(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118530239 A
(43)申请公布日 2024.08.23

(21)申请号 202311721460.9

(22)申请日 2019.08.21

(66)本国优先权数据
PCT/CN2018/101715 2018.08.22 CN
PCT/CN2019/086894 2019.05.14 CN

(62)分案原申请数据
201980067402.4 2019.08.21

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

(72)发明人 刘京 迈克尔·布鲁诺·普勒韦 王佳亮 韩笑然 陈立群

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

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
C07D 495/04(2006.01)
C07D 498/18(2006.01)
C07D 498/22(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 471/18(2006.01)
C07D 213/75(2006.01)
C07D 213/81(2006.01)
C07D 215/22(2006.01)
C07D 231/56(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
C07D 401/06(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)

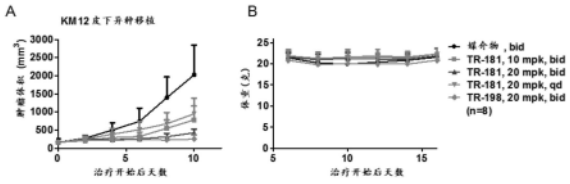
权利要求书1页 说明书327页 附图10页

(54)发明名称

原肌球蛋白受体激酶(TRK)降解化合物及使用方法

(57)摘要

本发明为原肌球蛋白受体激酶(TRK)降解化合物及使用方法,提供了二价化合物,包含一种或多种所述二价化合物的组合物,以及使用所述二价化合物治疗有需要的受试者中的某些疾病的方法。还提供了鉴定这类二价化合物的方法。



CN 118530239 A

1.一种二价化合物,其包含与降解标签缀合的原肌球蛋白受体激酶(TRK)配体,或其药学上可接受的盐或类似物。

2.一种二价化合物,其选自CPD-001至CPD-206,或其药学上可接受的盐或类似物。

3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((7-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-009)。

4.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-010)。

5.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-013)。

6.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-014)。

7.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-015)。

8.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((15-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-021)。

9.(2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一碳酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-022)。

10.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-023)。

原肌球蛋白受体激酶(TRK)降解化合物及使用方法

[0001] 本申请是申请日为2019年08月21日、申请号为201980067402.4、发明名称为“原肌球蛋白受体激酶(TRK)降解化合物及使用方法”的中国专利申请(其对应PCT申请的申请日为2019年08月21日、申请号为PCT/CN2019/101850)的分案申请。

背景技术

[0002] 本公开涉及二价化合物(例如,双功能小分子化合物),包含一种或多种所述二价化合物的组合物,以及使用所述二价化合物治疗有需要的受试者中的某些疾病的方法。本公开还涉及鉴定此类二价化合物的方法。

发明内容

[0003] 根据本公开的一个方面,本文公开的二价化合物包含与降解标签缀合的原肌球蛋白受体激酶(TRK)配体,或其药学上可接受的盐或类似物。

[0004] 在一个实施方案中,所述TRK配体能够与包含TRK、TRK突变体、TRK缺失或TRK融合蛋白的TRK蛋白结合。

[0005] 在另一个实施方案中,所述TRK配体是TRK激酶抑制剂或TRK激酶抑制剂的部分。

[0006] 在另一个实施方案中,所述TRK配体选自altiratinib(DCC2701、DCC-270、DP-5164)、sitravatinib(MGCD516)、卡博替尼(cabozantinib)(XL-184、BMS-907351)、多韦替尼(dovitinib)(TKI-258、CHIR-258)、恩曲替尼(entrectinib)(RXDX-101)、milciclib(PHA-848125AC)、belizatinib(TSR-011)、GZ389988、pegcantratinib、AZD7451、larotrectinib(LOXO-101;ARRY-470)、TPX-0005、LOXO-195、瑞戈非尼(regorafenib)、DS-6051b、F17752、PLX7486、AZD-6918、ASP7962、ONO-4474、PF-06273340、GNF-8625,及其类似物。

[0007] 在另一个实施方案中,所述降解标签与泛素连接酶结合,或者是导致TRK蛋白错误折叠的疏水性基团或标签。

[0008] 在另一个实施方案中,所述泛素连接酶是E3连接酶。

[0009] 在另一个实施方案中,所述E3连接酶选自cereblon E3连接酶、VHL E3连接酶、MDM2连接酶、TRIM24连接酶、TRIM21连接酶、KEAP1连接酶和IAP连接酶。

[0010] 在另一个实施方案中,所述降解标签选自泊马度胺(pomalidomide)、沙利度胺(thalidomide)、来那度胺(lenalidomide)、VHL-1、金刚烷、1-((4,4,5,5,5-五氟戊基)亚磺酰基)壬烷、nutlin-3a、RG7112、RG7338、AMG232、AA-115、苯丁抑制素(bestatin)、MV-1、LCL161,及其类似物。

[0011] 在另一个实施方案中,所述TRK配体经由连接体部分与降解标签缀合。

[0012] 在另一个实施方案中,所述TRK配体包含式1的部分

[0013] 

式1,

[0014] 其中

[0015] X选自CR'R"、CO、O、S、SO、SO_2和NR',其中

[0016] R'和R"独立地选自氢、卤素、OH、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_{1-8}烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_{10}环烷基、任选取代的C_3-C_{10}环烷氧基和任选取代的3-10元杂环基;或者

[0017] R'和R"与它们所连接的原子一起形成任选取代的3-8元环烷基或杂环基环;

[0018] R选自任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_{10}环烷基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0019] R^1、R^2和R^3独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、OR^5、SR^6、NR^7R^8、COR^5、CO_2R^5、$C(O)NR^7R^8$、SOR^5、SO_2R^5、$SO_2NR^7R^8$、$NR^7C(O)R^8$、$NR^5C(O)NR^7R^8$、NR^7SOR^8、$NR^7SO_2R^8$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_{10}环烷基、任选取代的C_3-C_{10}环烷氧基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基和任选取代的C_2-C_8炔基,其中

[0020] R^5、R^6、R^7和R^8独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_{10}环烷基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,或者

[0021] R^7和R^8与它们所连接的原子一起形成任选取代的4-8元杂环基环;

[0022] R^4连接至所述二价化合物的连接体部分,并且选自键、OR^9、SR^9、$NR^{10}R^{11}$、COR^9、CO_2R^9、$CONR^{10}R^{11}$、SOR^9、SO_2R^9、$SO_2NR^{10}R^{11}$、$NR^{10}COR^{11}$、$NR^9CONR^{10}R^{11}$、$NR^{10}SOR^{11}$、$NR^{10}SO_2R^{11}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0023] R^9、R^{10}和R^{11}独立地选自空、键、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0024] R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环;且

[0025] Ar选自芳基和杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、OR^{12}、SR^{12}、$NR^{13}R^{14}$、COR^{12}、CO_2R^{12}、$CONR^{13}R^{14}$、SOR^{12}、SO_2R^{12}、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任

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

[0026] R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0027] R^{13}和R^{14}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0028] 在一个实施方案中,X选自CR'R"、O和NR';其中

[0029] R'和R"独立地选自氢、F、OH、任选取代的C1-C3烷基和任选取代的C1-C3烷氧基;或者

[0030] R'和R"与它们所连接的原子一起形成任选取代的3-6元环烷基或杂环基环。

[0031] 在另一个实施方案中,X选自CH_2、亚环丙基、CHF、CF_2、O、NH、NCH_3、NCH_2CH_3和N-异丙基。

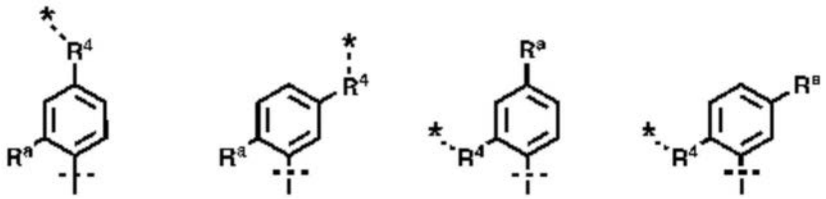
[0032] 在另一个实施方案中,R选自任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

[0033] 在另一个实施方案中,R选自任选取代的苯基和任选取代的杂芳基。

[0034] 在另一个实施方案中,X为CH_2;且R为3,5-二氟苯基。

[0035] 在另一个实施方案中,R^1、R^2和R^3独立地选自氢、F、Cl和OH。

[0036] 在另一个实施方案中,R^4-Ar选自式A1、A2、A3和A4的部分:

[0037] 

,

[0038] 其中

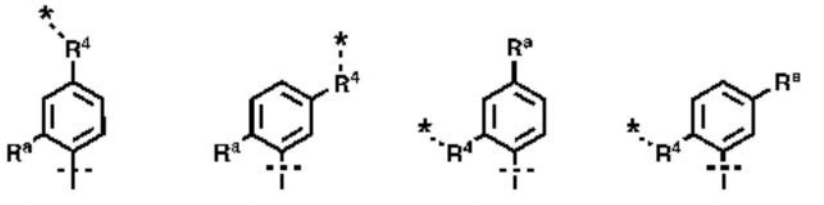
[0039] *表示与所述二价化合物的连接体部分的连接;且

[0040] R^a选自氢、卤素、CN、NO_2、OR^{12}、SR^{12}、$NR^{13}R^{14}$、COR^{12}、CO_2R^{12}、$CONR^{13}R^{14}$、SOR^{12}、SO_2R^{12}、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0041] R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0042] R^{13}和R^{14}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0043] 在另一个实施方案中,R^4-Ar选自式A1、A3、A3和A4的部分:

[0044] 

,

[0045] 其中

[0046] *表示与所述二价化合物的连接体部分的连接;且

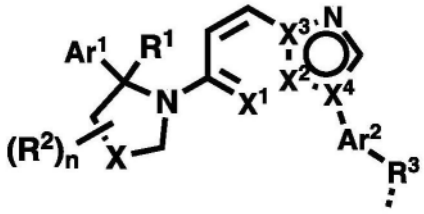
[0047] R^a选自氢、卤素、$NR^{13}R^{14}$和$NR^{13}COR^{14}$,其中

[0048] R^{13}和R^{14}独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、苯基和任选取代的C_5-C_6杂芳基,或者

