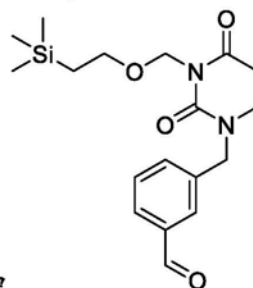


(ILB-8) 、

[0991]

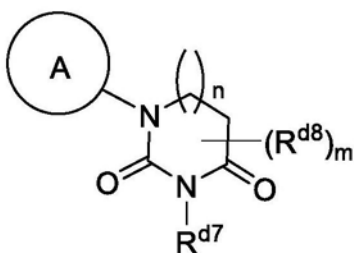


(ILB-9) 和



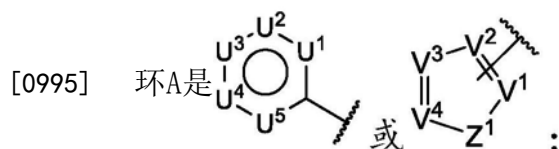
(ILB-10)。

[0992] 另一个实施例是式 (ILB-III) 的化合物:

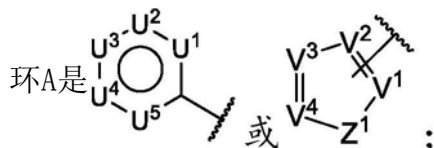


(ILB-III),

[0994] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,其中:



[0995]



[0996] —表示与 (ILB-III) 的基础分子的附接点;

[0997] U^1 、 U^2 、 U^3 、 U^4 和 U^5 各自独立地是N或 CR^{d6} 或 CR^{L2} ,其中 U^1 、 U^2 、 U^3 、 U^4 和 U^5 中不超过三个可以是N并且其中 U^1 、 U^2 、 U^3 、 U^4 和 U^5 之一是 CR^{L2} 并且其余是 CR^{d6} ;

[0998] Z^1 选自自由以下组成的组:O、S、 NR^{d6a} ;或 NR^{L2a}

[0999] V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 各自独立地是N或C,其中 V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 中不超过两个可以是N并且其中 Z^1 、 V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 之一被 R^{L2} 取代, V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 之一是与(ILB-III)的基础分子的附接点并且其余被 R^{d6} 取代;

[1000] 每个 R^{d6} 独立地选自自由以下组成的组:H、羟基、氧代、聚乙二醇(PEG)、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基和 $-\text{OC}_{1-7}$ 杂烷基;

[1001] 每个 R^{d6a} 独立地选自自由以下组成的组:H、聚乙二醇(PEG)、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 卤代烷基、和 C_{2-6} 杂烷基;

[1002] R^{d7} 是H、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{p}}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})\text{OHOR}^{\text{p}}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{\text{p}})_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{p}})_2$;

[1003] 每个 R^{d8} 独立地选自自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[1004] 或两个 R^{d8} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基;

[1005] 或两个 R^{d8} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基;

[1006] R^{L2} 选自自由以下组成的组:H、羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NHR}^{\text{c}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NHR}^{\text{c}}$ 、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NHR}^{\text{c}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{c}}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})$ -杂环基、 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-杂环基、和杂芳基,其中所述炔基、杂环基、杂烷基、碳环基和杂芳基被0-2次出现的卤素、羟基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NHR}^{\text{c}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{N}(\text{R}^{\text{c}})_2$ 、杂环基、 $-\text{O}$ -杂环基、 $-\text{O}$ -碳环基、 $-\text{C}(\text{O})$ -杂环基、 $-\text{C}(\text{O})$ -碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代;

[1007] R^{L2a} 选自自由以下组成的组:H、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NHR}^{\text{c}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 C_{2-8} 杂烷基、 C_{2-6} 卤代烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-\text{C}_{3-6}$ 炔基-杂环基、和杂芳基,其中所述炔基、杂环基、杂烷基、碳环基和杂芳基被0-2次出现的卤素、羟基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-6}\text{NHR}^{\text{c}}$ 、杂环基、 $-\text{O}$ -杂环基、 $-\text{O}$ -碳环基、 $-\text{C}(\text{O})$ -杂环基、 $-\text{C}(\text{O})$ -碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代;

[1008] R^{c} 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基;

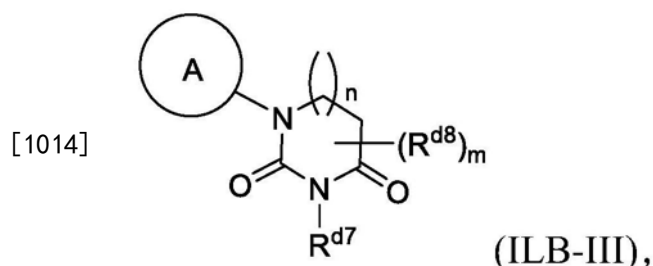
[1009] R^{d} 是H或 C_{1-4} 烷基;或者 R^{c} 和 R^{d} 与它们附接的氮原子一起形成被0-2次出现的 $-\text{O}$ -杂环基取代的杂环基,

[1010] R^{p} 是H或 C_{1-6} 烷基;

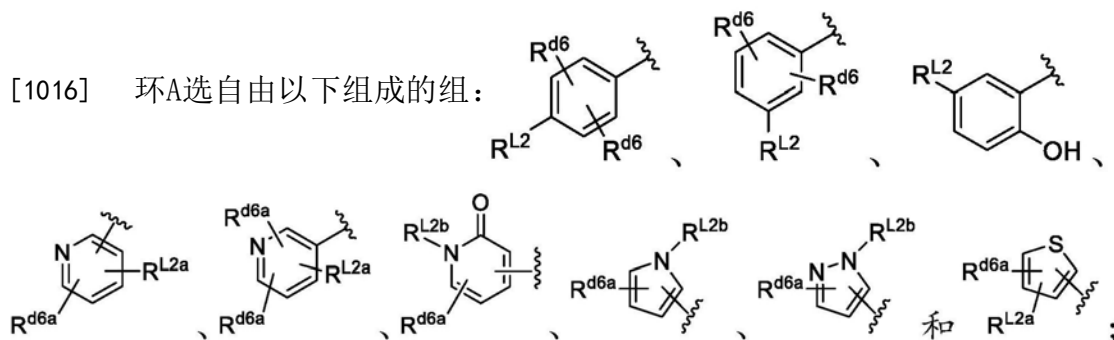
[1011] m是1或2;以及

[1012] n是1或2。

[1013] 另一个实施例是式(ILB-III)的化合物:



[1015] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：



[1017] —表示与 (ILB-III) 的基础分子的附接点；

[1018] 每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组：H、氧代、聚乙二醇 (PEG)、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基和 $-OC_{1-7}$ 杂烷基；

[1019] 每个 R^{d6a} 独立地选自由以下组成的组：H、羟基、氧代、聚乙二醇 (PEG)、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基和 $-OC_{1-7}$ 杂烷基；

[1020] R^{d7} 是H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)OR^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ ；

[1021] 每个 R^{d8} 独立地选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

[1022] 或两个 R^{d8} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基；

[1023] 或两个 R^{d8} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基；

[1024] R^{L2} 选自由以下组成的组：羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{2-6}NR^cR^d$ 、 $-O-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 C_{4-8} 杂烷基、 C_{2-6} 卤代烷基、 $-SO_2-NH-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR^c$ 、 $-O-C_{2-6}$ 烯基、 $-O-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-O-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-C(O)-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(CH_2)_{0-3}C(O)-$ 杂环基、 $-C_{2-6}$ 炔基-杂环基、和杂芳基，其中所述炔基、杂环基、杂烷基、碳环基和杂芳基被0-2次出现的卤素、羟基、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{2-6}N(R^c)_2$ 、杂环基、杂芳基、 $-O-$ 杂环基、 $-O-$ 碳环基、 $-C(O)-$ 杂环基、 $-C(O)-$ 碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代，其中所述杂环基和杂芳基被0-2次出现的卤素取代；

[1025] R^{L2a} 选自由以下组成的组：H、羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{2-6}NR^cR^d$ 、 $-O-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-SO_2-NH-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR^c$ 、 $-O-C_{2-6}$ 烯基、 $-O-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-O-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-C(O)-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(CH_2)_{0-3}C(O)-$ 杂环基、 $-C_{2-6}$ 炔基-杂环基、和杂芳基，其中所述炔基、杂环基、杂烷基、碳环基和杂芳基被0-2次出现的卤素、羟基、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{2-6}N(R^c)_2$ 、杂环基、 $-O-$ 杂环基、 $-O-$ 碳环基、 $-C(O)-$ 杂环基、 $-C(O)-$ 碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代，其中所述杂环基被0-2次出现的卤素取代；

[1026] R^{L2b} 选自由以下组成的组：H、聚乙二醇 (PEG)、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{2-6}NR^cR^d$ 、 C_{2-8} 杂烷基、 C_{2-6} 卤代烷基、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-C(O)-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-C_{3-6}$ 炔基-杂环基、和杂芳基，其中所述炔基、杂环基、杂烷基、碳环基和杂芳基被0-2次出现的卤素、羟基、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)$

H、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、杂环基、-O-杂环基、-O-碳环基、-C(O)-杂环基、-C(O)-碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代；

[1027] R^c 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和-C(O)OC $_{1-6}$ 烷基；

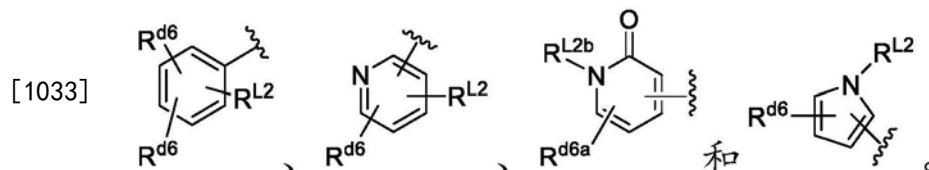
[1028] R^d 是H或 C_{1-4} 烷基；或者 R^c 和 R^d 与它们附接的氮原子一起形成被0-2次出现的-O-杂环基取代的杂环基，

[1029] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基；

[1030] m是1或2；以及

[1031] n是1或2。

[1032] 在实施例中，环A选自由以下组成的组：



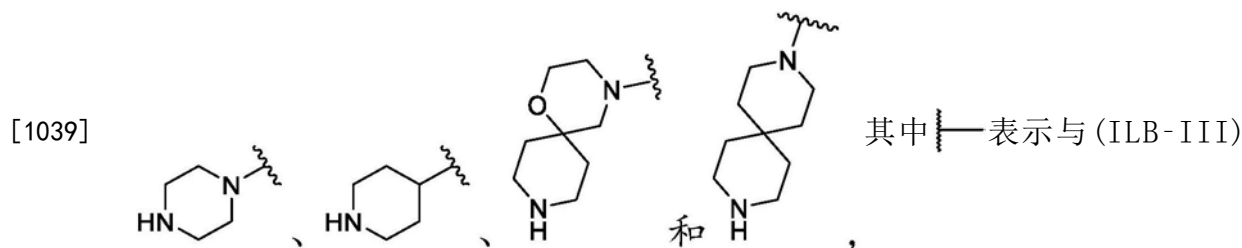
[1034] 在实施例中，n是1。在实施例中，n是2。在实施例中， R^{d7} 是 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ 。在实施例中， R^{d7} 是H。

[1035] 在实施例中，每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组：H、聚乙二醇(PEG)、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。

[1036] 在实施例中，每个 R^{d6a} 独立地是卤素。

[1037] 在实施例中， R^{L2} 选自由以下组成的组：羟基、 C_{2-6} 炔基、 $-O-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 C_{4-8} 杂烷基、 $-SO_2-NH-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-O-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-O-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-C(O)-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(CH_2)_{0-3}C(O)-$ 杂环基、 $-C_{2-6}$ 炔基-杂环基、和杂芳基，其中所述炔基、杂环基、杂烷基、和杂芳基被0-2次出现的卤素、羟基、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、杂环基、杂芳基、-C(O)-杂环基取代，其中所述杂环基和杂芳基被0-2次出现的卤素取代。

[1038] 在实施例中，杂环基选自由以下组成的组：



的基础分子的附接点。

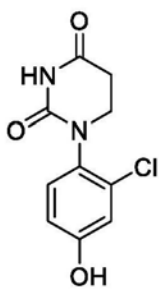
[1040] 在实施例中， R^{L2a} 是H。

[1041] 在实施例中， R^c 是H或-C(O)OC $_{1-6}$ 烷基。

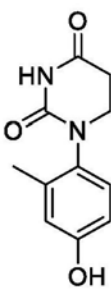
[1042] 在实施例中， R^d 是H或 C_{1-4} 烷基。

[1043] 另一个实施例是选自以下的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体：

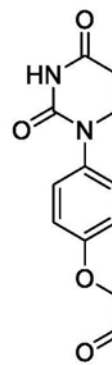
[1044]



(ILB-12) 、

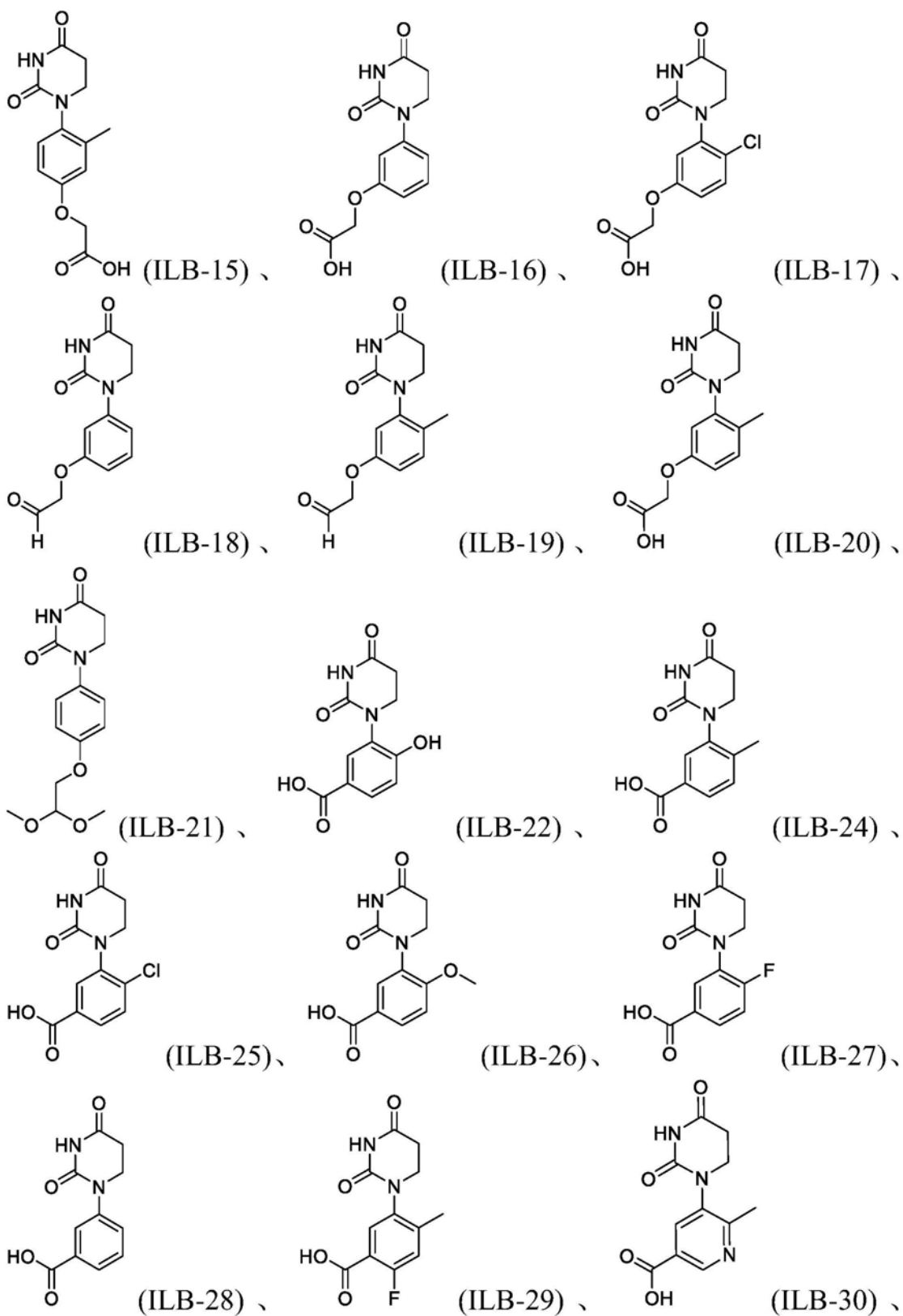


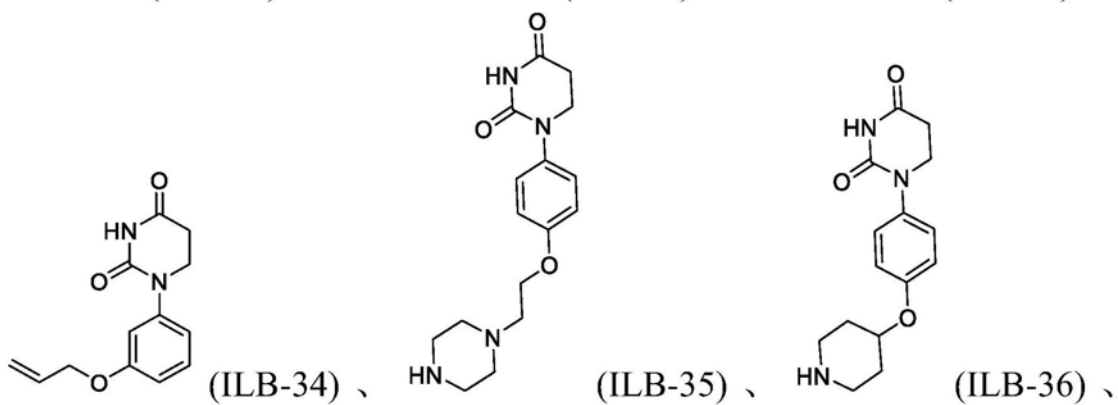
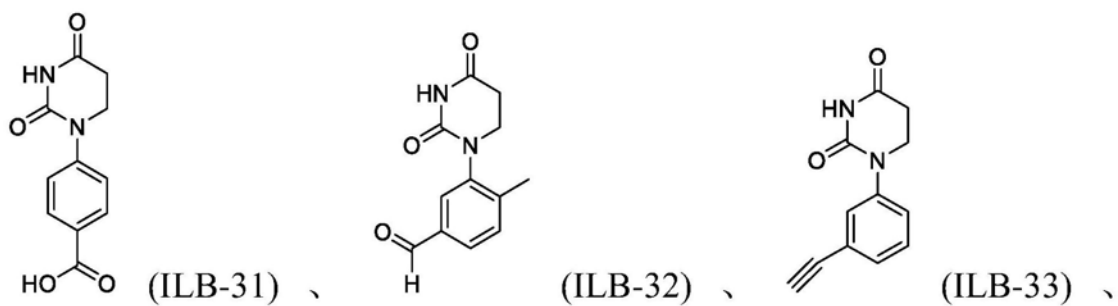
(ILB-13) 、



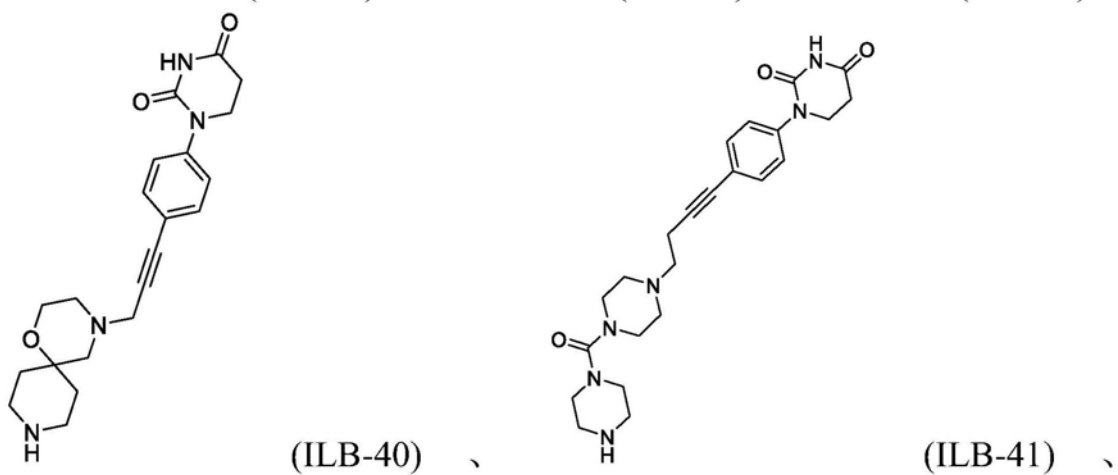
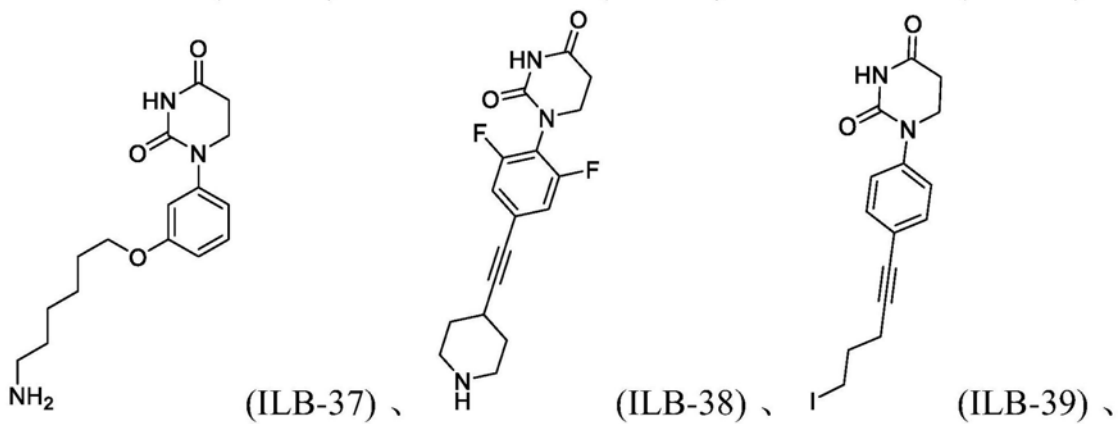
(ILB-14) 、

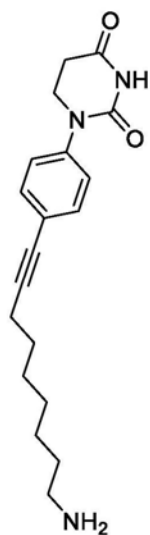
[1045]



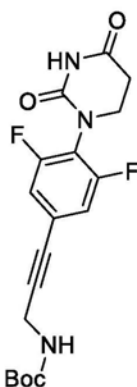


[1046]

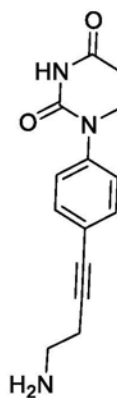




(ILB-42) 、

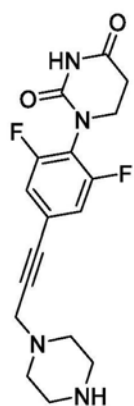


(ILB-43) 、

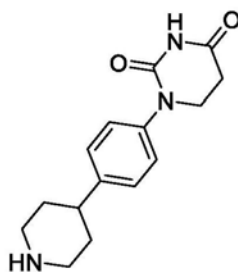


(ILB-44) 、

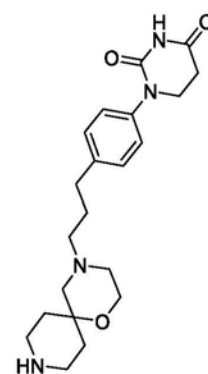
[1047]



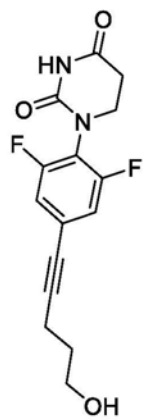
(ILB-45) 、



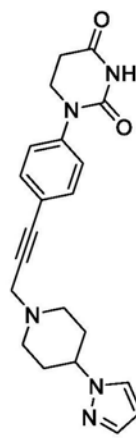
(ILB-46) 、



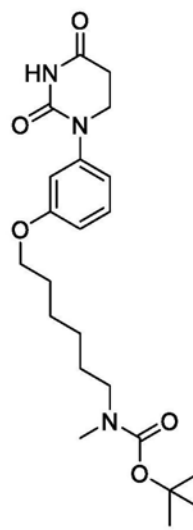
(ILB-47) 、



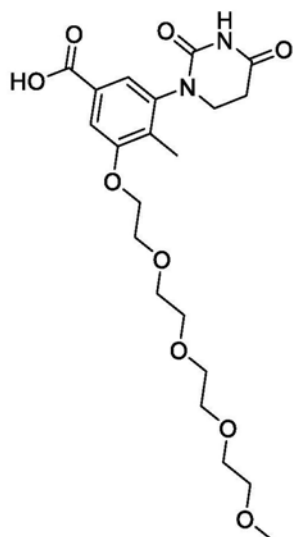
(ILB-48) 、



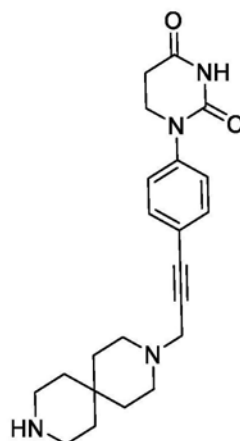
(ILB-49) 、



(ILB-50) 、

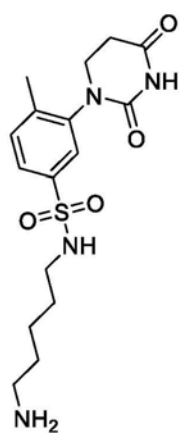


(ILB-51) 、

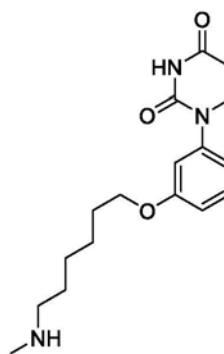


(ILB-52) 、

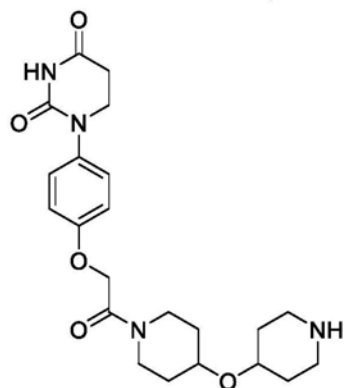
[1048]



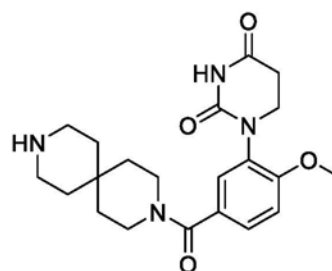
(ILB-53) 、



(ILB-54) 、

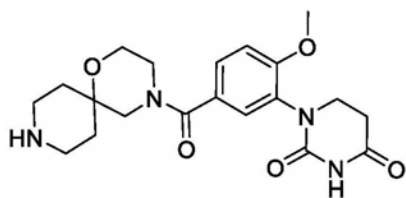


(ILB-55) 、

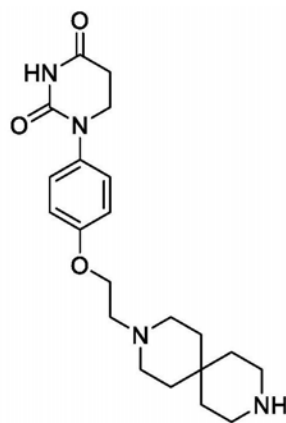


(ILB-56) 、

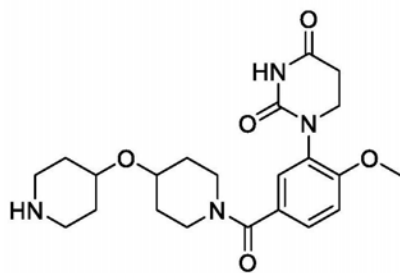
[1049]



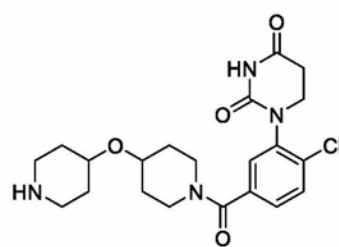
(ILB-57) 、



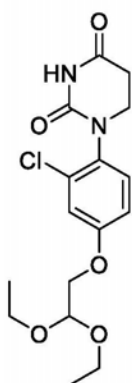
(ILB-58) 、



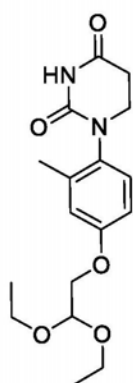
(ILB-59) 、



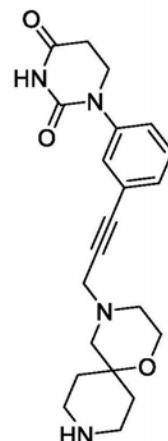
(ILB-60) 、



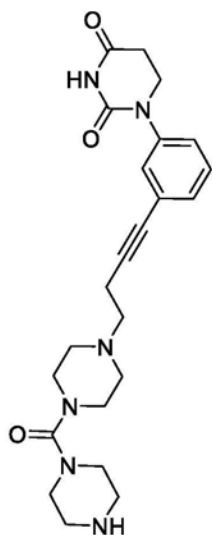
(ILB-61) 、



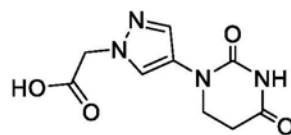
(ILB-62) 、



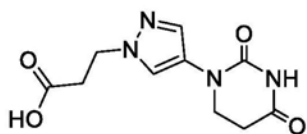
(ILB-63) 、



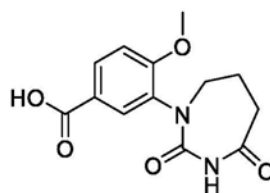
(ILB-64) 、



(ILB-65) 、

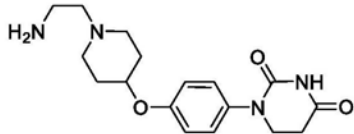


(ILB-66) 、

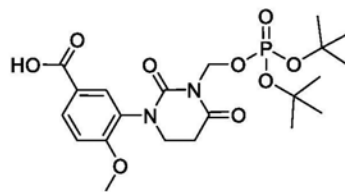


(ILB-67) 、

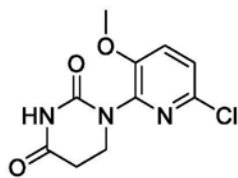
[1050]



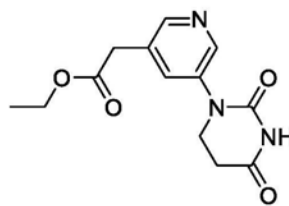
(ILB-68) 、



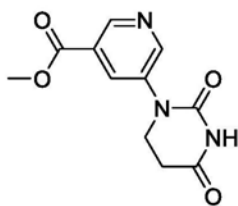
(ILB-69) 、



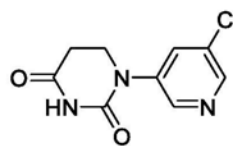
(ILB-70) 、



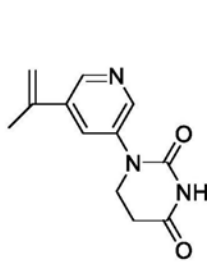
(ILB-71) 、



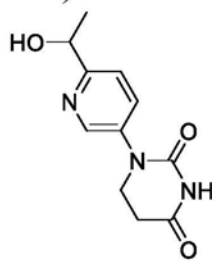
(ILB-72) 、



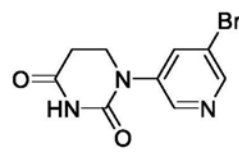
(ILB-73) 、



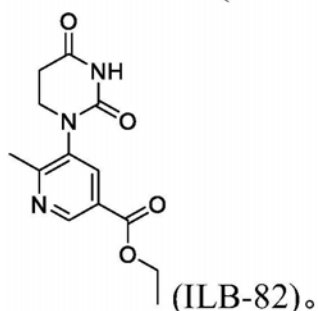
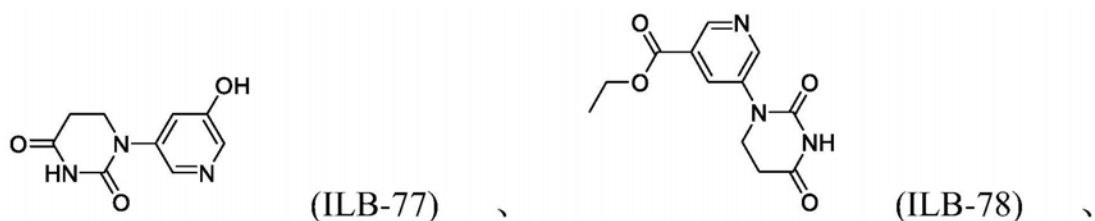
(ILB-74)、



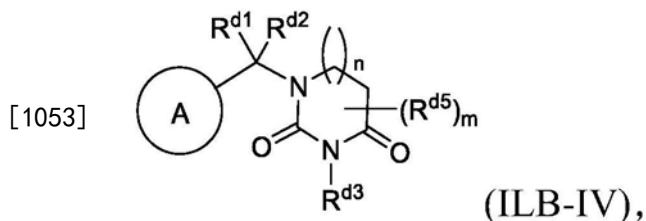
(ILB-75)、



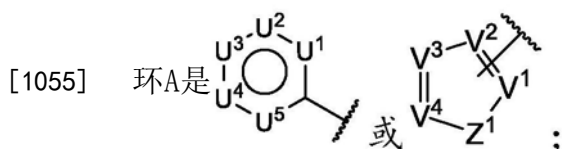
(ILB-76)、



[1052] 另一个实施例是式 (ILB-IV) 的化合物：



[1054] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：



[1056] 表示与 (ILB-IV) 的基础分子的附接点；

[1057] U^1 、 U^2 、 U^3 、 U^4 和 U^5 各自独立地是N或 CR^{d4} 或 CR^{L2} ，其中 U^1 、 U^2 、 U^3 、 U^4 和 U^5 中不超过三个可以是N并且其中 U^1 、 U^2 、 U^3 、 U^4 和 U^5 之一是 CR^{L2} 并且其余是 CR^{d4} ；

[1058] Z^1 选自由以下组成的组：O、S、 NR^{d4a} ；或 NR^{L2a}

[1059] V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 各自独立地是N或C，其中 V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 中不超过两个可以是N并且其中 Z^1 、 V^1 、 V^2 、 V^3 和 V^4 之一被 R^{L2} 取代，并且其余被 R^{d4} 取代；

[1060] R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基；

[1061] R^{d3} 是H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)OR^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ ；

[1062] 每个 R^{d4} 独立地选自由以下组成的组: H、羟基、氧代、聚乙二醇(PEG)、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基和 $-OC_{1-7}$ 杂烷基;

[1063] 每个 R^{d4a} 独立地选自由以下组成的组: H、聚乙二醇(PEG)、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 卤代烷基、和 C_{2-6} 杂烷基;

[1064] 每个 R^{d5} 独立地选自由以下组成的组: H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[1065] 或两个 R^{d8} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基;

[1066] 或两个 R^{d8} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基;

[1067] R^{L2} 选自由以下组成的组: 羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{2-6}NR^cR^d$ 、 $-O-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 C_{4-8} 杂烷基、 C_{2-6} 卤代烷基、 $-SO_2-NH-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR^c$ 、 $-O-C_{2-6}$ 烯基、 $-O-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-O-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-C(O)-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(CH_2)_{0-3}C(O)-$ 杂环基、 $-C_{2-6}$ 炔基-杂环基、和杂芳基, 其中所述炔基、杂环基、杂烷基、碳环基和杂芳基被0-2次出现的卤素、羟基、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{2-6}N(R^c)_2$ 、杂环基、杂芳基、 $-O-$ 杂环基、 $-O-$ 碳环基、 $-C(O)-$ 杂环基、 $-C(O)-$ 碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代, 其中所述杂环基和杂芳基被0-2次出现的卤素取代;

[1068] R^{L2a} 选自由以下组成的组: H、羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{2-6}NR^cR^d$ 、 $-O-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 C_{1-8} 杂烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-SO_2-NH-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR^c$ 、 $-O-C_{2-6}$ 烯基、 $-O-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-O-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-C(O)-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(CH_2)_{0-3}C(O)-$ 杂环基、 $-C_{2-6}$ 炔基-杂环基、和杂芳基, 其中所述炔基、杂环基、杂烷基、碳环基和杂芳基被0-2次出现的卤素、羟基、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{2-6}N(R^c)_2$ 、杂环基、 $-O-$ 杂环基、 $-O-$ 碳环基、 $-C(O)-$ 杂环基、 $-C(O)-$ 碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代, 其中所述杂环基被0-2次出现的卤素取代;

[1069] R^c 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基;

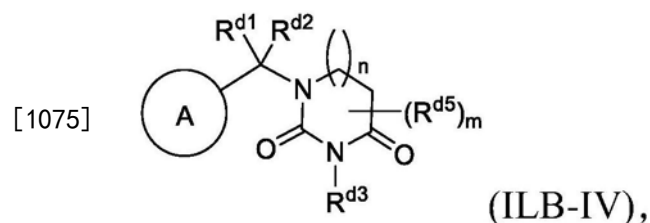
[1070] R^d 是H或 C_{1-4} 烷基; 或者 R^c 和 R^d 与它们附接的氮原子一起形成被0-2次出现的 $-O-$ 杂环基取代的杂环基,

[1071] R^p 是H或 C_{1-6} 烷基;

[1072] m是1或2; 以及

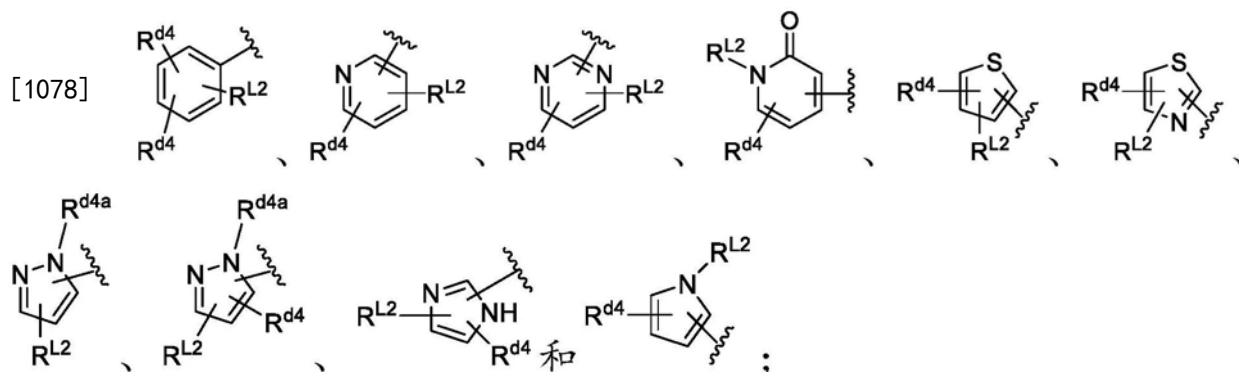
[1073] n是1或2。

[1074] 另一个实施例是式(ILB-IV)的化合物:



[1076] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 其中:

[1077] 环A选自由以下组成的组:



[1079] —表示与 (ILB-IV) 的基础分子的附接点；

[1080] R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{3-6} 环烷基；

[1081] R^{d3} 是 H、 $-CH_2OC(O)R^p$ 、 $-CH_2OP(O)(OH)OR^p$ 、 $-CH_2OP(O)(R^p)_2$ 和 $-CH_2OP(O)(OR^p)_2$ ；

[1082] R^{d4} 选自由以下组成的组：H、羟基、氧代、聚乙二醇 (PEG)、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 杂烷基和 $-OC_{1-7}$ 杂烷基；

[1083] 每个 R^{d4a} 独立地选自由以下组成的组：H、聚乙二醇 (PEG)、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-6} 卤代烷基、和 C_{2-6} 杂烷基；

[1084] 每个 R^{d5} 独立地选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

[1085] 或两个 R^{d8} 与它们附接的碳原子一起形成环烷基；

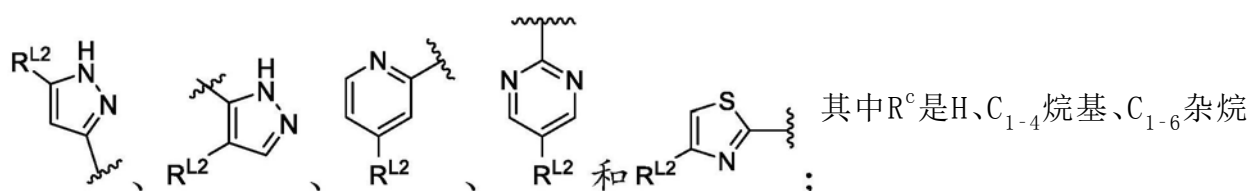
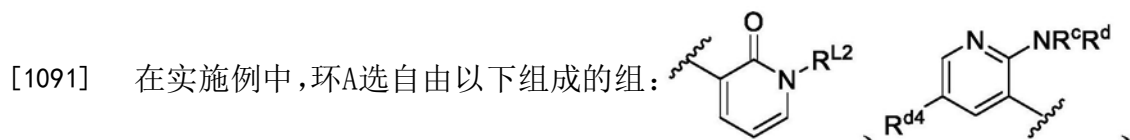
[1086] 或两个 R^{d8} 附接至同一碳原子形成 C_{3-4} 螺环烷基；

[1087] R^{L2} 选自由以下组成的组：羟基、卤素、 C_{2-6} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基烷基、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{0-6}NR^cR^d$ 、 $-O-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 C_{3-8} 杂烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-SO_2-NH-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH$ 、 $-O-(CH_2)_{1-3}C(O)H$ 、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)H$ 、 $-O-(CH_2)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C_{3-7}$ 碳环基、 $-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-C(O)-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-O-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基、 $-C_{2-6}$ 炔基-杂环基、 $-C_{2-6}$ 炔基-杂环基-杂芳基、 C_6 芳基和杂芳基，其中所述炔基、烷氧基、杂环基、杂烷基、碳环基、芳基和杂芳基被 0-2 次出现的卤素、羟基、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)H$ 、 $-C(O)O-$ 苄基、 $-(CH_2)_{2-6}NHR^c$ 、杂环基、 $-O-$ 杂环基、 $-O-$ 碳环基、 $-C(O)-$ 杂环基、 $-C(O)-$ 碳环基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 杂烷基、和 C_{1-6} 卤代烷基取代；

[1088] R^p 是 H 或 C_{1-6} 烷基；

[1089] m 是 1 或 2；以及

[1090] n 是 1 或 2。



2次出现的-O-杂环基取代的杂环基。

[1092] 在实施例中, R^{d4} 是H或卤素。

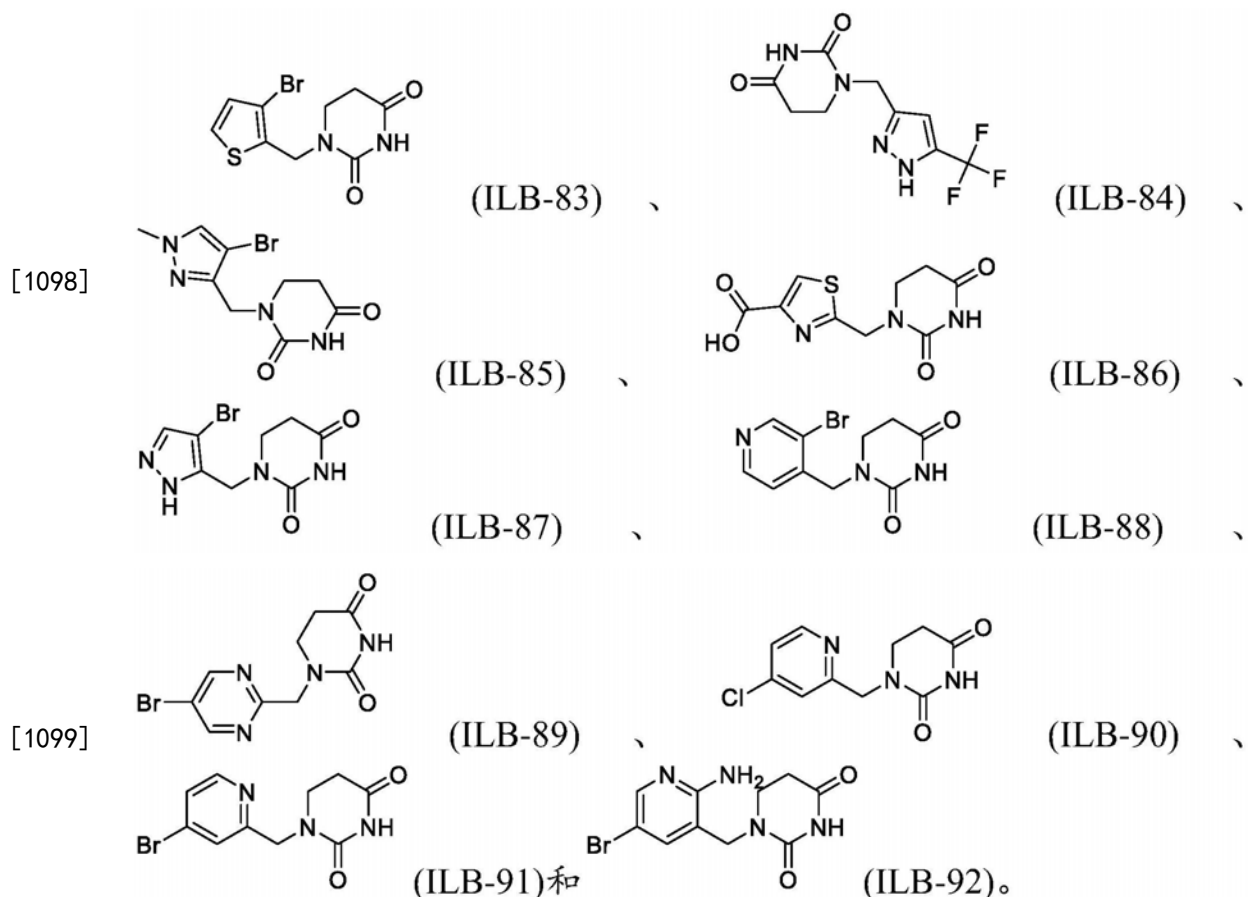
[1093] 在实施例中, 每个 R^{d4a} 独立地是H。

[1094] 在实施例中, R^{L2} 选自由以下组成的组: 卤素、 $-(CH_2)_{0-6}NR^cR^d$ 、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-3}$ 杂环基和 $-C(O)O$ - 苄基。

[1095] 在实施例中, R^c 是H、 C_{1-4} 烷基或 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基。

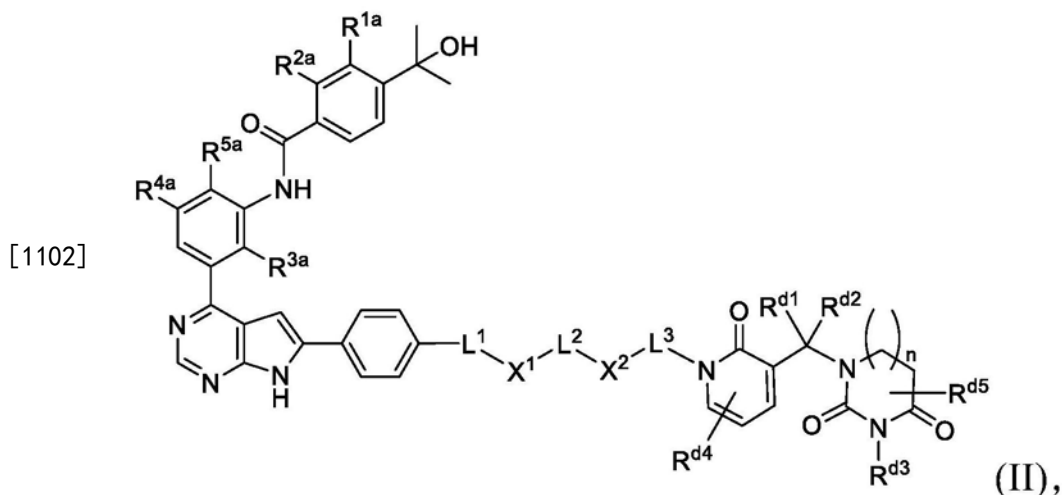
[1096] 在实施例中, R^d 是H或 C_{1-4} 烷基。

[1097] 另一个实施例是选自以下的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体:



[1100] 化合物

[1101] 另一个实施例是式(II)的双官能团化合物:



[1103] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[1104] R^{1a} 是 H 或卤代；

[1105] R^{2a} 是卤代；

[1106] R^{3a} 是 C_{1-6} 烷基；

[1107] R^{4a} 是卤代；

[1108] R^{5a} 是 H 或卤代；

[1109] L^1 选自由以下组成的组：键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-9} 亚烷基、 C_{1-9} 杂亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 杂亚烷基、* C_{1-6} 亚烷基-C(O) 和 * C_{1-6} 杂亚烷基-C(O)，其中*表示 L^1 与靶向配体的附接点；

[1110] X^1 和 X^2 各自独立地选自由以下组成的组：键、碳环基、杂环基、和杂芳基；

[1111] L^2 选自由以下组成的组：键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和 *C(O)-NR'- C_{1-6} 亚烷基，其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点；或

[1112] X^1 - L^2 - X^2 形成螺杂环基；

[1113] L^3 选自由以下组成的组：键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、-C(O)-、-S(O)₂-、-O-、*C(O)- C_{1-9} 亚烷基、*C(O)- C_{1-6} 亚烷基-O 和 *C(O)- C_{1-9} 杂亚烷基，其中*表示 L^3 与式 (BF-III) 中 X^2 的附接点；

[1114] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过 2 个可以同时是键；

[1115] R' 是氢或 C_{1-6} 烷基；

[1116] R^{d1} 和 R^{d2} 各自独立地选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；

[1117] R^{d3} 选自由以下组成的组：H、-CH₂OC(O) R^p 、-CH₂OP(O)OHOR^p、-CH₂OP(O)(R^p)₂ 和 -CH₂OP(O)(OR^p)₂；

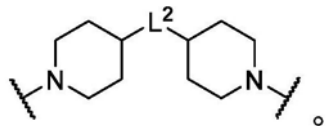
[1118] R^{d4} 选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基烷基和 C_{1-6} 杂烷基；

[1119] R^{d5} 选自由以下组成的组：H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基；以及

[1120] R^p 是 H 或 C_{1-6} 烷基。

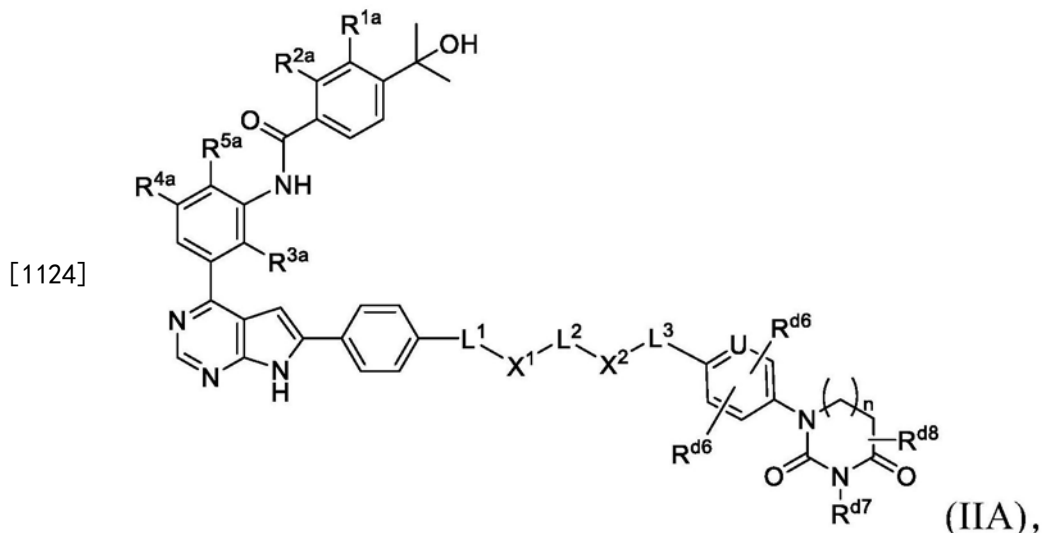
[1121] 在实施例中， R^{2a} 是氟。在实施例中， R^{3a} 是 C_{1-3} 烷基。在实施例中， R^{3a} 是甲基。

[1122] 在实施例中, R^{4a}是氟。在实施例中, L¹是C₁₋₉亚烷基。在实施例中, -X¹-L²-X²-是:



以下组成的组：键、-O-、-C(O)-、-S(O)₂-、-C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚炔基、和C₁₋₆杂亚烷基。在实施例中，R^{d4}是H。在实施例中，R^{d1}是H。在实施例中，R^{d2}是H。在实施例中，R^{d1}和R^{d2}两者都是H。在实施例中，n是1。在实施例中，R^{d3}是H。在实施例中，R^{d5}是H或C₁₋₃烷基。在实施例中，R^{d5}是H。

[1123] 另一个实施例是式 (IIA) 的双官能团化合物:



[1125] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体，其中：

[1126] R^{1a} 是H或卤代:

[1127] R^{2a} 是卤代:

[1128] R^{3a} 是 C_{1-6} 烷基;

[1129] R^{4a}是卤代:

[1130] R^{5a}是H或卤代:

[1131] L¹选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、C₁₋₉亚烷基、C₁₋₉杂亚烷基、*C(O)-C₁₋₆亚烷基、*C(O)-C₁₋₆杂亚烷基、*C₁₋₆亚烷基-C(O)和*C₁₋₆杂亚烷基-C(O),其中*表示L¹与靶向配体的附接点;

[1132] X¹和X²各自独立地选自由以下组成的组:键、碳环基、杂环基、和杂芳基;

[1133] L^2 选自由以下组成的组:键、-O-、-NR'-、-C(O)-、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 杂亚烷基和*C(O)NR'- C_{1-6} 亚烷基,其中*表示 L^2 与 X^2 的附接点;或

[1134] $X^1-L^2-X^2$ 形成螺杂环基:

[1135] L^3 选自由以下组成的组:键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、 C_{1-6} 杂亚烷基、 $-C(0)-$ 、 $-S(0)_2-$ 、 $-O-$ 、 $*C(0)-C_{1-9}$ 亚烷基、 $*C(0)-C_{1-6}$ 亚烷基- O 和 $*C(0)-C_{1-9}$ 杂亚烷基,其中 $*$ 表示 L^3 与式(BF-III)中 X^2 的附接点;

[1136] 其中 L^1 、 X^1 、 X^2 、 L^2 、和 L^3 的不超过2个可以同时是键；

[1137] R' 是氢或C₁₋₆烷基;

[1138] U是 $-\text{CR}^{\text{d6}}$ 或N;

[1139] 每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组:H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[1140] U是 $-\text{CR}^{\text{d6}}$ 或N;

[1141] 每个 R^{d6} 独立地选自由以下组成的组:H、氧代、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[1142] R^{d7} 选自由以下组成的组:H、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{p}}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})\text{OHOR}^{\text{p}}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{\text{p}})_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{p}})_2$;

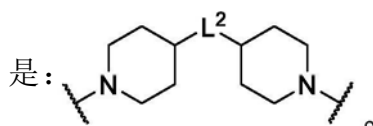
[1143] R^{d8} 选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、和 C_{1-6} 杂烷基;

[1144] R^{p} 是H或 C_{1-6} 烷基;以及

[1145] n是1或2。

[1146] 在实施例中, $\text{R}^{2\text{a}}$ 是氟。在实施例中, $\text{R}^{3\text{a}}$ 是 C_{1-3} 烷基。在实施例中, $\text{R}^{3\text{a}}$ 是甲基。

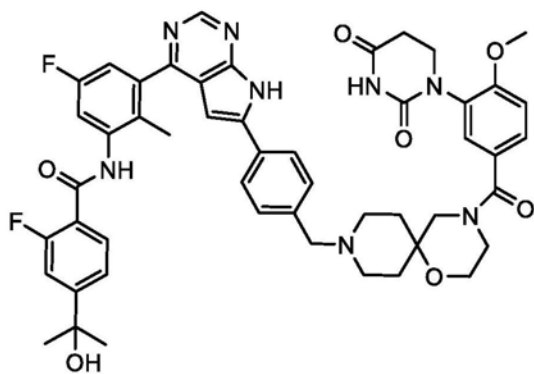
[1147] 在另一个方面中, $\text{R}^{4\text{a}}$ 是氟。在实施例中, L^1 是 C_{1-9} 亚烷基。在实施例中, $-\text{X}^1-\text{L}^2-\text{X}^2-$

是: 在实施例中, L^2 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、或 C_{1-6} 亚烷基。在实施例中, L^3 选

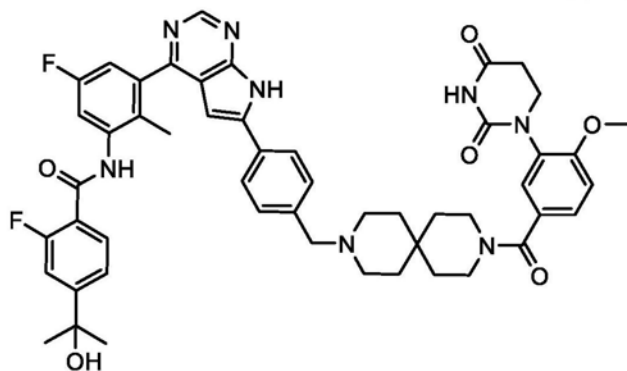
自由以下组成的组:键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚炔基、和 C_{1-6} 杂亚烷基。在实施例中, R^{d4} 是H。在实施例中, R^{d1} 是H。在实施例中, R^{d2} 是H。在实施例中, R^{d1} 和 R^{d2} 两者都是H。在实施例中,n是1。在实施例中, R^{d3} 是H。在实施例中, R^{d5} 是H或 C_{1-3} 烷基。

[1148] 在实施例中, R^{d5} 是H。

[1149] 另一个实施例是选自以下的双官能团或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体:

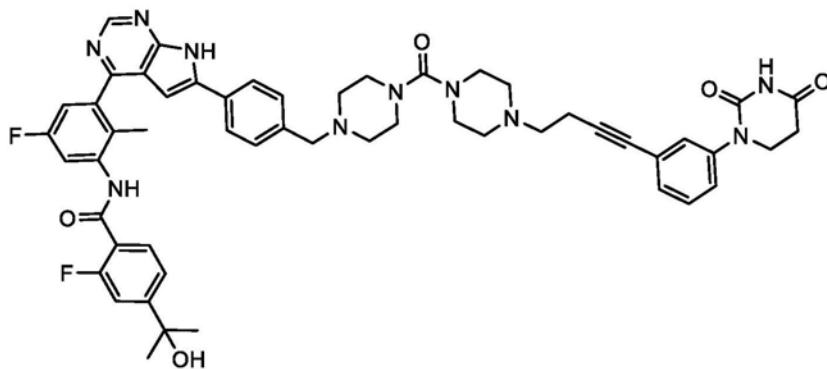


(化合物 01)、

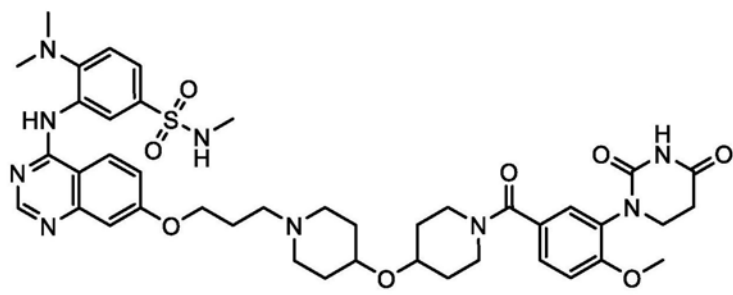


(化合物 02)、

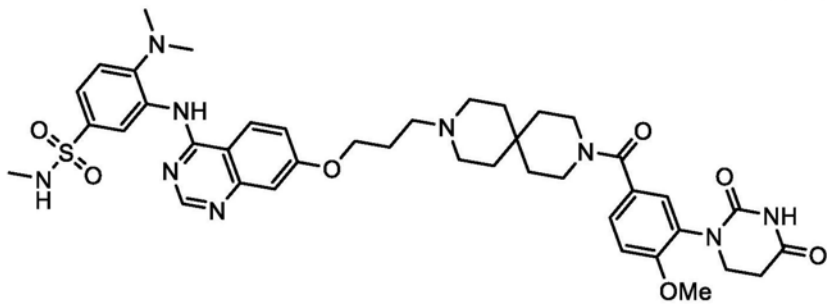
[1150]



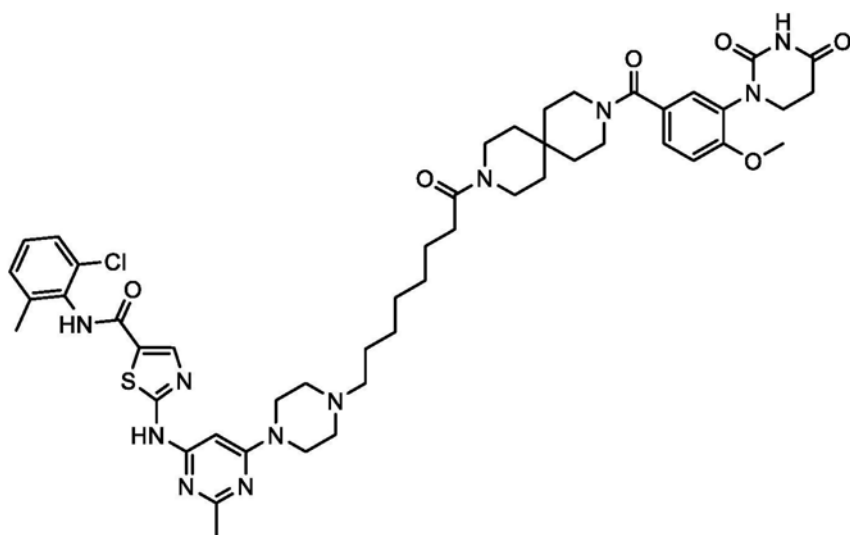
(化合物 03)、



(化合物 04)、

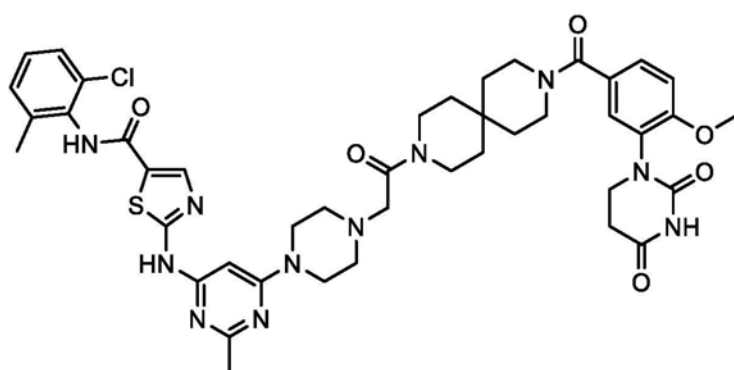


(化合物 05)、

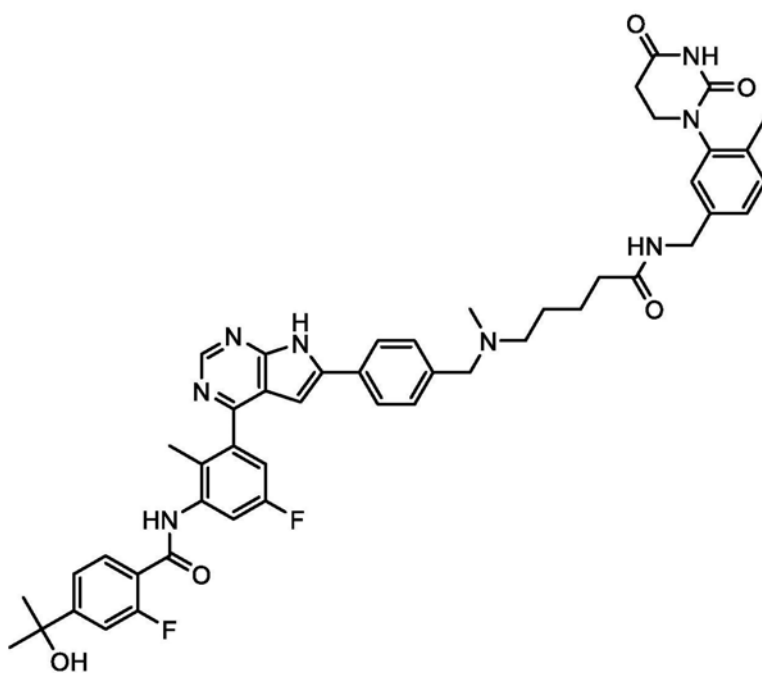


(化合物 06)、

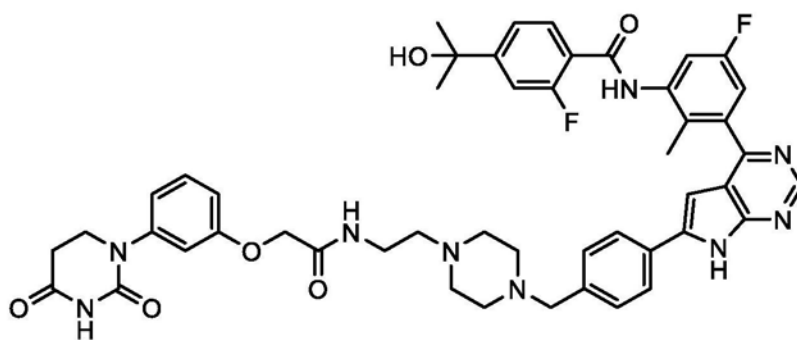
[1151]



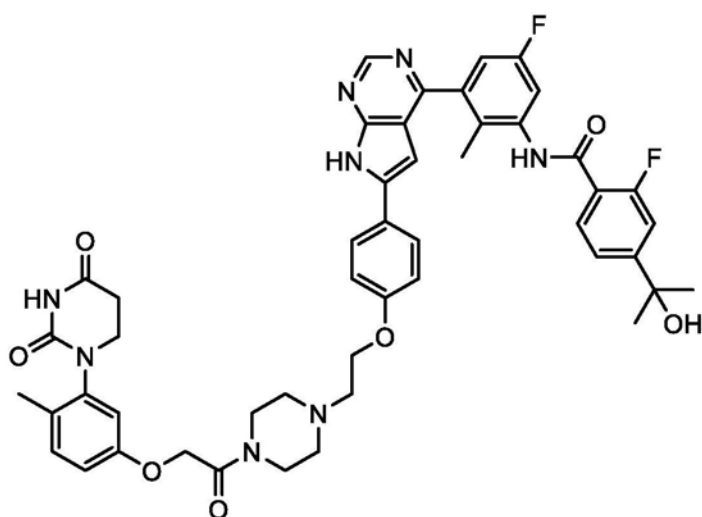
(化合物 07)、



(化合物 08)、

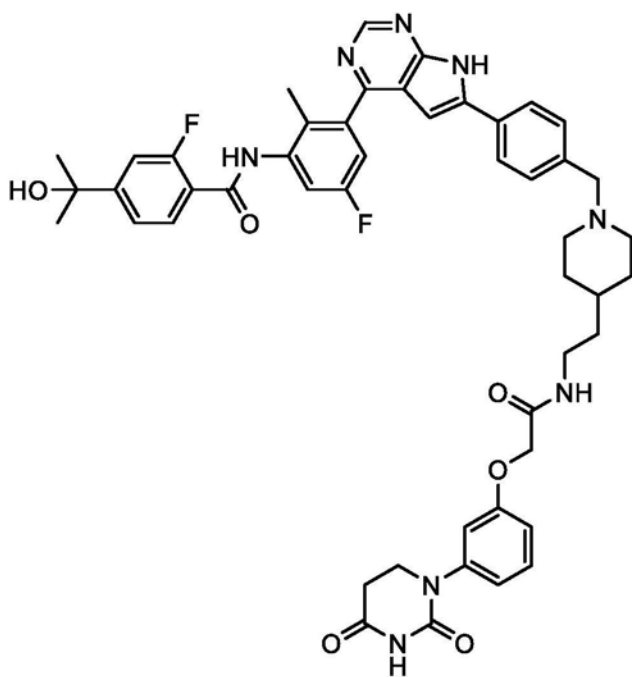


(化合物 09)、

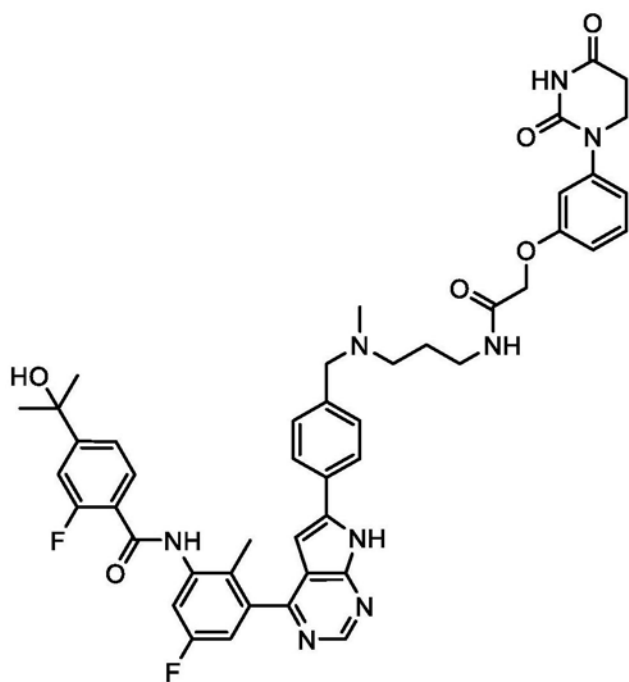


[1152]

(化合物 10)、

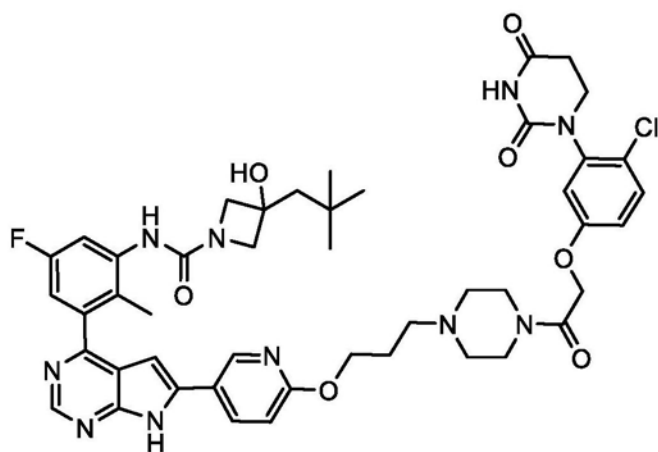


(化合物 11)、

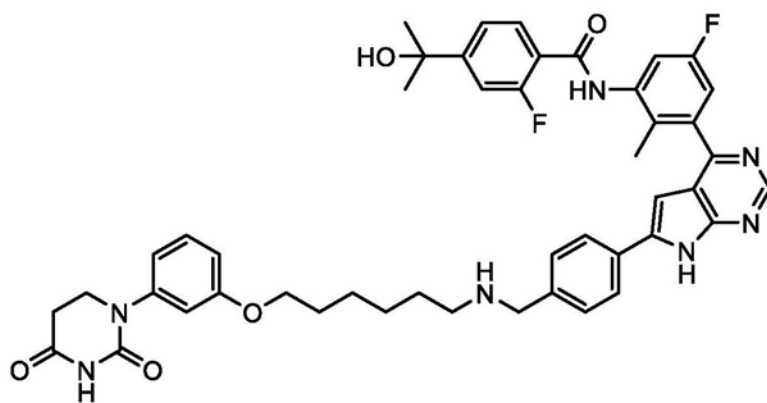


(化合物 12)、

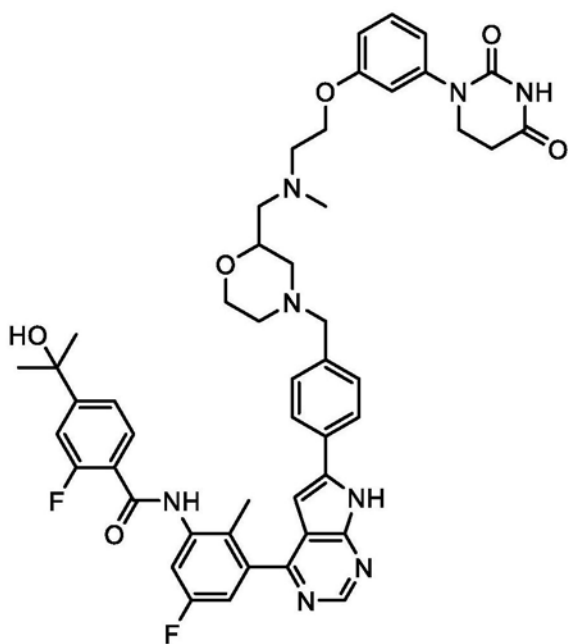
[1153]



(化合物 13)、

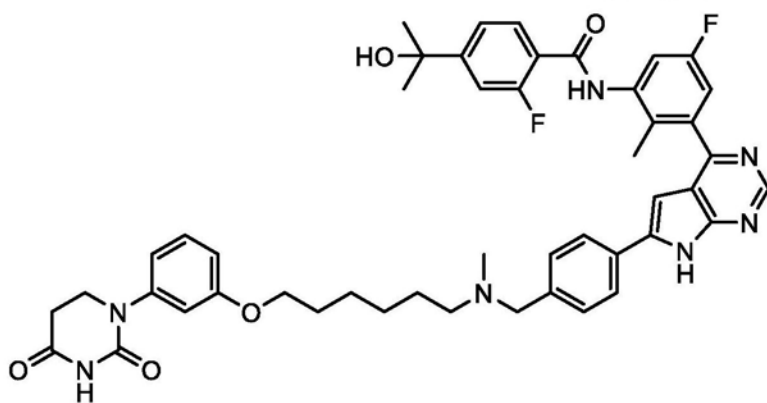


(化合物 14)、

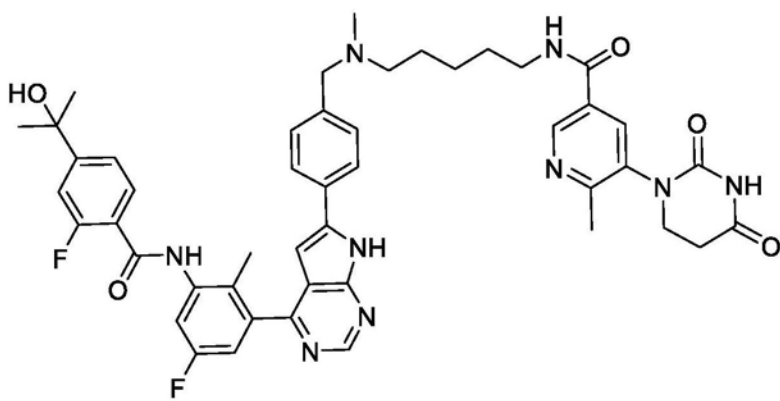


(化合物 15)、

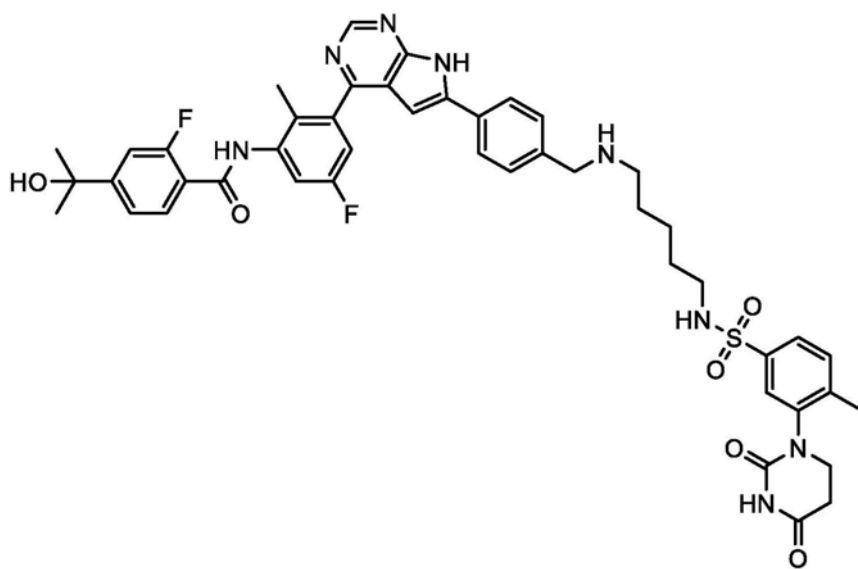
[1154]



(化合物 16)、

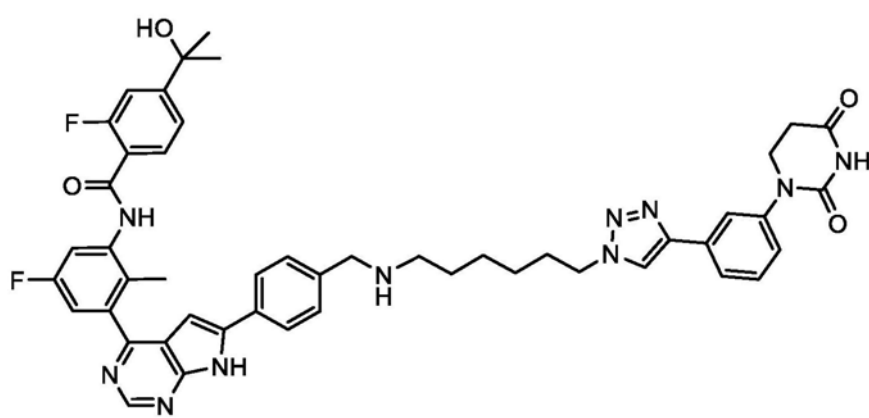


(化合物 17)、

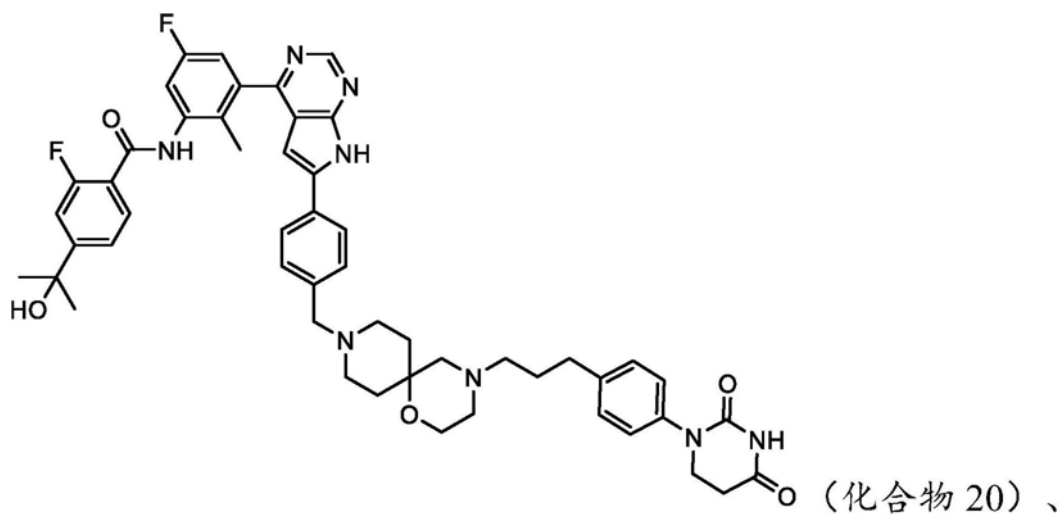


(化合物 18)、

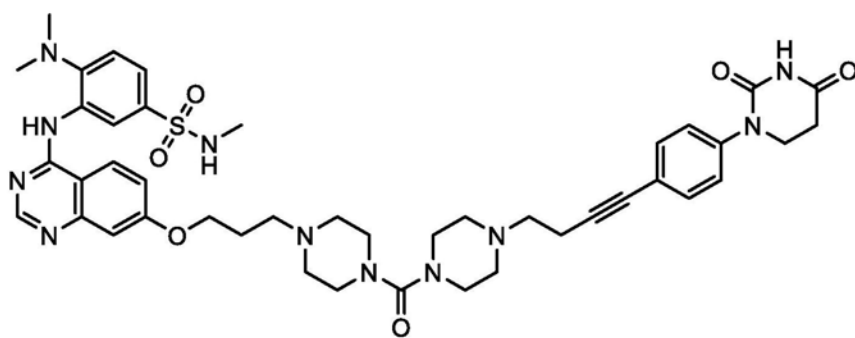
[1155]



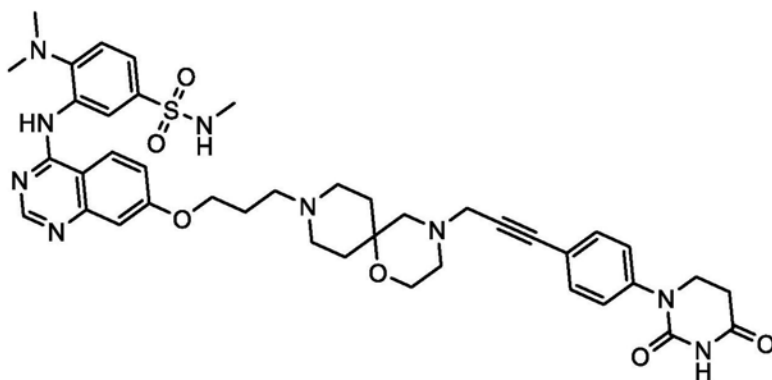
(化合物 19)、



(化合物 20)、

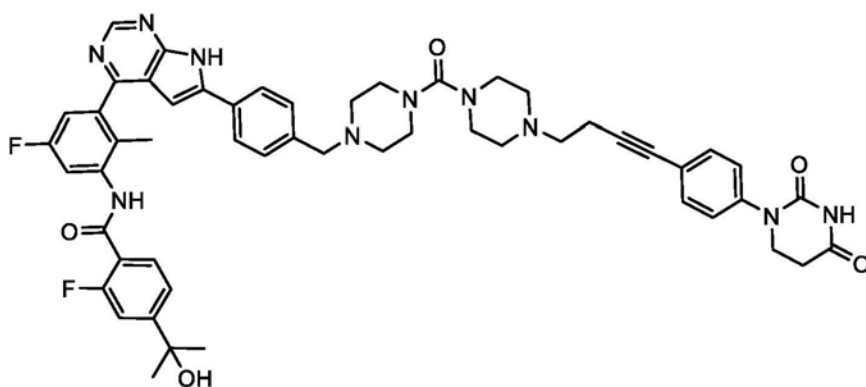


(化合物 21)、

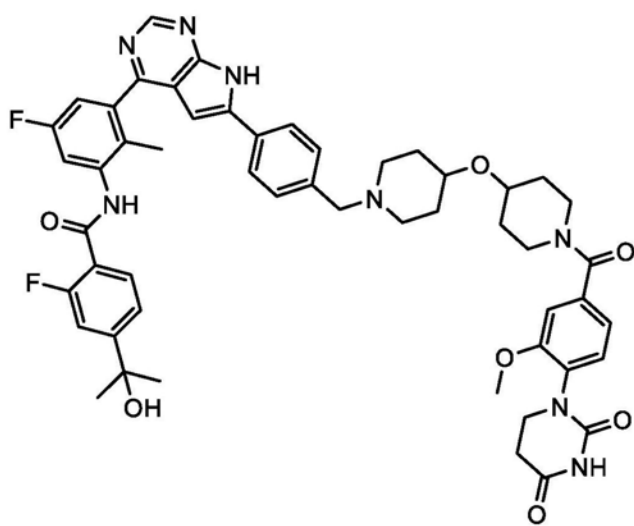


(化合物 22)、

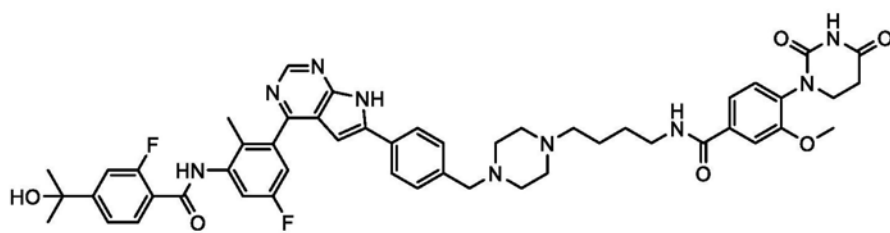
[1156]



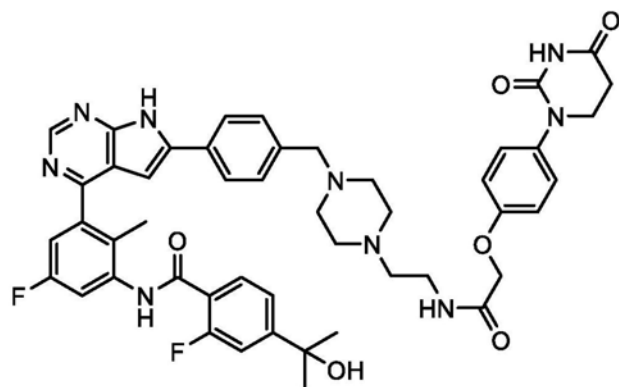
(化合物 23)



(化合物 24)、

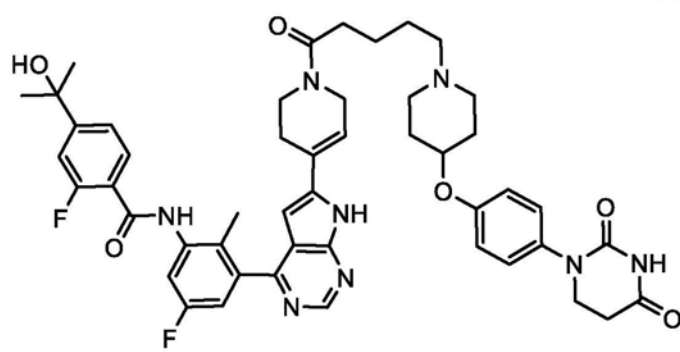


(化合物 25)、

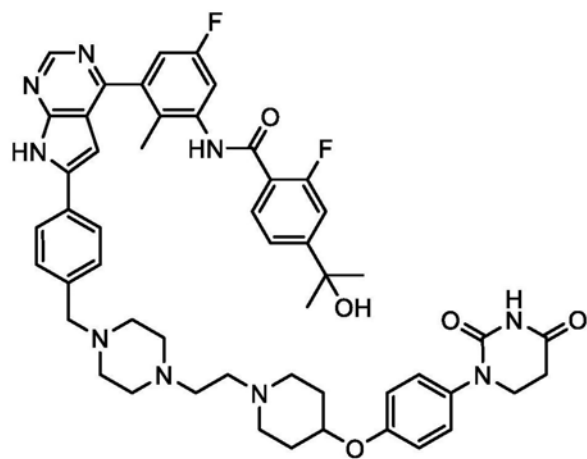


(化合物 26)、

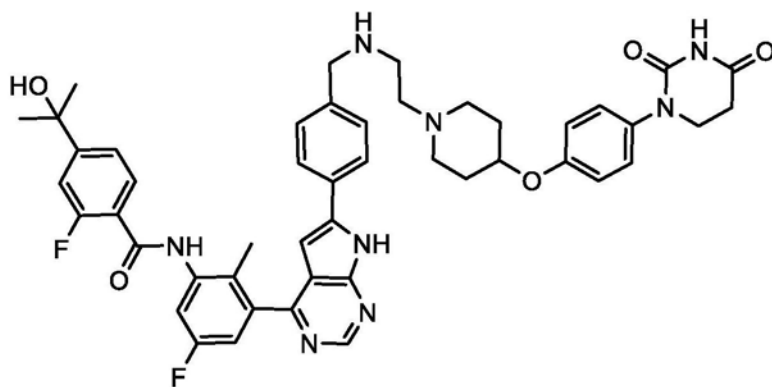
[1157]



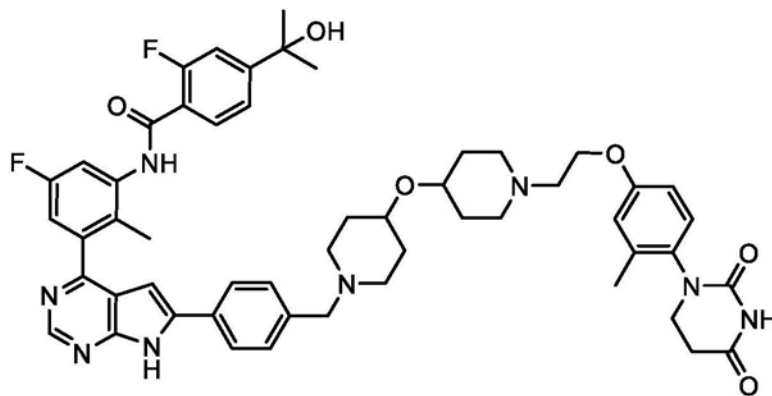
(化合物 27)、



(化合物 28)、

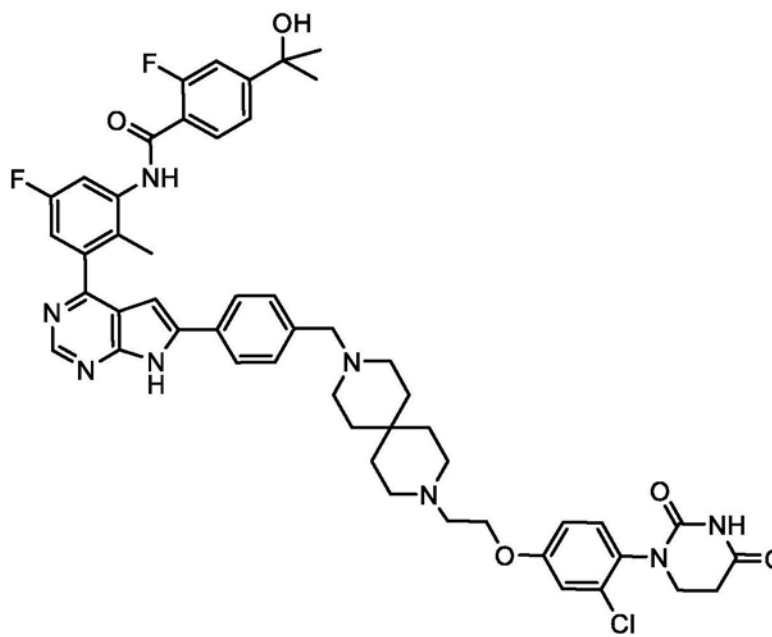


(化合物 29)、

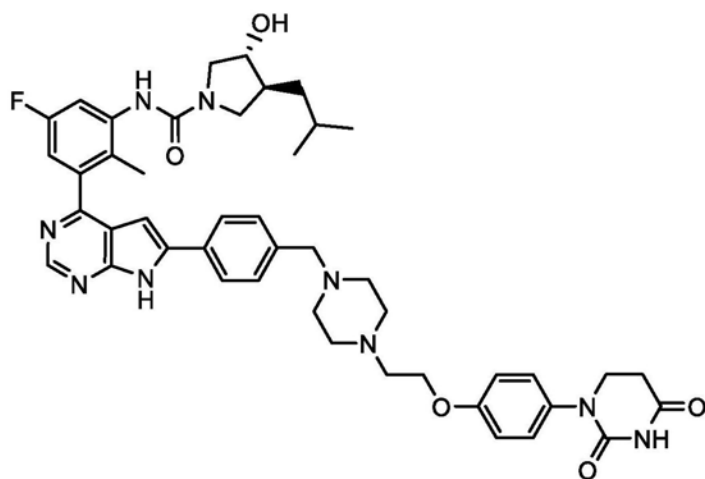


[1158]