[0049] R^{13}和R^{14}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0050] 在另一个实施方案中,R^a为(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基。

[0051] 在另一个实施方案中,所述TRK配体包含式2的部分:

[0052] 

式 2,

[0053] 其中

[0054] X^1、X^2、X^3和X^4独立地选自C、CR'和N(优选地,X^1选自CR'和N,X^2、X^3和X^4独立地选自C和N),其中

[0055] R'选自氢、卤素、CN、NO_2、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基和任选取代的3-6元杂环基;

[0056] X选自空、键、$C(R^2)_2$、$C(R^2)_2C(R^2)_2$、CO、$C(R^2)_2CO$、$CONR^2$、$C(R^2)_2O$、$C(R^2)_2NR^2$和CH_2NR^2;

[0057] R^1和R^2在每次出现时独立地选自氢、卤素、OH、NH_2、CN、NO_2、任选取代的C_1-C_4烷基、任选取代的C_1-C_4烷氧基、任选取代的C_1-C_4烷基氨基、任选取代的C_1-C_4烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_4卤代烷基、任选取代的C_1-C_4羟基烷基、任选取代的C_1-C_4烷基氨基C_1-C_4烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基;

[0058] n为1至4;

[0059] R^3直接地或通过R^4连接至所述二价化合物的连接体部分;

[0060] R^3和R^4独立地选自空、键、OR^5、SR^5、NR^6R^7、COR^5、CO_2R^5、$CONR^6R^7$、SOR^5、SO_2R^5、$SO_2NR^6R^7$、NR^6COR^7、$NR^5C(O)NR^6R^7$、NR^6SOR^7、$NR^6SO_2R^7$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、

任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0061] R^5、R^6和R^7独立地选自空、键、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0062] R^6和R^7与它们所连接的原子一起形成3-8元环烷基或4-8元杂环基环;且

[0063] Ar^1和Ar^2独立地选自芳基和杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、CN、NO_2、OR^{10}、SR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、COR^{10}、CO_2R^{10}、$CONR^{11}R^{12}$、SOR^{10}、SO_2R^{10}、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SOR^{12}$、$NR^{11}SO_2R^{12}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0064] R^{10}、R^{11}和R^{12}独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0065] R^{11}和R^{12}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0066] 在一个实施方案中,X^1选自CR'和N,其中R'选自氢、F、Cl、CH_3、CF_3和环丙基。

[0067] 在另一个实施方案中,X^2、X^3和X^4独立地选自C和N。

[0068] 在另一个实施方案中,X选自键、CH_2、CH_2CH_2、CO、CH_2CO、CONH、$CONCH_3$、CH_2O、CH_2NH和CH_2NCH_3。

[0069] 在另一个实施方案中,R^1和R^2在每次出现时独立地选自氢、F、Cl、OH、任选取代的C_1-C_4烷基、任选取代的C_1-C_4烷氧基、任选取代的C_1-C_4烷基氨基、任选取代的C_1-C_4卤代烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基。

[0070] 在另一个实施方案中,X为CH_2;且Ar^1为3-氟苯基。

[0071] 在另一个实施方案中,R^3直接连接至所述二价化合物的连接体部分,且

[0072] R^3选自空、键、OR^5、SR^5、NR^6R^7、COR^5、CO_2R^5、$CONR^6R^7$、SOR^5、SO_2R^5、$SO_2NR^6R^7$、NR^6COR^7、$NR^5C(O)NR^6R^7$、NR^6SOR^7、$NR^6SO_2R^7$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0073] R^5、R^6和R^7独立地选自空、键、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0074] R^6和R^7与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0075] 在另一个实施方案中,R^3通过R^4连接至所述二价化合物的连接体部分,且

[0076] R^3和R^4独立地选自空、键、OR^5、SR^5、NR^6R^7、COR^5、CO_2R^5、$CONR^6R^7$、SOR^5、SO_2R^5、$SO_2NR^6R^7$、NR^6COR^7、$NR^5C(O)NR^6R^7$、NR^6SOR^7、$NR^6SO_2R^7$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基

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

[0077] R^5、R^6和R^7独立地选自空、键、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0078] R^6和R^7与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0079] 在另一个实施方案中,

[0080] Ar^1选自C_6-C_{10}芳基和C_5-C_{10}杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自F、Cl、CN、NO_2、OR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、COR^{10}、CO_2R^{10}、$CONR^{11}R^{12}$、SOR^{10}、SO_2R^{10}、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SOR^{12}$、$NR^{11}SO_2R^{12}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的芳基和任选取代的C_4-C_5杂芳基,其中

[0081] R^{10}、R^{11}和R^{12}独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0082] R^{11}和R^{12}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

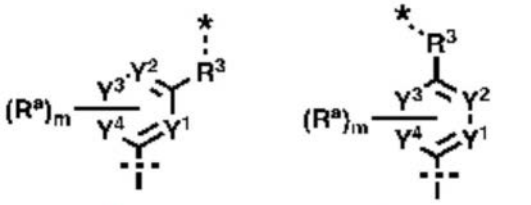
[0083] 在另一个实施方案中,

[0084] Ar^2选自C_6-C_{10}芳基和C_5-C_{10}杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自F、Cl、CN、NO_2、OR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、COR^{10}、CO_2R^{10}、$CONR^{11}R^{12}$、SOR^{10}、SO_2R^{10}、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SOR^{12}$、$NR^{11}SO_2R^{12}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的芳基和任选取代的C_4-C_5杂芳基,其中

[0085] R^{10}、R^{11}和R^{12}独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0086] R^{11}和R^{12}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0087] 在另一个实施方案中,R^3-Ar^2选自式B1和B2的部分:

[0088] 

式 B1 式 B2 ,

[0089] 其中

[0090] *表示与所述二价化合物的连接体部分的连接;

[0091] Y^1、Y^2、Y^3和Y^4独立地选自CH和N,条件是Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中至多有3个为N;

[0092] 每个R^a独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、OR^{12}、SR^{12}、$NR^{13}R^{14}$、COR^{12}、CO_2R^{12}、$CONR^{13}R^{14}$、SOR^{12}、SO_2R^{12}、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

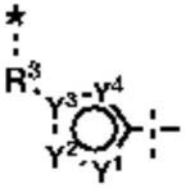
[0093] R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0094] R^{13}和R^{14}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环;

[0095] m为0至4;且

[0096] R^3与式2中所定义的相同。

[0097] 在另一个实施方案中,R^3-Ar^2选自式B3的部分:

[0098] 

式 B3 ,

[0099] 其中

[0100] *表示与所述二价化合物的连接体部分的连接;

[0101] Y^1、Y^2、Y^3和Y^4独立地选自CR^a、N、O和S,条件是Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中至多有3个为N;

[0102] 每个R^a独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、OR^{12}、SR^{12}、$NR^{13}R^{14}$、COR^{12}、CO_2R^{12}、$CONR^{13}R^{14}$、SOR^{12}、SO_2R^{12}、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0103] R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

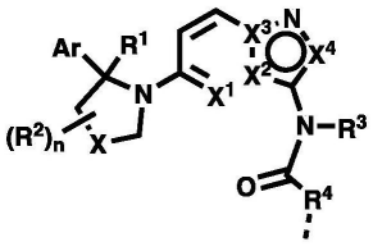
[0104] R^{13}和R^{14}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环;

[0105] m为0至4;且

[0106] R^3与式2中所定义的相同。

[0107] 在另一个实施方案中,X^1为N;X^2为N;X^3为C;X^4为C;X为CH_2;Ar^1为3-氟苯基;且Ar^2为2-吡啶基。

[0108] 在另一个实施方案中,所述TRK配体包含式3的部分:

[0109] 

式3,

[0110] 其中

[0111] X^1、X^2、X^3和X^4独立地选自C、CR'和N(优选地,X^1和X^4独立地选自CR'和N;X^2和X^3独立地选自C和N),其中

[0112] R'选自氢、卤素、CN、NO_2和任选取代的C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基或3-6元杂环基;

[0113] X选自空、键、$C(R^2)_2$、$C(R^2)_2C(R^2)_2$、CO、$C(R^2)_2CO$、NR^2CO、$OC(R^2)_2$和$NR^2C(R^2)_2$;

[0114] R^1和每个R^2独立地选自氢、卤素、OH、NH_2、CN、NO_2、任选取代的C_1-C_4烷基、任选取代的C_1-C_4烷氧基、任选取代的C_1-C_4烷基氨基、任选取代的C_1-C_4烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_4卤代烷基、任选取代的C_1-C_4羟基烷基、任选取代的C_1-C_4烷基氨基C_1-C_4烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基;n为1至4;

[0115] R^3选自氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基和任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基;

[0116] R^4直接地或通过R^5连接至所述二价化合物的连接体部分,其中R^4和R^5独立地选自空、OR^6、SR^6、NR^7R^8、COR^6、CO_2R^6、$CONR^7R^8$、SOR^6、SO_2R^6、$SO_2NR^7R^8$、NR^7COR^8、$NR^9C(O)NR^7R^8$、NR^7SOR^8、$NR^7SO_2R^8$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0117] R^6、R^7、R^8和R^9独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0118] R^7和R^8与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环;Ar选自芳基和杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、CN、NO_2、OR^{10}、SR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、COR^{10}、CO_2R^{10}、$CONR^{11}R^{12}$、SOR^{10}、SO_2R^{10}、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SOR^{12}$、$NR^{11}SO_2R^{12}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0119] R^{10}、R^{11}和R^{12}独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0120] R^{11}和R^{12}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0121] 在一个实施方案中,X^1和X^4选自CR'和N,且R'选自氢、F、Cl、CH_3、CF_3和环丙基。

[0122] 在另一个实施方案中,X^2和X^3独立地选自C和N。

[0123] 在另一个实施方案中,X选自键、CH_2、CH_2CH_2、CO、CH_2CO、CONH、$CONCH_3$、CH_2O、CH_2NH和CH_2NCH_3。

[0124] 在另一个实施方案中,R^1和每个R^2独立地选自氢、F、Cl、OH、任选取代的C_1-C_4烷基、任选取代的C_1-C_4烷氧基、任选取代的C_1-C_4烷基氨基、任选取代的C_1-C_4卤代烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基。