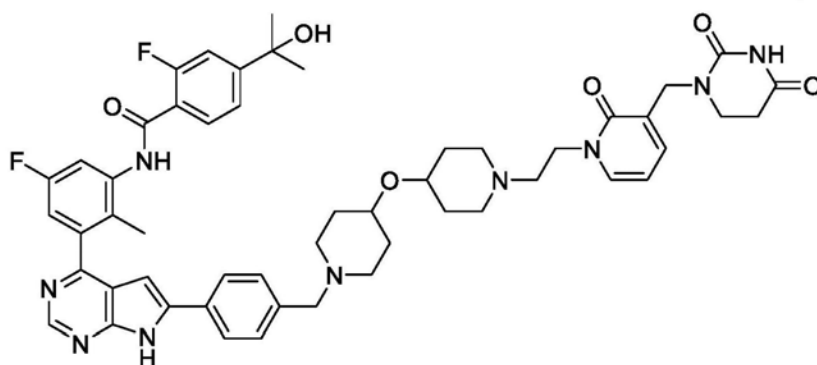
(化合物 30)、



(化合物 31)、

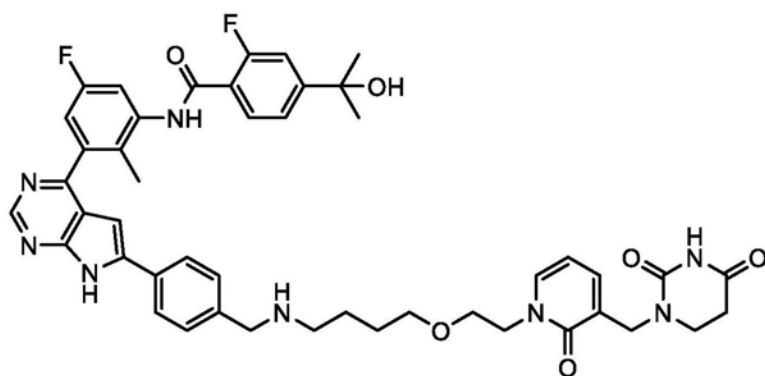


(化合物 32)、

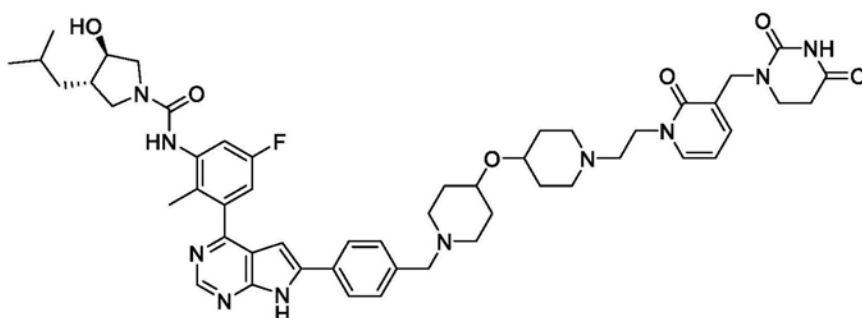


[1159]

(化合物 33)、



(化合物 34) 和



(化合物 35)。

[1160] 在实施例中,当所述化合物是式(IIA)的化合物时,所述化合物不是选自以下的化合物:

[1161] 外消旋-N-(3-(6-(4-((9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-7(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)-1-(羟基甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1162] (R)-N-(3-(6-(4-((9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-7(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)-1-(羟基甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1163] (S)-N-(3-(6-(4-((9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-7(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)-1-(羟基甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1164] N-(3-(6-(4-((9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-乙氧基苯甲酰)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1165] N-(3-(6-(4-(2-(9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酰)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)乙基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1166] N-(3-(6-(4-(((1-(2-(1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟苯甲酰)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)氧基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1167] N-(3-(6-(4-((4-((1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1168] N-(3-(6-(4-((4-((1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1169] N-(3-(6-(4-((9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1170] N-(3-(6-(4-(2-(4-((1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酰)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)乙基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1171] N-(3-(6-(4-(3-(9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)丙基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1172] N-(3-(6-(4-(2-(9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯甲酰)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)乙基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1173] N-(3-(6-(4-(((1-(2-(1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)氧基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1174] N-(3-(6-(4-((9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟苯甲酰)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1175] N-(3-(6-(4-((1-(3-(1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌啶-4-基)丙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1176] N-(3-(6-(4-((4-(2-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌嗪-1-基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1177] N-(3-(6-(4-((4-(2-(1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1178] 外消旋-N-(3-(6-(4-((1-(2-((1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌啶-4-基)氧基)-3-羟基丙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、N-(3-(6-(4-((1-((1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1179] N-(3-(6-(4-(2-(9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-甲基丙基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1180] N-(3-(6-(4-(((1-(2-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)氧基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1181] N-(3-(6-(4-((4-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1182] 外消旋-N-(3-(6-(4-((9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)-1-(羟基甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1183] (S)-N-(3-(6-(4-((9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)-1-(羟基甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1184] (R)-N-(3-(6-(4-((9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)-1-(羟基甲基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1185] N-(3-(6-(4-((4-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰胺基)丁基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1186] N-(3-(6-(4-((9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酰)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1187] 5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-氟-N-(5-((4-(4-(5-氟-3-(2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苄基)氨基)戊基)-N,4-二甲基苯甲酰胺、

[1188] 5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-氟-N-(5-((4-(4-(5-氟-3-(2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苄基)氨基)戊基)-4-甲基苯甲酰胺、

[1189] 3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-N-(5-((4-(4-(5-氟-3-(2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苄基)氨基)戊基)-N,4-二甲基苯甲酰胺、

[1190] N-(3-(6-(4-(2-(9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)乙基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1191] N-(3-(6-(4-((2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1192] N-(3-(6-(4-((4-(1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1193] N-(3-(6-(4-(2-(4-((1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)乙基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1194] N-(3-(6-(4-((8-(2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰胺基)乙基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1195] N-(3-(6-(4-(4-((2-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌嗪-1-基)乙基)氨基)丁氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1196] N-(3-(6-(4-((4-(2-(4-氯-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯甲酰胺基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1197] N-(3-(6-(4-((1-(2-(1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1198] N-(3-(6-(4-((4-(2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰胺基)乙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1199] N-(3-(6-(4-(((4-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌嗪-1-基)丁基)氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1200] N-(3-(6-(4-(((1s,4s)-4-((1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌啶-4-基)氧基)环己基)氧基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1201] 4-氯-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-N-(5-((4-(4-(5-氟-3-(2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苄基)氨基)戊基)-N-甲基苯甲酰胺、

[1202] N-(3-(6-(4-((1-(2-(1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1203] N-(3-(6-(4-((9-(2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰胺基)乙基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1204] N-(3-(6-(4-((3-((2-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌啶-1-基)乙基)氨基)丙氧基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1205] N-(3-(6-(4-(((1r,4r)-4-((1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌啶-4-基)氧基)环己基)氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1206] N-(3-(6-(4-(2-(9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟苯甲酰)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)乙基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1207] N-(3-(6-(4-((4-(3-(4-氯-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯甲酰胺基)丙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1208] N-(3-(6-(4-((8-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1209] N-(3-(6-(4-((4-((1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酰)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1210] N-(3-(6-(4-((1-(2-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1211] N-(3-(6-(4-((2-(2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰胺基)乙基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1212] N-(3-(6-(4-((2-(2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰胺基)乙基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1213] N-(3-(6-(4-(((1s,4s)-4-((1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌啶-4-基)氧基)环己基)氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1214] N-(3-(6-(4-((2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1215] N-(3-(6-(4-(((1r,4r)-4-((1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌啶-4-基)氧基)环己基)氧基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺、

[1216] N-(3-(6-(4-((9-(3-(4-氯-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯甲酰胺基)丙基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺和

[1217] N-(3-(6-(4-((1-(2-((1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰)哌啶-4-基)氧基)乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺,或其药学上可接受的盐。

[1218] 定义

[1219] 一个实施例是本文所述的任何式的化合物,例如式(I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV)、(BF-V-A)、(BF-V-B)的化合物或化合物1-35,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其调节例如,减少靶蛋白或目的蛋白(例如,来自表1或表2的一种或多种蛋白)的量。

[1220] 另一个实施例是本文所述的任何式的化合物,例如式(I)、(II)、(III)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV)、(BF-V-A)、(BF-V-B)的化合物或化合物1-35,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其通过泛素-蛋白酶体途径(UPP)降解靶蛋白。

[1221] 靶蛋白、双官能团降解剂和E3连接酶底物受体之间形成可行的三元复合物是通过使用靶向双官能团降解剂实现的,依赖于“靶向配体”和“靶向连接酶结合剂”(也称为“弹头”)和连接部分(称为“接头”)三个组分。可以使用计算机模拟计算方法评估双官能团降解剂形成能量有利的可行复合物的可能性。能量不利可以通过焓贡献(蛋白靶标和降解剂之间的空间或电子冲突)、熵贡献(三元复合物形成后自由度的降低)或两者的组合而产生。使用计算机模拟方法,可以快速鉴定出不利的接头并取消优先级。已经描述了用于设计双官能团降解剂的各种方法。参见Drummond和Williams, J.Chem.Inf.Model. [化学信息与建模杂志] 59:1634-1644 (2019)。计算机模拟三元复合物建模方案由四个步骤组成(参见图2): (1) 生成双官能团降解剂的构象集合。对于此任务,可以使用标准建模程序中可用的各种构象搜索方法。(2) 使用配位将其中一个弹头(“靶向配体”或“靶向连接酶结合剂”)与结合在二元复合结构(如在晶体结构中观察到的或通过将其对接在相应的蛋白中)中的相同弹头刚性叠加。(3) 过滤以保留双官能团降解剂与第一蛋白的空间感受态构象。(4) 将结合在另一个二元复合物结构中的弹头与到降解剂中相应弹头的配位刚性叠加。导致三元复合物的三个组分之间的任何冲突的靶向的双官能团降解剂的构象被过滤掉。保存的生成的构象可以使用标准分子动力学方法进一步聚类 and 细化。这允许放松较小的空间冲突和静电失配。

它还表明了三元复合物的稳定性；不使蛋白接触的接头可以说是熵不利的。

[1222] 例如，本文所述的方法已应用于化合物01和02。尽管两种化合物都与CRBN结合(表4)，但化合物2能够根据本文所述的方法形成三元复合物，并因此降解BTK(>95%)。然而，预计化合物01不会形成三元复合物，并且在实验上没有观察到BTK的降解(表4)。

[1223] 也可以使用从头型或生成型方法来设计经修饰的接头，以增强物理化学特性或其他一些评分指标。参见Ertl和Lewis, J. Comput Aided Mol. Des. [计算机辅助分子设计杂志] 26 (11) : 1207-1215 (2012)。可以将三元复合物形成的评估和具有有利特性的评估结合起来，以确定最佳的接头空间。

[1224] 术语本文所述的化合物的“治疗有效量”是指将引起受试者的生物学或医学应答(例如，酶或蛋白活性的降低或抑制，或改善症状、缓解病症、减慢或延迟疾病进展或预防疾病等)的本文所述的化合物的量。在一个实施例中，术语“治疗有效量”是指本文所述的化合物的如下量，当施用于受试者时，所述量有效地：(1) 至少部分缓解、预防和/或改善病症或障碍或疾病，所述病症或障碍或疾病(i) 由靶蛋白介导，或(ii) 与靶蛋白的活性相关，或(iii) 特征在于靶蛋白的活性(正常或异常)；或(2) 降低或抑制靶蛋白的活性；或(3) 降低或抑制靶蛋白表达。这些效果可以通过例如通过降解靶蛋白来减少靶蛋白的量来实现。在一个实施例中，术语“治疗有效量”是指本文所述的化合物的以下量，当给予至细胞、或组织、或非细胞生物材料或介质时，所述量可有效地至少部分降低或抑制靶蛋白的活性；或至少部分降低或抑制靶蛋白的表达，例如通过降解靶蛋白。

[1225] 如本文所用，术语癌症是指肿瘤疾病并且包括例如实体瘤，例如比如肉瘤或癌或血癌，例如比如白血病或骨髓瘤，或淋巴系统癌症例如淋巴瘤，或其混合类型。

[1226] 如本文所使用的，术语“降解(degrades、degrading或degradation)”是指细胞蛋白酶体系统将靶蛋白部分或全部降解至降低或消除靶蛋白的生物学活性(特别是异常活性)的程度。降解可以通过介导E3连接酶(特别是包含蛋白小脑蛋白的E3-连接酶复合物)来实现。如本文所用，术语“靶蛋白活性的调节”或“调节靶活性”意指改变(尤其是降低、遏制或消除)靶蛋白活性。这可以通过在体内或在体外降解靶蛋白来实现。可以通过将用本文所述的化合物处理后剩余的靶蛋白的量与用本文所述的化合物处理前测量的存在的靶蛋白的初始量或水平进行比较来测量降解的靶蛋白的量。在实施例中，与初始水平相比，至少约30%的靶蛋白被降解。在实施例中，与初始水平相比，至少约40%的靶蛋白被降解。在实施例中，与初始水平相比，至少约50%的靶蛋白被降解。在实施例中，与初始水平相比，至少约60%的靶蛋白被降解。在实施例中，与初始水平相比，至少约70%的靶蛋白被降解。在实施例中，与初始水平相比，至少约80%的靶蛋白被降解。在实施例中，与初始水平相比，至少约90%的靶蛋白被降解。在实施例中，与初始水平相比，至少约95%的靶蛋白被降解。在实施例中，与初始水平相比，超过95%的靶蛋白被降解。在实施例中，与初始水平相比，至少约99%的靶蛋白被降解。

[1227] 在实施例中，与初始水平相比，从约30%至约99%的量的靶蛋白被降解。在实施例中，与初始水平相比，从约40%至约99%的量的靶蛋白被降解。在实施例中，与初始水平相比，从约50%至约99%的量的靶蛋白被降解。在实施例中，与初始水平相比，从约60%至约99%的量的靶蛋白被降解。在实施例中，与初始水平相比，从约70%至约99%的量的靶蛋白被降解。在实施例中，与初始水平相比，从约80%至约99%的量的靶蛋白被降解。在实施例中，与初始水平相比，从约90%至约99%的量的靶蛋白被降解。在实施例中，与初始水平相比，从约95%至约99%的量的靶蛋白被降解。在实施例中，与初始水平相比，从约99%至约99%的量的靶蛋白被降解。

中,与初始水平相比,从约90%至约99%的量的靶蛋白被降解。在实施例中,与初始水平相比,从约95%至约99%的量的靶蛋白被降解。在实施例中,与初始水平相比,从约90%至约95%的量的靶蛋白被降解。

[1228] 如本文所用,术语“对靶蛋白的选择性”是指,例如,本文所述的化合物优先于另一种或多种蛋白降解靶蛋白,或在更大程度上降解靶蛋白。

[1229] 如本文所用,术语“受试者”是指动物。典型地,所述动物是哺乳动物。受试者还指例如灵长类动物(例如人,男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在实施例中,受试者是灵长类动物。在优选的实施例中,所述受试者是人。

[1230] 如本文所用,术语“抑制(inhibit、inhibition或inhibiting)”是指减少或抑制给定的病状、症状、障碍或疾病,或者生物活性或过程的基线活性显著降低。

[1231] 如本文所用,术语任何疾病或障碍的“治疗(treat、treating或treatment)”在实施例中,是指改善疾病或障碍(即,减慢或阻止或减少疾病或其至少一种临床症状的发展)。在实施例中,“治疗(treat、treating或treatment)”是指减轻或改善至少一种身体参数,包括不能被患者辨别的那些。

[1232] 如本文所用,术语“预防”是指使病症或疾病的症状的频率减少或发作延迟。

[1233] 如本文所用,如果受试者将在生物学上、在医学上或在生活质量上从治疗中受益,则此类受试者是“需要”此类治疗的。

[1234] 如本文所用,术语“一个/种(a,an)”,“所述(the)”以及在本披露的上下文中使用的类似术语(特别是在权利要求的上下文中)应被解释为涵盖单数和复数两者,本文中除非另外指示或与上下文明显相矛盾。

[1235] 术语“烷基”是指具有从1至6个碳原子的直链或支链饱和烃基的基团(“C₁₋₆烷基”)。在一些实施例中,烷基基团具有1至5个碳原子(“C₁₋₅烷基”)。在一些实施例中,烷基基团具有1至4个碳原子(“C₁₋₄烷基”)。在一些实施例中,烷基基团具有1至3个碳原子(“C₁₋₃烷基”)。在一些实施例中,烷基基团具有1至2个碳原子(“C₁₋₂烷基”)。在一些实施例中,烷基具有1个碳原子(“C₁烷基”)。在一些实施例中,烷基基团具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基基团的实例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、丙基(C₃) (例如,正丙基、异丙基)、丁基(C₄) (例如,正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基)、戊基(C₅) (例如,正戊基、3-戊基、戊烷基、新戊基、3-甲基-2-丁烷基、叔戊基)、和己基(C₆) (例如,正己基)。

[1236] “亚烷基”是指烷基的二价基团,例如-CH₂-、-CH₂CH₂-和-CH₂CH₂CH₂-。

[1237] “杂烷基”是指烷基基团,其进一步包括在母链的一个或多个末端位置内(即插入在相邻碳原子之间)和/或位于母链的一个或多个末端位置的至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子)。在某些实施例中,杂烷基是指在母链内具有从1至10个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施例中,杂烷基基团是在母链内具有1至9个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₉烷基”)。在一些实施例中,杂烷基基团是在母链内具有1至8个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₈烷基”)。在一些实施例中,杂烷基基团是在母链内具有1至7个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₇烷基”)。在一些实施例中,杂烷基基团是在母链内具有1至6个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₆烷基”)。在一些实施例中,杂烷基基团是在母链内具有1至5个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₅烷基”)。在一些实施例中,杂烷基基团是在母链

内具有1至4个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₄烷基”)。在一些实施例中,杂烷基基团是在母链内具有1至3个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₃烷基”)。在一些实施例中,杂烷基基团是在母链内具有1至2个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₂烷基”)。在一些实施例中,杂烷基基团是具有1个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C1烷基”)。在一些实施例中,杂烷基基团是在母链内具有2至6个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C₂₋₆烷基”)。除非另有说明,否则杂烷基的每个实例独立地是未取代的(“未取代的杂烷基”)或取代的(“取代的杂烷基”),其具有一个或多个取代基。在某些实施例中,杂烷基基团是未取代的杂C₁₋₁₀烷基。在某些实施例中,杂烷基基团是取代的杂C₁₋₁₀烷基。

[1238] “杂亚烷基”是指杂烷基基团的二价基团。

[1239] “烷氧基(alkoxy或alkoxyl)”是指-O-烷基基团。在一些实施例中,烷氧基基团是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基、和1,2-二甲基丁氧基。在一些实施例中,烷氧基是低级烷氧基,即具有1和6之间个碳原子。在一些实施例中,烷氧基具有1和4之间个碳原子。

[1240] 如本文所用,术语“芳基”是指具有指定的环碳原子数的稳定的芳族单环基或双环基。芳基基团的实例包括但不限于苯基、1-萘基、2-萘基等等。相关术语“芳基环”同样是指具有指定的环碳原子数的稳定的芳族单环或双环。

[1241] 如本文所用,术语“杂芳基”是指具有指定的环原子数并且包含一个或多个单独地选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的芳族单环基或双环基。杂芳基基团可以经由碳原子或杂原子键合。杂芳基基团的实例包括但不限于呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、吲唑基、噁二唑基、苯并噻唑基、喹喔啉基等等。相关术语“杂芳基环”同样是指具有指定的环原子数并且包含一个或多个单独地选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的芳族单环或双环。

[1242] 如本文所用,术语“碳环基”是指具有指定的环碳原子数的稳定的饱和或不饱和非芳族单环或双环(稠合、桥联或螺)环基。碳环基基团的实例包括但不限于上文确定的环烷基基团,环丁烯基、环戊烯基、环己烯基等等。在实施例中,指定数量是C₃-C₁₂个碳。相关术语“碳环”同样是指具有指定的环碳原子数的稳定的饱和或不饱和非芳族单环或双环(稠合、桥联或螺)环。在实施例中,碳环基可以是经取代的或未取代的。在实施例中,碳环基可以被0-4次出现的R^a取代,其中每个R^a独立地选自以下组成的组:C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、和卤素。

[1243] 如本文所用,术语“杂环基”是指具有指定的环原子数并且包含一个或多个单独地选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的饱和或不饱和非芳族单环或双环(稠合、桥联或螺)环基。杂环基基团可以经由碳原子或杂原子键合。在实施例中,指定数量是C₃-C₁₂个碳。杂环基基团的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、全氢氮杂萘基、四氢吡啶基、四氢氮杂萘基、八氢吡咯并吡咯基等等。相关术语“杂环”同样是指具有指定的环原子数并且包含一个或多个单独地选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的饱和或不饱和非芳族单环或双环(稠合、桥联或螺)环。在实施例中,杂环基可以是经取代的或未取代的。在实施例中,杂环基可以被0-4次出现的R^a取代,其中每个R^a独立地选自以下组成的组:C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、和卤素。

[1244] 如本文所用,“螺环烷基”或“螺环基”意指具有通过单个原子连接的两个环的碳二

环的环系统。这些环的尺寸和性质可以是不同的、或者尺寸和性质是相同的。实例包括螺戊烷、螺己烷、螺庚烷、螺辛烷、螺壬烷、或螺癸烷。螺环中的一个或两个环可以与另一个环碳环、杂环、芳香族环、或杂芳香族环稠合。例如，(C₃-C₁₂) 螺环烷基是含有在3与12个之间碳原子的螺环。

[1245] 如本文所用，“螺杂环烷基”或“螺杂环基”意指其中至少一个环是杂环(碳原子中的一个或多个可以被杂原子取代(例如，至少一个环中的碳原子中的一个或多个被杂原子取代))的螺环。螺杂环中的一个或两个环可以与另一个环碳环、杂环、芳香族环、或杂芳香族环稠合。

[1246] 如本文所用，“卤代(halo)”或“卤素(halogen)”是指氟(氟代,-F)、氯(氯代,-Cl)、溴(溴代,-Br)、或碘(碘代,-I)。

[1247] 如本文所用，“卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的烷基。卤代烷基基团的实例包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基、和三氯甲基。

[1248] 如本文所用，术语“取代的”，无论术语“任选地”是否在其之前，表示指定部分的一个或多个氢被合适的取代基置换。

[1249] 如本文所用，每个表述(例如烷基、m、n等)的定义，当它在任何结构中出现多于一次时，旨在独立于其在同一结构中其他地方的定义。

[1250] 本文描述了本披露的各种实施例。将认识到，每个实施例中指定的特征可以与其他指定特征(包括如下文的实施例中所指示的)组合，以提供本披露内容的另外的实施例。

[1251] 应当理解，在以下实施例中，仅当所描绘式的取代基或变量的组合产生稳定化合物时，此类组合才是被允许的。

[1252] 以下更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。化学元素根据元素周期表，CAS版本，Handbook of Chemistry and Physics[物理化学手册]，第75版，内封面进行鉴定，并且具体官能团通常如其中所述被定义。另外，有机化学的一般原理以及特定功能性部分和反应性描述在Thomas Sorrell, Organic Chemistry[有机化学]，University Science Books[大学科学书籍出版社]，索萨利托，1999；Smith和March, March's Advanced Organic Chemistry, [马奇氏高级有机化学]，第5版，John Wiley&Sons, Inc. [约翰·威利父子出版社]，纽约，2001；Larock, Comprehensive Organic Transformations[有机官能团转换]，VCH Publishers, Inc. [VCH出版社有限公司]，纽约，1989；以及Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis[有机合成的一些现代方法]，第3版，Cambridge University Press[剑桥大学出版社]，剑桥，1987中。

[1253] 本文所述的某些化合物可以以特定的几何或立体异构形式存在。例如，如果需要本文所述的化合物的特定对映异构体，则可以通过不对称合成或通过手性助剂衍生来制备，其中将所得非对映异构体混合物分离并且将辅助基团裂解以提供所希望的纯对映异构体。可替代地，在分子含有碱性官能团(例如氨基)、或酸性官能团(例如羧基)的情况下，通过与适当的光学活性酸或碱非对映异构体盐，然后通过分步结晶或本领域熟知的色谱方法拆分由此形成的非对映异构体，以及随后回收纯对映异构体。

[1254] 除非另有说明，本文所描绘的结构还意味着包括所述结构的几何(或构象)形式；例如，每个不对称中心的R和S构型、Z和E双键异构体以及Z和E构象异构体。因此，本披露化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何(或构象)混合物都在本

披露的范围内。除非另有说明,否则本文所述的化合物的所有互变异构形式都在本披露的范围内。另外,除非另有说明,否则本文描绘的结构还意在包括仅在一个或多个同位素富集的原子存在下不同的化合物。例如,具有本披露结构的化合物,包括用氘或氚替换氢,或用富含 ^{13}C -或 ^{14}C -的碳替换碳,都在本披露的范围内。这样的化合物例如可用作分析工具,用作生物学测定中的探针或用作根据本披露的治疗剂。

[1255] 组合物的“对映异构体过量”或“%对映异构体过量”可使用以下所示的方程式计算。在下面所示的实例中,组合物含有90%的一种对映体(例如S对映异构体),和10%的另一种对映异构体(即R对映异构体)。ee = $(90-10)/100 \times 100 = 80\%$ 。

[1256] 因此,含有90%的一种对映体和10%的另一种对映体的组合物称为具有80%的对映体过量。本文所述的化合物或组合物可含有化合物的一种形式(S-对映异构体)的至少50%、75%、90%、95%、或99%的对映异构体过量。换句话说,这种化合物或组合物含有S对映异构体超过R对映异构体的对映异构体过量。

[1257] 在特定对映体是优选的情况下,在一些实施例中,它可以基本上不含相应的对映体,并且也可以称为“光学富集的”提供。如本文所用,“光学富集的”意指化合物由显著更大比例的一种对映异构体组成。在某些实施例中,化合物由按重量计至少约90%的优选的对映异构体组成。在其他实施例中,化合物由按重量计至少约95%、98%或99%的优选的对映异构体组成。优选的对映异构体可以通过本领域技术人员已知的任何方法(包括手性高压液相色谱(HPLC)和手性盐的形成和结晶)从外消旋混合物中分离,或通过不对称合成制备。参见,例如Jacques等人., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* [对映异构体、外消旋体和分辨率] (Wiley Interscience [威利国际科学出版社], 纽约, 1981); Wilen, 等人., *Tetrahedron* [四面体] 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* [碳化合物的立体化学] (McGraw Hill [麦格劳希尔出版社], NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* [分辨率剂和光学分辨率率的表] 第268页 (E.L. Eliel, 编辑, Univ. of Notre Dame Press [圣母大学出版社], 巴黎圣母院 (Notre Dame), IN 1972)。

[1258] 在本文描述的所有方法能够以任何合适的顺序进行,除非本文中另外指示或另外与上下文明显矛盾。本文提供的任何和所有实例或示例性语言(如“例如”)的应用仅旨在更好地说明本披露,而不对另外要求保护的本披露范围做出限制。

[1259] 任何所得异构体混合物可以基于组分的物理化学差异分离成纯的或基本上纯的几何或光学异构体、非对映异构体、外消旋体,例如通过色谱法和/或分级结晶。

[1260] 任何所得的终产物或中间体的外消旋体可以通过已知方法被拆分成光学对映体,例如通过分离用光学活性酸或碱获得的其非对映异构体盐并且释放出光学活性的酸性或碱性化合物。特别地,因此可以采用碱性部分将本文所述的化合物拆分成它们的光学对映体,例如通过分级结晶用光学活性酸,例如酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、二-0,0'-对甲苯酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸形成的盐来拆分。外消旋产物还可通过手性色谱法解析,例如,使用手性吸附剂的高压液相色谱法(HPLC)。

[1261] 药学上可接受的盐

[1262] 也考虑本文所述的化合物的药学上可接受的盐用于本文所述的用途。如本文所用,术语“盐”是指本文所述的化合物的酸加成盐或碱加成盐。“盐”特别包括“药学上可接受

的盐”。术语“药学上可接受的盐”是指保留本文披露的化合物的生物有效性和特性的盐,并且这些盐典型地不是生物学上或其他方面不希望的。在许多情况下,由于氨基和/或羧基基团或与其类似的基团的存在,本文披露的化合物能够形成酸和/或碱盐。

[1263] 可以用无机酸和有机酸形成药学上可接受的酸加成盐。

[1264] 可以衍生出盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[1265] 可以衍生出盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸等。

[1266] 可以用无机碱和有机碱形成药学上可接受的碱加成盐。

[1267] 可以衍生出盐的无机碱包括例如铵盐和来自元素周期表第I至XII列的金属。在某些实施例中,盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜;特别适合的盐包括铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[1268] 可以衍生出盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺;取代的胺(包括天然存在的取代的胺);环胺;碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括异丙胺、苄星青霉素(benzathine)、胆碱盐、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪、和氨丁三醇。

[1269] 另一个实施例是呈乙酸盐、抗坏血酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、癸酸盐、氯化物/盐酸盐、氯茶碱盐(chlorotheophyllonate)、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、乙醇酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八烷酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三苯乙酸盐(trifenatate)、三氟乙酸盐或昔萘酸盐形式的式(I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV)、(BF-V-A)、(BF-V-B)的化合物或化合物1-35。

[1270] 药物组合物

[1271] 另一个实施例是药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以及一种或多种药学上可接受的载剂。术语“药学上可接受的载剂”是指涉及携带或运输任何本发明的组合物或其组分的药学上可接受的材料,组合物或媒介物,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包囊材料。每种载剂在与主题组合物及其组分相容且对患者无害的意义上必须是“可接受的”。可用作药学上可接受的载剂的材料的一些实例包括:(1)糖类,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;(4)粉状黄芪胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;(9)油类,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油、大豆油等;(10)二醇类,如丙二醇;(11)多元醇类,如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯类,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液;(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲液;以及(21)在药物配制品中使用的其他无毒相容物质。

[1272] 本文所述的组合物可以口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、直肠、鼻、颊、阴道或经

由植入的储库施用。如本文所用,术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、骨内、鞘内、肝内、病变内和颅内注射或输注技术。在一些实施例中,本披露的组合物的口服、腹膜内或静脉内施用。本披露的组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性悬浮液。可以根据本领域已知的技术,使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制这些悬浮液。无菌可注射制剂还可以是在无毒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)。可接受的媒介物和溶剂中可使用的是水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。此外,常规地可以使用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。

[1273] 为此目的,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的单甘油酯或二甘油酯。脂肪酸(例如油酸及其甘油酯衍生物)因为是天然药学上可接受的油(例如橄榄油或蓖麻油)可用于制备可注射剂,尤其是其聚氧乙烯化形式也可用于制备注射剂。这些油溶液或悬浮液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂(例如羧甲基纤维素或类似的分散剂),其通常用于配制药学上可接受的剂型(包括乳剂和悬浮液)。出于配制的目的,也可以使用其他常用的表面活性剂,例如**Tween®**、**Spans**和其他乳化剂或生物利用度增强剂,它们通常用于制造药学上可接受的固体、液体或其他剂型。

[1274] 本文所述的药学上可接受的组合物可以以任何口服可接受的剂型口服施用,这些剂型包括但不限于胶囊剂、片剂、水性悬浮液或溶液。对于口服使用的片剂,常用的载剂包括乳糖和玉米淀粉。通常还添加润滑剂,例如硬脂酸镁。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。当需要口服水性悬浮液时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂混合。如果需要,也可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[1275] 可替代地,本披露的药学上可接受的组合物可以栓剂的形式用于直肠施用。这些可以通过将药剂与合适的无刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下为固体,但在直肠温度下为液体,因此将在直肠中融化以释放药物。这些材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[1276] 本披露的药学上可接受的组合物也可以局部施用,尤其是当治疗的目标包括通过局部施用容易达到的区域或器官(包括眼、皮肤或下肠道疾病)时。针对这些区域或器官中的每一个容易制备合适的局部配制品。下肠道的局部应用可以直肠栓剂配制品(见上文)或以合适的灌肠配制品进行。也可以使用局部透皮贴剂。

[1277] 对于局部应用,可将药学上可接受的组合物配制成含有悬浮或溶解于一种或多种载剂中的活性成分的合适的软膏剂。用于本披露化合物的局部施用的载剂包括但不限于矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。可替代地,可将药学上可接受的组合物配制成含有悬浮或溶解于一种或多种药学上可接受的载剂中的活性组分的合适的洗剂或乳膏。合适的载剂包括但不限于矿物油、山梨聚糖单硬脂酸酯,聚山梨酯60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苧醇和水。

[1278] 本披露的药学上可接受的组合物也可以通过鼻喷雾或吸入施用。此类组合物是根据药物配制品领域中熟知的技术制备的,并且可以使用苧醇或其他合适的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其他常规的增溶剂或分散剂,以盐溶液的形式制备。可以与载剂材料组合以产生单个剂型的组合物的本披露的化合物的量将取决于所治疗的宿主、具体的施用方式而变化。优选地,组合物应该被配制为使得可以将0.01-100mg/kg体重/天剂量的抑制剂施用接受这些组合物的患者。

[1279] 同位素标记的化合物

[1280] 本文所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体还旨在代表化合物的未标记的形式以及同位素标记的形式。同位素标记的化合物具有由本文给出的式表示的结构,除了一个或多个原子被具有所选原子质量或质量数的原子代替。可掺入本文所述化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如,分别是 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 。本披露包括如本文所定义的各种同位素标记的化合物,例如其中存在放射性同位素(例如 ^3H 和 ^{14}C)的那些化合物,或其中存在非放射性同位素(例如 ^2H 和 ^{13}C)。这种同位素标记的化合物可用于代谢研究(用 ^{14}C)、反应动力学研究(用例如 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术(诸如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或底物组织分布测定),或用于患者的放射性治疗。特别地, ^{18}F 或标记的化合物可能对于PET或SPECT研究是特别希望的。本文所述的同位素标记的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过所附实例和制备中所述的那些类似的方法,使用适当的同位素标记的试剂代替未标记的典型使用的试剂来制备。

[1281] 此外,用较重的同位素,特别是氘(即, ^2H 或D)取代可以提供来源于更大的代谢稳定性(例如,体内半衰期延长或剂量需求减少或治疗指数改进)的某些治疗优点。应理解,在此上下文中的氘被认为是具有本文所述的化合物或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的取代基。这种较重的同位素(特别是氘)的浓度可以由同位素富集因子来定义。如本文所用,术语“同位素富集因子”是指同位素丰度与特定同位素的天然丰度之间的比率。如果本文所述的化合物中的取代基指示氘,则这种化合物具有针对每个指定的氘原子的同位素富集因子为至少3500(在每个指定的氘原子上52.5%氘掺入)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少6466.7(97%氘掺入)、至少6600(99%氘掺入)、或至少6633.3(99.5%氘掺入)。

[1282] 剂量

[1283] 可以通过标准药理学方法在细胞培养物或实验动物中确定本文所述的化合物(包括药学上可接受的盐和氘化的变体)的毒性和治疗功效。 LD_{50} 是50%群体的致死剂量。 ED_{50} 是50%群体的治疗有效剂量。毒性和治疗效果之间的剂量比($\text{LD}_{50}/\text{ED}_{50}$)是治疗指数。表现出大的治疗指数的化合物是优选的。尽管可以使用表现出毒副作用的化合物,但是应小心设计将此类化合物靶向至受累组织的位点的递送系统,从而将对未感染的细胞的潜在损伤最小化,并且由此减少副作用。

[1284] 从细胞培养测定和动物研究获得的数据可以用于配制一系列的用于在人类中使用的剂量。此类化合物的剂量处于包括 ED_{50} 在内的有很小毒性或没有毒性的循环浓度范围内。所述剂量可根据所应用的剂型和所使用的施用途径在所述范围内变化。对于任何化合物,均可根据细胞培养测定初步估计治疗有效剂量。可以在动物模型中配制剂量,以达到在细胞培养中确定的循环血浆浓度范围,所述范围包括 IC_{50} (即,供试化合物达到半数最大症状抑制的浓度)。所述信息可用于更精确地确定在人中有用的剂量。可以例如通过高效液相色谱法来测量血浆中的水平。

[1285] 还应理解,针对任何特定患者的特定剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合以及治疗医师的判断、以及所治疗特定疾病的严重性。本文所述的化合物在组合物中的量也将取决于组合物中的特定化合物。

[1286] 使用方法

[1287] 另一个实施例是在有需要的受试者中调节靶蛋白(例如表1或表2中列出的靶蛋白)的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV) (BF-V-A)、(BF-V-B)的化合物或化合物1-35或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[1288] 另一个实施例是在有需要的受试者中抑制靶蛋白(例如表1或表2中列出的靶蛋白)的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV) (BF-V-A)、(BF-V-B)的化合物或化合物1-35或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[1289] 另一个实施例是在有需要的受试者中诱导靶蛋白(例如表1或表2中列出的靶蛋白)降解的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV) (BF-V-A)、(BF-V-B)的化合物或化合物1-35或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[1290] 在另一个方面,本公开提供了抑制、降低或消除靶蛋白(例如表1或表2中列出的靶蛋白)的活性的方法,所述方法包括向受试者施用式(I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV) (BF-V-A)、(BF-V-B)的化合物或化合物1-35或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[1291] 在实施例中,抑制、降低或消除靶蛋白(例如表1或表2中列出的靶蛋白)的活性包括用化合物(例如式(I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV) (BF-V-A)、(BF-V-B)的化合物或化合物1-35)的靶向连接酶结合剂(例如本文所述的靶向连接酶结合剂)募集连接酶(例如小脑蛋白E3泛素连接酶),形成靶蛋白、化合物和连接酶的三元复合物,从而抑制、降低或消除靶蛋白的活性。

[1292] 另一个实施例是在有需要的受试者中治疗或预防由靶蛋白(例如表1或表2中列出的靶蛋白)介导的呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎症性障碍、炎症障碍、神经学障碍和传染疾病或障碍的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV) (BF-V-A)、(BF-V-B)的化合物或化合物1-35或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[1293] 另一个实施例是在有需要的受试者中治疗或预防癌症的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV) (BF-V-A)、(BF-V-B)的化合物或化合物1-35或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[1294] 在实施例中,癌症是肿瘤疾病并且包括例如实体瘤,例如比如肉瘤或癌或血癌,例如比如白血病或骨髓瘤,或淋巴系统癌症例如淋巴瘤,或其混合类型。

[1295] 在另一方面,本公开提供式(I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV) (BF-V-A)、(BF-V-B)的化合物或化合物1-35或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前

药、立体异构体或互变异构体,用于在有需要的受试者中抑制或调节靶蛋白。

[1296] 在另一方面,本公开提供式 (I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV) (BF-V-A)、(BF-V-B) 的化合物或化合物1-35或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于在有需要的受试者中抑制靶蛋白。

[1297] 另一个实施例是药物组合物,所述药物组合物包含式 (I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV) (BF-V-A)、(BF-V-B) 的化合物或化合物1-35或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载剂,用于在有需要的受试者中抑制靶蛋白(例如表1或表2中列出的靶蛋白)。

[1298] 另一个实施例是式 (I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV)、(BF-V-A)、(BF-V-B) 的化合物或化合物1-35或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于在有需要的受试者中治疗或预防由靶蛋白(例如表1或表2中列出的靶蛋白)介导的呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎症性障碍、炎症性障碍、神经学障碍和传染疾病或障碍。

[1299] 另一个实施例是式 (I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV)、(BF-V-A)、(BF-V-B) 的化合物或化合物1-35或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于在有需要的受试者中治疗或预防癌症。

[1300] 在实施例中,癌症是肿瘤疾病并且包括例如实体瘤,例如比如肉瘤或癌或血癌,例如比如白血病或骨髓瘤,或淋巴系统癌症例如淋巴瘤,或其混合类型。

[1301] 另一个实施例是式 (I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV) (BF-V-A)、(BF-V-B) 的化合物或化合物1-35或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于在有需要的受试者中抑制或调节靶蛋白(例如表1或表2中列出的靶蛋白)的药物中的用途。

[1302] 另一个实施例是式 (I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV) (BF-V-A)、(BF-V-B) 的化合物或化合物1-35或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于在有需要的受试者中抑制靶蛋白(例如表1或表2中列出的靶蛋白)的药物中的用途。

[1303] 另一个实施例是式 (I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV) (BF-V-A)、(BF-V-B) 的化合物或化合物1-35或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于在有需要的受试者中治疗或预防由靶蛋白(例如表1或表2中列出的靶蛋白)介导的癌症的药物中的用途。

[1304] 在实施例中,癌症是肿瘤疾病并且包括例如实体瘤,例如比如肉瘤或癌或血癌,例如比如白血病或骨髓瘤,或淋巴系统癌症例如淋巴瘤,或其混合类型。

[1305] 另一个实施例是用于在有需要的受试者中治疗或预防由靶蛋白(例如表1或表2中列出的靶蛋白)介导的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用式 (I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV) (BF-V-A)、(BF-V-B) 的化合物或化合物1-35或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[1306] 在实施例中,癌症是肿瘤疾病并且包括例如实体瘤,例如比如肉瘤或癌或血癌,例如比如白血病或骨髓瘤,或淋巴系统癌症例如淋巴瘤,或其混合类型。

[1307] 另一个实施例是式 (I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV) (BF-V-

A)、(BF-V-B)的化合物或化合物1-35或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在制备用于在有需要的受试者中治疗或预防呼吸障碍、增殖性障碍、自身免疫性障碍、自身炎症障碍、炎症障碍、神经学障碍和传染疾病或障碍的药物中的用途。

[1308] 组合疗法

[1309] 另一个实施例是药物组合,所述药物组合包含式(I)、(II)、(IIA)、(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-IV) (BF-V-A)、(BF-V-B)的化合物或化合物1-35或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,以及用于在疗法中同时、分开或顺序使用的一种或多种另外的治疗剂。

[1310] 在实施例中,另外的治疗剂选自自由以下组成的组:抗增殖剂、抗癌剂、免疫调节剂、抗炎剂、神经治疗剂、抗病毒剂、抗真菌剂、抗寄生虫剂、抗生素和一般抗感染剂。

[1311] 在实施例中,另外的治疗剂选自自由以下组成的组:第二靶蛋白抑制剂。

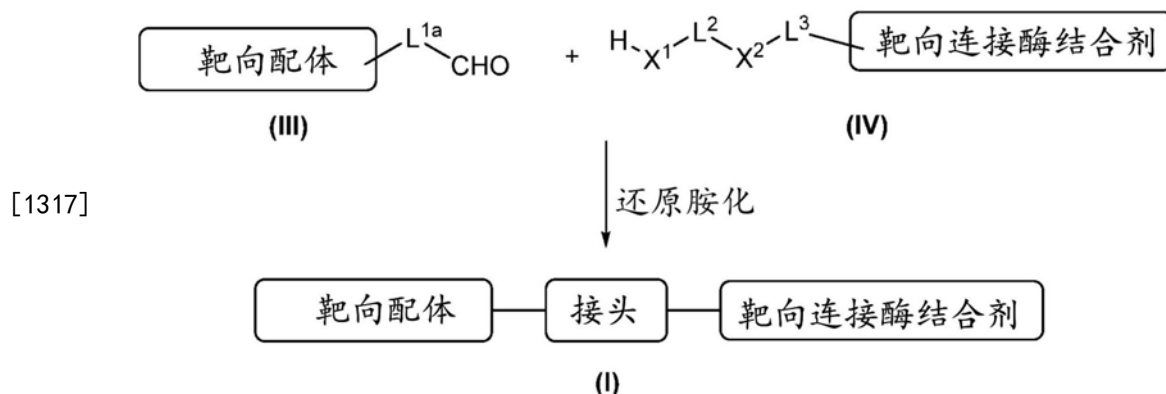
[1312] 制备的方法

[1313] 本文所述的化合物可以以有机合成领域技术人员熟知的许多方法制备。举例来说,本披露的化合物可以使用下述方法,以及合成有机化学领域中已知的合成方法,或如本领域技术人员所理解的其变体来合成。优选的方法包括但不限于下面描述的那些方法。

[1314] 披露的化合物可以根据以下合成方案1、1a、1b、2-4、4a、5、5a、6、6a、7-16、16a、17-18、18a、18b、19、19a和20-21中描述的一般方法合成。起始材料可以商购或者通过报道的文献中的已知方法或如图所示制备。

[1315] 含有式(L-I)接头的式(I)化合物(其中 X^1 是含氮杂环基,例如哌啶基或哌嗪基并且 X^2 、 L^1 、 L^2 、 L^3 如先前定义)可以根据方案1使用还原胺化反应由式(III)的化合物和式(IV)的化合物合成。如果 X^1 是键,则方案1还提供式(IV)的化合物(其中 L^2 是伯胺或仲胺)与式(III)的化合物反应产生(I)。 L^{1a} 被定义为接头,所述接头比 L^1 短单个亚甲基基团(当 L^1 的式允许时(例如在实施例中,当 L^1 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 时,则 L^{1a} 是 $-\text{CH}_2-$))。合适的 L^1 包括 C_{1-6} 亚烷基和 C_{1-6} 杂亚烷基。可以使用如在溶剂混合物(如THF/DMSO和MeOH)中的 ZnCl_2 和 NaBH_3CN 的条件。替代条件包括在DCM中用 NaOAc 、 AcOH 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 处理。

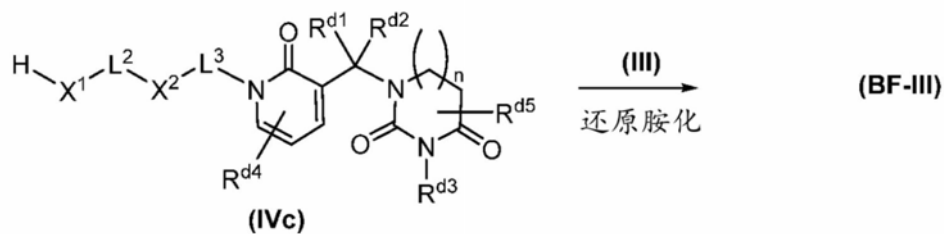
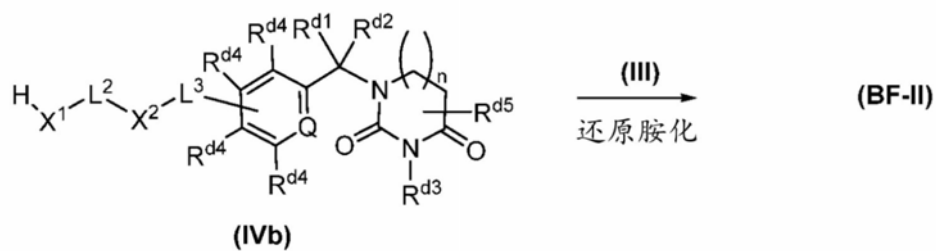
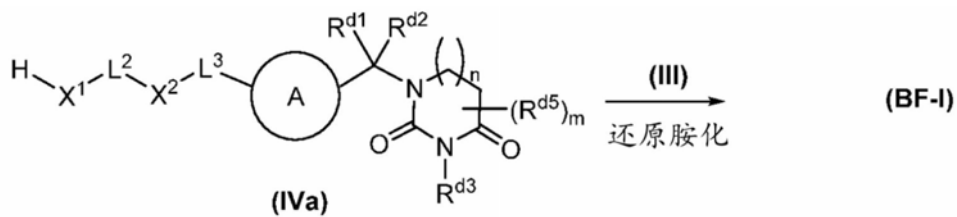
[1316] 方案1



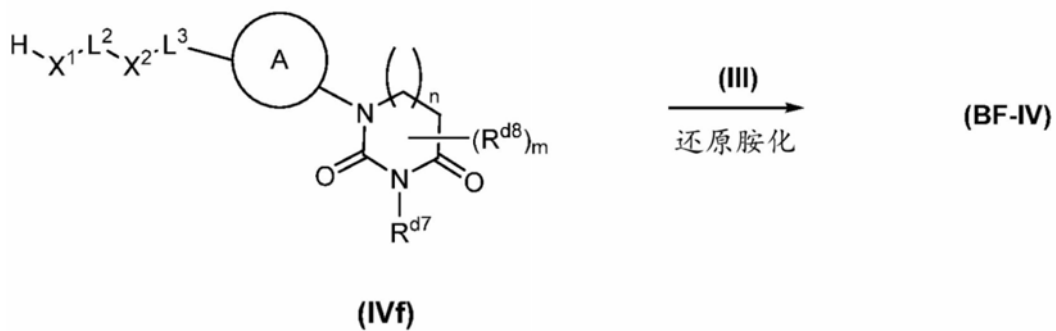
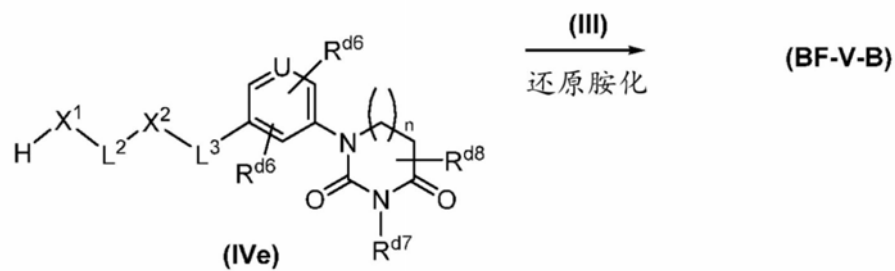
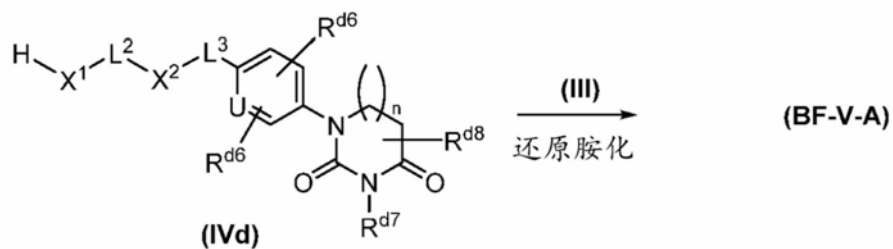
[1318] 类似地,在进一步的实施例中,式(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-V-A)、(BF-V-B)和(BF-IV)的双官能团化合物(其中 X^1 是含氮杂环基,例如哌啶基或哌嗪基并且 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^{d4} 、 R^{d5} 、 R^{d6} 、 R^{d7} 、 R^{d8} 、 X^2 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 m 和 n 如前所定义)可根据方案1a分别由式(III)的化合物和

式 (IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe) 和 (IVf) 的化合物来制备。

[1319] 方案1a

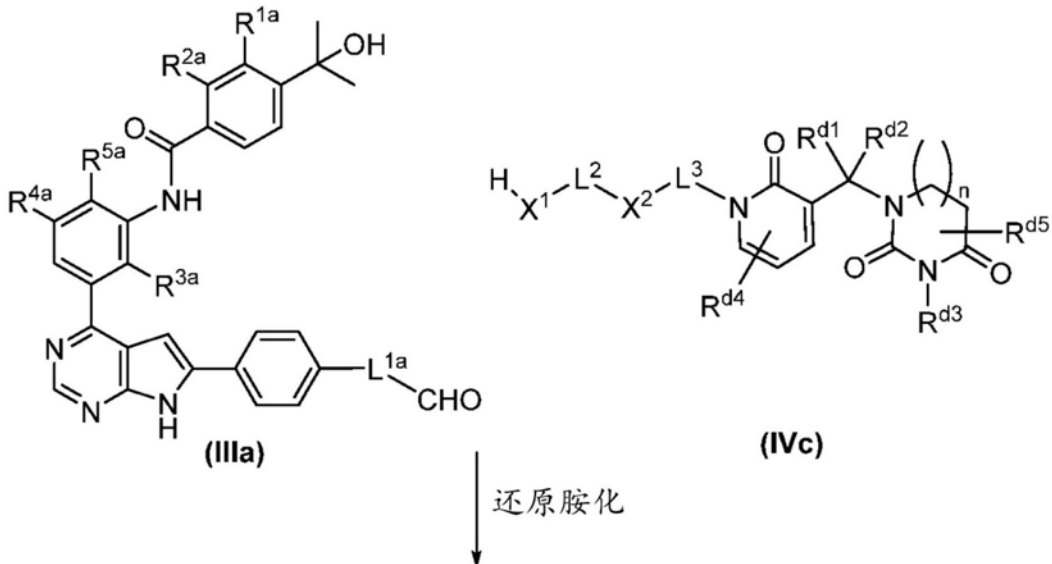


[1320]

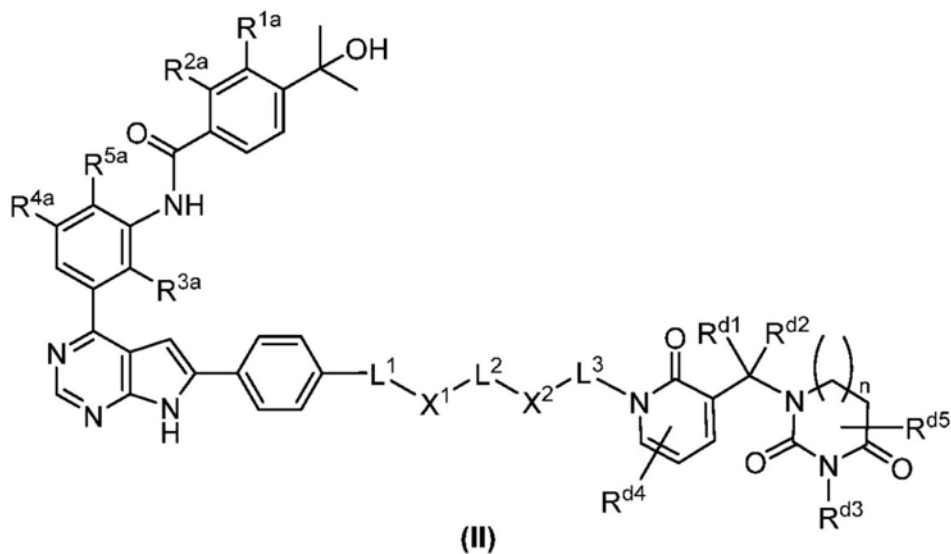


[1321] 在进一步的实施例中,式(II)化合物(其中X¹是含氮杂环基,例如哌啶基或哌嗪基并且R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}、R^{d5}、R^{d6}、R^{d7}、R^{d8}、X²、L¹、L²、L³、m和n如前所定义)可根据方案1b由式(IIIa)的化合物(其中R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}和L^{1a}如前所定义)和式(IVc)的化合物来制备。适用与上文所述的条件相似的条件。

[1322] 方案1b

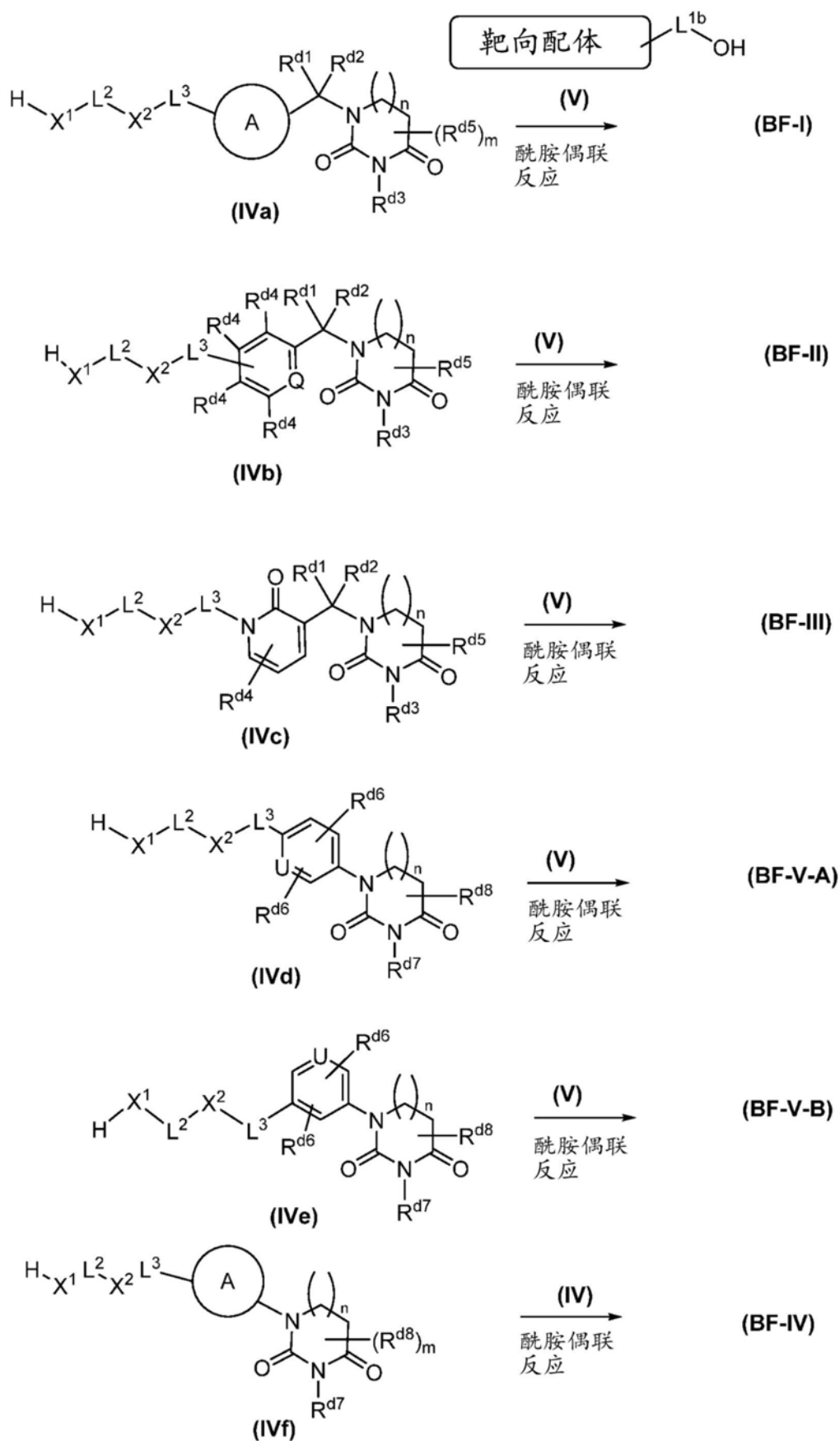


[1323]



[1324] 式(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)和(IVf)的中间体(其中X¹是含氮杂环基,例如,哌啶基或哌嗪基)也可分别用于通过根据方案2使用酰胺偶联反应与式(V)的羧酸反应合成包含酰胺键的式(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-V-A)、(BF-V-B)和(BF-IV)的化合物。类似地,如果X¹是键,则方案2还提供式(IV a-f)的化合物(其中L²是伯胺或仲胺)分别与式(III)的化合物反应产生(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-V-A)、(BF-V-B)和(BF-IV)。对于式(V)化合物,L^{1b}被定义为接头L¹的子集,其含有羰基基团,因此能够提供含有羧酸官能团的化合物(V)。条件包括在溶剂如DMF中,在碱如DIPEA的存在下,使用酰胺偶联剂如HATU。

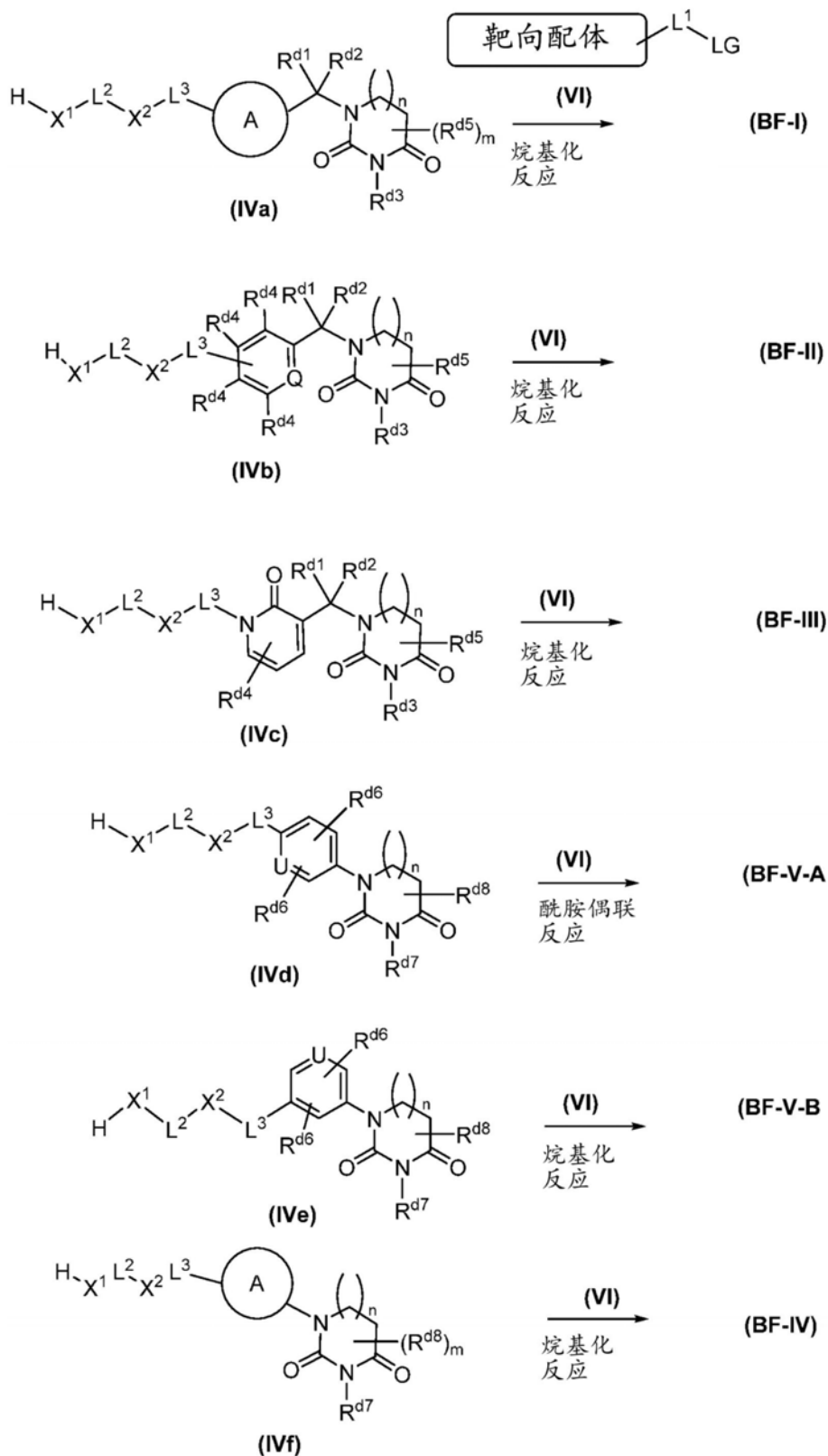
[1325] 方案2



[1327] 在进一步的实施例中,式(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-V-A)、(BF-V-B)和(BF-IV)的双官能团化合物(其中X¹是含氮杂环基,例如哌啶基或哌嗪基)可由式(VI)的化合物

(其中LG代表离去基团,例如卤化物或甲磺酸盐)和式(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)和(IVf)分别使用根据方案3的烷基化反应来制备。类似地,如果 X^1 是键,则方案3还提供式(IVa-f)的化合物(其中 L^2 是伯胺或仲胺)分别与式(VI)的化合物反应产生(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-V-A)、(BF-V-B)和(BF-IV)。

[1328] 方案3

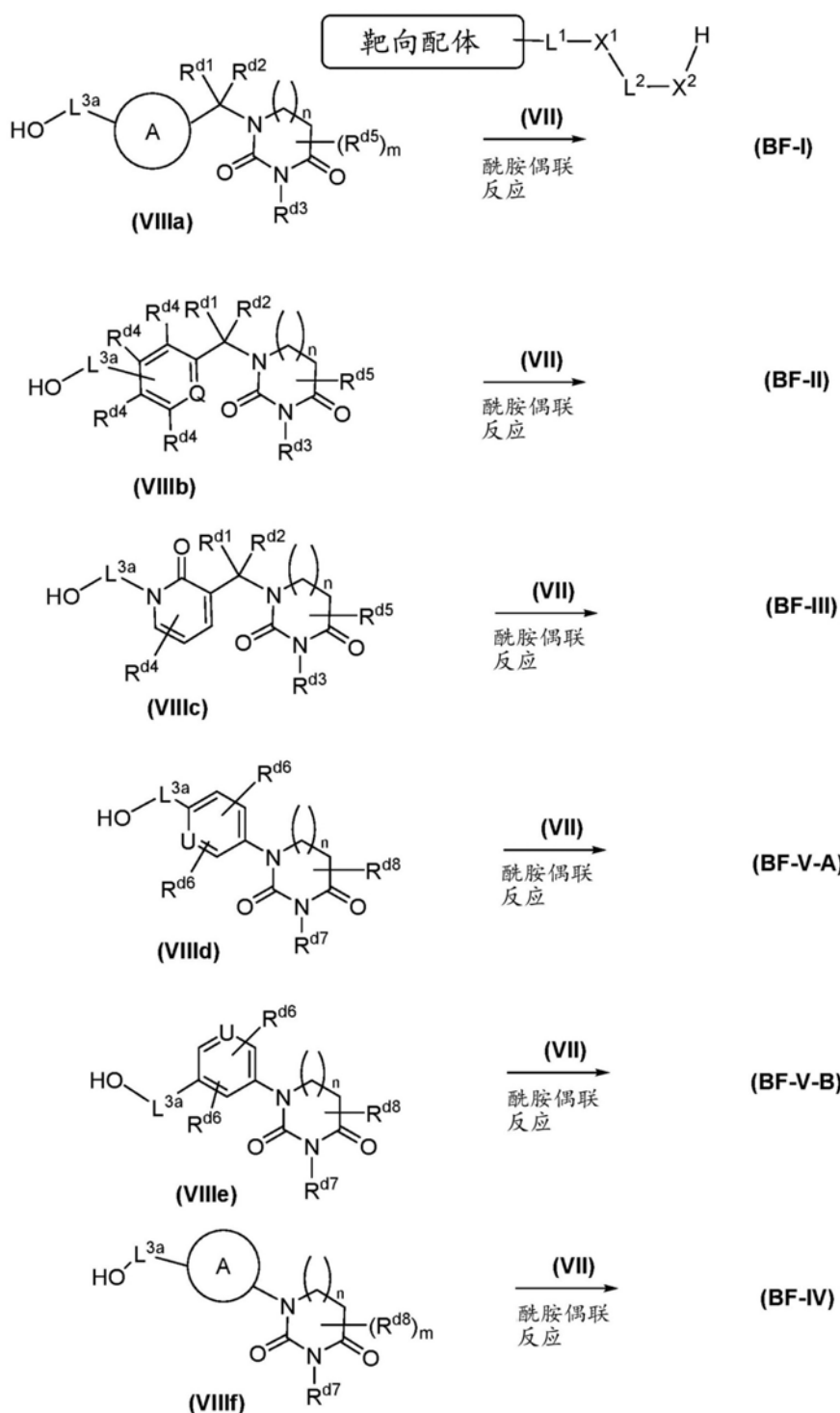


[1329]

[1330] 典型的条件是用碘化试剂(例如碘化钾)和碱(例如DIPEA)与适当的胺(IVa-f)在溶剂(例如DMA)中在温度(例如80℃)处理式(VI)的烷基氯。

[1331] 式(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-V-A)、(BF-V-B)和(BF-IV)的化合物(其中 X^2 是含氮杂环基,例如哌啶基或哌嗪基)可以通过根据方案4以酰胺偶联反应使式(VII)的化合物分别与式(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、(VIIId)、(VIIIe)和(VIIIf)的化合物反应来制备。类似地,如果 X^2 是键,则方案4还提供式(VIII a-f)的化合物(其中 L^2 是伯胺或仲胺)分别与式(VII)的化合物反应产生(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-V-A)、(BF-V-B)和(BF-IV)。

[1332] 方案4

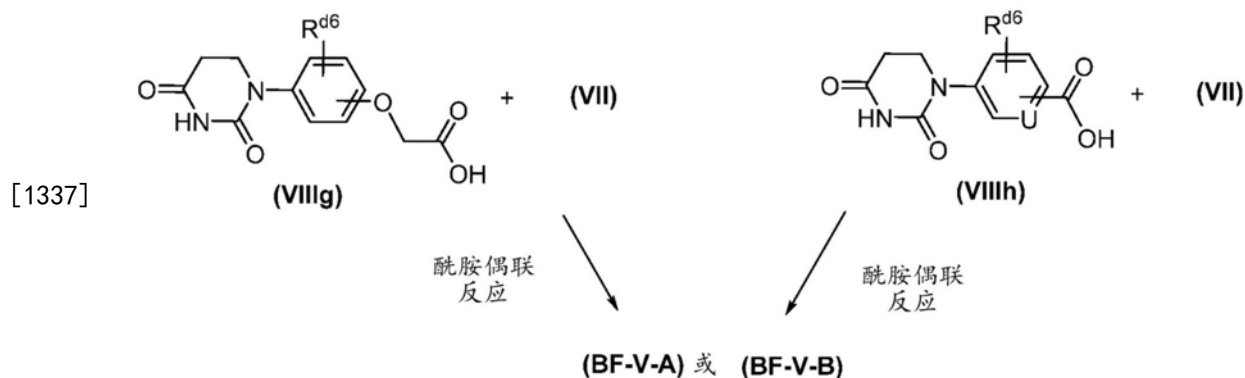


[1333]

[1334] 在所述实施例中,化合物(VIIIa-f)中的 L^{3a} 被定义为含有羰基的接头 L^3 的子集,因此能够提供含有羧酸官能团的化合物(VIIIa-f)(例如,在实施例中,其中 L^{3a} 是 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$,然后是 $L^{3a}-\text{OH}$ 定义为 $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$)。合适的条件包括上文已经描述的用于酰胺偶联反应的条件。

[1335] 此外,羧酸中间体的更具体的实施例包括式(VIIIg)和(VIIIh)的化合物,其可以根据方案4a与式(VII)的化合物反应(以与上文对化合物(VIIIa-f)所述的方式相似的方式),提供式(BF-V-A)或(BF-V-B)的化合物。

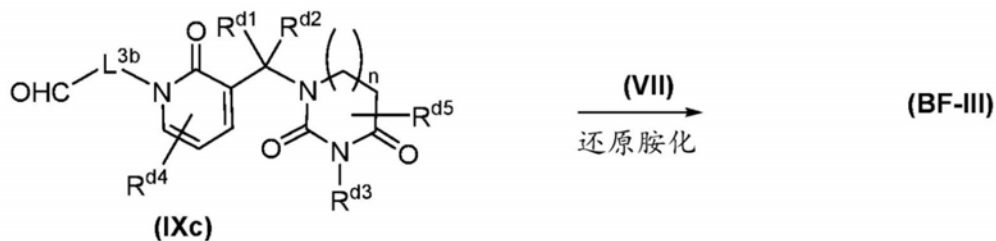
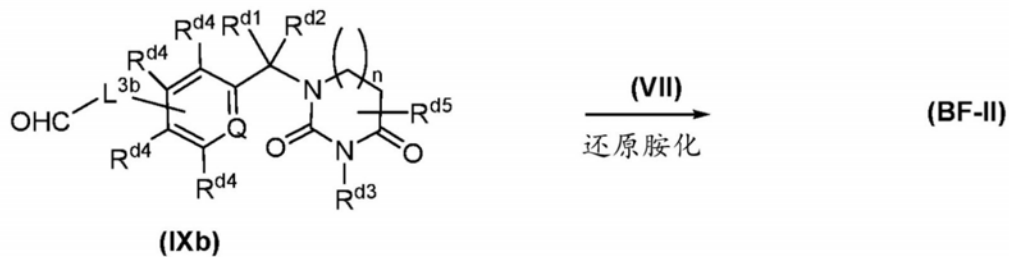
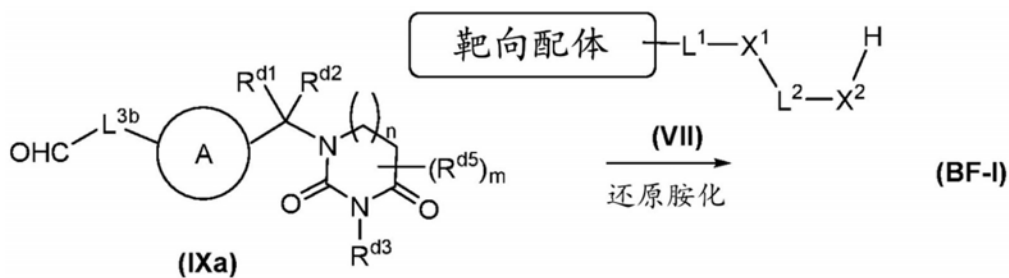
[1336] 方案4a



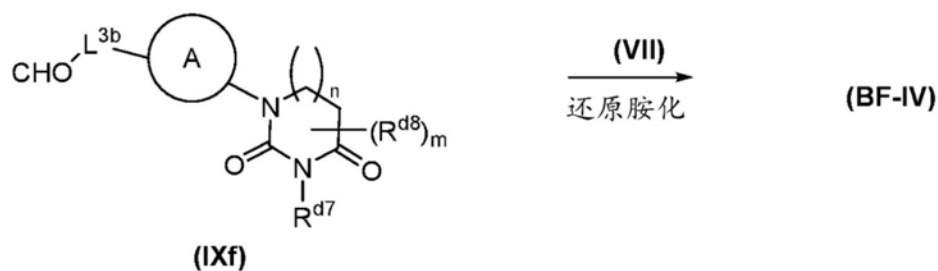
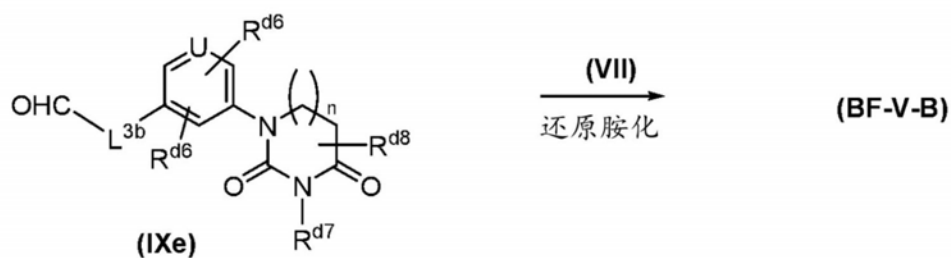
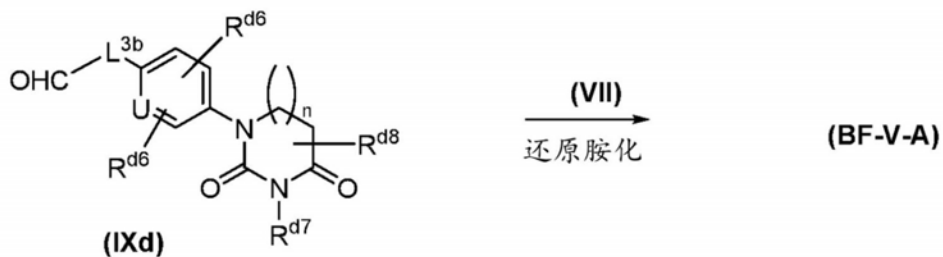
[1338] 式(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-V-A)、(BF-V-B)和(BF-IV)的化合物(其中 X^2 是含氮杂环基,例如哌啶基或哌嗪基)也可以通过根据方案5以还原胺化反应使式(VII)的化合物分别与式(IXa)、(IXb)、(IXc)、(IXd)、(IXe)和(IXf)的化合物反应来制备。类似地,如果 X^2 是键,则方案5还提供式(IXa-f)的化合物(其中 L^2 是伯胺或仲胺)分别与式(VII)的化合物反应产生(BF-I)、(BF-II)、(BF-III)、(BF-V-A)、(BF-V-B)和(BF-IV)。

[1339] 对于化合物(IXa-f), L^{3b} 被定义为接头,所述接头比 L^3 短单个亚甲基基团(当 L^3 的式允许时(例如在实施例中,当 L^3 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 时,则 L^{3b} 是 $-\text{CH}_2-$))。合适的 L^3 包括 C_{1-6} 亚烷基和 C_{1-6} 杂亚烷基。可以使用如在溶剂混合物(如THF/DMSO和MeOH)中的 ZnCl_2 和 NaBH_3CN 的条件。替代条件包括在DCM中用 NaOAc 、 AcOH 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 处理。

[1340] 方案5



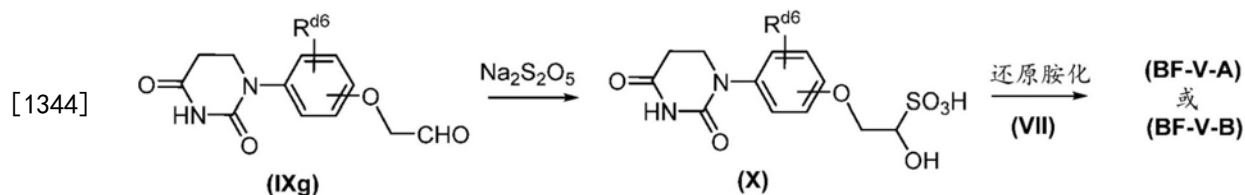
[1341]



[1342] 对本领域技术人员来说,掩蔽的醛等价物如相应的加合物(例如,式(X)的化合物)(由醛如(IXg)和焦亚硫酸钠在含水乙醇中形成)是同样适用于实现这种整体还原胺化转化

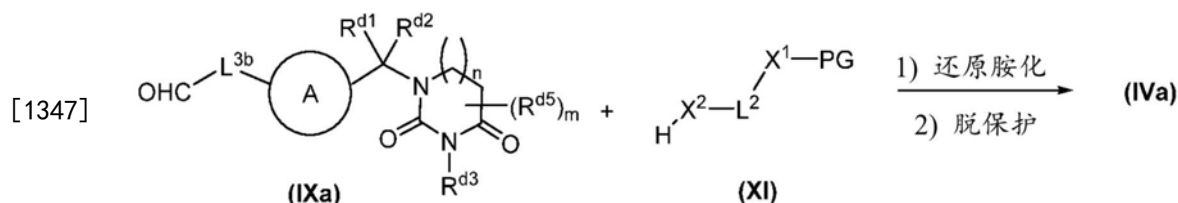
的反应物,方案5a中描述的实施例是代表性的示例。在这种情况下,(X)与(VII)的反应可以在乙酸钠和甲基吡啶硼烷络合物的存在下在溶剂如甲醇中发生。

[1343] 方案5a



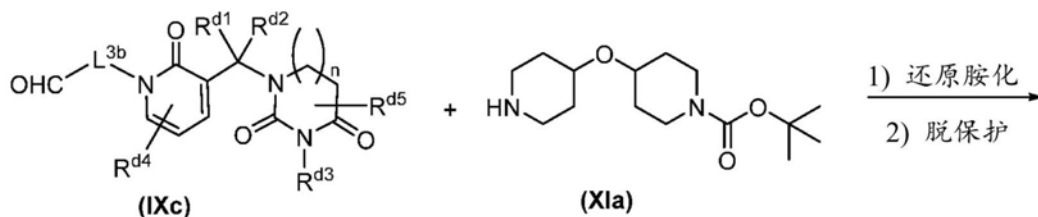
[1345] 式(IV)化合物,更具体地,式(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)和(IVf)的化合物(例如其中 X^1 和 X^2 是含氮杂环基(例如哌啶基或哌嗪基或 $X^1-L^2-X^2$ 是螺杂环基)的那些)可以根据方案6分别由相应的醛(IXa)、(IXb)、(IXc)、(IXd)、(IXe)和(IXf)来合成。在上文已经描述的条件中使用式(XI)化合物使醛进行还原胺化反应,其中PG代表保护基团,例如叔丁氧基羰基。使用诸如在DCM中的TFA或在1,4-二噁烷和甲醇中的HCl等条件进行随后的脱保护反应,得到式(IVa-f)的化合物。方案6说明了(IXa)向(IVa)的转化的代表性实施例。

[1346] 方案6

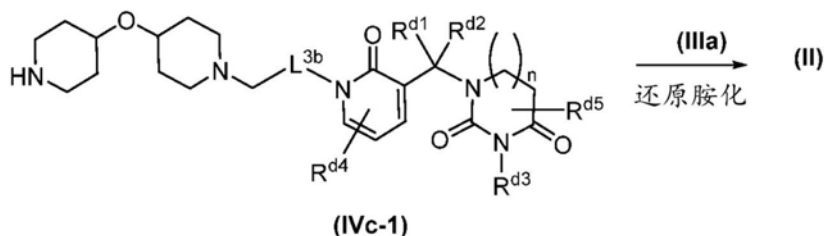


[1348] 在实施例中,根据方案6a,式(IXc)化合物可以与(XI)的具体示例(例如(XIa))进行类似的还原胺化,然后在上文已经描述的条件下脱保护以提供式(IVc-1)。所述化合物(IVc-1)然后可以以与(IVc)的其他实施例相同的方式与式(IIIa)化合物以还原胺化反应进行反应以提供式(II)的化合物。

[1349] 方案6a



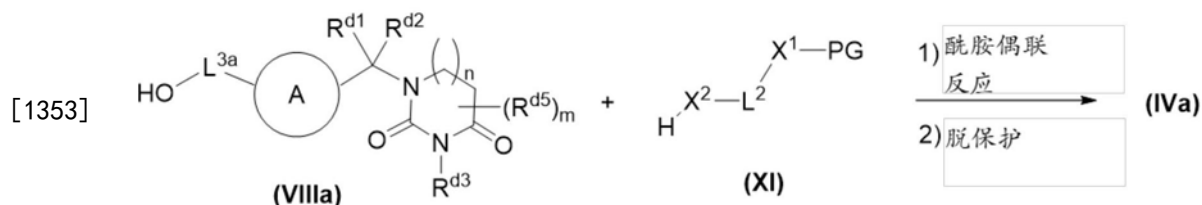
[1350]



[1351] 式(IV)化合物,更具体地,式(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)和(IVf)的化合物(例如其中 X^1 和 X^2 是含氮杂环基(例如哌啶基或哌嗪基或 $X^1-L^2-X^2$ 是螺杂环基)的那些)还可以根据方案7分别由相应的羧酸(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、(VIIId)、(VIIIe)和(VIIIf)来

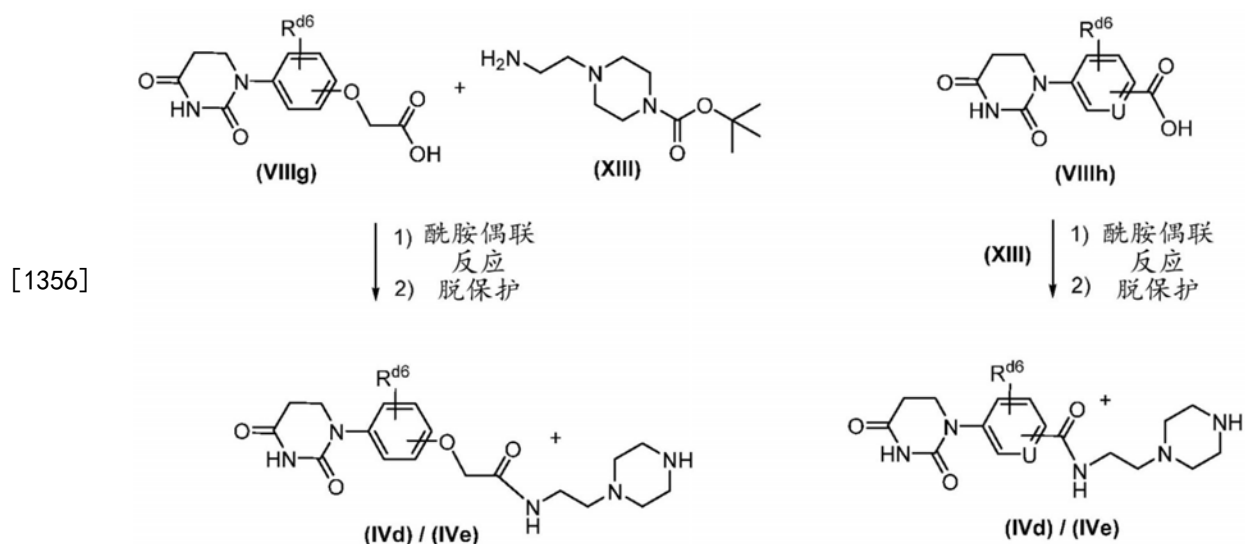
合成。在所述实施例中,使用试剂(例如HATU),在溶剂(例如DMF)中,在碱(例如DIPEA)的存在下与式(XI)的化合物进行酰胺偶联反应,随后使用例如在DCM中的TFA、或者在1,4-二噁烷和甲醇中的HCl的条件进行脱保护反应提供式(IVa-f)的化合物。所述方案说明了(VIIIa)向(IVa)的转化的代表性实施例。

[1352] 方案7



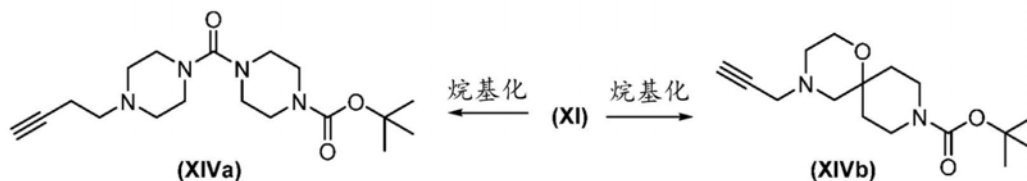
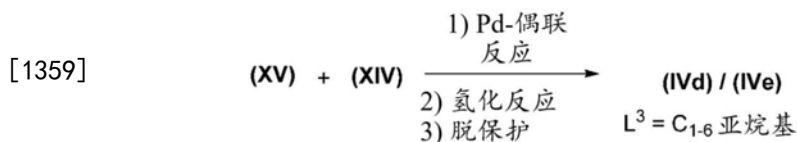
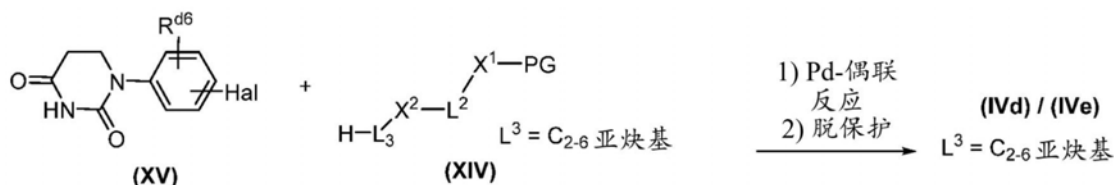
[1354] 在实施例中,式(IV)的化合物,例如式(IVd)或(IVe)的化合物可以由式(VIIIg)或(VIIIh)的羧酸通过与单保护的二胺(例如化合物(XIII))以酰胺偶联反应进行反应,然后使用如上文已经描述的条件进行脱保护反应来合成(方案8)。在所描绘的示例中, X^2 不存在。

[1355] 方案8



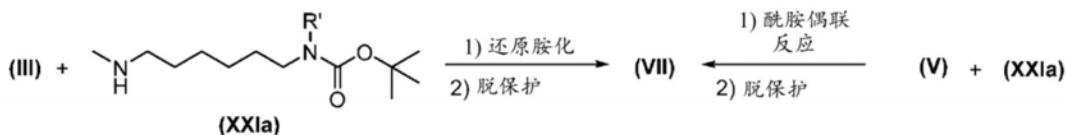
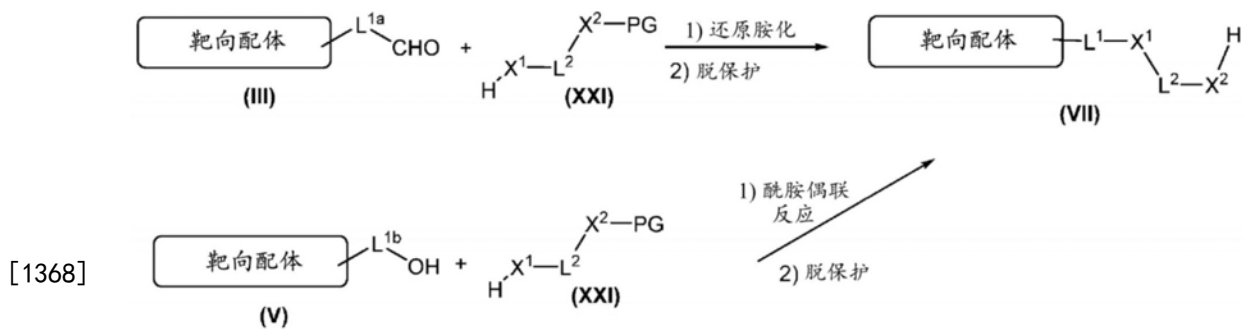
[1357] 其他式(IV)化合物,例如式(IVd)和(IVe)化合物(其中 L^3 是 C_{2-6} 亚炔基)可以根据方案9合成。因此,式(XIV)的炔烃化合物(其中PG是保护接头例如叔丁氧基羰基)和式(XV)的化合物(其中Ha1是卤素原子例如碘)之间的钯催化偶联,然后脱保护反应得到式(IVd)或(IVe)的化合物。钯催化反应是使用催化剂如 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 和CuI和碱如三乙胺在溶剂如DMF中进行的Sonogashira反应。任选地,来自钯催化反应的产物可以在脱保护反应之前在氢化条件下使用例如 H_2 气体和Pd/C催化剂进行还原。在这种情况下,产生最终产物(IVd/IVe),其中 L^3 为 C_{1-6} -亚烷基。化合物(XIVa)和(XIVb)是可以经历这些反应序列的化合物(XIV)的具体实施例。化合物(XIVa)和(XIVb)又可以例如通过分别使用溴化亚炔(分别例如4-溴-1-丁炔或炔丙基溴)在碱(例如 K_2CO_3)的存在下在溶剂(例如乙腈)中的式(XI)的化合物的烷基化反应来合成。

[1358] 方案9



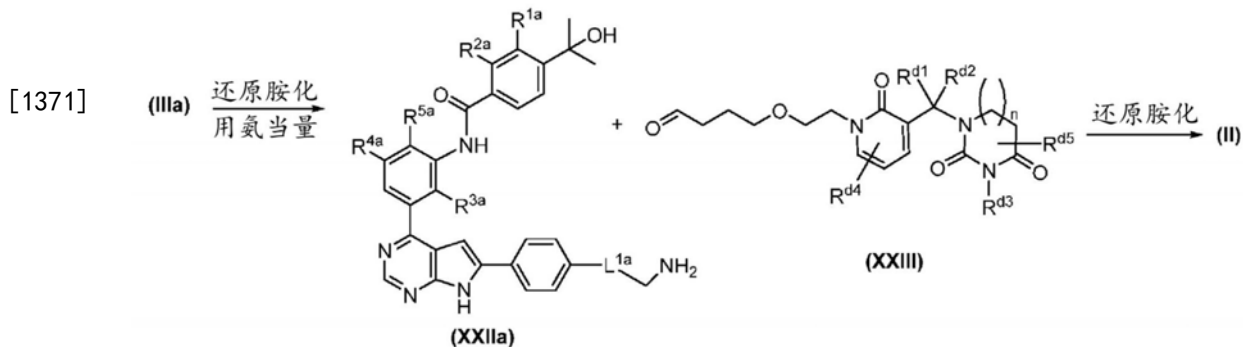
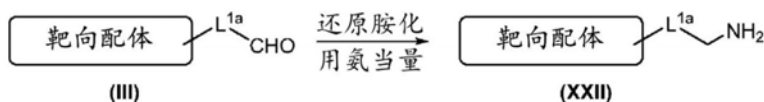
[1360] 其他式(IV)化合物,例如式(IVd)和(IVe)化合物(其中 L^3 含有醚连接)可以根据方案10从式(XVI)的苯酚合成。因此,在溶剂(例如DMF)中使用烷基溴(例如(XVII))和碱(例如 K_2CO_3)对(XVI)进行烷基化,在脱保护后提供式(IVd/IVe)的化合物;所描绘的具体示例代表式(IVd/IVe)的化合物,其中 X^1 和 X^2 都是键并且 L^2 是 NR' 。因此,所述产物能够在上文已经描述的条件与式(III)的化合物进行还原胺化以提供式(I)的化合物。替代性合成路线是在膦试剂(例如三苯基膦)和偶氮羧酸酯(例如偶氮二甲酸二乙酯)的存在下,苯酚(XVI)与N-保护的氨基醇以光延反应进行反应以形成醚键,然后脱保护反应以提供式(IVd/IVe)的化合物。也可以在将式(XVI)的化合物转化成式(IV)的化合物(例如(IVg)或(IVh))的一系列步骤中构建接头。在实施例中,在膦试剂(例如三苯基膦)和偶氮羧酸酯(例如偶氮二甲酸二乙酯)的存在下,苯酚(XVI)可以与N-保护的氨基醇(例如(XVIIIa))以光延反应进行反应以形成醚键,然后脱保护反应以提供式(IVg)的化合物。所述化合物可以通过与N-保护的氨基醛(例如叔丁基4-(2-氧代乙基)哌嗪-1-甲酸酯)进一步还原胺化来延长,以提供式(IVh)的链延长化合物。(IVg)和(IVh)都可以与式(III)的化合物反应以使用上文已经描述的条件使用还原胺化来提供式(I)的化合物。在实施例中,用醛-酯(例如叔丁基5-氧代戊酸酯)进行还原胺化,然后使用酸(例如在DCM中的TFA)使酯官能团脱保护可以得到式(XII)的羧酸。化合物(XII)可以在上文所述的条件下通过酰胺偶联与含有可用的伯胺或仲胺官能团的靶向配体(XXIV)反应以提供式(I)的化合物,其中 X^1 是键并且 L^1 是C(O)。

[1361] 方案10



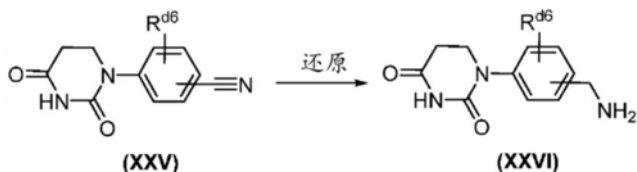
[1369] 式(III)的化合物也可以在催化剂(例如雷尼镍)的存在下,使用例如甲醇氨和氢气进行还原胺化,转化为式(XXII)的伯胺。在具体实施例中,式(IIIa)的化合物在类似条件下反应以提供(XXIIa)。随后在溶剂混合物(例如THF/DMSO和MeOH)中,使用诸如 ZnCl_2 和 NaBH_3CN 等条件与式(XXIII)的醛进行还原胺化,提供了式(II)的示例化合物,其中 X^1 和 X^2 各自自由键表示(方案13)。

[1370] 方案13

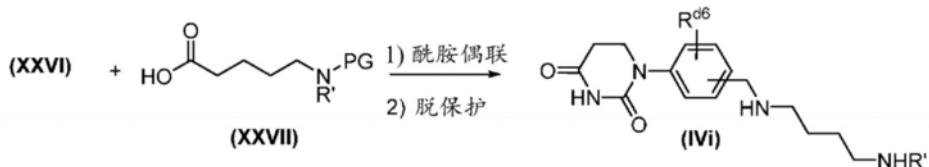


[1372] 根据方案14,式(XXV)的腓可以在氢氧化铵水溶液和共溶剂(例如MeOH)的存在下使用例如氢气和催化剂(例如雷尼镍的条件被还原成式(XXVI)的胺。这些胺可以与N-保护的氨基酸(其中PG代表保护基团,例如叔丁氧基羰基)以酰胺偶联反应进行反应,随后在酸性条件下的脱保护反应提供式(IV)的化合物;在实施例1中,(XXVI)可以与(XXVII)反应以提供式(IVi)的化合物,其中X¹和X²都是键。

[1373] 方案14

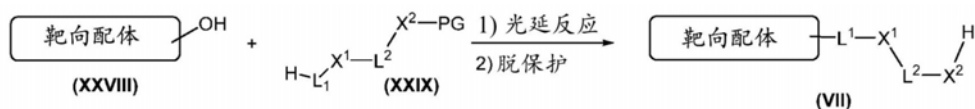


[1374]

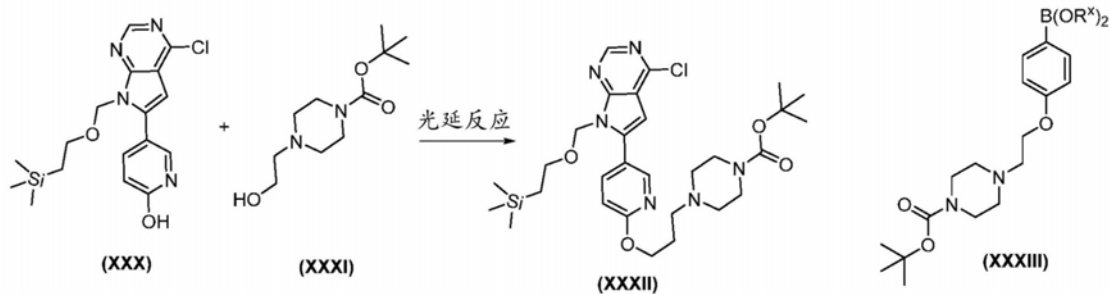


[1375] 根据方案15,光延偶联可用于从式(XXVIII)的化合物(其中羟基是苯酚或羟基吡啶的一部分)然后通过脱保护反应来合成式(VII)的化合物(其中接头含有直接与靶向配体的醚连接)。

[1376] 方案15



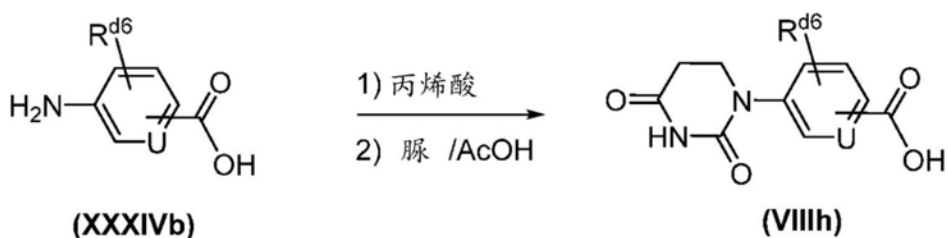
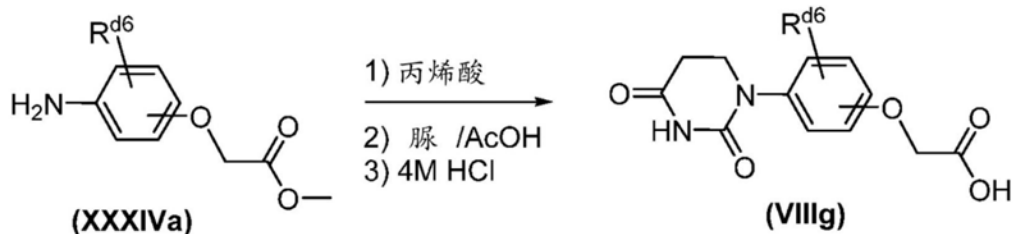
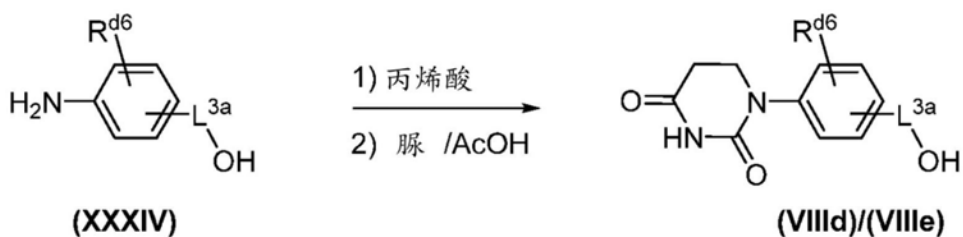
[1377]



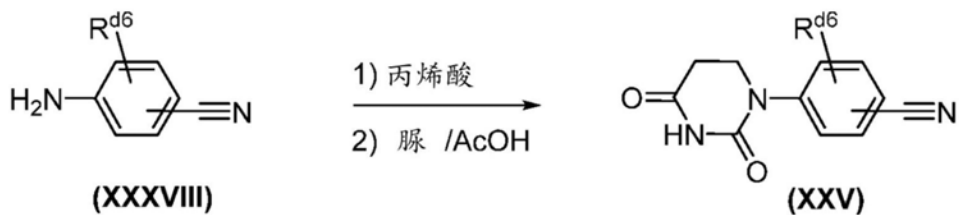
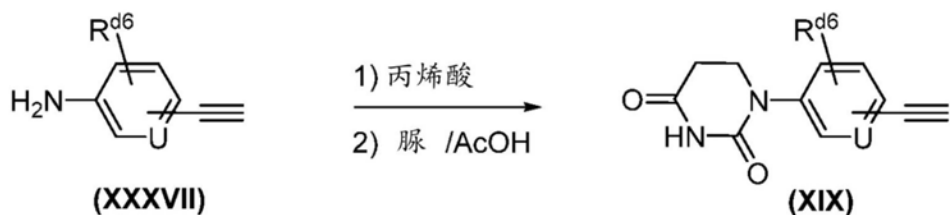
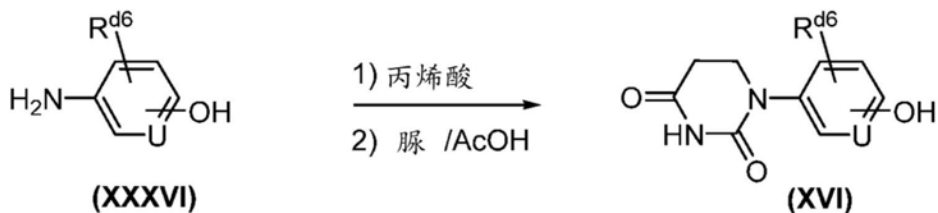
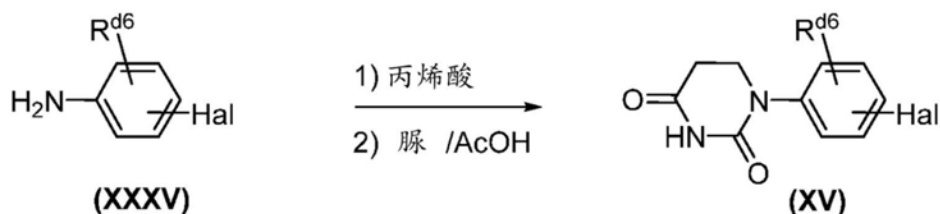
[1378] 对于有机合成领域的技术人员来说,应当理解本发明的分子可以以允许不同反应顺序的模块化方式构建。例如,方案15中描述的光延偶联可应用于合成片段,例如化合物(XXX),其中吡啶基环是靶向配体的一部分。因此(XXX)可以与式(XXXI)的化合物反应以提供另一种反应中间体(XXXII)。所述中间体(XXXII)然后需要进一步的合成程序来构建靶向配体本身,此外还需要根据上文完整描述的程序将分子连接到合适的连接酶靶向片段的合成程序。其中 $B(OR^x)_2$ 定义硼酸或酯(包括环状硼酸酯例如频哪醇酯)的式(XXXIII)的化合物是通过光延反应可得的另一个实施例。在所述实施例中,芳基环是靶向配体的片段(这将需要进一步阐述),光延反应将根据上文定义的一些接头元件附加到所述片段上。

[1379] 芳基二氢尿嘧啶衍生物例如式(VIIId/VIIIf)、(VIIIg)、(VIIIf)、(XV)、(XVI)、(XIX)和(XXV)的化合物可以根据方案16由相应的胺(XXXIV)、(XXXIVa)、(XXXIVb)、(XXXV)、(XXXVI)、(XXXVII)和(XXXVIII)合成。转化通过与丙烯酸共轭加成进行,这通常通过在70℃以上与共溶剂(例如水)一起加热,然后在高温(例如120℃)与脒和乙酸反应,以形成二氢尿嘧啶。在(VIIIf)的情况下,可以在相应的酚酯乙酸酯(XXXIVa)上进行二氢尿嘧啶的形成,并且可以在最终步骤中使用酸性条件(如HCl)处理来水解所述酯。

[1380] 方案16



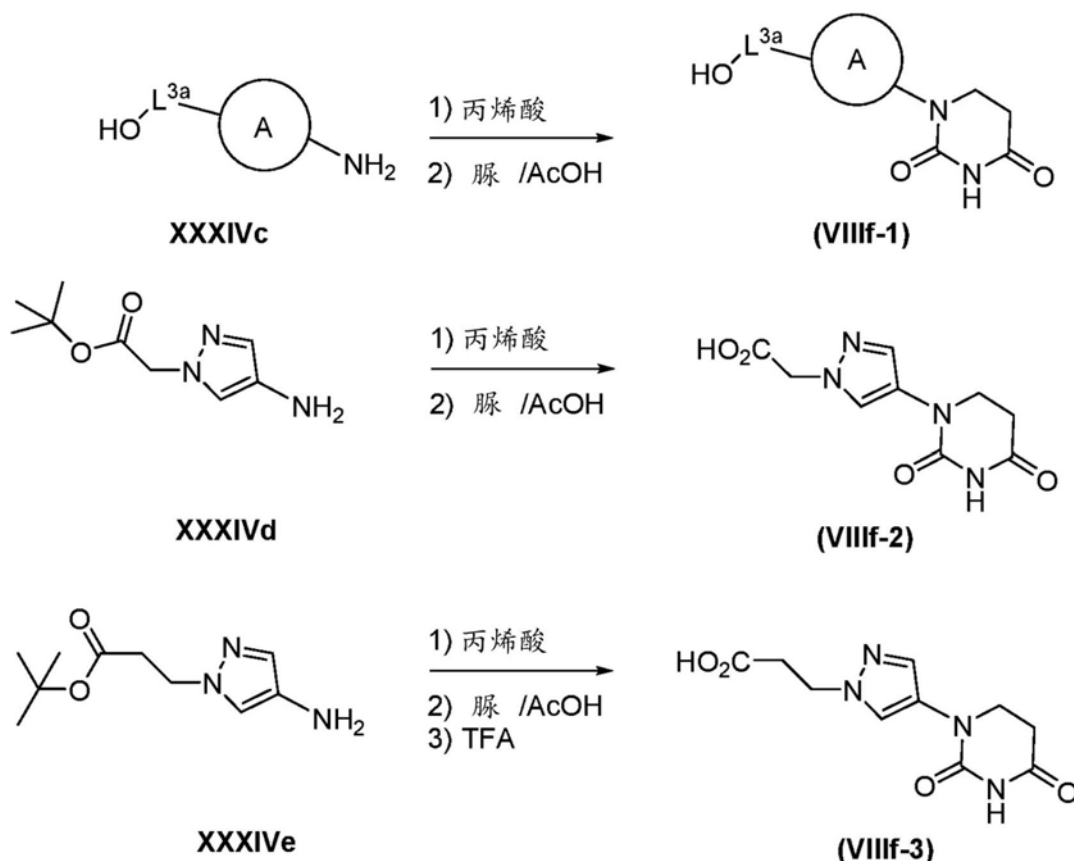
[1381]



[1382] 式 (XXXIV a) 的化合物可根据方案17以两个步骤从具有受保护的氮 (例如Boc-保护的氮) 的氨基酚 (XXXIX) 获得。首先, 使用碱 (如Cs₂CO₃) 和2-卤代乙酸酯 (如溴乙酸甲酯), 在

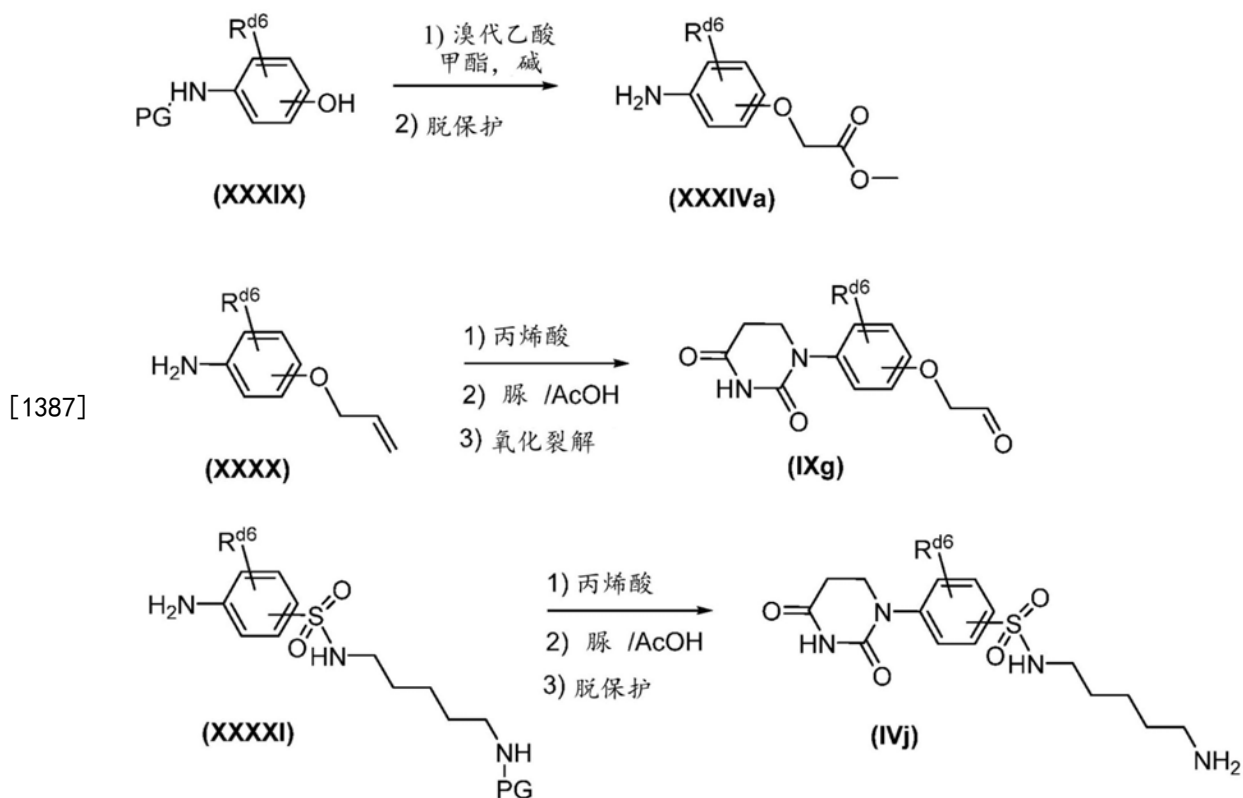
溶剂(如丙酮)中,苯酚与添加剂(如碘化钾)的烷基化提供中间体,所述中间体可以经受N-脱保护(使用如酸(如TFA),在溶剂(如二噁烷)中)以提供具有式(XXXIXa)的化合物。同样根据方案17,二氢尿嘧啶中间体(IXg)可以例如通过将二氢尿嘧啶形成化学应用于烯丙基氧基苯胺(例如(XXXX))来合成。使用例如臭氧分解反应氧化裂解烯丙基基团,提供式(IXg)的醛。带有磺酰胺接头链的二氢尿嘧啶中间体(IVj)可以由式(XXXI)的化合物以与其它二氢尿嘧啶结构单元类似的方法,然后进行脱保护反应来合成。

[1383] 方案16a



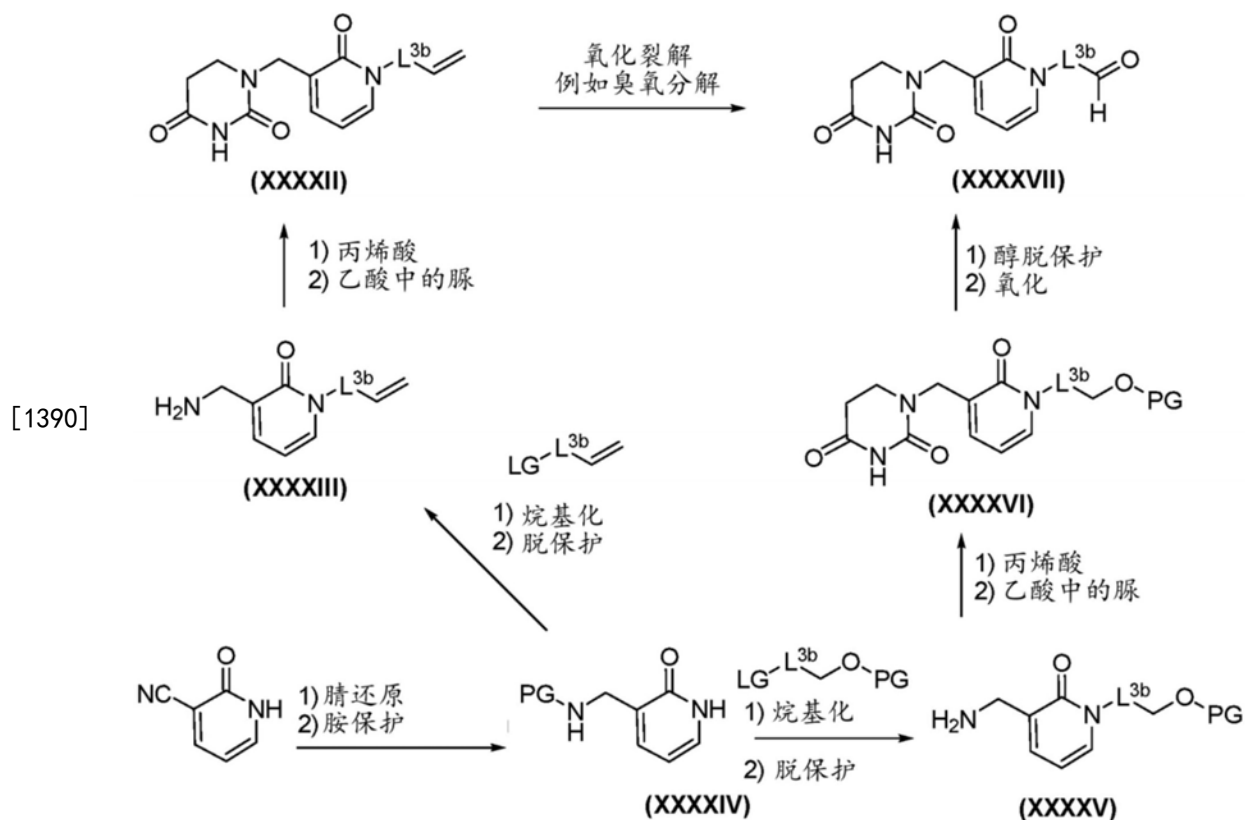
[1385] 具有羧酸官能团的杂芳基二氢尿嘧啶衍生物(VIII f-1)(其中A是5元或6元杂芳基环)可以根据方案16a使用与方案16中描述的类似的反应顺序来制备。在这种情况下,相应的氨基酸(XXXIVc)或衍生物(例如像氨基酯)与丙烯酸在70℃或70℃以上与共溶剂(例如像水)反应,随后与脲和乙酸反应(也在升高的温度例如100℃)提供杂芳基二氢尿嘧啶(VIII f-1)。具体示例是分别由氨基吡唑叔丁酯衍生物(XXXIVd)和(XXXIVe)产生的氨基吡唑衍生物(VIII f-2)和(VIII f-3)。在一些情况下,例如对于(VIII f-2),反应条件导致叔丁酯伴随水解成羧酸;对于其他情况,例如(VIII f-3),可能需要使用酸(例如TFA)的单独水解步骤来产生游离羧酸。

[1386] 方案17



[1388] 使用氧化裂解反应,例如方案18中所示的臭氧分解,式(XXXVII)的化合物,化合物(IXc)的实施例,可以衍生自式(XXXII)的化合物。式(XXXII)的化合物可以衍生自对应的式(XXXIII)的胺,这是使用上文已经描述的条件,通过另外的胺与丙烯酸的缀合,随后与脲和乙酸反应以形成二氢尿嘧啶。具有式(XXXIII)的胺可以通过以下衍生自3-氰基吡啶-2-酮:首先还原腈,这使用以下条件:例如在雷尼镍的存在下、在甲醇/氨溶液中的氢化,然后保护氮以提供具有式(XXXIV)的化合物,例如用典型的胺保护基团(如叔丁氧基羰基基团)。用烷基化剂(如烯丙基溴)和碱(如碳酸钾),在溶剂(如DMF)中对中间体(XXXIV)进行烷基化,随后使用例如DCM和二噁烷的溶剂混合物中的HCl进行脱保护提供具有式(XXXIII)的化合物。可替代地,式(XXXVII)的化合物可以通过以下从式(XXXIV)的化合物合成:使用含有受保护的醇的烷基化剂进行烷基化,随后去除保护基团PG以提供式(XXXV)的分子。使用前述方法的二氢尿嘧啶形成提供了式(XXXVI)的化合物。醇脱保护,随后使用氧化剂(例如戴斯-马丁高碘烷)氧化为醛,提供式(XXXVII)的化合物。

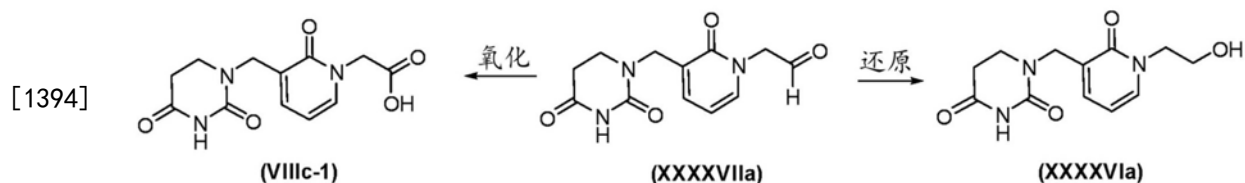
[1389] 方案18



[1391] 方案19和方案20中描述了两种替代方法,以举例说明具有式 (ILB III) 的中间体的合成。在压力(例如,30psi)下使用催化剂(例如炭载铑)在溶剂(例如水)中氢化式 (XXXVIII) 的2,4-二羟基嘧啶,然后在溶剂混合物(例如DMSO/DCM)中在碱(例如 Cs_2CO_3)存在下用PMBCl乙酰化,提供如方案19中描述的式 (XXXIX) 的化合物。随后使用杂芳基底物(L)或(LI)(其中Ha1代表卤素原子,优选溴或碘)进行铜催化的 (XXXIX) 芳基化分别提供式 (ILB IIIa) 和 (ILB IIIb)。合适的条件使用在溶剂(例如DMF)中的配体(例如DMEDA)和碱(例如 K_2CO_3);随后的脱保护发生在酸性条件下,例如TFA/TfOH。

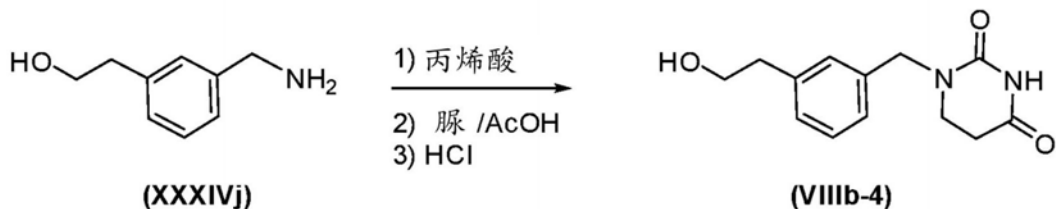
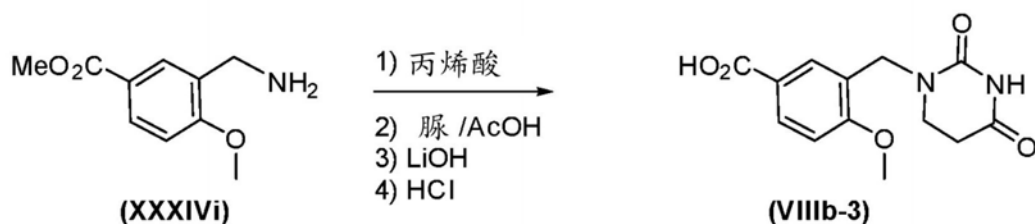
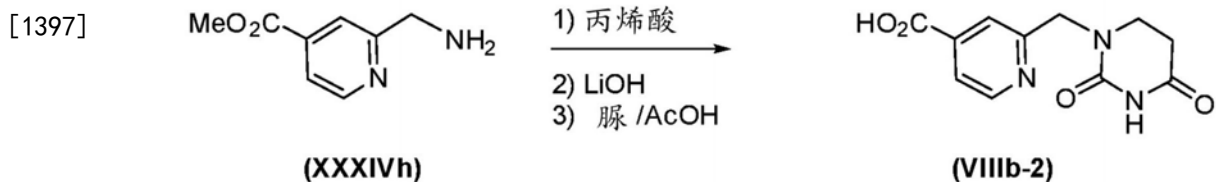
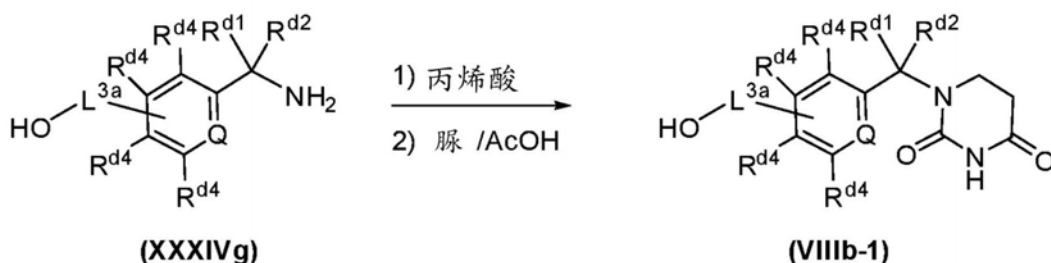
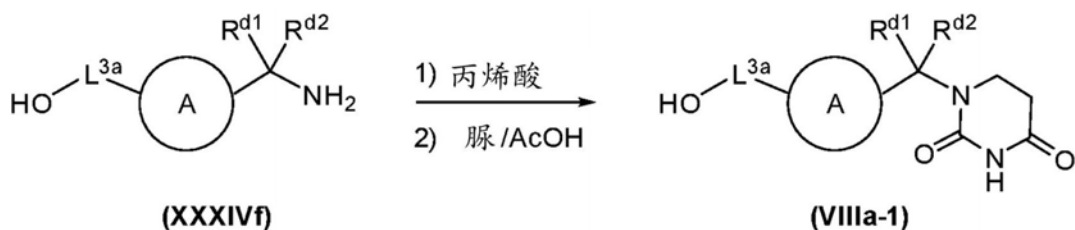
[1392] 对于式 (L) 和 (LI) 的化合物, U^1 、 U^2 、 U^3 、 U^4 、 U^5 、 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 和 Z^1 如上文先前所定义。

[1393] 方案18a



[1395] 根据方案18a,化合物类别 (XXXVII) / (IXc) (例如实例 (XXXVIIa)) 的醛可以经历氧化,例如通过在室温在THF中用高锰酸钾处理,得到相应的羧酸 (VIIIc-1),或可以经历还原,例如在室温在THF中使用硼氢化钠以提供醇衍生物 (XXXVIa)。

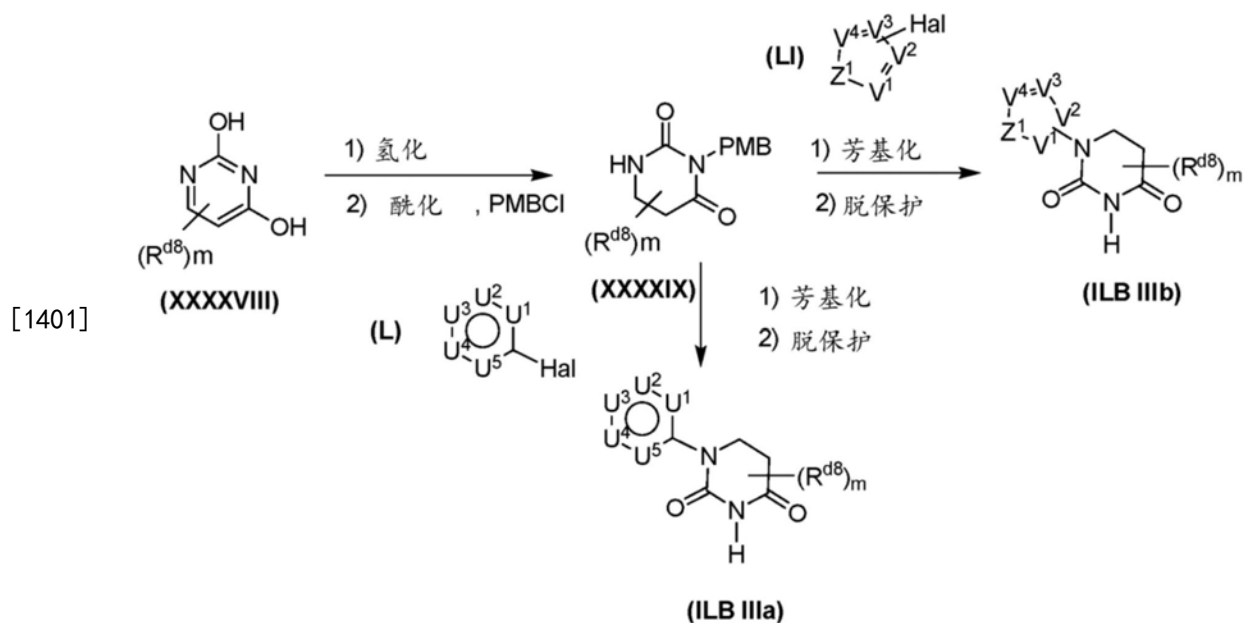
[1396] 方案18b



[1398] 具有属于类别(VIIIa)/(VIIIb)的羧酸官能团的苄基和杂苄基二氢尿嘧啶化合物可以根据方案18b合成。氨基酸(XXXIVf)或(XXXIVg)或衍生物(例如氨基酯)与丙烯酸在70℃或70℃以上与共溶剂(例如水和MeCN或甲苯)反应,然后与脲和乙酸也在升高的温度(例如100℃)反应,分别提供二氢尿嘧啶(VIIIa-1)和(VIIIb-1)。

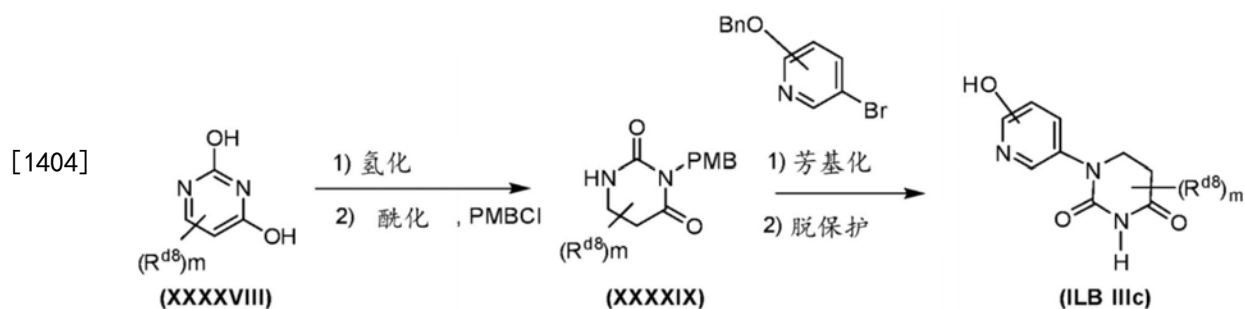
[1399] 代表性的示例是衍生物(VIIIb-2)、(VIIIb-3)和(VIIIb-4),它们分别由胺(XXXIVh)、(XXXIVi)和(XXXIVj)产生。对于本领域技术人员来说,很明显保护基团的去除可以在合成的不同阶段进行,例如对于(VIIIb-2),其中可以在环化反应之前使用LiOH对酯进行水解,或者例如对于(VIIIb-3),其中酯的水解可以在环化反应之后进行。在后一种情况下,二氢尿嘧啶的开环需要用酸进一步处理以重新形成二氢尿嘧啶环。此外,在所述反应序列中使用伯醇例如(VIIIb-4)需要随后用水性酸溶液处理以水解在二氢尿嘧啶环化反应期间形成的乙酸酯。

[1400] 方案19



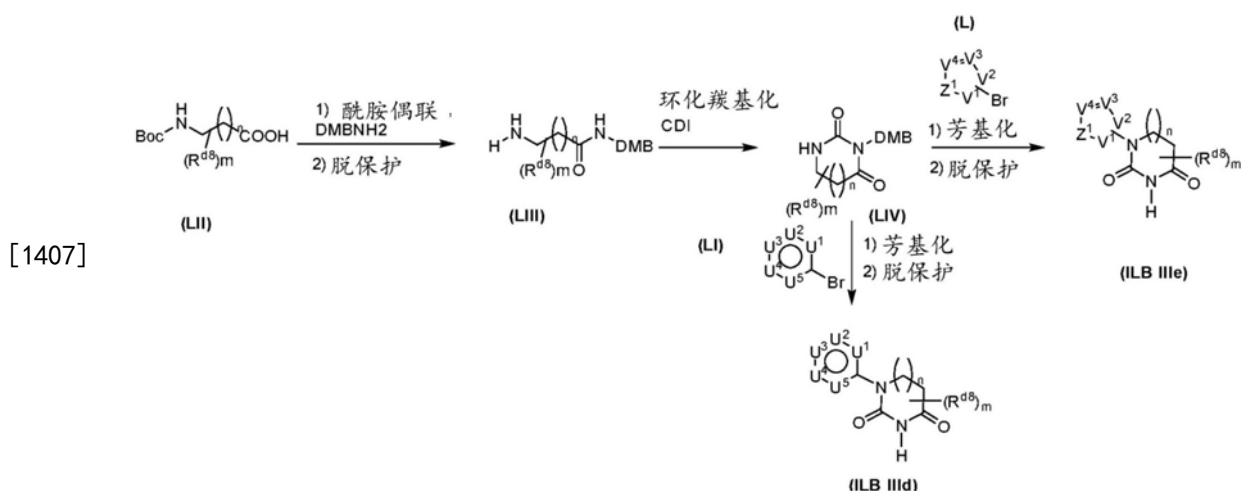
[1402] 在实施例中,根据方案19a,已应用相同的反应顺序来制备式 (ILB IIIc) 的结构,其中 U^4 或 U^2 之一是氮原子。在某些情况下,PMB基团的脱保护也导致芳族取代基中其他官能团的脱保护,例如苄基醚的脱苄基化。

[1403] 方案19a



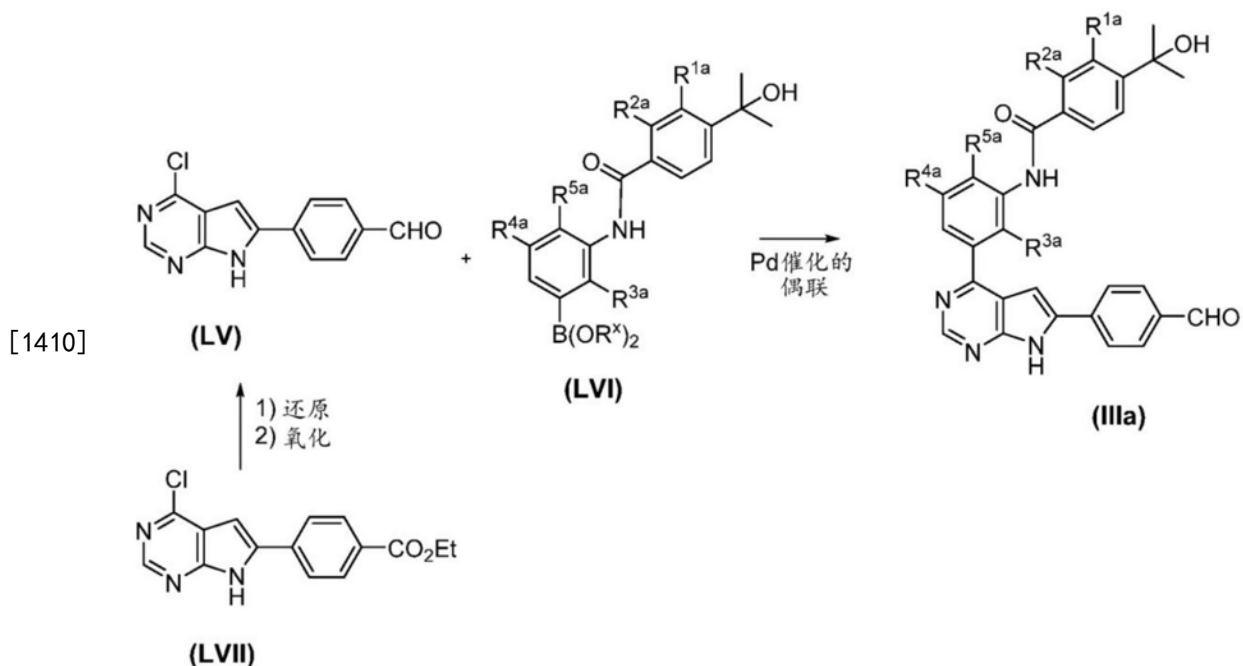
[1405] 合成ILB III的替代性方法如方案20中所示。N-保护的氨基酸(LII)与二甲氧苄胺使用标准偶联试剂(例如CDI)在非质子溶剂(例如DCM)中进行酰胺偶联,然后在酸性条件下用例如在乙酸乙酯中的HCl进行Boc脱保护,提供式(LIII)的化合物。环化成式(LIV)化合物是通过在碱(例如DIEA)存在下在非质子溶剂(例如DCE)中(LIII)与CDI反应而发生。使用式(L)的6元杂环或式(LI)的5元杂环在配体和催化剂存在下在上文已经描述的条件下(在方案19中)铜催化的(LIV)芳基化分别提供式ILB IIIId和ILB IIIe的化合物。

[1406] 方案20



[1408] 可以使用多种方法合成靶向配体。在实施例中,式(IIIa)的化合物根据方案21通过以下合成:式(LV)的化合物与式(LVI)的化合物之间的钯催化的偶联反应,例如铃木反应,使用催化剂(例如PdCl₂(dppf)) and 碱(例如Cs₂CO₃) 在溶剂混合物(例如二噁烷/水)中。化合物(LV)可以由酯(LVII)通过在溶剂(例如THF)中使用还原剂(例如LiAlH₄) 还原成醇,然后使用MnO₂在THF中氧化成醛来制备。

[1409] 方案21



[1411] 含有靶向配体的其他特定中间体的合成在实验部分中进行了描述。TNNI3K靶向结合部分已通过文献程序类似的方法制备。参见W0 2011/56740。报道的高级中间体2-((6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-(2-氯-6-甲基苯基)噻唑-5-甲酰胺(CAS号[302964-08-5])也用于制备双官能团化合物。

[1412] 式(III)、(IIIa)、(V)、(VI)、(XXIV)、(XXII)、(XXIIa)和(XXVIII)的化合物(其含有靶向配体和适当的官能团,用于连接接头和连接酶靶向配体)可以通过一系列标准合成方法和程序来制备,这些方法和程序是本领域技术人员已知的,或者根据本文的教导对于熟练的化学家来说是显而易见的。应当理解,取决于靶向配体的性质,可以将类似但具有不

同官能团的靶向配体应用于本发明化合物的合成。因此,化合物例如(III)、(V)、(VI)、(XXIV)、(XXII)和(XXVIII)可以使用有机合成技术人员熟知的官能团相互转化来相互转化。

[1413] 由上文所述的方法得到的对映异构体、非对映异构体和顺式/反式异构体的混合物可以通过手性盐技术,使用正常相、反相或手性柱的色谱法分离成它们的单一组分,这取决于分离的性质。

[1414] 可以通过已知方法将任何所得的本披露的化合物或中间体的外消旋体拆分成旋光对映体,例如通过将用光学活性酸或碱得到的其非对映异构体盐进行分离,并释放出光学活性的酸性或碱性化合物。特别地,因此可以采用碱性部分将本披露的化合物拆分成它们的光学对映体,例如通过分级结晶用光学活性酸,例如酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、二-0,0'-对甲苯酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸形成的盐来拆分。本披露的外消旋化合物或外消旋中间体还可以通过手性色谱法(例如,使用手性吸附剂的高压液相色谱法(HPLC))拆分。

[1415] 任何所得立体异构体混合物可以基于组分的物理化学差异例如通过色谱法和/或分级结晶被分离成纯的或基本上纯的几何或光学异构体、非对映异构体、外消旋体。

[1416] 应该理解的是,在上面所示的描述和式中,各种基团和变量如前面以上所定义的,除非另有说明。此外,出于合成目的,方案1、1a、1b、2-4、4a、5、5a、6、6a、7-16、16a、17-18、18a、18b、19、19a和20-21的化合物仅仅是具有选择的基团的代表,以说明本文披露的化合物的通用合成方法。实验部分详细提供了使用上述一般方法制备具体中间体和实例。

[1417] 实例

[1418] 通过以下实例进一步说明本披露,这些实例和合成方案不应解释为将本披露的范围或精神限制于本文描述的具体程序。应理解,这些实例被提供用来说明某些实施例,并且本披露的范围不旨被其限制。应进一步理解,在不脱离本披露的精神和/或所附权利要求的范围的情况下,可以采取可为本领域技术人员提出的各种其他实施例、修改和其等效物。

[1419] 本文所述的化合物可以通过有机合成领域中已知的方法制备。在所有方法中,应理解,可以在必要时根据化学的一般原理使用针对敏感或反应性基团的保护基团。根据有机合成的标准方法操作保护基团。参见例如T.W.Green和P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* [有机合成中的保护基团], 第3版, John Wiley & Sons [约翰威立父子出版公司] (1999)。使用对本领域技术人员显而易见的方法,在化合物合成的方便阶段除去这些基团。

[1420] 温度以摄氏度给出。所使用的缩写是本领域常规和以下列出的缩写。

[1421] 用于合成本发明化合物的所有起始材料、结构单元、试剂、酸、碱、脱水剂、溶剂和催化剂是可商购获得的或可通过本领域普通技术人员已知的有机合成方法制备。此外,本发明的化合物可以通过本领域普通技术人员已知的有机合成方法生产,如以下示例所示。

[1422] 缩写

[1423] ACN 乙腈

[1424] AcOH 乙酸

[1425] app. 明显的

[1426] aq. 水性

[1427]	ATP	5'-三磷酸腺苷
[1428]	BINAP	外消旋2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基
[1429]	BISPIN	双(频哪醇)二硼
[1430]	BOC	叔丁氧基羰基
[1431]	br	宽峰
[1432]	BSA	牛血清白蛋白
[1433]	CDI	羰基二咪唑
[1434]	CHX	环己烷
[1435]	conc	浓缩的
[1436]	d	双重峰
[1437]	dd	双二重峰
[1438]	DCE	1,2-二氯乙烷
[1439]	DCM	二氯甲烷
[1440]	DEA	二乙胺
[1441]	DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
[1442]	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
[1443]	DIBAL-H	二异丁基氢化铝
[1444]	DIEA	二乙基异丙胺
[1445]	DIPEA	二异丙基乙胺
[1446]	DMA	二甲基乙酰胺
[1447]	DMBNH ₂	2,4-二甲氧基-苄基氯
[1448]	DME	1,4-二甲氧基乙烷
[1449]	DMEDA	1,2-二甲基乙二胺
[1450]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[1451]	DMPU	1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮
[1452]	DMSO	二甲亚砜
[1453]	Dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
[1454]	EDTA	乙二胺四乙酸
[1455]	e.g.	例如
[1456]	eq.	当量
[1457]	ESI	电喷雾离子化
[1458]	Et ₂ O	二乙醚
[1459]	EtOAc	乙酸乙酯
[1460]	EtOH	乙醇
[1461]	h	小时
[1462]	GC	气相色谱法
[1463]	HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐
[1464]	HBTU	2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐

[1465]	HCl	氯化氢
[1466]	HCOOH	甲酸
[1467]	H ₂ O	水
[1468]	HOAc	乙酸
[1469]	HOBt	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
[1470]	HPLC	高效液相色谱法
[1471]	HV	高真空
[1472]	iPrOH	异丙醇
[1473]	K	开尔文
[1474]	KOAc	乙酸钾
[1475]	L	升
[1476]	LC-MS	液相色谱法和质谱法
[1477]	LiHMDS	双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂
[1478]	m	多重峰
[1479]	M	摩尔
[1480]	MeOH	甲醇
[1481]	mg	毫克
[1482]	MgSO ₄	硫酸镁
[1483]	MHz	兆赫
[1484]	min	分钟
[1485]	mL	毫升
[1486]	mm	毫米
[1487]	μm	微米
[1488]	mmol	毫摩尔
[1489]	mM	毫摩尔
[1490]	MS	质谱法
[1491]	Ms	甲磺酰基
[1492]	MsCl	甲磺酰氯
[1493]	Ms ₂ O	甲磺酸酐
[1494]	MTBE	甲基叔丁基醚
[1495]	MW	分子量
[1496]	m/z	质荷比
[1497]	NaBH ₄	硼氢化钠
[1498]	NaBH ₃ CN	氰基硼氢化钠
[1499]	NaBH(OAc) ₃	三乙酰氧基硼氢化钠
[1500]	NaH	氢化钠
[1501]	NaHCO ₃	碳酸氢钠
[1502]	NaOAc	乙酸钠
[1503]	NaOH	氢氧化钠

[1504]	NH ₄ Cl	氯化铵
[1505]	NH ₄ OAc	乙酸铵
[1506]	NH ₄ OH	氢氧化铵
[1507]	NMM	N-甲基吗啉
[1508]	NMP	N-甲基-2-吡咯烷
[1509]	NMR	核磁共振
[1510]	OAc	乙酸酯
[1511]	PdCl ₂ (dppf)	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯化物
[1512]	PdCl ₂ (dppf)·CH ₂ Cl ₂	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物
[1513]	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	双(三苯基膦)氯化钯
[1514]	Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)钯
[1515]	PE	石油醚
[1516]	PG	保护基团
[1517]	PMBCl	对甲氧基苄基氯
[1518]	PPh ₃	三苯基膦
[1519]	ppm	百万分率
[1520]	PyBOP	苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷基磷六氟磷酸盐
[1521]	rac	外消旋的
[1522]	RM	反应混合物
[1523]	Rt	保留时间
[1524]	RT	室温
[1525]	s	单峰
[1526]	sat.	饱和的
[1527]	SEM-Cl	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯
[1528]	SFC	超临界液相色谱法
[1529]	t	三重峰
[1530]	t-BuOH	叔丁醇
[1531]	t-BuOK	叔丁醇钾
[1532]	TBTU	O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐
[1533]	TBDPS	叔丁基二苯基甲硅烷基
[1534]	TEA	三乙胺
[1535]	TFA	三氟乙酸
[1536]	THF	四氢呋喃
[1537]	Tris·HCl	氨基三(羟基甲基)甲烷盐酸盐
[1538]	实施例1	
[1539]	分析方法	
[1540]	一般条件	
[1541]	NMR	
[1542]	NMR谱是在Bruker AVANCE 400MHz或500MHz NMR光谱仪上使用ICON-NMR在	

TopSpin程序控制下运行的。除非另外指明,否则光谱在298K下测量,并相对于溶剂共振来参考。

[1543] LC-MS

[1544] 使用电喷雾、化学和电子轰击离子化方法在LC-MS、SFC-MS或GC-MS系统上从一系列以下配置的仪器中获取质谱:沃特世Acquity UPLC/SQD系统,使用光电二极管阵列检测器和单四极杆质量检测器,或使用带有G 6110系列质量检测器的安捷伦1200系统。 $[M+H]^+$ 是指化学种类的质子化分子离子。

[1545] 方法LCMS1

[1546] 柱:ACQUITYUPLC®HSS T3 (2.1×50mm,1.8μm)

[1547] 柱温:60℃

[1548] 洗脱液:A:水+0.05%FA+3.75mM AA

[1549] B:ACN+0.04%FA

[1550] 流速:1.0mL/min

[1551] 梯度:在1.4min内5%至98%B

[1552] 方法LCMS2

[1553] 柱:ACQUITYUPLC®HSS T3 (2.1×50mm,1.8μm)

[1554] 柱温:60℃

[1555] 洗脱液:A:水+0.05%FA+3.75mM AA

[1556] B:ACN+0.04%FA

[1557] 流速:1.0mL/min

[1558] 梯度:1.4min内从1%至98%B (凹形)

[1559] 方法LCMS3

[1560] 柱:ACQUITYUPLC®BEH C18 (2.1×50mm,1.7μm)

[1561] 柱温:80℃

[1562] 洗脱液:A:水+0.05%FA+3.75mM AA

[1563] B:iPrOH+0.05%FA

[1564] 流速:0.6mL/min

[1565] 梯度:在1.7min内从5%到98%B

[1566] 方法LCMS4

[1567] 柱: XBridge® BEH™ C18 (2.1×50mm,2.5μm)

[1568] 柱温:80℃

[1569] 洗脱液:A:水+5mM NH₄OH

[1570] B:ACN+5mM NH₄OH

[1571] 流速:1.0mL/min

[1572] 梯度:在1.4min内从2%到98%B

[1573] 方法LCMS5

[1574] 柱:ACQUITYUPLC®HSS T3 (2.1×100mm,1.8μm)

[1575] 柱温:60℃

- [1576] 洗脱液:A:水+0.05%FA+3.75mM AA
[1577] B:ACN+0.04%FA
[1578] 流速:0.8mL/min
[1579] 梯度:在9.4min内5%至98%B
[1580] 方法LCMS6
[1581] 柱:ACQUITY **UPLC**® BEH C18 (2.1×100mm, 1.7μm)
[1582] 柱温:80℃
[1583] 洗脱液:A:水+0.05%FA+3.75mM AA
[1584] B:iPrOH+0.05%FA
[1585] 流速:0.4mL/min
[1586] 梯度:在8.4min内从5%到60%B,在1min内从60%到98%B
[1587] 方法LCMS7
[1588] 柱:ACQUITY **UPLC**® BEH C18 (2.1×50mm, 1.7μm)
[1589] 柱温:80℃
[1590] 洗脱液:A:水+4.76% iPrOH+0.05%FA+3.75mM AA
[1591] B:iPrOH+0.04%FA
[1592] 流速:0.6mL/min
[1593] 梯度:在1.7min内从1%到98%B
[1594] 方法LCMS8
[1595] 柱:Kinetex Evo C18 (2.1×50mm, 1.7μm)
[1596] 柱温:60℃
[1597] 洗脱液:A:水+0.05%FA+3.75mM AA
[1598] B:ACN+0.04%FA
[1599] 流速:1.0mL/min
[1600] 梯度:在1.4min内5%至98%B
[1601] 方法LCMS9
[1602] 柱: **Ascentis**® Express C18 2.7μm 2.1×50mm
[1603] 柱温:80℃
[1604] 洗脱液:A:水+4.76% 异丙醇+0.05%FA+3.75mM AA
[1605] B:异丙醇+0.05%FA
[1606] 流速:1.0mL/min
[1607] 梯度:在1.4min内1%至50%B,在0.3min内50%至98%B
[1608] 方法LCMS10
[1609] 柱:Kinetex EVO C18 (30*2.1mm, 5um)
[1610] 柱温:50℃
[1611] 洗脱液:A:水中0.0375%TFA (v/v)
[1612] B:乙腈中0.01875%TFA (v/v)
[1613] 流速:1.5ml/min

- [1614] 梯度:在1.55min内0%至60%B
- [1615] 方法LCMS11
- [1616] 柱:Kinetex EVO C18 (30*2.1mm,5um)
- [1617] 柱温:50℃
- [1618] 洗脱液:A:水中0.0375%TFA (v/v)
- [1619] B:乙腈中0.01875%TFA (v/v)
- [1620] 流速:1.5ml/min
- [1621] 梯度:在7min内0%至60%B
- [1622] 方法LCMS12
- [1623] 柱:CORTECS™ C18+2.7μm
- [1624] 柱温:80.0℃
- [1625] 洗脱液:A:水+4.76%异丙醇+0.05%FA+3.75mM AA
- [1626] B:异丙醇+0.05%FA
- [1627] 流速:1.0mL/min
- [1628] 梯度:在1.4min内从1%至50%B;在0.3min内50%至98%B
- [1629] 方法LCMS13
- [1630] 柱:沃特世XSelect HSS T3 3.5um 4.6*50mm
- [1631] 柱温:50℃
- [1632] 洗脱液:A:水中0.0375%TFA (v/v)
- [1633] B:ACN中0.01875%TFA (v/v)
- [1634] 流速:1ml/min
- [1635] 梯度:在5min内0%至30%B;
- [1636] 实例2
- [1637] 分析方法
- [1638] 通用条件:
- [1639] NMR
- [1640] NMR谱是在Bruker AVANCE 400MHz或500MHz NMR光谱仪上使用ICON-NMR在TopSpin程序控制下运行的。除非另外指明,否则光谱在298K下测量,并相对于溶剂共振来参考。
- [1641] LC-MS
- [1642] 使用电喷雾、化学和电子轰击离子化方法在LC-MS、SFC-MS或GC-MS系统上从一系列以下配置的仪器中获取质谱:沃特世Acquity UPLC/SQD系统,使用光电二极管阵列检测器和单四极杆质量检测器,或使用带有G 6110系列质量检测器的安捷伦1200系统。 $[M+H]^+$ 是指化学种类的质子化分子离子。
- [1643] 方法A
- [1644] 柱:XBridge C18 (4.6×50mm,3.5μm)
- [1645] 柱温:50℃
- [1646] 洗脱液:A:水性碳酸氢铵 (10mM) ;B:ACN
- [1647] 流速:1.8mL/min

- [1648] 梯度:在1.5min内5%至95%B
- [1649] 方法B
- [1650] 柱:SunFire C18 (4.6×50mm,3.5μm)
- [1651] 柱温:50℃
- [1652] 洗脱液:A:水性TFA (0.01%);B:含有TFA (0.01%)的ACN
- [1653] 流速:2.0mL/min
- [1654] 梯度:在1.4min内5%至95%B
- [1655] 方法C
- [1656] 柱:SunFire C18 (4.6×50mm,3.5μm)
- [1657] 柱温:50℃
- [1658] 洗脱液:A:水性TFA (0.01%);B:含有TFA (0.01%)的ACN
- [1659] 流速:2.0mL/min
- [1660] 梯度:在1.3min内5%至95%B
- [1661] 方法D
- [1662] 柱:HALO C18 (4.6x30mm,2.7μm)
- [1663] 柱温:50℃
- [1664] 洗脱液:A:水性TFA (0.01%);B:含有TFA (0.01%)的ACN
- [1665] 流速:2.2mL/min
- [1666] 梯度:在1.0min内5%至95%B
- [1667] 方法E
- [1668] 柱:SunFire C18 (4.6×50mm,3.5μm)
- [1669] 柱温:50℃
- [1670] 洗脱液:A:水性TFA (0.01%);B:含有TFA (0.01%)的ACN
- [1671] 流速:2.0mL/min
- [1672] 梯度:在1.2min内5%至95%B
- [1673] 方法F
- [1674] 柱:SunFire C18 (4.6×50mm,3.5μm)
- [1675] 柱温:50℃
- [1676] 洗脱液:A:水性TFA (0.01%);B:含有TFA (0.01%)的ACN
- [1677] 流速:2.0mL/min
- [1678] 梯度:在1.2min内5%至95%B,随后95%B持续1.3min
- [1679] 方法G
- [1680] 柱:XBridge C18 (4.6×50mm,3.5μm)
- [1681] 柱温:40℃
- [1682] 洗脱液:A:水性碳酸氢铵 (10mM);B:CAN
- [1683] 流速:1.8mL/min
- [1684] 梯度:在1.4min内5%至95%B,随后95%B持续1.6min
- [1685] 方法H
- [1686] 柱:XBridge C18 (4.6×50mm,3.5μm)

- [1687] 柱温:40℃
- [1688] 洗脱液:A:水性碳酸氢铵(10mM);B:ACN
- [1689] 流速:2.0mL/min
- [1690] 梯度:在1.5min内5%至95%B
- [1691] 制备型色谱法
- [1692] 正相和反相色谱纯化已在Biotage Isolera One系统上进行。
- [1693] 非手性制备型HPLC方法
- [1694] 用碱性改性剂的方法PB
- [1695] 仪器:吉尔森281 (PHG012)
- [1696] 柱:Xtimate C18 (21.2x250mm,10μm)
- [1697] 柱温:RT
- [1698] 洗脱液:A:水性碳酸氢铵(10mM);B:ACN
- [1699] 流速:30mL/min
- [1700] 检测:UV@254nm,214nm
- [1701] 用酸性改性剂的方法PA
- [1702] 仪器:吉尔森281 (PHG012)
- [1703] 柱:Xtimate C18 (21.2x250mm,10μm)
- [1704] 柱温:RT
- [1705] 洗脱液:A:水性TFA(0.1%);B:ACN
- [1706] 流速:30mL/min
- [1707] 检测:UV@254nm,214nm
- [1708] 用酸性改性剂的方法PA2
- [1709] 柱:沃特世Xbridge (150*25*10μm)
- [1710] 柱温:25℃
- [1711] 洗脱液:A:水性TFA(0.1%);B:ACN
- [1712] 流速:25.0ml/min
- [1713] 梯度:在10min内34%至54%B
- [1714] 用酸性改性剂的方法PA3
- [1715] 仪器:吉尔森GX-215&岛津LCMS2020
- [1716] 柱:沃特世Atlantis T3 150*30mm*5um
- [1717] 柱温:RT
- [1718] 洗脱液:A:水性TFA(0.1%);B:ACN
- [1719] 流速:25mL/min
- [1720] 检测:UV@254nm,220nm
- [1721] 实例3
- [1722] 分析方法
- [1723] 一般条件
- [1724] NMR
- [1725] NMR谱是在Bruker AVANCE 400MHz、500MHz或600MHz NMR光谱仪上使用ICON-NMR

在TopSpin程序控制下记录的。除非另外指明,否则光谱在298K下测量,并根据J.Org.Chem [有机化学杂志].62:7512-7515 (1997)中描述的值(例如2.50ppm处的DMSO d₆,7.26ppm处的CDCl₃,4.79ppm处的D₂O和3.31ppm处的MeOD-d₄)相对于溶剂共振来参考。重要峰按以下顺序列出:多重性(s,单峰;d,双重峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰;br,宽峰;v,非常)和质子数。

[1726] LC-MS

[1727] 使用电喷雾、化学和电子轰击离子化方法在LC-MS、SFC-MS或GC-MS系统上从一系列以下配置的仪器中获取质谱:沃特世Acquity UPLC/SQD系统,使用光电二极管阵列检测器和单四极杆质量检测器,或使用带有G 6110系列质谱仪的安捷伦1200系统。[M+H]⁺是指化学物种的质子化分子离子。

[1728] 方法XA

[1729] 柱:沃特世Acquity HSS T3 1.8μm 2.1×50mm或2.1×100mm

[1730] 柱温:60℃

[1731] 洗脱液:A:水性甲酸(0.05%)+水性乙酸铵(3.75mM);B:含有甲酸(0.04%)的ACN

[1732] 流速:1.0mL/min

[1733] 梯度:在1.4min内5%至98%B

[1734] 方法XB

[1735] 柱:沃特世Acquity HSS T3 1.8μm 2.1×50mm或2.1×100mm

[1736] 柱温:60℃

[1737] 洗脱液:A:水性甲酸(0.05%)+水性乙酸铵(3.75mM);B:含有甲酸(0.04%)的ACN

[1738] 流速:0.8mL/min

[1739] 梯度:在9.4min内5%至98%B

[1740] 方法XC

[1741] 柱:沃特世Acquity HSS T3 1.8μm 2.1×50mm或2.1×100mm

[1742] 柱温:50℃

[1743] 洗脱液:A:水性甲酸(0.05%)+水性乙酸铵(3.75mM);B:含有甲酸(0.04%)的ACN

[1744] 流速:1.2mL/min

[1745] 梯度:在1.4min内2%至98%B

[1746] 方法XD

[1747] 柱:SunFire C18,4.6×50mm,3.5μm

[1748] 柱温:50℃

[1749] 洗脱液:A:水性TFA(0.01%);B:含有TFA(0.01%)的乙腈

[1750] 流速:2.0mL/min

[1751] 梯度:在1.4min内5%至95%B

[1752] 方法XE

[1753] 柱:SunFire C18,4.6×50mm,3.5μm

[1754] 柱温:50℃

[1755] 洗脱液:A:水性TFA(0.01%);B:含有TFA(0.01%)的乙腈

[1756] 流速:2.0mL/min

- [1757] 梯度:1.2min内5%至95%B,95%B持续1.3min
- [1758] 方法XF
- [1759] 柱:Phenomenex,3.0×30mm,5μm
- [1760] 柱温:50℃
- [1761] 洗脱液:A:水性碳酸氢铵(10mM);B:乙腈
- [1762] 流速:1.5mL/min
- [1763] 梯度:1.5min内5%至95%B,95%B持续0.7min
- [1764] 方法XG
- [1765] 柱:XBridge C18,4.6×50mm,3.5μm
- [1766] 柱温:40℃
- [1767] 洗脱液:A:水性碳酸氢铵(10mM);B:乙腈
- [1768] 流速:2.0mL/min
- [1769] 梯度:在1.5min内5%至95%B
- [1770] 方法XH
- [1771] 柱:XBridge C18,4.6×50mm,3.5μm
- [1772] 柱温:50℃
- [1773] 洗脱液:A:水性碳酸氢铵(10mM);B:乙腈
- [1774] 流速:1.8mL/min
- [1775] 梯度:1.5min内5%至95%B,95%B持续1.5min
- [1776] 方法XI
- [1777] 柱:SunFire C18,3×30mm,2.5μm
- [1778] 柱温:50℃
- [1779] 洗脱液:A:水性TFA(0.01%);B:含有TFA(0.01%)的乙腈
- [1780] 流速:1.5mL/min
- [1781] 梯度:在1.5min内5%至95%B
- [1782] 方法XJ
- [1783] 柱:XBridge C18,4.6×50mm,3.5μm
- [1784] 柱温:40℃
- [1785] 洗脱液:A:水性碳酸氢铵(10mM);B:乙腈
- [1786] 流速:1.8mL/min
- [1787] 梯度:1.4min内5%至95%B,95%B持续1.6min
- [1788] 手性分析HPLC方法
- [1789] 方法XK
- [1790] 仪器:安捷伦1200系统
- [1791] 柱:Chiralpak ID 5um 4.6×250mm
- [1792] 柱温:RT
- [1793] 洗脱液:Hept:DCM:MeOH(40:35:25)+DEA(0.1%)
- [1794] 流速:1.0mL/min
- [1795] 梯度:等度

- [1796] 检测:在254nm处UV
- [1797] 制备型色谱法
- [1798] 正相和反相色谱纯化已在CombiFlash Rf200或Rf+系统上进行。可替代地,已在Interchim Puriflash 4250系统上进行反相色谱纯化。
- [1799] 使用带有沃特世2998光电二极管阵列检测器或带有使用MeOH作为改性剂的沃特世MS单四极杆检测的沃特世制备型SFC-100-MS系统进行了非手性SFC色谱分离。背压为120巴,流量为100g CO₂/min,以及柱温为40℃。柱的类型各不相同,并已在各个实验部分中说明。在带有沃特世2998光电二极管阵列检测器或带有沃特世MS单四极杆检测的沃特世HPLC制备型系统上进行了反相HPLC纯化。
- [1800] 非手性制备型HPLC方法
- [1801] 方法XL
- [1802] 仪器:吉尔森GX-281
- [1803] 柱:SunFire C18
- [1804] 柱温:RT
- [1805] 流动相:含有TFA(0.1%)的水中的ACN
- [1806] 流速:40mL/min
- [1807] 检测:UV@254nm
- [1808] 手性制备型色谱方法
- [1809] 方法XM
- [1810] 仪器:吉尔森Trilution I HPLC系统
- [1811] 柱:ChiralPak ID,5μM,250×20mm
- [1812] 柱温:RT
- [1813] 流动相:含有DEA(0.05%)的庚烷/DCM/MeOH(40:35:25)
- [1814] 流速:10mL/min
- [1815] 检测:UV@254nm
- [1816] 方法XN:
- [1817] 仪器:吉尔森
- [1818] 柱:Reposil 100C18(250×30mm,5μm)
- [1819] 柱温:室温
- [1820] 洗脱液:A:水(0.1%TFA),B:ACN
- [1821] 流速:25mL/min
- [1822] 梯度:0-2min.100%洗脱液A,2-26min.100%至5%洗脱液A
- [1823] 检测:UV@254nm
- [1824] 方法XN-A:
- [1825] 仪器:吉尔森
- [1826] 柱:Reposil 100C18(250×30mm,5μm)
- [1827] 柱温:室温
- [1828] 洗脱液:A:水(0.1%TFA),B:ACN
- [1829] 流速:25mL/min

- [1830] 梯度:0-2min.100%洗脱液A,2-26min.100%至50%洗脱液A
- [1831] 检测:UV@254nm
- [1832] 方法X0
- [1833] 柱:AcQuity UPLC BEH C18,2.1×30mm,1.7μm
- [1834] 柱温:50℃
- [1835] 洗脱液:A:在水中的5mM NH₄OH;B:在ACN中的5mM NH₄OH
- [1836] 流速:1.0mL/min
- [1837] 梯度:在1.20min内1%至30%B,在0.95min内30%至98%B,在0.04min内98%至1%B
- [1838] 方法XP
- [1839] 柱:AcQuity UPLC BEH C18,2.1×50mm,1.7μm
- [1840] 柱温:50℃
- [1841] 洗脱液:A:在水中的5mM NH₄OH;B:在ACN中的5mM NH₄OH
- [1842] 流速:1.0mL/min
- [1843] 梯度:在3.20min内1%至30%B,在1.95min内30%至98%B,在0.04min内98%至1%B
- [1844] 方法XP-A
- [1845] 柱:AcQuity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm
- [1846] 柱温:50℃
- [1847] 洗脱液:A:0.1%甲酸的水溶液
- [1848] B:0.1%甲酸的乙腈溶液
- [1849] 流速:1.0mL/min
- [1850] 梯度:在1.20min内1%至30%B,在0.95min内30%至98%B,在0.04min内98%至1%B
- [1851] 方法XQ
- [1852] 柱:AcQuity UPLC BEH C18 1.7μm 2.1×30mm
- [1853] 柱温:50℃
- [1854] 洗脱液:A:0.1%甲酸的水溶液;B:0.1%甲酸的乙腈溶液
- [1855] 流速:1.0mL/min
- [1856] 梯度:2%B持续0.10min,在1.40min内2%至98%B,98%B持续0.30min,在0.10min内98%至2%B,2%B持续0.10min
- [1857] 方法XR
- [1858] 柱:AcQuity UPLC BEH C18 1.7μm 2.1×50mm
- [1859] 柱温:50℃
- [1860] 洗脱液:A:在水中的5mM NH₄OH;B:在ACN中的5mM NH₄OH
- [1861] 流速:1.0mL/min
- [1862] 梯度:在4.40min内2%至98%B,98%B持续0.75min,在0.04min内98%至2%B
- [1863] 方法XR-A
- [1864] 柱:AcQuity UPLC BEH C18 1.7μm 2.1×50mm

- [1865] 柱温:50℃
- [1866] 洗脱液:A:0.1%甲酸的水溶液
- [1867] B:0.1%甲酸的乙腈溶液
- [1868] 流速:1.0mL/min
- [1869] 梯度:在5min内2%至98%B,98%B持续0.75min,在0.04min内98%至2%B
- [1870] 方法XV-B
- [1871] 柱:AcQuity UPLC BEH C18 1.7μm 2.1×30mm
- [1872] 柱温:50℃
- [1873] 洗脱液:A:在水中的5mM氢氧化铵;B:在乙腈中的5mM氢氧化铵
- [1874] 流速:1.0mL/min
- [1875] 梯度:在1.80min内2%至98%B
- [1876] 方法XS
- [1877] 检测:-沃特世2998光电二极管阵列检测器
- [1878] -沃特世MS单四极杆检测
- [1879] 柱温:RT
- [1880] 洗脱液A:水/洗脱液B:乙腈,均含0.1%三氟乙酸
- [1881] 方法XT
- [1882] 检测:-沃特世2998光电二极管阵列检测器
- [1883] -沃特世MS单四极杆检测
- [1884] 柱温:RT
- [1885] 洗脱液A:水/洗脱液B:乙腈,均含有0.1%NH₄OH
- [1886] 方法XU
- [1887] 仪器:沃特世制备型SFC-100-MS系统
- [1888] 检测:-沃特世2998光电二极管阵列检测器
- [1889] -沃特世MS单四极杆检测
- [1890] 改性剂:甲醇
- [1891] ABPR:120巴
- [1892] 柱温:40℃
- [1893] 流速:100g/min。
- [1894] 方法XX
- [1895] 仪器:吉尔森GX-281、吉尔森155、吉尔森331
- [1896] 柱:Sunfire C18 (30×100mm, 5μm)
- [1897] 柱温:RT
- [1898] 洗脱液:A:水性TFA (0.1%);B:ACN
- [1899] 流速:50mL/min
- [1900] 检测:UV@254nm, 214nm
- [1901] 用于固相萃取的材料
- [1902] 根据产品说明,使用以下固相萃取 (SPE) 筒从不同的盐生成相应的游离碱:
- [1903] PL-HCO₃ MP SPE筒购自安捷伦StratosSphere公司-参考:PL-HCO₃MP-树脂,

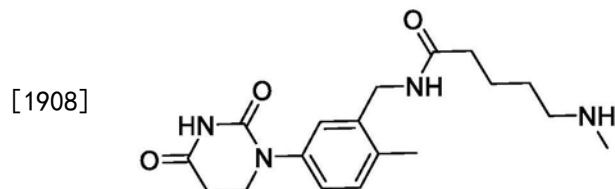
1.8mmol/g, 100A, 150-300 μ m, 500mg, 6mL。

[1904] SCX筒购自安捷伦-参考:HF Mega DE-SCX, 2g, 12mL。

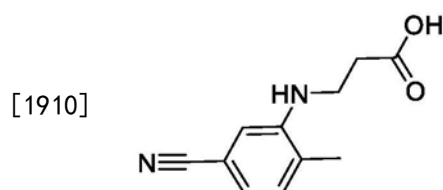
[1905] 实例4

[1906] 合成中间体和试剂合成

[1907] 中间体AA:N-(5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲基苄基)-5-(甲基氨基)戊酰胺

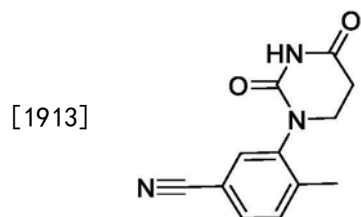


[1909] 步骤1:3-((5-氰基-2-甲基苄基)氨基)丙酸



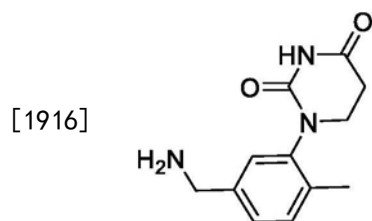
[1911] 将3-氨基-4-甲基苄腈(CAS号[60710-80-7], 10g, 75.66mmol)和丙烯酸(CAS号[79-10-7], 3g, 151.33mmol)在甲苯(25mL)中的溶液在N₂下于120℃搅拌16h。将RM浓缩至干,得到呈淡黄色固体的标题化合物(15g)。方法G:Rt=1.34min; [M+H]⁺=204。

[1912] 步骤2:3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基苄腈



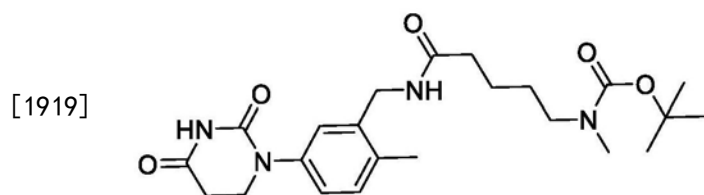
[1914] 将3-((5-氰基-2-甲基苄基)氨基)丙酸(7.8g, 38.19mmol)和脲(CAS号[57-13-6], 11.5g, 191mmol)在AcOH(CAS号[64-19-7], 100mL)中的溶液在120℃搅拌16h。将RM倒在碎冰(200g)上,搅拌30min并过滤,得到呈浅黄色固体的标题化合物(4g)。方法F:Rt=1.31min; [M+H]⁺=230。

[1915] 步骤3:1-(5-(氨基甲基)-2-甲基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



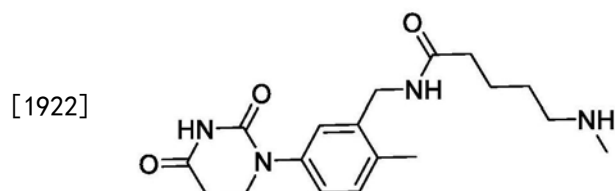
[1917] 将3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基苄腈(4g, 17.45mmol)和雷尼镍(500mg)在MeOH/NH₄OH中的溶液(将1000mL/200mL)在H₂下在RT搅拌16h。将混合物通过硅藻土[®]过滤剂过滤并浓缩至干。将粗化合物通过反相HPLC方法(5%至95%ACN/H₂O, 0.01%TFA)纯化,得到呈TFA盐的标题化合物(1.1g)。方法F:Rt=0.379min; [M+H]⁺=234。

[1918] 步骤4:叔丁基(5-((5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲基苄基)氨基)-5-氧代戊基)(甲基)氨基甲酸酯



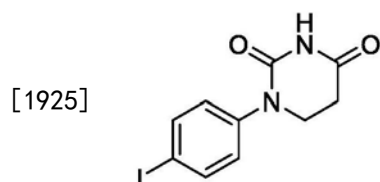
[1920] 将HATU(CAS号[148893-10-1],324mg,0.85mmol)添加到1-(5-(氨基甲基)-2-甲基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(250mg,0.72mmol)和5-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)戊酸(CAS号[124073-08-1],200mg,0.86mmol)的搅拌溶液中,然后添加DIEA(CAS号[7087-68-5],186mg,1.44mmol)。将所得溶液在RT搅拌16h。将RM通过反相HPLC(H₂O中的0%-50%ACN,0.1%NH₄CO₃)纯化,得到呈白色固体的标题化合物。方法G:Rt=1.36min;[M-BOC+H]⁺=347。

[1921] 步骤5:N-(5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲基苄基)-5-(甲基氨基)戊酰胺

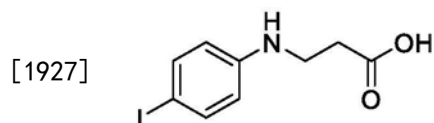


[1923] 将叔丁基(5-((5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲基苄基)氨基)-5-氧代戊基)(甲基)氨基甲酸酯(200mg,0.45mmol)溶解在DCM(2mL)中。添加TFA(6mL)并将RM在RT搅拌16h。将溶液浓缩,得到呈深色液体的标题化合物。方法G:Rt=1.26min;[M+H]⁺=347。

[1924] 中间体BB:1-(4-碘苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



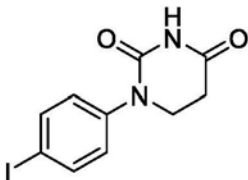
[1926] 步骤1:3-((4-碘苯基)氨基)丙酸



[1928] 将4-碘苯胺(4.0g,18.26mmol)和丙烯酸(1.503mL,21.92mmol)溶解在甲苯(100mL)中,并将反应混合物在110℃回流4天。然后将反应混合物冷却至室温并浓缩。将粗制固体重新溶解在DMSO/水/ACN的1:1:1溶液中,并通过Redisep[®]C18柱上的反相色谱纯化,用TFA水溶液(1%)中的ACN(10%至80%)洗脱,得到呈浅棕色固体的标题化合物的TFA盐(3.70g,9.14mmol)。方法XQ:RT=0.85min;[M+H]⁺=292.1。

[1929] 步骤2:1-(4-碘苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

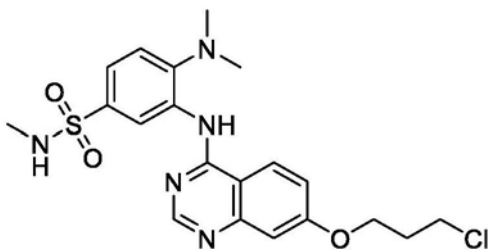
[1930]



[1931] 将3-((4-碘苯基)氨基)丙酸(3.7g,12.71mmol)溶解在乙酸(50mL)中并添加氰酸钠(2.479g,38.1mmol)。将反应在90℃加热18h。将反应混合物冷却至RT,用1N NaOH中和,并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机物用水(1×25mL)和盐水(1×25mL)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将粗残余物通过FCC(0-15%MeOH/DCM)并进一步通过Redisep® C18柱上的反相色谱(用NH₄OH水溶液(0.1%)中的ACN(10%至75%)洗脱)纯化,得到标题化合物(400mg)。方法XR:Rt=1.38min;[M+H]⁺=317.0。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.41(s,1H),7.81-7.65(m,2H),7.23-7.10(m,2H),3.78(t,J=6.6Hz,2H),2.70(t,J=6.6Hz,2H)。

[1932] 中间体CC:3-((7-(3-氯丙氧基)喹唑啉-4-基)氨基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基苯磺酰胺

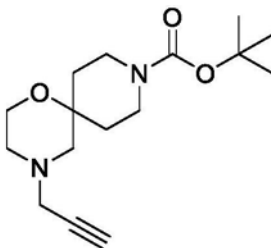
[1933]



[1934] 所述化合物根据W0 2011/56740 A1;第49页,实例16中公布的程序制备。

[1935] 中间体DD:叔丁基4-(丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸酯

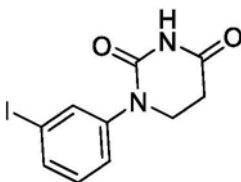
[1936]



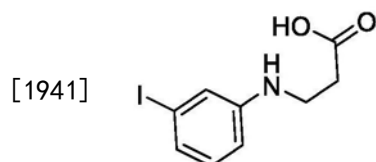
[1937] 在氩气下向K₂CO₃(415mg,3.00mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中添加叔丁基1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸酯(CAS号[930785-40-3],550mg,2.146mmol)。10分钟后,添加炔丙基溴在甲苯中的溶液(0.335mL,3.00mmol)。将混合物加热回流18h,此时,将另外的8mg K₂CO₃和10mg炔丙基溴添加到反应混合物中。将反应混合物再回流24小时,然后冷却至室温并过滤以除去固体。将滤液浓缩并通过快速色谱法(0-100%EtOAc/环己烷)纯化,得到标题化合物(594mg,2.018mmol)。方法LCMS1:Rt=0.95min;[M+H]⁺=295.3。

[1938] 中间体EE:1-(3-碘苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1939]

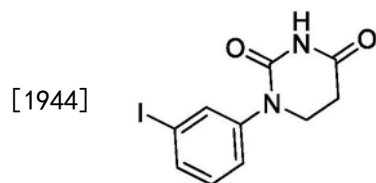


[1940] 步骤1: 3-((3-碘苯基)氨基)丙酸



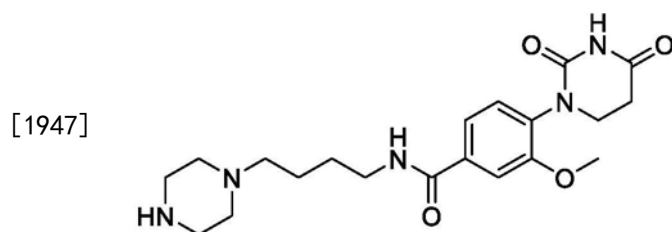
[1942] 向3-碘苯胺(10g, 45.66mmol)在甲苯(131mL)溶液中添加丙烯酸(4.28g, 59.36mmol)。将混合物在115℃搅拌48h。除去溶剂,得到呈橙色油状物的标题化合物(15g, 粗品)。方法H: Rt=1.36min; $[M+H]^+=291.9$ 。

[1943] 步骤2: 1-(3-碘苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

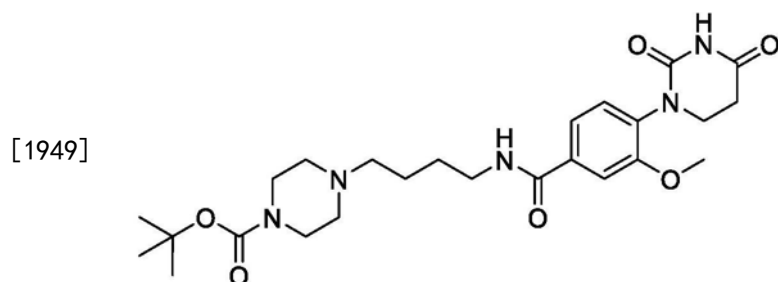


[1945] 向3-((3-碘苯基)氨基)丙酸(15g, 51.5mmol)在AcOH(125mL)中的溶液中添加脲(9.284g, 154.6mmol)。将混合物在120℃搅拌16h。除去溶剂并添加水(200mL)。将混合物过滤。将滤饼用水(2×20mL)洗涤并真空干燥。将固体悬浮在EtOAc(60mL)中,在RT研磨16h。将混合物过滤。将滤饼用EtOAc(2×5mL)洗涤并干燥,得到呈浅色固体的标题化合物(7.9g)。方法E: Rt=1.43min; $[M+H]^+=317.0$ 。

[1946] 中间体FF: 4-(2,4-二氧化二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-甲氧基-N-(4-(哌嗪-1-基)丁基)苯甲酰胺

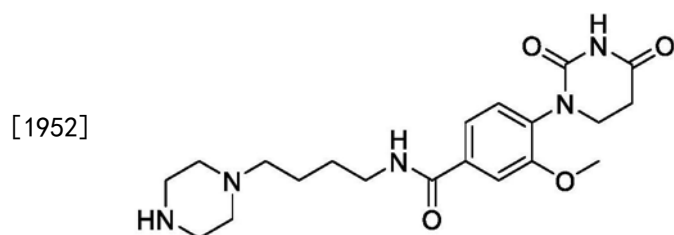


[1948] 步骤1: 叔丁基4-(4-(4-(2,4-二氧化二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-甲氧基苯甲酰胺基)丁基)哌嗪-1-甲酸酯



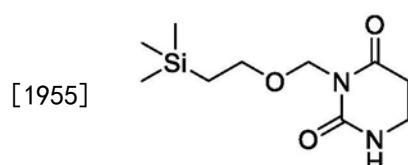
[1950] 将叔丁基4-(2,4-二氧化二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-甲氧基苯甲酸(ILB-81, 155mg, 0.539mmol)、4-(4-氨基-丁基)-哌嗪-1-甲酸酯(CAS号[745048-07-1], 146mg, 0.539mmol)、HATU(293mg, 0.755mmol)和NMM(0.30mL, 2.70mmol)在DMF(5mL)中的溶液在RT搅拌3h。将粗产物加载到Redisep® C18柱上并从(水+0.1%TFA)/ACN 98:2至1:9洗脱,得到呈白色粉末的标题化合物(179mg)。方法LCMS1: Rt=0.59min; $[M+H]^+=504$ 。

[1951] 步骤2: 4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3-甲氧基-N-(4-(哌嗪-1-基)丁基)苯甲酰胺



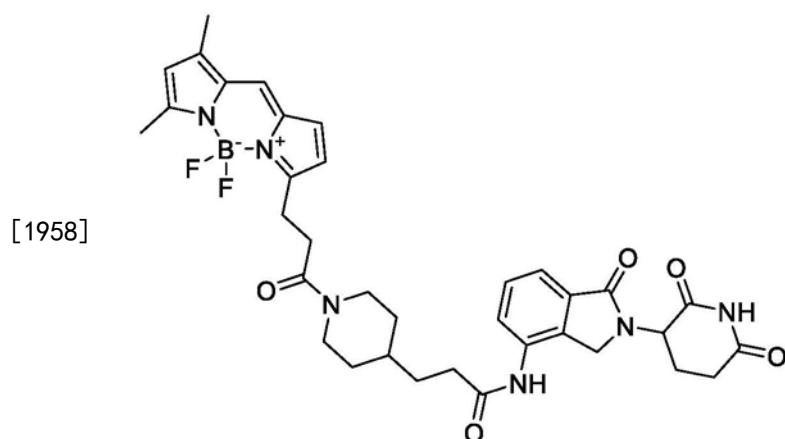
[1953] 将叔丁基4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3-甲氧基苯甲酰胺基)丁基)哌嗪-1-甲酸酯(175mg, 0.269mmol)和HCl 4N在二噁烷(4mL, 16mmol)中的溶液在甲醇(2mL)中在RT搅拌1.5h。除去溶剂,将残余物重新溶解在ACN/H₂O中并冷冻干燥,得到呈浅米黄色粉末的标题化合物(131mg)。方法LCMS2: Rt=0.69min; [M+H]⁺=404。

[1954] 中间体GG: 3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

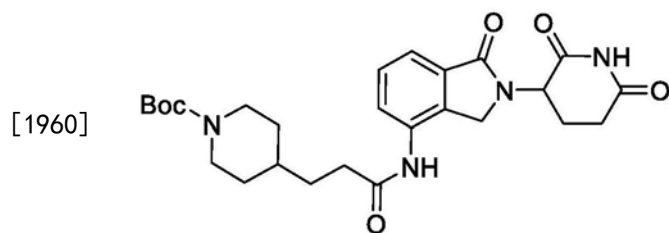


[1956] 向100mL圆底烧瓶中添加二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.7g, 23.66mmol)和无水DMPU(35mL)。在氩气下添加LiHMDS(1M)在THF(25mL, 25.00mmol)中的溶液,并将RM在60℃下剧烈搅拌40min。将RM冷却至RT。添加SEM-Cl(5mL, 28.20mmol),并将RM在60℃搅拌18h。将RM用饱和NaHCO₃溶液和盐水稀释,用EtOAc(×3)萃取。将有机相用水和盐水洗涤,用MgSO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱(用在CHX中的EtOAc(0%至100%)然后用MeOH(0%至20%)洗脱)纯化,得到呈淡黄色油状物的标题化合物(4.7g)。方法LCMS4: Rt=0.76min; [M-H]⁻=243。

[1957] 化合物HH: 4-(2-(3-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙氧基)丁醛

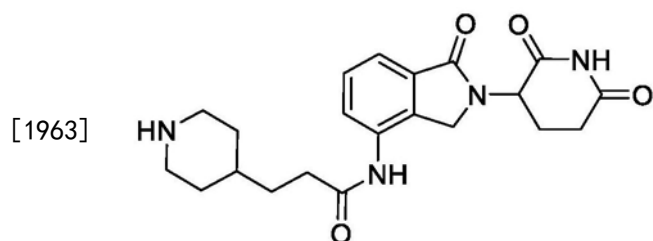


[1959] 步骤1: 叔丁基4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸酯



[1961] 在MW小瓶中放入来那度胺 (CAS号[191732-72-6], 50mg, 0.193mmol)、N-Boc-4-哌啶丙酸 (CAS号[154775-43-6], 65mg, 0.212mmol) 和HATU (83mg, 0.212mmol), 然后是1.25mL ACN和0.5mL DMF。在用N₂冲洗小瓶并加盖之前添加DIPEA (0.1mL, 0.579mmol)。将淡黄色混合物搅拌21h。将RM浓缩并在EtOAc (5-6mL) 和缓冲液pH=4 (商业溶液, Fluka产品号33643, 含有柠檬酸、氢氧化钠和氯化钠, 5mL) 之间分配。各层被分离并且水层用EtOAc (5mL) 萃取, 合并的有机层用MgSO₄干燥, 过滤并在HV下浓缩过夜, 得到浅黄色树脂。将粗产物通过Redisep[®] ISC0-柱12g SiO₂用DCM/iPrOH梯度纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (87mg)。方法LCMS1: Rt=0.89min; [M-H]⁺=499.1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 0.92-1.03 (m, 2H) 1.34-1.46 (m, 10H) 1.54 (q, J=7.09Hz, 2H) 1.64 (br d, J=11.86Hz, 2H) 1.96-2.06 (m, 1H) 2.30-2.40 (m, 3H) 2.55-2.75 (m, 3H) 2.83-2.97 (m, 1H) 3.91 (br d, J=12.10Hz, 2H) 4.25-4.42 (m, 2H) 5.13 (dd, J=13.27, 5.07Hz, 1H) 7.42-7.54 (m, 2H) 7.79 (dd, J=6.97, 1.47Hz, 1H) 9.76 (s, 1H) 11.00 (s, 1H)。