[0125] 在另一个实施方案中,R^3选自氢、CH_3、CH_2CH_3、丙基、异丙基、环丙基、CH_2F、CHF_2和CF_3。

[0126] 在另一个实施方案中,

[0127] R^4直接连接至所述二价化合物的连接体部分,且

[0128] R^4选自空、OR^6、SR^6、NR^7R^8、COR^6、CO_2R^6、$CONR^7R^8$、SOR^6、SO_2R^6、$SO_2NR^7R^8$、NR^7COR^8、$NR^9C(O)NR^7R^8$、NR^7SOR^8、$NR^7SO_2R^8$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0129] R^6、R^7、R^8和R^9独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0130] R^7和R^8与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0131] 在另一个实施方案中,

[0132] R^4通过R^5连接至所述二价化合物的连接体部分,且

[0133] R^4和R^5独立地选自空、OR^6、SR^6、NR^7R^8、COR^6、CO_2R^6、$CONR^7R^8$、SOR^6、SO_2R^6、$SO_2NR^7R^8$、NR^7COR^8、$NR^9C(O)NR^7R^8$、NR^7SOR^8、$NR^7SO_2R^8$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0134] R^6、R^7、R^8和R^9独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0135] R^7和R^8与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0136] 在另一个实施方案中,

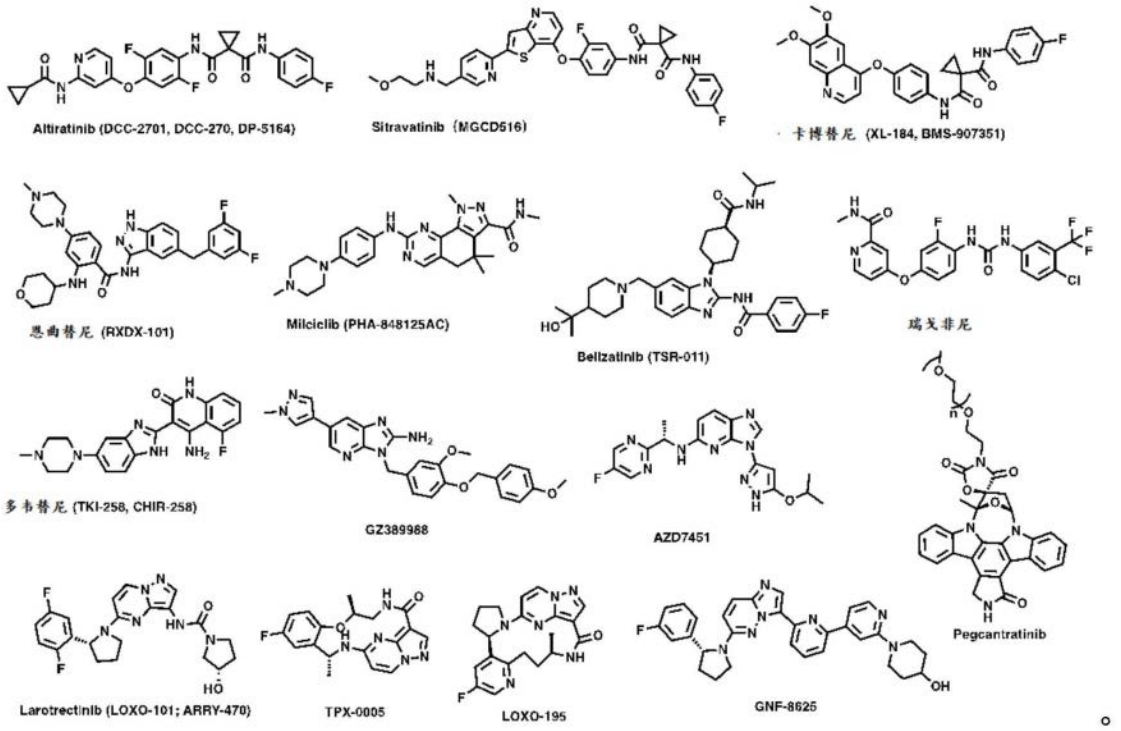
[0137] Ar选自芳基和杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自F、Cl、CN、NO_2、OR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、COR^{10}、CO_2R^{10}、$CONR^{11}R^{12}$、SOR^{10}、SO_2R^{10}、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SOR^{12}$、$NR^{11}SO_2R^{12}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_6烯基、任

选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的芳基和任选取代的C_4-C_5杂芳基,其中

[0138] R^{10}、R^{11}和R^{12}独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

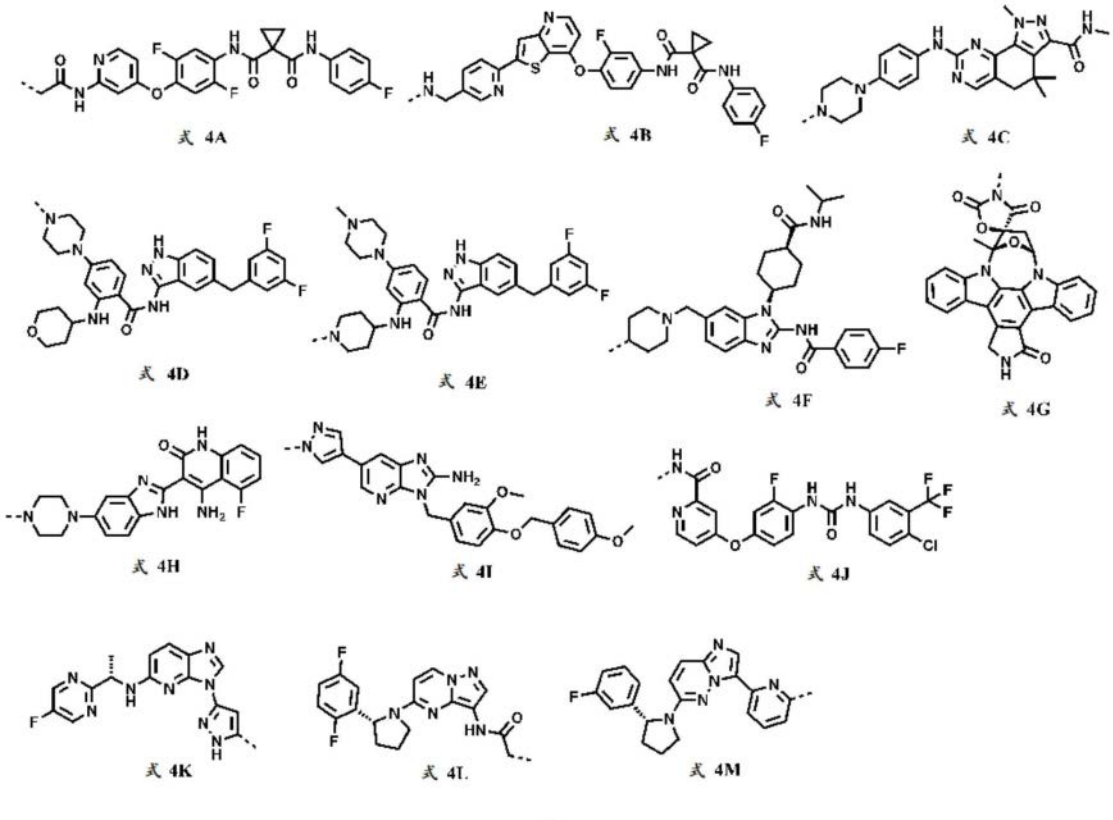
[0139] R^{11}和R^{12}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0140] 在另一个实施方案中,所述TRK配体衍生自以下任一个:

[0141] 

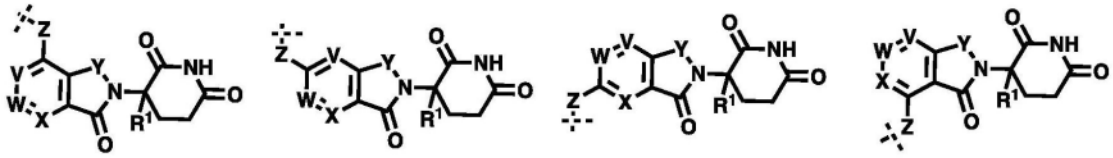
[0142] 在另一个实施方案中,所述TRK配体衍生自以下TRK激酶抑制剂:DS-6051b、F_{1775}2、PLX^{748}6、AZD-6918、ASP7962、VM902A、$PF-_{062}$73340和$ONO-_{447}$4。

[0143] 在另一个实施方案中,所述TRK配体选自:

[0144] 

。

[0145] 在一些实施方案中,所述降解标签是选自式5A、5B、5C和5D的部分:

[0146] 

[0147] 其中

[0148] V、W和X独立地选自CR^2和N;

[0149] Y选自CO、CR^3R^4和N=N;

[0150] Z选自空、CO、CR^5R^6、NR^5、O、任选取代的C_1-C_{10}亚烷基、任选取代的C_1-C_{10}亚烯基、任选取代的C_1-C_{10}亚炔基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;优选地,Z选自空、CH_2、CH=CH、C≡C、NH和O;

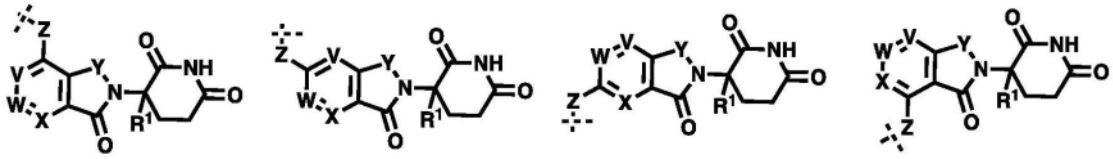
[0151] R^1和R^2独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的3至6元碳环基和任选取代的4至6元杂环基;

[0152] R^3和R^4独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的3至6元碳环基和任选取代的4至6元杂环基;或者R^3和R^4与它们所连接的原子一起形成3-6元碳环基或4-6元杂环基;且

[0153] R^5和R^6独立地选自空、氢、卤素、氧代、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的3至6元碳环基和任选取代的4至6元杂环基;或者R^5和R^6与它们所连接的原子

一起形成3-6元碳环基或4-6元杂环基。

[0154] 在一些实施方案中,所述降解标签是选自式5A、5B、5C和5D的部分:

[0155] 

式 5A 式 5B 式 5C 式 5D,

[0156] 其中

[0157] V、W和X独立地选自CR^2和N;

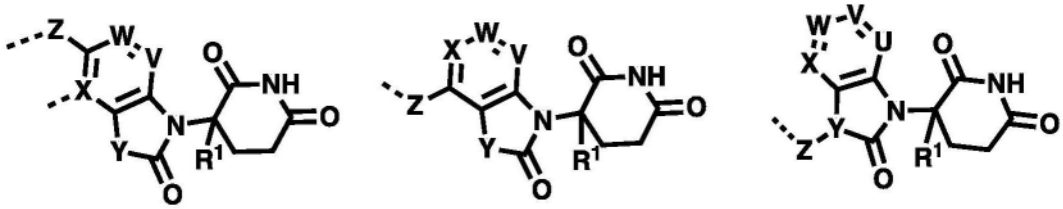
[0158] Y选自CO和CH_2;

[0159] Z选自CH_2、NH和O;

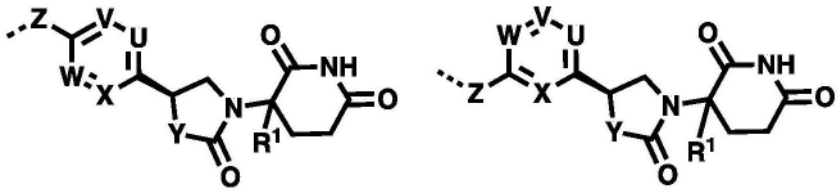
[0160] R^1选自氢、C_1-C_5烷基和卤素;且

[0161] R^2选自氢、卤素和C_1-C_5烷基。

[0162] 在一些实施方案中,所述降解标签是选自式5E、5F、5G、5H和5I的部分:

[0163] 

式 5E 式 5F 式 5G

[0164] 

式 5H 式 5I

[0165] 其中

[0166] U、V、W和X独立地选自CR^2和N;

[0167] Y选自CR^3R^4、NR^3和O;优选地,Y选自CH_2、NH、NCH_3和O;

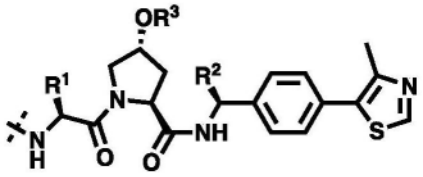
[0168] Z选自空、CO、CR^5R^6、NR^5、O、任选取代的C_1-C_{10}亚烷基、任选取代的C_1-C_{10}亚烯基、任选取代的C_1-C_{10}亚炔基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;优选地,Z选自空、CH_2、CH=CH、C≡C、NH和O;

[0169] R^1和R^2独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的3至6元碳环基和任选取代的4至6元杂环基;

[0170] R^3和R^4独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的3至6元碳环基和任选取代的4至6元杂环基;或者R^3和R^4与它们所连接的原子一起形成3-6元碳环基或4-6元杂环基;且

[0171] R^5和R^6独立地选自空、氢、卤素、氧代、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的3至6元碳环基和任选取代的4至6元杂环基;或者R^5和R^6与它们所连接的原子一起形成3-6元碳环基或4-6元杂环基。

[0172] 在一个实施方案中,所述降解标签是式6A的部分:

[0173] 

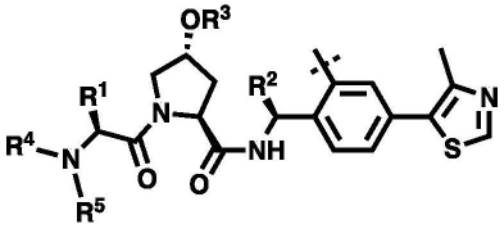
式 6A,

[0174] 其中

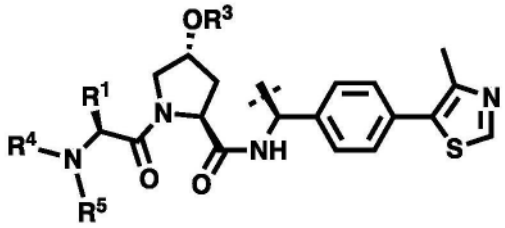
[0175] R^1和R^2独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8氨基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基和任选取代的C_2-C_8炔基;且

[0176] R^3为氢、任选取代的C(O)C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8氨基烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)C_3-C_7环烷基、任选取代的C(O)(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)C_2-C_8烯基、任选取代的C(O)C_2-C_8炔基、任选取代的C(O)OC_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8卤代烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8羟基烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8氨基烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)OC_3-C_7环烷基、任选取代的C(O)O(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)OC_2-C_8烯基、任选取代的C(O)OC_2-C_8炔基、任选取代的C(O)NC_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8卤代烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8羟基烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8氨基烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)NC_3-C_7环烷基、任选取代的C(O)N(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)NC_2-C_8烯基、任选取代的C(O)NC_2-C_8炔基、任选取代的P(O)$(OH)_2$、任选取代的P(O)$(OC_1$-C_8烷基$)_2$和任选取代的P(O)$(OC_1$-C_8芳基$)_2$。

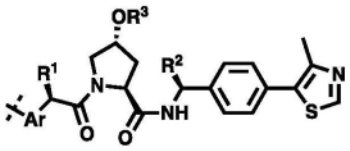
[0177] 在一个实施方案中,所述降解标签是选自式6B、6C、6D、6E和6F的部分:

[0178] 

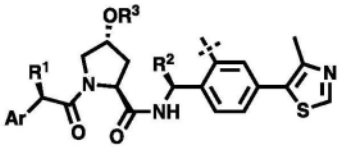
式 6B



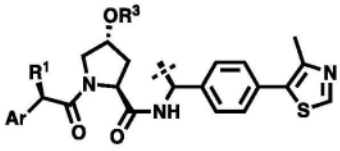
式 6C

[0179] 

式 6D



式 6E



式 6F

[0180] 其中

[0181] R^1和R^2独立地选自氢、卤素、OH、NH_2、CN、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8氨基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基和任选取代的C_2-C_8炔基;(优选地,R^1选自异丙基或叔丁基;且R^2选自氢或甲基);

[0182] R^3为氢、任选取代的C(O)C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8氨基烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)C_3-C_7环烷基、任选取代的C(O)(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)C_2-C_8烯基、任选取代的C(O)C_2-C_8炔基、任选取代的C(O)OC_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8卤代烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8羟基烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8氨基烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)OC_3-C_7环烷基、任选取代的C(O)O(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)OC_2-C_8烯基、任选取代的C(O)OC_2-C_8炔基、任选取代的C(O)NC_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8卤代烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8羟基烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8氨基烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)NC_3-C_7环烷基、任选取代的C(O)N(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)NC_2-C_8烯基、任选取代的C(O)NC_2-C_8炔基、任选取代的P(O)$(OH)_2$、任选取代的P(O)$(OC_1$-C_8烷基$)_2$和任选取代的P(O)$(OC_1$-C_8芳基$)_2$;且

[0183] R^4和R^5独立地选自氢、COR^6、CO_2R^6、$CONR^6R^7$、SOR^6、SO_2R^6、$SO_2NR^6R^7$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-8元环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0184] R^6和R^7独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-8元环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

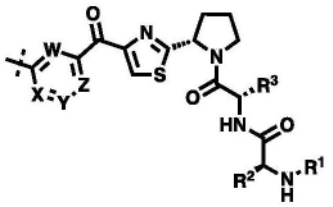
[0185] R^4和R^5;R^6和R^7与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环;

[0186] Ar选自芳基和杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自F、Cl、CN、NO_2、OR^8、NR^8R^9、COR^8、CO_2R^8、$CONR^8R^9$、SOR^8、SO_2R^8、$SO_2NR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、$NR^8C(O)NR^9R^{10}$、NR^9SOR^{10}、$NR^9SO_2R^{10}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的芳基和任选取代的C_4-C_5杂芳基,其中

[0187] R^8、R^9和R^{10}独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0188] R^8和R^9;R^9和R^{10}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0189] 在另一个实施方案中,所述降解标签是式7A的部分:

[0190] 

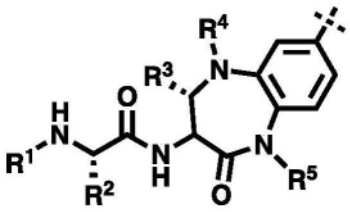
式 7A,

[0191] 其中

[0192] V、W、X和Z独立地选自CR^4和N。

[0193] R^1、R^2、R^3和R^4独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基和任选取代的C_2-C_8炔基。

[0194] 在另一个实施方案中,所述降解标签是式7B的部分:

[0195] 

式 7B,

[0196] 其中

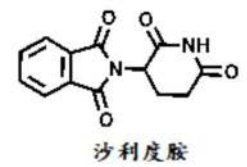
[0197] R^1、R^2和R^3独立地选自氢、卤素、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基和任选取代的C_2-C_8炔基;

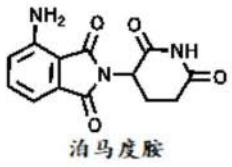
[0198] R^4和R^5独立地选自氢、COR^6、CO_2R^6、$CONR^6R^7$、SOR^6、SO_2R^6、$SO_2NR^6R^7$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的芳基-C_1-C_8烷基、任选取代的3-8元环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

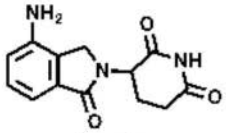
[0199] R^6和R^7独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-8元环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

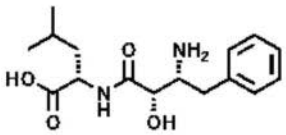
[0200] R^6和R^7与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

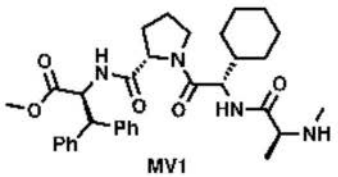
[0201] 在另一个实施方案中,所述降解标签衍生自以下任一个:

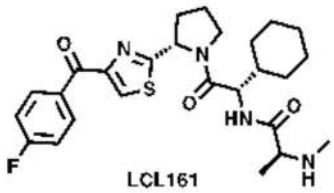

沙利度胺

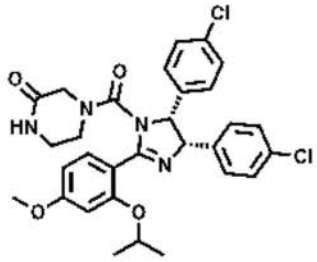

泊马度胺

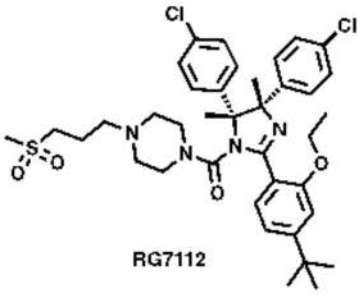

来那度胺

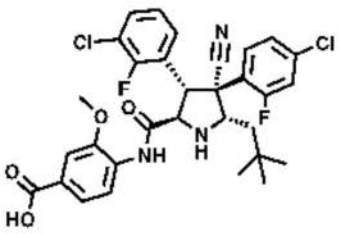

苯丁抑制素


MV1

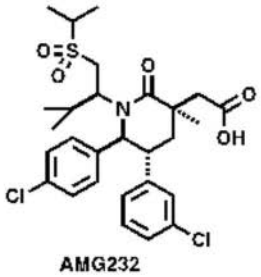

LCL161

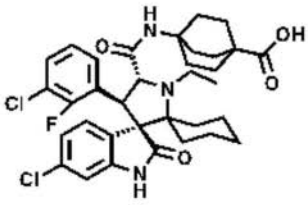

nutlin-3a

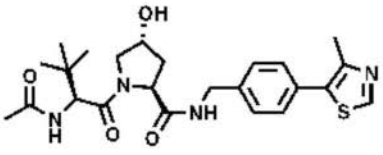

RG7112


RG7338

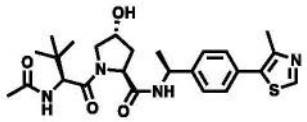
[0202]

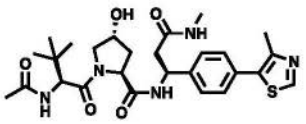

AMG232

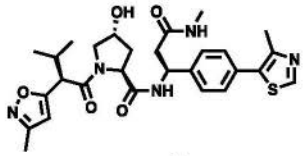

AA-115

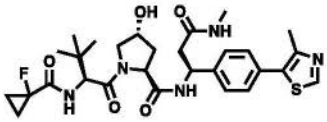

VH032

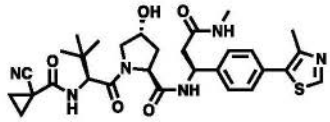
。

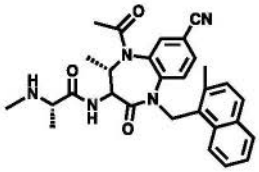


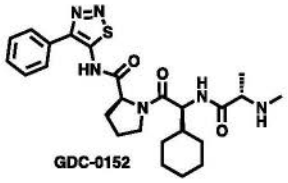


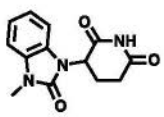


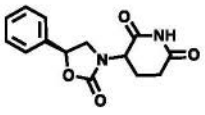






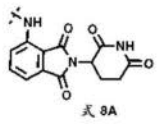

GDC-0152

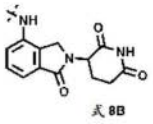


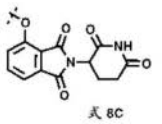


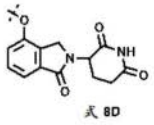
。

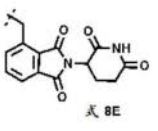
[0203] 在另一个实施方案中,所述降解标签选自:

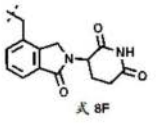

式 8A

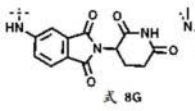

式 8B

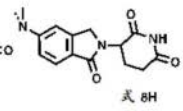

式 8C

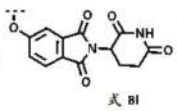

式 8D

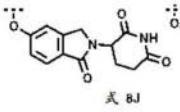

式 8E

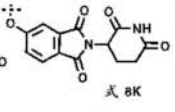

式 8F

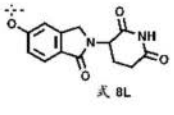

式 8G

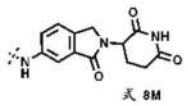

式 8H

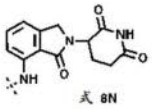

式 8I

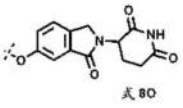

式 8J

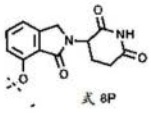

式 8K

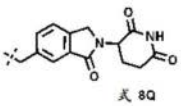

式 8L

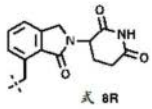

式 8M

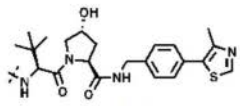

式 8N

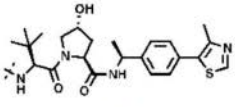

式 8O

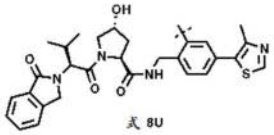

式 8P

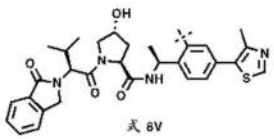

式 8Q


式 8R

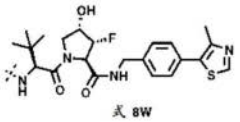

式 8S

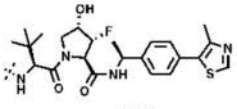

式 8T

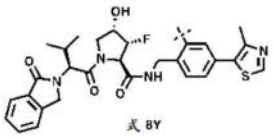

式 8U

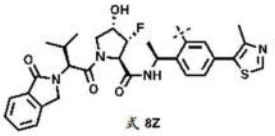

式 8V

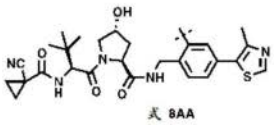
[0204]