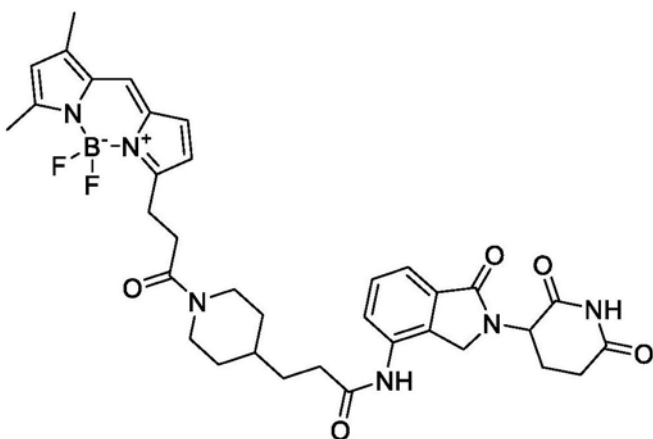
[1962] 步骤2: N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)-3-(哌啶-4-基)丙酰胺



[1964] 叔丁基4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸酯 (265mg, 0.532mmol) 和3.98mL的4MHC1产生白色悬浮液, 将其在RT在N₂气氛下搅拌。1小时后, 将RM浓缩至干, 并在HV泵下干燥。然后将固体残余物与DCM (2x) 共蒸发, 得到浅黄色粉末, 将其在HV下干燥过夜, 得到最终产物, 通过NMR测定纯度为86%。所述化合物无需进一步纯化即可用于下一反应。方法LCMS1: Rt=0.43min; [M-H]⁺=399.2。

[1965] 步骤3: 叔丁基4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸酯

[1966]

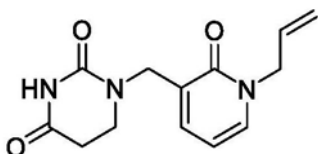


[1967] N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)-3-(哌啶-4-基)丙酰胺 (20mg, 0.046mmol) 和BODIPY-FL丙酸 (13.43mg, 0.046mmol) 已溶解在DMF (体积: 0.5mL) 中得到荧光红色溶液[商购, 制备参见Krajcovicova等人, Chemistry-A European Journal [欧洲化学杂志], 24 (19): 4957-4966 (2018)]。添加DIPEA (0.060mL, 0.343mmol), 将反应在黑暗中搅拌, 45分钟后通过UPLC/MS监测。添加三氟乙酸 (14.17μL, 0.184mmol) 直到颜色变为绿色。使用方法XS将粗产物提交用于RP纯化 (Sunfire C18 (5μm, 30x100mm), 40mL/min, 经 16min 29%-49%, 总共21min)。将纯级分冻干过夜, 得到呈亮橙色蓬松粉末的标题化合物, 其溶于DMSO (27mg) 后变成荧光黄色。方法LCMS1: Rt=0.93min; $[M-H]^+ = 673.4$ 。

[1968] 实例5: 中间体合成

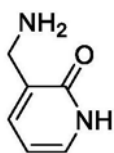
[1969] ILB-1: 1-((1-烯丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[1970]



[1971] 步骤1: 3-(氨基甲基)吡啶-2(1H)-酮

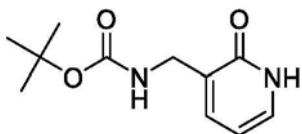
[1972]



[1973] 向1L圆底烧瓶中添加2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈 (CAS号[20577-27-9], 12g, 100mmol)、雷尼镍 (3g)、NH₃在MeOH中的溶液 (7M) (100mL) 和MeOH (150mL)。将反应混合物在H₂ (1atm) 下在RT搅拌48h, 过滤并浓缩滤液, 得到黄色油状物 (13.5g), 其不经进一步纯化用于下一步。方法A: Rt=0.48min; $[M+H]^+ = 125$ 。

[1974] 步骤2: 叔丁基((2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯

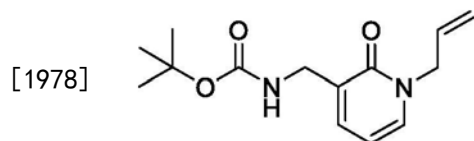
[1975]



[1976] 向1L圆底烧瓶中添加3-(氨基甲基)吡啶-2(1H)-酮 (13.5g, 100mmol)、DIEA (25.8g, 200mmol)、MeOH (200mL)、DCM (300mL)、和二碳酸二叔丁酯 (21.8g, 100mmol)。将反应

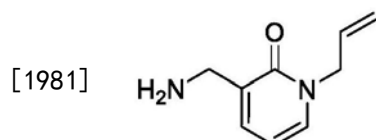
混合物在RT搅拌16h,浓缩并将残余物通过硅胶色谱法(用在DCM中的MeOH(从0至8%)洗脱)纯化,以提供呈油状物的标题化合物(10.0g)。方法B:Rt=1.61min; $[M+H]^+=225$ 。

[1977] 步骤3:叔丁基((1-烯丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯



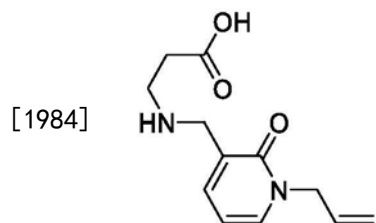
[1979] 向250mL圆底烧瓶中添加叔丁基((2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯(10.0g,45mmol)、 K_2CO_3 (12.4g,90mmol)、DMF(80mL)、和3-溴丙-1-烯(CAS号[106-95-6],8.1g,67mmol)。将RM在RT下搅拌16h,过滤,并将滤液倒入水(500mL)中。将混合物用EtOAc(4×300mL)萃取并将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,产生呈油状物的标题化合物(14.0g)。方法B:Rt=1.78min; $[M+H]^+=265$ 。

[1980] 步骤4:1-烯丙基-3-(氨基甲基)吡啶-2(1H)-酮



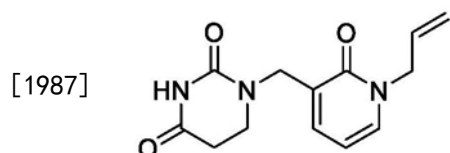
[1982] 向1L圆底烧瓶中添加叔丁基((1-烯丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯(14.0g)、DCM(300mL)和HCl在1,4-二噁烷中的溶液(50mL)(4M)。将反应混合物在RT搅拌16h,将溶剂除去并将残余物通过反相色谱法(在Biotage Agela C18柱(120g,球形的20-35 μ m,100 Å)上,用在水性碳酸氢铵(0.1%)中的ACN从5%至40%洗脱)进行纯化以得到呈油状物的标题化合物(7.2g)。方法B:Rt=1.14min; $[M+H]^+=165$ 。

[1983] 步骤5:3-(((1-烯丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基)丙酸



[1985] 向250mL圆底烧瓶中添加1-烯丙基-3-(氨基甲基)吡啶-2(1H)-酮(3.28g,20mmol)、丙烯酸(4.32g,60mmol)、和甲苯(100mL)。将RM在100℃搅拌18h,浓缩以得到粗标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步。方法C:Rt=0.34min; $[M+H]^+=237$ 。

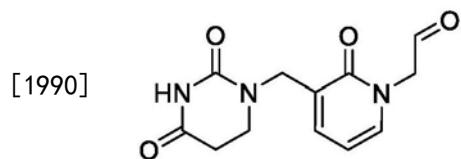
[1986] 步骤6:1-((1-烯丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



[1988] 向250mL圆底烧瓶中添加3-(((1-烯丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基)丙酸(8g),脲(3.6g,60mmol)、和乙酸(40mL)。将反应混合物在120℃搅拌18h,浓缩并将残余物通过反相色谱法(在Biotage Agela C18柱(120g,球形的20-35 μ m,100 Å)上,用在

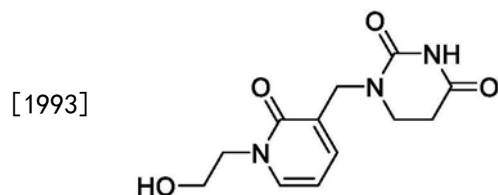
水性碳酸氢铵 (0.1%) 中的ACN从5%至50%洗脱) 进行纯化以得到呈固体的标题化合物 (3.4g)。方法B: Rt=1.40min; $[M+H]^+=262$ 。

[1989] ILB-2:2- (3- ((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基) 甲基) -2-氧代吡啶-1(2H)-基) 乙醛



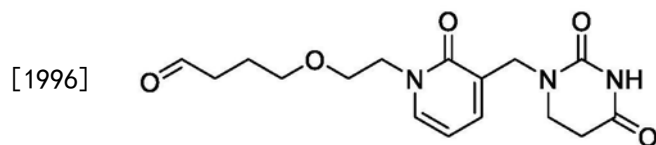
[1991] 向250mL圆底烧瓶中添加1-((1-烯丙基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基) 二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (ILB-1, 3.9g, 15mmol)、THF (120mL)、和OsO₄ (4%) 在水 (8mL) 中的溶液。将反应混合物在RT在氮气氛下搅拌45min。添加固体NaIO₄ (9.6g, 45mmol) 并将反应混合物在氮气氛下于RT搅拌16h。将混合物过滤, 将溶剂除去并将残余物通过反相色谱法 (在 Biotage Agela C18柱 (120g, 球形的20-35μm, 100 Å) 上, 在水性碳酸氢铵 (0.1%) 中的ACN从0%至30%洗脱) 进行纯化以得到呈固体的标题化合物 (3.6g)。方法D: Rt=0.42min; $[M+H]^+=264$

[1992] ILB-3:1- ((1- (2-羟基乙基) -2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基) 二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

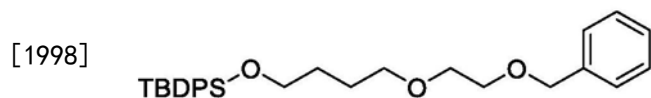


[1994] 在25℃向ILB-2 (80mg, 0.30mmol) 在THF (3mL) 中的混合物中添加NaBH₄ (17mg, 0.46mmol) 并将反应混合物在25℃搅拌0.5h。然后将RM冷却至0℃并小心添加水 (1mL)。真空除去溶剂, 将粗混合物通过硅胶快速色谱法 (用DCM中的0-10% MeOH洗脱) 纯化, 得到呈白色固体的所期望产物1-((1- (2-羟基乙基) -2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基) 二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (52mg)。方法G: Rt=0.466; $[M+H]^+=266$ 。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.28 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.20 (t, J=6.8Hz, 1H), 4.88 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.96 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.62 (q, J=5.4Hz, 2H), 3.42 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.57 (t, J=6.8Hz, 2H)。

[1995] ILB-5:4- (2- (3- ((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基) 甲基) -2-氧代吡啶-1(2H)-基) 乙氧基) 丁醛



[1997] 步骤1: 12,12-二甲基-1,11,11-三苯基-2,5,10-三氧杂-11-硅十三烷

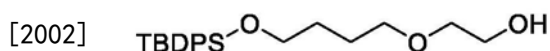


[1999] 向2- (苄基氧基) 乙-1-醇 (CAS号 [622-08-2], 市售, 9.91g, 65.15mmol) 在THF

(150mL) 中的溶液中缓慢添加NaH (6.95g, 173.73mmol)。将反应混合物升温至80℃并在此温度搅拌1h。冷却至RT后, 滴加(4-溴丁氧基)(叔丁基)二苯基硅烷(CAS号[125010-58-4], Angew.Chem.Int.Ed.[德国应用化学]54(51):15717-15720(2015), 17g, 43.43mmol)。

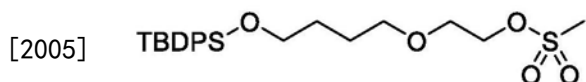
[2000] 将反应混合物溶液在80℃搅拌16h。将反应混合物缓慢添加至水(100mL)中并用EtOAc (3×150mL) 萃取。将合并的有机层用盐水(2×60mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥并真空浓缩以获得粗产物。将粗混合物通过硅胶快速色谱法(用石油醚和0-5%梯度的EtOAc洗脱) 纯化, 得到呈无色油状物的所期望产物(7g)。方法G:Rf=2.88min, [M+NH₄]⁺=480.3。

[2001] 步骤2: 2-(4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)丁氧基)乙-1-醇



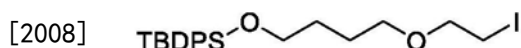
[2003] 向12,12-二甲基-1,11,11-三苯基-2,5,10-三氧杂-11-硅杂十三烷(10.8g, 23.34mmol) 在EtOH/H₂O (100mL/4mL) 中的溶液中缓慢添加Pd/C (150mg)。将混合物在H₂气氛下在40℃搅拌16h。过滤RM溶液并蒸发溶剂。将粗混合物通过硅胶色谱(用石油醚和0-50%梯度的EtOAc洗脱) 纯化, 得到呈淡黄色油状物的标题化合物(8.1g)。方法G:Rf=2.310min, [M+H]⁺=373.3。

[2004] 步骤3: 2-(4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)丁氧基)乙基甲磺酸酯



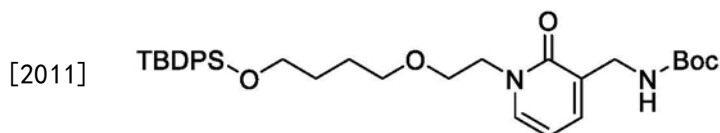
[2006] 在0℃向2-(4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)丁氧基)乙-1-醇(8.1g, 21.74mmol) 和TEA (6.60g, 65.22mmol) 在DCM (50mL) 中的溶液中通过滴液漏斗缓慢添加溶解在DCM (20mL) 中的MsCl (2.49g, 21.74mmol)。添加完成后, 将混合物在0℃搅拌3h。缓慢添加水(20mL), 并且将混合物用DCM (3×100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水(2×50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到呈黄色油状物的粗标题化合物(9.23g), 其不经进一步纯化直接用于下一步。方法G:Rf=2.355min, [M+NH₄]⁺=468。

[2007] 步骤4: 叔丁基(4-(2-碘乙氧基)丁氧基)二苯基硅烷



[2009] 在RT向2-(4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)丁氧基)乙基甲磺酸酯(9.23g, 20.48mmol) 在MeCN (100mL) 中的溶液中添加KI (34g, 204.81mmol) 并将混合物在80℃搅拌16h。将混合物倒入水(200mL)中, 用EtOAc (2×100mL) 萃取, 将合并的有机层真空浓缩, 得到呈黄色油状物的粗标题化合物(9.25g), 其不经进一步纯化直接用于下一步。方法G:Rf=2.879min, 未观察到质量(未电离) 纯度:100% (254nm)。

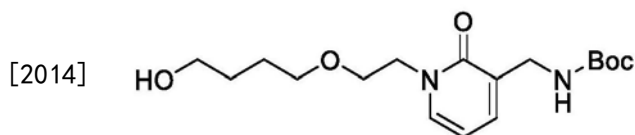
[2010] 步骤5: 叔丁基((1-(2-(4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)丁氧基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯



[2012] 向叔丁基((2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯(ILB-1步骤2, 4.3g, 19.17mmol) 和叔丁基(4-(2-碘乙氧基)丙氧基)二苯基硅烷(9.25g, 19.17mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液中添加K₂CO₃ (7.95g, 33.44mmol) 并将混合物在RT搅拌16h。将混合物倒入水

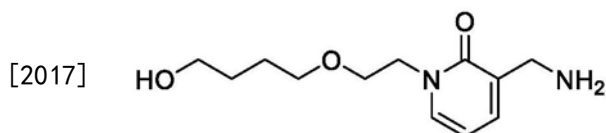
(200mL) 中, 用EtOAc (2×100mL) 萃取; 将合并的有机层用盐水 (5×5mL) 洗涤以除去DMF。将有机层浓缩, 得到呈黄色油状物的粗产物, 将其通过硅胶快速色谱法 (石油醚, 10% 至60% 乙酸乙酯) 纯化, 得到呈淡黄色油状物的标题化合物 (6.3g)。方法G: Rf=2.48min, $[M+H]^+=579$ 。

[2013] 步骤6: 叔丁基 ((1-(2-(4-羟基丁氧基) 乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基) 氨基甲酸酯



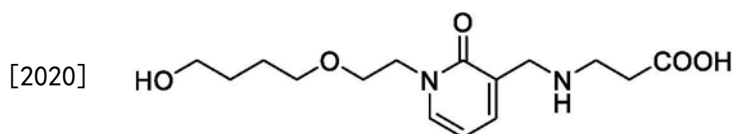
[2015] 将TBAF (3.4g, 13.06mmol) 添加到叔丁基 ((1-(2-(4-((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) 丁氧基) 乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基) 氨基甲酸酯 (6.3g, 10.88mmol) 在20mL THF中的溶液, 并将混合物在RT搅拌2h。蒸发溶剂后, 将粗产物通过硅胶快速色谱法 (石油醚中的10% 至100% EtOAc, 然后是DCM中的0至10% MeOH) 纯化, 得到呈淡黄色油状物的标题化合物 (3.3g)。方法G: Rf=1.56min, $[M+H]^+=341$ 。

[2016] 步骤7: 3-(氨基甲基)-1-(2-(4-羟基丁氧基) 乙基) 吡啶-2(1H)-酮



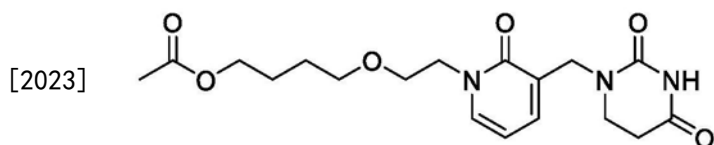
[2018] 在0℃向叔丁基 ((1-(2-(4-羟基丁氧基) 乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基) 氨基甲酸酯 (1.8g, 5.29mmol) 在DCM/MeOH (30mL/3mL) 中的溶液中缓慢添加HCl在1,4-二噁烷中的溶液 (4M) (13.2mL, 52.9mmol)。使RM温热至RT并继续搅拌16h。在减压下除去挥发性组分后, 将残余物溶解在H₂O/MeOH (8mL/2mL) 中并用Na₂CO₃水溶液将pH值调节至7.0。使用方法PB通过反相色谱纯化混合物溶液, 得到呈白色固体的标题化合物 (800mg)。方法H: Rf=0.94min, $[M+H]^+=241.3$ 。

[2019] 步骤8: 3-(((1-(2-(4-羟基丁氧基) 乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基) 氨基) 丙酸



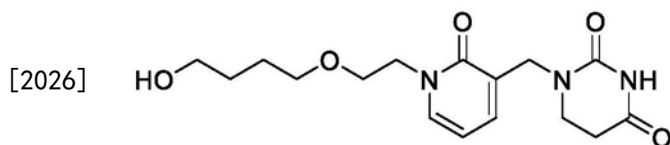
[2021] 将3-(氨基甲基)-1-(2-(4-羟基丁氧基) 乙基) 吡啶-2(1H)-酮 (1.3g, 5.42mmol) 和丙烯酸 (780mg, 10.8mmol) 在ACN (30mL) 中的混合物在80℃搅拌4h。真空除去溶剂, 得到呈黄色油状物的标题化合物 (1.5g), 其无需进一步纯化即可用于下一步骤。方法H: Rf=0.89min, $[M+H]^+=313.2$ 。

[2022] 步骤9: 4-(2-(3-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基) 甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基) 乙氧基) 丁基乙酸酯



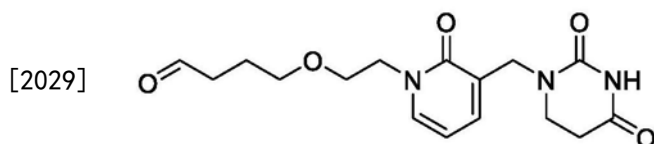
[2024] 将3-(((1-(2-(4-羟基丁氧基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基)丙酸(1.5g,粗品,4.8mmol)和脲(1.15g,19.2mmol)在HOAc(20mL)中的混合物在100℃搅拌16h。蒸发溶剂并使用方法PB通过反相色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的标题化合物(800mg)。方法XH:Rf=1.44min, $[M+H]^+=380.0$ 。

[2025] 步骤10:1-((1-(2-(4-羟基丁氧基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



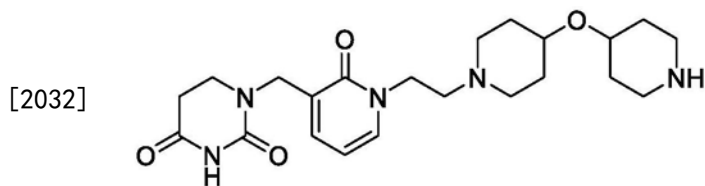
[2027] 向4-(2-(3-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙氧基)丁基乙酸酯(800mg,2.11mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加HCl(水溶液,6M,20mL)。将反应混合物在90℃搅拌30min。减压除去挥发性成分,并且将蒸发残余物溶解在水/MeCN(8mL/2mL)中,用Na₂CO₃水溶液将pH值调节至7.0。使用方法PB通过反相色谱纯化粗产物溶液,得到呈灰白色固体的标题化合物(600mg)。方法H:Rf=1.10min, $[M+H]^+=338.3$ 。

[2028] 步骤11:4-(2-(3-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙氧基)丁醛

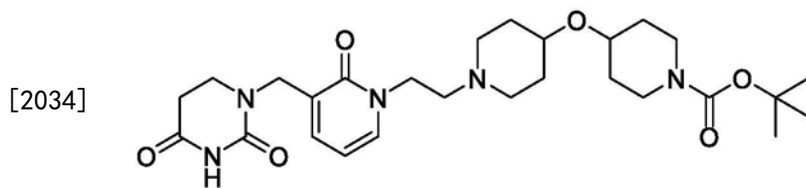


[2030] 将1-((1-(2-(4-羟基丁氧基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(200mg,0.593mmol)和氯铬酸吡啶鎓(255mg,1.187mmol)在DCM(10mL)中的混合物在RT搅拌4h。将固体通过过滤除去,并将滤液蒸发。将蒸发后的残余物使用方法PB通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的标题化合物(70mg)。方法G:Rf=1.50min, $[M+H]^+=336.1$ 。

[2031] ILB-6:1-((2-氧代-1-(2-(4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



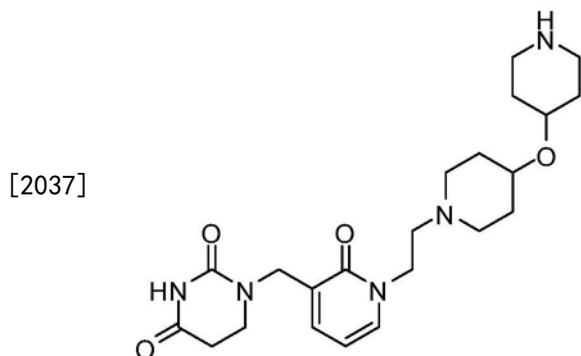
[2033] 步骤1:叔丁基4-(1-(2-(3-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙基)哌啶-4-基氧基)哌啶-1-甲酸酯



[2035] 向250mL圆底烧瓶中添加2-(3-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙醛(ILB-2,3.6g,13.6mmol)、叔丁基4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-甲酸酯

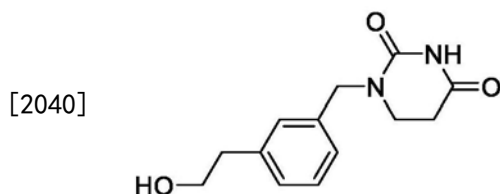
(CAS号[845305-83-1], 3.86g, 13.6mmol)、 ZnCl_2 在THF中的溶液(20.4mL, 20.4mmol) (1M)、和DMSO(40mL)。将RM在RT搅拌2h, 添加固体 NaBH_3CN (2.57g, 40.8mmol)和MeOH(8mL), 将反应混合物在RT搅拌16h, 浓缩并通过反相色谱法(在Biotage Agela C18柱(120g, 球形的20-35 μm , 100 $\text{\AA}$)上, 在水性碳酸氢铵(0.1%)中的ACN从5%至60%洗脱)进行纯化以得到呈固体的标题化合物(2.8g)。方法A: $R_t=1.81\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+=532$ 。

[2036] 步骤2: 1-((2-氧代-1-(2-(4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

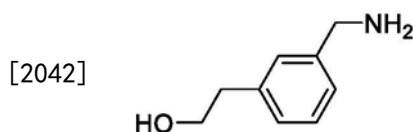


[2038] 向250mL圆底烧瓶中添加叔丁基4-(1-(2-(3-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙基)哌啶-4-基氧基)哌啶-1-甲酸酯(2.8g, 5.2mmol)、DCM(30mL)、和HCl在1,4-二噁烷中的溶液(10mL) (4M)。将反应混合物在RT搅拌6h, 将混合物浓缩并将残余物通过反相色谱法(在Biotage Agela C18柱(120g, 球形的20-35 μm , 100 $\text{\AA}$)上, 在水性碳酸氢铵(0.1%)中的ACN从0%至50%洗脱)进行纯化以得到呈固体的标题化合物(1.8g)。方法B: $R_t=1.36\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+=432$ 。

[2039] ILB-7: 1-(3-(2-羟基乙基)苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



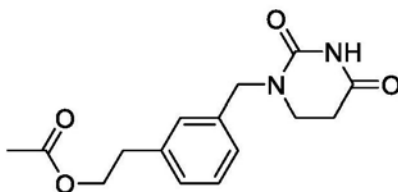
[2041] 步骤1: 2-(3-(氨基甲基)苯基)乙-1-醇



[2043] 在0℃向2-(3-(氨基甲基)苯基)乙酸乙酯(600mg, 4.0mmol)在THF(30mL)中的溶液中滴加 LiAlH_4 (在THF中1M, 8mL, 8mmol)并将混合物在RT搅拌4h。在0℃滴加 Na_2SO_4 的水溶液以淬灭反应, 过滤混合物, 然后蒸发。将残余物通过反相色谱法(用在 $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}$ 水溶液(0.1%)中的ACN洗脱)纯化, 提供呈黄色固体的所期望的产物2-(3-(氨基甲基)苯基)乙-1-醇(240mg)。LCMS方法XJ: $R_t=1.45\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+=152$ 。

[2044] 步骤2: 3-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)苄基乙酸酯

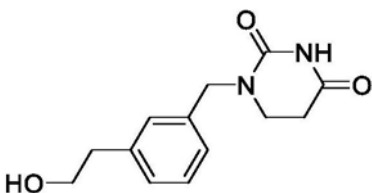
[2045]



[2046] 将2-(3-(氨基甲基)苯基)乙-1-醇(240mg, 1.6mmol)和丙烯酸(137mg, 1.9mmol)在甲苯(10mL)中的混合物在100℃加热16h, 然后冷却至RT。在真空下除去溶剂以提供黄色固体。添加乙酸(5mL), 然后添加脲(384mg, 6.4mmol)。将反应混合物在120℃加热72h, 然后冷却至RT并在真空下除去乙酸。通过反相色谱纯化, 用甲酸水溶液(0.1%)中的ACN洗脱, 得到呈黄色固体的所期望产物(170mg)。LCMS方法XJ: Rt=1.57min; $[M+H]^+=291$ 。

[2047] 步骤3: 1-(3-(2-羟基乙基)苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

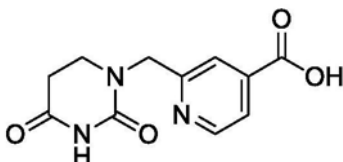
[2048]



[2049] 将盐酸水溶液(6M, 2mL)添加到在二噁烷(4mL)中的3-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)苄基乙酸酯(170mg, 0.6mmol)中。将反应混合物在80℃搅拌1h, 然后冷却至RT。真空除去溶剂并通过反相色谱法(方法PB)(用 $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}$ 水溶液中的ACN洗脱)纯化残余物, 得到呈白色固体的标题化合物(50mg)。LCMS方法XE: Rt=1.27min; $[M+H]^+=249$ 。 ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 7.25 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 3H), 4.63 (br.s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.27 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.71 (t, J=7Hz, 2H), 2.53 (t, J=6.8Hz, 2H)。

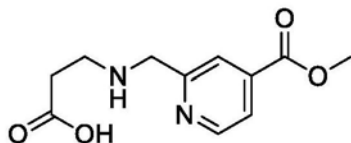
[2050] ILB-8: 2-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)异烟酸

[2051]



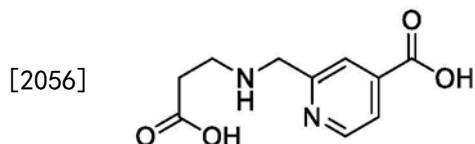
[2052] 步骤1: 3-(((4-(甲氧基羰基)吡啶-2-基)甲基)氨基)丙酸

[2053]



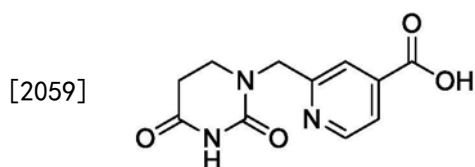
[2054] 向甲基2-氰基异烟酸酯(7g, 43.2mmol)在MeOH(100mL)中的混合物中添加Pd/C(500mg)和浓HCl(5mL)。然后将混合物在 H_2 (15psi)气氛下在30℃搅拌2小时。过滤混合物以除去Pd/C, 然后将滤液减压浓缩, 得到呈黄色固体的甲基2-(氨基甲基)异烟酸酯(7g, 粗品)。向所述材料(7g, 42.1mmol)(所述材料未经进一步纯化即使用)中添加MeCN(35mL)、水(7mL)以及最后添加丙烯酸(3.96g, 54.7mmol)。将混合物在80℃搅拌16小时, 然后将混合物在真空下浓缩至干。将固体通过快速柱色谱法(ISCO®; 40g SepaFlash®二氧化硅快速柱, 洗脱液为0-100%DCM/MeOH)纯化, 得到呈黄色油状物的标题化合物3-(((4-(甲氧基羰基)吡啶-2-基)甲基)氨基)丙酸(5g, 纯度92%)。方法LCMS10: Rt=0.26min; $[M+H]^+=239.0$ 。

[2055] 步骤2: 2-((2-羧基乙基)氨基)甲基)异烟酸



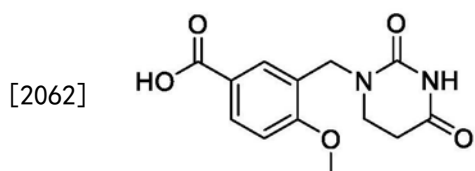
[2057] 向3-(((4-(甲氧基羰基)吡啶-2-基)甲基)氨基)丙酸 (2g, 8.39mmol) 在MeOH (5mL) 中的溶液中添加THF (5mL)、H₂O (5mL) 和LiOH (1.01g, 42mmol)。将混合物在25℃搅拌12小时。然后将混合物浓缩, 得到呈黄色固体粗制2-((2-羧基乙基)氨基)甲基)异烟酸 (2g)。方法LCMS10: Rt=0.13min; [M+H]⁺=225.0。

[2058] 步骤3: 2-((2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)异烟酸

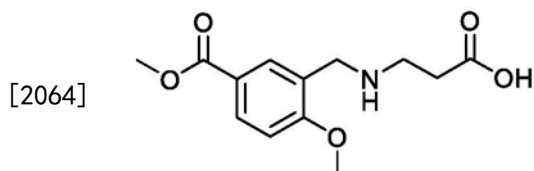


[2060] 在25℃向2-((2-羧基乙基)氨基)甲基)异烟酸 (2g, 8.92mmol) 在HOAc (20mL) 中的溶液中添加脲 (1.61g, 26.8mmol)。然后将反应混合物在搅拌下在100℃加热12小时。冷却至RT后, 将反应混合物真空浓缩以除去HOAc, 得到油状物 (2.5g, 粗品)。通过快速硅胶色谱法 (ISCO[®]; 10g SepaFlash[®] 二氧化硅快速柱, 洗脱液为0-100% DCM/MeOH) 纯化油状物, 冻干后得到黄色固体 (500mg, 91% 纯度)。将所述产物通过制备型HPLC (方法PA2) 进一步纯化, 得到呈白色固体获得的标题化合物2-((2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)异烟酸 (156mg, 0.6mmol, 97.8% 纯度)。方法LCMS11: Rt=2.66min; [M+H]⁺=250.1。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 8.75-8.69 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.46 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.59 (t, J=6.8Hz, 2H)。

[2061] ILB-9: 3-((2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-4-甲氧基苯甲酸

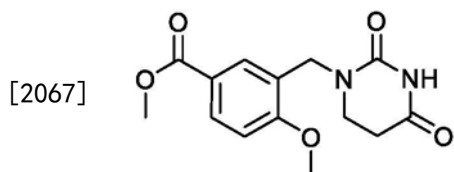


[2063] 步骤1: 3-((2-甲氧基-5-(甲氧基羰基)苄基)氨基)丙酸



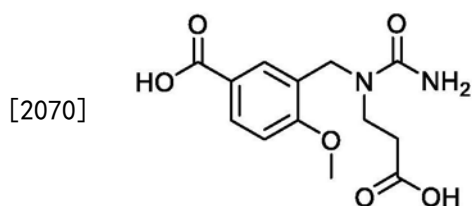
[2065] 将甲基3-(氨基甲基)-4-甲氧基苯甲酸酯 (CAS [771579-95-4], 1.90g, 9.73mmol) 和丙烯酸 (2.004mL, 29.2mmol) 在甲苯 (48.7mL) 中的混合物在100℃搅拌过夜。将RM浓缩至干, 得到呈黄色树脂的标题化合物 (3.75g)。方法LCMS7: Rt=0.41min; [M+H]⁺=268。

[2066] 步骤2: 甲基3-((2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-4-甲氧基苯甲酸酯



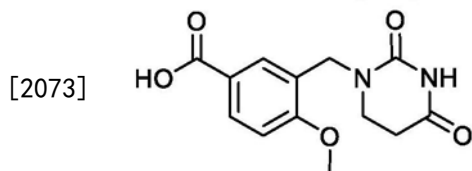
[2068] 在氩气下,将3-((2-甲氧基-5-(甲氧基羰基)苄基)氨基)丙酸(3.7g,13.84mmol)和脲(1.663g,27.7mmol)在乙酸(18.5mL)中的混合物在120℃搅拌过夜。将混合物冷却至RT,然后与约100mL冰水和20mL浓HCl混合。将不透明的米黄色混合物搅拌30min,然后在冰箱中储存过夜。将冷却的混合物过滤,将残余物用少量水洗涤,然后用Et₂O洗涤,然后在高真空下干燥,得到1.82g呈灰白色固体的所期望产物。方法LCMS7:Rt=0.69min;[M+H]⁺=293

[2069] 步骤3:3-((1-(2-羧基乙基)脲基)甲基)-4-甲氧基苯甲酸



[2071] 将氢氧化锂一水合物(CAS[1310-66-3],2.58g,61.6mmol)在水(30.8mL)中的溶液添加到甲基3-((2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-4-甲氧基苯甲酸酯(1.80g,6.16mmol)在THF(30.8mL)中的混合物中。将混合物在RT搅拌2.5h。然后减压除去THF,并且将水层用DCM洗涤,然后用1N HCl酸化至约pH3(静置几分钟后出现白色沉淀)。然后对混合物进行超声处理并过滤。将残余物用水洗涤,然后用Et₂O洗涤,然后干燥,得到1.69g呈灰白色固体的产物。方法LCMS7:Rt=0.54min;[M+H]⁺=297

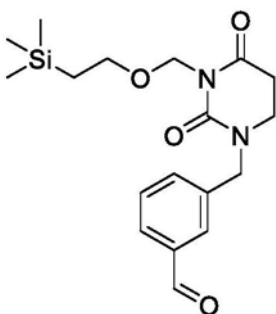
[2072] 步骤4:3-((2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-4-甲氧基苯甲酸



[2074] 将3-((1-(2-羧基乙基)脲基)甲基)-4-甲氧基苯甲酸(1.52g,5.13mmol)在浓HCl(15.6mL,513mmol)中的混合物在100℃搅拌1小时。然后将混合物冷却至RT并用冰水稀释。滤出沉淀,用水和Et₂O洗涤,然后干燥,得到1.23g呈白色固体的所期望产物。方法LCMS7:Rt=0.60min;[M+H]⁺=279

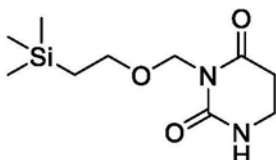
[2075] ILB-10:3-((2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)苯甲醛

[2076]



[2077] 步骤1: 3-((2-((三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

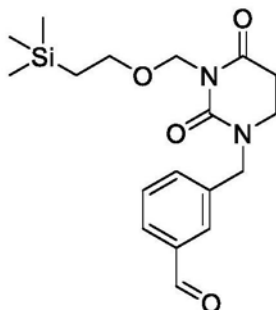
[2078]



[2079] 在氩气氛下向100mL圆底烧瓶中添加二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.7g, 23.66mmol)和DMPU(35mL)。添加LiHMDS(1M)在THF(25mL, 25.00mmol)中的溶液,并将RM在60℃剧烈搅拌40min。将RM冷却至RT,添加2-((三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基氯(5mL, 28.20mmol)并将RM在60℃搅拌18h。将RM用饱和NaHCO₃溶液和盐水稀释,将混合物用EtOAc萃取,将合并的有机相用水和盐水洗涤,用MgSO₄干燥,并且将残留物通过硅胶色谱法(用在CHX中的EtOAc(从0%到100%)然后用在EtOAc中的MeOH(从0%到20%)洗脱)纯化,得到呈油状物的标题化合物(4.7g)。方法LCMS4: Rt=0.76min; [M-H]⁺243。

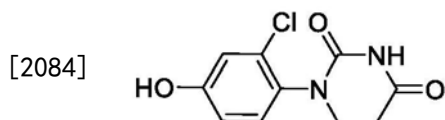
[2080] 步骤2: 3-((2,4-二氧化-3-((2-((三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)苯甲醛

[2081]

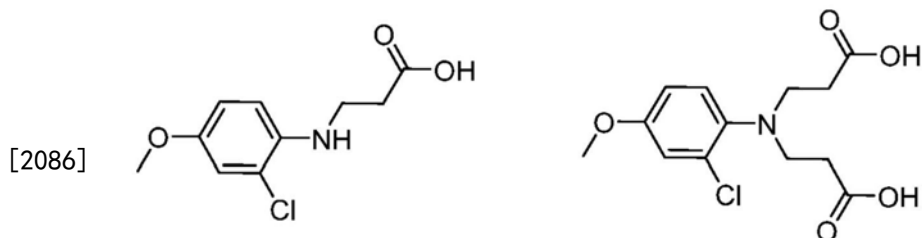


[2082] 在氩气氛下向10mL圆底烧瓶中添加3-((2-((三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(150mg, 0.602mmol)和DMF(3mL)。将混合物冷却至0℃,添加固体NaH(在矿物油中60%分散体, 16mg, 25.0mmol)并将混合物在RT搅拌10min。添加3-(溴甲基)-苯甲醛(132mg, 0.632mmol)并将RM在室RT搅拌2h。添加NH₄Cl饱和水溶液和水,将水相用EtOAc萃取,将合并的有机相用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,并且将残留物通过反相色谱法(在RediSep[®] Gold HP C18柱(15.5g)上,用在NH₄HCO₃水溶液(0.1%)中的ACN(从1%到100%)洗脱)纯化,得到呈油状物的标题化合物(62mg)。方法LCMS1: Rt=1.06min; [M+H]⁺=380。

[2083] ILB-12: 1-(2-氯-4-羟基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



[2085] 步骤1: 3-((2-氯-4-甲氧基苯基)氨基)丙酸, 3,3'-((2-氯-4-甲氧基苯基)氮烷二基)二丙酸

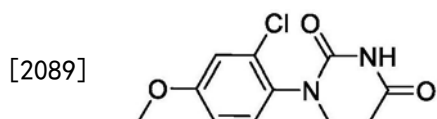


结构 I

结构 II

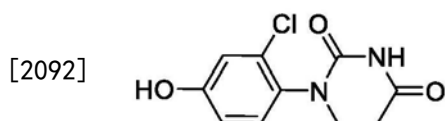
[2087] 将4-甲氧基-2-甲基苯胺 (4.82g, 30.6mmol) 和丙烯酸 (8.40mL, 122mmol) 在甲苯 (体积: 10mL) 中的混合物在 100°C 加热 1h. 1.5h 后, 将 RM 蒸发至干, 得到呈黑色树脂的 7.02g 的结构 I 和 II 的混合物。UPLC-MS 显示 47% 结构 I / 19% 结构 II。结构 I 的方法 LCMS1: Rt = 0.78min; $[M+H]^+ = 230.1$ 。结构 II 的方法 LCMS1: Rt = 0.84min; $[M+H]^+ = 302.1$ 。

[2088] 步骤2: 1-(2-氯-4-甲氧基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



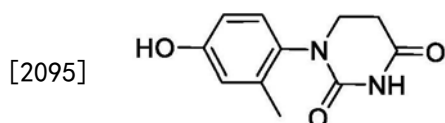
[2090] 向 3-((2-氯-4-甲氧基苯基)氨基)丙酸、3,3'-((2-氯-4-甲氧基苯基)氮烷二基)二丙酸 (7.02g, 30.6mmol) 在甲苯 (35mL, 比例: 1.0) / 乙酸 (35.0mL, 比例: 1.0) 中的混合物中添加脲 (9.18g, 153mmol)。将 RM 在 120°C 加热过夜。将 RM 蒸发至干。将油性残留物倒入 300mL 冰中并搅拌直至达到室温。滤出形成的沉淀并用水洗涤。将滤饼用二异丙醚洗涤, 然后在 50°C 真空干燥过夜, 得到呈紫色固体的标题化合物 (5.11g)。方法 LCMS1: Rt = 0.66min; $[2M+H]^+ = 509.2$ 。

[2091] 步骤3: 1-(2-氯-4-羟基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



[2093] 在 RT 向 1-(2-氯-4-甲氧基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (2.29g, 8.27mmol) 在 DCM (40mL) 中的混合物中滴加在 CH_2Cl_2 中的 1M BBr_3 (23.16mL, 23.16mmol)。将 RM 在室温搅拌 1.5h。将 RM 蒸发并吸附在硅胶上并通过快速色谱法 (在二氧化硅快速柱 24g 上, 用 DCM/MeOH 洗脱) 进行纯化, 得到标题化合物 (1.69g)。方法 LCMS1: Rt = 0.47min; $[M-H]^+ = 239.1$ 。

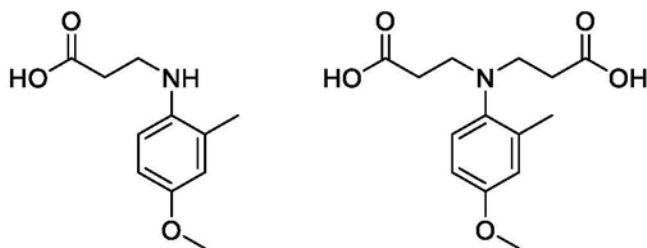
[2094] ILB-13: 1-(4-羟基-2-甲基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



[2096] 步骤1: 3-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)丙酸, 3,3'-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氮

烷二基) 二丙酸

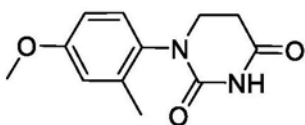
[2097]



[2098] 将4-甲氧基-2-甲基苯胺(4.82g, 35.1mmol)和丙烯酸(9.65mL, 141mmol)在甲苯(10mL)中的混合物在100℃加热1.5h。将RM蒸发至干以获得黑色树脂。黑色树脂直接以1-(4-甲氧基-2-甲基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮使用。方法LCMS1:Rt=0.53min; $[M+H]^+$ =210.1结构I。方法LCMS1:Rt=0.49min; $[M+H]^+$ =282.2结构II。

[2099] 步骤2:1-(4-甲氧基-2-甲基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

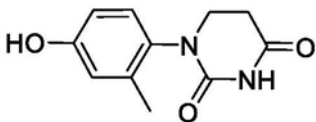
[2100]



[2101] 向3-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)丙酸(7.34g, 35.1mmol)在甲苯(35mL, 比例:1.0)/乙酸(35.0mL, 比例:1.0)中的混合物中添加脲(10.54g, 176mmol)。将RM在120℃加热过夜。将RM蒸发至干。将油性残留物倒入300mL冰中并搅拌直至达到室温。滤出形成的沉淀并用水充分洗涤。将滤饼吸收在二异丙醚(溶于乙腈中)中并过滤,然后在真空中在50℃干燥过夜,得到呈紫色固体的标题化合物(4.34g)。方法LCMS1:Rt=0.61min; $[M+H]^+$ =235.1。

[2102] 步骤3:1-(4-羟基-2-甲基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

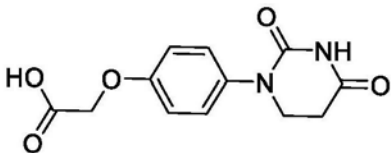
[2103]



[2104] 在RT向1-(4-甲氧基-2-甲基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.5g, 10.03mmol)在DCM(30mL)中的混合物中滴加在CH₂Cl₂中的1M BBr₃(27.1mL, 27.1mmol)。将RM在RT搅拌2h。将RM蒸发至干。残余物不经纯化以1-(4-羟基-2-甲基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮使用。方法LCMS1:Rt=0.43min; $[M+H]^+$ =221.1。

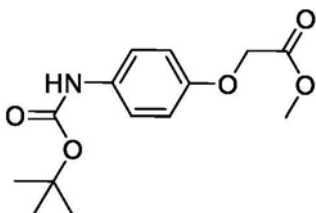
[2105] ILB-14:2-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酸

[2106]



[2107] 步骤1:甲基2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯氧基)乙酸酯

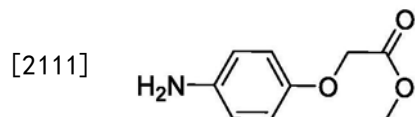
[2108]



[2109] 向叔丁基(4-羟基苯基)氨基甲酸酯(7g, 31.8mmol)在丙酮(75mL)中的溶液中添加

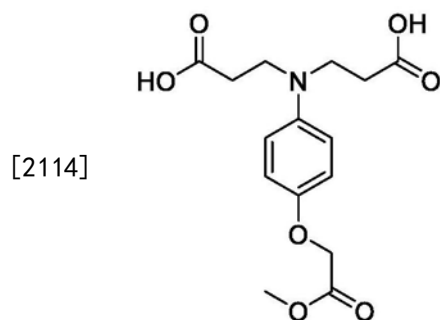
碳酸铯 (11.4g, 35mmol) 和碘化钾 (50mg, 0.301mmol)。添加溴乙酸甲酯 (3mL, 32.6mmol) 并将RM在回流下搅拌4h。将RM冷却至RT, 过滤并将滤液浓缩至干。将残余物溶解在EtOAc中并用NaHCO₃饱和水溶液洗涤, 用MgSO₄干燥, 并且浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱法 (用在CHX中的EtOAc (10%至25%) 洗脱) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (8.83g)。方法LCMS1: Rt = 0.97min; $[M+H]^+ = 282.2$ 。

[2110] 步骤2: 甲基2-(4-氨基苯氧基) 乙酸酯



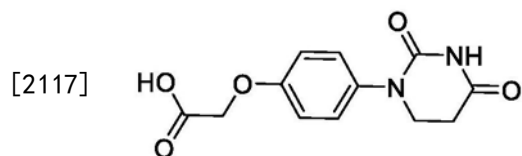
[2112] 向甲基2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯氧基)乙酸酯 (8.83g, 31.4mmol) 在1,4-二噁烷 (30mL) 中的溶液中添加TFA (30mL)。将RM在RT搅拌过夜。将RM浓缩至干并将残余物溶解在DCM中。将有机相用NaHCO₃饱和水溶液洗涤, 用MgSO₄干燥, 浓缩至干, 得到呈油状物的标题化合物 (5.35g)。方法LCMS1: Rt = 0.37min; $[M+H]^+ = 182.1$ 。

[2113] 步骤3: 3,3'-((4-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)苯基)氮烷二基)二丙酸



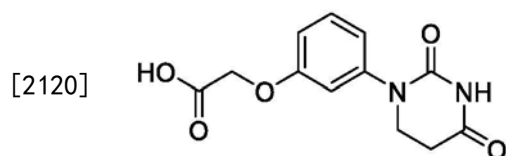
[2115] 在RT向甲基2-(4-氨基苯氧基)乙酸酯 (5347mg, 25.7mmol) 在水 (5mL) 中的溶液中添加丙烯酸 (11mL, 160mmol)。将RM在70℃搅拌90min。将RM冷却至RT并吸附在硅胶上。将粗材料通过硅胶色谱法 (用在DCM中的iPrOH (0%至10%) 洗脱) 纯化, 得到呈灰色固体的标题化合物 (8.24g)。方法LCMS1: Rt = 0.47min; $[M+H]^+ = 326.2$ 。

[2116] 步骤4: 2-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酸

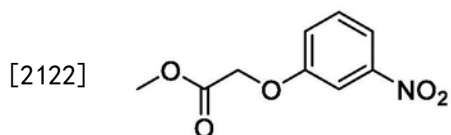


[2118] 将3,3'-((4-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)苯基)氮烷二基)二丙酸 (8243mg, 25.09mmol) 和脲 (2260mg, 37.6mmol) 在AcOH (60mL) 中的悬浮液在120℃搅拌过夜。将RM冷却至0℃并过滤, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (4.93g)。方法LCMS2: Rt = 0.75min; $[M+H]^+ = 265.2$ 。

[2119] ILB-16: 2-(3-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酸

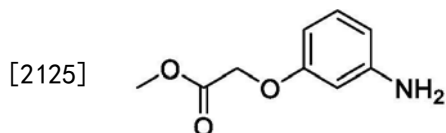


[2121] 步骤1: 甲基2-(3-硝基苯氧基)乙酸酯



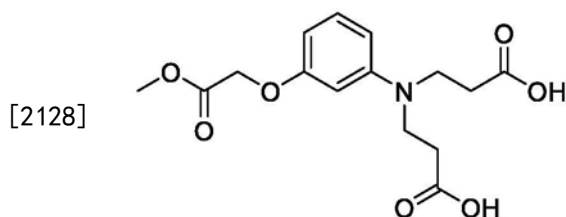
[2123] 在RT向3-硝基苯酚(3.0g, 21.57mmol)和 K_2CO_3 (4.0g, 28.9mmol)在丙酮(10mL)中的混合物中滴加溴乙酸甲酯(2.58mL, 28.1mmol)。将混合物在70℃搅拌6h。将RM冷却至RT并用水(40mL)稀释。将所得混合物过滤, 将滤饼在HV下干燥, 得到呈淡橙色粉末的标题化合物(4323mg)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.72 (s, 3H)。

[2124] 步骤2: 甲基2-(3-氨基苯氧基)乙酸酯



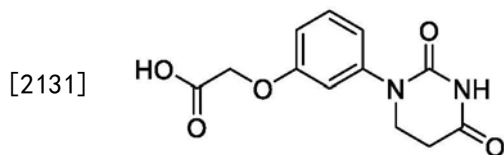
[2126] 在氩气下于RT向甲基2-(3-硝基苯氧基)乙酸酯(1000mg, 4.74mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中添加10%碳载钯(150mg, 1.41mmol)。将烧瓶用氩气吹扫两次并用从球囊中取出的氢气替换三次。将RM在RT搅拌22h。将RM用MeOH(25mL)稀释, 通过Hyflow Super Cel[®]过滤, 并用MeOH(2×20mL)冲洗。将滤液浓缩。将残余物用硅胶60(230-400目)过滤纯化, 使用DCM/2%MeOH作为洗脱剂(3×50mL), 得到呈棕色油状物的标题化合物(875mg)。方法LCMS1: R_t =0.57min; $[M+H]^+$ =182.0。

[2127] 步骤3: 3,3'-((3-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)苯基)氮烷二基)二丙酸



[2129] 在RT向甲基2-(3-氨基苯氧基)乙酸酯(800mg, 4.42mmol)在 H_2O (0.5mL)中的混合物中添加丙烯酸(1.740mL, 27.8mmol)。将RM在氩气下于70℃搅拌1.5h。将残余物通过硅胶色谱法(用在DCM中的iPrOH(0.4%至20%)洗脱)纯化, 得到标题化合物(1.30g)。方法LCMS1: R_t =0.66min; $[M+H]^+$ =326.1。

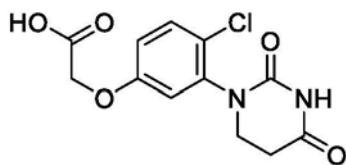
[2130] 步骤4: 2-(3-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酸



[2132] 将3,3'-((3-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)苯基)氮烷二基)二丙酸(1.30g, 4.00mmol)和脲(0.360g, 5.99mmol)在AcOH(8mL)中的混合物在氩气下于120℃搅拌过夜。添加10% HCl 水溶液(20mL)并将RM回流1h。将RM冷却至RT并蒸发至干。将剩余的固体悬浮在10% HCl 水溶液中, 冷却至0℃并过滤, 得到呈米黄色固体的标题化合物(575mg)。方法LCMS1: R_t =0.43min; $[M+H]^+$ =265.1。

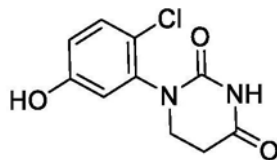
[2133] ILB-17: 2-(4-氯-3-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酸

[2134]



[2135] 步骤1: 1-(2-氯-5-羟基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

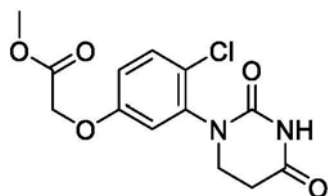
[2136]



[2137] 在RT向3-氨基-4-氯苯酚(1436mg, 10.00mmol)在H₂O(1mL)中的混合物添加丙烯酸(2.057mL, 30.00mmol)。将RM在氩气下于70℃搅拌5.5h。将RM冷却至RT并干燥。将残余物在AcOH(15mL)中稀释。添加脲(901mg, 15.00mmol)并将RM在氩气下在130℃搅拌过夜。添加脲(500mg, 8.33mmol)并将RM在氩气下在130℃搅拌4.5h。添加脲(1000mg, 16.65mmol)并将RM在氩气下在130℃搅拌过夜。将RM冷却至RT。添加10%水性HCl(20mL)并将RM回流30min。将RM冷却至RT并部分蒸发。添加EtOH(20mL)并将混合物冷却至0℃保持20min并过滤。将滤液部分地蒸发, 吸附在 **Isolute**[®] 上并通过硅胶色谱法(用在CHX中的EtOAc(80%至100%)洗脱)纯化。将含有目标化合物的级分合并、蒸发并从热丙酮中重结晶, 得到呈白色粉末的标题化合物(1.09g)。方法LCMS1: Rt=0.53min; [M+H]⁺=241.1。

[2138] 步骤2: 甲基2-(4-氯-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酸酯

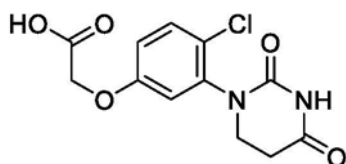
[2139]



[2140] 在RT向1-(2-氯-5-羟基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(353mg, 1.467mmol)和碳酸铯(478mg, 1.467mmol)在DMF(15mL)中的溶液中添加2-溴乙酸甲酯(0.135mL, 1.467mmol)。将RM在RT搅拌过夜, 浓缩, 吸附在 **Isolute**[®] 上并通过硅胶色谱法(用己烷中的EtOAc(20%至100%)然后用AcOH(0%至1%)洗脱)纯化, 得到呈白色粉末的标题化合物(400mg)。方法LCMS1: Rt=0.97min; [M+H]=313.1。

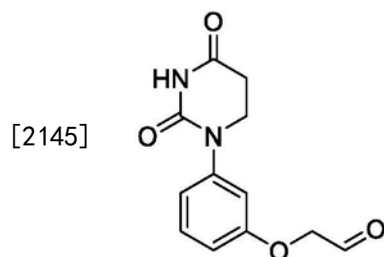
[2141] 步骤3: 2-(4-氯-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酸

[2142]

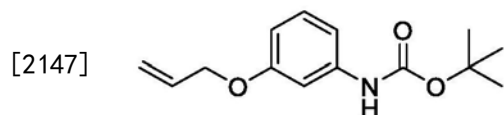


[2143] 在RT在氩气下, 向甲基2-(4-氯-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酸酯(310mg, 0.991mmol)在THF(6mL)中的混合物中添加氢氧化锂一水合物(74.9mg, 1.784mmol)。将RM在RT下搅拌30min。添加HCl 1M水溶液并浓缩RM以除去THF。将所得白色悬浮液用冷的0.1N HCl溶液稀释并过滤。将滤饼用水洗涤并干燥, 得到呈白色固体的标题化合物(222mg)。方法LCMS1: Rt=0.48min; [M+H]⁺=299.1。

[2144] ILB-18: 2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙醛

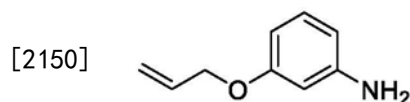


[2146] 步骤1:叔丁基 (3- (烯丙基氧基) 苯基) 氨基甲酸酯



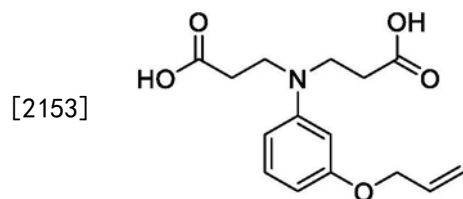
[2148] 在氩气下于RT向叔丁基 (3-羟基苯基) 氨基甲酸酯 (CAS号[19962-06-2], 市售, 5.025g, 24.02mmol) 在DMF (200mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (5.0g, 36.2mmol), 然后滴加烯丙基溴 (CAS号[106-95-6], 市售, 2.4mL, 28.4mmol)。将所得RM在RT搅拌3天, 过滤, 然后用二乙醚冲洗。将滤液吸收在Et₂O中并用大量水洗涤, 然后用盐水洗涤。将有机相用MgSO₄干燥, 然后蒸发至干, 得到呈浅米黄色固体的标题化合物 (5.59g)。方法LCMS1: Rt=1.20min; [M+H]⁺=250。

[2149] 步骤2: 3- (烯丙基氧基) 苯胺



[2151] 向叔丁基 (3- (烯丙基氧基) 苯基) 氨基甲酸酯 (5.547g, 21.14mmol) 在DCM (80mL) 中的溶液中添加TFA (8.0mL, 104mmol)。将所得的溶液在RT下搅拌过夜。将RM在真空中浓缩。将粗品吸收在DCM中并用碳酸氢盐饱和水溶液洗涤。将有机层用MgSO₄干燥并蒸发至干, 得到标题化合物 (3181mg)。方法LCMS1: Rt=0.74min; [M+H]⁺=150.1。

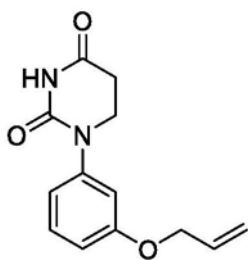
[2152] 步骤3: 3,3'- ((3- (烯丙基氧基) 苯基) 氮烷二基) 二丙酸



[2154] 在RT向3- (烯丙基氧基) 苯胺 (CAS号[74900-81-5], 市售, 3174mg, 18.51mmol) 在水 (5mL) 中的悬浮液中添加丙烯酸 (CAS号[79-10-7], 市售, 8mL, 117mmol), 并且将RM在氩气下于70℃加热1.5h。使RM冷却至RT并吸附在Isolute[®]上并通过正相快速色谱法 (用在DCM中的甲醇 (0至10%) 洗脱) 纯化, 得到呈棕色泡沫状物的标题化合物 (5.27g)。方法LCMS1: Rt=0.79min; [M+H]⁺=294.1。

[2155] 步骤4: 1- (3- (烯丙基氧基) 苯基) 二氢嘧啶-2,4 (1H,3H) -二酮

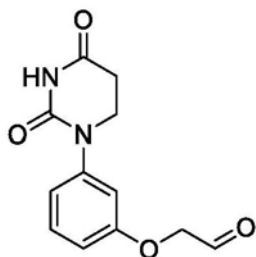
[2156]



[2157] 将3,3'-((3-(烯丙基氧基)苯基)氮烷二基)二丙酸(5.27g,16.89mmol)和脲(1.5g,24.98mmol)在AcOH(20mL)中的悬浮液在120℃在氩气下加热过夜。将RM部分地蒸发,然后冷却至RT。添加10% HCl水溶液并将RM冷却至0℃,然后通过P4烧结玻璃滤器(filter frit)过滤。获得含有约55%产物的3105mg固体。滤液还含有约56%的产物。它们都分别进行了纯化。将固体通过正相快速色谱法(用DCM中的甲醇(0至10%)洗脱)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(2383mg,但纯度为约75%)。将滤液在Redisep® C18柱上通过反相色谱法(用TFA水溶液(0.1%)中的ACN(2%至90%)洗脱)纯化,冷冻干燥后得到1213mg标题化合物(纯度95%)。方法LCMS1:Rt=0.74min; [M+H]⁺=247.1。

[2158] 步骤5:2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙醛

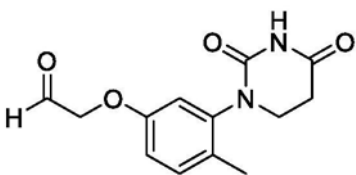
[2159]



[2160] 将1-(3-(烯丙基氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(460mg,1.775mmol)在无水DCM(10.0mL)中的溶液冷却至-78℃。使用臭氧发生器并将所得RM搅拌10min。使RM升温至RT并添加结合的三苯基膦聚合物(2218mg,7.10mmol)以破坏臭氧内酯。将RM在RT搅拌30分钟,然后用Celite®助滤剂过滤并用DCM洗涤以除去三苯基膦氧化物。将滤液蒸发至干,得到呈白色固体的标题化合物(435mg)。方法LCMS2:Rt=0.76min; [M+H]⁺=249.1。

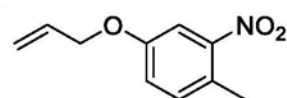
[2161] ILB-19:2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基苯氧基)乙醛

[2162]



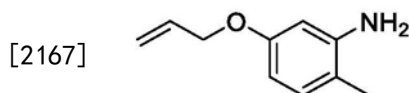
[2163] 步骤1:4-(烯丙基氧基)-1-甲基-2-硝基苯

[2164]



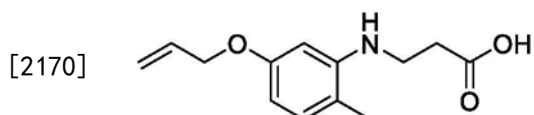
[2165] 将4-甲基-3-硝基苯酚(CAS号[2042-14-0],15.3g,100mmol)和K₂CO₃(27.8g,200mmol)在ACN(100mL)中的溶液在RT搅拌,然后添加烯丙基溴(CAS号[106-95-6],15.5g,130mmol),并且将混合物在RT搅拌16h。过滤混合物并将所得溶液真空浓缩,得到呈黄色油状物的标题化合物4-(烯丙基氧基)-1-甲基-2-硝基苯(19g)。方法XF:Rt=1.39min。

[2166] 步骤2:5-(烯丙基氧基)-2-甲基苯胺



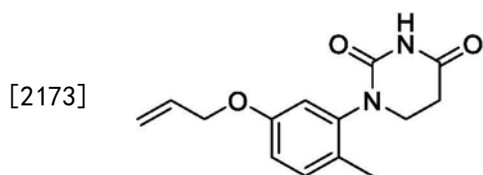
[2168] 将4-(烯丙基氧基)-1-甲基-2-硝基苯(19g,100mmol)和Zn(39g,600mmol)在EtOH(250mL)中的混合物在RT搅拌,然后添加AcOH(9g,75mmol)并将混合物在RT搅拌16h。过滤后,将溶液真空浓缩,将残余物倒入EtOAc(500mL)中,并添加水(200mL)。将混合物用K₂CO₃碱化以达到pH=9。将有机层分离,用Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到呈黄色固体的标题化合物5-(烯丙基氧基)-2-甲基苯胺(17.4g)。方法XF:Rt=1.13min;[M+H]⁺=164。

[2169] 步骤3:3-((5-(烯丙基氧基)-2-甲基苯基)氨基)丙酸



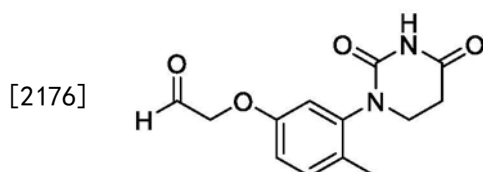
[2171] 将5-(烯丙基氧基)-2-甲基苯胺(17.4g,100mmol)和丙烯酸(CAS号[79-10-7],12.4g,200mmol)在甲苯(50mL)中的混合物在100℃搅拌16h。真空除去溶剂,得到呈棕色油状物的标题化合物3-((5-(烯丙基氧基)-2-甲基苯基)氨基)丙酸(26g)。方法XF:Rt=0.78min;[M+H]⁺=236。

[2172] 步骤4:1-(5-(烯丙基氧基)-2-甲基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



[2174] 将3-((5-(烯丙基氧基)-2-甲基苯基)氨基)丙酸(26g,100mmol)和脲(CAS号[57-13-6],48g,800mmol)在AcOH中的混合物(500mL)在120℃搅拌30h。真空除去溶剂,将残余物倒入水(500mL)中并用NaHCO₃将所得混合物调节至pH=7。然后过滤固体,用水和MTBE洗涤,得到呈淡粉色固体的标题化合物(16g)。方法XF:Rt=1.05min;[M+H]⁺=261。

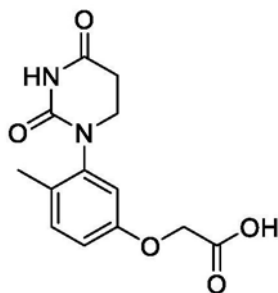
[2175] 步骤5:2-(3-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基苯氧基)乙醛



[2177] 将1-(5-(烯丙基氧基)-2-甲基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(8g,30mmol)在DCM(200mL)中的混合物在-78℃搅拌,然后用O₃鼓泡20min。然后在-78℃将混合物用N₂鼓泡30min,添加Me₂S(15mL)并将混合物在-78℃搅拌2h。除去溶剂并通过硅胶快速色谱法(用THF在DCM中的1:3混合物洗脱)纯化残余物,得到呈白色固体的标题化合物(6.1g)。方法XF:Rt=0.65min;[M+H]⁺=263。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.34-10.30(m,1H)9.67(s,1H)7.18-7.16(m,1H)6.97-6.75(m,2H)4.84-4.64(m,2H)3.77-3.75(m,1H)3.51-3.47(m,1H)2.74-2.64(m,2H)2.10(s,3H)。

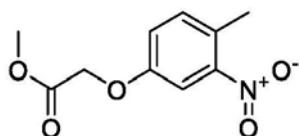
[2178] ILB-20:2-(3-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基苯氧基)乙酸

[2179]



[2180] 步骤1: 甲基2-(4-甲基-3-硝基苯氧基)乙酸酯

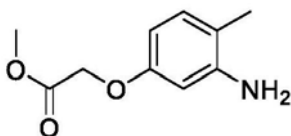
[2181]



[2182] 向4-甲基-3-硝基苯酚 (6.34g, 41.4mmol) 在丙酮 (140mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (2023g, 62.1mmol)。添加溴乙酸甲酯 (5.10mL, 53.8mmol) 并将RM在50℃搅拌1h。将RM冷却至RT, 用水稀释并用Et₂O萃取3次。将有机相用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥并浓缩。将粗品通过硅胶色谱法 (用在DCM中的MeOH (0%至12.5%)) 洗脱) 纯化, 得到呈米黄色固体的标题化合物 (1183mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.5, 2.9Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

[2183] 步骤2: 甲基2-(3-氨基-4-甲基苯氧基)乙酸酯

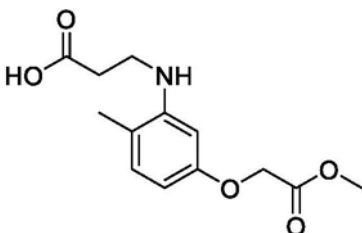
[2184]



[2185] 在RT和氩气下, 向甲基2-(4-甲基-3-硝基苯氧基)乙酸酯 (9120mg, 39.6mmol) 在MeOH (100mL) 中的溶液中添加10%碳载钯 (421mg, 0.396mmol)。将RM在氢气氛下在RT搅拌18h。将RM通过Celite[®]助滤剂过滤并用MeOH冲洗。将滤液浓缩, 得到标题化合物 (7411mg), 无需进一步纯化直接用于下一步。方法LCMS1: Rt=0.70min; [M+H]⁺=196.2。

[2186] 步骤3: 3-((5-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)-2-甲基苯基)氨基)丙酸

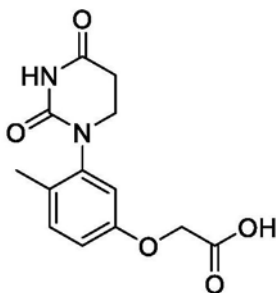
[2187]



[2188] 在RT向甲基2-(3-氨基-4-甲基苯氧基)乙酸酯 (7350mg, 35.0mmol) 在H₂O (10mL) 中的混合物中添加丙烯酸 (15mL, 219mmol)。将RM在70℃搅拌过夜。将残余物冷却至RT, 吸附在Isolute[®]上, 并通过硅胶色谱法 (用在DCM中的MeOH (0%至25%)) 洗脱) 纯化, 得到标题化合物 (23.7g)。方法LCMS1: Rt=0.76min; [M+H]⁺=268.2。

[2189] 步骤4: 2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基苯氧基)乙酸

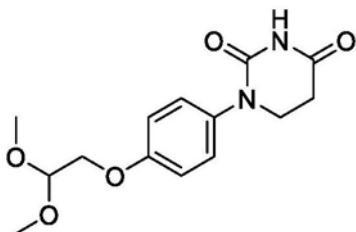
[2190]



[2191] 将3-((5-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)-2-甲基苯基)氨基)丙酸(23.7g, 35.00mmol)和脲(3.15g, 52.5mmol)在AcOH(60mL)中的混合物是在氩气下于120℃搅拌过夜。添加4M HCl水溶液(50mL)并将RM回流45min。将RM冷却至RT,然后在0℃搅拌并过滤。将滤饼用MTBE冲洗并干燥,得到呈米黄色固体的标题化合物(4.31g)。方法LCMS1:Rt=0.49min; [M+H]⁺=279.2。

[2192] ILB-21:1-(4-(2,2-二甲氧基乙氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

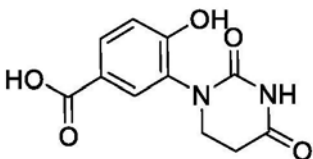
[2193]



[2194] 在115℃将2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(4.54mL, 38.4mmol)添加到ILB-36、步骤1(8g, 38.4mmol)、碘化钾(7g, 42.3mmol)和碳酸钾(8g, 57.6mmol)在100mL DMF中的混合物中。将RM在115℃搅拌16h。冷却至RT后,过滤除去固体,用ACN洗涤。将滤液在旋转蒸发仪上浓缩,将残余物溶解在20mL DMSO中并通过反相快速色谱法(C18, 275g)(用5-40%ACN/水洗脱25min)纯化。冻干得到标题化合物(4.1g)。方法XQ:Rt=0.63min; [M+H]⁺=295.3。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.65(s, 1H), 7.26-7.19(m, 2H), 7.02-6.94(m, 2H), 4.75(t, J=5.2Hz, 1H), 4.03(d, J=5.2Hz, 2H), 3.84(t, J=6.7Hz, 2H), 3.48(s, 6H), 2.84(t, J=6.7Hz, 2H)。

[2195] ILB-22:3-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-羟基苯甲酸

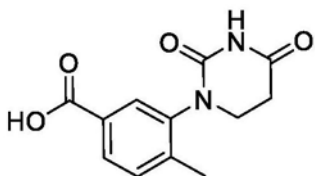
[2196]



[2197] 向3-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酸(ILB-26, 50mg, 0.189mmol)在干ACN(1.9mL)中的用N₂冲洗的白色悬浮液添加碘化铝(CAS号[7784-23-8], 231mg, 0.568mmol)。将所得黄色混合物再次用N₂冲洗,然后在80℃搅拌2.5h,然后在RT下放置过夜。将RM用ACN和水稀释,吸附在Isolute[®]上,浓缩,并通过反相色谱法(在Redisep[®] C18柱上,用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN洗脱)纯化,冷冻干燥后得到标题化合物(39mg)。方法LCMS1:Rt=0.41min; [M-H]⁻=249.0。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ2.71(t, J=6.71Hz, 2H), 3.62(t, J=6.71Hz, 2H), 6.99(d, J=8.36Hz, 1H), 7.67-7.88(m, 2H), 10.33(s, 1H), 10.50(s, 1H), 12.60(s, 1H)。

[2198] ILB-24:3-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸

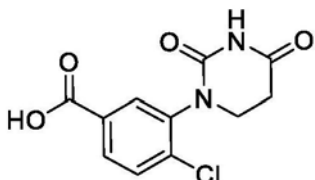
[2199]



[2200] 所述化合物如PCT/IB2019/052346中间体8中所述制备。

[2201] ILB-25:4-氯-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯甲酸

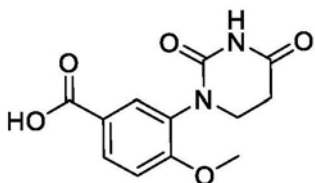
[2202]



[2203] 所述化合物如PCT/IB2019/052346化合物37,步骤4中所述制备。

[2204] ILB-26:3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酸

[2205]



[2206] 所述化合物如PCT/IB2019/052346中间体5中所述制备。

[2207] ILB-27:3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟苯甲酸

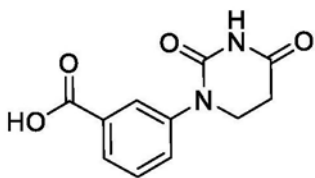
[2208]



[2209] 所述化合物如PCT/IB2019/052346中间体9中所述制备。

[2210] ILB-28:3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯甲酸

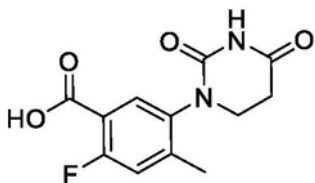
[2211]



[2212] 所述化合物如PCT/IB2019/052346化合物12,步骤8中所述制备。

[2213] ILB-29:5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸

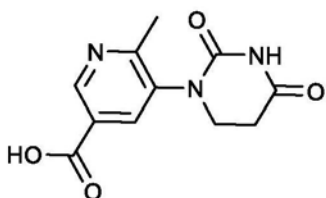
[2214]



[2215] 所述化合物如PCT/IB2019/052346中间体22中所述制备。

[2216] ILB-30:5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-甲基烟酸

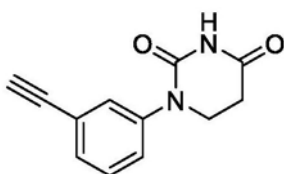
[2217]



[2218] 在RT向乙基5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-甲基烟酸酯(ILB-82, 22mg, 0.079mmol)在干ACN(2mL)中的用N₂冲洗的混浊溶液中添加碘化铝(97mg, 0.238mmol)。将黄棕色混合物在80℃搅拌4.5h,然后将RM用ACN和水稀释,吸附在Isolute[®]上,浓缩至干,并通过反相色谱法(在Redisep[®] C18柱上,用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN(从2%到100%)洗脱)纯化,冷冻干燥后得到呈白色固体TFA盐的标题化合物(22mg)。方法LCMS1: Rt = 0.19min; [M+H]⁺ = 250.1。

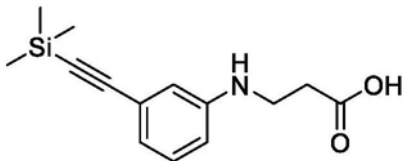
[2219] ILB-33: 1-(3-乙炔基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2220]



[2221] 步骤1: 3-((3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基)氨基)丙酸

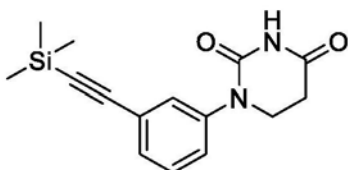
[2222]



[2223] 将3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯胺(155mg, 0.819mmol)和丙烯酸(225μL, 3.27mmol)的混合物在RT搅拌30分钟,然后在50℃搅拌3h。将反应混合物溶解在MeOH中,并且将粗混合物通过反相制备型HPLC使用方法XN纯化,得到呈TFA盐的标题化合物(0.11g)。方法LCMS1: Rt = 1.13min; [M+H]⁺ = 262.2。

[2224] 步骤2: 1-(3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

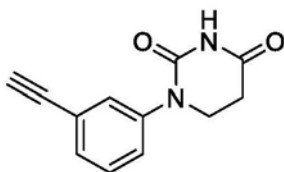
[2225]



[2226] 向3-((3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基)氨基)丙酸(0.11g, 0.332mmol)中添加脲(0.998g, 16.62mmol),然后添加AcOH(2.85mL, 49.9mmol)。将反应混合物在120℃搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干,并且将残余物用EtOAc稀释。将有机相用HCl水溶液和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩至干。使用方法XN通过反相制备型HPLC纯化粗混合物。将适当的级分合并,用NaHCO₃处理,蒸发掉ACN,用EtOAc萃取所得水相。分离有机相并浓缩至干,得到呈灰白色固体的标题化合物(0.05g)。方法LCMS1: Rt = 1.05min; [M+H]⁺ = 288.2。

[2227] 步骤3: 1-(3-乙炔基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

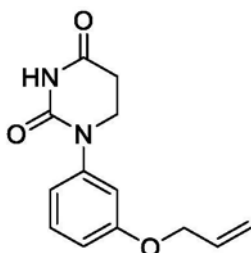
[2228]



[2229] 使用冰浴将1-(3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.11g,0.384mmol)在THF(3mL)中的溶液冷却,向其中添加在THF中的1.0M TBAF(0.461mL,0.461mmol)。在用冰浴冷却的同时搅拌反应混合物90分钟。将反应混合物浓缩至干燥。使用方法XN-A通过反相制备型HPLC纯化粗混合物,得到呈TFA盐的标题化合物(0.19g)。方法LCMS1:Rt=0.63min; $[M+H]^+=215.1$ 。

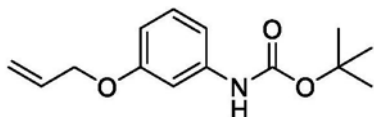
[2230] ILB-34:1-(3-(烯丙基氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2231]



[2232] 步骤1:叔丁基(3-(烯丙基氧基)苯基)氨基甲酸酯

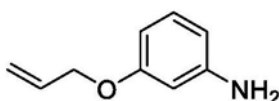
[2233]



[2234] 向500mL圆底烧瓶中添加叔丁基(3-羟基苯基)氨基甲酸酯(5025mg,24.02mmol)、碳酸钾(5000mg,36.20mmol)和DMF(200mL)。滴加烯丙基溴(2.4mL,28.40mmol)并将RM在RT搅拌3天。将RM过滤并用Et₂O冲洗。将滤液吸收在Et₂O中并用水和盐水洗涤。将有机相用MgSO₄干燥并蒸发至干,得到呈米黄色固体的标题化合物(5599mg)。方法LCMS1:Rt=1.20min; $[M+H]^+=250.2$ 。

[2235] 步骤2:3-(烯丙基氧基)苯胺

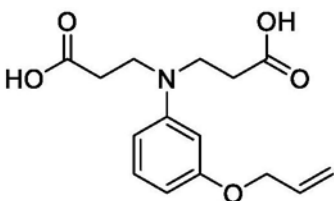
[2236]



[2237] 向250mL圆底烧瓶中添加叔丁基(3-(烯丙基氧基)苯基)氨基甲酸酯(5547mg,21.14mmol)和DCM(80mL)。添加TFA(8mL,104mmol)并将RM在RT搅拌过夜。将RM浓缩。将残余物吸收在DCM中并用NaHCO₃饱和水溶液洗涤。将有机物用MgSO₄干燥并蒸发至干,得到呈橙色液体的标题化合物(3181mg)。方法LCMS1:Rt=0.74min; $[M+H]^+=150.1$ 。

[2238] 步骤3:3,3'-((3-(烯丙基氧基)苯基)氮烷二基)二丙酸

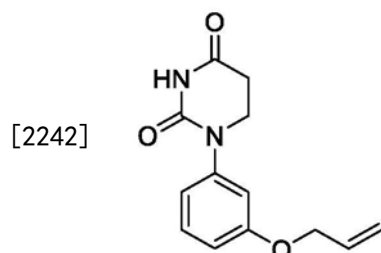
[2239]



[2240] 向100mL圆底烧瓶中添加3-(烯丙基氧基)苯胺(3174mg,18.51mmol)和水(5mL)。在

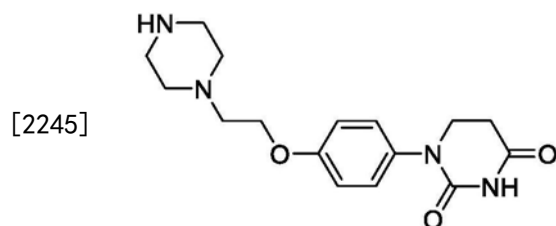
RT添加丙烯酸(8mL, 117.00mmol)并将混合物在70℃搅拌1.5h。将RM冷却至RT, 吸附在 **Isolute**[®] 上, 并通过硅胶色谱法(用在DCM中的iPrOH(0%至10%)洗脱)纯化, 得到呈棕色泡沫状物的标题化合物(5.27g)。方法LCMS1: Rt=0.79min; $[M+H]^+ = 294.1$ 。

[2241] 步骤4: 1-(3-(烯丙基氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

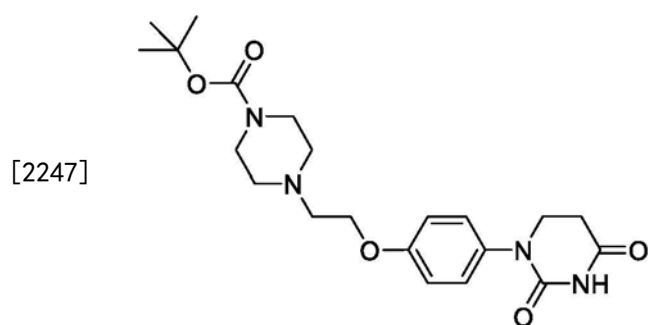


[2243] 将3,3'-((3-(烯丙基氧基)苯基)氮烷二基)二丙酸(713mg, 0.778mmol)和脲(200mg, 3.33mmol)在AcOH(6mL)中的悬浮液在120℃搅拌过夜。将RM部分地蒸发。将残余物通过反相色谱法(在 **RediSep**[®] Gold HP C18柱(50g)上, 用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN(2%至100%)洗脱)纯化。通过PL-HCO₃ MP SPE筒过滤含有纯目标化合物的级分并冷冻干燥, 得到标题化合物(176mg)。方法LCMS1: Rt=0.74min; $[M+H]^+ = 247.1$ 。

[2244] ILB-35: 1-(4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



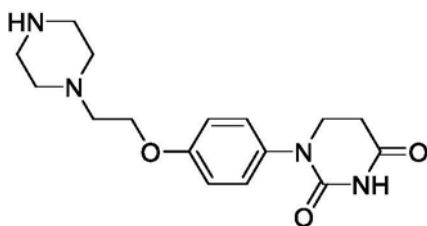
[2246] 步骤1: 叔丁基4-(2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯



[2248] 向1-(4-羟基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ILB-36步骤1, 600mg, 2.91mmol)、1-Boc-4-(2-羟基乙基)哌嗪(804mg, 3.49mmol)和PPh₃(916mg, 3.49mmol)在29mL干THF中的用N₂冲洗并用冰水浴冷却在0-5℃的棕色搅拌悬浮液中经10分钟缓慢添加在甲苯中的DEAD 40%(1.382mL, 3.49mmol)。然后将得到的RM在浴中搅拌1h, 然后在RT搅拌3天。将RM用ACN稀释并浓缩至干。粗品: 3.09g。然后将深色残余物重新溶解在最少量的ACN中, 吸附在 **Isolute** 上并通过反相色谱法(在275g的 **Redisept**[®] C18柱上, 用ACN/0.1%TFA水溶液洗脱)纯化, 得到呈TFA盐的标题化合物(550mg)。方法LCMS1: Rt=0.58min; $[M+H]^+ = 419.3$ 。

[2249] 步骤2: 1-(4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

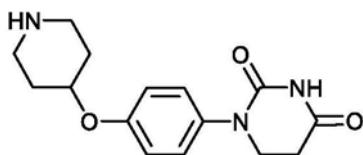
[2250]



[2251] 向叔丁基4-(2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(548mg, 1.029mmol)在15mL DCM中的无色溶液中添加TFA(2.38mL, 30当量)。将所得RM(溶液)在RT搅拌1h。将RM用DCM稀释并浓缩至干,然后与DCM(2x)共蒸发并在HV泵下干燥几个小时。然后将残余物经长周末冻干,得到呈米黄色吸湿性固体的标题化合物的TFA盐(590mg)。方法LCMS1:Rt=0.36min; $[M+H]^+=319.2$ 。

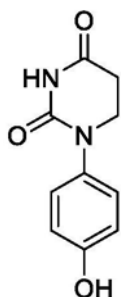
[2252] ILB-36:1-(4-(哌啶-4-基氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2253]



[2254] 步骤1:1-(4-羟基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

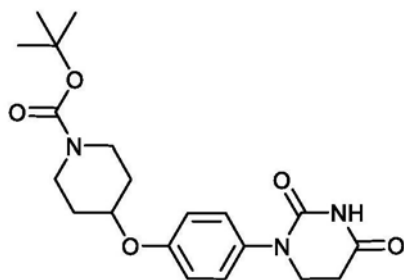
[2255]



[2256] 将4-氨基苯酚(CAS号[123-30-8], 5.5g, 50.4mmol)、丙烯酸甲酯(CAS号[96-33-3], 5mL, 55.5mmol)、AcOH(0.5mL, 8.73mmol)和对苯二酚(CAS号[123-31-9], 20mg, 0.182mmol)在iPrOH(5mL)中的紫色混合物在85℃回流17h,然后浓缩。将所得粗混合物溶解在20% HCl水溶液中(20mL),在RT搅拌1h并回流过夜,然后将RM真空浓缩。向所得粗混合物中添加脲(CAS号[57-13-6], 6.1g, 102mmol),然后将其在AcOH(20mL)中于120℃加热过夜,并冷却至RT。然后,添加10%水性HCl,将溶液冷却至0℃,然后通过玻璃料过滤。将固体减压干燥,得到呈深色晶体的标题化合物(4.325g)。方法LCMS2:Rt=0.72min; $[M+H]^+=207.1$ 。

[2257] 步骤2:叔丁基4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)哌啶-1-甲酸酯

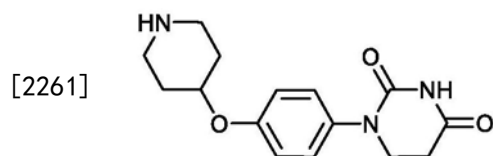
[2258]



[2259] 向1-(4-羟基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(300mg, 1.455mmol)、1-Boc-4-羟基哌啶(CAS号[109384-19-2], 351mg, 1.746mmol)和PPh₃(CAS号[603-35-0], 458mg,

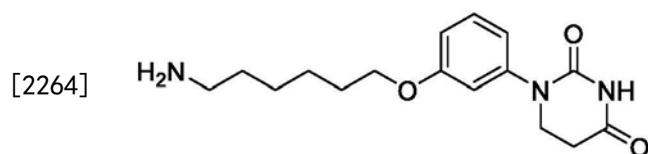
1.746mmol) 在干THF (14.5mL) 中的用N₂冲洗并冷却至0-5℃的棕色搅拌混合物中经10min缓慢添加在甲苯中的DEAD 40% (CAS号[1972-28-7], 691μL, 1.746mmol)。然后将所得RM在0-5℃搅拌10min, 然后在RT搅拌。在RT 3h后, 将RM用EtOAc (75mL) 和水 (30mL) 稀释。添加更多的EtOAc (30mL) 和盐水 (15mL) 以帮助分离。将各层被分离, 并且将水层用EtOAc (1×30mL) 萃取。将合并的有机层用MgSO₄干燥, 过滤并在HV下浓缩, 得到浅棕色固体 (1.47g)。通过硅胶快速色谱法 (用在DCM中的1-20% (DCM/iPrOH 80/20) 洗脱) 纯化粗产物, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (388mg)。方法LCMS1: Rt=0.96min; [M+H]⁺=390.3。

[2260] 步骤3: 1-(4-(哌啶-4-基氧基) 苯基) 二氢嘧啶-2,4 (1H,3H) -二酮

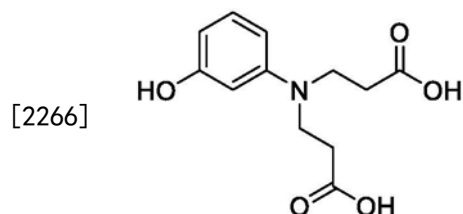


[2262] 向叔丁基4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1 (2H) -基) 苯氧基) 哌啶-1-甲酸酯 (387mg, 0.994mmol) 在DCM (3.8mL) 中的无色溶液中添加TFA (2.297mL, 29.8mmol)。将所得溶液在RT搅拌1h, 用DCM稀释并浓缩至干, 然后与DCM (1x) 共蒸发, 并在HV泵下干燥以提供树脂。将树脂重新溶解在ACN和水的混合物中, 然后冷冻干燥, 得到呈灰白色固体TFA盐的标题化合物 (419mg)。方法LCMS1: Rt=0.37min; [M+H]⁺=290.3。

[2263] ILB-37: 1-(3-((6-氨基己基) 氧基) 苯基) 二氢嘧啶-2,4 (1H,3H) -二酮

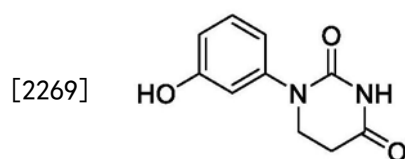


[2265] 步骤1: 3,3' - ((3-羟基苯基) 氮烷二基) 二丙酸



[2267] 向3-氨基苯酚 (CAS号[591-27-5], 市售, 10.9g, 100mmol) 在水 (9mL) 中在RT的悬浮液中添加丙烯酸 (CAS号[79-10-7], 市售, 18.5mL, 295mmol), 并将RM在氩气下于70℃加热3h。将RM冷却至RT, 添加EtOH (18mL), 并将RM在4℃储存12h。将非均相混合物经P4烧结玻璃滤器过滤, 将固体小心地用EtOAc洗涤, 然后用P₂O₅真空干燥, 得到呈白色粉末的标题化合物 (15.77g)。方法LCMS1: Rt=0.44min; [M+H]⁺=254.1。

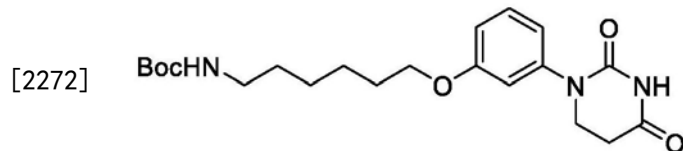
[2268] 步骤2: 1-(3-羟基苯基) 二氢嘧啶-2,4 (1H,3H) -二酮