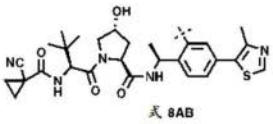

式 8W

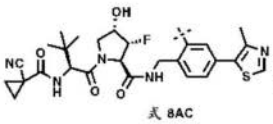

式 8X

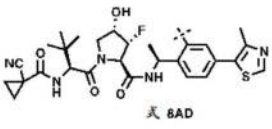

式 8Y

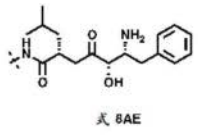

式 8Z

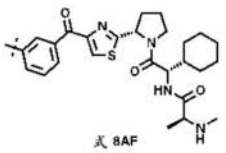

式 8AA

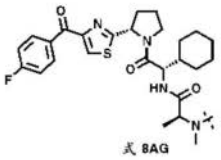

式 8AB

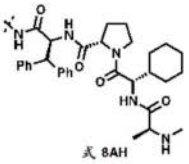

式 8AC

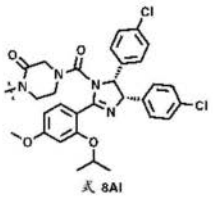

式 8AD

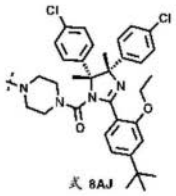

式 8AE

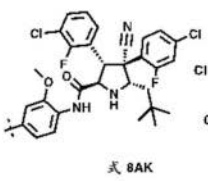

式 8AF

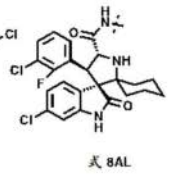

式 8AG

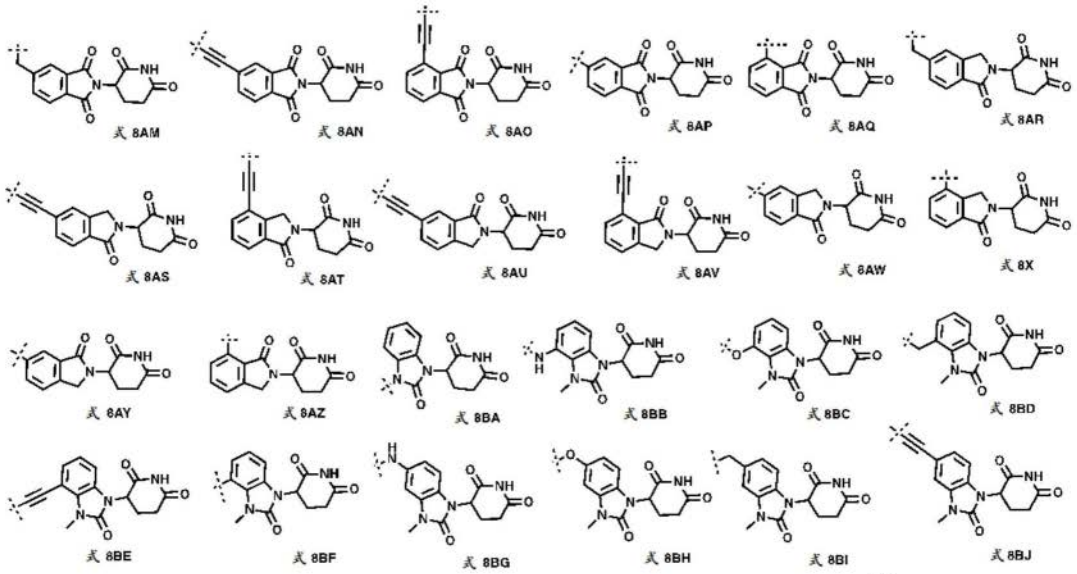

式 8AH


式 8AI

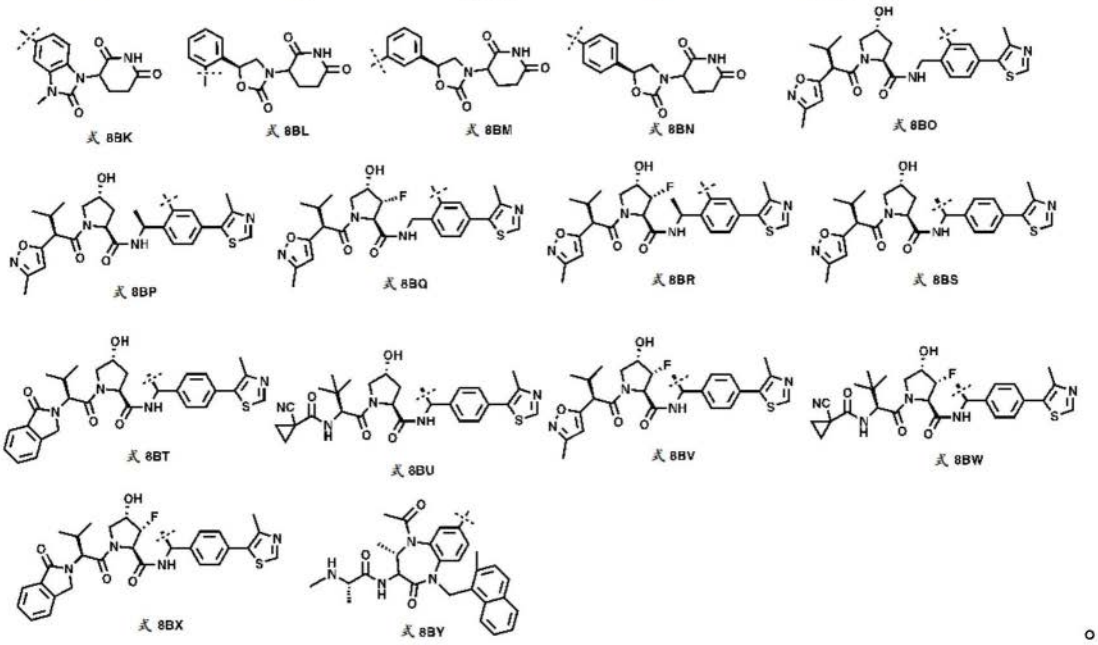

式 8AJ


式 8AK


式 8AL

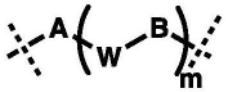


[0205]



[0206] 在一些实施方案中,所述连接体部分是式9的连接体部分:

[0207]



式 9

[0208] 其中

[0209] A、W和B在每次出现时独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'CO_2R"、R'C(O)N(R^1)R"、R'C(S)N(R^1)R"、R'OR"、R'OC(O)R"、R'OC(O)OR"、R'OCON(R^1)R"、R'SR"、R'SOR"、R'SO_2R"、R'SO_2N(R^1)R"、R'N(R^1)R"、R'NR^1COR"、R'NR^1C(O)OR"、R'NR^1CON(R^2)R"、R'NR^1C(S)R"、R'NR^1S(O)R"、R'NR^1S(O)$_2$R"和R'NR^1S(O)$_2$N(R^2)R",其中

[0210] R'和R"独立地选自空、任选取代的R^r-(C_1-C_8烷基)或包含以下基团的部分:任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤

代烷基、任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

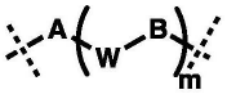
[0211] R^r选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0212] R^1和R^2独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0213] R'和R"、R^1和R^2、R'和R^1、R'和R^2、R"和R^1、R"和R^2与它们所连接的原子一起形成3-20元环烷基或4-20元杂环基环;且

[0214] m为0至15。

[0215] 在一个实施方案中,所述连接体部分是式9的连接体部分:

[0216] 

式9

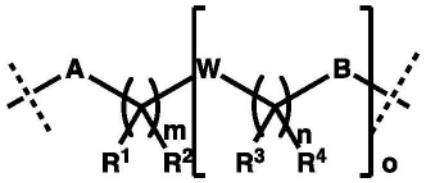
[0217] 其中

[0218] A、W和B在每次出现时独立地选自空、CO、CO_2、C(O)NR^1、C(S)NR^1、O、S、SO、SO_2、SO_2NR^1、NR^1、NR^1CO、NR^1CONR^2、$NR^1C(S)$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基和任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基,其中

[0219] R^1和R^2独立地选自氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基和任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基;且

[0220] m为0至15。

[0221] 在一个实施方案中,所述连接体部分是式9A的连接体部分:

[0222] 

式9A,

[0223] 其中

[0224] R^1、R^2、R^3和R^4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基和任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-8元环烷氧基、任选取代的3-10元碳环基氨基、任选取代的4-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0225] R^1和R^2、R^3和R^4与它们所连接的原子一起形成3-20元环烷基或4-20元杂环基环;

[0226] A、W和B在每次出现时独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'CO_2R"、R'C(O)N(R^5)R"、R'C(S)N(R^5)R"、R'OR"、R'OC(O)R"、R'OC(O)OR"、R'OCONR^5R"、R'SR"、R'SOR"、R'SO_2R"、R'SO_2N(R^5)R"、R'N(R^5)R"、R'NR^5COR"、R'NR^5C(O)OR"、R'NR^5CON(R^6)R"、R'NR^5C(S)R"、R'NR^5S(O)R"、R'NR^5S(O)$_2$R"和R'NR^5S(O)$_2$N(R^6)R",其中

[0227] R'和R"独立地选自空、任选取代的R^r-(C_1-C_8烷基)或包含以下基团的部分:任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0228] R^r选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0229] R^5和R^6独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

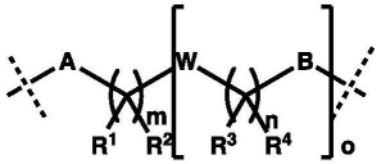
[0230] R'和R"、R^5和R^6、R'和R^5、R'和R^6、R"和R^5、R"和R^6与它们所连接的原子一起形成3-20元环烷基或4-20元杂环基环;

[0231] m为0至15;

[0232] n在每次出现时为0至15;且

[0233] o为0至15。

[0234] 在一个实施方案中,所述连接体部分是式9A的连接体部分,

[0235] 

式 9A,

[0236] 其中

[0237] R^1、R^2、R^3和R^4在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH_2、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基和任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基;

[0238] A、W和B在每次出现时独立地选自空、CO、CO_2、C(O)NR^5、C(S)NR^5、O、S、SO、SO_2、SO_2NR^5、NR^5、NR^5CO、NR^5CONR^6、$NR^5C(S)$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基和任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基,其中

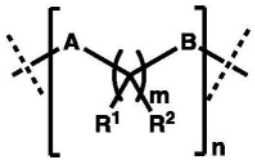
[0239] R^5和R^6独立地选自氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基和任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基;

[0240] m为0至15;

[0241] 每个n为0至15;且

[0242] o为0至15。

[0243] 在另一个实施方案中,所述连接体部分是式9B连接体部分:

[0244] 

式 9B,

[0245] 其中

[0246] R^1和R^2在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基和任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基、C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-8元环烷氧基、任选取代的3-10元碳环基氨基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0247] R^1和R^2与它们所连接的原子一起形成3-20元环烷基或4-20元杂环基环;

[0248] A和B在每次出现时独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'CO_2R"、R'C(O)NR^3R"、R'C(S)NR^3R"、R'OR"、R'OC(O)R"、R'OC(O)OR"、R'OCON(R^3)R"、R'SR"、R'SOR"、R'SO_2R"、R'SO_2N(R^3)R"、R'N(R^3)R"、R'NR^3COR"、R'NR^3C(O)OR"、R'NR^3CON(R^4)R'、R'NR^3C(S)R"、R'NR^3S(O)R"、R'NR^3S(O)$_2$R"和R'NR^3S(O)$_2$N(R^4)R",其中

[0249] R'和R"独立地选自空、任选取代的R^r-(C_1-C_8烷基)或包含以下基团的部分:任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0250] R^r选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

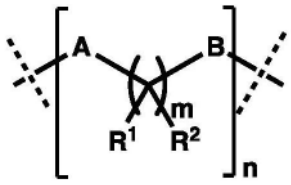
[0251] R^3和R^4独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0252] R'和R"、R^3和R^4、R'和R^3、R'和R^4、R"和R^3、R"和R^4与它们所连接的原子一起形成3-20元环烷基或4-20元杂环基环;

[0253] 每个m为0至15;且

[0254] n为0至15。

[0255] 在另一个实施方案中,所述连接体部分是式9B的连接体部分,

[0256] 

式9B,

[0257] 其中,

[0258] 每个R^1和每个R^2独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH_2和任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基或C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基;

[0259] 每个A和每个B独立地选自空、CO、CO_2、C(O)NR^3、C(S)NR^3、O、S、SO、SO_2、SO_2NR^3、NR^3、NR^3CO、NR^3CONR^4、NR^3C(S)和任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-

C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基或C_3-C_{13}螺杂环基,其中

[0260] R^3和R^4独立地选自氢和任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基或C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基;

[0261] 每个m为0至15;且

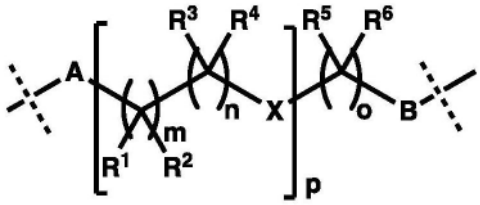
[0262] n为0至15。

[0263] 在另一个实施方案中,在式9B中,m为1至15。

[0264] 在另一个实施方案中,在式9B中,n为1。

[0265] 在另一个实施方案中,在式9B中,R^1和R^2独立地选自氢和任选取代的C_1-C_8烷基。

[0266] 在另一个实施方案中,所述连接体部分是式9C的连接体部分:

[0267] 

式 9C,

[0268] 其中

[0269] X选自O、NH和NR^7;

[0270] R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-8元环烷氧基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0271] A和B独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'CO_2R"、R'C(O)N(R^8)R"、R'C(S)N(R^8)R"、R'OR"、R'OC(O)R"、R'OC(O)OR"、R'OCON(R^8)R"、R'SR"、R'SOR"、R'SO_2R"、R'SO_2N(R^8)R"、R'N(R^8)R"、R'NR^8COR"、R'NR^8C(O)OR"、R'NR^8CON(R^9)R"、R'NR^8C(S)R"、R'NR^8S(O)R"、R'NR^8S(O)$_2$R"和R'NR^8S(O)$_2$N(R^9)R",其中

[0272] R'和R"独立地选自空、任选取代的R^r-(C_1-C_8烷基)或包含以下基团的部分:任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环

基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0273] R^r选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0274] R^7、R^8和R^9独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0275] R’和R”、R^8和R^9、R’和R^8、R’和R^9、R”和R^8、R”和R^9与它们所连接的原子一起形成3-20元环烷基或4-20元杂环基环；

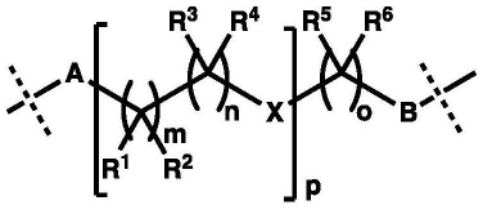
[0276] m在每次出现时为0至15；

[0277] n在每次出现时为0至15；

[0278] o为0至15；且

[0279] p为0至15。

[0280] 在另一个实施方案中，所述连接体部分是式9C的连接体部分，

[0281] 

式 9C，

[0282] 其中，

[0283] X选自O、NH和NR^7；

[0284] R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH_2、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基和任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基；

[0285] A和B在每次出现时独立地选自空、CO、CO_2、C(O)NR^7、C(S)NR^7、O、S、SO、SO_2、SO_2NR^7、NR^7、NR^7CO、NR^7CONR^8、$NR^7C(S)$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基和任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基，其中

[0286] R^7和R^8独立地选自氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基

烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基和任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基；

[0287] 每个m为0至15；

[0288] 每个n为0至15；

[0289] o为0至15;且

[0290] p为0至15。

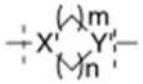
[0291] 在一个实施方案中,在式9C中,m和n为1,且p为1至15；

[0292] 在一个实施方案中,在式9C中,X选自O和NH；

[0293] 在一个实施方案中,在式9C中,R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6独立地选自氢、任选取代的C_1-C_6烷基。

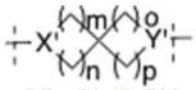
[0294] 在另一个实施方案中,所述连接体部分包含选自3至13元环、3至13元稠环、3至13元桥环和3至元螺环的环。

[0295] 在另一个实施方案中,所述连接体部分包含选自式C1、C2、C3、C4和C5的环：



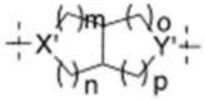
X' = N 或 CH
Y' = N 或 CH
m = 0–5
n = 0–5

式 C1，



X' = N 或 CH
Y' = N 或 CH
m = 0–5
n = 0–5
0 = 0–5
p = 0–5

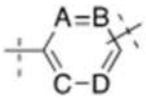
式 C2，



[0296]

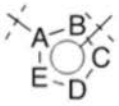
X' = N 或 CH
Y' = N 或 CH
m = 0–5
n = 0–5
0 = 0–5
p = 0–5

式 C3，



A = CH, C(C_{1-3} 烷基) 或 N
B = CH, C(C_{1-3} 烷基) 或 N
C = CH, C(C_{1-3} 烷基) 或 N
D = CH, C(C_{1-3} 烷基) 或 N

式 C4，和

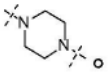


A = C, CH, C(C_{1-3} 烷基), N, NH, N(C_{1-3} 烷基), O, S
B = C, CH, C(C_{1-3} 烷基), N, NH, N(C_{1-3} 烷基), O, S
C = C, CH, C(C_{1-3} 烷基), N, NH, N(C_{1-3} 烷基), O, S
D = C, CH, C(C_{1-3} 烷基), N, NH, N(C_{1-3} 烷基), O, S
E = C, CH, C(C1-3 烷基), N, NH, N(C1-3烷基), O, S

式 C5。

[0297] 在一个实施方案中，A、B和W在每次出现时独立地选自空、CO、NH、NH-CO、CO-NH、CH_2-NH-CO、CH_2-CO-NH、NH-CO-CH_2、CO-NH-CH_2、CH_2-NH-CH_2-CO-NH、CH_2-NH-CH_2-NH-CO、NH-CO-CH_2-NH-CH_2、CO-NH-CH_2-NH-CH_2、CH_2-NH-CH_2、R_r-CO、R_r-NH、R_r-NH-CO、R_r-CO-NH、R_r-CH_2-NH-CO、R_r-CH_2-CO-NH、R_r-NH-CO-CH_2、R_r-CO-NH-CH_2、R_r-CH_2-NH-CH_2-CO-NH、R_r-CH_2-NH-CH_2-NH-CO、R_r-NH-CO-CH_2-NH-CH_2、R_r-CO-NH-CH_2-NH-CH_2、R_r-CH_2-NH-CH_2。

[0298] 在一个实施方案中，R^r为式C1、C2、C3、C4或C5。

[0299] 在一个实施方案中，R^r选自。

[0300] 在另一个实施方案中,所述连接体的长度是0至40个直链原子。

[0301] 在另一个实施方案中,所述连接体的长度是0至20个直链原子。

[0302] 在另一个实施方案中,所述连接体的长度是0至8个直链原子。

[0303] 在另一个实施方案中,所述连接体选自-(CO)-$(CH_2)_{1-8}$-、-$(CH_2)_{1-9}$-、-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{2-9}$-、-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、-$(CH_2)_{0-1}$-(CO)-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-和-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-;

[0304] R^r-(CO)-$(CH_2)_{1-8}$-、R^r-$(CH_2)_{1-9}$-、R^r-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{2-9}$-、R^r-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、R^r-$(CH_2)_{0-1}$-(CO)-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、R^r-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、R^r-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、R^r-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、R^r-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、R^r-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、R^r-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、R^r-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-和R^r-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-。

[0305] 在一些实施方案中,所述二价化合物选自CPD-001至CPD-206,或其药学上可接受的盐或类似物。

[0306] 在一些实施方案中,所述二价化合物选自CPD-009、CPD-010、CPD-013、CPD-014、CPD-015、CPD-021、CPD-022、CPD-023、CPD-024、CPD-025、CPD-026、CPD-027、CPD-028、CPD-029、CPD-030、CPD-031、CPD-032、CPD-033、CPD-044、CPD-047、CPD-049、CPD-050、CPD-051、CPD-052、CPD-053、CPD-054、CPD-055、CPD-056、CPD-057、CPD-059、CPD-060、CPD-062、CPD-064、CPD-065,及其药学上可接受的盐或类似物。

[0307] 在一些实施方案中,所述二价化合物选自TR-104、TR-105、TR-106、TR-107、TR-108、TR-109、TR-113、TR-115、TR-116、TR-117、TR-118、TR-119、TR-120、TR-121、TR-122、TR-123、TR-124、TR-125、TR-127、TR-128、TR-129、TR-130、TR-131、TR-132、TR-134、TR-135、TR-137、TR-140、TR-141、TR-142、TR-143、TR-144、TR-145、TR-146、TR-147、TR-149、TR-151、TR-152、TR-153、TR-155、TR-156、TR-157、TR-158、TR-160、TR-161、TR-162、TR-163、TR-164、TR-165、TR-166、TR-167、TR-168、TR-169、TR-171、TR-172、TR-173、TR-176、TR-177、TR-181、TR-184、TR-186、TR-189、TR-190、TR-191、TR-194、TR-196、TR-198,及其药学上可接受的盐或类似物。

[0308] 在一些实施方案中,所述二价化合物选自TR-106、TR-108、TR-109、TR-113、TR-115、TR-116、TR-117、TR-119、TR-121、TR-122、TR-123、TR-124、TR-125、TR-127、TR-128、TR-129、TR-130、TR-131、TR-132、TR-135、TR-137、TR-140、TR-141、TR-142、TR-143、TR-144、TR-145、TR-146、TR-149、TR-151、TR-152、TR-155、TR-156、TR-160、TR-161、TR-162、TR-165、TR-166、TR-167、TR-168、TR-169、TR-171、TR-172、TR-173、TR-176、TR-177、TR-181、TR-186、TR-189、TR-190、TR-191、TR-194、TR-196、TR-198,及其药学上可接受的盐或类似物。

[0309] 在一些实施方案中,所述二价化合物选自TR-123、TR-172、TR-173、TR-181、TR-185、TR-186、TR-191、TR-196、TR-198,及其药学上可接受的盐或类似物。

[0310] 在一些实施方案中,所述二价化合物为2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((7-(4-(6-

(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-009)。

[0311] 在一些实施方案中,所述二价化合物为2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-010)。

[0312] 在一些实施方案中,所述二价化合物为2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-013)。

[0313] 在一些实施方案中,所述二价化合物为2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-014)。

[0314] 在一些实施方案中,所述二价化合物为2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-015)。

[0315] 在一些实施方案中,所述二价化合物为2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((15-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-021)。

[0316] 在一些实施方案中,所述二价化合物为(2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一碳酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-022)。

[0317] 在一些实施方案中,所述二价化合物为2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-023)。

[0318] 在一些实施方案中,所述二价化合物为2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((8-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-024)。

[0319] 在一些实施方案中,所述二价化合物为2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((18-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-025)。

[0320] 在一些实施方案中,所述二价化合物为2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-026)。

[0321] 在一些实施方案中,所述二价化合物为2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-

[0322] 027)。

[0323] 在一些实施方案中,所述二价化合物为2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-

1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-028)。

[0324] 在一些实施方案中,所述二价化合物为(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-029)。

[0325] 在一些实施方案中,所述二价化合物为N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-030)。

[0326] 在一些实施方案中,所述二价化合物为N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-031)。

[0327] 在一些实施方案中,所述二价化合物为N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-032)。

[0328] 在一些实施方案中,所述二价化合物为(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-033)。

[0329] 在一些实施方案中,所述二价化合物为(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-044)。

[0330] 在一些实施方案中,所述二价化合物为(2S,4R)-1-((S)-2-(7-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-047)。

[0331] 在一些实施方案中,所述二价化合物为N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-049)。

[0332] 在一些实施方案中,所述二价化合物为N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-050)。

[0333] 在一些实施方案中,所述二价化合物为N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-051)。

[0334] 在一些实施方案中,所述二价化合物为N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-052)。