[2270] 将3,3' - ((3-羟基苯基) 氮烷二基) 二丙酸 (1266mg, 5mmol) 和脲 (450mg, 7.5mmol) 在AcOH (7.5mL) 中的悬浮液在氩气下于130℃加热过夜。使RM冷却至RT, 添加10% HCl水溶液

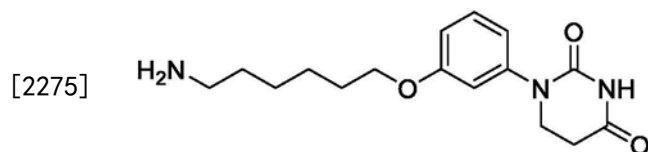
(20mL) 并将RM加热至回流30min。使RM冷却至RT,蒸发3/4的溶剂,得到非均相橙色混合物。将混合物冷却至0℃并保持20min并通过P4烧结玻璃滤器过滤。用冰冷的HCl水溶液(0.1M)(2×3mL)洗涤固体,然后用P₂O₅真空干燥,得到呈淡黄色粉末的标题化合物(506mg)。方法LCMS1:Rt=0.44min;[M+H]⁺=207.1。

[2271] 步骤3:叔丁基(6-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)己基)氨基甲酸酯



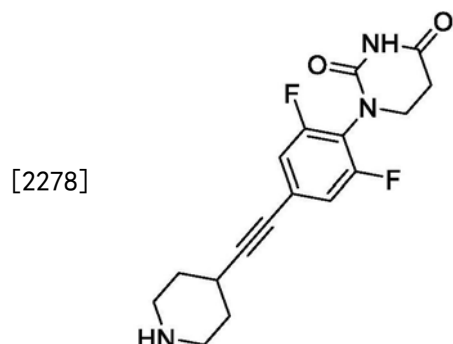
[2273] 向叔丁基(6-溴己基)氨基甲酸酯(CAS号[142356-33-0],市售,326mg,1.164mmol)在DMF(3mL)中的在氩气下在RT的溶液中添加1-(3-羟基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(200mg,0.970mmol),然后添加碳酸钾(402mg,2.91mmol)。将所得RM在RT搅拌过夜。将RM用水(30mL)和EtOAc(30mL)稀释,搅拌5min后分离各相。将水相用EtOAc(5×20mL)萃取并将合并的有机相用MgSO₄干燥。蒸发得到无色油状物,将其吸附在Isolute[®]上并通过反相色谱(在Redisep[®] Rf Gold 50g HP C18柱上,用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN(2%至100%)洗脱)纯化,得到170mg含有预期产物的无色油状物。然后使用方法XU在Reprosphere PEI柱(250×30mm,100Å,5μm)上通过SFC(用16%至22%的甲醇洗脱)进一步纯化,得到标题化合物(110mg)。方法LCMS1:Rt=1.05min;[M+H]⁺=406.3。

[2274] 步骤4:1-(3-((6-氨基己基)氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



[2276] 在RT向叔丁基(6-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)己基)氨基甲酸酯(105mg,0.259mmol)中添加在二噁烷中的HCl(4.0M)(4.0mL,16.00mmol)。将所得溶液在RT搅拌1h,然后蒸发至干并在真空下进一步用P₂O₅干燥过夜,得到呈HCl盐的标题化合物(85mg)。方法LCMS1:Rt=0.51min;[M+H]⁺=306.2。

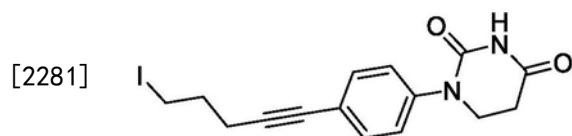
[2277] ILB-38:1-(2,6-二氟-4-(哌啶-4-基乙炔基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



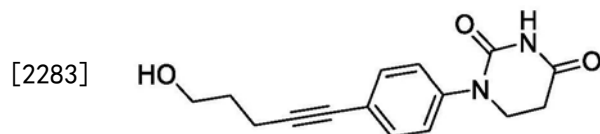
[2279] 将1-(4-溴-2,6-二氟苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ILB-45步骤2,20mg,0.066mmol)、1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪(20mg,0.066mmol)、1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪(48.8mg,0.393mmol)碘化铜(I)(4.99mg,0.026mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(15.15mg,0.013mmol)、

TEA (0.091mL, 0.656mmol) 在DMF (0.5mL) 中的混合物在115℃搅拌0.5h。冷却至RT后,将混合物用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,将有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物用反相C18色谱(用在ACN中的0.1%TFA/水(10%-100%))洗脱)纯化,得到呈白色固体TFA盐的所期望产物(4mg)。方法XR-A:Rt=0.65min;MS[M+H]⁺=334.2。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.67(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.65-7.06(m, 2H), 3.70(t, J=6.7Hz, 2H), 3.36-2.78(m, 7H), 2.15-1.92(m, 4H)。

[2280] ILB-39:1-(4-(5-碘戊-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

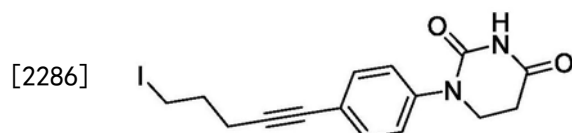


[2282] 步骤1:1-(4-(5-羟基戊-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



[2284] 将1-(4-碘苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(CAS号[1528991-21-0], 203mg, 0.642mmol)、DBU(0.232mL, 1.541mmol)和Pd(PPh₃)₄(18.55mg, 0.016mmol)在DMSO(2mL)中的黄色溶液用氩气鼓泡5min,然后添加戊-4-炔-1-醇(0.034mL, 0.357mmol),并将RM在80℃搅拌1h。然后,添加TPGS-750-M 2wt.%水溶液(=DL-α-生育酚甲氧基聚乙二醇琥珀酸酯溶液)(CAS号[1309573-60-1], 1mL),将混合物在80℃搅拌1h,并在RT放置过夜。将RM溶解在EtOAc和MeOH(9:1, 50mL)的混合物中并用Na₂CO₃饱和水溶液(2×50mL)洗涤。用EtOAc和MeOH(9:1, 50mL)的混合物萃取水层。将有机层合并并蒸发,得到黄色固体,将其通过硅胶快速色谱法(用在CHX中的5%-100%EtOAc洗脱)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(118mg)。方法LCMS1:Rt=0.59min;[M+H]⁺=273.2。

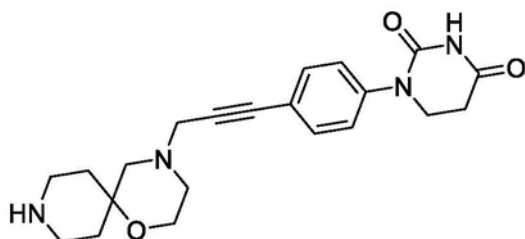
[2285] 步骤2:1-(4-(5-碘戊-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



[2287] 向1-(4-(5-羟基戊-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(162mg, 0.595mmol)和咪唑(CAS号[288-32-4], 60.8mg, 0.892mmol)在THF(2mL)中的黄色悬浮液中添加DCM(2mL),然后一次性添加PPh₃(203mg, 0.773mmol)和I₂(226mg, 0.892mmol)。用铝箔覆盖小瓶并将棕色悬浮液在RT搅拌4h。将RM溶解在EtOAc(50mL)中并用Na₂CO₃饱和水溶液萃取(50mL),然后是20%水性Na₂S₂O₃(50mL)和水(50mL)萃取。将水层用EtOAc(30mL)萃取。将有机层合并并蒸发,得到黄色固体,将其通过硅胶快速色谱法(用在CHX中的5%-100%EtOAc洗脱)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(186mg)。方法LCMS1:Rt=0.99min;[M+H]⁺=383.1。

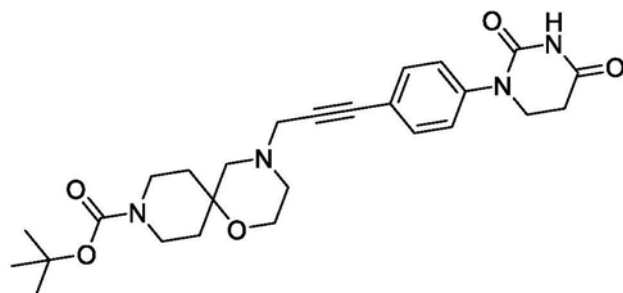
[2288] ILB-40:1-(4-(3-(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一-4-基)丙-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2289]



[2290] 步骤1:叔丁基4-(3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸酯

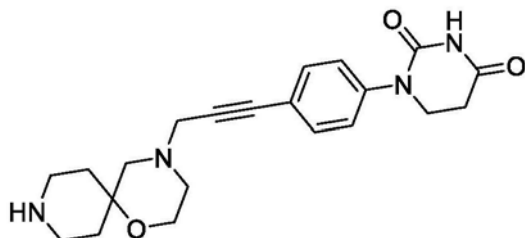
[2291]



[2292] 向叔丁基4-(丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸酯(中间体DD, 51.2mg, 0.174mmol)、1-(4-碘苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中间体BB, 50mg, 0.158mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (5.55mg, 7.91μmol) 和CuI (1.506mg, 7.91μmol) 在DMF (1582μL) 中的在氮气氛下的溶液中添加TEA (110μL, 0.791mmol)。将反应混合物在80℃搅拌90min, 然后冷却至室温并用EtOAc和水稀释。分离各层并将水层用EtOAc (3×20mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (2×20mL) 洗涤、经硫酸镁干燥、过滤并浓缩。粗残余物通过快速色谱法 (0-30% MeOH/DCM) 纯化, 得到标题化合物 (50mg)。方法XV: Rt=0.95min; [M+H]⁺=483.4。

[2293] 步骤2:1-(4-(3-(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一-4-基)丙-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

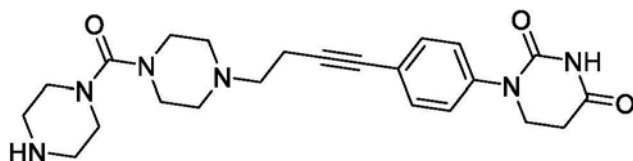
[2294]



[2295] 将4N HCl在二噁烷中的溶液 (777μL, 3.11mmol) 添加到叔丁基4-(3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸酯 (50mg, 0.104mmol), 并且将所得溶液在RT搅拌18h。浓缩溶剂, 得到呈HCl盐的标题化合物 (43.4mg)。方法XV: Rt=0.71min; [M+H]⁺=383.3。

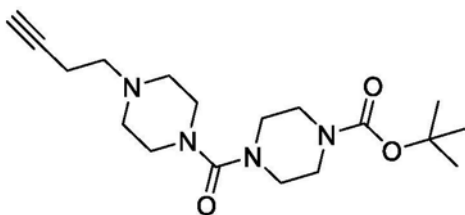
[2296] ILB-41:1-(4-(4-(4-(哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2297]



[2298] 步骤1:叔丁基4-(4-(丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-甲酸酯

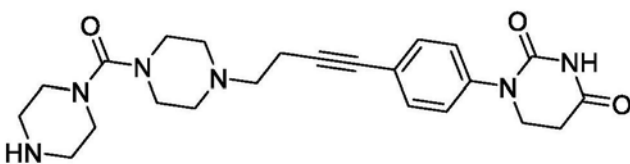
[2299]



[2300] 向叔丁基-4-(哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-甲酸酯(150mg, 0.503mmol)在ACN(5.0mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (208mg, 1.508mmol),然后添加4-溴丁-1-炔(0.090mL, 1.005mmol)。将所得溶液在75℃搅拌72h。然后将RM冷却至RT,用EtOAc稀释,并用水(2×25mL)洗涤。然后将合并的水层再次用EtOAc(3×15mL)萃取,将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈白色固体的标题化合物(160mg)。方法XV:Rt=0.87min; $[M+H]^+=351.3$ 。

[2301] 步骤2:1-(4-(4-(4-(哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

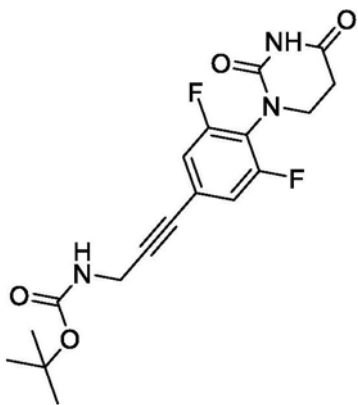
[2302]



[2303] 向叔丁基4-(4-(丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-甲酸酯(14.41mg, 0.041mmol)、1-(4-碘苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(CAS号[1528991-21-0],中间体BB, 10mg, 0.032mmol)、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1.110mg, 1.582μmol)和CuI(0.301mg, 1.582μmol)在二噁烷(300μL)中的溶液中添加TEA(150μL, 1.076mmol),然后将所得溶液在80℃搅拌30min。然后将RM冷却至RT并添加HCl溶液(在二噁烷中4M)(395μL, 1.582mmol)并将RT在RT搅拌72h。将溶液过滤,用H₂O:ACN:DMSO的1:1:1溶液稀释并通过制备型HPLC(XBridge C18 30x50 mm10-30%MeCN/H₂O(5mM NH₄OH))纯化,得到呈白色粉末的标题化合物(5mg)。方法XV:Rt=0.61min; $[M+H]^+=439.4$ 。

[2304] ILB-43:叔丁基(3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3,5-二氟苯基)丙-2-炔-1-基)氨基甲酸酯

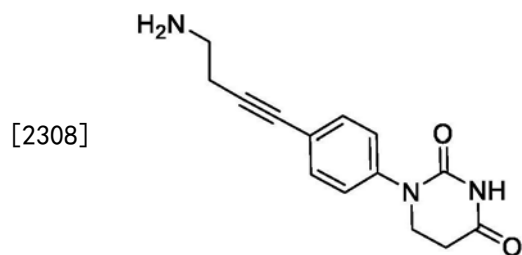
[2305]



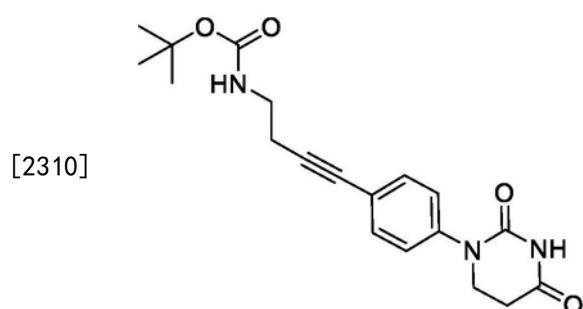
[2306] 将1-(4-溴-2,6-二氟苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ILB-45步骤2, 20mg, 0.066mmol)、叔丁基丙-2-炔-1-基氨基甲酸酯(61.0mg, 0.393mmol)、1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪(48.8mg, 0.393mmol)碘化铜(I)(4.99mg, 0.026mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(15.15mg, 0.013mmol)、TEA(0.091mL, 0.656mmol)在DMF(0.5mL)中的混合物在115℃搅拌0.5小时。冷却至RT后,将混合物用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余

物用快速色谱法 (0-10% MeOH/DCM) 纯化, 得到呈浅棕色固体的所期望产物 (10mg)。方法XR-A: Rt=1.81min; $[M-55]^+ = 324.1$ 。 ^1H NMR (400MHz, 乙腈- d_3) δ 8.40 (s, 1H), 7.24-7.08 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 4.07 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.74 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[2307] ILB-44: 1-(4-(4-氨基丁-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

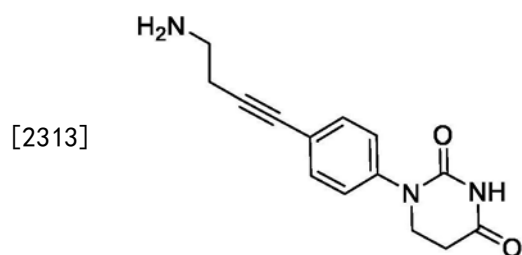


[2309] 步骤1: 叔丁基(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)丁-3-炔-1-基)氨基甲酸酯



[2311] 向在DMF (8mL) 中的1-(4-碘苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (CAS号: [1528991-21-0], 300mg, 0.949mmol)、CuI (36.2mg, 0.190mmol) 和PdCl₂(PPh₃)₂ (66.6mg, 0.095mmol) 缓慢添加TEA (0.794mL, 5.69mmol)。将RM在氩气氛下在80℃搅拌30min。将残余物通过反相色谱法 (在 **Redisep**[®] C18柱上, 用在TFA水溶液 (0.1%) 中的ACN洗脱) 纯化, 冷冻干燥后得到呈灰色固体的标题化合物 (346mg)。方法LCMS1: Rt=0.87min; $[M-H]^- = 356.2$ 。

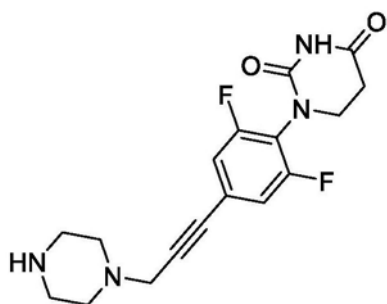
[2312] 步骤2: 1-(4-(4-氨基丁-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



[2314] 向叔丁基(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)丁-3-炔-1-基)氨基甲酸酯 (346mg, 0.661mmol) 在二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加在二噁烷中的HCl 4N (6.61mL, 26.4mmol), 并将RM在RT搅拌1.5h。将混合物浓缩, 然后真空干燥, 得到呈橙色粉末HCl盐的标题化合物 (250mg)。方法LCMS2: Rt=0.66min; $[M+H]^+ = 258.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.06 (s, 3H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 3.80 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.03 (q, J=6.7Hz, 2H), 2.78 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.70 (t, J=6.6Hz, 2H)。

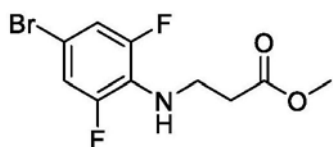
[2315] ILB-45: 1-(2,6-二氟-4-(3-(哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2316]



[2317] 步骤1: 甲基 3-((4-溴-2,6-二氟苯基)氨基)丙酸酯

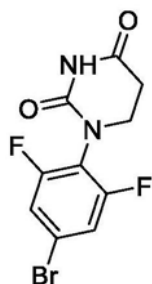
[2318]



[2319] 将三氟甲磺酸 (0.021mL, 0.240mmol) 添加到 4-溴-2,6-二氟苯胺 (1g, 4.81mmol)、丙烯酸甲酯 (4.33mL, 48.1mmol) 的混合物中。将混合物在 80℃ 搅拌过夜。冷却至 RT 后, 将混合物用 EtOAc 稀释, 用水、盐水洗涤, 将有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物用快速色谱法 (0-30% EtOAc/庚烷) 纯化, 得到呈玻璃状固体的所期望产物 (470mg)。方法 XQ: $R_t = 1.07\text{min}$; $MS [M+H]^+ = 294.1$ 。

[2320] 步骤2: 1-(4-溴-2,6-二氟苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

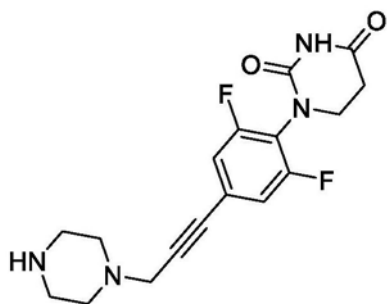
[2321]



[2322] 在 0℃ 将 THF (2mL) 中的 2,2,2-三氯乙酰基异氰酸酯 (169mg, 0.898mmol) 添加到甲基 3-((4-溴-2,6-二氟苯基)氨基)丙酸酯 (240mg, 0.816mmol) 在 THF (8mL) 中的混合物中。搅拌 30 分钟后, 向混合物中添加氨的甲醇溶液 (2.332mL, 16.32mmol)。将所得混合物在 RT 搅拌过夜。然后, 添加更多氨的甲醇溶液 (2.332mL, 16.32mmol), 使混合物升温至 60℃。搅拌过夜后, 浓缩混合物。将残余物用快速色谱法 (0-60% EtOAc/庚烷) 纯化, 得到呈固体的所期望产物 (130mg)。方法 XQ: $R_t = 0.71\text{min}$; $[M+H]^+ = 304.9$ 。

[2323] 步骤3: 1-(2,6-二氟-4-(3-(哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

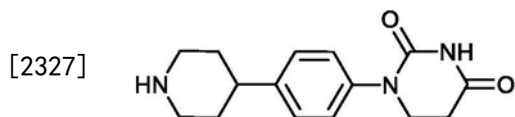
[2324]



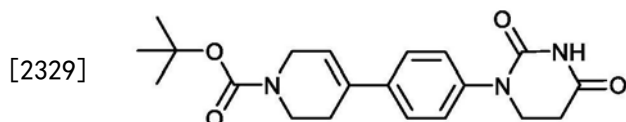
[2325] 将 1-(4-溴-2,6-二氟苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (20mg, 0.066mmol)、1-

(丙-2-炔-1-基)哌嗪(48.8mg, 0.393mmol)、碘化铜(I) (4.99mg, 0.026mmol)、四(三苯基膦)钯(0) (15.15mg, 0.013mmol)、TEA (0.091mL, 0.656mmol) 在DMF (0.5mL) 中的混合物在115℃搅拌0.5h。冷却至RT后, 将混合物用EtOAc稀释, 用水、盐水洗涤, 将有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物用反相C18色谱(用在ACN中的0.1% TFA/水(10%-100%))洗脱纯化, 得到呈白色固体TFA盐的所期望产物(2.7mg)。方法XR-A: Rt=0.62min; $[M+H]^+=349.1$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.69(s, 1H), 8.75(s, 1H), 7.33-6.94(m, 2H), 3.79-3.42(m, 6H), 3.28-3.05(m, 4H), 2.87-2.65(m, 5H)。

[2326] ILB-46: 1-(4-(哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

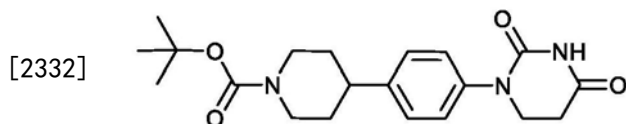


[2328] 步骤1: 叔丁基4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯



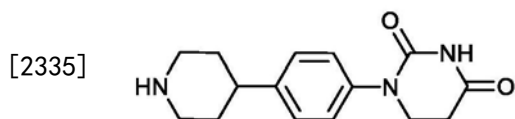
[2330] 向1-(4-碘苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(CAS号[1528991-21-0], 200mg, 0.633mmol)、3,6-二氢-2H-吡啶-1-叔丁氧基羰基-4-硼酸频哪醇酯(CAS号[286961-14-6], 215mg, 0.696mmol)和K₃PO₄ (403mg, 1.898mmol) 在二噁烷(10.5mL)中的在RT的用N₂冲洗的混合物中添加PdCl₂(dppf) (46.3mg, 0.063mmol), 然后是水(2.1mL)。用N₂冲洗RM, 将小瓶盖上盖子并在微波辐射下在120℃加热30min。将RM用ACN稀释, 吸附在Isolute[®]上, 浓缩至干并通过硅胶快速色谱法(用在DCM中的1%-25% (DCM/iPrOH 80/20)洗脱)纯化, 得到呈黄色固体的标题化合物(154mg)。方法LCMS1: Rt=0.98min; $[M-tBu+H]^+=316.3$ 。

[2331] 步骤2: 叔丁基4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌啶-1-甲酸酯



[2333] 将叔丁基4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(151mg, 0.386mmol) 在干EtOH(12mL)中的淡黄色混合物用10%活性炭载钯(CAS号[7440-05-3], 41.1mg, 0.039mmol)处理并将RM在H₂气氛下在RT下搅拌20h。然后, 将RM用EtOAc稀释, 通过Hyflo[®]过滤并用EtOH和EtOAc的混合物冲洗。然后将淡黄色滤液浓缩至干, 得到呈米黄色固体的标题化合物(154mg)。方法LCMS1: Rt=0.99min; $[M+H_2O]^+=391.4$ 。

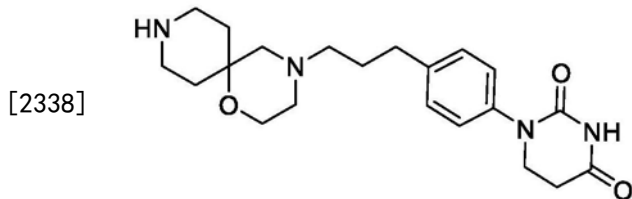
[2334] 步骤3: 1-(4-(哌啶-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



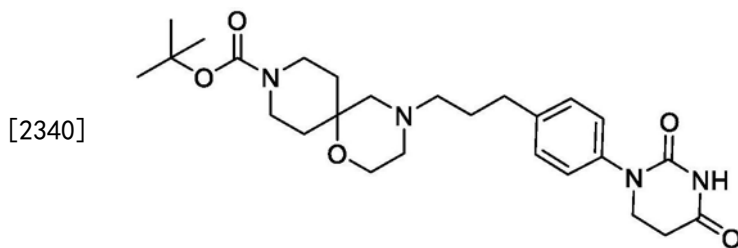
[2336] 向叔丁基4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌啶-1-甲酸酯(153mg, 0.373mmol) 在DCM中的无色溶液(5.4mL)中添加TFA(862μL, 11.18mmol)并将所得溶液在RT搅拌1h。将RM用DCM稀释, 浓缩至干, 与DCM共蒸发, 然后在HV泵下干燥并冷冻干燥, 得到呈固

体TFA盐的标题化合物(166mg)。方法LCMS1:Rt=0.36min; $[M+H]^+ = 274.3$ 。

[2337] ILB-47:1-(4-(3-(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一-4-基)丙基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

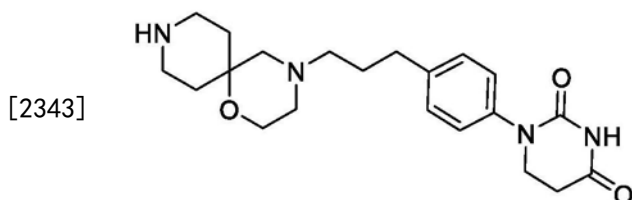


[2339] 步骤1:叔丁基4-(3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸酯



[2341] 向叔丁基4-(3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸酯(ILB-40步骤2,200mg,0.41mmol)在EtOH(10mL)中的混合物中添加Pd/C(50mg,10%w/w)。用H₂吹扫混合物并在25℃加热8h。过滤混合物并将滤液真空浓缩。将残余物通过色谱法(在12g二氧化硅 Biotage®柱上,用在DCM中的EtOAc(30%至90%)以20mL/min洗脱)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(122mg)。方法G:Rt=1.92min; $[M+H]^+ = 487.3$

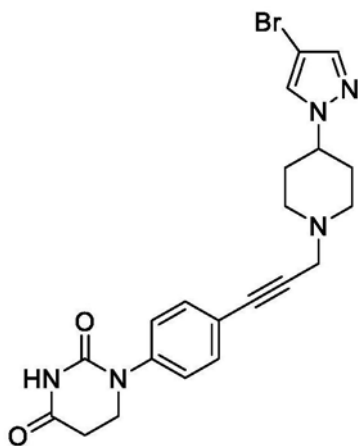
[2342] 步骤2:1-(4-(3-(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一-4-基)丙基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



[2344] 向叔丁基4-(3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸酯(118mg,0.24mmol)在DCM(3mL)中的混合物中添加TFA(1mL)。将混合物在25℃搅拌3h。将混合物在真空中浓缩。将残余物用DCM(5mL)稀释并用在MeOH(7N)中的氨碱化至pH 9。添加硅胶(100-200目,10mL)并将混合物真空浓缩。将残余物通过色谱法(在12g二氧化硅 Biotage®柱上,用在DCM中的甲醇氨溶液(0.7N)(5%至25%)以20mL/min洗脱)纯化,得到呈无色油状物的标题化合物(85mg)。方法G:Rt=1.47min; $[M+H]^+ = 387.2$

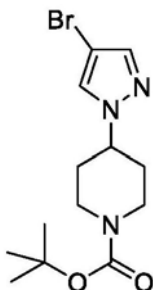
[2345] ILB-49:1-(4-(3-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)丙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸酯(118mg,0.24mmol)在DCM(3mL)中的混合物中添加TFA(1mL)。将混合物在25℃搅拌3h。将混合物在真空中浓缩。将残余物用DCM(5mL)稀释并用在MeOH(7N)中的氨碱化至pH 9。添加硅胶(100-200目,10mL)并将混合物真空浓缩。将残余物通过色谱法(在12g二氧化硅 Biotage®柱上,用在DCM中的甲醇氨溶液(0.7N)(5%至25%)以20mL/min洗脱)纯化,得到呈无色油状物的标题化合物(85mg)。方法G:Rt=1.47min; $[M+H]^+ = 387.2$

[2346]



[2347] 步骤1:叔丁基4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯

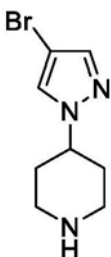
[2348]



[2349] 将4-溴-1H-吡唑 (CAS号[2075-45-8], 1.104g, 7.51mmol) 溶解在DMF (15.02mL) 中并冷却至0℃。添加NaH (0.330g, 8.26mmol), 将RM在0℃搅拌1h, 然后添加叔丁基4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸酯 (CAS号[141699-59-4], 2.098g, 7.51mmol) 并将所得悬浮液在100℃搅拌1h。将RM用水淬灭并用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法 (用在CHX中的0-50% EtOAc洗脱) 纯化, 得到标题化合物 (1.876g)。方法LCMS1: Rt=1.16min; [M+H]⁺=330.2/332.2。

[2350] 步骤2:4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶

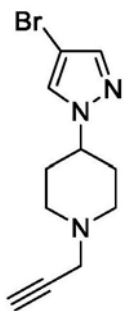
[2351]



[2352] 将叔丁基4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯 (1.850g, 5.60mmol) 溶解在DCM (56mL) 中, 然后添加TFA (2.158mL, 28mmol) 并将RM在RT搅拌18h。添加更多的TFA (2.158mL, 28.0mmol) 并将RM在RT搅拌3h。将RM用NH₄OH碱化并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以给出标题化合物 (1.250g)。方法LCMS1: Rt=0.44min; [M+H]⁺=230.1/232.1。

[2353] 步骤3:4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶

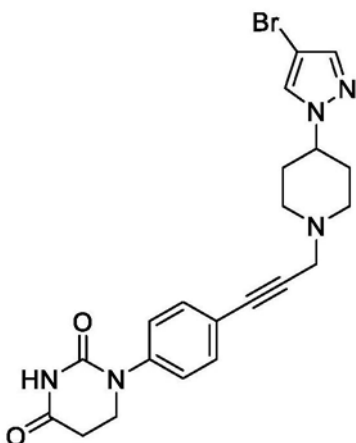
[2354]



[2355] 将4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶(1.24g, 5.39mmol)溶解在THF(53.9mL)中,添加 Cs_2CO_3 (1.756g, 5.39mmol)接着添加在甲苯中的80%炔丙基溴(0.581mL, 5.39mmol),并将RM在RT搅拌18h。将RM用水淬灭并用EtOAc萃取,有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩并通过硅胶快速色谱(用在CHX中的0-100%EtOAc洗脱)纯化,得到标题化合物(1.140g)。方法LCMS1:Rt=0.51min; $[\text{M}+\text{H}]^+=268.2/270.2$ 。

[2356] 步骤4:1-(4-(3-(4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

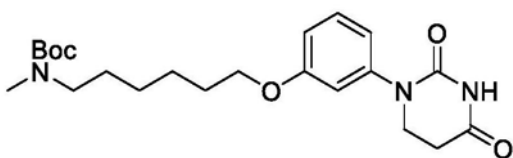
[2357]



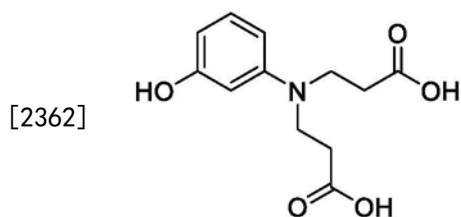
[2358] 将1-(4-碘苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(CAS号[1528991-21-0], 50mg, 0.158mmol)溶于DMF(1.582mL),添加4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶(42.4mg, 0.158mmol),然后添加CuI(6.03mg, 0.032mmol)、TEA(132 μL , 0.949mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (11.10mg, 0.016mmol)。将RM在RT搅拌18h,然后通过硅胶预柱过滤,用DCM/MeOH(95/5)洗涤,真空浓缩得到残余物。将残余物通过硅胶快速色谱法(用在DCM中的0-5%MeOH洗脱)纯化,得到标题化合物(52mg)。方法LCMS1:Rt=0.61min; $[\text{M}+\text{H}]^+=456.2/458.2$ 。

[2359] ILB-50:叔丁基(6-(3-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)己基)(甲基)氨基甲酸酯

[2360]

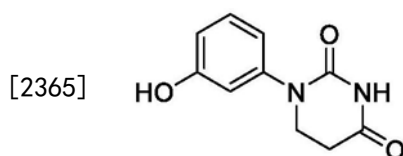


[2361] 步骤1:3,3'-((3-羟基苯基)氮烷二基)二丙酸



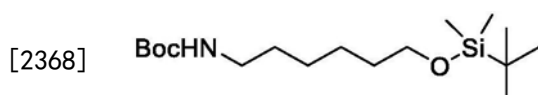
[2363] 向3-氨基苯酚(CAS号[591-27-5],市售,10.9g,100mmol)在水(9mL)中在RT的悬浮液中添加丙烯酸(CAS号[79-10-7],市售,18.5mL,295mmol),并将RM在氩气下于70℃加热3h。将RM冷却至RT,添加EtOH(18mL),并将RM在4℃储存12h。将非均相混合物经P4烧结玻璃滤器过滤,将固体小心地用EtOAc洗涤,然后用P₂O₅真空干燥,得到呈白色粉末的标题化合物(15.77g)。方法LCMS1:Rt=0.44min;[M+H]⁺=254.1。

[2364] 步骤2:1-(3-羟基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



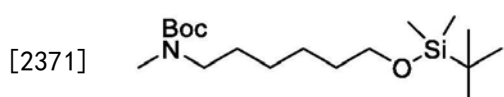
[2366] 将3,3'-((3-羟基苯基)氮烷二基)二丙酸(1266mg,5mmol)和脲(450mg,7.5mmol)在AcOH(7.5mL)中的悬浮液在氩气下于130℃加热过夜。使RM冷却至RT,添加10%HCl水溶液(20mL)并将RM加热至回流30min。使RM冷却至RT,蒸发3/4的溶剂,得到非均相橙色混合物。将混合物冷却至0℃并保持20min并通过P4烧结玻璃滤器过滤。用冰冷的HCl水溶液(0.1M)(2×3mL)洗涤固体,然后用P₂O₅真空干燥,得到呈淡黄色粉末的标题化合物(506mg)。方法LCMS1:Rt=0.44min;[M+H]⁺=207.1。

[2367] 步骤3:叔丁基(6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)己基)氨基甲酸酯



[2369] 向叔丁基(6-羟基己基)氨基甲酸酯(CAS号[75937-12-1],市售,5.0g,23.01mmol)和咪唑(2.036g,29.9mmol)在DCM(30mL)中在氩气下在0℃的溶液中经15min滴加叔丁基氯二甲基硅烷(3.81g,25.3mmol)在DCM(10mL)中的溶液。添加后,将RM在0℃搅拌15min,然后移除冷却浴并在RT继续搅拌2天。将RM用P4烧结玻璃滤器过滤,并用PE(3×20mL)洗涤固体。将合并的滤液蒸发,重新溶解在DCM(150mL)中并用HCl水溶液(1M)(3×30mL)和盐水(2×30mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,并且在真空下浓缩得到无色油状物。然后将其吸附在Isolute[®]上并通过正相快速色谱(在Redisep[®]Rf 220g柱上,用在CHX中的EtOAc(0至10%)洗脱)纯化,得到呈无色油状物的标题化合物(7.35g)。

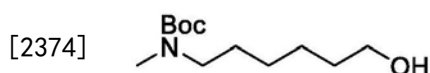
[2370] 步骤4:叔丁基(6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)己基)(甲基)氨基甲酸酯



[2372] 向NaH(60%,在矿物油中)(3.64g,91mmol)在THF(80mL)中在氩气下在0℃的悬浮液中经15min滴加叔丁基(6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)己基)氨基甲酸酯(7.3g,22.02mmol)在THF(20mL)中的溶液。添加后,将RM在0℃搅拌30min,然后经10min滴加碘甲烷

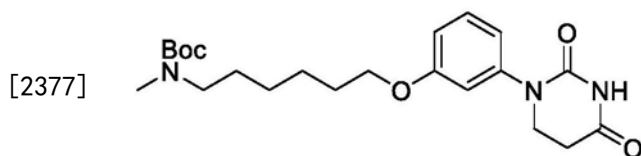
(3.38mL, 54mmol), 添加后将反应混合物置于RT。将所得RM在RT搅拌过夜。在0℃将NH₄Cl饱和水溶液(100mL)小心地加入到反应混合物中,在搅拌下使混合物温热至RT并保持30min并通过P4烧结玻璃滤器过滤。用MTBE (3×25mL) 洗涤固体并分离各相。用MTBE (3×50mL) 萃取水相,将合并的有机相用盐水 (2×50mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩,产生黄色油状物 (8.70g)。然后将其吸附在 **Isolute®** 上并通过正相快速色谱(在 **Redisep®** Rf 220g柱上,用在CHX中的EtOAc (0至10%) 洗脱) 纯化,得到呈无色油状物的标题化合物 (7.03g)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d₃) δ 3.59 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.18 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.56-1.47 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.39-1.22 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

[2373] 步骤5:叔丁基 (6-羟基己基) (甲基) 氨基甲酸酯



[2375] 在RT向叔丁基 (6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)己基) (甲基) 氨基甲酸酯 (2.0g, 5.8mmol) 在THF (30.0mL) 中的溶液滴加在THF中的四丁基氟化铵 (1.0M) (17.36mL, 17.36mmol)。将所得RM在RT搅拌过夜。除去溶剂,然后添加冰冷的水 (30mL) 并将混合物在RT搅拌30min。添加环己烷 (50mL), 再搅拌10min后,分离各相。用环己烷 (4×50mL) 萃取水相,将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩,得到黄色油状物:1.97g。然后将其吸附在 **Isolute®** 上并通过正相快速色谱(在 **Redisep®** Rf 80g柱上,用在环己烷中的EtOAc (0至100%) 洗脱) 纯化,得到呈无色油状物的标题化合物 (1.26g)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 3.63 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.19 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.84-2.79 (m, 3H), 1.62-1.46 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.42-1.34 (m, 2H), 1.34-1.24 (m, 2H)。

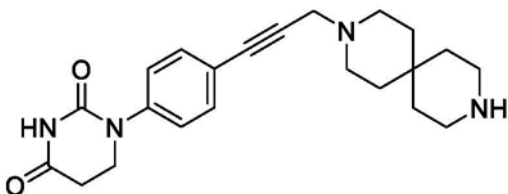
[2376] 步骤6:叔丁基 (6-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)己基) (甲基) 氨基甲酸酯



[2378] 将1-(3-羟基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(步骤2, 200mg, 0.970mmol)、叔丁基 (6-羟基己基) (甲基) 氨基甲酸酯(步骤5, 269mg, 1.164mmol) 和三苯基膦 (356mg, 1.358mmol) 加入反应烧瓶中,然后用氩气冲洗反应烧瓶,并通过注射器添加THF (5mL)。将悬浮液冷却至0℃并滴加在甲苯中的40%DEAD (0.537mL, 1.358mmol)。添加后,在0℃继续搅拌并使反应混合物温热至RT而不撤掉冷却浴。将所得RM在RT搅拌过夜。部分蒸发溶剂,然后吸附在 **Isolute®** 上,并通过反相色谱(在 **Redisep®** Rf Gold 50g HP C18柱上,用在TFA水溶液 (0.1%) 中的ACN (2%至100%ACN) 洗脱) 纯化,得到176mg含有预期产物的无色油状物。然后在Reprospher PEI柱 (250×30mm, 100 Å, 5μm) 上通过SFC(用12%至18%的甲醇洗脱) 进一步纯化,得到标题化合物 (105mg)。方法LCMS1: Rt=1.12min; [M+H]⁺=420.3。

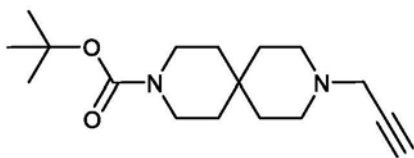
[2379] ILB-52:1-(4-(3-(3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基)丙-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2380]



[2381] 步骤1:叔丁基9-(丙-2-炔-1-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯

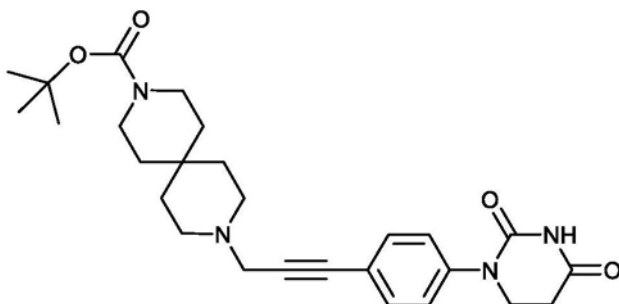
[2382]



[2383] 向叔丁基3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯(CAS号[173405-78-2], 8g, 31.5mmol)在ACN(175mL)中在RT下用N₂冲洗的搅拌无色溶液中添加K₂CO₃(6.52g, 47.2mmol),得到白色悬浮液。在RT搅拌10min后,缓慢添加在甲苯中的80%炔丙基溴(4.20mL, 37.7mmol),并将RM在60℃搅拌22h。过滤RM以除去无机物,用ACN冲洗,将滤液浓缩至干,得到黄橙色固体。将固体通过硅胶快速色谱法(用在CHX中的10%-50%EtOAc洗脱)纯化,得到呈淡黄色固体的标题化合物(6.31g)。方法LCMS1:Rt=0.64min; [M+H]⁺=293.3。

[2384] 步骤2:叔丁基9-(3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-炔-1-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯

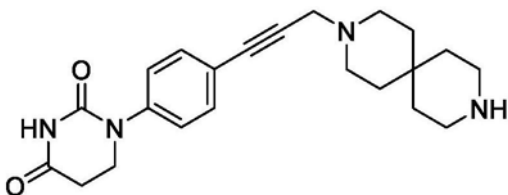
[2385]



[2386] 将1-(4-碘苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(中间体BB,CAS号[1528991-21-0], 300mg, 0.949mmol)、叔丁基9-(丙-2-炔-1-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯(305mg, 1.044mmol)、CuI(36.2mg, 0.190mmol)和PdCl₂(PPh₃)₂(68mg, 0.095mmol)在干DMF(4.5mL)中的混合物用N₂冲洗。然后,在搅拌的同时,缓慢添加TEA(0.789mL, 5.69mmol),然后将所得黄色混合物用N₂冲洗,在80℃加热3h,然后在RT下静置过夜。将RM用DCM(30mL)稀释并用水和盐水(15mL)的混合物洗涤。将水层用DCM(20mL,然后10mL)萃取两次。将合并的有机物用MgSO₄干燥,过滤,浓缩并干燥,得到棕色固体。将固体通过硅胶快速色谱法(用在DCM中的2%-30%(DCM/MeOH 80/20)洗脱)纯化,得到呈棕色固体的标题化合物(358mg)。方法LCMS1:Rt=0.69min; [M+H]⁺=481.6。

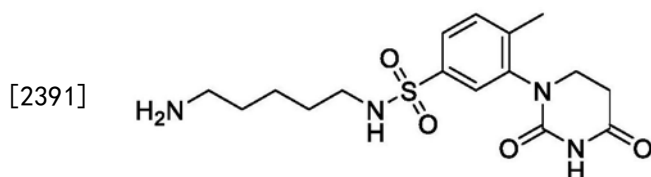
[2387] 步骤3:1-(4-(3-(3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基)丙-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2388]

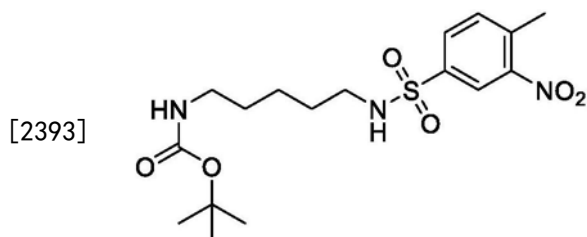


[2389] 将叔丁基9-(3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-炔-1-基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯(87mg, 0.163mmol)溶解在DCM(2mL)中。添加TFA(2mL, 26.0mmol), 将澄清溶液在RT下搅拌20min, 然后在 **Isolute**[®] 上蒸发并通过反相色谱法(在 **Redisep**[®] C18柱上, 用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN洗脱)纯化, 冷冻干燥后得到呈黄色固体bis-TFA盐的标题化合物(76mg)。方法LCMS1: Rt=0.32min; $[M+H]^+=381.2$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.55 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.82 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.72 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.52 (s, 4H)。

[2390] ILB-53: N-(5-氨基戊基)-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基苯磺酰胺

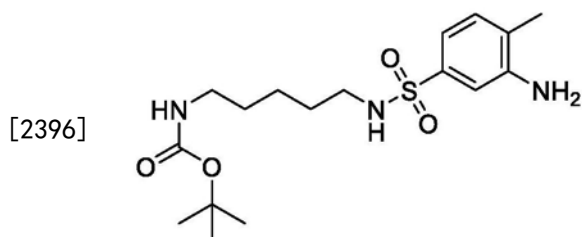


[2392] 步骤1: 叔丁基(5-(4-甲基-3-硝基苯基磺酰胺基)戊基)氨基甲酸酯



[2394] 将N-Boc-尸胺(650mg, 3.12mmol)和TEA(0.900mL, 6.39mmol)在DCM(25mL)中的溶液冷却至0℃, 向其中滴加4-甲基-3-硝基苯磺酰氯(795mg, 3.27mmol)在DCM(50mL)中的溶液。使反应升温至RT并在RT搅拌2h。将RM在减压下部分浓缩并用水(×3)洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩至干。将粗材料通过硅胶色谱法(用在CHX中的EtOAc(0%至100%)洗脱)纯化, 得到标题化合物(1165mg)。方法LCMS1: Rt=1.09min; $[M+H]^+=402.3$ 。

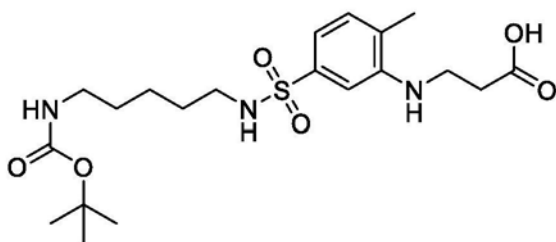
[2395] 步骤2: 叔丁基(5-(3-氨基-4-甲基苯基磺酰胺基)戊基)氨基甲酸酯



[2397] 将叔丁基(5-(4-甲基-3-硝基苯基磺酰胺基)戊基)氨基甲酸酯(1150mg, 2.86mmol)在MeOH(15mL)中的溶液用氩气吹扫3次。然后添加10%碳载钯(305mg, 0.286mmol)。将RM在氢气气氛下剧烈搅拌2h。将RM用氩气冲洗, 将黑色悬浮液用 **Celite**[®] 助滤塞过滤, 用MeOH冲洗。将滤液浓缩至干, 得到标题化合物(1056mg)。方法LCMS1: Rt=0.96min; $[M+H]^+=372.3$ 。

[2398] 步骤3: 3-((5-(N-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)戊基)氨磺酰基)-2-甲基苯基)氨基)丙酸

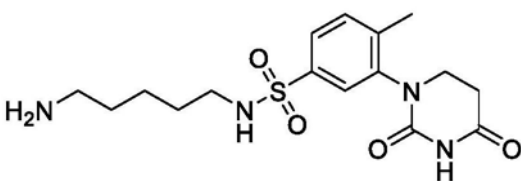
[2399]



[2400] 在RT向叔丁基 (5- (3-氨基-4-甲基苯基磺酰胺基) 戊基) 氨基甲酸酯 (1045mg, 2.67mmol) 在水 (5mL) 中的溶液中添加丙烯酸 (1.2mL, 17.48mmol)。将所得深色溶液在70℃搅拌5h, 然后在RT搅拌2天。将RM浓缩至干, 并且无需进一步纯化即可用于下一步。

[2401] 步骤4: N- (5-氨基戊基) -3- (2,4-二氧化四氢嘧啶-1 (2H) -基) -4-甲基苯磺酰胺

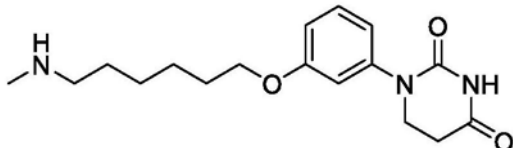
[2402]



[2403] 向3- ((5- (N- (5- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 戊基) 氨磺酰基) -2-甲基苯基) 氨基) 丙酸 (粗品, 2.56mmol) 在向AcOH (10mL) 中的溶液中添加脲 (0.5g, 8.33mmol)。将RM在120℃搅拌过夜。将RM浓缩至干。将粗材料通过反相色谱法 (在 **Redisep**[®] C18柱上, 用在TFA水溶液 (0.1%) 中的ACN (从2%至100%) 洗脱) 纯化, 得到呈液体的标题化合物的TFA盐 (245mg)。方法LCMS1: Rt=0.42min; [M+H]⁺=369.2。

[2404] ILB-54: 1- (3- ((6- (甲基氨基) 己基) 氧基) 苯基) 二氢嘧啶-2,4 (1H,3H) -二酮

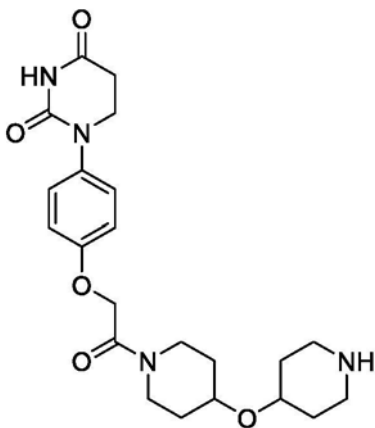
[2405]



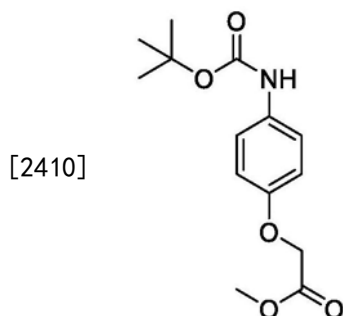
[2406] 向叔丁基 (6- (3- (2,4-二氧化四氢嘧啶-1 (2H) -基) 苯氧基) 己基) (甲基) 氨基甲酸酯 (ILB-50, 105mg, 0.250mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中添加在二噁烷中的HCl (4M) (2.0mL, 8.00mmol)。将所得溶液在RT搅拌2h, 然后蒸发至干并在真空下进一步用P₂O₅干燥过夜, 得到呈HCl盐的标题化合物 (85mg)。方法LCMS1: Rt=0.56min; [M+H]⁺=320.2。

[2407] ILB-55: 1- (4- (2-氧代-2- (4- (哌啶-4-基氧基) 哌啶-1-基) 乙氧基) 苯基) 二氢嘧啶-2,4 (1H,3H) -二酮

[2408]

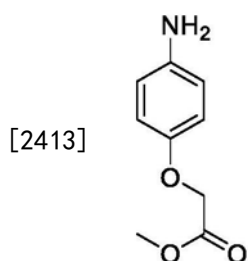


[2409] 步骤1: 甲基2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯氧基)乙酸酯



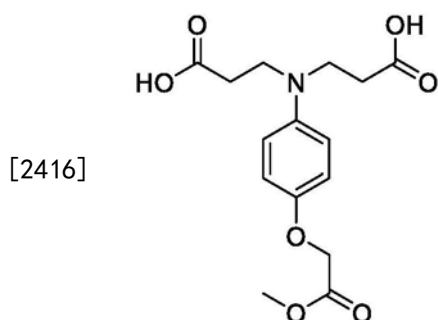
[2411] 向250mL圆底烧瓶中添加叔丁基(4-羟基苯基)氨基甲酸酯(7g, 31.8mmol)、 Cs_2CO_3 (11.4g, 35.0mmol)、KI(5mg, 0.301mmol)和丙酮(75mL)。添加溴乙酸甲酯并将RM在70℃下搅拌4h。将RM冷却至RT, 过滤并将滤液浓缩。将残余物用EtOAc稀释, 用 NaHCO_3 的饱和水溶液洗涤, 用 MgSO_4 干燥并蒸发。将残余物通过硅胶色谱法(用在CHX中的EtOAc(从0%至25%))洗脱进行纯化, 产生呈固体的标题化合物(8.83g)。方法LCMS1: $R_t=0.97\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+=282$ 。

[2412] 步骤2: 甲基2-(4-氨基苯氧基)乙酸酯



[2414] 向100mL圆底烧瓶中添加甲基2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯氧基)乙酸酯(8.83g, 31.4mmol)、TFA(30mL, 389mmol)和1,4-二噁烷(30mL)。将RM在RT下搅拌18h并浓缩。将残余物用DCM稀释, 将有机相用 NaHCO_3 的饱和水溶液洗涤并用 MgSO_4 干燥, 产生呈油状物的标题化合物(5.35g), 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。方法LCMS1: $R_t=0.37\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+=182$ 。

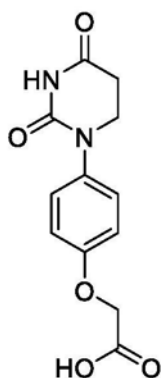
[2415] 步骤3: 3,3'-((4-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)苯基)氮烷二基)二丙酸



[2417] 向100mL圆底烧瓶中添加甲基2-(4-氨基苯氧基)乙酸酯(5.35g, 25.7mmol)、丙烯酸(11mL, 160mmol)和水(5mL)。将RM在70℃搅拌1.5h。将RM冷却至RT, 吸附在Isolute®上并通过硅胶色谱法(用在DCM中的DCM和iPrOH(从0%至50%))的混合物(4:1)洗脱进行纯化, 产生呈固体的标题化合物(8.24g)。方法LCMS1: $R_t=0.47\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+=326$ 。

[2418] 步骤4: 2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酸

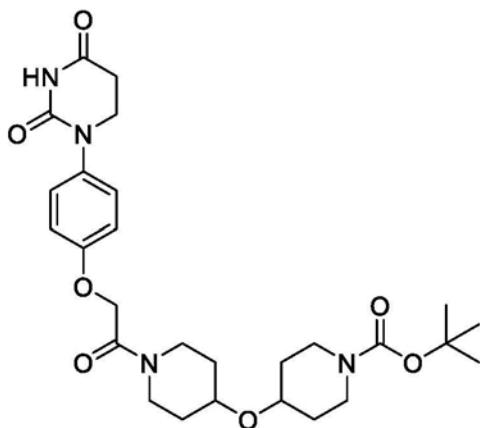
[2419]



[2420] 向250mL圆底烧瓶中添加3,3'-((4-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)苯基)氮烷二基)二丙酸(8.24g,25.09mmol)、脲(2.26g,37.6mmol)和HOAc(60mL)。将RM在120℃下搅拌过夜,添加HCl的水溶液(4M,80mL)并将RM在120℃下搅拌45min。将RM冷却至0℃并过滤,产生呈固体的标题化合物(4.93g)。方法LCMS1:Rt=0.75min;[M+H]⁺=265。

[2421] 步骤5:叔丁基4-((1-(2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酰基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯

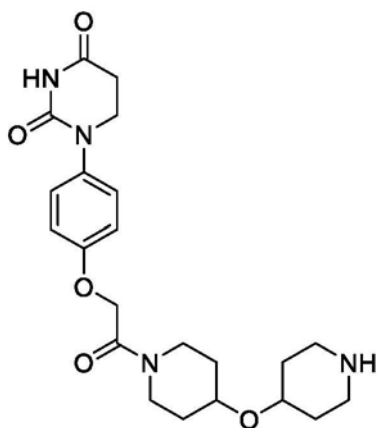
[2422]



[2423] 向50mL圆底烧瓶中添加叔丁基4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-甲酸酯(中间体A,538mg,1.892mmol)、2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酸(500mg,1.892mmol)、HATU(863mg,2.271mmol)、TEA(0.800mL,5.74mmol)和DMF(8mL)。将RM在RT搅拌6h。将混合物用EtOAc和水稀释,并将水层用EtOAc萃取,将合并的有机相用盐水洗涤并用MgSO₄干燥,产生呈固体的标题化合物(795mg),将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。方法LCMS1:Rt=0.90min;[M+H]⁺=531。

[2424] 步骤6:1-(4-(2-氧代-2-(4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-基)乙氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

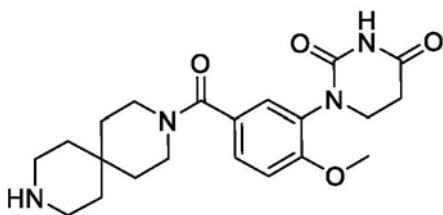
[2425]



[2426] 向25mL圆底烧瓶中添加叔丁基4-((1-(2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酰基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯(795mg, 1.423mmol)、HCl在1,4-二噁烷中的溶液(10mL, 40.0mmol) (4M)、MeOH (5mL) 和DCM (5mL)。将RM在RT下搅拌1h, 浓缩, 用水稀释并冷冻干燥, 产生呈固体的标题化合物的对应的HCl盐(785mg)。方法LCMS1: Rt=0.43min; $[M+H]^+=431$ 。

[2427] ILB-56: 1-(2-甲氧基-5-(3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

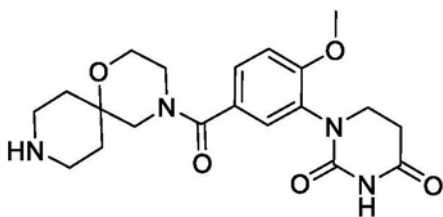
[2428]



[2429] 所述化合物如PCT/IB2019/052346中间体21中所述制备。

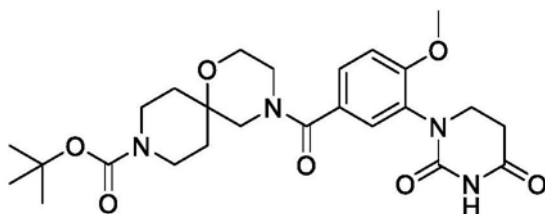
[2430] ILB-57: 1-(2-甲氧基-5-(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-羰基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2431]



[2432] 步骤1: 叔丁基4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸酯

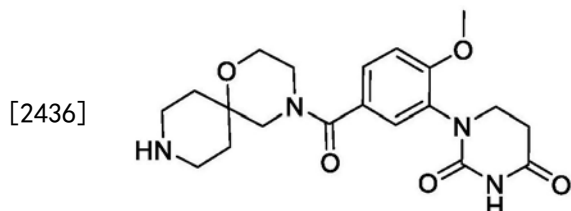
[2433]



[2434] 将叔丁基1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸酯(CAS号[930785-40-3], 256mg, 1mmol)、3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酸(ILB-26, 264mg, 1mmol)和 K_2CO_3 (276mg, 2mmol)在DMF (6mL)中的混合物在RT搅拌, 然后添加HATU (570mg,

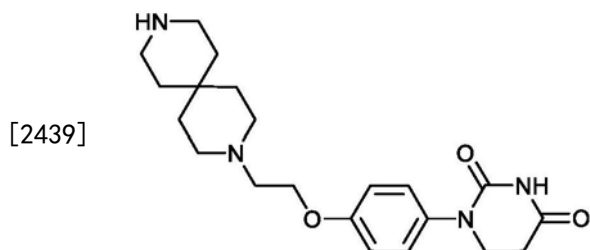
1.5mmol) 并将混合物在RT搅拌2h。过滤后,将混合物使用方法PA通过反相色谱法(在 Xtimate® C18柱上,用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN洗脱)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(450mg)。方法XF:Rt=1.16min;[M-Boc+H]⁺=403。

[2435] 步骤2:1-(2-甲氧基-5-(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-羰基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

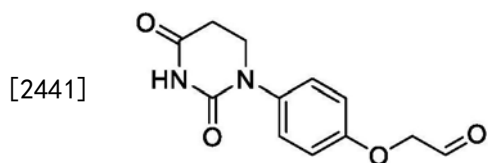


[2437] 将叔丁基4-(3-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸酯(450mg,0.9mmol)在DCM(3mL)中的混合物在RT搅拌。然后添加TFA(3mL)并且将混合物在RT下搅拌16h。真空除去溶剂,得到呈黄色固体TFA盐的标题化合物(760mg)。方法XF:Rt=0.72min;[M+H]⁺=403。

[2438] ILB-58:1-(4-(2-(3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基)乙氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



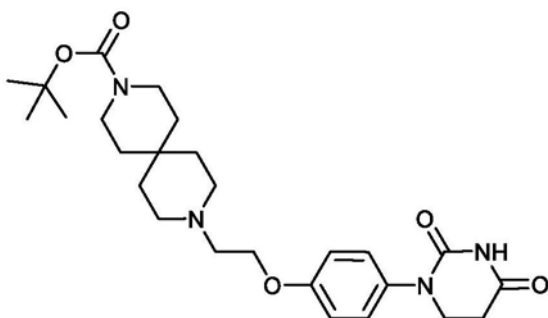
[2440] 步骤1:2-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙醛



[2442] 向1-(4-(2,2-二甲氧基乙氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ILB-21,190mg,0.646mmol)在丙酮(2mL)中的溶液中添加2M HCl(1.6mL,3.23mmol)。将RM在50℃搅拌18h。通过过滤收集沉淀并在高真空下干燥18h以提供标题化合物(91mg)。方法XP-A:Rt=0.46min;[M+H]⁺=249.2。

[2443] 步骤2:叔丁基9-(2-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯

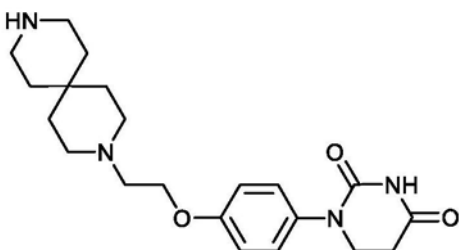
[2444]



[2445] 向2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙醛(100mg,0.403mmol)和叔丁基3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯(CAS号[173405-78-2],113mg,0.443mmol)在MeOH(8mL)中的白色混合物中添加在THF中的0.5M ZnCl_2 (0.886mL,0.443mmol)。将所得白色混合物用 N_2 冲洗并在RT搅拌4.5h。然后,添加 NaBH_3CN (40mg,0.604mmol),将RM在RT搅拌18h,用ACN稀释并浓缩,得到白色树脂。将树脂溶解在MeOH/ACN中,吸附在Isolute[®]上,浓缩,并通过反相色谱法(在Redisep[®] C18柱上,用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN洗脱)纯化,冷冻干燥后得到呈白色固体TFA盐的标题化合物(229mg)。方法LCMS1:Rt=0.69min; $[\text{M}+\text{H}]^+=487.4$ 。

[2446] 步骤3:1-(4-(2-(3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基)乙氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

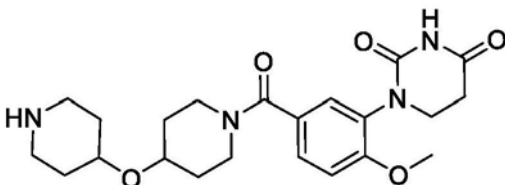
[2447]



[2448] 向叔丁基9-(2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸酯(228mg,0.380mmol)在DCM(5.4mL)中的无色溶液中添加TFA(877 μ L,11.39mmol)。将所得溶液在RT搅拌1h,用DCM稀释,浓缩至干,然后与DCM共蒸发,在HV泵下干燥并冷冻干燥,得到呈灰白色固体TFA盐的标题化合物(266mg)。方法LCMS1:Rt=0.19min; $[\text{M}+\text{H}]^+=387.3$ 。

[2449] ILB-59:1-(2-甲氧基-5-(4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-羰基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

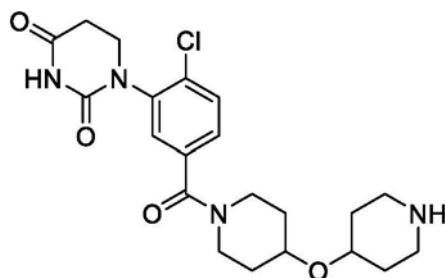
[2450]



[2451] 所述化合物如PCT/IB2019/052346化合物32,步骤2中所述制备。

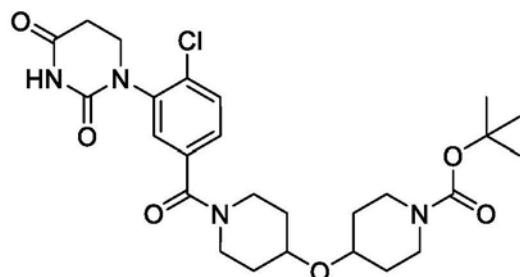
[2452] ILB-60:1-(2-氯-5-(4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-羰基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2453]



[2454] 步骤1:叔丁基4-((1-(4-氯-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯

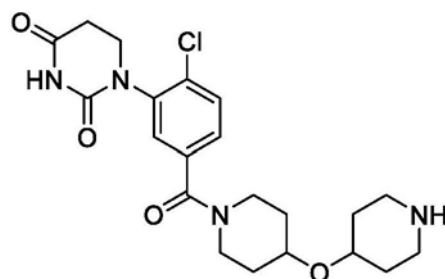
[2455]



[2456] 向50mL圆底烧瓶中添加HATU (849mg, 2.233mmol)、4-氯-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯甲酸 (ILB-25, 500mg, 1.861mmol)、DIPEA (1mL, 5.73mmol) 和DMF (10mL)。将RM在RT下搅拌30min, 添加固体叔丁基4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-甲酸酯 (CAS号[845305-83-1], 529mg, 1.861mmol) 并将RM在RT下搅拌1.5h。将溶剂除去并将残余物通过反相色谱法(在RediSep® Gold HP C18柱 (50g) 上, 用在TFA的水溶液 (0.1%) 中的ACN (从2%至100%) 洗脱) 进行纯化, 产生呈固体的标题化合物 (1.07g)。方法LCMS1: Rt=0.98min; $[M+H]^+ = 535$ 。

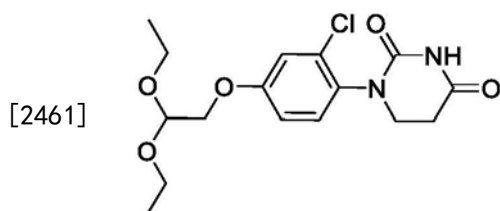
[2457] 步骤2: 1-(2-氯-5-(4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-羰基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮

[2458]



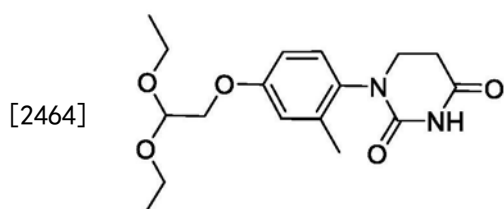
[2459] 向25mL圆底烧瓶中添加叔丁基4-((1-(4-氯-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯 (1.07g, 1.820mmol)、HCl在1,4-二噁烷中的溶液 (9mL) (4M) 和1,4-二噁烷 (9mL)。将RM在RT下搅拌3h, 将溶剂除去, 将残余物再溶解于水和ACN的混合物中并冷冻干燥, 产生呈固体的标题化合物的对应的盐酸盐 (884mg)。方法LCMS1: Rt=0.47min; $[M+H]^+ = 435$ 。

[2460] ILB-61: 1-(2-氯-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮



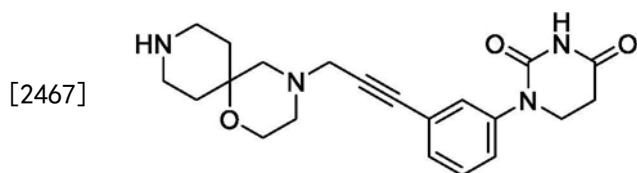
[2462] 在RT向1-(2-氯-4-羟基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ILB-12,1.69g,7.02mmol)在DMF(18mL)中的混合物中添加碳酸钾(4.37g,31.6mmol)和碘化钾(0.583g,3.51mmol)。将RM在RT搅拌0.5h。然后添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(1.091mL,7.02mmol)并将RM在80℃加热过夜。第二天早上UPLC-MS显示反应不完全。再次添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(1.091mL,7.02mmol)并在80℃搅拌过夜,然后在室温放置一个周末。停止反应。将RM用AcOEt稀释。将有机相用水和盐水洗涤。将有机相用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到粗材料:棕色油状物。将粗材料通过快速色谱法(在二氧化硅快速柱24g上,用DCM/MeOH洗脱)纯化,得到标题化合物(0.99g)。方法LCMS1:Rt=0.87min;[M+NH₃]⁺=374.2。

[2463] ILB-62:1-(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

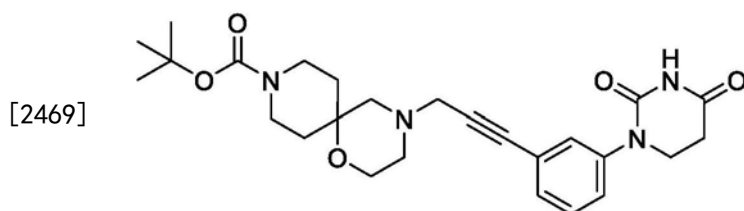


[2465] 在室温向1-(4-羟基-2-甲基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ILB-13,0.95g,4.31mmol)在DMF(10mL)中的混合物中添加碳酸钾(2.68g,19.41mmol)和碘化钾(0.358g,2.157mmol)。将RM在RT搅拌0.5h。然后添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(0.670mL,4.31mmol)并将RM在80℃加热过夜。再次添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(0.670mL,4.31mmol)并在80℃搅拌过夜。将RM用AcOEt稀释。将有机相用水和盐水洗涤。将有机相用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到粗材料:1.68g棕色油状物。将RM浓缩并吸附在硅胶上并通过快速色谱法(在二氧化硅快速柱24g上,用DCM/MeOH洗脱)进行纯化,得到标题化合物(0.52g)。方法LCMS1:Rt=0.83min;[M+H₂O]⁺=354.2。

[2466] ILB-63:1-(3-(3-(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一-4-基)丙-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

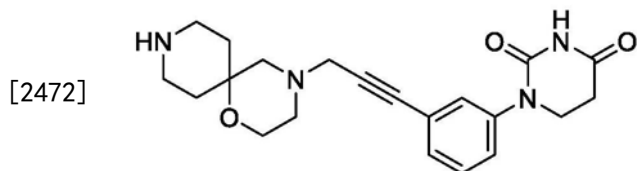


[2468] 步骤1:叔丁基4-(3-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸酯



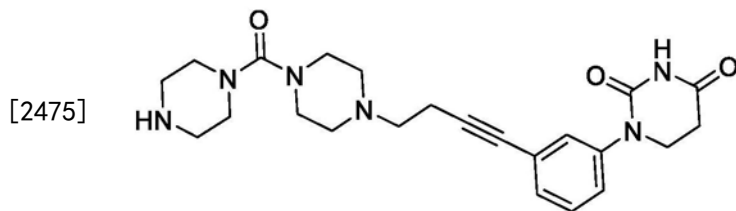
[2470] 将中间体EE (500mg, 1.58mmol)、中间体DD (559mg, 1.90mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (56mg, 0.08mmol)、CuI (30mg, 0.16mmol) 和Et₃N (0.7mL, 4.75mmol) 在DMF (5mL) 中的混合物在60℃搅拌16h。将反应混合物倒入50mL H₂O, 用EtOAc (2×50mL) 萃取, 用水、盐水洗涤, 干燥并浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱法 (PE中的0%至60% EtOAc) 纯化, 得到呈淡黄色固体的所期望产物 (500mg)。方法G: Rt=1.86min, [M-Boc+H]⁺=383。

[2471] 步骤2: 1-(3-(3-(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一-4-基)丙-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

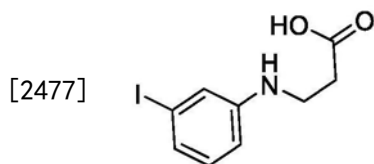


[2473] 在RT将叔丁基4-(3-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-甲酸酯 (步骤1, 500mg, 1.04mmol) 溶解在TFA/DCM (3mL/1mL) 中, 并将混合物在RT搅拌16h。将混合物浓缩, 得到500mg呈深棕色胶状油状物的所期望产物。方法G: Rt=1.41min, [M+H]⁺=383

[2474] ILB-64: 1-(3-(4-(4-(哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

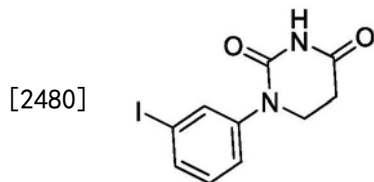


[2476] 步骤1: 3-((3-碘苯基)氨基)丙酸



[2478] 向3-碘苯胺 (10g, 45.66mmol) 在甲苯 (131mL) 溶液中添加丙烯酸 (4.28g, 59.36mmol)。将混合物在115℃搅拌48h。除去溶剂, 得到呈橙色油状物的标题化合物 (15g, 粗品)。方法H: Rt=1.36min; [M+H]⁺=291.9。

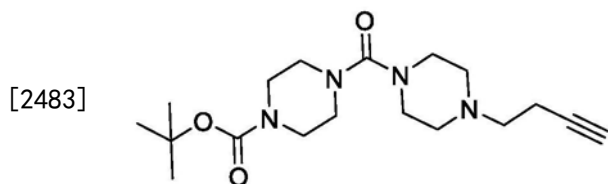
[2479] 步骤2: 1-(3-碘苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



[2481] 向3-((3-碘苯基)氨基)丙酸 (15g, 51.5mmol) 在AcOH (125mL) 中的溶液中添加脲 (9.284g, 154.6mmol)。将混合物在120℃搅拌16h。除去溶剂并添加水 (200mL)。将混合物过滤。将滤饼用水 (2×20mL) 洗涤并在真空下干燥。将固体悬浮在EtOAc (60mL) 中, 在RT研磨16h。将混合物过滤。将滤饼用EtOAc (2×5mL) 洗涤并干燥, 得到呈浅色固体的标题化合物

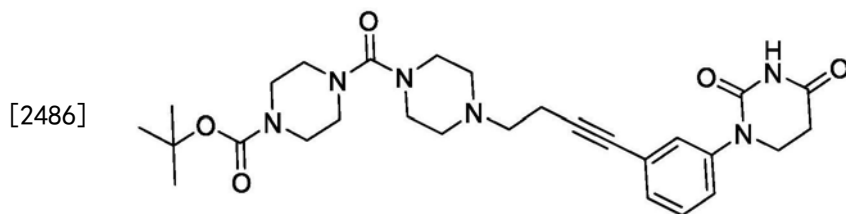
(7.9g)。方法E:Rt=1.43min; $[M+H]^+$ =317.0。

[2482] 步骤3:叔丁基4-(4-(丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-甲酸酯



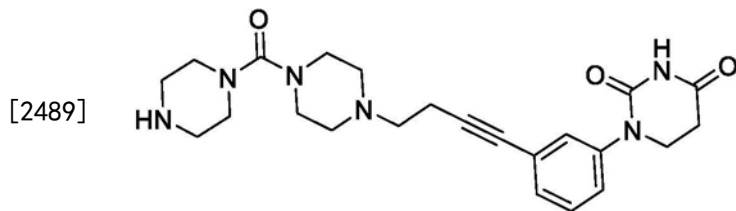
[2484] 在RT向用氩气冲洗的1-(丁-3-炔-1-基)哌嗪二盐酸盐(3.86g, 17.36mmol)在DCM(54mL)中的悬浮液中添加TEA(9.82mL, 70.5mmol)。然后,缓慢添加4-Boc-1-哌嗪羰基氯在DMF(18mL)中的溶液(放热),并且将浅棕色RM在RT搅拌2天。将RM用DCM(25-30mL)和水(90mL)稀释并分离各层。将水层用EtOAc(60mL)萃取。将合并的有机层用MgSO₄干燥,过滤并在HV下浓缩,得到呈黄-米黄色固体的标题化合物(6.23g)。方法LCMS1:Rt=0.59min; $[M+H]^+$ =351.1。

[2485] 步骤4:叔丁基4-(4-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-甲酸酯



[2487] 在RT向叔丁基4-(4-(丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-甲酸酯(420mg, 1.2mmol)在DMF(在3mL)中的溶液中添加1-(3-碘苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(316mg, 1mmol)、CuI(38mg, 0.2mmol)和TEA(607mg, 6mmol)。通过使N₂鼓泡通过混合物5min使RM脱气,然后添加Pd(PPh₃)₂Cl₂(70mg, 0.1mmol)。将RM在45℃搅拌1h。将RM倒入100mL水中并过滤。将粗滤饼干燥,然后通过色谱法(在25g硅胶 Biotage[®]柱上,用在DCM中的MeOH(0至10%)洗脱30min)纯化,得到呈灰色泡沫状物的标题化合物(350mg)。方法H:Rt=1.76min; $[M+H]^+$ =539。

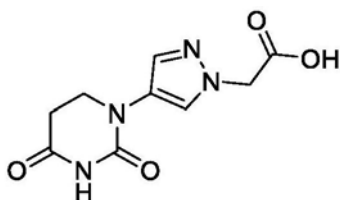
[2488] 步骤5:1-(3-(4-(4-(哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



[2490] 将叔丁基4-(4-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-甲酸酯(265mg, 0.492mmol)在DCM(5mL)和TFA(1mL)中的溶液在RT搅拌3h。将溶剂除去。添加MTBE(10mL)并将混合物浓缩(重复3次)以获得呈灰色半固体TFA盐的标题化合物(300mg, 粗品)。方法H:Rt=1.357min; $[M+H]^+$ =439。

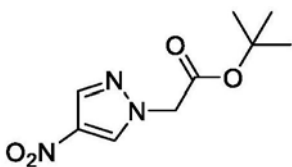
[2491] ILB-65:2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸

[2492]



[2493] 步骤1:叔丁基2-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)乙酸酯

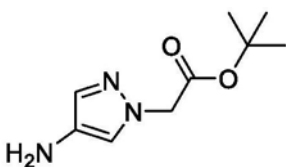
[2494]



[2495] 向4-硝基-1H-吡唑 (10g, 88.4mmol) 在ACN (100mL) 中在25℃的溶液中添加碳酸铯 (8mL, 8mmol) 和2-溴乙酸叔丁酯 (14.3mL, 17.3g, 88.4mmol) 并将反应混合物在80℃加热5h。将RM倒入水中并用EtOAc (4x50mL) 萃取。将有机相用盐水 (2x50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到呈棕色固体的粗品叔丁基2-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)乙酸酯 (21g), 其无需进一步纯化直接用于步骤2。LCMS10: Rt=1.006min; [M+H-56]⁺=172。

[2496] 步骤2:叔丁基2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙酸酯

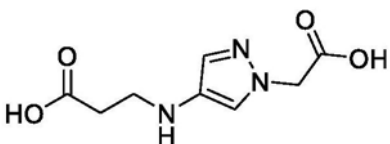
[2497]



[2498] 向粗品叔丁基2-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)乙酸酯 (21g) 在MeOH (100mL) 中在25℃的溶液中添加铁 (51.6g, 924mmol) 和氯化铵在水中的饱和溶液 (100mL)。将反应混合物在80℃加热2h。将RM冷却至RT, 通过Celite®垫过滤并用EtOAc (5x70mL) 洗涤滤饼。将滤液用盐水 (2x50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗油状物 (12g)。将粗品通过硅胶快速色谱法 (用PE中的50%-66% EtOAc洗脱) 纯化, 得到呈黑色油状物的叔丁基2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙酸酯 (7g)。LCMS10: Rt=0.329min; [M+H-56]⁺=142。

[2499] 步骤3:3-((1-(羧基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)丙酸

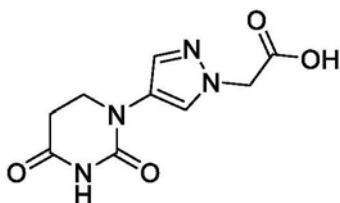
[2500]



[2501] 向叔丁基2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙酸酯 (5g, 25.4mmol) 在H₂O (50mL) 中在25℃的溶液中添加丙烯酸 (2.26mL, 33.0mmol)。将反应混合物在70℃加热4h, 然后冷却至RT。将RM真空浓缩, 得到呈黑色固体的粗品3-((1-(羧基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)丙酸 (6.8g), 其不经进一步纯化直接用于步骤4。LCMS10: Rt=0.141min; [M+H]⁺=214。

[2502] 步骤4:2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸

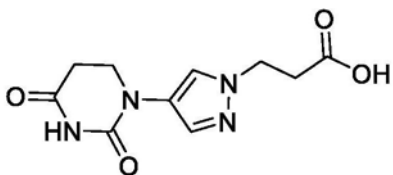
[2503]



[2504] 向粗品3-((1-(羧基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)丙酸(6.8g)在AcOH(50mL)中在25℃的溶液中添加脲(4.55g,75.8mmol)。将反应混合物在100℃加热12h,然后冷却至RT。将RM在真空中浓缩。然后添加EtOH(10mL)和PE(10mL),并且将混合物在RT下搅拌。通过过滤收集固体并用冷却的PE洗涤,得到粗批料(3g),将其与在类似条件下制备的另外批料(2.1g)合并,然后进一步纯化。因此,将合并的滤饼在MeOH中研磨并再次通过过滤收集固体。向黑色滤饼(2.3g)添加EtOH(5mL),并将RM在80℃加热2h。过滤热的RM并将滤饼真空干燥,得到固体材料(1.7g)。将所述材料的等分试样(300mg)通过反相色谱法(在Water Atlantis® T3C柱上,用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN(从1%到25%)洗脱)纯化,方法PA3,得到呈白色固体的2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(127mg)。LCMS13:Rt=2.558min;[M+H]⁺=239。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.39(s,1H),7.95(s,1H),7.61(s,1H),4.92(s,2H),3.77(t,J=6.8Hz,2H),2.73-2.67(m,2H)。

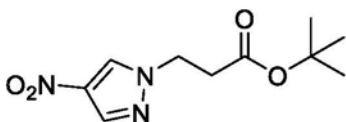
[2505] ILB-66:3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸

[2506]



[2507] 步骤1:叔丁基3-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)丙酸酯

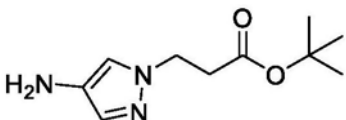
[2508]



[2509] 向4-硝基-1H-吡唑(5g,44.2mmol)在DMF(50mL)中在25℃的溶液中添加丙烯酸叔丁酯(5.67g,44.2mmol)和DBU(10.09g,9.9mL,66.33mmol)。将反应混合物在50℃加热12h,然后冷却至RT。将RM倒入水(300mL)中并用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到呈黑色油状物的所期望产物(11g),其不经进一步纯化直接用于步骤2。LCMS10:Rt=1.05min,(M+H-56)⁺=186.0

[2510] 步骤2:叔丁基3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)丙酸酯

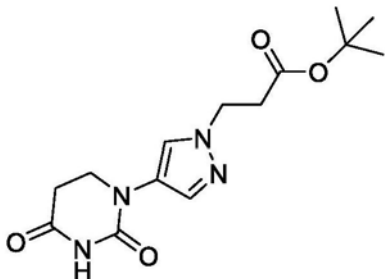
[2511]



[2512] 在25℃向叔丁基3-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)丙酸酯(11g)在甲醇(80mL)中的溶液中添加铁粉(25.46g,456mmol)和饱和NH₄Cl水溶液(80mL)。然后将反应混合物在80℃加热并搅拌2小时。将混合物冷却至RT,通过硅藻土垫过滤并将滤饼用乙酸乙酯(4x100mL)洗涤。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈黑色油状物的粗产物(10g),其直接在下一步中使用。LCMS10:Rt=0.628min,(M+H-56)⁺=156.0

[2513] 步骤3:叔丁基3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸酯

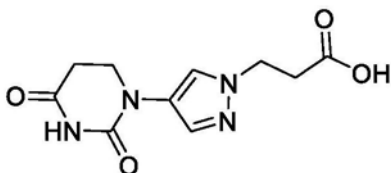
[2514]



[2515] 向叔丁基3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)丙酸酯(10g)在水(100mL)中的溶液中添加丙烯酸3.41g,47.3mmol)。将反应混合物加热至70℃保持4h,然后冷却至RT。将混合物在真空下浓缩,得到黑色油状物(12.5g),然后将其溶解在乙酸(100mL)中。添加脲(7.95g,132mmol)并将反应混合物加热至100℃保持12h,然后冷却并在真空下浓缩以除去乙酸。将残余物通过快速柱色谱法纯化以提供呈黑色固体的叔丁基3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸酯(1.8g)。LCMS10:Rt=0.942min, (M+H)⁺=253.1。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) ppm=10.36(s,1H),7.91(s,1H),7.58(s,1H),4.37-4.20(m,2H),3.74(t,J=6.8Hz,2H),2.80-2.65(m,4H),1.42-1.33(m,9H)。

[2516] 步骤4:3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸

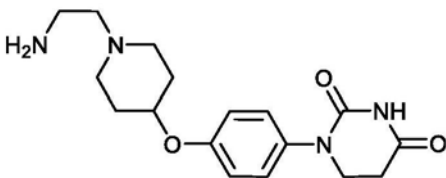
[2517]



[2518] 将叔丁基3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸酯(1.8g,5.6mmol)溶于DCM(10mL)并且添加TFA(2mL)。将反应混合物在RT搅拌4h,然后在真空下浓缩。将固体残余物使用反相制备型HPLC(用在NH₄CO₃H水溶液(10mM)中的ACN洗脱)纯化,得到呈白色固体的标题化合物(125mg)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ=7.88(s,1H),7.54(s,1H),4.21(t,J=7.2Hz,2H),3.73(t,J=6.8Hz,2H),2.68(t,J=6.8Hz,2H),2.55-2.40(m,2H)。LCMS方法LCMS10:Rt=0.325min, (M+H)⁺=253

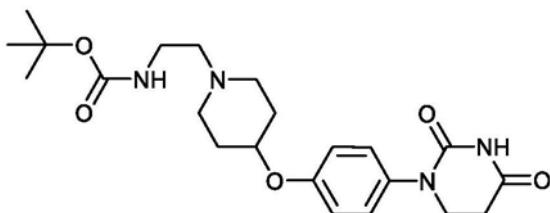
[2519] ILB-68:1-(4-((1-(2-氨基乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2520]



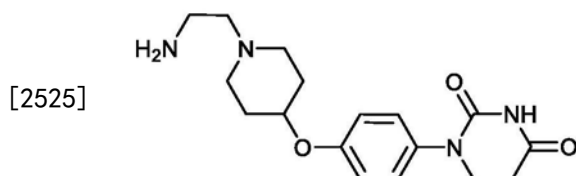
[2521] 步骤1:叔丁基(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)哌啶-1-基)乙基)氨基甲酸酯

[2522]



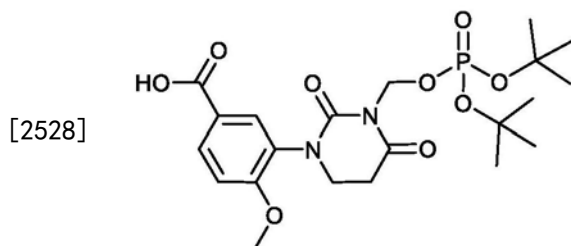
[2523] 向1-(4-(哌啶-4-基氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ILB-36,200mg,0.496mmol)、N-Boc-氨基乙醛(CAS号[89711-08-8],91mg,0.545mmol)和TEA(69 μ L,0.496mmol)在MeOH(10mL)中的无色溶液中添加在THF中的0.5M ZnCl_2 (1.091mL,0.545mmol)。将所得混浊溶液用 N_2 冲洗并在RT搅拌。在RT 3h后,添加 NaBH_3CN (49.2mg,0.744mmol)并将RM在RT搅拌18h。添加更多的在MeOH(0.2mL)中的N-Boc-氨基乙醛(25mg,0.150mmol),然后添加更多的在THF中的0.5M ZnCl_2 (300 μ L,0.150mmol),将RM在RT搅拌2h,然后添加更多的 NaBH_3CN (23mg,0.348mmol)。然后将所得RM在RT搅拌过夜。将RM用ACN稀释,浓缩至干,得到白色树脂,然后将其重新溶解在MeOH/ACN中,吸附在Isolute[®]上,浓缩至干并通过反相色谱法(在Redisep[®] C18柱上,用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN洗脱)纯化,冷冻干燥后得到呈白色固体TFA盐的标题化合物(169mg)。方法LCMS1:Rt=0.60min; $[\text{M}+\text{H}]^+=433.3$ 。

[2524] 步骤2:1-(4-((1-(2-氨基乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

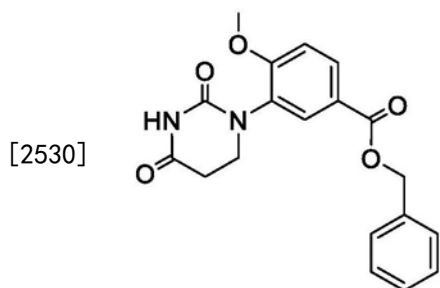


[2526] 向叔丁基(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)哌啶-1-基)乙基)氨基甲酸酯(166mg,0.304mmol)在DCM(4.35mL)中的无色溶液中添加TFA(702 μ L,9.11mmol)。将所得溶液在RT搅拌1h。将RM用DCM稀释,浓缩至干,与DCM(1x)共蒸发,然后在HV泵下干燥并冷冻干燥,得到呈白色树脂TFA盐的标题化合物(188mg)。方法LCMS1:Rt=0.19min; $[\text{M}+\text{H}]^+=333.2$ 。

[2527] ILB-69:3-(3-(((二-叔丁氧基磷酰基)氧基)甲基)-2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酸



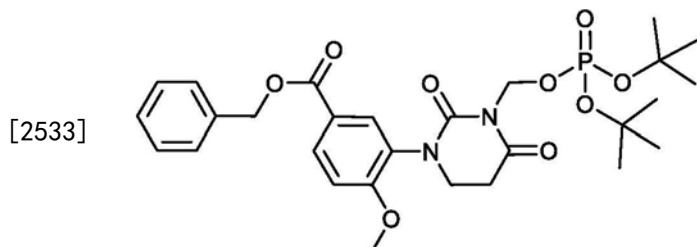
[2529] 步骤1:苄基3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酸酯



[2531] 向3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酸(ILB-26,800mg,

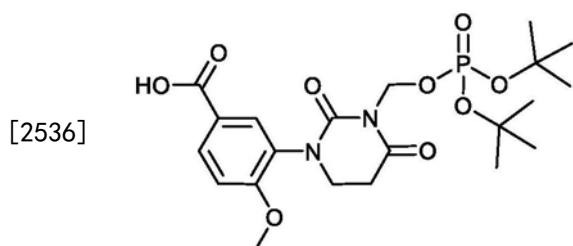
3.03mmol) 在DMF (25mL) 中在N₂下在RT的溶液中添加4-(二甲基氨基)吡啶 (CAS号[1122-58-3], 407mg, 3.33mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (CAS号[25952-53-8], 638mg, 3.33mmol) 和苯甲醇 (CAS号[100-51-6], 0.345mL, 3.33mmol)。将RM在RT搅拌过夜, 然后在真空下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法 (用在庚烷中的0-100% EtOAc洗脱) 纯化, 得到呈白色粉末的标题化合物 (730mg)。方法LCMS1: Rt=0.89min; [M+H]⁺=355.3。

[2532] 步骤2: 苄基3-(3-(((二-叔丁氧基磷酰基)氧基)甲基)-2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酸酯



[2534] 将苄基3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酸酯 (100mg, 0.282mmol)、二-叔丁基(氯甲基)磷酸酯 (CAS号[229625-50-7]) (0.144mL, 0.621mmol)、Cs₂CO₃ (276mg, 0.847mmol) 和KI (94mg, 0.564mmol) 在干ACN (1mL) 中的混合物用N₂冲洗, 并在RT搅拌3晚。将RM用EtOAc (5mL) 稀释, 通过玻璃料过滤, 用EtOAc (2x) 冲洗, 然后将滤液在35℃浓缩并在HV下干燥过夜, 得到粗黄色油状物。将油状物通过硅胶快速色谱法 (用在CHX中的30%-100% (CHX/丙酮1/1) 洗脱) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (48mg)。方法LCMS1: Rt=1.21min; [M+H]⁺=577.2。

[2535] 步骤3: 3-(3-(((二-叔丁氧基磷酰基)氧基)甲基)-2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酸



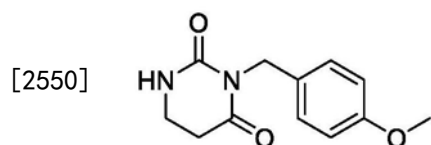
[2537] 将苄基3-(3-(((二-叔丁氧基磷酰基)氧基)甲基)-2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酸酯 (46mg, 0.077mmol) 在EtOAc (1.28mL) 和EtOH (0.64mL) 的混合物中的无色溶液用10%活性炭载钯 (CAS号[7440-05-3]) (8.2mg, 7.7μmol) 处理, 并且将得到的黑色RM在H₂气氛下在RT搅拌1h。然后, 将RM用EtOAc/EtOH 2/1 (2mL) 稀释, 然后通过Hyflo[®]过滤并用EtOAc/EtOH 2/1 (3×2mL) 冲洗。然后将滤液浓缩至干, 得到呈白色固体的标题化合物 (40mg)。方法LCMS1: Rt=0.88min; [M+H]⁺=487.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.41 (s, 18H) 2.79-3.02 (m, 2H) 3.62 (br t, J=6.28Hz, 2H) 3.87 (s, 3H) 5.47 (br d, J=5.53Hz, 2H) 7.22 (d, J=8.83Hz, 1H) 7.86 (d, J=1.80Hz, 1H) 7.93 (dd, J=8.60, 2.02Hz, 1H) 12.83 (s, 1H)。

[2538] ILB-71: 乙基2-(5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)吡啶-3-基)乙酸酯

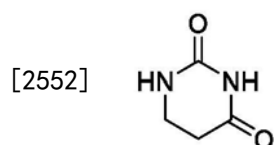
[2539] ILB-72: 甲基5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)烟酸酯

- [2540] ILB-73:1-(5-氯吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
- [2541] ILB-74:1-(5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
- [2542] ILB-75:1-(6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
- [2543] ILB-76:1-(5-溴吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
- [2544] ILB-77:1-(5-羟基吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
- [2545] ILB-78:乙基5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)烟酸酯
- [2546] ILB-79:1-(1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
- [2547] ILB-80:1-(5-溴吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
- [2548] 化合物ILB-71至ILB-80以平行合成形式制备,需要合成中间体PMB-DHU和DMB-DHU:

- [2549] 3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

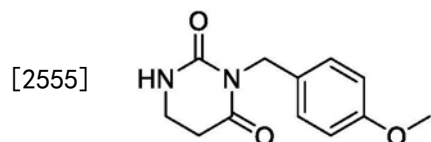


- [2551] 步骤1:二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



- [2553] 八个平行反应:将嘧啶-2,4-二醇(25.0g,223mmol)和Rh/C(10.0g)在H₂O(1.5L)中的混合物在真空下脱气并用H₂吹扫几次。将混合物在H₂(30psi)下在80℃搅拌32h。合并八个平行反应并过滤。将滤液浓缩,得到粗产物,将其用MeOH(2×200mL)洗涤,得到呈白色固体的二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(192g)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ=9.93(br s,1H),7.49(br s,1H),3.20(dt,J=2.1,6.7Hz,2H),2.43(t,J=6.7Hz,2H)。

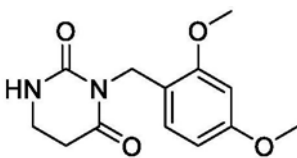
- [2554] 步骤2:3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



- [2556] 三个平行反应:在20℃向二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(60.0g,525mmol)和Cs₂CO₃(257g,789mmol)在DMSO(1.2L)中的混合物中添加PMBCl(82.4g,526mmol)在CH₂Cl₂(500mL)中的溶液。将混合物在20℃搅拌15h。合并三个平行反应并过滤。向滤液中添加盐水(6.0L)后,形成白色沉淀。通过过滤收集固体并用EtOAc(2×300mL)洗涤。然后用EtOAc(3×1L)萃取水性滤液。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将其用EtOAc(2×150mL)洗涤,得到白色固体。合并固体产物并干燥,得到呈白色固体的3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(195g)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ=7.86-7.77(m,1H),7.17(d,J=8.6Hz,2H),6.84(d,J=8.6Hz,2H),4.71(s,2H),3.71(s,3H),3.27-3.14(m,2H),2.62(t,J=6.8Hz,2H)。

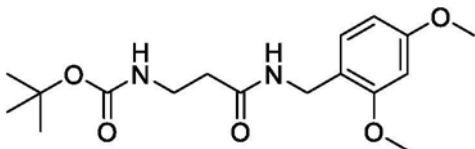
- [2557] 3-(2,4-二甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2558]



[2559] 步骤1:叔丁基(3-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-3-氧代丙基)氨基甲酸酯

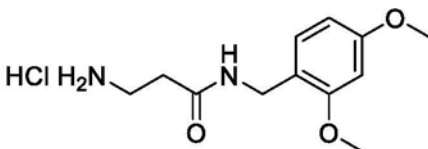
[2560]



[2561] 在0℃向3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(400g, 2.11mol)在CH₂Cl₂(2.4L)中的混合物添加CDI(360g, 2.22mol)在CH₂Cl₂(0.8L)中的悬浮液。将混合物在0℃搅拌30min。在0℃将DMBNH₂(424g, 2.53mol)添加到混合物中。将混合物在25℃搅拌1.5h。将混合物用水(800mL)、Na₂CO₃饱和水溶液(2×800mL)、HCl水溶液(2×800mL)和盐水(500mL)洗涤。将有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到呈白色固体的叔丁基(3-((3,4-二甲氧基苄基)氨基)-3-氧代丙基)氨基甲酸酯(540g),其无需进一步纯化直接用于步骤2。[M+H]⁺=339.1。

[2562] 步骤2:3-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)丙酰胺盐酸盐

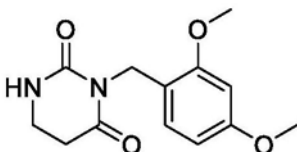
[2563]



[2564] 向(3-((3,4-二甲氧基苄基)氨基)-3-氧代丙基)氨基甲酸酯(步骤1, 540g, 1.6mol)在EtOAc(4L)中的混合物中添加HCl在EtOAc(4mol/L, 1.6L)中的溶液。将混合物在25℃搅拌16h。过滤混合物并将固体真空干燥,得到呈白色固体的3-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)丙酰胺盐酸盐(430g),其无需进一步纯化直接用于步骤3。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=8.41(br t, J=5.3Hz, 1H), 8.29-8.05(m, 3H), 7.13-7.03(m, 1H), 6.52(s, 1H), 6.48-6.43(m, 1H), 6.40-6.27(m, 4H), 4.21-4.10(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.04-2.88(m, 2H), 2.58(s, 2H)。

[2565] 步骤3:3-(2,4-二甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2566]



[2567] 在0℃向3-氨基-N-(2,4-二甲氧基苄基)丙酰胺盐酸盐(步骤2, 215g, 0.78mol)在DCE(2L)中的混合物中添加DIEA(299g, 1.56mol)。将混合物在0℃搅拌0.5h。然后将混合物添加到CDI(152g, 0.94mol)在DCE(2L)中的悬浮液中并在25℃搅拌16h。将混合物升温至100℃并在100℃再搅拌4h。将混合物用柠檬酸水溶液(2×800mL)和盐水(500mL)洗涤。将有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到呈白色固体的3-(2,4-二甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(170g, 0.64mmol)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ=7.83(br s, 1H), 6.83-6.68(m, 1H), 6.58-6.50(m, 1H), 6.47-6.34(m, 1H), 4.74-4.63(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.73(s,

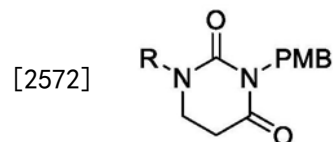
3H), 3.32-3.24 (m, 2H), 2.73-2.62 (m, 2H)。

[2568] 化合物ILB-71至ILB-80由3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或3-(2,4-二甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮以平行合成形式在两步中制备:

[2569] 步骤1:PMB-ILB-76:1-(5-溴吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2570] PMB-ILB-80:1-(4-溴噻吩-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

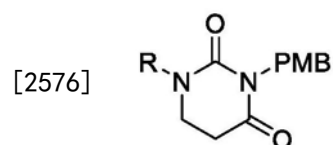
[2571] PMB-ILB-79:3-(4-甲氧基苄基)-1-(1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



[2573] 在N₂下向3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(150mg,0.64mmol)、杂芳基溴化物(0.83mmol,1.3当量)、K₂CO₃(266mg,3.0当量)和DMEDA(6mg,0.1当量)在DMF(5mL)中的混合物中添加CuI(12mg,0.1当量)。将混合物在100℃搅拌16h。向溶液中添加硫醇树脂(500mg,LS-2000)并将悬浮液在RT搅拌2h。将悬浮液过滤并浓缩以获得不含Cu催化剂的粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(HCOOH)纯化,得到所期望产物。

[2574] PMB-ILB-73:1-(5-氯吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2575] PMB-ILB-78:乙基5-(3-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)烟酸酯

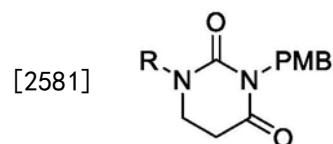


[2577] 在20℃在N₂下向3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(150mg,0.64mmol)、杂芳基溴化物(0.83mmol,1.3当量)和K₂CO₃(266mg,1.92mmol)在DMF(4mL)中的混合物中添加DMEDA(6mg,0.06mmol)和CuI(12mg,0.06mmol)。将混合物在120℃搅拌16h。向溶液中添加硫醇树脂(500mg,LS-2000)并将悬浮液在25℃搅拌2h。将悬浮液过滤并浓缩以获得不含Cu催化剂的粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(HCl或HCOOH)纯化,得到所期望产物。

[2578] PMB-ILB-77:1-(5-羟基吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2579] 1-(5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

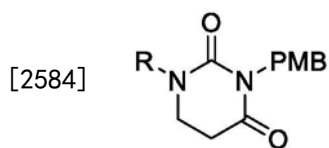
[2580] PMB-ILB-75:1-(6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



[2582] 在20℃在N₂下向3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(50mg,0.21mmol)、杂芳基溴化物(0.19mmol,0.9当量)和K₂CO₃(89mg,0.64mmol)在DMF(2mL)中的混合物中添加DMEDA(2mg,0.02mmol)和CuI(4mg,0.02mmol)。将混合物在100℃搅拌16h。向溶液中添加硫醇树脂(500mg,LS-2000)并将悬浮液在25℃搅拌2h。将悬浮液过滤并浓缩以获

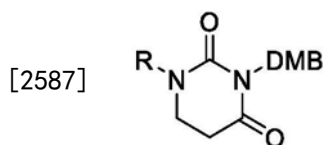
得不含Cu催化剂的粗产物。将粗产物通过制备型HPLC (HCl或HCOOH) 纯化, 得到所期望产物。

[2583] PMB-ILB-72: 甲基5-(3-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基) 烟酸酯



[2585] 在20℃在N₂下向3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(50mg, 0.21mmol)、杂芳基溴化物(0.19mmol, 0.9当量)、KI(43mg, 1.2当量)和K₂CO₃(89mg, 0.64mmol)在DMF(2mL)中的混合物中添加DMEDA(2mg, 0.02mmol)和CuI(4mg, 0.02mmol)。将混合物在110℃搅拌16h。向溶液中添加硫醇树脂(500mg, LS-2000)并将悬浮液在25℃搅拌2h。将悬浮液过滤并浓缩以获得不含Cu催化剂的粗产物。将粗产物通过制备型HPLC (HCl或HCOOH) 纯化, 得到所期望产物。

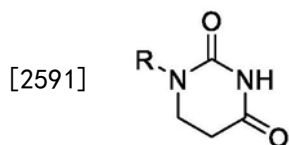
[2586] DMB-ILB-71: 乙基2-(5-(3-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)吡啶-3-基)乙酸酯



[2588] 在20℃在N₂下向3-(2,4-二甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(50mg, 0.19mmol)、杂芳基溴化物(0.17mmol, 0.9当量)、KI(38mg, 1.2当量)和K₂CO₃(78mg, 0.58mmol)在DMF(1mL)中的混合物中添加DMEDA(2mg, 0.02mmol)和CuI(4mg, 0.02mmol)。将混合物在100℃搅拌16h。向溶液中添加硫醇树脂(200mg, LS-2000)并将悬浮液在25℃搅拌2h。将悬浮液过滤并浓缩以获得不含Cu催化剂的粗产物。将粗产物通过制备型HPLC (HCl或HCOOH) 纯化, 得到所期望产物。

[2589] 步骤2: ILB-76: 1-(5-溴吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

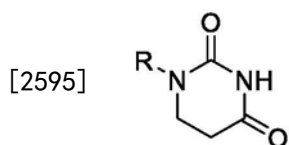
[2590] ILB-80: 1-(5-溴吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



[2592] 将1-(5-溴吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或1-(4-溴噻吩-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.0当量, 0.32mmol)在TFA/TfOH(1/1, 2mL)中的混合物在20℃搅拌2h。将混合物浓缩以给出粗产物。将粗产物通过制备型HPLC (HCOOH) 纯化, 得到所期望产物。ILB-76[M+H]⁺=270.0/272.0。ILB-80[M+H]⁺=275.0/277.0。

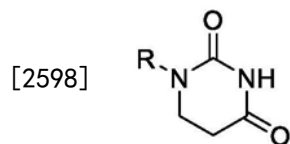
[2593] ILB-73: 1-(5-氯吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2594] ILB-78: 乙基5-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)烟酸酯



[2596] 将1-(5-氯吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或乙基5-(3-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)烟酸酯(1.0当量,0.20mmol)在TFA/TfOH(1/1,2mL)中的混合物在20℃搅拌16h。将混合物浓缩以给出粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(HCOOH或HCl)纯化,得到所期望的产物。ILB-73[M+H]⁺=226.1。ILB-78[M+H]⁺=264.1。

[2597] ILB-79:1-(1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



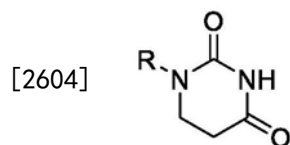
[2599] 将3-(4-甲氧基苄基)-1-(1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.12mmol)在TFA/TfOH(5/1,1mL)中的混合物在80℃搅拌1h。将混合物浓缩以给出粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(HCl)纯化,得到ILB-79。ILB-79[M+H]⁺=181.0。

[2600] ILB-77:1-(5-羟基吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2601] ILB-74:1-(5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

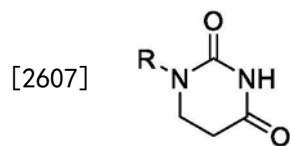
[2602] ILB-75:1-(6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2603] ILB-72:甲基5-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)烟酸酯



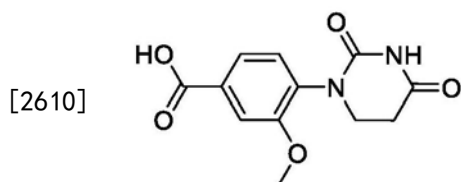
[2605] 将1-(5-羟基吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或1-(5-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或1-(6-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮或甲基5-(3-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)烟酸酯(1.0当量,0.10mmol)在TFA/TfOH(5/1,1mL)中的混合物在60℃搅拌2h。将混合物浓缩以给出粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(HCOOH)纯化,得到所期望产物。ILB-77[M+H]⁺=208.1。ILB-74[M+H]⁺=232.1。ILB-75[M+H]⁺=236.1。ILB-72[M+H]⁺=250.0。

[2606] ILB-71:乙基2-(5-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)吡啶-3-基)乙酸酯



[2608] 将乙基2-(5-(3-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)吡啶-3-基)乙酸酯(1.0当量,0.10mmol)在TFA(1mL)中的混合物在80℃搅拌48h。将混合物浓缩以给出粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(HCOOH)纯化,得到所期望产物。ILB-71[M+H]⁺=278.1。

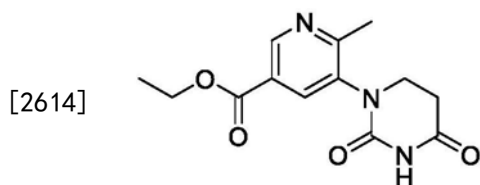
[2609] ILB-81:4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-3-甲氧基苯甲酸



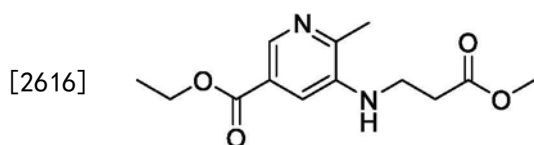
[2611] 在RT将4-氨基-3-甲氧基苯甲酸 (6g, 35.9mmol) 和丙烯酸 (7.5mL, 108mmol) 溶解在乙酸 (23mL) 中。添加H₂SO₄ (11滴) 并将所得棕色悬浮液在100℃搅拌过夜。向RM中添加脲 (10.8g, 180mmol)。将所得棕色悬浮液在120℃搅拌2天。将反应浓缩至干。将粗材料悬浮在10%水性HCl中, 冷却至0℃并过滤。将所得固体用MBTE研磨并过滤, 得到标题化合物 (541mg)。方法LCMS2: Rt=0.80min; [M+H]⁺=265.1。

[2612] 从滤液中分离出另外的材料。将母液浓缩至干, 并通过反相色谱法 (在 RediSep[®] C18柱上, 用在TFA水溶液 (0.1%) 中的ACN (2%至100%)) 洗脱纯化。合并适当的级分, 浓缩至干并用丙酮处理, 观察沉淀。过滤悬浮液并用水洗涤固体, 得到呈固体的标题化合物 (4.67g)。方法LCMS2: Rt=0.80min; [M+H]⁺=265.2。

[2613] ILB-82: 乙基5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-甲基烟酸酯

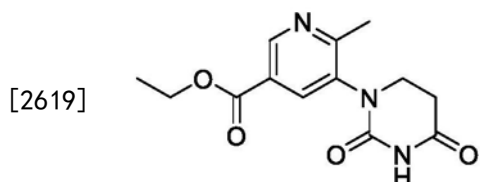


[2615] 步骤1: 乙基5-((3-甲氧基-3-氧代丙基)氨基)-6-甲基烟酸酯



[2617] 将乙基5-氨基-6-甲基烟酸乙酯 (CAS[1008138-73-5]) (700mg, 3.88mmol)、丙烯酸甲酯 (CAS号[96-33-3], 1.75mL, 19.42mmol) 在DMF (1.7mL) 和AcOH (170μL) 中的混合物在加盖的小瓶中在100℃加热7天。将RM用EtOAc稀释, 用水 (3x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层用MgSO₄干燥、过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (用在DCM中的20%-100%EtOAc洗脱) 纯化, 得到呈黄色固体的标题化合物 (420mg)。方法X0: Rt=1.34min; [M+H]⁺=267.2。

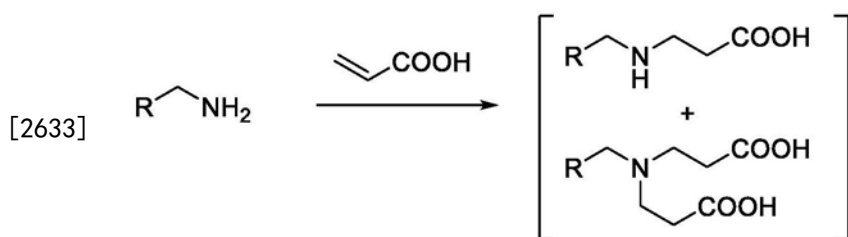
[2618] 步骤2: 乙基5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-甲基烟酸酯



[2620] 将含有乙基5-((3-甲氧基-3-氧代丙基)氨基)-6-甲基烟酸酯 (600mg, 2.253mmol) 和搅拌棒的300mL圆底烧瓶加盖并用N₂吹扫。然后, 添加THF (20mL), 将烧瓶在冰浴中冷却, 添加三光气 (334mg, 1.127mmol)。然后经5min向烧瓶中分批添加DIPEA (590μL, 3.38mmol)。将混合物在0℃搅拌, 然后缓慢升温至RT并搅拌2h。将烧瓶在冰浴中冷却, 滴加在MeOH中的NH₃ 7N (22.53mL, 158mmol), 并将混合物缓慢温热至RT并搅拌过夜。将RM转移到密封的压力

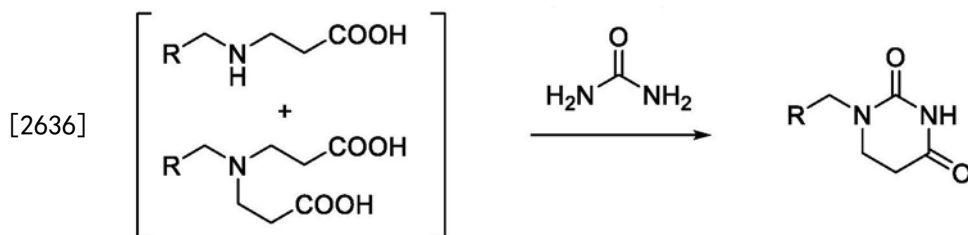
管中并在90℃加热过夜,然后在100℃加热24h。将RM减压浓缩并通过硅胶快速色谱法(用在DCM中的5%-15%MeOH洗脱)纯化,得到标题化合物及其相应甲酯的混合物(500mg)。然后将混合物通过反相色谱法(在Redisep®C18柱上,用在NH₄OH水溶液(0.1%)中的ACN(5%至80%)洗脱)纯化,在从EtOH中重结晶后,得到呈无色晶体的标题化合物(80mg)。方法XP:Rt=0.99min;[M+H]⁺=278.1

- [2621] ILB-83:1-(3-溴噻吩-2-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
 [2622] ILB-84:1-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
 [2623] ILB-85:1-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
 [2624] ILB-87:2-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)噻唑-4-甲酸
 [2625] ILB-88:1-(4-溴-1H-吡唑-5-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
 [2626] ILB-89:1-(3-溴吡啶-4-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
 [2627] ILB-90:1-(5-溴嘧啶-2-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
 [2628] ILB-91:1-(4-氯吡啶-2-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
 [2629] ILB-92:1-(4-溴吡啶-2-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
 [2630] ILB-93:1-(2-氨基-5-溴吡啶-3-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
 [2631] 根据通用程序以平行合成形式制备化合物ILB-83至ILB-93:
 [2632] 步骤1:羧基乙基-R-甲胺和双(羧基乙基)-R-甲胺的混合物



[2634] 向胺或其盐(1.0当量)在ACN(2.0mL)中的溶液中添加丙烯酸(1.1或2.0当量)和TEA(1.1或4.0当量/每个酸当量,如果使用胺盐)。将所得混合物在80℃搅拌4h。反应完成后,将所得混合物减压浓缩。获得的粗固体无需另外后处理即可用于下一步骤。

[2635] 步骤2:1-R-甲烷二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



[2637] 将来自步骤1的粗产物(1.0当量)溶解在AcOH(2.0mL)中并添加脲(3.0当量)。在130℃搅拌反应混合物16h后,真空除去溶剂,将残余物通过HPLC(C18柱;MeOH-H₂O流动相,梯度在表格数据中给出,运行时间5min)纯化得到纯产物。

[2638] ILB-83:1-(3-溴噻吩-2-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2639] 由(3-溴噻吩-2-基)甲胺(100.1mg,0.52mmol)、丙烯酸(75.1mg,1.04mmol)和脲(93.9mg,1.56mmol);纯化(H₂O,15%-65%MeOH梯度)后获得呈黄色固体的50.6mg 1-(3-溴噻吩-2-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。[M+H]⁺=291。

[2640] ILB-84:1-((5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2641] 由(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)甲胺二盐酸盐(90.8mg,0.38mmol)、丙烯酸(30.2mg,0.42mmol)、脲(68.7mg,1.14mmol)和TEA(84.9mg,0.84mmol);纯化(H_2O ,10%-60%MeOH梯度)后获得呈白色固体的2.7mg 1-((5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。 $[M+H]^+=263$ 。

[2642] ILB-85:1-((4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2643] 由(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲胺(99.7mg,0.52mmol)、丙烯酸(75.6mg,1.05mmol)和脲(94.5mg,1.57mmol);纯化(H_2O ,5%-50%MeOH梯度)后得到呈米黄色固体的75.2mg 1-((4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。 $[M+H]^+=287$ 。

[2644] ILB-87:2-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)噻唑-4-甲酸由2-(氨基甲基)噻唑-4-甲酸盐(76.3mg,0.39mmol)、丙烯酸(56.5mg,0.78mmol)、脲(70.6mg,1.18mmol)和TEA(158.6mg,1.57mmol);纯化(H_2O ,0-25%ACN梯度)后获得呈黄色固体的2.6mg 2-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)噻唑-4-甲酸。 $[M+H]^+=256$ 。

[2645] ILB-88:1-((4-溴-1H-吡唑-5-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2646] 由(4-溴-1H-吡唑-5-基)甲胺氢溴酸盐(94.1mg,0.37mmol)、丙烯酸(29.0mg,0.40mmol)、脲(66.0mg,1.10mmol)和TEA(40.8mg,0.40mmol);纯化(H_2O ,10%-60%MeOH梯度)后获得呈白色固体的2.8mg 1-((4-溴-1H-吡唑-5-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。 $[M+H]^+=287$ 。

[2647] ILB-89:1-((3-溴吡啶-4-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2648] 由(3-溴吡啶-4-基)甲胺二盐酸盐(137.8mg,0.53mmol)、丙烯酸(76.4mg,1.06mmol)、脲(95.5mg,1.59mmol)和TEA(118mg,1.17mmol);纯化(H_2O ,10%-60%MeOH梯度)后得到呈黄色固体的55.7mg 1-((3-溴吡啶-4-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。 $[M+H]^+=284/286$ 。

[2649] ILB-90:1-((5-溴嘧啶-2-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2650] 由(5-溴嘧啶-2-基)甲胺盐酸盐(118.1mg,0.53mmol)、丙烯酸(75.8mg,1.05mmol)、脲(94.8mg,1.58mmol)和TEA(58.6mg,0.58mmol);纯化(H_2O ,5%-55%MeOH梯度)后获得呈棕色固体的8.7mg 1-((5-溴嘧啶-2-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。 $[M+H]^+=285/287$ 。

[2651] ILB-91:1-((4-氯吡啶-2-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[2652] 由(4-氯吡啶-2-基)甲胺(89.2mg,0.63mmol)、丙烯酸(90.2mg,1.25mmol)和脲(112.8mg,1.88mmol);纯化(H_2O ,10%-60%MeOH梯度)后得到呈黄色固体的2.4mg 1-((4-氯吡啶-2-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。 $[M+H]^+=240$ 。

[2653] ILB-92:1-((4-溴吡啶-2-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

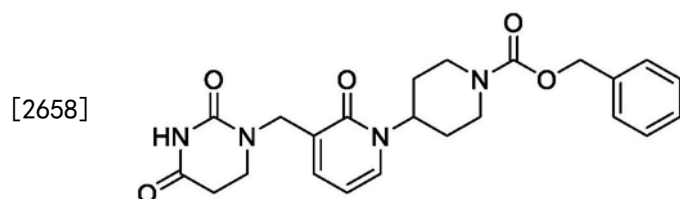
[2654] 由(4-溴吡啶-2-基)甲胺(98.7mg,0.53mmol)、丙烯酸(76.1mg,1.04mmol)和脲(95.1mg,1.58mmol);纯化(H_2O ,10%-60%MeOH梯度)后得到呈黄色固体的2.9mg 1-((4-溴吡啶-2-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。 $[M+H]^+=284/286$ 。

[2655] ILB-93:1-((2-氨基-5-溴吡啶-3-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

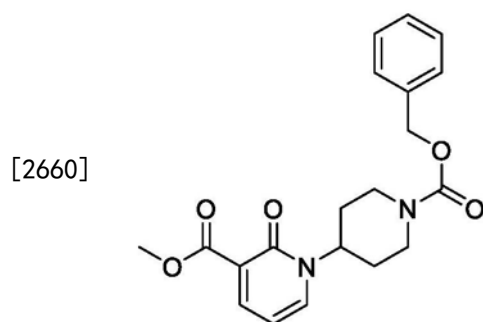
[2656] 由3-(氨基甲基)-5-溴吡啶-2-胺(76.5mg,0.33mmol)、丙烯酸(26.5mg,0.37mmol)

和脲 (60.2mg, 1.0mmol); 纯化 (H_2O , 10%-60% MeOH 梯度) 后得到呈黄色固体的 9.1mg 1-((2-氨基-5-溴吡啶-3-基) 甲基) 二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。[M+H]⁺=299/301。

[2657] ILB-94: 苄基-4-(3-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基) 甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基) 哌啶-1-甲酸酯

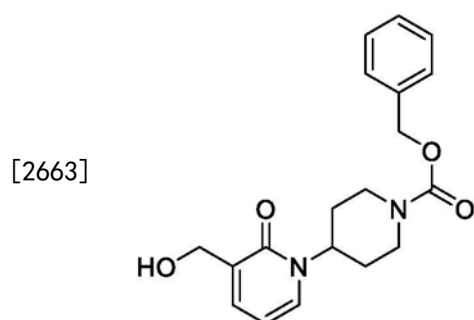


[2659] 步骤1: 甲基1-(1-((苄基氧基) 羰基) 哌啶-4-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸酯



[2661] 所述化合物根据WO 2015/89143A1中公布的程序制备。

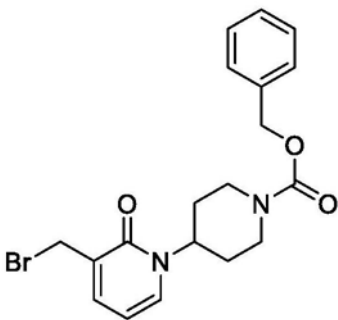
[2662] 步骤2: 苄基4-(3-(羟基甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基) 哌啶-1-甲酸酯



[2664] 向甲基1-(1-((苄基氧基) 羰基) 哌啶-4-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸酯 (1g, 2.295mmol) 在干THF (23mL) 中在Ar下的溶液在-4℃ (内部温度) 分批添加 (以不超过-1℃) 在甲苯中1M的DIBAL-H (5.05mL, 5.05mmol)。添加完成后, 使反应升温并在0℃和5℃之间保持搅拌120min, 然后在0℃添加另外在甲苯中1M的DIBAL-H (2mL, 2mmol)。在0℃ 3h后, 通过分批添加MeOH (1.3mL)、水 (1.3mL)、15% NaOH水溶液 (1.3mL) 和水 (2.6mL) 来淬灭反应。将反应在预装的 **Celite**[®] 过滤器上过滤, 并将滤液真空浓缩。将粗品通过色谱法 (在40g硅胶柱上, 用在DCM中的MeOH (0至20%) 洗脱21min) 纯化, 得到呈黄色/橙色固体的标题化合物 (450mg)。方法LCMS9: Rt=0.75min; [M+H]⁺=343.3。

[2665] 步骤3: 苄基4-(3-(溴甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基) 哌啶-1-甲酸酯

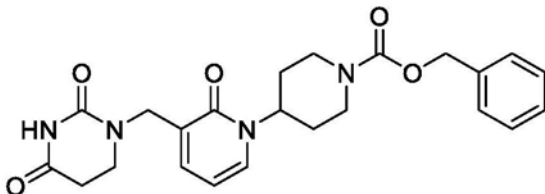
[2666]



[2667] 向苄基4-(3-(羟基甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸酯(450mg, 1.235mmol)在干ACN(5mL)中在0℃在Ar下的溶液中添加 CBr_4 (574mg, 1.730mmol)。经10min滴加溶解在干ACN(6.5mL)中的 PPh_3 (421mg, 1.606mmol)。添加完成后,将反应在0℃进一步搅拌2h。将反应减压浓缩得到油状物,将其通过色谱法(在24g硅胶柱上,用在环己烷中的EtOAc(0至100%)洗脱23.5min)纯化,得到呈白色泡沫状物的标题化合物(330mg)。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.48(dd, $J=6.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.31(m, 5H), 7.30-7.22(m, 1H), 6.23(t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 5.26-5.07(m, 3H), 4.47(s, 2H), 4.45-4.27(m, 2H), 3.13-2.87(m, 2H), 1.99-1.87(m, 2H), 1.78-1.59(m, 2H)。

[2668] 步骤4: 苄基4-(3-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸酯

[2669]

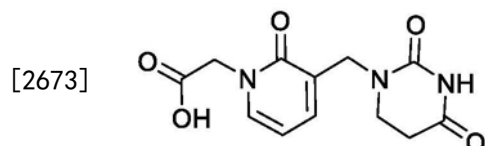


[2670] 向中间体GG(3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(180mg, 0.737mmol)在干DMF(5mL)中在RT在Ar下的溶液中添加NaH(在矿物油中60%分散体)(58.9mg, 1.473mmol)。5min后,滴加在无水DMF(3mL)中的苄基4-(3-(溴甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸酯(320mg, 0.790mmol),得到清澈的黄色溶液。将反应在RT搅拌50min。在RT下,将RM分批倒入 NH_4Cl 饱和水溶液中。添加EtOAc和水。将2层分离。将水层用EtOAc萃取一次。将合并的有机层用0.1M LiBr水溶液洗涤一次,用NaCl饱和水溶液和水的1:1混合物洗涤一次,用NaCl饱和水溶液洗涤一次,用 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发,得到苄基4-(3-((2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸酯和苄基4-(3-((3-(羟基甲基)-2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸酯的混合物。色谱法(在12g硅胶柱上,用在环己烷中的EtOAc(20%至100%)然后在DCM中的MeOH(0%至20%)洗脱26.4min)提供纯苄基4-(3-((2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸酯(91mg)。方法LCMS9: $R_t=1.24\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+=569.5$ 。

[2671] 将剩余的混合物(140mg)溶解在DCM(2mL)和TFA(1mL)中并在RT搅拌15min。将RM蒸发至干,吸收在THF(1mL)和5% NH_4OH 溶液(1mL)中并搅拌1h。将RM吸附在Isolute[®] HM-N上,并通过反相色谱法(在15.5g C18柱上,用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN(2%-100%)洗脱

14.2min) 纯化。将获得的产物溶解在MeOH (1.4mL) 中, 并使用方法XU通过SFC进一步纯化 (250×3 0Reprospher PEI100A 5 μ m, 9.3min内MeOH/CO₂ 14-22%, 总计:13min) 得到呈白色固体的标题化合物 (3.5mg)。方法LCMS9: Rt=0.69min; [M+H]⁺=439.4。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (s, 1H), 7.70 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 4H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.26 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.25 (t, J=6.9Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.02-4.84 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.17 (d, J=13.8Hz, 2H), 3.42 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.12-2.85 (m, 2H), 2.57 (t, J=6.9Hz, 2H), 1.82-1.71 (m, 4H)。

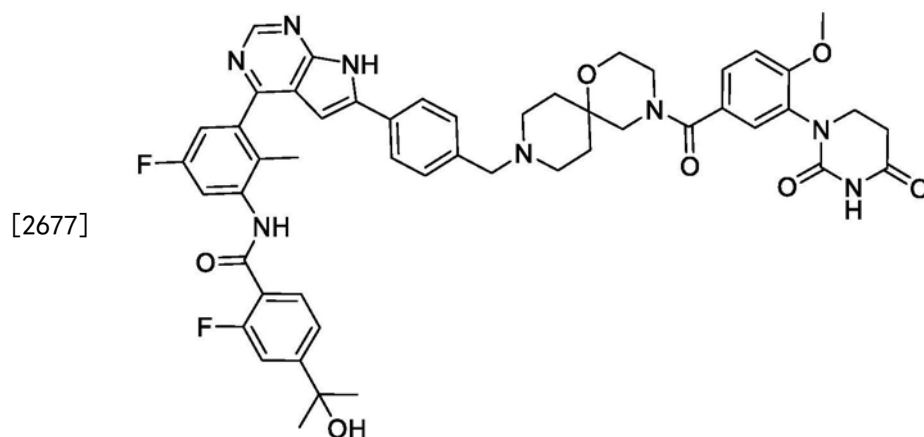
[2672] ILB-95: 2-(3-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸



[2674] 向2-(3-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙醛 (ILB-2, 60mg, 0.228mmol) 在3mL丙酮中在氩气下于RT的搅拌溶液中添加KMnO₄ (72.0mg, 0.456mmol)。将所得紫色RM在RT搅拌2h。将RM用0.1% TFA水溶液和ACN稀释, 吸附在 **Isolute**[®] 上并通过反相色谱法 (在5.5g **Redisep**[®] C18Gold柱上, 用在0.1% TFA水溶液中的ACN (1%至100%)) 纯化, 得到呈油状物的标题化合物 (15mg)。方法LCMS12: Rt=0.14min; [M+H]⁺=280.1。

[2675] 实例6: 双官能团降解剂合成

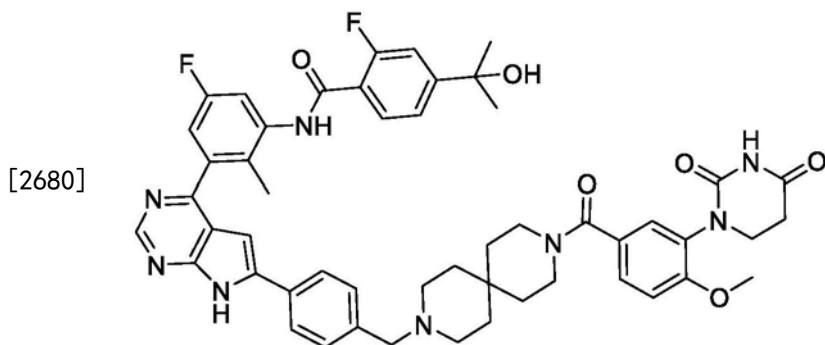
[2676] 化合物01: N-(3-(6-(4-((4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺



[2678] 将1-(2-甲氧基-5-(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-4-羰基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (ILB-57, 380mg, 0.45mmol) 和K₂CO₃ (124mg, 0.9mmol) 在DMSO (4mL) 中的混合物在RT搅拌30min。然后, 添加2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺 (PCT/IB2019/052346中的中间体 3, 236mg, 0.5mmol) 和在THF中的1M ZnCl₂ (0.5mL, 0.5mmol)。将所得混合物在RT搅拌1h。然后, 添加NaBH₃CN (126mg, 2mmol) 和MeOH (4mL)。将混合物在RT搅拌16h, 然后使用方法PB在

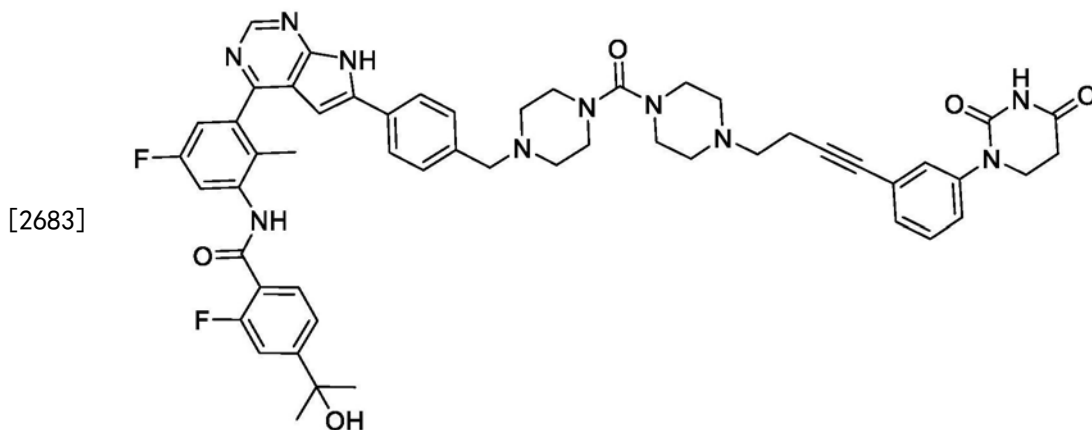
Xtimate[®] C18柱上通过反相色谱(用在 NH_4HCO_3 水溶液(10mM)中的ACN洗脱)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(120mg)。方法XI: $R_t=0.96\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+=913$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.78(s, 1H) 10.35(s, 1H) 9.95(s, 1H) 8.85(s, 1H) 7.94(s, 2H) 7.73(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) 7.66(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H) 7.44-7.35(m, 5H) 7.24(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H) 7.16(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H) 6.84(s, 1H) 5.31(s, 1H) 3.84(s, 3H) 3.60-3.48(m, 9H) 3.33-3.30(m, 2H) 2.67(s, 2H) 2.48-2.36(m, 6H) 2.18(s, 3H) 1.74(s, 2H) 1.45(s, 6H)。

[2679] 化合物02: N-(3-(6-(4-((9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺



[2681] 所述化合物如PCT/IB2019/052346化合物9中所述制备。

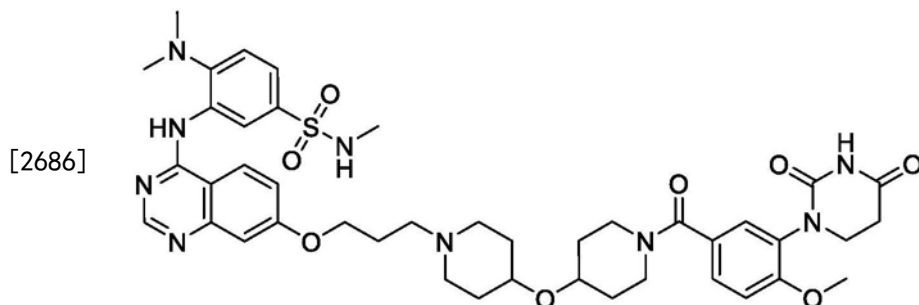
[2682] 化合物03: N-(3-(6-(4-((4-(4-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺



[2684] 向1-(3-(4-(4-(哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(300mg, 0.49mmol)在DMSO(5mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (204mg, 1.48mmol)。将溶液搅拌30min,然后添加2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(PCT/IB2019/052346中的中间体3, 216mg, 0.41mmol)和 ZnCl_2 (0.54mL, THF中1N)。30min后,添加 NaBH_3CN (46mg, 0.74mmol)。将反应混合物在RT下搅拌16h。将溶液通过反相色谱法(在120g C18 **Biotage[®]**柱上,用在 NH_4HCO_3 水溶液(0.1%)中的ACN(0-60%)洗脱1h)纯化得到呈白色固体的标题化合物(114mg)。方法G: $R_t=1.77\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+=949$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.86-12.68(m,

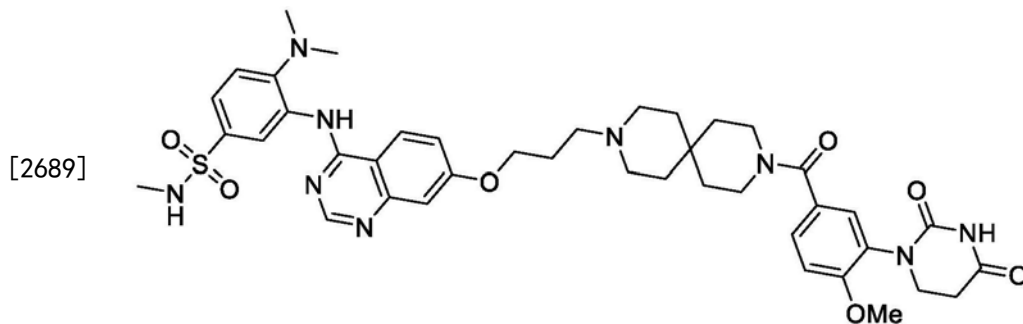
1H), 10.39 (s, 1H), 9.94 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.73 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.84 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.78 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.21-3.09 (m, 8H), 2.69 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.58 (s, 4H), 2.46-2.39 (m, 4H), 2.39-2.32 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.45 (s, 6H)。

[2685] 化合物04: 4-(二甲基氨基)-3-((7-(3-(4-((1-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)丙氧基)喹唑啉-4-基)氨基)-N-甲基苯磺酰胺



[2687] 向3-((7-(3-氯丙氧基)喹唑啉-4-基)氨基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基苯磺酰胺(中间体CC, 21.74mg, 0.048mmol)和1-(2-甲氧基-5-(4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-羰基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ILB-59, 20.8mg, 0.048mmol)在DMA (483μL)中的悬浮液添加碘化钾(16.04mg, 0.097mmol)和DIPEA (50.6μL, 0.290mmol)。将所得溶液在80℃搅拌90min,然后在60℃搅拌18h。将反应混合物用ACN和DMSO稀释并通过制备型HPLC (XBridge 30×50mm 10-30% MeCN/H₂O (0.1%甲酸)纯化,在通过PL-HCO₃ MP SPE筒过滤含有纯目标化合物的级分并冷冻干燥后,得到呈白色粉末的标题化合物(20mg)。方法XR: Rt=2.04min; [M+H]⁺=844.6。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.31-7.12 (m, 5H), 4.19 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.59 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.26-3.16 (m, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.73-2.63 (m, 3H), 2.57 (d, J=13.5Hz, 2H), 2.42 (d, J=5.2Hz, 3H), 2.33 (q, J=1.8Hz, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.82 (s, 4H), 1.43 (s, 4H)。

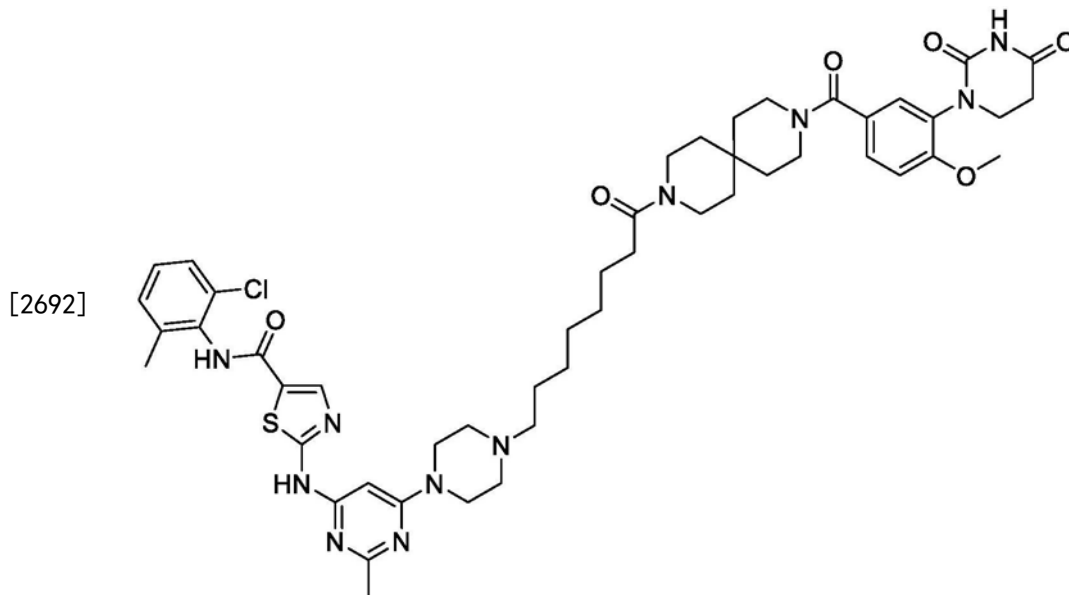
[2688] 化合物05: 4-(二甲基氨基)-3-((7-(3-(9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)丙氧基)喹唑啉-4-基)氨基)-N-甲基苯磺酰胺



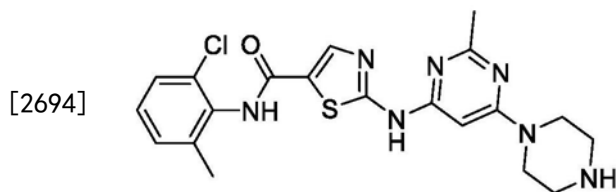
[2690] 向3-((7-(3-氯丙氧基)喹唑啉-4-基)氨基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基苯磺酰胺

(中间体CC, 45.0mg, 0.100mmol) 和1-(2-甲氧基-5-(3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ILB-56, 51.4mg, 0.100mmol) 在DMA (1.0mL) 中的悬浮液中添加碘化钾 (16.60mg, 0.100mmol) 和DIPEA (105μL, 0.600mmol)。将所得溶液在80℃搅拌72h。将RM浓缩并将残余物通过快速色谱法 (0-40% MeOH/DCM), 然后进一步通过制备型HPLC (XBridge 30×50mm 5-20% MeCN/H₂O (0.1% 甲酸) 纯化, 在通过PL-HCO₃ MP SPE筒过滤含有纯目标化合物的级分并冷冻干燥后, 得到呈白色粉末的标题化合物 (23mg, 0.028mmol)。方法XR: Rt=2.07min; [M+H]⁺=814.7。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.27 (q, J=5.0Hz, 1H), 7.25-7.13 (m, 4H), 4.17 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.60 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.45 (d, J=23.4Hz, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.68 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.46-2.41 (m, 5H), 2.41-2.31 (m, 4H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.51 (d, J=6.9Hz, 4H), 1.42 (s, 4H)。

[2691] 化合物06: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(8-(9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-8-氧代辛基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺 (作为TFA盐)



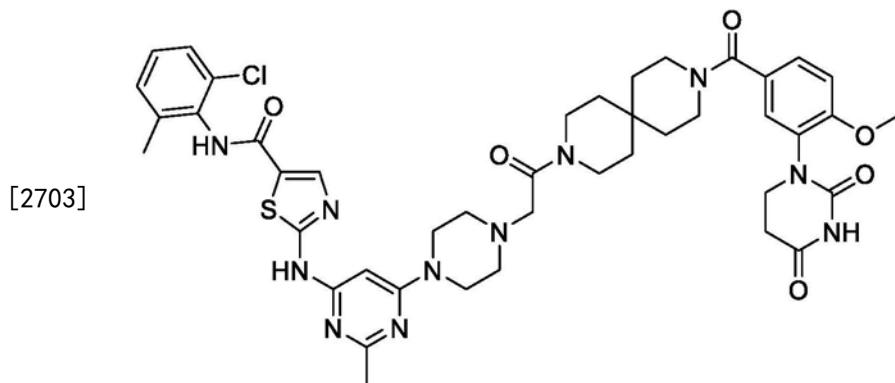
[2693] 步骤1: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((2-甲基-6-(哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺



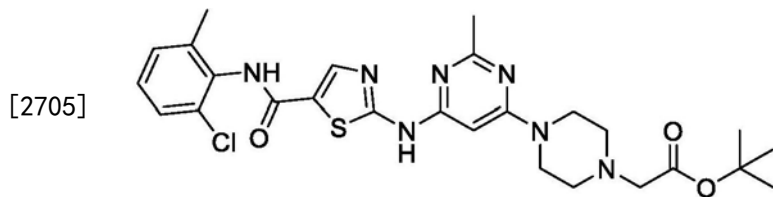
[2695] 向2-((6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-(2-氯-6-甲基苯基)噻唑-5-甲酰胺 (CAS号[302964-08-5], 1g, 2.54mmol) 在1,4-二噁烷 (30mL) 中的悬浮液中添加哌嗪 (CAS号[110-85-0], 2.185g, 25.4mmol) 和DIPEA (0.886mL, 5.07mmol)。在搅拌下将RM在100℃加热2h。接着使其达到RT并搅拌5天。减压蒸发溶剂以获得残余物, 将其依次在MeOH/H₂O、Et₂O/H₂O和Et₂O中研磨以得到呈白色固体的标题化合物 (1.1g)。方法LCMS1: Rt=0.70min。[M+H]⁺=

氨基甲酰基)噻唑-2-基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)辛酸(27mg,0.017mmol)和HBTU(12.59mg,0.033mmol)在DMF(0.5mL)中的混合物中。将所得RM在RT搅拌20min。添加呈HCl盐的1-(2-甲氧基-5-(3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ILB-56,12.81mg,0.025mmol)在DMF(0.2mL)中的溶液。将所得混合物在RT搅拌过夜。将反应混合物通过制备型HPLC方法XX(用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN从5%至50%洗脱)直接纯化,冷冻干燥后得到呈白色固体TFA盐的标题化合物(16mg)。方法LCMS1:Rt=0.84min;[M+H]⁺=968.6和[M-H]⁻=966.6。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.63(s,1H),10.33(s,1H),9.90(s,1H),9.60(s,1H),8.24(s,1H),7.43-7.20(m,5H),7.15(d,J=8.6Hz,1H),6.15(s,1H),4.36(d,J=12.7Hz,2H),3.84(s,3H),3.63-3.54(m,3H),3.39(s,4H),3.20(dd,J=22.1,9.5Hz,4H),3.11(s,2H),3.04(d,J=9.5Hz,2H),2.68(t,J=6.4Hz,2H),2.45(s,3H),2.26(d,J=17.5Hz,5H),1.65(s,2H),1.43(d,J=28.4Hz,10H),1.30(s,8H)。

[2702] 化合物07:N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(2-(9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺

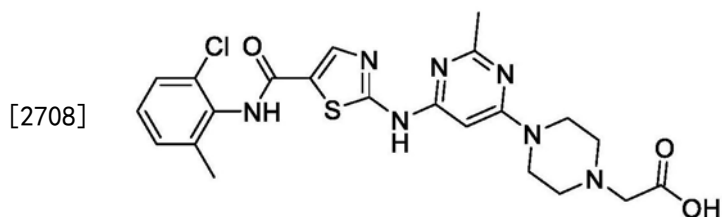


[2704] 步骤1:叔丁基2-(4-(6-((5-((2-氯-6-甲基苯基)氨基甲酰基)噻唑-2-基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸酯



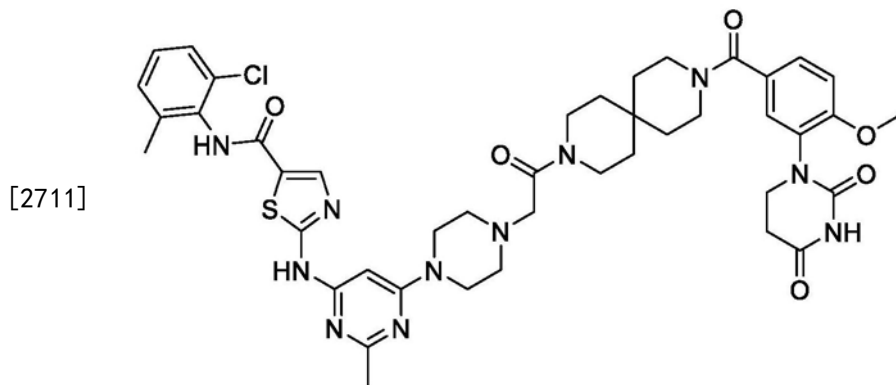
[2706] 将DIPEA(2mL,11.45mmol)添加到2-((6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-(2-氯-6-甲基苯基)噻唑-5-甲酰胺(CAS号[302964-08-5],500mg,1.268mmol)和叔丁基2-(哌嗪-1-基)乙酸酯(CAS号[827614-56-2],2000mg,9.99mmol)在DMF(18mL)中的混合物中。将RM在密封小瓶中在110℃加热过夜。将RM冷却至RT,然后将其在EtOAc(100mL)中稀释。所得溶液用H₂O(100mL×2)、盐水(100mL×2)洗涤,用MgSO₄干燥,蒸发至干。将粗材料通过快速色谱法(在配备有RediSep[®]柱(二氧化硅40g)的CombiFlash RF200上,用在DCM中0%至10%MeOH的梯度洗脱)纯化,减压蒸发后得到固体材料。将其在EtOAc(40mL)中研磨,得到呈白色固体的标题化合物(532mg)。方法LCMS1:Rt=0.61min;[M+H]⁺=558.2。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.47(s,1H),9.87(s,1H),8.21(s,1H),7.40(d,J=6.8Hz,1H),7.27(d,J=10.1Hz,2H),6.05(s,1H),3.52(s,4H),3.17(s,2H),2.58(s,4H),2.41(s,3H),2.24(s,3H),1.42(s,9H)。

[2707] 步骤2: 2-(4-(6-((5-((2-氯-6-甲基苯基)氨基甲酰基)噻唑-2-基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸



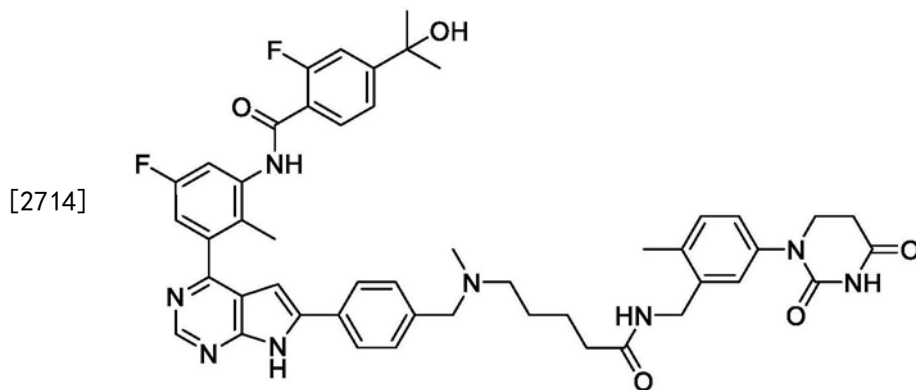
[2709] 将在二噁烷中的HCl (4M) (20mL, 80mmol) 添加到叔丁基 2-(4-(6-((5-((2-氯-6-甲基苯基)氨基甲酰基)噻唑-2-基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸酯 (532mg, 0.953mmol) 在 50% 二噁烷/水 (10mL) 中的悬浮液中。将RM在RT搅拌14h。减压除去溶剂并将获得的固体在正己烷中研磨, 得到呈白色固体HCl盐的标题化合物 (580mg)。方法LCMS1: Rt = 0.70min; $[M+H]^+ = 502.2$ 。

[2710] 步骤3: N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((6-(4-(2-(9-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲氧基苯甲酰基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺



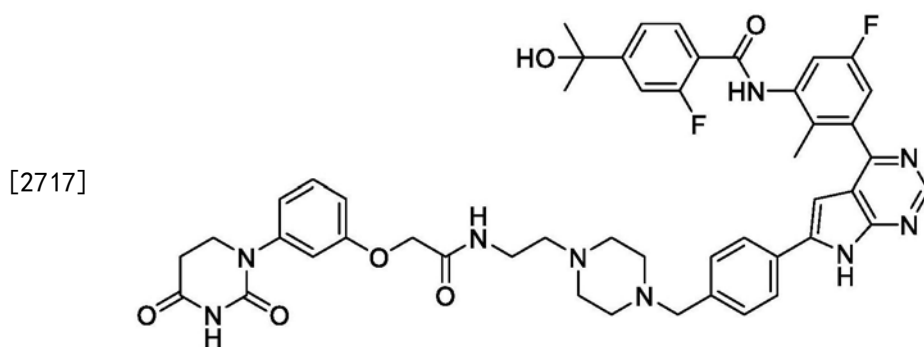
[2712] 将TEA (0.045mL, 0.324mmol) 添加到 2-(4-(6-((5-((2-氯-6-甲基苯基)氨基甲酰基)噻唑-2-基)氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸 (31mg, 0.054mmol) 和HBTU (30.7mg, 0.081mmol) 在DMF (1mL) 中的混合物中。将RM在RT下搅拌30min。接着添加1-(2-甲氧基-5-(3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (28.3mg, 0.065mmol), 然后将反应在RT搅拌过夜。最后, 将RM通过制备型HPLC方法XX (用在TFA水溶液 (0.1%) 中的ACN从5%至70%洗脱) 纯化, 冷冻干燥后得到呈白色固体TFA盐的标题化合物 (27mg)。方法LCMS1: Rt = 0.80min; $[M+H]^+ = 884.5$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.65 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.64-3.51 (m, 8H), 3.42 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.15 (d, J = 16.7Hz, 2H), 2.69 (d, J = 6.6Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.51 (d, J = 20.8Hz, 8H)。

[2713] 化合物08: N-(3-(6-(4-(((5-((5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲基苯基)氨基)-5-氧代戊基(甲基)氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺



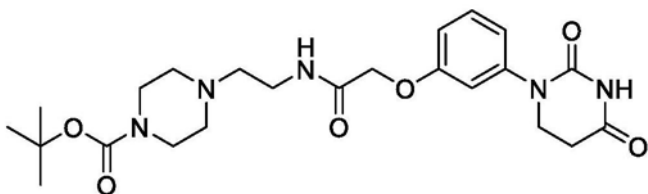
[2715] 将在DMSO (2mL) 中的N- (5- (2,4-二氧代四氢嘧啶-1 (2H) -基) -2-甲基苄基) -5- (甲基氨基) 戊酰胺 (200mg, 0.38mmol) 添加到K₂CO₃ (200mg) 和2-氟-N- (5-氟-3- (6- (4-甲酰基苄基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) -2-甲基苄基) -4- (2-羟基丙-2-基) 苯甲酰胺 (PCT/IB2019/052346中的中间体3, 145mg, 0.42mmol) 在DMSO (3mL) 中的混合物中, 然后添加ZnCl₂ 1M (0.4mL, 0.42mmol)。将RM在RT搅拌30min。将NaBH₃CN (48mg, 0.76mmol) 添加至RT。将RM在RT再搅拌30min。将MeOH (1mL) 添加到混合物中。将RM在RT搅拌16h。将RM浓缩并过滤, 得到呈棕色液体的粗产物。将粗产物使用方法PB通过反相HPLC (H₂O中的5%至95% ACN, 0.1% NH₄HCO₃) 纯化以得到呈白色固体的标题化合物 (38mg)。方法G: Rt=1.77min; [M+H]⁺=857。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.30 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.94 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.73 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.24 (dd, J=9.0, 2.8Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.22 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.33 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 5H), 2.09 (s, 3H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 8H)。

[2716] 化合物09: N- (3- (6- (4- ((4- (2- (2- (3- (2,4-二氧代四氢嘧啶-1 (2H) -基) 苯氧基) 乙酰胺基) 乙基) 哌嗪-1-基) 甲基) 苄基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) -5-氟-2-甲基苄基) -2-氟-4- (2-羟基丙-2-基) 苯甲酰胺



[2718] 步骤1: 叔丁基4- (2- (2- (3- (2,4-二氧代四氢嘧啶-1 (2H) -基) 苯氧基) 乙酰胺基) 乙基) 哌嗪-1-甲酸酯

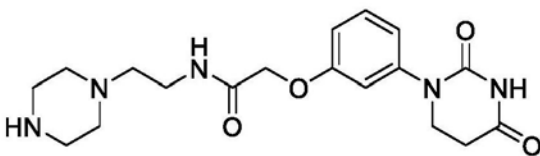
[2719]



[2720] 向2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酸(ILB-16, 100mg, 0.378mmol)在DMF(2mL)中在氩气下的混合物中添加NMM(0.208mL, 1.892mmol)。将混合物在RT搅拌5min。添加HATU(201mg, 0.530mmol)并将混合物在RT搅拌5min。添加叔丁基4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-甲酸酯(174mg, 0.757mmol)并将RM在RT搅拌3h。将RM部分地浓缩, 吸附在Isolute[®]上, 并通过反相色谱法(在Redisep[®]C18柱上, 用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN(2%至100%)洗脱)纯化, 得到呈TFA盐的标题化合物(185mg)。方法LCMS1: Rt=0.58min; [M+H]⁺=476.3。

[2721] 步骤2: 2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)-N-(2-(哌嗪-1-基)乙基)乙酰胺

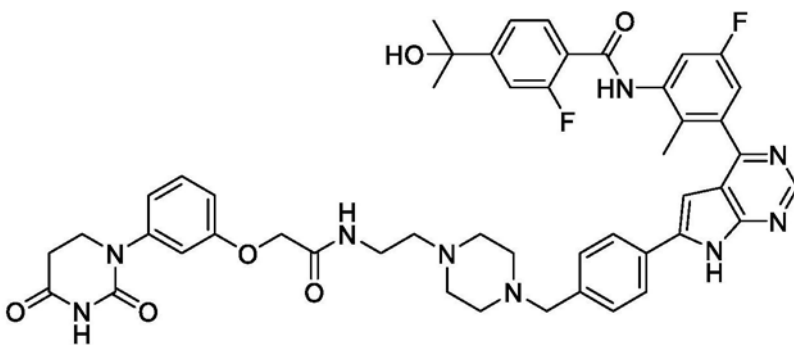
[2722]



[2723] 向叔丁基4-(2-(2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酰胺基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯TFA盐(185mg, 0.389mmol)在DMF(2mL)中在氩气下在0℃的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl溶液(5mL, 20.0mmol)。将RM在RT搅拌45min并浓缩。将树脂重新溶解在ACN和水的混合物中并冷冻干燥, 得到呈白色粉末的标题化合物的HCl盐(145mg)。方法LCMS1: Rt=0.38min; [M+H]⁺=376.3。

[2724] 步骤3: N-(3-(6-(4-((4-(2-(2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酰胺基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

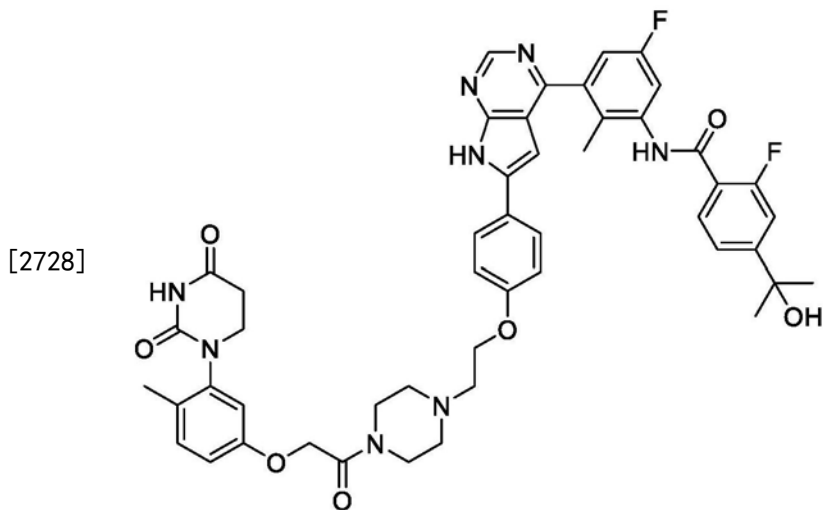
[2725]



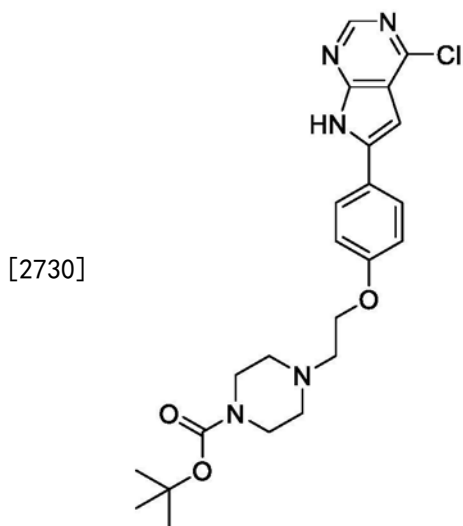
[2726] 在RT在氩气下向2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)-N-(2-(哌嗪-1-基)乙基)乙酰胺HCl盐(120mg, 0.291mmol)、2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(如PCT/IB2019/052346中所述的中间体3, 184mg, 0.350mmol)的混合物中添加TEA(0.081mL, 0.583mmol)和MeOH(0.5mL)。将所得混合物在RT搅拌5min。添加在THF中的0.5M ZnCl₂溶液(0.699mL, 0.350mmol), 并将RM在RT搅拌7.5h。添加NaBH₃CN(27.5mg, 0.437mmol)并将RM在RT搅拌过

夜。将RM部分地浓缩,吸附在 **Isolute®** 上,并通过反相色谱法(在 **Redisep®** C18柱上,用在甲酸水溶液(0.5%)中的ACN(5%至100%)洗脱)纯化,得到呈甲酸盐形式的标题化合物(105mg)。方法LCMS1: $R_t=0.78\text{min}$; $[M+H]^+=886.6$ 。 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 13.66 (m, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.08 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.39 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.64 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.80-3.07 (m, 14H), 2.70 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.46 (s, 6H)。

[2727] 化合物10: N-(3-(6-(4-(2-(4-(2-(3-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基苯氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺



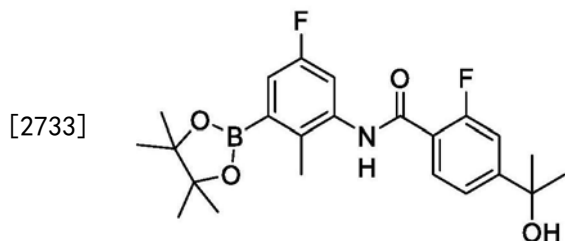
[2729] 步骤1: 叔丁基4-(2-(4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯



[2731] 将4-氯-6-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(CAS号[876343-10-1], 733mg, 2.493mmol)、叔丁基4-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(CAS号[1310404-00-2], 1100mg, 2.493mmol)和碳酸铯(2031mg, 6.23mmol)在1,4-二噁烷(7.5mL)和水(7.5mL)中的溶液用氩气脱气。添加Pd(dppf)Cl₂(200mg, 0.245mmol)并将

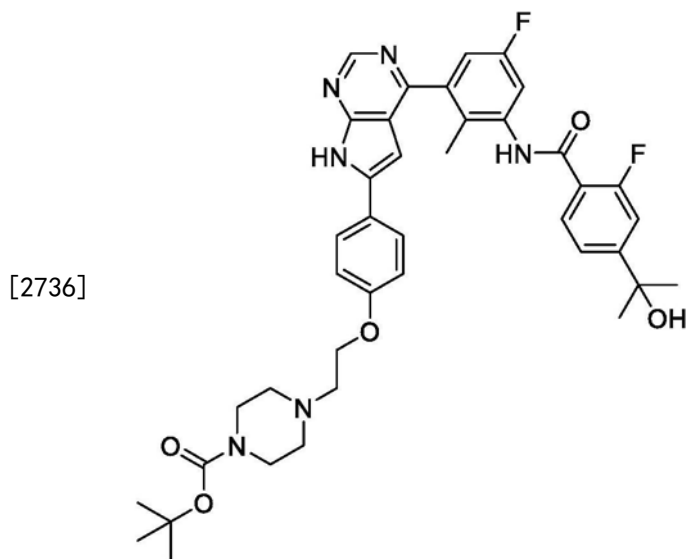
RM在100℃下搅拌1.5h。将RM在EtOAc与水之间分配并萃取。将有机相用盐水洗涤,用MgSO₄干燥并浓缩。将粗品通过硅胶色谱法(用在DCM中的MeOH(0%至12.5%)洗脱)纯化,得到呈米黄色固体的标题化合物(1183mg)。方法LCMS1:Rt=0.85min;[M+H]⁺=458.3。

[2732] 步骤2:2-氟-N-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺



[2734] 将2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酸(6.35g,32.0mmol)、HATU(17.06g,44.9mmol)和DIPEA(16.79mL,96mmol)在DMF(100mL)中的混合物在RT下搅拌30min。然后添加5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(其可以根据公开的专利申请W02013/008095A1,第37页,中间体5中描述的程序制备)(8.47g,32.0mmol)并将RM在50℃下搅拌过夜。将RM用EtOAc稀释并将有机相用NaHCO₃的饱和水性溶液和盐水洗涤。将合并的水相再次用EtOAc萃取,并将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法(用在DCM中的MeOH(从0至10%)洗脱)纯化。将所得的固体与Et₂O一起研磨,过滤,并将固体用二异丙醚洗涤并干燥以提供呈固体的标题化合物(9.28g)。方法A:Rt=1.28min;[M+H]⁺=432.3。注意:中间体2的可替代的制备描述于W02013/008095A1,第81页,中间体35中。

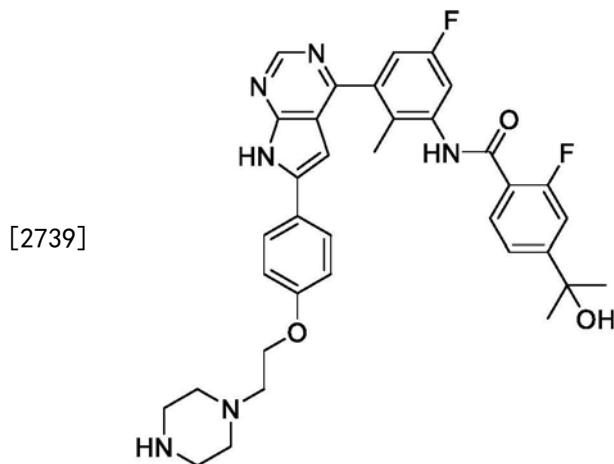
[2735] 步骤3:叔丁基4-(2-(4-(4-(5-氟-3-(2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯



[2737] 将2-氟-N-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺,535mg,1.178mmol)、叔丁基4-(2-(4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(535mg,0.946mmol)和K₂CO₃(330mg,2.366mmol)在1,4-二噁烷(4mL)和水(4mL)中的溶液用氩气脱气。添加Pd(dppf)Cl₂(77mg,0.095mmol)并将RM在100℃下搅拌1.5h。将RM在EtOAc与水之间分配并萃取。将有机相用盐

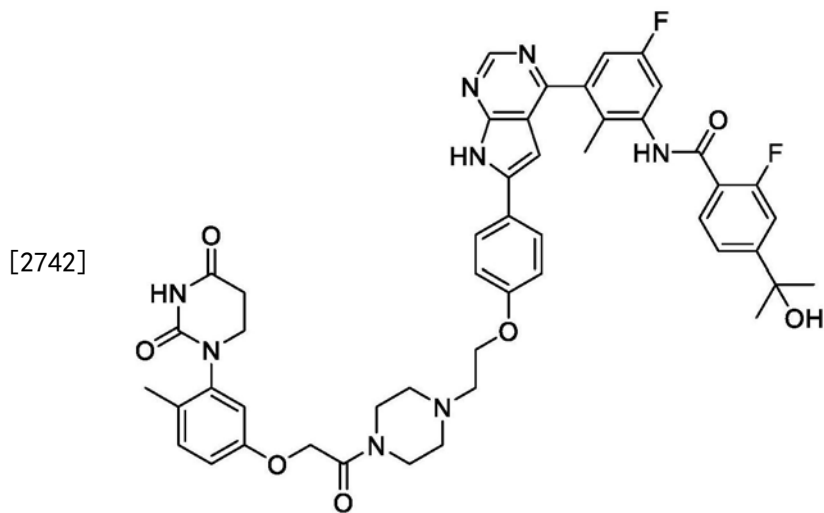
水洗涤,用MgSO₄干燥并浓缩。将粗品通过快速硅胶色谱法(用在DCM中的MeOH(0%至15%)洗脱)纯化,得到呈橙色残余物的标题化合物(561mg)。方法LCMS1:Rt=0.97min;[M+H]⁺=727.4。

[2738] 步骤4:2-氟-N-(5-氟-2-甲基-3-(6-(4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺



[2740] 将叔丁基4-(2-(4-(4-(5-氟-3-(2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(561mg,0.633mmol)和TFA(1mL,12.98mmol)在DCM(5mL)中的溶液在RT搅拌1.5h。将RM浓缩并通过反相色谱法(在Redisep®C18柱上,用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN(2%至100%)洗脱)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物的TFA盐(477mg)。方法LCMS1:Rt=0.76min;[M+H]⁺=627.5。

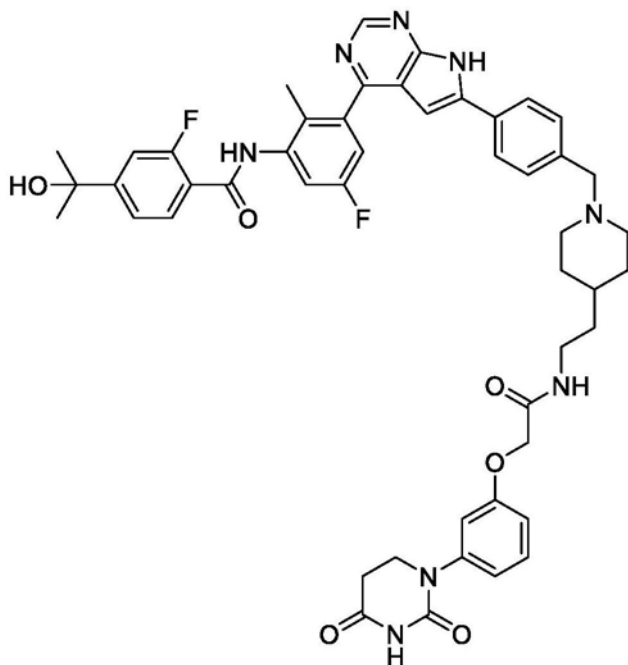
[2741] 步骤5:N-(3-(6-(4-(2-(4-(2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基苯氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺



[2743] 向2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基苯氧基)乙酸(ILB-20,85mg,0.117mmol)在DMF(2mL)中的混合物中添加NMM(0.050mL,0.455mmol)。添加HATU(106mg,0.279mmol)并将混合物在RT搅拌30min。添加2-氟-N-(5-氟-2-甲基-3-(6-(4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺TFA

盐 (185mg, 0.214mmol) 和 NMM (0.050mL, 0.455mmol) 的溶液并将 RM 在 RT 搅拌 2.5 小时。将 RM 通过反相色谱法 (在 **Redisep®** C18 柱上, 用在 TFA 水溶液 (0.1%) 中的 ACN (从 2% 到 100%)) 洗脱) 纯化。通过 PL-HCO₃ MP SPE 筒过滤含有纯目标化合物的级分并冷冻干燥, 得到粗材料。将所述材料通过 SFC 方法 XU (在 Princeton PPU 柱 (250×30mm, 100A, 5μm) 上, 用 5% 至 55% 的 MeOH 洗脱) 进一步纯化, 得到标题化合物 (36mg)。方法 LCMS5: Rt=3.83min; [M+H]⁺=887.4。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.48-7.34 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.01 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.14 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 7H), 2.82-2.58 (m, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.44 (s, 6H)。

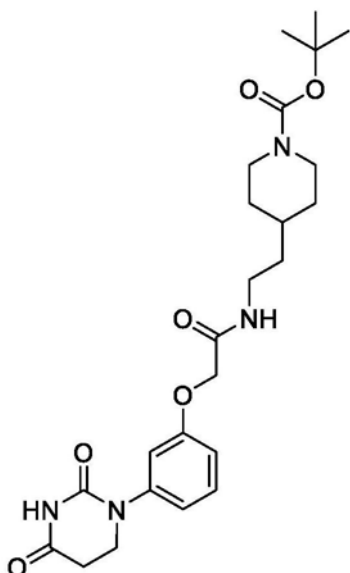
[2744] 化合物 11: N-(3-(6-(4-((4-(2-(2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酰胺基)乙基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺



[2745]

[2746] 步骤1:叔丁基4-(2-(2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酰胺基)乙基)哌啶-1-甲酸酯

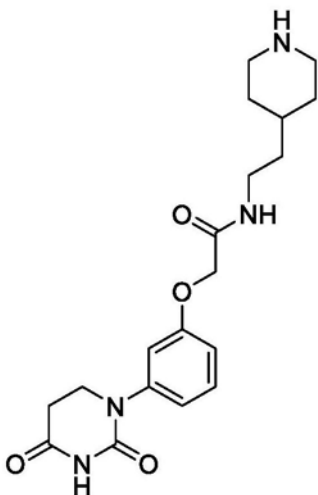
[2747]



[2748] 将2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酸(ILB-16, 100mg, 0.375mmol)、叔丁基4-(2-氨基乙基)哌啶-1-甲酸酯(90mg, 0.394mmol)、NMM(0.050mL, 0.455mmol)和HATU(142mg, 0.375mmol)在DMF(2mL)中的混合物在RT搅拌3h。将RM通过反相色谱法(在 **Redisep**[®]C18柱上, 用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN(2%至100%)洗脱)纯化, 得到呈白色粉末的标题化合物(150mg)。方法LCMS1: Rt=0.91min; [M+H]⁺=475.3。

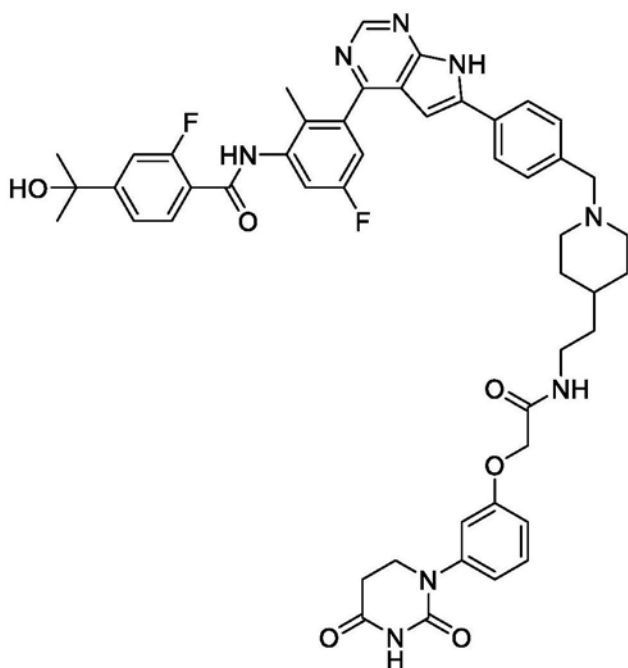
[2749] 步骤2: 2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)-N-(2-(哌啶-4-基)乙基)乙酰胺

[2750]



[2751] 向叔丁基4-(2-(2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酰胺基)乙基)哌啶-1-甲酸酯(143.5mg, 0.302mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl溶液(1.5mL, 6.0mmol)。将RM在RT搅拌1.5h并浓缩至干, 得到标题化合物的HCl盐(131mg), 其无需进一步纯化即可用于下一步。方法LCMS2: Rt=0.80min; [M+H]⁺=375.3。

[2752] 步骤3: N-(3-(6-(4-((4-(2-(2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酰胺基)乙基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

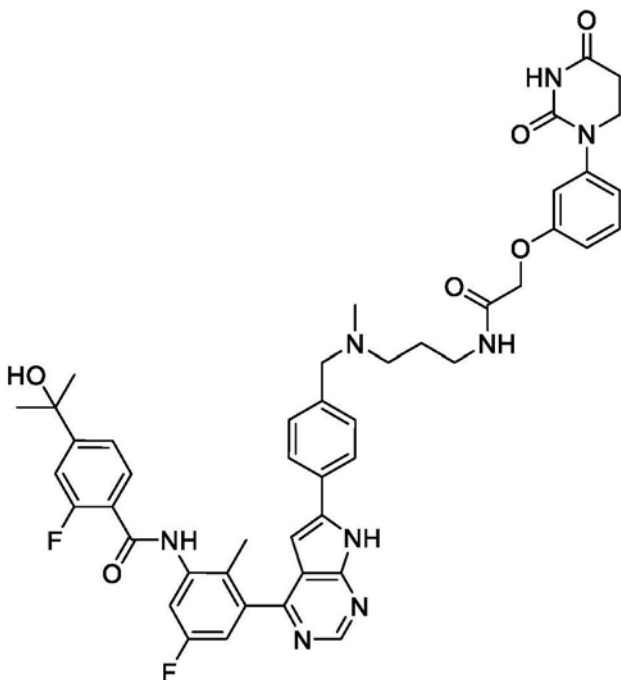


[2753]

[2754] 在RT向2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)-N-(2-(哌啶-4-基)乙基)乙酰胺HCl盐(130mg,0.302mmol)和2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(如PCT/IB2019/052346中所述的中间体3,162mg,0.302mmol)的混合物中添加TEA(0.100mL,0.717mmol)和MeOH(2mL)。添加在THF中的0.5M $ZnCl_2$ 溶液(0.700mL,0.350mmol),并将RM在RT搅拌3h。添加 $NaBH_3CN$ (22mg,0.350mmol)并将RM在RT搅拌过夜。将RM浓缩并通过反相色谱法(在Redisep[®] C18柱上,用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN(从2%到100%)洗脱)纯化。通过PL-HCO₃MP SPE筒过滤含有纯目标化合物的级分并冷冻干燥,得到粗材料。将所述材料通过SFC(方法XU)(在Reprospher PEI柱(250×30mm, 100 Å, 5μm)上,用22%至54%的MeOH洗脱)进一步纯化,得到标题化合物(118mg)。方法LCMS5:Rt=3.73min; $[M+H]^+=885.4$ 。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.75(s, 1H), 10.36(s, 1H), 9.93(s, 1H), 8.84(d, J=2.7Hz, 1H), 8.04(m, 1H), 7.93(d, J=7.7Hz, 2H), 7.72(m, 1H), 7.64(m, 1H), 7.39(m, 4H), 7.32-7.18(m, 2H), 6.94(m, 2H), 6.82(m, 2H), 5.28(s, 1H), 4.52-4.36(s, 2H), 3.75(m, 2H), 3.49(m, 2H), 3.15(m, 2H), 2.79(m, 2H), 2.68(m, 2H), 2.16(s, 3H), 1.91(m, 2H), 1.61(s, 2H), 1.51-1.30(m, 9H), 1.15(m, 2H)。

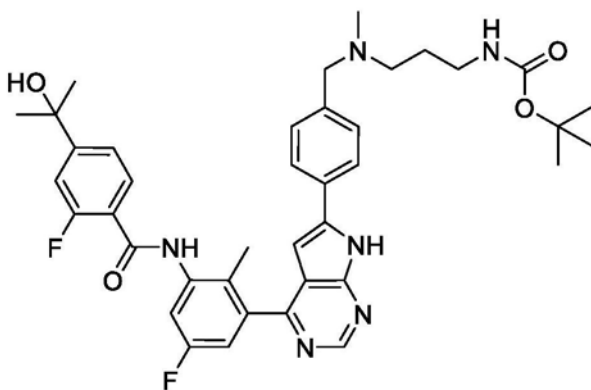
[2755] 化合物12:N-(3-(6-(4-((3-(2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酰胺基)丙基)(甲基)氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

[2756]



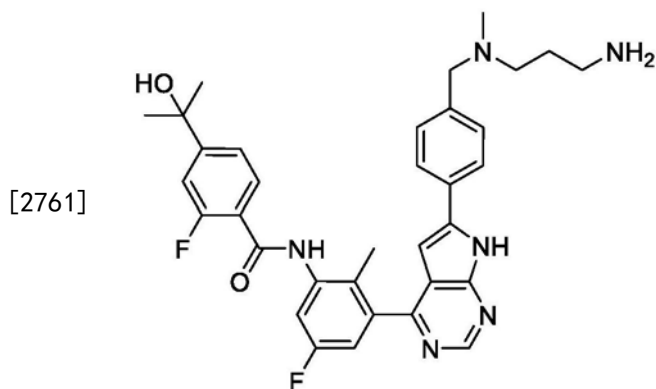
[2757] 步骤1:叔丁基(3-((4-(4-(5-氟-3-(2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苄基)(甲基氨基)丙基)氨基甲酸酯

[2758]



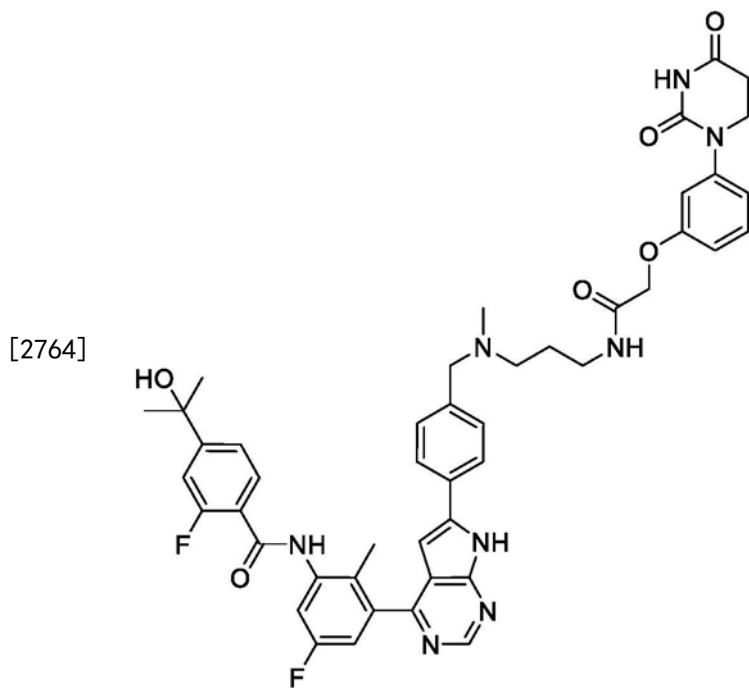
[2759] 向3-(甲基氨基丙基)氨基甲酸叔丁基酯(129mg,0.684mmol)、2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(PCT/IB2019/052346中的中间体3,300mg,0.570mmol)在MeOH(5mL)中在RT的混合物中添加在THF中的0.5M ZnCl_2 溶液(1.4mL,0.700mmol),并将RM在RT搅拌2天。添加 NaBH_3CN (40mg,0.637mmol)并将RM在RT搅拌过夜。将RM浓缩并通过硅胶色谱法(用在DCM中的MeOH(0%至50%)洗脱)纯化,得到标题化合物(400mg)。方法LCMS1: $R_t=0.87\text{min}$; $[M+H]^+=699.4$ 。

[2760] 步骤2:N-(3-(6-(4-(((3-氨基丙基)(甲基氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺



[2762] 向叔丁基(3-((4-(4-(5-氟-3-(2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苄基)(甲基)氨基)丙基)氨基甲酸酯(400mg, 0.561mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl溶液(2mL, 8.0mmol)。将RM在RT搅拌1h并浓缩,得到呈黄色固体的标题化合物的HCl盐(395mg)。方法LCMS1:Rt=0.67min; $[M+H]^+=599.4$ 。

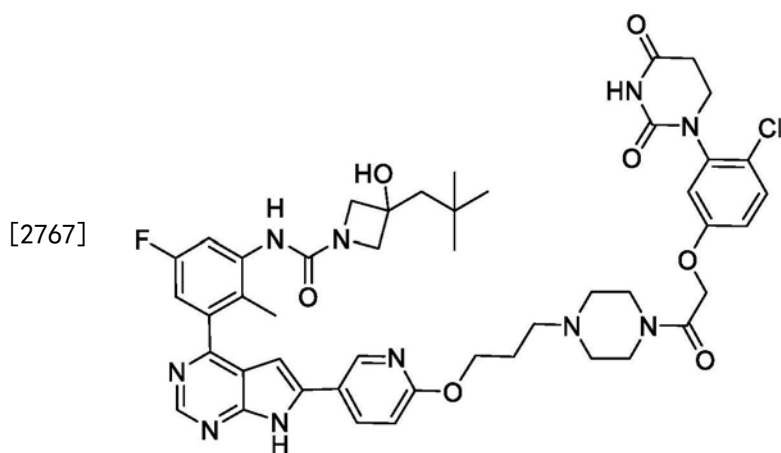
[2763] 步骤3:N-(3-(6-(4-((3-(2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酰氨基)丙基)(甲基)氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺



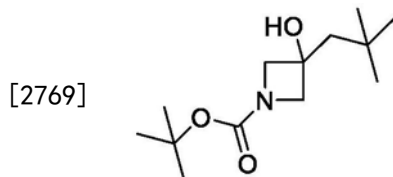
[2765] 向2-(3-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酸(1LB-16, 42mg, 0.153mmol)在DMF(0.5mL)中的混合物中添加NMM(0.020mL, 0.182mmol)。添加HATU(60mg, 0.158mmol)并将混合物在RT搅拌30min。添加N-(3-(6-(4-((3-氨基丙基)(甲基)氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺HCl盐(95mg, 0.151mmol)和NMM(0.020mL, 0.182mmol)在DMF(1mL)中的溶液,并且将RM在RT搅拌1.5h。将RM通过反相色谱法(在 **Redisep[®]** C18柱上,用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN(从5%到100%)洗脱)纯化。通过PL-HCO₃⁻ MP SPE筒过滤含有纯目标化合物的级分并

冷冻干燥,得到粗材料。将所述材料通过SFC方法XU(在Princeton PPU柱(250×30mm, 100 Å, 5μm)上,用5%至55%的MeOH洗脱)进一步纯化,得到标题化合物(24mg)。方法 LCMS5: Rt=3.46min; [M+H]⁺=845.4。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.81(m, 2H), 10.35(s, 1H), 9.94(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.04(m, 3H), 7.78-7.34(m, 6H), 7.24(m, 2H), 7.08-6.74(m, 4H), 5.29(s, 1H), 4.45(s, 2H), 3.74(m, 4H), 3.49(m, 4H), 2.66(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.44(s, 6H), 1.22(m, 2H)。

[2766] 化合物13:N-(3-(6-(6-(3-(4-(2-(4-氯-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-3-羟基-3-新戊基氮杂环丁烷-1-甲酰胺

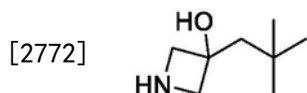


[2768] 步骤1:叔丁基3-羟基-3-新戊基氮杂环丁烷-1-甲酸酯



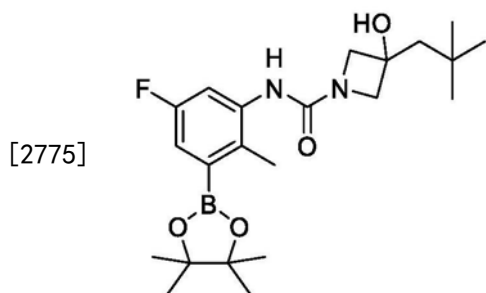
[2770] 将1-Boc-3-氮杂环丁酮(5g, 29.2mmol)溶解在THF中的0.6M氯化镧(III)双(氯化锂)溶液(48.7mL, 29.2mmol)中并在RT搅拌1h。将混合物在0℃冷却。滴加在Et₂O中的1.0M 2,2-二甲基丙基氯化镁溶液(30.7mL, 30.7mmol)。将RM在0℃搅拌1h,用NH₄Cl饱和水溶液(29mL)和H₂O(29mL)淬灭,经Hyflo[®]过滤并用Et₂O冲洗。将滤液的水层用Et₂O萃取两次。将有机相经Na₂SO₄干燥并蒸发至干,得到呈米黄色固体的标题化合物(6.6g)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ1.02(s, 9H) 1.43(s, 9H) 1.73(s, 2H) 3.78(d, J=9.35Hz, 2H) 3.94(d, J=9.35Hz, 2H)。

[2771] 步骤2:3-新戊基氮杂环丁烷-3-醇



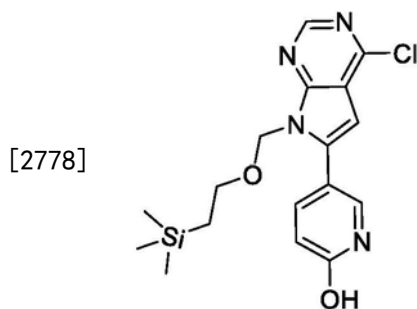
[2773] 在RT向叔丁基3-羟基-3-新戊基氮杂环丁烷-1-甲酸酯(1.6g, 6.58mmol)在DCM(60mL)中的混合物中添加TFA(5.07mL, 65.8mmol)。将RM在RT搅拌4h并浓缩至干,得到呈棕色油状物的标题化合物的TFA盐(2.6g)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ1.02(s, 9H), 1.80(s, 2H) 4.12(m, 2H) 4.26(m, 2H), 8.08(m, 1H), 8.76(m, 1H)。

[2774] 步骤3:N-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-3-羟基-3-新戊基氮杂环丁烷-1-甲酰胺



[2776] 在0℃向5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(CAS[1418128-33-2],3.6g,14.34mmol)和DIPEA(10.02mL,57.3mmol)在DCM(40mL)中的溶液中缓慢添加在甲苯中的20%光气溶液(9.05mL,17.20mmol)。将所得溶液在0℃搅拌10min,然后在0℃转移至3-新戊基氮杂环丁烷-3-醇TFA盐(4.06g,15.77mmol)在DCM(40.0mL)中的搅拌溶液中。将RM在0℃搅拌1h。将RM浓缩,然后倒入水中并用EtOAc萃取三次。将有机相用H₂O和盐水洗涤,用MgSO₄干燥并浓缩。将粗产物在DCM/MTBE(1:5)中研磨,然后过滤并在HV下干燥,得到呈白色晶体的标题化合物(4g)。将滤液浓缩并再次在TBME中结晶,得到呈白色晶体的标题化合物(1g)。方法LCMS1:Rt=1.26min;[M+H]⁺=421.4。

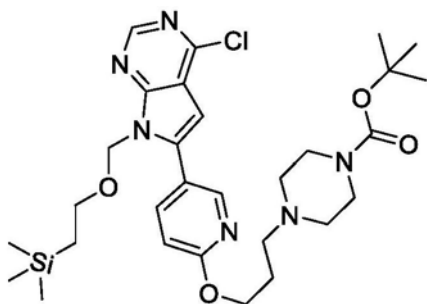
[2777] 步骤4:5-(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)吡啶-2-醇



[2779] 向4-氯-6-碘-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(在PCT/IB2019/052346中的中间体15,3g,7.32mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-醇(1800mg,8.14mmol)和2M磷酸三钾H₂O溶液(8mL,216.00mmol)在脱气的1,4-二噁烷(30mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(540mg,0.738mmol)。将RM在90℃搅拌1h。添加5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-醇(900mg,4.39mmol)并将RM在90℃搅拌2h。将RM在EtOAc与水之间分配并萃取。将有机相用H₂O洗涤两次,用盐水洗涤一次,用Na₂SO₄干燥,并且蒸发。将粗品通过硅胶色谱法(用在己烷中的EtOAc(0%至100%)洗脱)纯化,得到呈黄色残余物的标题化合物(270mg)。方法LCMS1:Rt=1.09min;[M+H]⁺=377.2。

[2780] 步骤5:叔丁基4-(3-((5-(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)吡啶-2-基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸酯

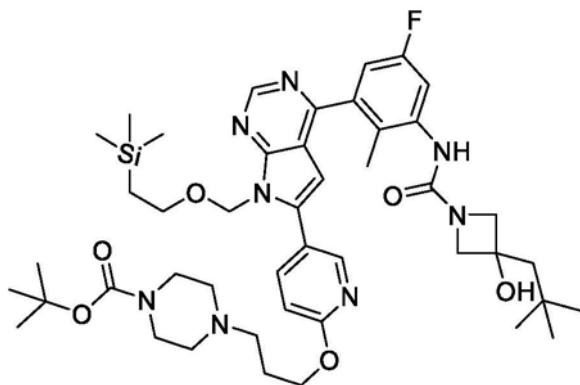
[2781]



[2782] 在0℃向5-(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)吡啶-2-醇(270mg,0.609mmol)、叔丁基4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-甲酸酯(298mg,1.218mmol)、PPh₃(399mg,1.522mmol)和无水THF(5mL)的混合物中滴加DIAD(0.296mL,1.522mmol)并将RM在0℃搅拌20min。将RM蒸发并通过硅胶色谱法(用在己烷中的EtOAc洗脱)纯化,得到呈黄色残余物的标题化合物(218mg)。方法LCMS5:Rt=5.95min;[M+H]⁺=603.4。

[2783] 步骤6:叔丁基4-(3-((5-(4-(5-氟-3-(3-羟基-3-新戊基氮杂环丁烷-1-甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)吡啶-2-基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸酯

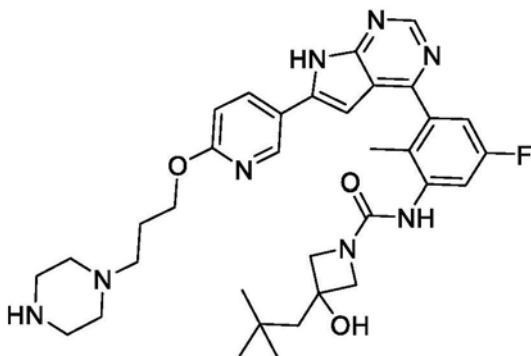
[2784]



[2785] 叔丁基4-(3-((5-(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)吡啶-2-基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸酯(215mg,0.356mmol)、N-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-3-羟基-3-新戊基氮杂环丁烷-1-甲酰胺(225mg,0.535mmol)和2M磷酸三钾H₂O溶液(0.446mL,0.891mmol)在脱气的1,4-二噁烷(2.5mL)中的溶液中添加[1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(23.23mg,0.036mmol)。将RM在RT搅拌5min。将RM在EtOAc与水之间分配并萃取。将有机相用H₂O和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并蒸发。将粗品通过硅胶色谱法(用在己烷中的EtOAc/EtOH(95:5)洗脱)纯化,得到呈黄色残余物的标题化合物(270mg)。方法LCMS5:Rt=6.27min;[M+H]⁺=861.6。

[2786] 步骤7:N-(5-氟-2-甲基-3-(6-(6-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基)-3-羟基-3-新戊基氮杂环丁烷-1-甲酰胺

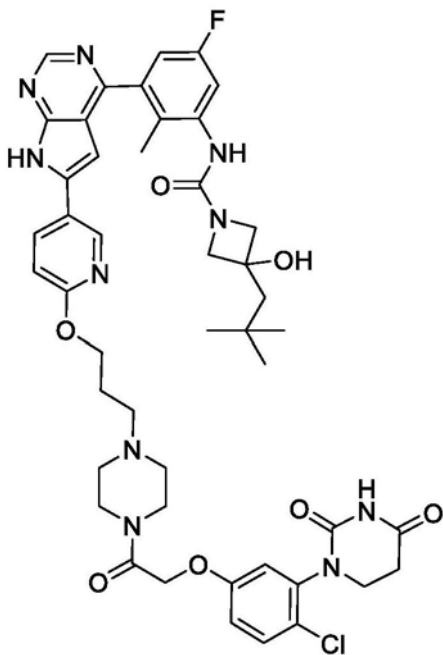
[2787]



[2788] 在RT向叔丁基4-(3-((5-(4-(5-氟-3-(3-羟基-3-新戊基氮杂环丁烷-1-甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)吡啶-2-基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸酯(168mg, 0.195mmol)在DCM(2mL)中的混合物中添加TFA(0.750mL)。将RM在RT搅拌3h。添加TFA(0.300mL)并将RM在RT搅拌过夜。将粗产物用MeOH(1mL)稀释并通过PoraPak筒(20mL, 2g)过滤,得到呈黄色残余物的标题化合物(120mg)。方法LCMS1:Rt=0.73min; $[M+H]^+=631.5$ 。

[2789] 步骤8:N-(3-(6-(6-(3-(4-(2-(4-氯-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-3-羟基-3-新戊基氮杂环丁烷-1-甲酰胺

[2790]

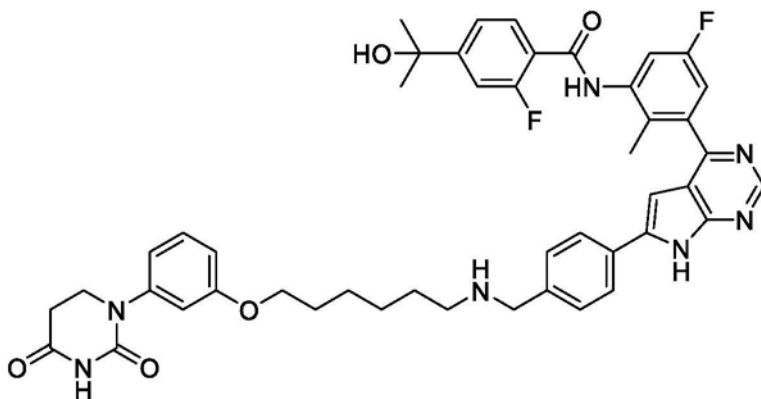


[2791] 向2-(4-氯-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酸(20.27mg, 0.061mmol)、TEA(0.020, 0.141mmol)和HATU(30.4mg, 0.080mmol)在DMF(0.5mL)中的混合物。将混合物在RT搅拌10min并倒入N-(5-氟-2-甲基-3-(6-(6-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基)-3-羟基-3-新戊基氮杂环丁烷-1-甲酰胺(39mg, 0.047mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液中。将RM在RT搅拌20min并倒入EtOAc和H₂O的混合物中。将水层用EtOAc/THF反萃取。将合并的有机层用H₂O和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并蒸发。通过制备型TLC(Merck:PLC硅胶60F₂₅₄, 0.5mm, 流动相:DCM:MeOH, 9:1)纯化RM,得到标题化合物(13mg)。方法LCMS5:Rt=3.85min; $[M+H]^+=911.6$ 。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ12.80

(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.79 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.13 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.99-6.87 (m, 2H), 6.81 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.36 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.50-2.31 (m, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.67 (s, 2H), 0.99 (s, 9H)。

[2792] 化合物14: N-(3-(6-(4-(((6-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)己基)氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

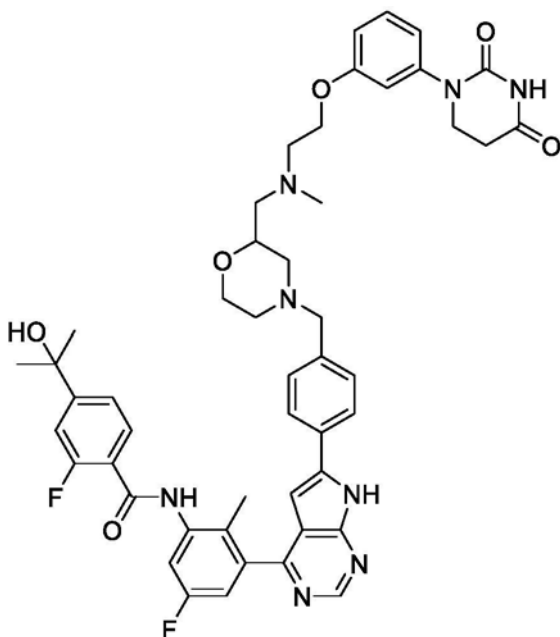
[2793]



[2794] 在RT在氩气下向1-(3-((6-氨基己基)氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (ILB-37, 85mg, 0.244mmol) 和2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺 (PCT/IB2019/052346中的中间体3, 154mg, 0.292mmol) 的混合物中添加THF (0.5mL)、MeOH (0.5mL) 和TEA (0.068mL, 0.487mmol)。在RT搅拌混合物5min后,滴加氯化锌 (0.5M) 在THF中的溶液 (0.731mL, 0.366mmol) 并在RT继续搅拌。在RT搅拌5.5h后,一次性添加NaBH₃CN (16.85mg, 0.268mmol) 并在RT继续搅拌过夜。将溶剂部分地蒸发,然后吸附在 **Isolute[®]** 上,并通过反相色谱法(在 **Redisep[®]** Rf Gold 50g HP C18柱上,用在AcOH水溶液 (0.5%) 中的ACN (2%至100%) 洗脱) 纯化,通过PL-HCO₃MP SPE筒过滤含有纯目标化合物的级分10并冷冻干燥后,得到呈固体的标题化合物 (41mg)。将还含有预期化合物(但不纯)的级分11冷冻干燥,产生27mg淡黄色固体,然后将其通过SFC方法XU(在Princeton PPU柱 (250×30mm, 100Å, 5μm) 上,用20%到52%甲醇洗脱) 进一步纯化,得到标题化合物 (15mg)。方法LCMS1: Rt=0.86min; [M+H]⁺=816.5。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.92 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.73 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.34 (m, 4H), 7.28-7.18 (m, 2H), 6.92-6.72 (m, 4H), 5.29 (s, 1H), 3.94 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.78-3.66 (m, 4H), 2.66 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.69 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.50-1.30 (m, 14H)。

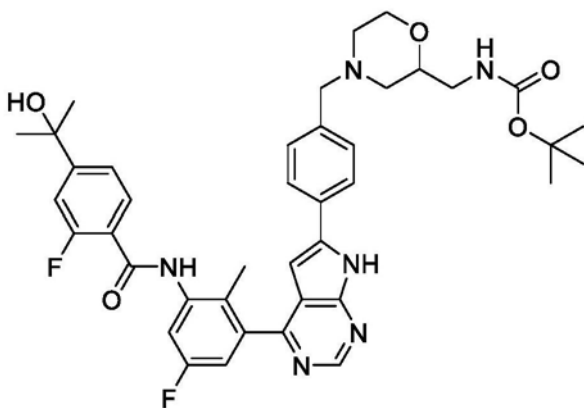
[2795] 化合物15: N-(3-(6-(4-((2-(((2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)甲基)吗啉代)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

[2796]



[2797] 步骤1:叔丁基((4-(4-(4-(5-氟-3-(2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苄基)吗啉-2-基)甲基)氨基甲酸酯

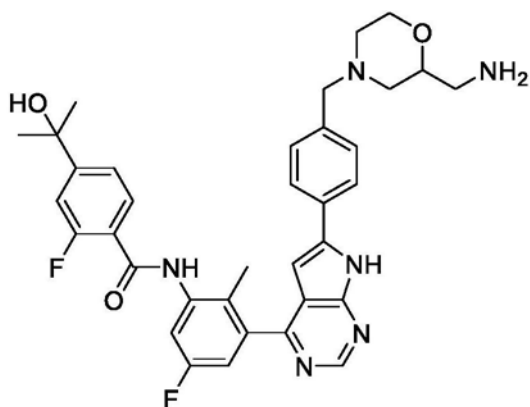
[2798]



[2799] 在氩气下于RT向叔丁基(吗啉-2-基甲基)氨基甲酸酯(CAS号[173341-02-1], 140mg, 0.641mmol)和2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(PCT/IB2019/052346中的中间体3, 300mg, 0.558mmol)的混合物中添加MeOH(5mL)。在RT搅拌混合物5min后,添加氯化锌(0.5M)在THF中的溶液(1.3mL, 0.650mmol)并在RT继续搅拌。在RT搅拌6h后,一次性添加NaBH₃CN(40mg, 0.637mmol)并在RT继续搅拌过夜。蒸发溶剂并将残余物通过快速色谱法(用在DCM中的MeOH(0至18%)洗脱)纯化,得到呈黄色固体的标题化合物(406mg)。方法LCMS1:Rt=0.90min; [M+H]⁺=727.4。

[2800] 步骤2:N-(3-(6-(4-((2-(氨基甲基)吗啉代)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

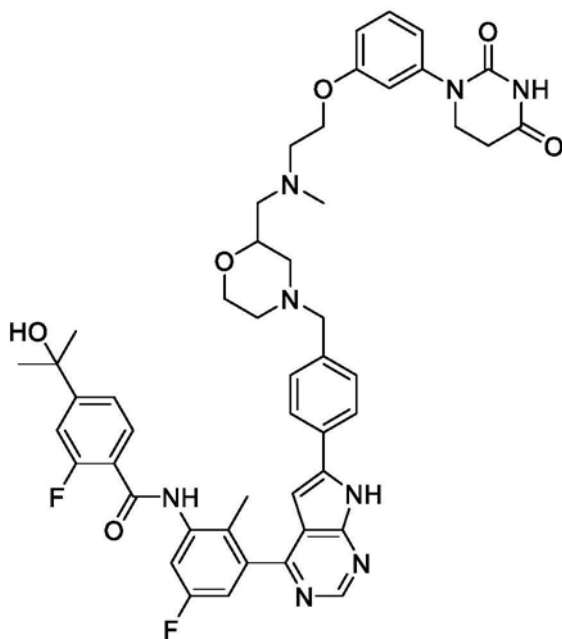
[2801]



[2802] 向叔丁基((4-(4-(4-(5-氟-3-(2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苄基)吗啉-2-基)甲基)氨基甲酸酯(406mg, 0.547mmol)添加在二噁烷中的HCl(4.0M)(2.0mL, 8.00mmol)。将所得溶液在RT搅拌2h, 然后蒸发至干并在HV下进一步干燥过夜, 得到呈HCl盐的标题化合物(409mg)。方法LCMS1: Rt=0.70min; $[M+H]^+=627.4$ 。

[2803] 步骤3: N-(3-(6-(4-((2-((2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)甲基)吗啉代)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

[2804]

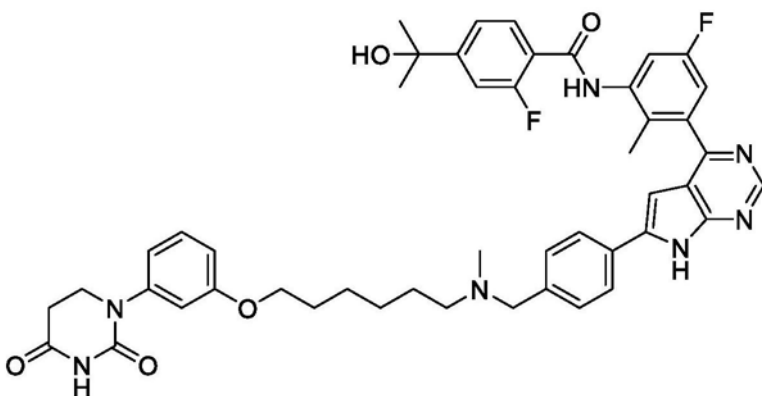


[2805] 将N-(3-(6-(4-((2-(氨基甲基)吗啉代)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(116mg, 0.156mmol)、TEA(0.050mL, 0.359mmol)和2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙醛(ILB-18, 38.7mg, 0.156mmol)在RT溶解在MeOH(1.5mL)中。添加在THF中的氯化锌(0.5M)(0.350mL, 0.175mmol)并将RM在RT搅拌过夜。然后添加NaBH₃CN(12mg, 0.191mmol)并将RM在RT搅拌过夜。然后添加更多的在THF(0.5mL)中的2-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙醛(ILB-13, 38.7mg, 0.156mmol)并将RM在RT搅拌3天。将粗品通过反相色谱法(在Redisep® C18柱上, 用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN(2%至90%)洗脱)纯化, 通过PL-HCO₃

MP SPE筒过滤含有目标化合物的级分并冷冻干燥后,得到19mg标题化合物(纯度65%)。然后通过SFC使用方法XU(在Torus 2PIC柱(250×30mm, 130Å, 5μm)上,用22%至48%的甲醇洗脱)进一步纯化,得到呈白色粉末的标题化合物(3.4mg)。方法LCMS1:Rt=0.84min; [M+H]⁺=873.4。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.73(s, 1H), 10.31(s, 1H), 9.92(s, 1H), 8.83(s, 1H), 7.92(d, J=8.0Hz, 2H), 7.72(t, J=7.8Hz, 1H), 7.64(d, J=9.9Hz, 1H), 7.44-7.34(m, 4H), 7.24-7.18(m, 2H), 6.91-6.78(m, 3H), 6.75(d, J=8.4Hz, 1H), 5.28(s, 1H), 3.97(t, J=6.3Hz, 2H), 3.78-3.68(m, 3H), 3.55(m, 3H), 3.47(m, 3H), 2.82-2.58(m, 6H), 2.42(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.44(s, 6H)。

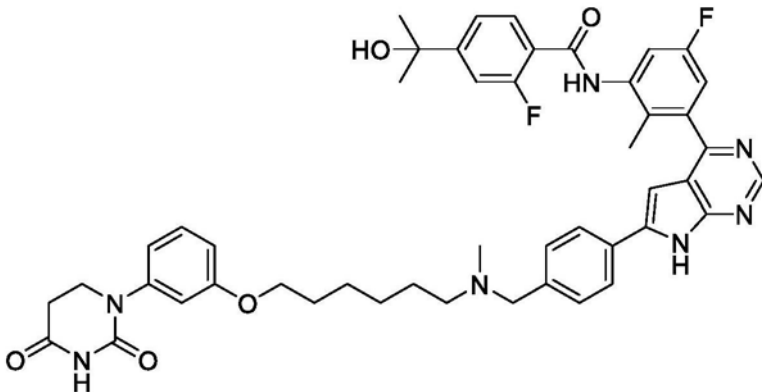
[2806] 化合物16:N-(3-(6-(4-(((6-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)己基)(甲基)氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

[2807]



[2808] 步骤1:N-(3-(6-(4-(((6-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)己基)(甲基)氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

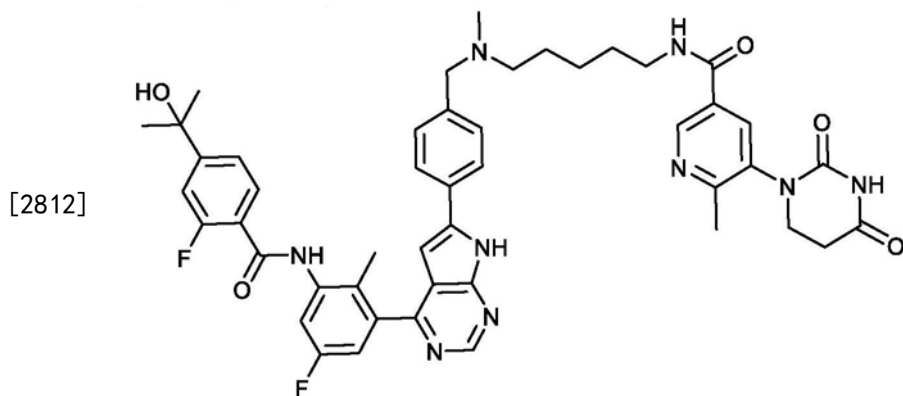
[2809]



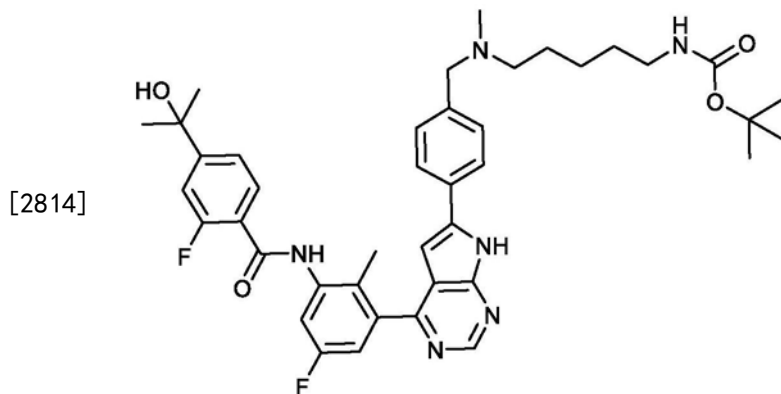
[2810] 在RT在氩气下向1-(3-((6-(甲基氨基)己基)氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ILB-54,85mg,0.239mmol)和2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(PCT/IB2019/052346中的中间体3,151mg,0.287mmol)的混合物中添加THF(0.5mL)、MeOH(0.5mL)和TEA(0.067mL,0.478mmol)。在RT搅拌混合物5min后,滴加氯化锌(0.5M)在THF中的溶液(0.717mL,0.358mmol)并在RT继续搅拌。在RT搅拌5.5h后,一次性添加NaBH₃CN(16.51mg,0.263mmol)并在RT继续搅拌过夜。部分蒸发溶剂,然后吸附在 Isolute[®]上,并通过反相色谱(在

Redisep[®] Rf Gold 50g HP C18柱上,用在AcOH水溶液(0.5%)中的ACN(2%至100%ACN)洗脱)纯化,冷冻干燥后得到呈乙酸盐的标题化合物(123mg)。方法LCMS1:Rt=0.85min; [M+H]⁺=830.5。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.74(s,1H),10.32(s,1H),9.92(s,1H),8.84(s,1H),7.93(d,J=7.8Hz,2H),7.72(t,J=7.9Hz,1H),7.65(d,J=10.1Hz,1H),7.47-7.33(m,4H),7.27-7.18(m,2H),6.92-6.80(m,3H),6.77(dd,J=8.3,2.2Hz,1H),5.28(s,1H),3.93(t,J=6.4Hz,2H),3.74(t,J=6.6Hz,2H),3.48(s,2H),2.66(t,J=6.6Hz,2H),2.33(m,2H),2.23-2.02(m,6H),1.77-1.62(m,2H),1.57-1.27(m,13H)。

[2811] 化合物17:5-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-N-(5-((4-(4-(5-氟-3-(2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苄基)(甲基氨基)戊基)-6-甲基烟酰胺



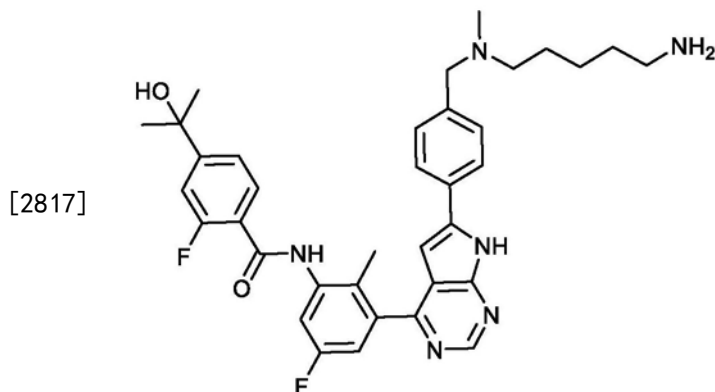
[2813] 步骤1:叔丁基(5-((4-(4-(5-氟-3-(2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苄基)(甲基氨基)戊基)氨基甲酸酯



[2815] 向2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苄基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(PCT/IB2019/052346中的中间体3,300mg,0.570mmol)和5-(甲基氨基)-N-Boc-戊胺(CAS[1311458-36-2],140mg,0.627mmol)在MeOH(12mL)中混合物中添加在THF中的0.5M ZnCl₂(1.253mL,0.627mmol)。将所得黄色混合物用N₂冲洗并在RT搅拌3h。然后,添加NaBH₃CN(41.5mg,0.627mmol),并在RT搅拌18h。添加更多的在MeOH(1mL)中的5-(甲基氨基)-N-Boc-戊胺(25mg,0.112mmol),然后添加更多的在THF中的0.5M ZnCl₂(228μL,0.114mmol)并且将RM在RT搅拌。6h后,添加更多的NaBH₃CN(37mg,0.559mmol)并将RM在RT搅拌过夜。然后,添加更多的NaBH₃CN(19mg,0.287mmol),并在RT搅拌6h。然后,添加更多的5-(甲基氨基)-N-Boc-戊胺(64mg,0.287mmol),然后添加更多的在THF中的0.5M

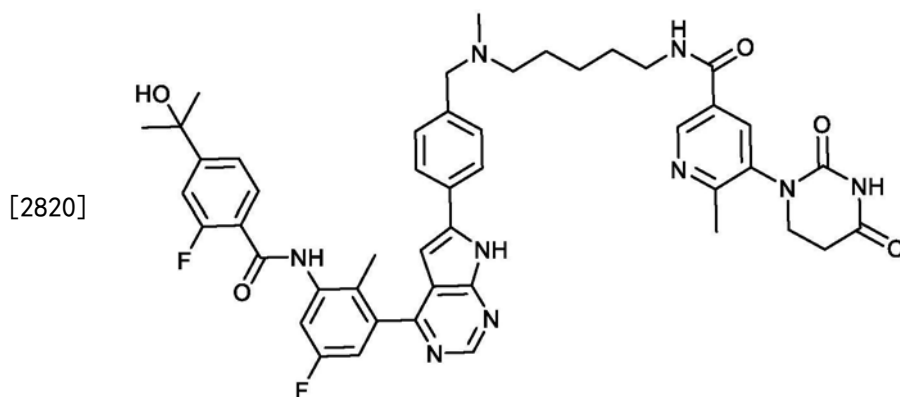
ZnCl₂ (570μL, 0.285mmol) 并且将RM在RT搅拌过夜。将RM浓缩至干燥并通过硅胶快速色谱法 (用在DCM中的10% - 70% (DCM/MeOH 80/20) 洗脱) 纯化, 得到呈黄色固体的标题化合物 (366mg)。方法LCMS1: Rt=0.92min; [M+H]⁺=727.5。

[2816] 步骤2: N- (3- (6- (4- ((5-氨基戊基) (甲基) 氨基) 甲基) 苯基) -7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基) -5-氟-2-甲基苯基) -2-氟-4- (2-羟基丙-2-基) 苯甲酰胺



[2818] 向叔丁基 (5- ((4- (4- (5-氟-3- (2-氟-4- (2-羟基丙-2-基) 苯甲酰胺基) -2-甲基苯基) -7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-6-基) 苄基) (甲基) 氨基) 戊基) 氨基甲酸酯 (366mg, 0.493mmol) 在二噁烷 (10mL) 中的黄色混合物中添加在二噁烷中的4M HCl (1.851mL, 7.40mmol)。然后将所得黄色混合物在RT搅拌2.5h, 将RM浓缩至干并在HV下干燥, 得到呈黄色固体HCl盐的标题化合物 (431mg)。方法LCMS1: Rt=0.66min; [M+H]⁺=627.4。

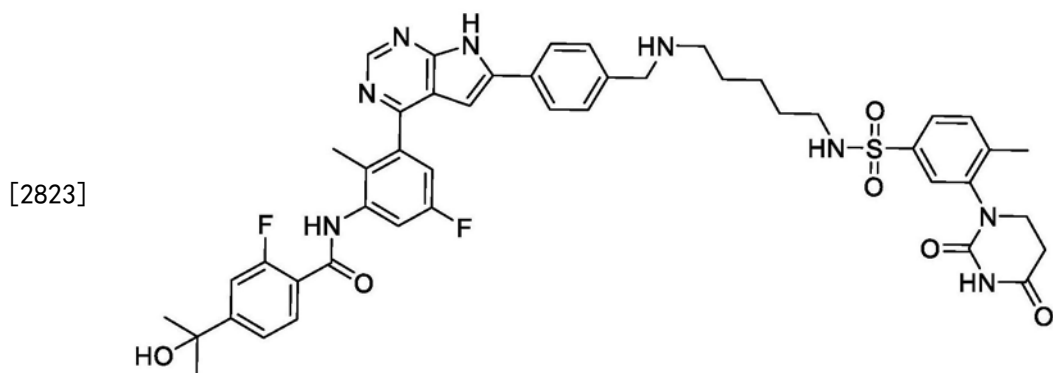
[2819] 步骤3: 5- (2,4-二氧化四氢嘧啶-1 (2H) -基) -N- (5- ((4- (4- (5-氟-3- (2-氟-4- (2-羟基丙-2-基) 苯甲酰胺基) -2-甲基苯基) -7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-6-基) 苄基) (甲基) 氨基) 戊基) -6-甲基烟酰胺



[2821] 向N- (3- (6- (4- ((5-氨基戊基) (甲基) 氨基) 甲基) 苯基) -7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基) -5-氟-2-甲基苯基) -2-氟-4- (2-羟基丙-2-基) 苯甲酰胺 (36mg, 0.049mmol)、5- (2,4-二氧化四氢嘧啶-1 (2H) -基) -6-甲基烟酸 (ILB-30, 19.54mg, 0.054mmol) 和HBTU (20.82mg, 0.054mmol) 在干DMF (1.2mL) 中用N₂冲洗的黄色溶液中添加DIPEA (68μL, 0.391mmol)。将所得RM在RT搅拌1h。将RM在冰箱中储存过夜, 然后用ACN稀释, 吸附在 **Isolute**[®] 上, 浓缩至干燥并在HV泵下干燥。将其通过反相色谱法 (在 **Redisep**[®] C18柱上, 用在TFA水溶液 (0.1%) 中的ACN (10% 至100%) 洗脱) 纯化, 通过PL-HCO₃ MP SPE筒过滤含有目标化合物的级分并冷冻干燥后, 得到非纯的白色固体。然后将固体通过SFC方法XU (柱:

Princeton PPU 250×30mm, 100Å, 5μm) 纯化, 用在MeOH中的30%-45%CO₂溶液洗脱, 得到呈白色固体的标题化合物(5mg)。方法LCMS1: Rt=0.75min; [M+H]⁺=858.4。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.32-1.40 (m, 2H) 1.47 (s, 6H) 1.49-1.63 (m, 4H) 1.97-2.35 (m, 6H) 2.43 (s, 3H) 2.45-2.49 (m, 2H) 2.71-2.75 (m, 1H) 2.79-2.84 (m, 1H) 3.22-3.28 (m, 2H) 3.51 (m, J=10.00Hz, 2H) 3.58-3.64 (m, 1H) 3.80-3.89 (m, 1H) 5.32 (s, 1H) 6.86 (br s, 1H) 7.26 (dd, J=8.74, 2.75Hz, 1H) 7.32-7.49 (m, 4H) 7.67 (br d, J=10.15Hz, 1H) 7.72-7.77 (m, 1H) 7.86-8.07 (m, 2H) 8.10 (d, J=1.83Hz, 1H) 8.64 (t, J=1.00Hz, 1H) 8.82-8.89 (m, 2H) 9.96 (s, 1H) 10.52 (s, 1H) 12.78 (br s, 1H)。

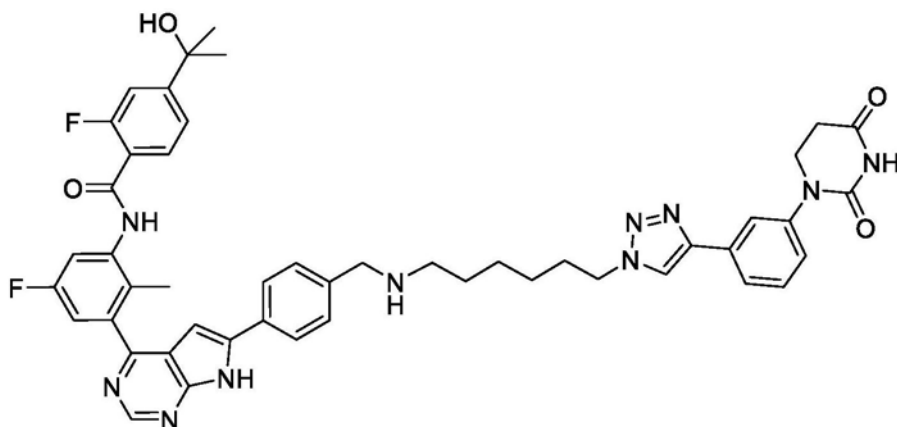
[2822] 化合物18: N-(3-(6-(4-(((5-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基苯基磺酰胺基)戊基)氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺



[2824] 将N-(5-氨基戊基)-3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-4-甲基苯磺酰胺TFA盐(ILB-53, 228mg, 0.392mmol)、TEA(0.150mL, 1.076mmol)和2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(PCT/IB2019/052346中的中间体3, 220mg, 0.418mmol)溶解在MeOH(3mL)中。添加在THF中的0.5M ZnCl₂溶液(1mL, 0.500mmol), 并将RM在RT搅拌过夜。添加NaBH₃CN(30mg, 0.477mmol)并将RM在RT搅拌过夜。将RM浓缩至干。将粗材料通过反相色谱法(在Redisep® C18柱上, 用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN(从2%到100%)洗脱)纯化。通过PL-HCO₃ MP SPE筒过滤含有纯目标化合物的级分并冷冻干燥, 得到粗材料。将所述材料通过SFC方法XU(在Princeton PPU柱(250×30mm, 100Å, 5μm)上, 用35%至52%的MeOH洗脱)进一步纯化, 得到标题化合物(36mg)。方法LCMS1: Rt=0.79min; [M+H]⁺=879.5。

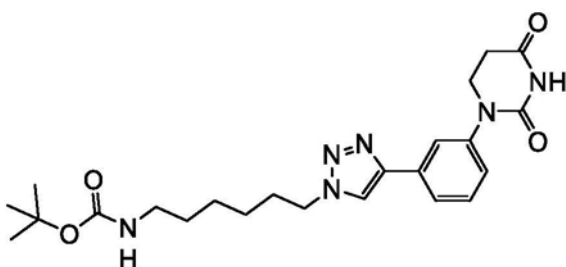
[2825] 化合物19: N-(3-(6-(4-(((6-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)己基)氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

[2826]



[2827] 步骤1:叔丁基(6-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)己基)氨基甲酸酯

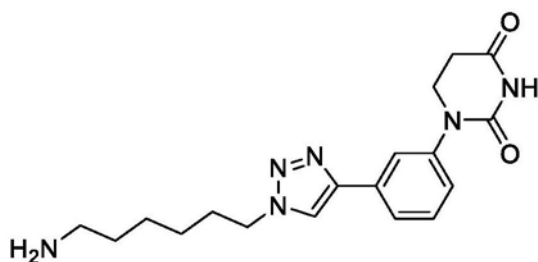
[2828]



[2829] 向1-(3-乙炔基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ILB-33,0.19g,0.579mmol)和叔丁基(6-叠氮基己基)氨基甲酸酯(CAS[129392-87-6],0.154g,0.637mmol)在THF(4mL)和水(2mL)中的悬浮液中添加L-抗坏血酸钠(0.3M,0.965mL,0.289mmol),然后添加硫酸铜(II)五水合物(1M,0.058mL,0.058mmol)。将反应混合物在RT搅拌3天。将反应混合物用EtOAc稀释,并且将有机相用NH₄OH水溶液和盐水洗涤。将有机相用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩至干,得到呈油状物的标题化合物(0.18g)。方法LCMS1:Rt=0.89min;[M+H]⁺=457.3。

[2830] 步骤2:1-(3-(1-(6-氨基己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

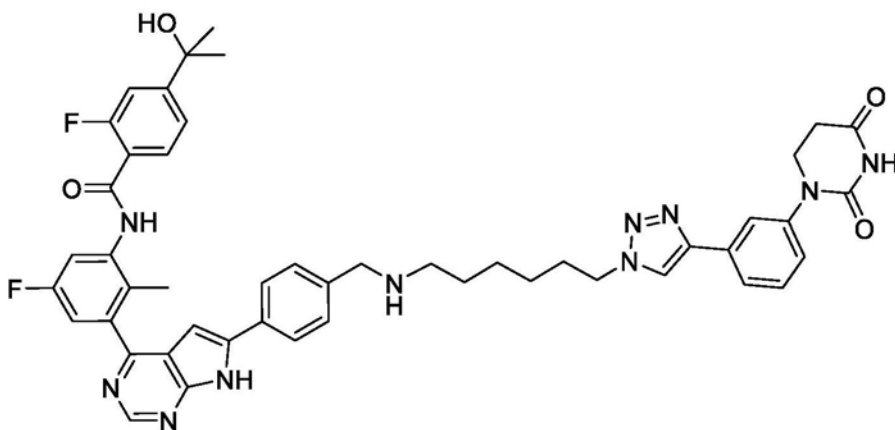
[2831]



[2832] 向叔丁基(6-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)己基)氨基甲酸酯(0.18g,0.359mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(0.829mL,10.76mmol)。将反应混合物在RT搅拌45分钟。将反应混合物浓缩至干燥。将粗混合物通过反相制备型HPLC纯化,得到呈TFA盐的标题化合物(0.04g)。方法LCMS1:Rt=0.46min;[M+H]⁺=357.3。

[2833] 步骤3:N-(3-(6-(4-(((6-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)己基)氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

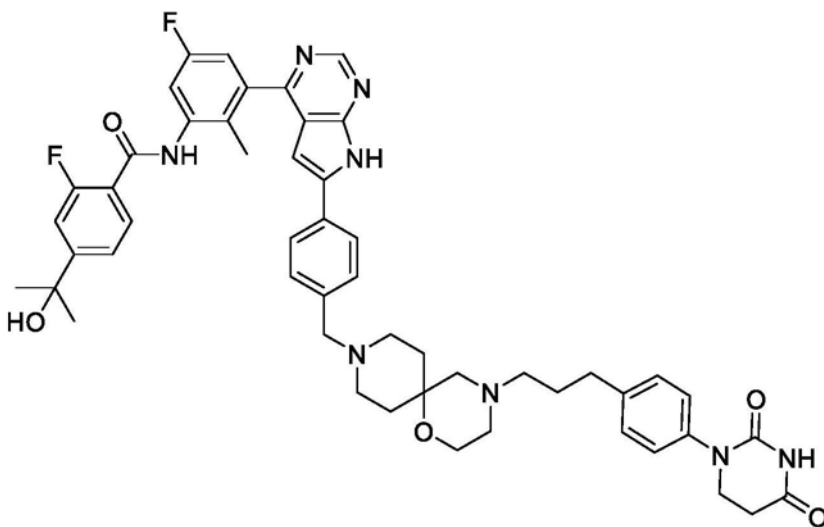
[2834]



[2835] 向1-(3-(1-(6-氨基己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.041g,0.088mmol)、2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(PCT/IB2019/052346中的中间体3,0.06g,0.114mmol)在MeOH(2mL)和THF(1mL,比率:1.000)中的混合物中添加AcOH(0.015mL,0.263mmol)。将反应混合物在室温下搅拌7h。添加NaBH₃CN(0.017g,0.263mmol)并将反应混合物在RT搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干燥。将残余物溶解在MeOH/TFA中并通过反相制备型HPLC(方法XN)纯化,得到呈固体TFA盐的标题化合物。方法LCMS1:Rt=0.82min;[M+H]⁺=867.6。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ12.88(s,1H),10.44(s,1H),9.99(d,J=2.4Hz,1H),8.90(s,1H),8.70(s,2H),8.63(s,1H),8.08(d,J=8.2Hz,2H),7.82(t,J=1.9Hz,1H),7.72(dt,J=24.5,7.1Hz,3H),7.58(d,J=8.2Hz,2H),7.53-7.36(m,2H),7.34-7.22(m,1H),6.97(d,J=2.1Hz,1H),5.33(br s,1H),4.42(t,J=6.9Hz,2H),3.85(t,J=6.7Hz,2H),2.94(d,J=14.3Hz,2H),2.74(t,J=6.6Hz,2H),2.54-2.49(m,2H),2.18(s,3H),1.88(t,J=7.4Hz,2H),1.61(s,2H),1.46(s,6H),1.40-1.20(m,4H)。

[2836] 化合物20:N-(3-(6-(4-((4-(3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

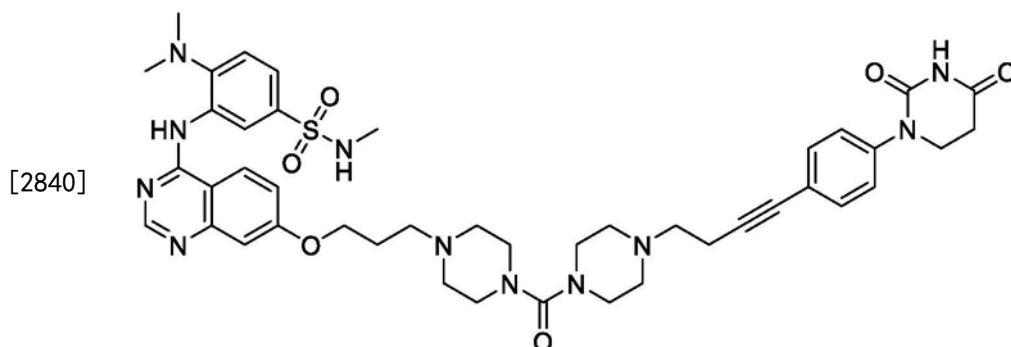
[2837]



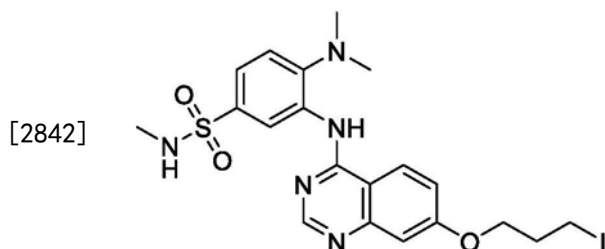
[2838] 向2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(PCT/IB2019/052346中的中间体3,135mg,0.26mmol)、

1-(4-(3-(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一-4-基)丙基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (ILB-47, 90mg, 0.23mmol) 在DMSO (3mL) 中的混合物中添加在THF中的ZnCl₂ (1M, 0.35mL, 0.35mmol)。将RM在25℃搅拌1h, 然后添加NaBH₃CN (147mg, 2.33mmol) 和MeOH (1mL)。将混合物在40℃搅拌6h。将混合物在真空中浓缩。向残余物中添加水 (10mL)。沉淀出淡黄色固体。将固体过滤, 溶解在DCM/MeOH (1:1) 中并添加硅胶 (100-200目)。将混合物真空浓缩并通过色谱法 (在12g二氧化硅 **Biotage**[®] 柱上, 用在DCM (5%-10%) 中的甲醇氨溶液 (1N) 以20mL/min洗脱) 纯化, 得到粗产物。将产物通过制备型TLC (二氧化硅, MeOH中的氨 (0.7N) /DCM 1:8) 进一步纯化, 得到白色固体 (40mg)。将粗产物通过快速色谱法 (在C18柱上, 用在NH₄HCO₃水溶液 (10mM) 中的MeOH (10%-80%) 洗脱) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (31mg)。方法G: Rt=1.89min; [M+H]⁺=897.4。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.76 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.73 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.66 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.46-7.33 (m, 4H), 7.26-7.16 (m, 5H), 6.83 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.75 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.69 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.58 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 4H), 2.24-2.10 (m, 7H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.45 (s, 6H)。

[2839] 化合物21: 4-(二甲基氨基)-3-((7-(3-(4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-基)丙氧基)喹唑啉-4-基)氨基)-N-甲基苯并磺酰胺

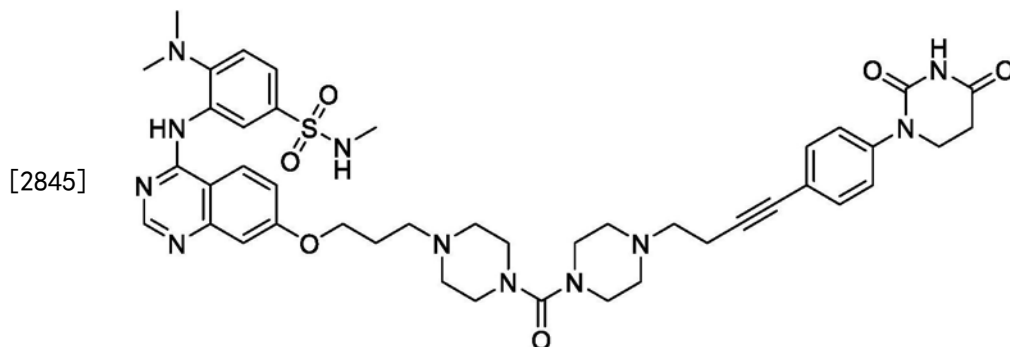


[2841] 步骤1: 4-(二甲基氨基)-3-((7-(3-碘丙氧基)喹唑啉-4-基)氨基)-N-甲基苯磺酰胺



[2843] 将3-((7-(3-氯丙氧基)喹唑啉-4-基)氨基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基苯磺酰胺 (中间体CC, 1.00g, 2.222mmol) 和NaI (0.666g, 4.44mmol) 悬浮在丙酮 (20mL) 中并回流72小时。加热后, 将反应物完全溶解。将反应混合物冷却至RT并浓缩。将所得固体悬浮在丙酮 (5mL) 中并过滤, 收集固体, 得到呈黄色固体的标题化合物 (1.20g)。方法XV: Rt=1.04min; [M+H]⁺=542.9。

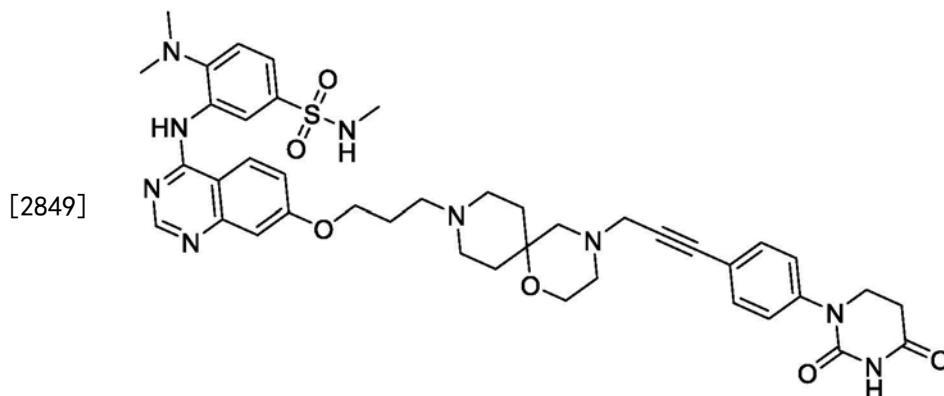
[2844] 步骤2:4-(二甲基氨基)-3-((7-(3-(4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-基)丙氧基)喹唑啉-4-基)氨基)-N-甲基苯并磺酰胺



[2846] 向1-(4-(4-(4-(哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ILB-41,5mg,0.011mmol)和4-(二甲基氨基)-3-((7-(3-碘丙氧基)喹唑啉-4-基)氨基)-N-甲基苯磺酰胺(6.79mg,0.013mmol)在DMA(114μL)中的悬浮液中添加DIPEA(11.95μL,0.068mmol)。将所得溶液在70℃搅拌18h。然后将反应混合物冷却至RT,用ACN和DMSO稀释并通过制备型HPLC(XBridge 30x50mm 25-50%MeCN/H₂O(5mM NH₄OH))纯化,得到呈白色粉末的标题化合物(2.0mg)

[2847] 方法XR:R_t=2.00min; [M+H]⁺=853.5。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.41(s,1H), 9.42(s,1H), 8.43(s,1H), 8.36(d,J=8.9Hz,1H), 7.91(d,J=2.4Hz,1H), 7.54(d,J=6.7Hz,1H), 7.39(d,J=8.4Hz,2H), 7.36-7.14(m,6H), 4.19(s,2H), 3.79(t,J=6.5Hz,2H), 3.15(s,6H), 2.76(s,6H), 2.70(s,1H), 2.59(s,4H), 2.42(d,J=5.1Hz,4H), 2.39(s,4H), 2.11-2.03(m,4H), 1.95(s,2H), 1.24(s,4H)。

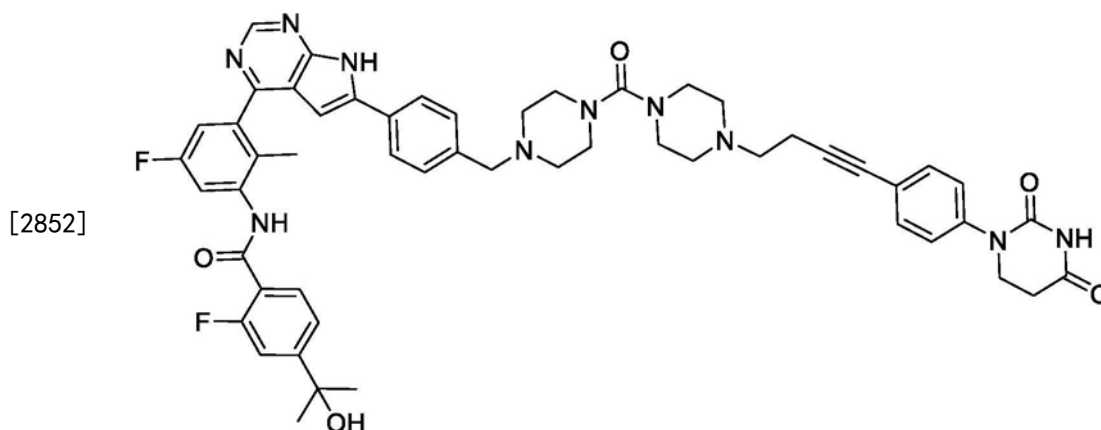
[2848] 化合物22:4-(二甲基氨基)-3-((7-(3-(4-(3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)丙-2-炔-1-基)-1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一-9-基)丙氧基)喹唑啉-4-基)氨基)-N-甲基苯并磺酰胺



[2850] 向3-((7-(3-氯丙氧基)喹唑啉-4-基)氨基)-4-(二甲基氨基)-N-甲基苯磺酰胺(中间体CC,34.4mg,0.076mmol)和1-(4-(3-(1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一-4-基)丙-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ILB-40,32mg,0.076mmol)在DMA(764μL)中的悬浮液中添加碘化钾(25.4mg,0.153mmol)和DIPEA(50.6μL,0.290mmol)。将所得溶液在80℃搅拌72h。将RM用ACN和DMSO稀释并通过制备型HPLC(XBridge30×50mm 10-30%MeCN/H₂O(0.1%甲酸)以及进一步通过制备型HPLC(XBridge 30×50mm 25-50%MeCN/H₂O(5mM

NH_4OH) 进行纯化,得到呈白色粉末的标题化合物(15mg)。方法XR: $R_t=2.19\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+=796.4$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.27 (q, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.14 (m, 3H), 4.18 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.80 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.65 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.30-3.27 (m, 3H), 2.76 (s, 6H), 2.70 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.42 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 6H), 2.37 (s, 2H), 2.09 (s, 2H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.57 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 2H)。

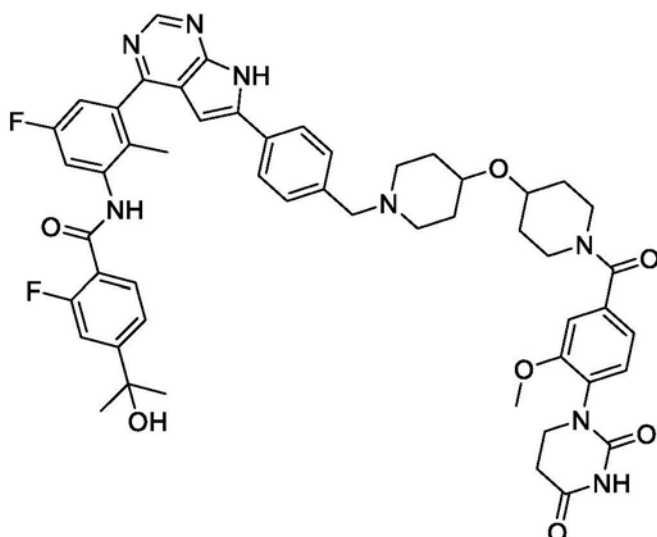
[2851] 化合物23:N-(3-(6-(4-((4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)丁-3-炔-1-基)哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺



[2853] 在 12°C 将1-(4-(4-(4-(哌嗪-1-羰基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ILB-41,420mg,0.63mmol)和DIPEA(215mg,1.66mmol)在MeOH(8mL)和DMSO(3mL)中的溶液搅拌5min。在 12°C 添加2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(PCT/IB2019/052346中的中间体3,216mg,0.41mmol)在DMSO(5mL)和 ZnCl_2 (0.5mL,在THF中1N)中的溶液。将混合物在 22°C 搅拌2h,然后添加 NaBH_3CN (40mg,0.636mmol)。将RM在 22°C 搅拌2h,然后添加 NaBH_3CN (22mg,0.35mmol)。将RM在 22°C 搅拌18h。将RM(与试验反应的RM合并)在真空下浓缩得到DMSO溶液,将其通过反相色谱法(用在 NH_4HCO_3 水溶液(10mM)中的ACN洗脱)纯化,得到粗产物。通过反相柱色谱法(用在TFA水溶液(0.01%)中的ACN洗脱)和使用方法PB的制备型HPLC(在 NH_4HCO_3 水溶液(10mM)中的ACN)进一步纯化得到呈白色固体的标题产物(36mg)。方法H: $R_t=1.893\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+=949$ 。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.79 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.73 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.36 (m, 6H), 7.30 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.24 (dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.79 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.14 (s, 8H), 2.69 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.58 (s, 4H), 2.45-2.33 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 1.45 (s, 6H)。

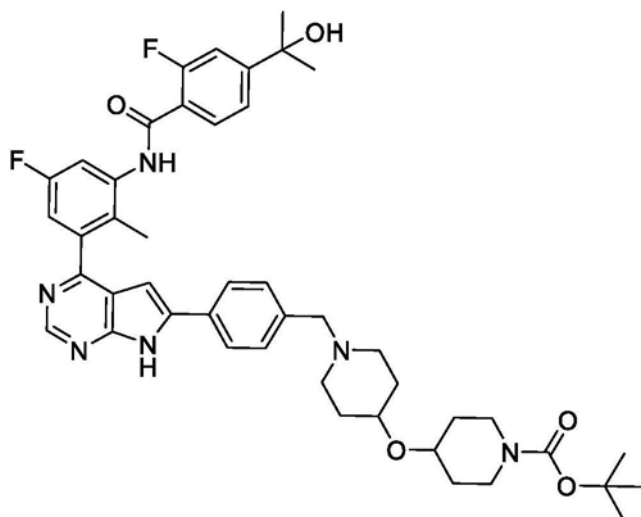
[2854] 化合物24:N-(3-(6-(4-((4-((1-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3-甲氧基苯甲酰基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

[2855]



[2856] 步骤1:叔丁基4-((1-(4-(4-(5-氟-3-(2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苄基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯

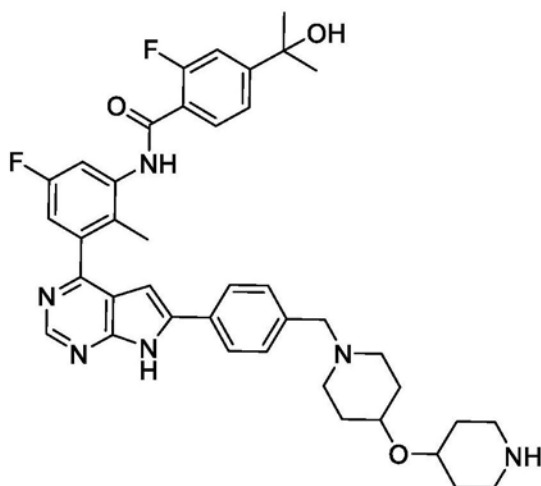
[2857]



[2858] 将叔丁基4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-甲酸酯(CAS号[845305-83-1], 106.5mg, 0.374mmol)和2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(PCT/IB2019/052346中的中间体3, 190mg, 0.361mmol)溶解在MeOH(3mL)中。添加在THF中的0.5M ZnCl_2 溶液(0.750mL, 0.375mmol)并将所得溶液在RT搅拌过夜。添加 NaBH_3CN (24mg, 0.382mmol)并将RM在RT搅拌过夜。将RM浓缩至干并且将粗材料通过硅胶色谱法(用在DCM中的MeOH(0%至50%)洗脱)纯化,得到标题化合物(285mg)。方法LCMS1: $R_t=0.98\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+=795.5$ 。

[2859] 步骤2:2-氟-N-(5-氟-2-甲基-3-(6-(4-((4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

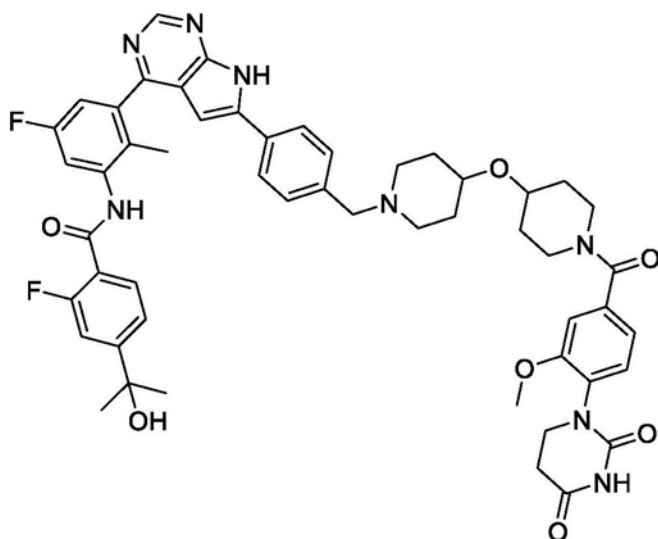
[2860]



[2861] 将叔丁基4-((1-(4-(4-(5-氟-3-(2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苄基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯(269mg, 0.332mmol)用在二噁烷中的4M HCl(1.5mL, 6.00mmol)处理。添加MeOH(2mL)并将RM在RT搅拌90min。将RM浓缩至干,得到呈黄色固体的标题化合物的HCl盐(304mg)。方法LCMS1:Rt=0.66min; $[M+H]^+=695.5$ 。

[2862] 步骤3:N-(3-(6-(4-((4-((1-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3-甲氧基苯甲酰基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

[2863]

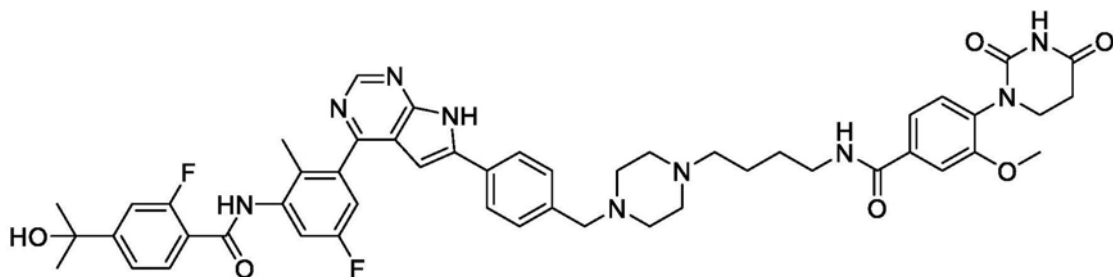


[2864] 将4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3-甲氧基苯甲酸(ILB-81, 32mg, 0.105mmol)溶解在DMF(0.5mL)中,向其中添加NMM(0.025mL, 0.227mmol)随后添加HATU(44mg, 0.116mmol)。滴加2-氟-N-(5-氟-2-甲基-3-(6-(4-((4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺HCl盐(90mg, 0.100mmol)和NMM(0.025mL, 0.227mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液。将RM在RT搅拌90min。将粗RM通过反相色谱法(在RediSep® C18柱上,用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN(从5%到100%)洗脱)纯化。通过PL-HCO₃ MP SPE筒过滤含有纯目标化合物的级分并冷冻干燥,得到标题化合物(62mg)。方法LCMS5:Rt=3.72min; $[M+H]^+=941.4$ 。¹H NMR(400MHz,

DMSO- d_6) δ 12.73 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.92 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 4H), 7.28 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.95 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.58 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.53-3.39 (m, 3H), 2.66 (m, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (m, 4H), 1.90-1.68 (m, 4H), 1.51-1.33 (m, 10H)。

[2865] 化合物25: N-(3-(6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3-甲氧基苯甲酰胺基)丁基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

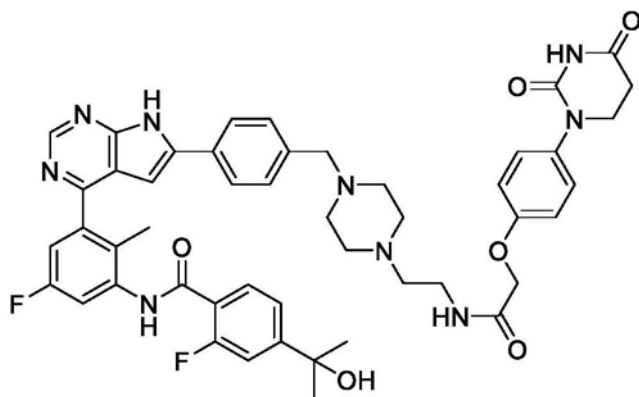
[2866]



[2867] 在RT,在10mL圆底烧瓶中,将4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3-甲氧基-N-(4-(哌嗪-1-基)丁基)苯甲酰胺(中间体FF,103mg,0.205mmol)、TEA(0.050mL,0.359mmol)和2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(PCT/IB2019/052346中的中间体3,110mg,0.205mmol)溶解在MeOH(2mL)中。添加在THF(0.5mL,0.250mmol)中的0.5M $ZnCl_2$,并将RM在RT搅拌过夜。然后添加 $NaBH_3CN$ (15mg,0.239mmol)并将RM在RT搅拌过夜。将所述反应蒸发。将粗产物加载到Redisep® C18柱上并从(水+0.1%TFA)/ACN 98:2至1:9洗脱。收集所期望级分并通过PL-HCO₃ MP SPE筒过滤和冻干。通过SFC(250x30Reprosil PEI100A 5 μ m,10min内33%至50%)方法XU进一步纯化,得到呈白色粉末的标题化合物(88mg)。方法LCMS6:Rt=0.78min; $[M+H]^+=915$ 。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 12.75 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.93 (m, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.48 (m, 9H), 6.82 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.84 (m, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.26 (m, 5H), 2.67 (m, 2H), 2.47-2.13 (m, 13H), 1.45 (m, 10H)。

[2868] 化合物26: N-(3-(6-(4-((4-(2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酰胺基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

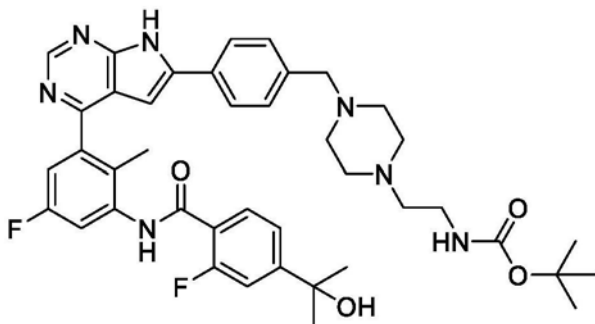
[2869]



[2870] 步骤1:叔丁基(2-(4-(4-(4-(5-氟-3-(2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺基)-2-

甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苄基)哌嗪-1-基)乙基)氨基甲酸酯

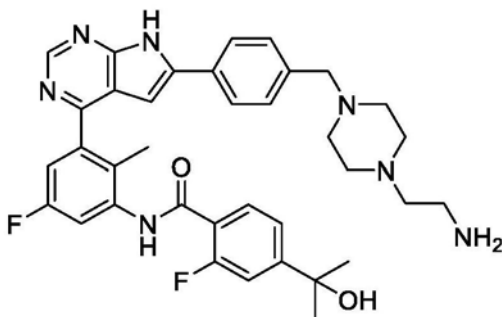
[2871]



[2872] 将1-2-N-Boc-(2-氨基乙基)哌嗪(103mg,0.450mmol)、TEA(0.100mL,0.717mmol)和2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(PCT/IB2019/052346中的中间体3,220mg,0.409mmol)溶解在MeOH(4mL)中。添加在THF中的0.5M $ZnCl_2$ 溶液(1mL,0.500mmol)并将所得的RM在RT搅拌过夜。添加 $NaBH_3CN$ (30mg,0.477mmol)并将RM在RT搅拌过夜。将RM浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱法(用在DCM中的MeOH(0%至50%))洗脱)纯化,得到标题化合物(363mg)。方法LCMS1: $R_t=0.89min$; $[M+H]^+=740.6$ 。

[2873] 步骤2:N-(3-(6-(4-((4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

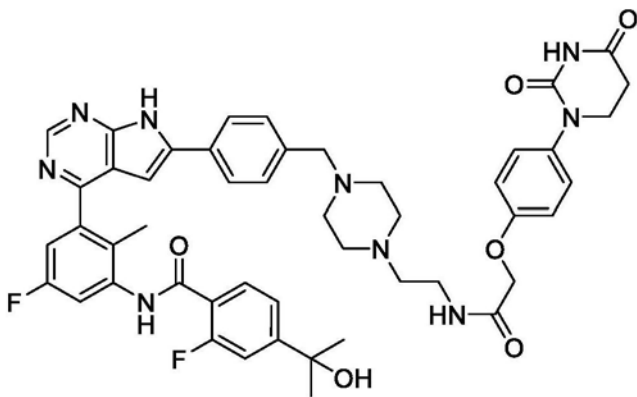
[2874]



[2875] 向叔丁基(2-(4-(4-(4-(5-氟-3-(2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苄基)哌嗪-1-基)乙基)氨基甲酸酯(353mg,0.382mmol)添加在二噁烷中的4M HCl溶液(2mL,8.00mmol)和MeOH(2mL)。将RM在RT搅拌2h并浓缩至干,得到呈黄色固体的标题化合物的HCl盐(358mg)。方法LCMS1: $R_t=0.65min$; $[M+H]^+=640.4$ 。

[2876] 步骤3:N-(3-(6-(4-((4-(2-(2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酰胺基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

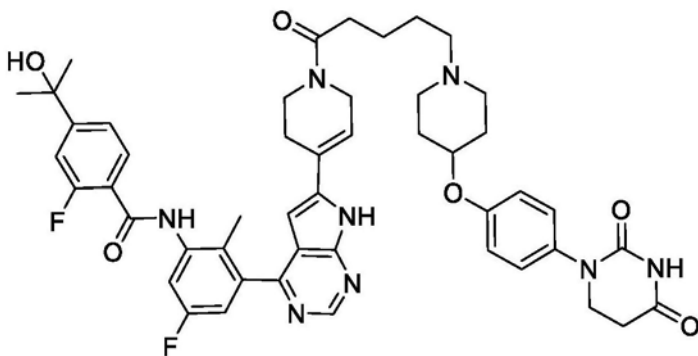
[2877]



[2878] 向2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙酸(ILB-14, 33mg, 0.124mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液中添加NMM(0.025mL, 0.227mmol), 然后是HATU(47mg, 0.124mmol)。将N-(3-(6-(4-((4-(2-氨基乙基)嘧啶-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺HCl盐(100mg, 0.112mmol)和NMM(0.025mL, 0.227mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液滴加到混合物中。将RM在RT搅拌90min。将粗RM通过反相色谱法(在RediSep® C18柱上, 用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN(从2%到100%)洗脱)纯化。通过PL-HCO₃ MP SPE筒过滤含有纯目标化合物的级分并冷冻干燥, 得到标题化合物(70mg)。方法LCMS5: Rt=3.68min; [M+H]⁺=886.5。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.79(s, 1H), 10.33(s, 1H), 9.97(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.01-7.86(m, 3H), 7.75(m, 1H), 7.67(m, 1H), 7.49-7.34(m, 4H), 7.27-7.18(m, 3H), 6.98(d, J=8.5Hz, 2H), 6.86(s, 1H), 5.32(s, 1H), 4.49(s, 2H), 3.73(t, J=6.7Hz, 2H), 3.60-3.42(m, 2H), 3.31-2.81(m, 8H), 2.70(m, 2H), 2.46-2.25(m, 4H), 2.19(s, 3H), 1.47(s, 6H)。

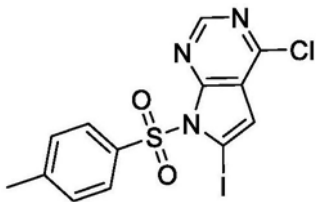
[2879] 化合物27: N-(3-(6-(1-(5-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)嘧啶-1-基)戊酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

[2880]



[2881] 步骤1: 4-氯-6-碘-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

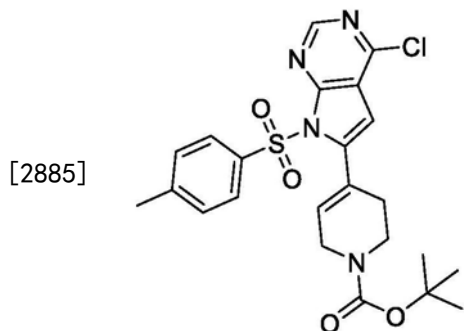
[2882]



[2883] 在RT, 将4-氯-6-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(CAS[876343-10-1], 11g, 37.4mmol)

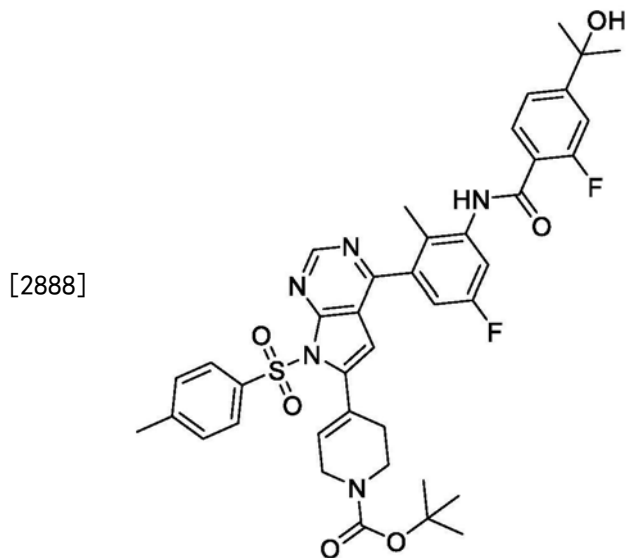
悬浮在DMF (40mL) 中,得到白色悬浮液。在0℃,分批添加矿物油中的60%NaH (1.795g, 44.9mmol),得到棕色溶液。15min后,分批添加p-甲苯磺酰氯 (7.2g, 37.4mmol),并将所得红棕色RM在RT搅拌4h。将RM倒在冰和水上,然后搅拌过夜。过滤悬浮液,将固体用Et₂O/H₂O/ACN的混合物洗涤几次,得到呈米黄色固体的标题化合物 (14.56g)。方法LCMS1:Rt=1.23min; [M+H]⁺=434.0。

[2884] 步骤2:叔丁基4-(4-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯



[2886] 向4-氯-6-碘-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (9.5g, 21.47mmol) 和3,6-二氢-2H-吡啶-1-N-Boc-4-硼酸频哪醇酯 (CAS号[286961-14-6], 8g, 25.4mmol) 在iPrOH (120mL) 中的溶液中添加水性2M Na₂CO₃ (43mL, 86mmol)。将混合物用氩气脱气,然后添加PdCl₂(PPh₃)₂ (1.5g, 2.116mmol) 并将RM在75℃加热2h。将RM冷却至RT,经Celite®助滤剂过滤并用EtOAc洗涤。将所得滤液用水稀释并萃取。将有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥并蒸发。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (用在CHX中的0-45%EtOAc洗脱) 纯化,得到橙色残余物。将残余物在Et₂O中研磨并过滤,得到呈米黄色粉末的标题化合物 (6.832g)。方法LCMS1:Rt=1.38min; [M+H]⁺=489.2。

[2887] 步骤3:叔丁基4-(4-(5-氟-3-(2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯

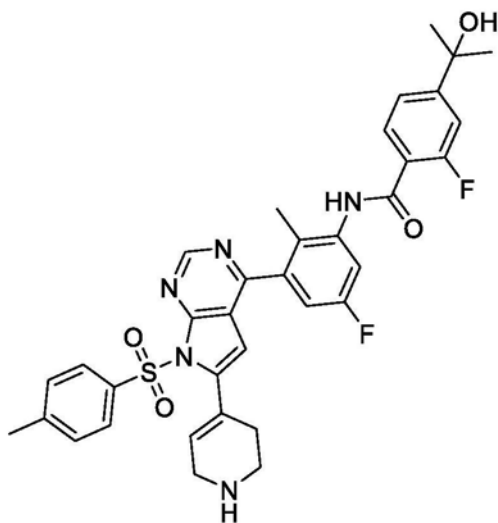


[2889] 向叔丁基4-(4-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯 (7.915g, 15.145mmol) 和2-氟-N-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺 (PCT/IB2019/052346中的中间体2, 7.998g, 18.174mmol) 在DME (150mL) 中的溶液中添加水性1M Na_2CO_3 (45.4mL, 45.4mmol)。将混合物用氩气脱气, 添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1.074g, 1.5145mmol) 并将RM在100℃加热1h。将RM冷却至RT, 经 **Celite**[®] 助滤剂过滤并用EtOAc洗涤。将滤液用水稀释并萃取。将有机层用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥并蒸发。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (用在CHX中的0-65% EtOAc洗脱) 纯化, 得到呈橙色泡沫状物的标题化合物 (13.52g)。方法LCMS1: $R_t = 1.36\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 758.4$ 。

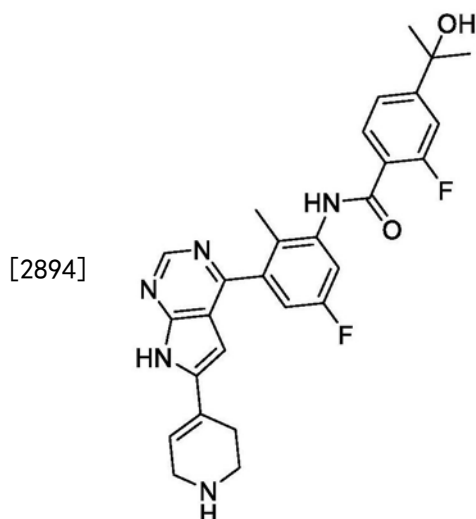
[2890] 步骤4: 2-氟-N-(5-氟-2-甲基-3-(6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-7-甲磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

[2891]



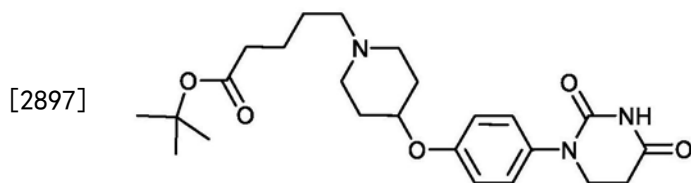
[2892] 向叔丁基4-(4-(5-氟-3-(2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7-甲磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯 (13.52g, 14.99mmol) 在二噁烷 (50mL) 中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl (25mL, 100mmol)。将橙色溶液在RT搅拌过夜, 然后将RM蒸发至干。将所得残余物在EtOH中稀释, 添加几mL冷的MTBE, 研磨后, 过滤混合物。将粗产物通过反相色谱法 (在 **Redisep**[®] C18柱上, 用在TFA水溶液 (0.1%) 中的ACN (从10%到100%) 洗脱) 纯化。蒸发级分, 然后在 NaHCO_3 饱和水溶液和DCM之间分配。萃取后, 将溶液蒸发并在HV下干燥, 得到呈白色固体的标题化合物 (7.8g)。方法LCMS1: $R_t = 0.88\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 658.3$ 。

[2893] 步骤5: 2-氟-N-(5-氟-2-甲基-3-(6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺



[2895] 向2-氟-N-(5-氟-2-甲基-3-(6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(1.29g, 1.961mmol)在THF(19.5mL)中的橙色溶液中添加水性32%NaOH(363μL, 3.92mmol)并且将RM在RT搅拌。在RT下3晚后,将RM浓缩至干,得到橙色树脂。将树脂用ACN和水稀释,然后小心添加TFA(302μL, 3.92mmol)。将所得溶液吸附在 **Isolute**[®]上,浓缩至干,在HV下干燥,并通过反相色谱法(在 **Redisep**[®]C18柱上,用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN洗脱)纯化,冷冻干燥后得到呈黄色固体TFA盐的标题化合物(830mg)。方法LCMS1:Rt=0.67min; [M+H]⁺=504.3。

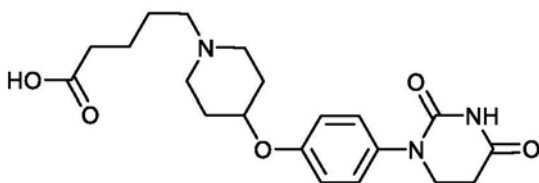
[2896] 步骤6:叔丁基5-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)哌啶-1-基)戊酸酯



[2898] 向1-(4-(哌啶-4-基氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ILB-36, 123mg, 0.305mmol)、叔丁基5-氧代戊酸酯(CAS[192123-41-4], 60.8mg, 0.335mmol)和TEA(42μL, 0.305mmol)在MeOH(6mL)中的无色溶液中添加在THF中的0.5M ZnCl₂溶液(671μL, 0.335mmol)。将所得混合物用N₂冲洗并在RT搅拌。在RT 3h后,添加NaBH₃CN(21.1mg, 0.335mmol)并将RM在RT搅拌18h。然后添加更多的在MeOH(0.2mL)中叔丁基5-氧代戊酸酯(17mg, 0.094mmol),接着添加更多的在THF中的0.5M ZnCl₂(183μL, 0.091mmol),将得到的RM在RT搅拌2h,然后添加更多的NaBH₃CN(14mg, 0.222mmol)。然后将所得RM在RT搅拌过夜,用ACN稀释并浓缩至干,得到无色树脂。将粗产物用DCM/MeOH/ACN的混合物稀释,吸附在 **Isolute**[®]上,浓缩至干并通过硅胶快速色谱法(用在DCM中的5%-80% (DCM/iPrOH80/20)洗脱)纯化,得到呈无色树脂的标题化合物(118mg)。方法LCMS1:Rt=0.68min; [M+H]⁺=446.4。

[2899] 步骤7:5-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)哌啶-1-基)戊酸

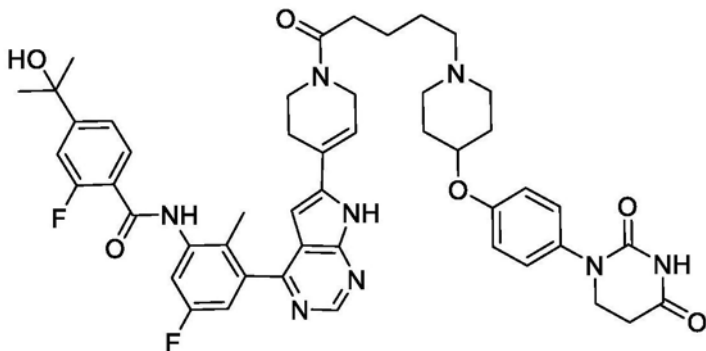
[2900]



[2901] 向叔丁基5-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)哌啶-1-基)戊酸酯(117mg, 0.197mmol)在DCM(2.8mL)中的无色溶液中添加TFA(455μL, 5.91mmol)。将所得溶液在RT搅拌1h。将RM用DCM稀释, 浓缩至干, 然后与DCM(1x)共蒸发, 并在HV泵下干燥, 得到无色树脂。将树脂冷冻干燥, 得到灰白色固体。将固体溶解在ACN中, 吸附在 **Isolute**[®] 上, 浓缩至干, 并通过反相色谱法(在 **Redisep**[®] C18柱上, 用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN(从2%到100%)洗脱)纯化, 得到呈白色固体TFA盐的标题化合物(62mg)。方法LCMS1: Rt=0.42min; [M+H]⁺=390.3。

[2902] 步骤8: N-(3-(6-(1-(5-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)哌啶-1-基)戊酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

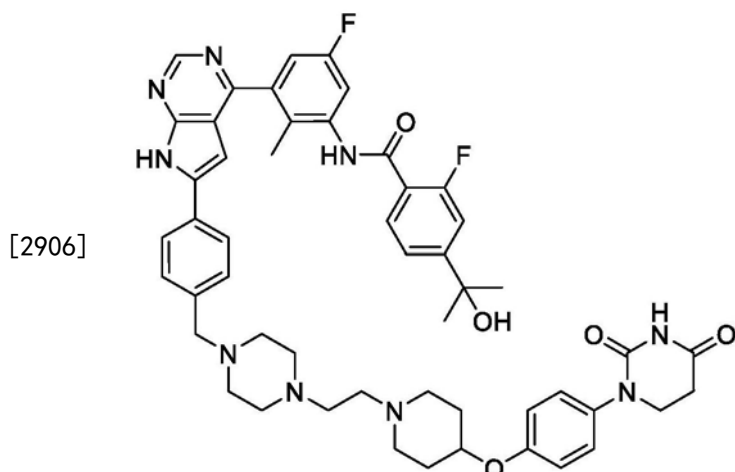
[2903]



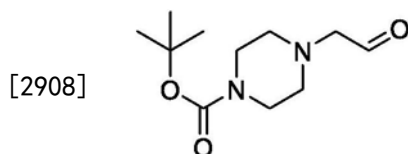
[2904] 向2-氟-N-(5-氟-2-甲基-3-(6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(45mg, 0.062mmol)、5-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)哌啶-1-基)戊酸(34.1mg, 0.068mmol)和HBTU(26.2mg, 0.068mmol)在干DMF(1.2mL)中用N₂冲洗的黄色溶液中添加DIPEA(75μL, 0.431mmol)。将所得RM在RT下搅拌1h, 用ACN稀释, 吸附在 **Isolute**[®] 上, 浓缩至干, 然后在HV下干燥并通过反相色谱法(在 **Redisep**[®] C18柱上, 用在TFA的水性溶液(0.1%)中的ACN(从10%至100%)洗脱)纯化, 以在通过PL-HCO₃MP SPE筒过滤包含纯目标化合物的级分并冷冻干燥后, 提供呈白色固体的标题化合物(38mg)。方法LCMS1: Rt=0.77min; [M+H]⁺=875.6。方法LCMS5: Rt=3.64min; [M+H]⁺=875.6。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.44(s, 8H) 1.48-1.62(m, 4H) 1.89(br d, J=10.64Hz, 2H) 2.10-2.18(m, 5H) 2.27(br t, J=6.72Hz, 2H) 2.33-2.41(m, 2H) 2.45(br s, 1H) 2.55(br s, 1H) 2.62-2.69(m, 4H) 3.60-3.71(m, 4H) 4.15(br s, 1H) 4.22(br s, 1H) 4.30(br s, 1H) 5.27(s, 1H) 6.33(d, J=3.91Hz, 1H) 6.59(br s, 1H) 6.90(br dd, J=8.74, 4.22Hz, 2H) 7.17(br d, J=7.82Hz, 3H) 7.37-7.43(m, 2H) 7.61(br d, J=10.15Hz, 1H) 7.71(t, J=7.89Hz, 1H) 8.81(s, 1H) 9.91(br s, 1H) 10.26(s, 1H) 12.43(br s, 1H)。

[2905] 化合物28: N-(3-(6-(4-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)

哌啶-1-基) 乙基) 哌嗪-1-基) 甲基) 苯基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) -5-氟-2-甲基苯基) -2-氟-4-(2-羟基丙-2-基) 苯甲酰胺

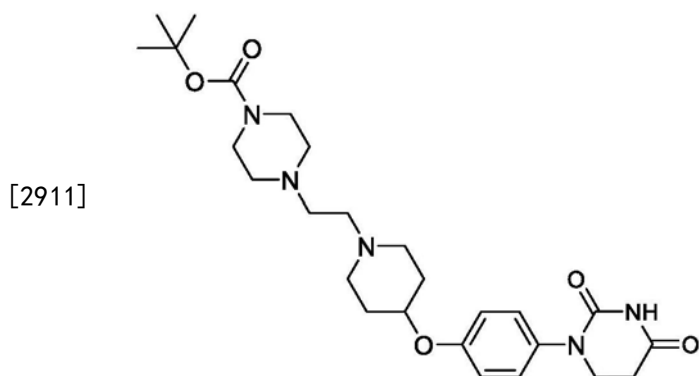


[2907] 步骤1:叔丁基4-(2-氧代乙基)哌嗪-1-甲酸酯



[2909] 向草酰氯 (380 μ L, 4.25mmol) 在无水DCM (10mL) 中冷却至 -78 $^{\circ}$ C 的搅拌溶液中添加 DMSO (538 μ L, 7.58mmol)。将RM搅拌30min, 然后添加在DCM (10mL) 中的1-Boc-4-(2-羟基乙基) 哌嗪 (CAS号 [77279-24-4]) (500mg, 2.106mmol)。将RM在相同温度下搅拌30min, 然后添加TEA (2.4mL, 17.22mmol)。然后将RM搅拌1.5h, 同时使其达到RT, 然后通过NaHCO₃饱和和水溶液淬灭并用DCM (3x) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并减压除去溶剂。将粗产物通过硅胶快速色谱法 (用在EtOAc中的0-30% EtOAc/MeOH 4/1洗脱) 纯化, 得到呈淡黄色残余物的标题化合物 (371mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.57 (d, J=1.5Hz, 1H), 3.31 (dd, J=10.0, 5.0Hz, 4H), 3.18 (d, J=1.5Hz, 2H), 2.38 (t, J=5.1Hz, 4H), 1.38 (s, 9H)。

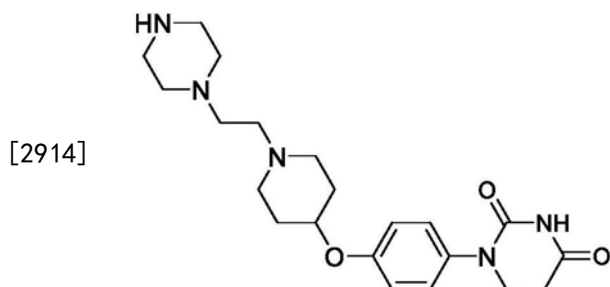
[2910] 步骤2:叔丁基4-(2-(4-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基) 苯氧基) 哌啶-1-基) 乙基) 哌嗪-1-甲酸酯



[2912] 在RT, 将叔丁基4-(2-氧代乙基) 哌嗪-1-甲酸酯 (73mg, 0.304mmol)、TEA (100 μ L, 0.717mmol) 和1-(4-(哌啶-4-基氧基) 苯基) 二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (ILB-36, 110mg, 0.254mmol) 溶解在MeOH (2mL) 中。然后, 添加在THF中的0.7M ZnCl₂ (400 μ L, 0.280mmol), 并将RM在氩气下在RT搅拌过夜。然后, 添加NaBH₃CN (19mg, 0.302mmol) 并将RM在RT搅拌过夜。

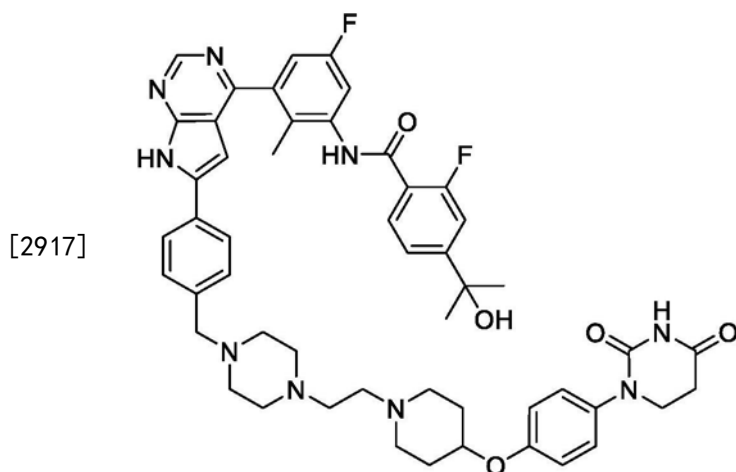
添加更多的叔丁基4-(2-氧代乙基)哌嗪-1-甲酸酯(73mg, 0.304mmol), 并将RM在RT在氩气下搅拌3天, 然后蒸发。将粗产物通过反相色谱法(在 **Redisep**[®] C18柱上, 用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN(2%至90%)洗脱)纯化, 冷冻干燥后得到呈白色粉末TFA盐的标题(130mg)。方法LCMS1: Rt=0.66min; [M+H]⁺502.3。

[2913] 步骤3: 1-(4-((1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



[2915] 将叔丁基4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-甲酸酯(130mg, 0.192mmol)和TFA(250μL, 3.24mmol)在DCM(2mL)中的溶液在RT搅拌2h。将RM浓缩至干, 并且将粗产物通过反相色谱法(在 **Redisep**[®] C18柱上, 用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN(2%至100%)洗脱)纯化, 冷冻干燥后得到呈白色固体TFA盐的标题化合物(41mg)。方法LCMS2: Rt=0.65min; [M+H]⁺=402.3。

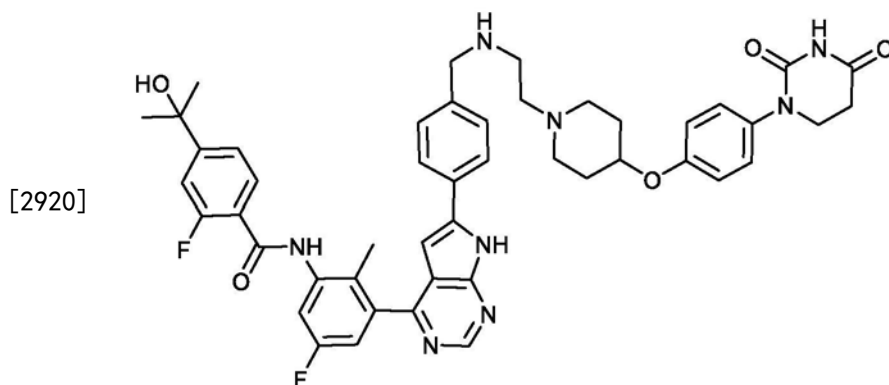
[2916] 步骤4: N-(3-(6-(4-((4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺



[2918] 在RT, 将1-(4-((1-(2-(哌嗪-1-基)乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(41mg, 0.040mmol)、TEA(50μL, 0.359mmol)和2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(PCT/IB2019/052346中的中间体3, 29mg, 0.055mmol)溶解在MeOH(500μL)中。然后, 添加在THF中的0.7M ZnCl₂(100μL, 0.070mmol), 并将RM在氩气下在RT搅拌过夜。然后添加NaBH₃CN(5mg, 0.080mmol)并将RM在RT搅拌过夜, 然后蒸发。将粗产物通过反相色谱法(在 **Redisep**[®] C18柱上, 用在NH₄HCO₃水溶液(0.1%)中的ACN(2%至90%)洗脱)纯化, 在部分蒸发后得到混浊

的白色悬浮液。将悬浮液冷却至0℃,过滤得到非纯材料,然后通过SFC使用方法XU(柱:Princeton PPU 250x30mm,100A,5μM,用在MeOH中的35%-50%CO₂洗脱)纯化,得到标题化合物(10.3mg)。方法LCMS1:Rt=0.70min;[M+H]⁺=912.6。方法LCMS5:Rt=3.14min;[M+H]⁺=912.6。

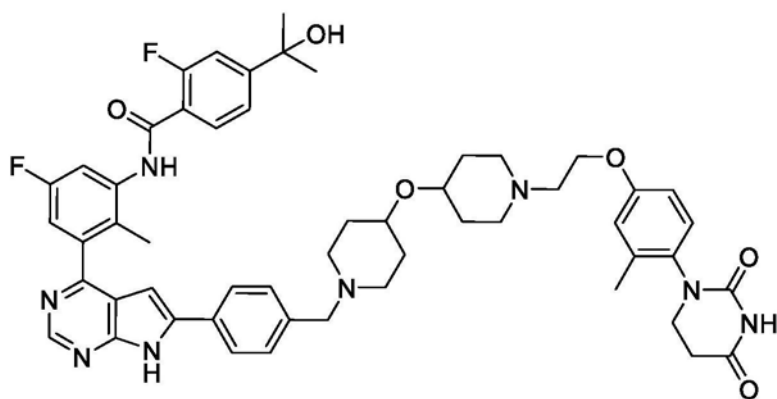
[2919] 化合物29:N-(3-(6-(4-(((2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)哌啶-1-基)乙基)氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺



[2921] 向2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(PCT/IB2019/052346中的中间体3,60mg,0.114mmol)、1-(4-((1-(2-氨基乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ILB-68,78mg,0.125mmol)和TEA(35μL,0.251mmol)在干MeOH(2.3mL)中用N₂冲洗的黄绿色混合物中添加在THF中的0.5M ZnCl₂(251μL,0.125mmol)。将所得RM用N₂冲洗并在RT搅拌4h。然后,添加NaBH₃CN(11.3mg,0.171mmol),并在RT搅拌18h。将RM用ACN稀释,吸附在Isolute[®]上,浓缩至干,然后在HV泵下干燥并通过反相色谱法(在Redisep[®] C18柱上,用在TFA的水性溶液(0.1%)中的ACN洗脱)纯化,以在通过PL-HCO₃ MP SPE筒过滤包含纯目标化合物的级分并冷冻干燥后,提供呈灰白色固体的标题化合物(76mg)。方法LCMS1:Rt=0.75min;[M+H]⁺=843.5。方法LCMS5:Rt=3.33min;[M+H]⁺=843.4。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):1.45(s,6H) 1.60(q,J=9.66Hz,2H) 1.87-1.96(m,2H) 2.15-2.23(m,5H) 2.40-2.44(m,2H) 2.56-2.61(m,2H) 2.64-2.70(m,4H) 3.65-3.77(m,4H) 4.28-4.41(m,1H) 5.29(s,1H) 6.83(s,1H) 6.94(d,J=8.93Hz,2H) 7.17-7.26(m,3H) 7.39-7.45(m,4H) 7.66(br d,J=9.90Hz,1H) 7.70-7.76(m,1H) 7.94(d,J=8.19Hz,2H) 8.84(s,1H) 9.93(s,1H) 10.28(s,1H) 12.74(br s,1H)。

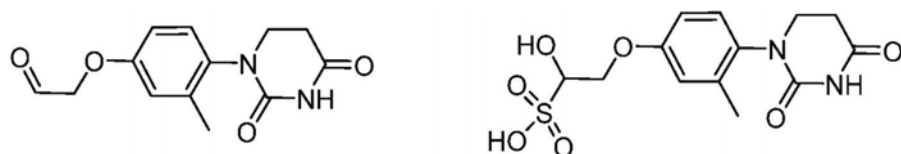
[2922] 化合物30:N-(3-(6-(4-((4-((1-(2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3-甲基苯氧基)乙基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

[2923]



[2924] 步骤1: 2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3-甲基苯氧基)乙醛, 2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3-甲基苯氧基)-1-羟基乙磺酸

[2925]



中间体化合物 A

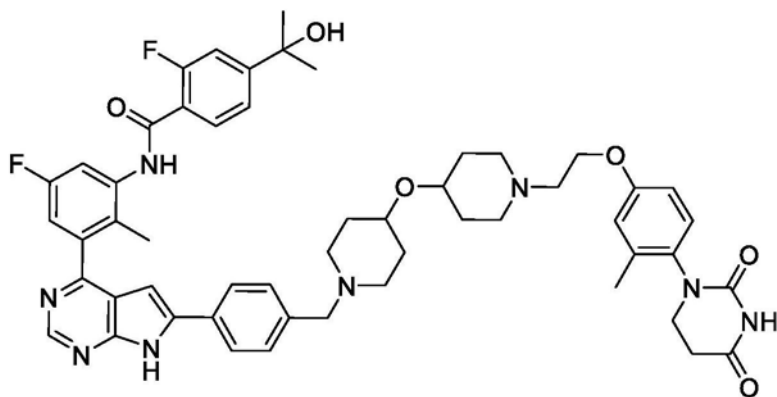
标题化合物

[2926] 中间化合物A的形成: 向1-(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.49g, 1.457mmol)在THF(3.6mL)中的混合物中添加HCl 2N(3.64mL, 7.28mmol)。将RM在80℃加热3h。将黄色溶液浸入冰浴中。0.5h后无沉淀。因此蒸发掉THF。将剩余的水层冷冻干燥过夜。将粗材料蒸发并吸附在硅胶上并通过快速色谱法(在二氧化硅快速柱12g上,用DCM/MeOH洗脱)纯化,得到中间化合物A(0.52g)。

[2927] 标题化合物的形成: 将中间化合物A溶解在EtOH(2mL, 比率:12.50)/水(0.16mL, 比率:1.0)中,然后用焦亚硫酸钠(0.388g, 2.039mmol)-理论值为0.7当量/1当量醛-处理并在80℃加热1.5h。将悬浮液冷却至RT,用2mL EtOH稀释,然后滤出沉淀,用EtOH洗涤并在50℃真空干燥过夜,得到标题化合物(51.6mg)。方法LCMS1: Rt=0.33min; $[M-H]^+ = 343.1$ 。

[2928] 步骤2: N-(3-(6-(4-((4-((1-(2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3-甲基苯氧基)乙基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

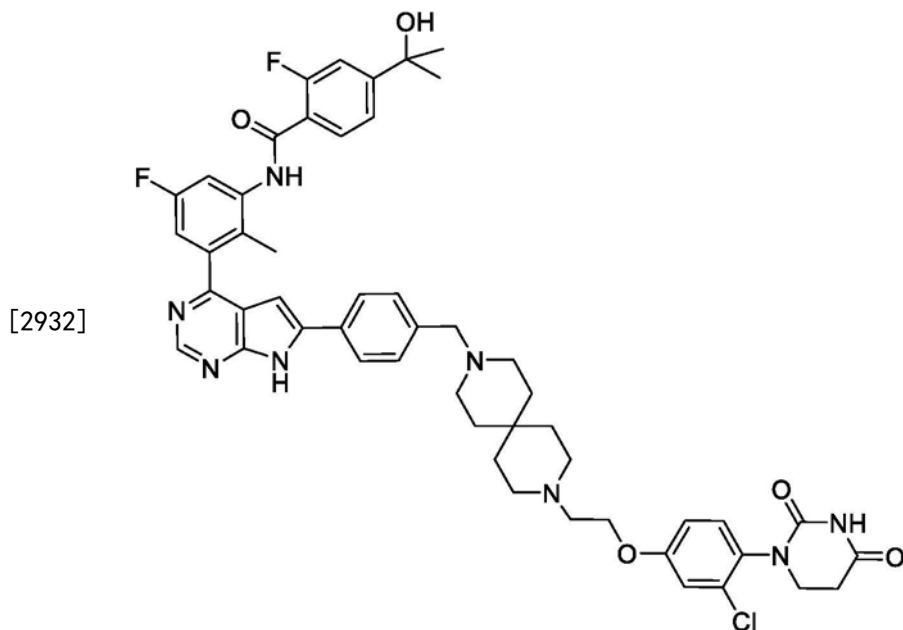
[2929]



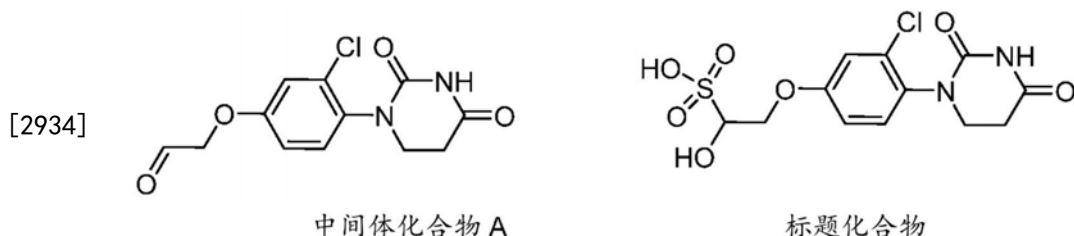
[2930] 将2-氟-N-(5-氟-2-甲基-3-(6-(4-((4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺HCl盐(PCT/IB2019/052346中的化合物8步骤2, 30mg, 0.043mmol)在MeOH中(体积:1.5mL)中的溶液用

NaOAc (17.71mg, 0.216mmol) 处理并在室温搅拌15分钟。然后添加2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-3-甲基苯氧基)-1-羟基乙磺酸 (20.62mg, 0.056mmol) 和甲基吡啶硼烷络合物 (5.43mg, 0.043mmol)。将RM在RT搅拌过夜。将浆料RM用MeOH稀释, 然后通过一次性注射器过滤器过滤。将滤液准备好注入制备型RP-HPLC, 其中采用XN方法。将粗化合物通过制备型HPLC方法XN(反相)在Reprosil 100C18柱上用ACN/TFA 0.1%水溶液洗脱进行纯化。对F54进行后处理(添加NaHCO₃, 用AcOEt萃取)。将残余物溶解在水/几滴ACN和t-BuOH中并冷冻干燥过夜, 得到呈白色固体的标题化合物 (3mg)。方法LCMS5: Rt=3.12min; [M+H]⁺=941.3。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ12.77 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.73 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.88-6.75 (m, 3H), 5.31 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.87-2.70 (m, 4H), 2.70-2.62 (m, 6H), 2.15 (m, 9H), 1.77 (s, 3H), 1.45 (m, 10H)。

[2931] 化合物31:N-(3-(6-(4-((9-(2-(3-氯-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺



[2933] 步骤1:2-(3-氯-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙醛, 2-(3-氯-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)-1-羟基乙磺酸



[2935] 中间化合物A的形成:

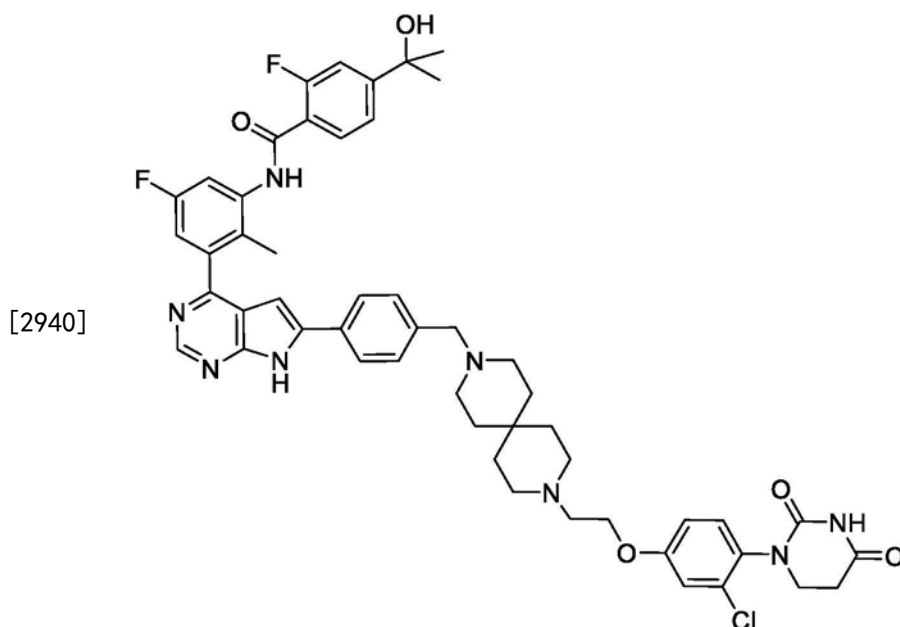
[2936] 将1-(2-氯-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (0.49g, 1.373mmol) 和HCl 2M水溶液 (0.034mL, 0.069mmol) 在ACN (5mL, 比率:31.3) 中的混合物在RT

搅拌。在RT搅拌过夜后,再次添加HCl 2M水溶液(0.103mL,0.206mmol)。在RT搅拌后,将RM用DCM稀释并用水洗涤。分离有机层,用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩,得到呈棕色树脂的0.34g粗品中间体化合物A。将粗材料通过快速色谱法(在二氧化硅快速柱4g上,用DCM/MeOH洗脱)纯化,得到中间体化合物A(0.24g)。

[2937] 标题化合物的形成:

[2938] 将中间体化合物A溶解在EtOH(2mL,比率:12.5)/水(0.16mL,比率:1.0)中,然后用焦亚硫酸钠(0.091g,0.481mmol)-理论值为0.7当量/1当量醛-处理并在80℃加热1.5h。将悬浮液冷却至RT,用2mL EtOH稀释,然后滤出沉淀,用EtOH洗涤并在50℃真空干燥过夜,得到呈钠盐的标题化合物(265mg)。方法LCMS1:Rt=0.35min; $[M-H]^+ = 363.0$ 。

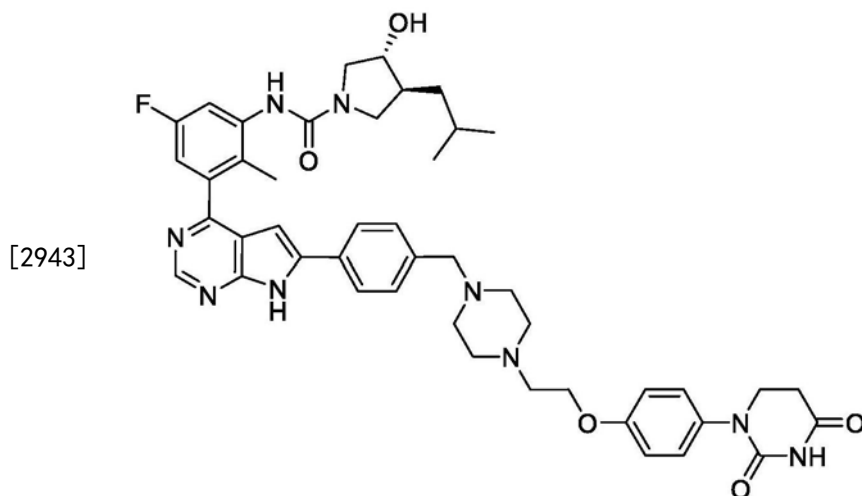
[2939] 步骤2:N-(3-(6-(4-((9-(2-(3-氯-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)乙基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺



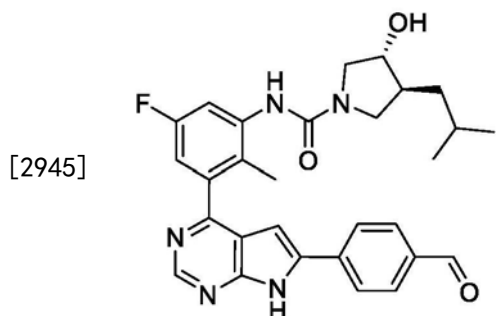
[2941] 将N-(3-(6-(4-(3,9-二氮杂螺[5.5]十一-3-基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(PCT/IB2019/052346中的中间体6,60mg,0.056mmol)在MeOH(1.5mL)中的溶液用NaOAc(22.96mg,0.280mmol)处理并在RT搅拌15分钟。然后添加2-(3-氯-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯氧基)-1-羟基乙磺酸(28.2mg,0.073mmol)和甲基吡啶硼烷络合物(7.04mg,0.056mmol)。将RM在RT搅拌过夜。将浆料RM用MeOH稀释,然后通过一次性注射器过滤器过滤。将滤液准备好注入制备型RP-HPLC。将粗化合物使用方法XN通过制备型HPLC(反相)在Reprosil® 100C18柱上用ACN/TFA 0.1%水溶液洗脱进行纯化。对标题化合物进行后处理(添加NaHCO₃,用AcOEt萃取)。将残余物溶解在水和几滴ACN和t-BuOH中并冷冻干燥过夜,得到标题化合物(16.9mg)。方法LCMS5:Rt=2.97min; $[M+H]^+ = 932.2$ 。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.76(s,1H),10.41(s,1H),9.94(d,J=2.5Hz,1H),8.85(s,1H),7.93(d,J=7.9Hz,2H),7.83-7.59(m,2H),7.51-7.32(m,5H),7.31-7.10(m,2H),6.97(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),6.82(s,1H),5.30(s,1H),4.18(s,1H),4.10(m,2H),3.69-3.60(m,1H),3.59-3.44(m,3H),2.72(t,J=6.0Hz,2H),

2.43 (m, 6H), 2.37-2.26 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 1.43 (m, J=14.2Hz, 14H)。

[2942] 化合物32: (3R, 4S) -N- (3- (6- (4- ((4- (2- (4- (2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基) 苯氧基) 乙基) 哌嗪-1-基) 甲基) 苯基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) -5-氟-2-甲基苯基) -3-羟基-4-异丁基吡咯烷-1-甲酰胺

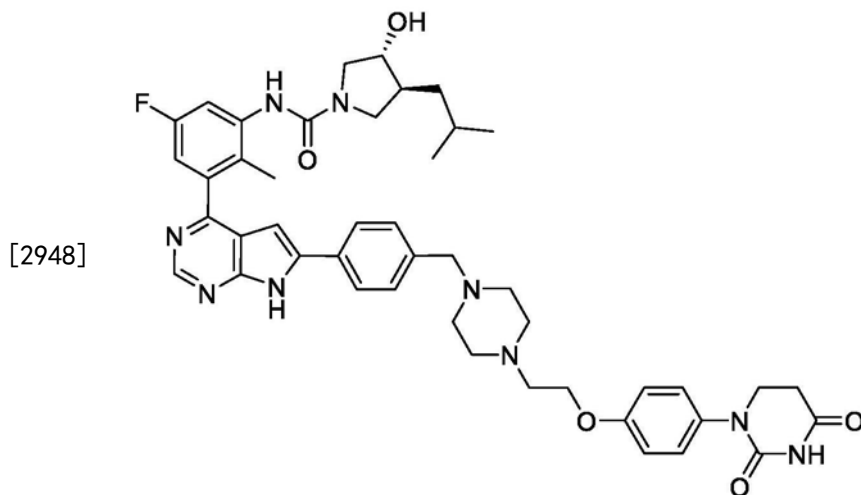


[2944] 步骤1: (3R, 4S) -N- (5-氟-3- (6- (4-甲酰基苯基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) -2-甲基苯基) -3-羟基-4-异丁基吡咯烷-1-甲酰胺



[2946] 在圆底烧瓶中添加4- (4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基) 苯甲醛 (PCT/IB2019/052392中的中间体3a, 150mg, 0.582mmol)、(3R, 4S) -N- (5-氟-2-甲基-3- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) -3-羟基-4-异丁基吡咯烷-1-甲酰胺 (PCT/IB2019/052392中的中间体7, 269mg, 0.640mmol) 和 K_2CO_3 (201mg, 1.455mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (42.6mg, 0.058mmol)。将反应混合物用二噁烷 (3mL, 比例:1.0) 和 H_2O (3mL, 比例:1.0) 稀释。将RM在100℃加热1.5h。将RM吸附在二氧化硅上并通过快速色谱法 (在12g柱上, DCM/MeOH洗脱) 纯化, 得到标题化合物 (90mg)。方法LCMS1: $R_t=0.95min$; $[M+H]^+=516.2$ 。

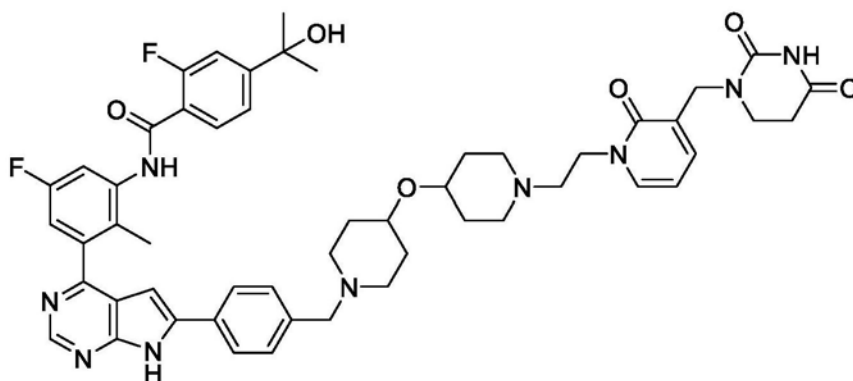
[2947] 步骤2: (3R, 4S) -N- (3- (6- (4- ((4- (2- (4- (2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基) 苯氧基) 乙基) 哌嗪-1-基) 甲基) 苯基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) -5-氟-2-甲基苯基) -3-羟基-4-异丁基吡咯烷-1-甲酰胺



[2949] 在圆底烧瓶中添加在MeOH(3mL)中的(3R,4S)-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-3-羟基-4-异丁基吡咯烷-1-甲酰胺(103mg, 0.200mmol)、1-(4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ILB-35, 131mg, 0.240mmol)和TEA(0.056mL, 0.400mmol),得到无色溶液。添加在THF中的ZnCl₂溶液(0.420mL, 0.210mmol)。将RM在氩气下搅拌3h。此后,添加NaBH₃CN(25.1mg, 0.400mmol)并将RM在RT搅拌过夜。将溶液用CH₂Cl₂稀释并用水和盐水洗涤。将有机层蒸发(悬浮液)并通过反相纯化。将粗化合物吸附在Isolute上并通过反相色谱法(在Redisep® C18柱上,用ACN/在TFA水溶液(0.1%)洗脱)纯化。使用方法XS通过反相制备型HPLC进一步纯化最纯的级分(XBridge Prep C18 OBD 5μm100x30mm+0.1%TFA 13-43%ACN,经15min,以30mL/min)。使用安捷伦的Bond Elut SCX 2mg/12mL去除TFA。将所述柱用10mL MeOH洗涤2次,然后通过用在MeOH中的氨7N洗涤从柱中回收标题化合物。将滤液蒸发至干,得到标题化合物(33.6mg)。方法LCMS1:Rt=0.84min; [M-H]⁺=816.5。方法LCMS5:Rt=3.49min; [M-H]⁺=816.5。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.73 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.57-7.30 (m, 3H), 7.21 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.06 (dd, J=8.9, 2.7Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.12 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.75-3.59 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.14-3.01 (m, 1H), 2.68 (t, J=6.6Hz, 5H), 2.37 (m, 4H), 2.09 (m, 4H), 1.62 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 0.90 (m, 7H)。

[2950] 化合物33:N-(3-(6-(4-((4-((1-(2-(3-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

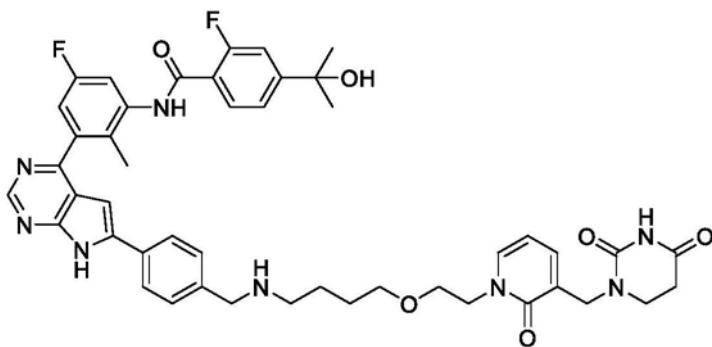
[2951]



[2952] 向2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺 (PCT/IB2019/052346中的中间体3, 56mg, 0.13mmol) 和 1-((2-氧代-1-(2-(4-(哌啶-4-基氧基)哌啶-1-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (ILB-6, 89mg, 0.169mmol) 在1mL DMSO中的溶液中添加ZnCl₂ (0.26mL在THF中的1M溶液, 0.26mmol)。将反应混合物在10℃搅拌2h。向混合物中添加NaBH₃CN (26mg, 0.416mmol) 并将混合物在RT搅拌18h。添加2mL MeOH, 将混合物过滤并通过制备型HPLC (Xbridge C18, 21.2x250mm, 10μm) 纯化, 用H₂O/ACN中的0.01M碳酸氢铵缓冲液洗脱, 得到呈淡黄色固体的目标化合物 (11mg)。方法LCMS XG: Rt=1.99min; (M+H)⁺=942。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (br s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.95 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.21-6.18 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.99-3.97 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.42-3.37 (m, 4H), 2.73-2.64 (m, 4H), 2.58-2.55 (m, 2H), 2.54-2.50 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 4H), 1.74-1.71 (m, 4H), 1.45 (s, 6H), 1.42-1.32 (m, 4H)。

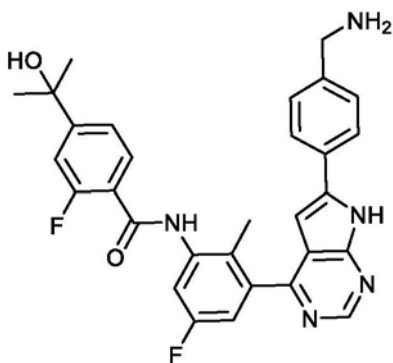
[2953] 化合物34: N-(3-(6-(4-(((4-(2-(3-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙氧基)丁基)氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

[2954]



[2955] 步骤1: N-(3-(6-(4-(氨基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

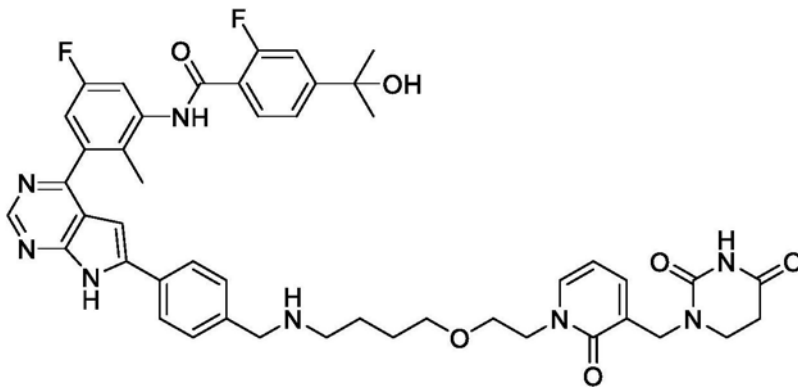
[2956]



[2957] 将2-氟-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺(PCT/IB2019/052346中的中间体3, 200mg, 0.380mmol)、在MeOH中的7N NH₃ (5mL, 35mmol) 和雷尼镍(Ra-Ni (EtOH) Degussa B113W) (100mg) 的黄色混合物在玻璃高压釜/哈氏合金[®]中在3.5巴H₂下在RT下振荡。在RT下16.5h后, 将RM用更多的在MeOH中的7N NH₃ (25mL, 175mmol) 稀释。添加更多雷尼镍(200mg), 并将RM在3.5巴H₂下在RT再振荡2个晚上。将RM通过 Celite[®]助滤剂过滤, 用ACN和MeOH冲洗, 得到灰绿色固体。将固体在ACN/MeOH中稀释, 吸附在 Isolute[®]上, 浓缩至干, 在HV泵下干燥, 并通过反相色谱法(在 Redisept[®] C18柱上, 用在TFA水溶液(0.1%)中的ACN(10%至100%)洗脱)纯化, 冷冻干燥后得到呈黄色固体TFA盐的标题化合物(147mg)。方法LCMS1: Rt = 0.72min; [M+H]⁺ = 528.3。

[2958] 步骤2: N-(3-(6-(4-((4-(2-(3-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙氧基)丁基)氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺

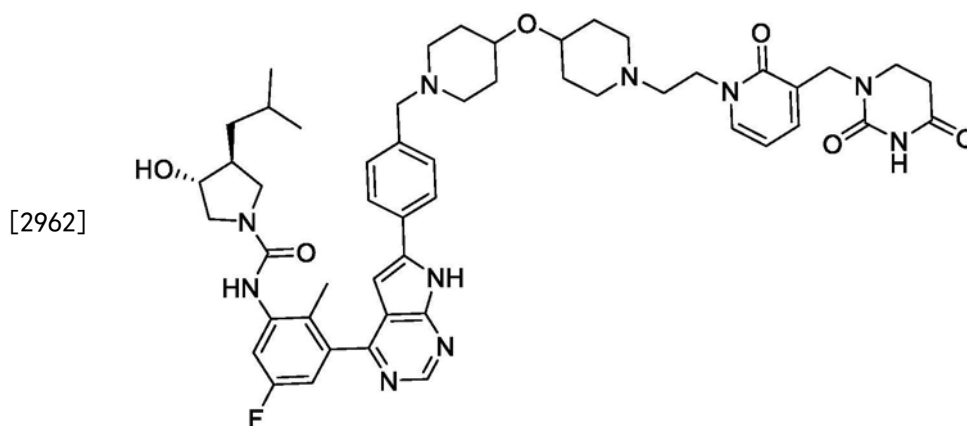
[2959]



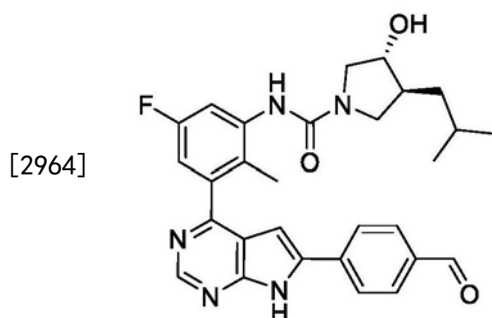
[2960] 向N-(3-(6-(4-(氨基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-2-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯甲酰胺三氟乙酸盐(110mg, 0.219mmol)、K₂CO₃ (43mg, 0.3135mmol) 和4-(2-(3-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙氧基)丁醛(ILB-5, 70mg, 0.149mmol) 在DMSO (5mL) 中的混合物中添加ZnCl₂ (0.223mL, 0.223mmol)。将混合物在RT搅拌30min, 然后缓慢添加NaBH₃CN (56mg, 0.892mmol)。将反应混合物在室温搅拌4h。将混合物过滤并通过反相色谱方法PB直接纯化, 得到呈白色固体的标题化合物。(15mg)。LC-MS方法H: Rt = 1.93min, (M+H)⁺ = 848.3。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.74 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.73 (t, J =

7.9Hz, 1H), 7.66 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.54 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.42 (dd, J=13.8, 7.4Hz, 4H), 7.31-7.20 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.19 (t, J=6.8Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.05 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.59 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.40 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.36-3.30 (m, 3H), 2.56 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.44 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.56-1.34 (m, 10H)。

[2961] 化合物35: (3R,4S)-N-(3-(6-(4-((4-((1-(2-(3-((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-3-羟基-4-异丁基吡咯烷-1-甲酰胺



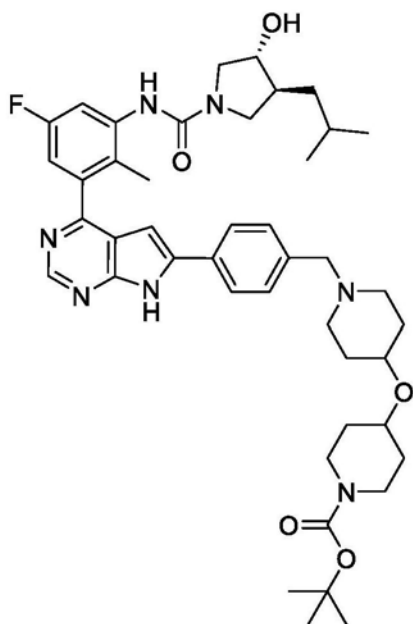
[2963] 步骤1: (3R,4S)-N-(5-氟-3-(6-(4-甲酰基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基苯基)-3-羟基-4-异丁基吡咯烷-1-甲酰胺



[2965] 在圆底烧瓶中添加4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯甲醛(PCT/IB2019/052392中的中间体3a, 150mg, 0.582mmol)、(3R,4S)-N-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-3-羟基-4-异丁基吡咯烷-1-甲酰胺(PCT/IB2019/052392中的中间体7, 269mg, 0.640mmol)和 K_2CO_3 (201mg, 1.455mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (42.6mg, 0.058mmol)。将反应混合物用二噁烷(3mL, 比率:1.0)和水(3mL, 比率:1.0)稀释。将RM在100℃加热1.5h。将RM吸附在二氧化硅上并通过快速色谱法(在12g柱上, DCM/MeOH洗脱)纯化, 得到标题化合物(90mg)。方法LCMS1: Rt=0.95min; $[M+H]^+=516.2$ 。

[2966] 步骤2: 叔丁基4-((1-(4-(4-(5-氟-3-((3R,4S)-3-羟基-4-异丁基吡咯烷-1-甲酰胺基)-2-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苄基)哌啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯

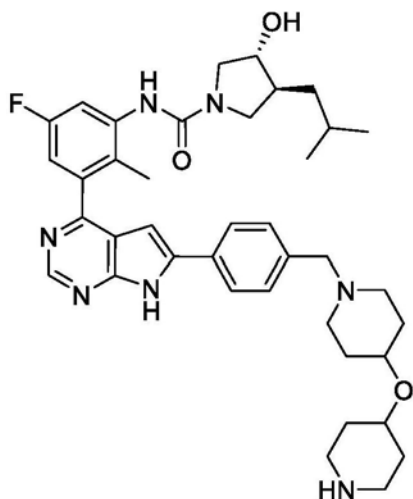
[2967]



[2968] 向在DMSO/MeOH (10mL) 中的 (3R,4S) -N- (5-氟-3- (6- (4-甲酰基苯基) -7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基) -2-甲基苯基) -3-羟基-4-异丁基吡咯烷-1-甲酰胺 (624mg, 1.2mmol) 添加叔丁基4- (哌啶-4-基氧基) 哌啶-1-甲酸酯 (CAS No [845305-83-1], 344mg, 1.2mmol) 和在 THF 中的 1M ZnCl_2 (1.8mL, 1.8mmol), 并将混合物在 RT 搅拌 2h。添加 NaBH_3CN (453mg, 7.2mmol) 并将混合物在 RT 搅拌过夜。向混合物中添加 10mL 水, 搅拌 30min, 过滤, 得到呈标题化合物的粗产物。方法 G: $R_t = 2.29\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 784$ 。

[2969] 步骤 3: (3R,4S) -N- (5-氟-2-甲基-3- (6- (4- ((4- (哌啶-4-基氧基) 哌啶-1-基) 甲基) 苯基) -7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基) 苯基) -3-羟基-4-异丁基吡咯烷-1-甲酰胺

[2970]



[2971] 在 RT 向叔丁基4- ((1- (4- (4- (5-氟-3- ((3R,4S) -3-羟基-4-异丁基吡咯烷-1-甲酰基) -2-甲基苯基) -7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-基) 苄基) 哌啶-4-基) 氧基) 哌啶-1-甲酸酯 (1g, 1.2mmol) 在 THF (20mL) 和 DCM (20mL) 中的溶液中添加 HCl/二噁烷 (10mL), 并且将混合物在 RT 搅拌 2h。将 RM 过滤并通过 DCM 洗涤, 得到标题化合物 (0.52g)。方法 F: $R_t = 1.32\text{min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 684$ 。

[2972] 步骤 4: (3R,4S) -N- (3- (6- (4- ((4- ((1- (2- (3- ((2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H) -基) 甲基) -2-氧代吡啶-1(2H) -基) 乙基) 哌啶-4-基) 氧基) 哌啶-1-基) 甲基) 苯基) -7H-吡咯并

镜。使用此模块,基于Bodipy FL的探针的荧光在485nm处被激发,并且产物的发射在520nm处测量。每个孔中的荧光被每次测量10次闪光激发。

[2983] 对于 AC_{50} 值的确定,测定在室温在384孔板中进行,总测定体积为10.1 μ L/孔。将测试化合物溶解在90% (v/v) DMSO/水中。对于测定,每孔添加100nL的90% (v/v) DMSO/水溶液或化合物溶液,然后添加5 μ L蛋白溶液(在1 $\times$ 测定缓冲液中的蛋白)。

[2984] 蛋白的最终测定浓度标称为100nM。在室温预孵育45分钟后,通过添加5 μ L探针溶液(溶解在测定缓冲液中的探针)开始竞争结合。测定中探针的最终浓度为5nM。添加探针溶液后,测定中的最终DMSO浓度为0.9% (v/v)。在45分钟($t=45\text{min}$)后确定探针对于预先建立的化合物-蛋白复合物平衡的影响。 AC_{50} 值根据以下通过逻辑拟合从蛋白饱和百分比相比于测试化合物浓度的图计算: $y=A^2+(A^1-A^2)/(1+(x/AC_{50})^p)$,其中y是测试化合物浓度x下的饱和度和百分比值。 A^1 是最低饱和值,即0%, A^2 是最大饱和值,即100%。指数p是希尔系数。

[2985] CRBN测定形式2a:

[2986] BodipyFL缀合的来那度胺化合物HH用作荧光探针。

[2987] 酶促反应在“测定缓冲液”中进行,所述测定缓冲液包括在水中的50mM Tris/HCl (pH 7.4)、100mM NaCl、0.1% (w/v) Pluronic F-127、1mM TCEP和2mM EDTA。蛋白和底物在测定缓冲液中稀释。

[2988] 通过GNF系统WDII洗涤器将蛋白和底物溶液转移至1536孔板(黑色实心底部1536微孔板,HiBase;货号789176-A Greiner Bio-One)。使用Echo液体处理器(Echo Liquid Handler) (Echo 555,Labcyte公司)转移化合物。

[2989] 对于平板测量,使用了Envision阅读器(产品编号2104-0010,珀金埃尔默公司(Perkin Elmer))。所述仪器配备了用于测量荧光偏振型测定的滤光片和分色镜(产品编号2100-4070、2100-5040、2100-5140和2100-5150)。基于Bodipy FL的探针的荧光在480nm处被激发,并且产物的发射在535nm处测量。每个孔中的荧光被每次测量30次闪光激发。

[2990] 对于 AC_{50} 值的确定,测定在室温在1536孔板中进行,总测定体积为6.03 μ L/孔。将测试化合物在100%DMSO中溶解并稀释。对于测定,每孔添加30nL DMSO或化合物溶液,然后添加3 μ L蛋白溶液(1 $\times$ 测定缓冲液中的80nM蛋白)。

[2991] 蛋白的最终测定浓度标称为40nM。在室温预孵育45分钟后,通过添加3 μ L探针溶液(溶解在测定缓冲液中的10nM探针)开始竞争结合。测定中探针的最终浓度为5nM。添加探针溶液后,测定中的最终DMSO浓度为0.5% (v/v)。在45分钟($t=45\text{min}$)后确定探针对于预先建立的化合物-蛋白复合物平衡的影响。 AC_{50} 值根据以下通过逻辑拟合从蛋白饱和百分比相比于测试化合物浓度的图计算: $y=A^2+(A^1-A^2)/(1+(x/AC_{50})^p)$,其中y是测试化合物浓度x下的饱和度和百分比值。 A^1 是最低饱和值,即0%, A^2 是最大饱和值,即100%。指数p是希尔系数。

[2992] CRBN测定形式2b:

[2993] 测定条件与形式2a类似,但

[2994] a. 测定一式四份运行

[2995] b. 使用PHERAstar阅读器(BMG实验室技术公司,奥芬堡,德国)代替Envision阅读器

[2996] c. 对于 AC_{50} 值的确定,测定在室温在1536孔板中进行,总测定体积为8.03 μ L/孔。将测试化合物在100%DMSO中溶解并稀释。对于测定,每孔添加30nL DMSO或化合物溶液,然后

添加3 μ L蛋白溶液(1 $\times$ 测定缓冲液中的80nM蛋白)。

表 4. CRBN 置换测定结果

化合物	CRBN AC ₅₀ [μ M] 形式 1	CRBN AC ₅₀ [μ M] 形式 2a	CRBN Amax* (% at 50 μ M) 形式 2a	CRBN AC ₅₀ [μ M] 形式 2b
ILB-1	11.03	4.79		
ILB-3	14.10	4.17		
ILB-6	19.75	8.36		
ILB-7	61.24	> 50	40	
ILB-8	> 100	> 50	21	
ILB-9		> 50	1	
ILB-10		> 50	0	
ILB-13		2.42		
ILB-14	13.02	5.79		
ILB-15	7.37	2.61		
ILB-16	11.71	7.34		
ILB-17		3.41		
ILB-18	11.23	3.79		
ILB-19	2.51	0.80		
ILB-20	5.37	2.01		
ILB-22		0.69		
ILB-24	2.85	0.68		
ILB-25	1.98	0.48		
ILB-26	2.92	1.26		
ILB-27	3.03	0.74		
ILB-28	3.41	1.30		
ILB-29	0.95			

[2997]

[2998]

ILB-31	9.64	5.10		
ILB-33	6.52	2.68		
ILB-34	3.65	1.91		
ILB-38	8.44	6.02		
ILB-39		3.15		
ILB-40	12.32	3.45		
ILB-43	2.99	2.93		
ILB-44		5.43		
ILB-45	13.47			
ILB-49		3.36		
ILB-53	14.94	2.16		
ILB-55	14.41	4.04		
ILB-56	1.26	0.23		
ILB-59	1.36	0.34		
ILB-60	2.80			
ILB-61		3.44		
ILB-65		26.15		
ILB-66		> 50	46	
ILB-68		4.70		
ILB-70		> 50	43	
ILB-71		6.01		8.00
ILB-72		29.37		18.02
ILB-73		15.05		11.89
ILB-74		6.28		4.61
ILB-75		> 50	40	28.69
ILB-76		8.09		15.32
ILB-77		0.50		0.30

[2999]

ILB-78		5.72		5.07
ILB-79		7.15		6.78
ILB-80		9.41		8.34
ILB-81	12.33	2.38		
ILB-82		29.77		
ILB-83		45.61		
ILB-84		33.33		
ILB-85		> 50	47	
ILB-86		34.80		
ILB-87		5.34		
ILB-88		> 50	37	
ILB-89		16.71		
ILB-90		> 50	40	
ILB-91		5.22		
ILB-92		1.85		
ILB-93		10.91		
ILB-94		4.95		
*对于以形式 2a 测试的化合物, AC ₅₀ 值确定为 > 50 μ M, 最大效应值 (A _{max}) (其表示为在最高测试浓度处参考探针的%置换 (在 50 μ M 处的%)) 在第 4 列中提供。				

[3000] HEK293A中的BTK-GFP、CSK、ABL2、EPHA4和YES1蛋白丰度流式细胞术测定:

[3001] 在分别从稳定整合的双顺反子BTK-GFP-iresRFP、CSK-GFP-CHYSEL-mCherry、GFP-ABL2-CHYSEL-mCherry、EPHA4-GFP-CHYSEL-mCherry或YES1-GFP-CHYSEL-mCherry构建体表达BTK-GFP和RFP、CSK-GFP和mCherry、GFP-ABL2和mCherry、EPHA4-GFP和mCherry或YES1-GFP和mCherry的HEK293A细胞(英杰公司(Invitrogen) R70507)中测量BTK、CSK、ABL2、EPHA4和YES1的降解。通过流式细胞术测量的GFP信号的减少充当降解剂处理后BTK、CSK、ABL2、EPHA4和YES1降解的读数。

[3002] (A) pLenti6-BTK-GFP-Ires-RFP传感器载体的克隆

[3003] 双顺反子BTK-GFP-iresRFP构建体基于pLenti6-DEST载体主链, 其中将GFP引入目的盒下游(DEST)下游的独特Xho I位点, 并将RFP克隆到内部核糖体进入位点(Ires)之后。

[3004] 详细地, 通过用GFP代替纳米萤光素酶(NLuc)和用来自pLenti6-DEST-NLuc-Ires-FF的RFP代替萤火虫萤光素酶(FF)来工程化传感器构建体。

[3005] 通过使用平末端克隆替换两个Pml I之间的Ires-eGFP, 用合成的填充元件(其编

码Ires-FF,其中FF的两侧为两个Nhe I限制位点)替换来自pLenti6-DEST-Ires-eGFP的eGFP,从而克隆pLenti6-DEST-NLuc-Ires-FF传感器构建体。为了能够用纳米荧光素酶(NLuc)进行C端标记,使用具有XhoI位点的接头引物从pNL1.1(普洛麦格公司#N1001)扩增NLuc,以使用XhoI消化物连接到线性化的pLenti6-DEST-Ires-FF中,从而产生构建体pLenti6-DEST-NLuc-Ires-FF。

[3006] 使用吉布森(Gibson)组装将pLenti6-DEST-NLuc-Ires-FF用作克隆pLenti6-DEST-GFP-Ires-RFP的基本载体,从而用RFP代替FF并用GFP代替NLuc。在第一轮中,通过使用以下吉布森组装接头引物从模板扩增RFP,以RFP取代FF,以克隆到经NheI消化并凝胶纯化以去除FF片段的pLenti6-DEST-NLuc-Ires-FF中。

	CGATGAATTCCGCCACCgctagcATGGTGAGCAAG	SEQ ID NO:
吉布森-NheI RFPfw:	GGCGAGGAGC	1
[3007] 吉布森-NheI	CTCATTACTAACCGGctagcTTACTTGTACAGCT	SEQ ID NO:
RFP-Stoprev:	CGTCCATGC	2

[3008] 所得的pLenti6-DEST-NLuc-Ires-RFP载体用作模板,通过使用以下吉布森组装接头引物从模板扩增GFP来用GFP替代NLuc,以克隆到经XhoI消化并凝胶纯化以去除NLuc片段的pLenti6-DEST-NLuc-Ires-RFP中。

	CCAGCACAGTGGCGGCCGCTCGAGcATGGTGAGC	SEQ ID NO:
吉布森-XhoI GFPfw	AAGGGCGAGGAGCTGTTCAAC	3
[3009] 吉布森-XhoI	CCGCGGGCCCTCTAGACTCGAGTTACTTGTACAG	SEQ ID NO:
GFP-Stoprev	CTCGTCCATGCCGAGAGT	4

[3010] 根据制造商手册,使用吉布森组装预混合液(新英格兰生物实验室(New England Biolabs)NEB E2611L)进行所有吉布森组装反应,得到目的载体pLenti6-DEST-GFP-Ires-RFP以进行Gateway克隆。

[3011] 为了实现BTK的gateway克隆和C-末端GFP标记,首先根据制造商手册(英杰公司11789-013)使用gateway BP反应将BTK可读框(ORF)从pcDNA-DEST40-BTK载体(英杰公司文库ID INV_20090504v1)穿入pDONR221(英杰公司12536-017)载体,产生新的构建体pENTR221-BTK。对于C-末端标记,根据制造商手册,使用QuikChange Lightning诱变试剂盒(安捷伦科技公司(Agilent Technologies)#210518),用以下引物进行诱变反应,将终止密码子突变为亮氨酸,产生pENTR221-BTK(终止-Leu)。

	pENTR221-BTK	gtcatggatgaagaatccTTGaaccagctttcttgt	SEQ ID
	Quikchange 终止-Leu	ac	NO: 5
	fw		
[3012]	pENTR221-BTK	gtacaagaaagctgggttCAAggattcttcatccatg	SEQ ID
	Quikchange 终止-Leu	ac	NO: 6
	REVC		

[3013] 为了获得最终的pLenti6-BTK-GFP-Ires-RFP传感器构建体,根据制造商手册,使

用LR克隆酶试剂盒(英杰公司11791-019),在pLenti6-DEST-GFP-Ires-RFP和pENTR221-BTK(终止-Leu)之间进行门道(Gateway)LR反应。上述所有载体均已测序进行验证。

[3014] (B) pLenti6-CSK-GFP-CHYSEL-mCherry、mCherry-CHYSEL-GFP-ABL2、BTK (C481S) -GFP-CHYSEL-mCherry、-EPHA4-GFP-CHYSEL-mCherry和-YES1-GFP-CHYSEL-mCherry传感器载体的克隆

[3015] 双顺反子GFP-CHYSEL-mCherry构建体基于pLenti6-DEST载体骨架,其中引入了两个盒:Xho1-EGFPCHYSEL-mCherry-Xho1或Spe1-mCherryCHYSEL-EGFP-Spe1以分别生成pL6-CMV-DEST-GFP-CHYSEL-mCherry或pL6-CMV-mCherry-CHYSEL-GFP-DEST目标载体用于LR克隆。两个盒均由外部供应商(基因艺术公司(GeneART))合成,并根据制造商手册(新英格兰实验室(New England Biolabs)E5510)使用Gibson组装(GA)克隆到线性化pLenti6-DEST载体中。

[3016] Xho1-EGFPCHY-mCherry

```
1  GATATCCAGC  ACAGTGGCGG  CCGCTCGAGC  ATGGTGAGCA  AGGGCGAGGA
GCTGTTACCC
```

```
61  GGGGTGGTGC  CCATCCTGGT  CGAGCTGGAC  GGCGACGTAA  ACGGCCACAA
GTTACGCGTG
```

```
121 TCCGGCGAGG  GCGAGGGCGA  TGCCACCTAC  GGCAAGCTGA  CCCTGAAGTT
CATCTGCACC
```

```
181 ACCGGCAAGC  TGCCCGTGCC  CTGGCCCACC  CTCGTGACCA  CCCTGACCTA
```

[3017] CGGCGTGCAG

```
241 TGCTTCAGCC  GCTACCCCGA  CCACATGAAG  CAGCACGACT  TCTTCAAGTC
CGCCATGCCC
```

```
301 GAAGGCTACG  TCCAGGAGCG  CACCATCTTC  TTCAAGGACG  ACGGCAACTA
CAAGACCCGC
```

```
361 GCCGAGGTGA  AGTTCGAGGG  CGACACCCTG  GTGAACCGCA  TCGAGCTGAA
GGGCATCGAC
```

```
421 TTCAAGGAGG  ACGGCAACAT  CCTGGGGCAC  AAGCTGGAGT  ACAACTACAA
```

[3018]

CAGCCACAAC

481 GTCTATATCA TGGCCGACAA GCAGAAGAAC GGCATCAAGG TGAAGTTCAA
GATCCGCCAC

541 AACATCGAGG ACGGCAGCGT GCAGCTCGCC GACCACTACC AGCAGAACAC
CCCCATCGGC

601 GACGGCCCCG TGCTGCTGCC CGACAACCAC TACCTGAGCA CCCAGTCCGC
CCTGAGCAAA

661 GACCCCAACG AGAAGCGCGA TCACATGGTC CTGCTGGAGT TCGTGACCGC
CGCCGGGATC

721 ACTCTCGGCA TGGACGAGCT GTACAAGGGA AGCGGAGCGA CGAATTTTAG
TCTACTGAAA

781 CAAGCGGGAG ACGTGGAGGA AAACCCTGGA CCTATGGTGA GCAAGGGCGA
GGAGGATAAC

841 ATGGCCATCA TCAAGGAGTT CATGCGCTTC AAGGTGCACA TGGAGGGGCTC
CGTGAACGGC

901 CACGAGTTCG AGATCGAGGG CGAGGGCGAG GGCCGCCCCT ACGAGGGCAC
CCAGACCGCC

961 AAGCTGAAGG TGACCAAGGG TGGCCCCCTG CCCTTCGCCT GGGACATCCT
GTCCCCTCAG

1021 TTCATGTACG GCTCCAAGGC CTACGTGAAG CACCCCGCCG ACATCCCCGA
CTACTTGAAG

1081 CTGTCCTTCC CCGAGGGCTT CAAGTGGGAG CGCGTGATGA ACTTCGAGGA
CGGCGGCGTG

1141 GTGACCGTGA CCCAGGACTC CTCCCTGCAG GACGGCGAGT TCATCTACAA
GGTGAAGCTG

1201 CGCGGCACCA ACTTCCCCTC CGACGGCCCC GTAATGCAGA AGAAGACCAT
GGGCTGGGAG

1261 GCCTCCTCCG AGCGGATGTA CCCCAGGAGC GGCGCCCTGA AGGGCGAGAT

CAAGCAGAGG

1321 CTGAAGCTGA AGGACGGCGG CCACTACGAC GCTGAGGTCA AGACCACCTA
CAAGGCCAAG

1381 AAGCCCGTGC AGCTGCCCCG CGCCTACAAC GTCAACATCA AGTTGGACAT

[3019] CACCTCCCAC

1441 AACGAGGACT ACACCATCGT GGAACAGTAC GAACGCGCCG AGGGCCGCCA
CTCCACCGGC

1501 GGCATGGACG AGCTGTACAA GTAGCTCGAG TCTAGAGGGC CCGCGGTTAA C
(SEQ ID NO: 7)

[3020] Spe1-mCherryCHY-EGFP起源

1 AGTACTCTAG AGGATCCACT AGTCGCCACC ATGGTGAGCA AGGGCGAGGA
GGATAACATG

61 GCCATCATCA AGGAGTTCAT GCGCTTCAAG GTGCACATGG AGGGCTCCGT
GAACGGCCAC

121 GAGTTCGAGA TCGAGGGCGA GGGCGAGGGC CGCCCCTACG AGGGCACCCA
GACCGCCAAG

181 CTGAAGGTGA CCAAGGGTGG CCCCTGCCC TTCGCCTGGG ACATCCTGTC
CCCTCAGTTC

241 ATGTACGGCT CCAAGGCCTA CGTGAAGCAC CCCGCCGACA TCCCCGACTA

[3021] CTTGAAGCTG

301 TCCTTCCCCG AGGGCTTCAA GTGGGAGCGC GTGATGAACT TCGAGGACGG
CGGCGTGGTG

361 ACCGTGACCC AGGACTCCTC CCTGCAGGAC GGCGAGTTCA TCTACAAGGT
GAAGCTGCGC

421 GGCACCAACT TCCCCTCCGA CGGCCCCGTA ATGCAGAAGA AGACCATGGG
CTGGGAGGCC

481 TCCTCCGAGC GGATGTACCC CGAGGACGGC GCCCTGAAGG GCGAGATCAA
GCAGAGGCTG

[3022]

541 AAGCTGAAGG ACGGCGGCCA CTACGACGCT GAGGTCAAGA CCACCTACAA
GGCCAAGAAG

601 CCCGTGCAGC TGCCCGGCGC CTACAACGTC AACATCAAGT TGGACATCAC
CTCCCACAAC

661 GAGGACTACA CCATCGTGGA ACAGTACGAA CGCGCCGAGG GCCGCCACTC
CACCGGCGGC

721 ATGGACGAGC TGTACAAGGG AAGCGGAGCG ACGAATTTTA GTCTACTGAA
ACAAGCGGGA

781 GACGTGGAGG AAAACCCTGG ACCTATGGTG AGCAAGGGCG AGGAGCTGTT
CACCGGGGTG

841 GTGCCCATCC TGGTCGAGCT GGACGGCGAC GTAAACGGCC ACAAGTTCAG
CGTGTCCGGC

901 GAGGGCGAGG GCGATGCCAC CTACGGCAAG CTGACCCTGA AGTTCATCTG
CACCACCGGC

961 AAGCTGCCCC TGCCCTGGCC CACCCTCGTG ACCACCCTGA CCTACGGCGT
GCAGTGCTTC

1021 AGCCGCTACC CCGACCACAT GAAGCAGCAC GACTTCTTCA AGTCCGCCAT
GCCCCAAGGC

1081 TACGTCCAGG AGCGCACCAT CTTCTTCAAG GACGACGGCA ACTACAAGAC
CCGCGCCGAG

1141 GTGAAGTTCG AGGGCGACAC CCTGGTGAAC CGCATCGAGC TGAAGGGCAT
CGACTTCAAG

1201 GAGGACGGCA ACATCCTGGG GCACAAGCTG GAGTACAAC TACAACAGCCA
CAACGTCTAT

1261 ATCATGGCCG ACAAGCAGAA GAACGGCATC AAGGTGAACT TCAAGATCCG
CCACAACATC

1321 GAGGACGGCA GCGTGCAGCT CGCCGACCAC TACCAGCAGA ACACCCCCAT
CGGCGACGGC

1381 CCCGTGCTGC TGCCCGACAA CCACTACCTG AGCACCCAGT CCGCCCTGAG
CAAAGACCCC

1441 AACGAGAAGC GCGATCACAT GGTCTGCTG GAGTTCGTGA CCGCCGCCGG
[3023] GATCACTCTC

1501 GGCATGGACG AGCTGTACAA GGCCTAGTC CAGTGTGGTG GAATTCTGCA
GATATC

(SEQ ID NO: 8)

[3024] 用Xho1对pLenti6-DEST线性化和用Xho1-EGFPCHYSEL-mCherry-Xho1片段的GA导致门道(gateway)兼容的pLenti6-DEST-EGFPCHYSEL-mCherry载体,用Spe1对pLenti6-DEST的线性化和用Spe1-mCherryCHYSEL-EGFP-Spe1片段的GA导致门道兼容的pLenti6-mCherryCHYSEL-EGFP-DEST载体。

[3025] pLenti6-mCherryCHYSEL-EGFP-ABL2由pENTR221-ABL2和pLenti6-mCherryCHYSEL-EGFP-DEST载体之间的门道LR克隆生成。为了克隆pLenti6-BTK(C481S)-GFP-CHYSEL-mCherry、pLenti6-CSK-GFP-CHYSEL-mCherry、-EPA4-GFP-CHYSEL-mCherry和-YES1-GFP-CHYSEL-mCherry传感器载体,必须首先使用以下引物在现有pENTR221-CSK、-EPA4和-YES载体上使用Quikchange反应将终止密码子突变为亮氨酸,产生新颖载体pENTR221-CSK(终止-Leu)、pENTR221-EPA4(终止-Leu)和pENTR221-YES(终止-Leu)。

	pENTR221-CSK_Quik		SEQ ID
	change_终止-LEU_fw	caagaaagctgggttcaacaggtgcagctcgtg	NO: 9
	pENTR221-CSK_Quik		SEQ ID
	change_终止-LEU_rev	cacgagctgcacctgttgaaccagctttcttg	NO: 10
[3026]	pENTR221-EPA4_Qu	gtacaagaaagctgggttcaagacgggaaccattct	SEQ ID
	ikchange_终止-LEU_fw	g	NO: 11
	pENTR221-EPA4_Qu	cagaatggttcccgtcttgaaccagctttcttgta	SEQ ID
	ikchange_终止-LEU_rev	c	NO: 12
	pENTR221-YES_Quik	gaaagctgggttcaataaattttctcctggctggta	SEQ ID
[3027]	hange_终止-LEU_fw	c	NO: 13
	pENTR221-YES_Quik	gtaccagccaggagaaaattttattgaaccagcttt	SEQ ID
	hange_终止-LEU_rev	c	NO: 14

[3028] 在pLenti6-DEST-GFP-CHYSEL-mCherry与pENTR221-CSK(终止-Leu)或pENTR221-EPA4(终止-Leu)、pENTR221-BTK(C481S)(终止-Leu)或pENTR221-YES(终止-Leu)载体之间的LR门道克隆分别产生pLenti6-CSK-GFP-CHYSEL-mCherry、-EPA4-GFP-CHYSEL-mCherry和-YES1-GFP-CHYSEL-mCherry传感器载体。所描述的所有载体均已测序进行验证。

[3029] (C) 稳定表达293A BTK-GFP-Ires-RFP、CSK-GFP-CHYSEL-mCherry、GFP-ABL2-CHYSEL-mCherry、EPHA4-GFP-CHYSEL-mCherry或YES1-GFP-CHYSEL-mCherry构建传感器的细胞的工程化

[3030] 使用之前描述的pLenti6-BTK-GFP-Ires-RFP、pLenti6-mCherryCHYSEL-EGFP-ABL2、pLenti6-CSK-GFP-CHYSEL-mCherry、pLenti6-EPHA4-GFP-CHYSEL-mCherry或pLenti6-YES1-GFP-CHYSEL-mCherry传感器构建体通过慢病毒载体转导来产生293A BTK-GFP-Ires-RFP、CSK-GFP-CHYSEL-mCherry、GFP-ABL2-CHYSEL-mCherry、EPHA4-GFP-CHYSEL-mCherry或YES1-GFP-CHYSEL-mCherry传感器细胞。通过在100 μ L OptiMEM无血清培养基(英杰公司#11058-021)(将其与3 μ L的Lipofectamine2000(英杰公司#11668-019)在97 μ L OptiMEM无血清培养基中预孵育5min后混合)中稀释的500ng pLenti6-BTK-GFP-Ires-RFP或pLenti6-IKZF3-GFP-Ires-RFP、500ng δ 8.71和200ng pVSVG的共转染,在HEK293FT细胞(英杰公司R70007)中产生慢病毒颗粒。将混合物在RT下再孵育20min,然后添加到6孔板孔中的1mL新鲜制备的HEK293FT细胞悬浮液中(浓度 1.2×10^6 个细胞/mL)。转染后1天,将培养基替换为1.5mL完全生长培养基(DMEM高葡萄糖+10%FCS+1%L-谷氨酰胺+1%NEAA+1%NaPyr.)。转染后48h,收集含有病毒转导颗粒的上清液,并将其在-80℃冷冻。

[3031] 在用病毒颗粒转导前2天,将 1×10^5 个HEK293A细胞(英杰公司R70507)接种到6孔板孔中的2mL生长培养基中。用90 μ L收集的含有病毒转导颗粒的上清液在1mL包括8 μ g/mL聚凝胺的培养基中进行感染。感染后24h,用浓度为8 μ g/mL的杀稻瘟素选择稳定转染的细胞,称为稳定的HEK293A传感器细胞。

[3032] (D) 稳定HEK293A传感器细胞中的定量BTK-GFP、CSK-GFP、GFP-ABL2、EPHA4-GFP和YES1-GFP丰度测量

[3033] 将稳定的HEK293A传感器细胞保持在完全生长培养基(DMEM高葡萄糖+10%FCS+1%L-谷氨酰胺+1%NEAA+1%NaPyr.)中,每周传代两次。在第0天,将稳定的HEK293A传感器细胞以10,000个细胞/孔接种在96孔微量滴定板中的260 μ L完全培养基中。在第1天,使用HP D300数字分配器(帝肯公司(Tecan))用10点1:3稀释系列化合物一式两份处理细胞。将整个板上的DMSO浓度标准化为0.1%。在第2天,在37℃孵育24h后,弃去处理培养基,用100 μ L/孔PBS冲洗细胞,并然后使用40 μ L胰蛋白酶/孔分离5min。用100 μ L/孔PBS+20%FCS中和胰蛋白酶。使用BD FACS CANTO II(贝迪公司(Becton Dickinson))对样品进行流式细胞术。然后使用前向(FSC)对侧向散射(SSC)图进行细胞鉴定。使用SSC宽度(SSC-W)对SSC高度(SSC-H)图进行单细胞区分。将5,000个单细胞的GFP中值用于确定BTK水平。将来自HEK293A-iresRFP的GFP中值用作背景信号,并且因此定义为0%BTK信号。将来自DMSO处理的HEK293A-BTK-GFP-iresRFP的中值GFP值用于定义100%BTK信号,用于随后的DC₅₀曲线(50%BTK降解时的浓度)。分别在称为FITC和PE的通道中读取GFP和RFP。

[3034] 绘制GFP信号的相对减少(通过流式细胞术测量)相对于化合物的10种化合物浓度(起始浓度10 μ M,3倍稀释步骤)的浓度应答曲线可以产生DC₅₀值。针对具有chysel的第二代载体以与上述测量BTK丰度的方法非常相似地测量蛋白丰度。

[3035] 过表达hTNNI3K WT的HEK293细胞(稳定克隆系)

[3036] HEK293-hTNNI3K稳定细胞以400,000个细胞/孔接种在6孔板中,并在37℃和5%CO₂下在含有10%FBS的DMEM中孵育过夜。第二天,将生长培养基更换为含有DMEM和0.5%

FBS的低血清培养基,并在37℃和5%CO₂下孵育过夜。在过夜血清饥饿后,用在低血清培养基中制备的1:5连续稀释的20μM起始剂量的化合物处理细胞。去除培养基,将化合物以每孔2mL添加到6孔板中,并将细胞在37℃和5%CO₂下孵育18小时。在化合物处理之后,将细胞用含有蛋白酶/磷酸酶抑制剂混合物(赛默公司(Thermo) #1861284)的冷DPBS洗涤,并在冰上的RIPA缓冲液中裂解(皮尔斯公司(Pierce) #89900,也含有蛋白酶/磷酸酶抑制剂)。在4℃超声处理和频繁涡旋约1小时后,将样品以14,000rpm离心20分钟。收集上清液用于蛋白样品。使用BioRad DC蛋白测定法测定蛋白浓度(图3A和3C)。

[3037] 在上样缓冲液(赛默公司#NP0007)中制备蛋白质印迹样品,并在4%-12%Novex Bis-Tris凝胶中每泳道上样8μg蛋白,并在60V运行约1小时。使用来自赛默科技公司(Thermo Scientific)的半干转移装置iBlot2将凝胶转移到PVDF膜上。使用Superblock T20封闭溶液在室温封闭印迹2小时(赛默公司#37536)。然后将印迹与一抗(TNNI3K#ab136954和β-肌动蛋白CST#3700)分别以1:1000和1:2000稀释度在4℃伴随轻轻振荡孵育过夜。在过夜一抗孵育后,在室温用1x TBS-T在摇床上洗涤印迹3次,每次5分钟。然后将印迹与1:2000稀释度的HRP-抗兔二抗(CST#7074)在室温孵育2小时。然后在摇床上用1X TBS-T洗涤印迹3次,每次5分钟。使用BioRad Chemi-Doc站和Supersignal West Dura底物(赛默公司#34075)检测蛋白条带。使用ImageJ软件对蛋白条带进行量化。TNNI3K条带标准化为β-肌动蛋白加载对照。数据通过cpd相对于DMSO对照的倍数变化绘制。

[3038] 表5列定义如下:DC₅₀是指观察到50%最大降解时的浓度;deg A_{max}是降解的程度,所述值是指在看到最大降解的浓度下残留的蛋白%。表中描述的化合物显示BTK降解具有广泛的降解,分级从部分降解,例如>50%降解(A_{max}<50)至超过95%降解(A_{max}<5)。化合物01是所述表中的阴性对照。尽管化合物01与CRBN和BTK相互作用,但没有观察到显著的BTK降解,这与上述计算进模拟方法的结果一致,其中所述接头不会使三元复合物启动。

[3039]

表 5. BTK 降解测定结果			
化合物	CRBN AC ₅₀ [μM]形式 1	BTK DC ₅₀ [μM]	BTK 降解 A _{max}
01	1.593	> 3.3333	98
02	0.587	0.0021	4.5
03	0.257	0.0248	41.9
06	0.162	0.0047	2.1
07	0.496	0.0093	0.9
08	2.102	> 3.3333	55.1
09	1.403	0.0032	3.9
10	0.466	0.0033	3.1
11	0.599	0.0022	2.3
12	7.161	0.0107	2.3
13	0.575	0.0037	4.6
14	0.504	0.0259	25.9
15	4.107	0.0217	28.8
16	0.916	0.0226	15.9
17	3.552	0.1007	16.6
18	3.093	0.3073	7.6

[3040]

19	0.104	0.2285	48.2
20	> 100	0.0277	37.1
23	> 50.5	0.0028	9.6
24	5.189	0.024	55.7
25	4.473	> 3.3333	51.1
26	3.92	0.0112	10.6
27	1.94	0.022	21.7
28	nd	0.0092	40
29	2.391	0.0402	40.5
30	nd	0.0098	12.2
31	nd	0.0557	32.8
32	nd	0.0014	16.7
33	0.915	0.0021	6.1
34	0.736	0.642	40.3
35	0.742	0.0021	6.6

[3041] 化合物06和07降解的讨论

[3042] 表6列定义如下:DC₅₀是指观察到50%最大降解时的浓度;deg A_{max}是降解的程度,所述值是指在看到最大降解的浓度下残留的蛋白%。化合物06和化合物07显示4种靶蛋白CSK、ABL2、EPHA4和YES1的降解,DC₅₀值范围如表中所示。

[3043]

表 6:								
化合物	CSK		ABL2		EPHA4		YES1	
	DC ₅₀ [nM]	A _{max}	DC ₅₀ [nM]	A _{max}	DC ₅₀ [nM]	A _{max}	DC ₅₀ [nM]	A _{max}
06	4	4	2	22	4	9	9	4
07	23	1	63	27	83	9	124	11

[3044] 蛋白质组学实验

[3045] 图3E显示了火山图,其描绘了降解剂依赖性CRBN底物候选物的鉴定。HEK293和TMD8细胞分别用DMSO (3个重复)、1μM达沙替尼 (2个重复)、1μM化合物06 (3个重复) 和1μM化合物07 (3个重复) 处理6小时。根据制造商的方案 (PreOmics, 德国), 使用PreOmics iST-NHS试剂盒生成TMT11plex标记的肽。如Yang F等人High-pH reversed-phase chromatography with fraction concatenation for 2Dproteomic analysis[用于2D蛋白质组学分析的高pH反相色谱与级分串联]. Expert Rev Proteomics. [蛋白质组学专家评论]2012, 9 (2): 129-134所述, 高pH级分降低了样品的复杂性, 并且将所得72个级分合并为24个级分。在与

OrbitrapTM Fusion Lumos质谱仪(赛默飞世尔科技公司(Thermo Fisher Scientific),美国)耦合的EASY-nLC 1200系统上,使用25cm x75 μ m ID、1.6 μ m C18 Aurora系列发射器柱(离子光学元件公司(IonOpticks),澳大利亚)对24个级分进行分析。使用McAlister GC等人MultiNotch MS3 enables accurate, sensitive, and multiplexed detection of differential expression across cancer cell line proteomes[MultiNotch MS3能够准确、灵敏和多路检测跨癌细胞系蛋白质组的差异表达]. Anal. Chem. [分析化学] 2014, 86 (14): 7150-7158中所述的同步前体选择方法获取数据。Proteome DiscovererTM 2.1软件和SEQUEST算法用于蛋白鉴定和相对定量。使用limma包以Python和R计算蛋白丰度的Log₂倍数变化和p值(Ritchie ME等人Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies[Limma支持RNA测序和微阵列研究的差异表达分析]. Nucleic Acids Res. [核酸研究] 2015, 43 (7): e47)。数据显示式(I)的双官能团化合物可以募集和降解多个不同的靶标。例如,含有混杂激酶结合基序的化合物06和07能够降解它们结合的几个靶标。相比之下,达沙替尼对照分子是一种不带有E3连接酶结合基序的抑制剂,因此不会明显降解其结合的靶标。

[3046] TNNI3K降解的讨论

[3047] 图4A-4B显示了通过分别比较化合物21和化合物22处理之前靶蛋白TNNI3K的初始水平,以浓度依赖性方式可降解的靶蛋白(TNNI3K)的量。两种化合物均显示完全降解。从6nM和32nM开始,未检测到残留的TNNI3K。确定降解的另一种方式在图3A-3D中描述。

[3048] 在此,在以剂量依赖性方式的化合物处理后监测总标准化TNNI3K表达水平的量。IC₅₀是指观察到蛋白表达降低50%的浓度。观察到大范围的IC₅₀。例如,化合物22和化合物21的实验观察到的IC₅₀分别为8.3nM至350nM。

[3049] 已经如此描述了若干实施例的若干方面,应理解,本领域技术人员将容易想到各种改变、修改和改进。这些改变、修改和改进旨在成为本披露的一部分,并且旨在落入本披露的精神和范围内。因此,前述的说明书和附图仅是举例来说。

[3050] 本领域技术人员应承认,或者能够使用不超出常规的实验法确定在此明确描述的具体发明实施例的等效物。此类等效物旨在为下列权利要求的范围中所涵盖。

序列表

<110> 诺华股份有限公司 (Novartis AG)

<120> 双官能团降解剂及其使用方法

<130> PAT058639-US-PSP

<140>

<141>

<160> 14

<170> PatentIn 版本3.5

<210> 1

<211> 44

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1

[0001]

cgatgaattc gccaccgcta gcatggtgag caagggcgag gagc

44

<210> 2

<211> 43

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 2

ctcattacta accggctagc ttactgtac agctcgtcca tgc

43

<210> 3

<211> 55

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 3

ccagcacagt ggcggccgct cgagcatggt gagcaagggc gaggagctgt tcacc

55

<210> 4

[0002]	<211> 52		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 4		
	ccgcgggccc tctagactcg agttacttgt acagctcgtc catgccgaga gt	52	
	<210> 5		
	<211> 39		
	<212> DNA		
[0002]	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 5		
	gtcatggatg aagaatcctt gaaccagct ttctgtac	39	
	<210> 6		
	<211> 39		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
[0002]	<223> 合成的		
	<400> 6		
	gtacaagaaa gctgggttca aggattcttc atccatgac	39	
	<210> 7		
	<211> 1551		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的载体		
	<400> 7		
[0002]	gatatccagc acagtggcgg ccgctcgagc atggtgagca agggcgagga gctgttcacc	60	
	ggggtggtgc ccatcctggt cgagctggac ggcgacgtaa acggccacaa gttcagcgtg	120	
	tccggcgagg gcgagggcga tgccacctac ggcaagctga ccctgaagtt catctgcacc	180	
	accggcaagc tgcccgtgcc ctggcccacc ctctgacca cctgacctg cggcgtgcag	240	
	tgcttcagcc gctaccccga ccacatgaag cagcacgact tcttaagtc cgccatgccc	300	
	gaaggctacg tccaggagcg caccatcttc ttcaaggacg acggcaacta caagaccgcg	360	
	gccgaggtga agttcgaggg cgacaccctg gtgaaccgca tcgagctgaa gggcatcgac	420	
	ttcaaggagg acggcaacat cctggggcac aagctggagt acaactacaa cagccacaac	480	

```

gtctatatca tggccgacaa gcagaagaac ggcatcaagg tgaactcaa gatccgccac 540
aacatcgagg acggcagcgt gcagctcgcc gaccactacc agcagaacac cccatcggc 600
gacggccccg tgctgctgcc cgacaaccac tacctgagca cccagtcgc cctgagcaaa 660
gacccaacg agaagcgca tcacatggc ctgctggagt tcgtgaccgc cgccgggagc 720
actctcgga tggacgagct gtacaaggga agcggagcga cgaatttag tctactgaa 780
caagcgggag acgtggagga aaaccctgga cctatggtga gcaagggcga ggaggataac 840
atggccatca tcaaggagtt catgcgctc aaggtgcaca tggagggctc cgtgaacggc 900
cacgagttcg agatcgaggg cgagggcgag ggccgccct acgagggcac ccagaccgcc 960
aagctgaagg tgaccaaggg tggccccctg cccttcgctt gggacatcct gtcccctcag 1020
ttcatgtacg gctccaaggc ctacgtgaag caccgcgcg acatccccga ctacttgaag 1080
ctgtccttc ccgagggctt caagtgggag cgcgtgatga acttcgagga cggcggcgtg 1140
gtgaccgtga cccaggactc ctccctgcag gacggcgagt tcatctaca ggtgaagctg 1200
cgcggcacca acttcccctc cgacggcccc gtaatgcaga agaagaccat gggctgggag 1260
gcctcctcg agcggatgta cccgaggac ggcgccctga agggcgagat caagcagagg 1320
ctgaagctga aggacggcgg cactacgac gctgaggtca agaccaccta caaggccaag 1380
aagcccgctc agtgcgccg cgctacaac gtcaacatca agttggacat cacctccac 1440
aacgaggact acaccatcgt ggaacagta gaacgcgcg agggccgcca ctccaccggc 1500
ggcatggacg agctgtacaa gtagctcgag ttagagggc ccgcggttaa c 1551

```

[0003] <210> 8
 <211> 1556
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的载体
 <400> 8

```

agtactctag aggatccact agtcgccacc atggtgagca agggcgagga ggataacatg 60
gccatcatca aggagttcat gcgcttcaag gtgcacatgg agggctccgt gaacggccac 120
gagttcgaga tcgagggcga gggcgagggc cgccctacg agggcaccca gaccgccaag 180
ctgaagggtga ccaagggtgg cccctgccc ttgcctggg acatcctgtc ccctcagttc 240
atgtacggct ccaaggccta cgtgaagcac cccgccgaca tccccgacta ctgaagctg 300
tcctccccg agggcttcaa gtgggagcgc gtgatgaact tcgaggacgg cggcgtggtg 360
accgtgacc aggactcctc cctgcaggac ggcgagttca tctacaaggt gaagctgcgc 420
ggcaccaact tccctccga cggccccgta atgcagaaga agaccatggg ctgggaggcc 480
tcctccgagc ggatgtaccc cgaggacggc gcctgaagg gcgagatcaa gcagaggctg 540
aagctgaagg acggcggcca ctacgacgct gaggtcaaga ccactaca ggccaagaag 600
cccgtgcagc tgcccggcg ctaaacgctc aacatcaagt tggacatcac ctccacaac 660
gaggactaca ccatcgtgga acagtacgaa cgcgccgagg gccgccactc caccggcggc 720
atggacgagc tgtacaaggg aagcggagcg acgaatttta gtctactgaa acaagcggga 780
gacgtggagg aaaaccctgg acctatggtg agcaaggcg aggagctgtt caccggggtg 840
gtgccatcc tggctgagct ggacggcgac gtaaaggcc acaagttcag cgtgtccggc 900
gagggcgagg gcgatgccac ctacggcaag ctgaccctga agttcatctg caccaccggc 960

```

```

aagctgcccg tgcctggcc caccctgtg accaccctga cctacggcgt gcagtgttc 1020
agccgctacc ccgaccacat gaagcagcac gacttctca agtccgcat gccgaaggc 1080
tacgtccagg agcgcacat cttctcaag gacgacggca actacaagac ccgcgccgag 1140
gtgaagttcg agggcgacac cctggtgaac cgcacgagc tgaagggcat cgacttcaag 1200
gaggacggca acatctggg gcacaagctg gagtacaact acaacagcca caacgtctat 1260
atcatggccg acaagcagaa gaacggcatc aagggtgaact tcaagatccg ccacaacatc 1320
gaggacggca gctgcagct cgccgaccac taccagcaga acaccccat cggcgacggc 1380
cccgtgtgctg tgcccgacaa ccaactacgt agcacccagt ccgccctgag caaagacccc 1440
aacgagaagc gcgatcacat ggtctgtg gagttcgtga ccgccgccg gatcactctc 1500
ggcatggacg agctgtacaa ggcactagtc cagtgtggtg gaattctgca gatatc 1556

```

<210> 9

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 9

```

caagaaagct ggggtcaaca ggtgcagctc gtg 33

```

[0004]

<210> 10

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 10

```

cacgagctgc acctgttgaa cccagcttctc ttg 33

```

<210> 11

<211> 37

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 11

```

gtacaagaaa gctgggttca agacgggaac cattctg 37

```

<210> 12

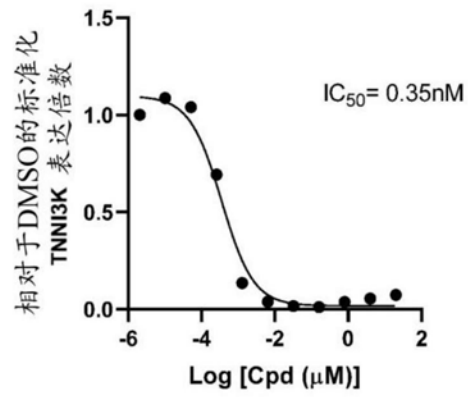
<211> 37

<212> DNA

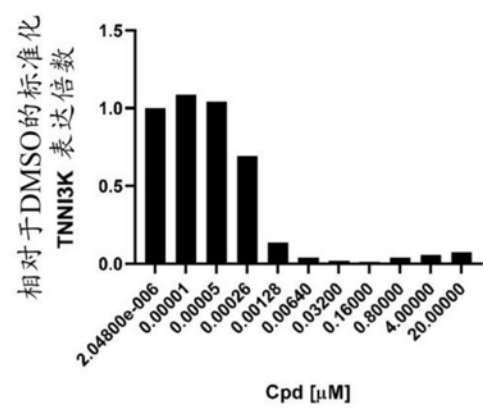
<213> 人工序列

	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 12	
	cagaatgggt cccgtcttga acccagcttt ctgtac	37
	<210> 13	
	<211> 37	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
[0005]	<223> 合成的	
	<400> 13	
	gaaagctggg ttcaataaat tttctcctgg ctgtac	37
	<210> 14	
	<211> 37	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 14	
	gtaccagcca ggagaaaatt tattgaaccc agctttc	37

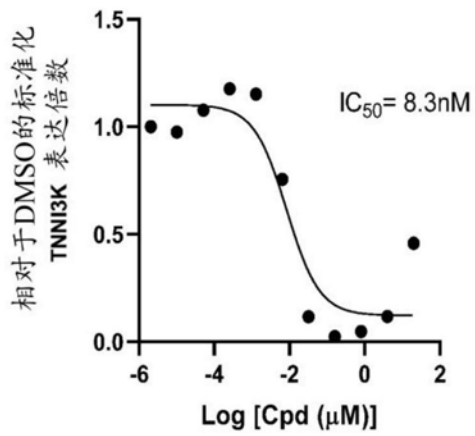
3A



3B



3C



3D

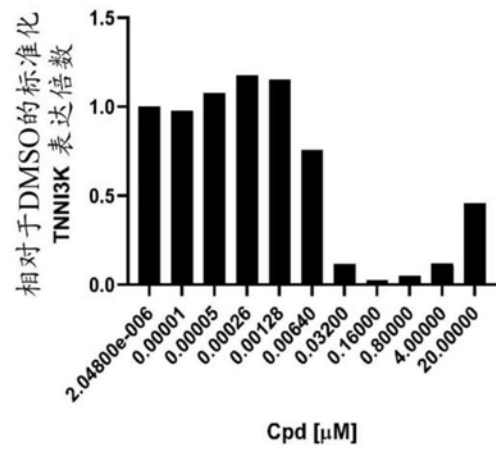


图3A-3D

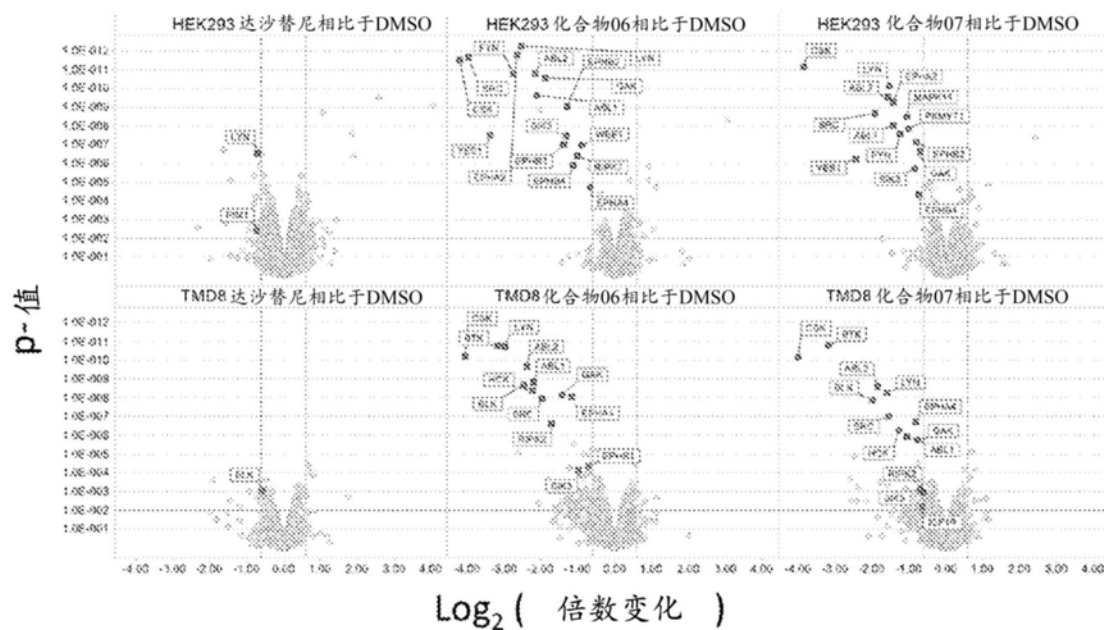
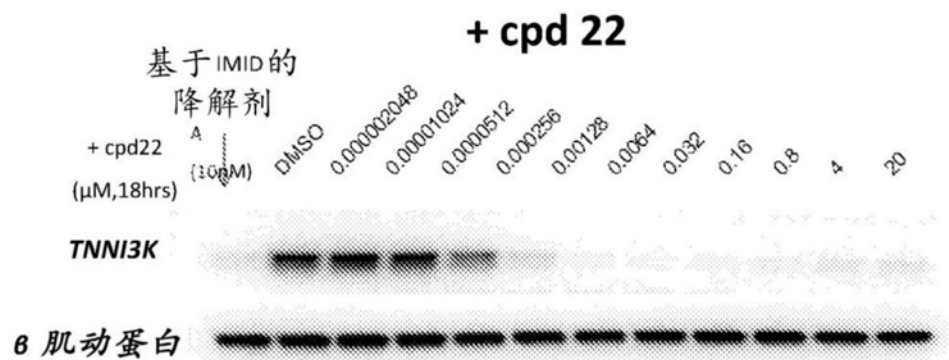


图3E

4A



4B

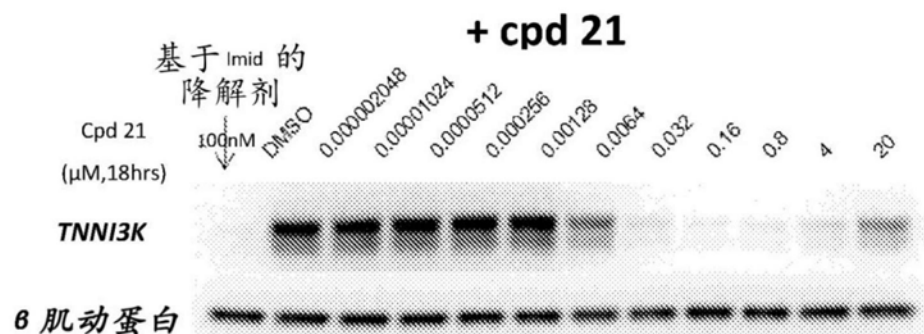


图4A-4B