[0335] 在一些实施方案中,所述二价化合物为N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-

(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-053)。

[0336] 在一些实施方案中,所述二价化合物为N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-054)。

[0337] 在一些实施方案中,所述二价化合物为N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-055)。

[0338] 在一些实施方案中,所述二价化合物为N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-056)。

[0339] 在一些实施方案中,所述二价化合物为N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-057)。

[0340] 在一些实施方案中,所述二价化合物为N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)-乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(CPD-059)。

[0341] 在一些实施方案中,所述二价化合物为N-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(CPD-060)。

[0342] 在一些实施方案中,所述二价化合物为N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-062)。

[0343] 在一些实施方案中,所述二价化合物为N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-064)。

[0344] 在一些实施方案中,所述二价化合物为N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(20-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-065)。

[0345] 在一些实施方案中,所述二价化合物为2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-123)。

[0346] 在一些实施方案中,所述二价化合物为2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-172)。

[0347] 在一些实施方案中,所述二价化合物为2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-(6-

(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-173)。

[0348] 在一些实施方案中,所述二价化合物为2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-181)。

[0349] 在一些实施方案中,所述二价化合物为3-(6-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-185)。

[0350] 在一些实施方案中,所述二价化合物为3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-186)。

[0351] 在一些实施方案中,所述二价化合物为3-(5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-191)。

[0352] 在一些实施方案中,所述二价化合物为3-(6-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-196)。

[0353] 在一些实施方案中,所述二价化合物为2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-198)。

[0354] 根据本公开的一个方面,本文公开的组合物包含所述二价化合物或其药学上可接受的盐或类似物。

[0355] 根据本公开的一个方面,本文公开的治疗原肌球蛋白受体激酶(TRK)介导的疾病的方法包括向患有TRK介导的疾病的受试者施用所述二价化合物或其药学上可接受的盐或类似物。

[0356] 在一个实施方案中,所述TRK介导的疾病是由TRK表达、突变或融合导致的。

[0357] 在一个实施方案中,其中所述患有TRK介导的疾病的受试者的TRK功能相对于未患所述TRK介导的疾病的健康受试者升高。

[0358] 在一个实施方案中,所述二价化合物选自CPD-001至CPD-206,或其类似物。

[0359] 在一个实施方案中,所述二价化合物经口服、肠胃外、皮内、皮下、局部或直肠施用于所述受试者。在一个实施方案中,所述方法进一步包括向所述受试者施用用于治疗癌症的附加治疗方案。

[0360] 在一个实施方案中,所述附加治疗方案选自手术、化学疗法、放射疗法、激素疗法和免疫疗法。

[0361] 在一个实施方案中,所述TRK介导的疾病选自非小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、浸润性乳腺癌、肺腺癌、子宫癌、肾上腺癌、胰腺癌、卵巢癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、前列腺癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、Spitzoid癌、软组织肉瘤、乳头状甲状腺癌、头颈鳞状细胞癌、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、乳腺类似物分泌性癌、急性髓样白血病、导管癌、肺神经内分泌瘤、嗜铬细胞瘤和维尔姆斯瘤。

[0362] 在一个实施方案中,所述TRK介导的疾病或病况包括癌症、炎性疾病、急性和慢性疼痛、瘙痒症、骨相关疾病、神经变性疾病、感染性疾病和其他疾病,包括但不限于神经母细胞瘤、前列腺癌、胰腺癌、黑素瘤、头颈癌、胃癌、肺癌、肝癌、子宫癌、肾上腺癌、胆道系统癌症、肠癌、结直肠癌、卵巢癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、脑癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、分泌性乳腺癌、分泌型乳腺癌、唾液腺癌、乳头状甲状腺癌、导管癌、成年髓样白血病、急性髓样白血病、大细胞神经内分泌肿瘤、肺神经内分泌瘤、肉瘤、嗜铬细胞瘤、纤维肉瘤、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、恶性纤维组织细胞瘤、胚胎型横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、神经纤维肉瘤、中枢神经系统赘生物、骨肉瘤、滑膜肉瘤、脂肪肉瘤、软组织腺泡状肉瘤、Spitzoid癌、维尔姆斯瘤、淋巴瘤(例如,包括霍奇金淋巴瘤、淋巴浆细胞样淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、粘膜相关淋巴样组织淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B-谱系大细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和T细胞间变性大细胞淋巴瘤)、炎性肺病(例如哮喘)、炎性肠病(例如溃疡性结肠炎、克罗恩病)、炎性皮肤病(例如特应性皮炎、湿疹和银屑病)、间质性膀胱炎、鼻炎、急性疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、手术疼痛、炎性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、骨关节炎疼痛、慢性腰痛、骨质疏松症腰痛、骨折疼痛、类风湿关节炎疼痛、带状疱疹后疼痛、糖尿病神经病变疼痛、纤维肌痛、胰腺炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、子宫内膜异位症疼痛、肠易激综合征疼痛、偏头痛、牙髓炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、膀胱疼痛综合征、中枢疼痛综合征、术后疼痛综合征、骨和关节疼痛、反复性运动疼痛、牙痛、肌筋膜痛、围手术期疼痛、痛经、肌筋膜痛、心绞痛、头痛、原发性痛觉过敏、继发性痛觉过敏、原发性异常性疼痛、继发性异常性疼痛、其他由中枢致敏引起的疼痛、全身性皮肤瘙痒症、局部性皮肤瘙痒症、老年皮肤瘙痒症、妊娠瘙痒症、肛门瘙痒症、外阴瘙痒症、转移性骨病、治疗诱导的骨丢失、骨质疏松症、类风湿关节炎、骨转移、强直性脊柱炎、佩吉特病、牙周病、溶骨性疾病、多发性硬化、帕金森病、阿尔茨海默病、Chagas病、恶病质、厌食症、脱髓鞘病和髓鞘形成障碍。在某些实施方案中,所述疾病或病况是复发性疾病。

[0363] 在一个实施方案中,所述TRK介导的疾病是复发性癌症。

[0364] 在一个实施方案中,所述TRK介导的疾病对于一种或多种既往治疗是难治性的。

[0365] 根据本公开的一个方面,公开了一种鉴定介导TRK降解或减少的二价化合物的方法。该方法包括:

[0366] 提供包含通过连接体与降解标签缀合的TRK配体的异双功能测试化合物;

[0367] 使所述异双功能测试化合物与包含泛素连接酶和TRK的细胞接触;

[0368] 确定所述细胞中的TRK水平是否降低;以及

[0369] 将所述异双功能测试化合物鉴定为介导TRK降解或减少的二价化合物。

[0370] 在一个实施方案中,所述细胞是癌细胞。

[0371] 在一个实施方案中,所述癌细胞是TRK介导的癌细胞。

[0372] 援引并入

[0373] 本说明书中所提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度犹如具体地且单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请均通过引用而并入。

附图说明

[0374] 本发明的新颖特征在所附权利要求书中具体阐述。通过参考以下对利用本发明原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述以及附图,将会对本发明的特征和优点获得更好的理解,在这些附图中:

[0375] 图1中A显示了用恩曲替尼或二价化合物CPD-001-CPD-022处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹;B显示了用恩曲替尼或二价化合物CPD-023-CPD-044处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹;并且C显示了用恩曲替尼或二价化合物CPD-045-CPD-065处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0376] 图2显示了在不同时间点,用恩曲替尼或二价化合物CPD-027、CPD-053和CPD-060处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0377] 图3显示了用一定剂量范围的CPD-027、CPD-053和CPD-060治疗后,皮下异种移植肿瘤中KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0378] 图4中A显示了KM12细胞活力与二价化合物CPD-010、CPD-053和CPD-057的浓度的关系图;且B显示了KM12和H358细胞活力与二价化合物CPD-053的浓度。

[0379] 图5中A显示了用GNF-8625、LOXO101或二价化合物TR-104-TR-129处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹;B显示了用一定剂量范围的TR-115、TR-116、TR-119、TR-123、TR-124、TR-127或TR-129处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹;且C显示了用一定剂量范围的TR-130、TR-131、TR-132、TR-140、TR-146、TR-150或TR-168处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0380] 图6中A显示了用一定剂量范围的TR-171、TR-172、TR-173或TR-176处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹;B显示了用一定剂量范围的TR-177、TR-181、TR-182或GNF-8625处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹;C显示了用一定剂量范围的TR-186、TR-188、TR-189或TR-190处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹;且D显示了用一定剂量范围的TR-191、TR-194、TR-196、TR198或GNF-8625处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0381] 图7显示了用一定剂量范围的TR-123处理后,KM12细胞中过表达的TPM3-TRKA、AGBL4-TRKB和ETV6-TRKC融合蛋白的免疫印迹。

[0382] 图8中A显示了用一定剂量范围的化合物TR-123或TR-123-阴性(TR-123-neg)处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹;且B显示了用一定剂量范围的化合物TR-123或TR-123-neg处理后,HEL细胞表达的野生型TRKA蛋白的免疫印迹。

[0383] 图9中A显示了用单剂量的TR-123或与MG-132、硼替佐米或MLN4924的组合处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹;且B显示了用单剂量的TR-123或与MG-132、硼替佐米、MLN4924或泊马度胺的组合处理后,HEL细胞表达的野生型TRKA蛋白的免疫印迹。

[0384] 图10中A显示了用一定剂量范围的TR-123治疗后,皮下KM12异种移植肿瘤中TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹;且B显示了用TR-171、TR-172、TR-173、TR-177或TR-181治疗后,皮下KM12异种移植肿瘤中表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0385] 图11显示了TR-123的血浆浓度与给药后时间点的关系图。

[0386] 图12中A显示了皮下KM12异种移植肿瘤体积与用一定剂量范围的CPD-060治疗后

的天数的关系图;且B显示了体重与用一定剂量范围的CPD-060治疗后的天数的关系图。

[0387] 图13中A显示了用一定剂量范围的TR-202、TR-203或TR-204处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹;B显示了用一定剂量范围的TR-208、TR-210、TR-211或TR-214处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹;C显示了用一定剂量范围的TR-215、TR216、TR-217、TR218、TR-219或TR-220处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹;D显示了用一定剂量范围的TR-221、TR-222、TR-223、TR-224、TR-225、TR-226或TR-227处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹;且E显示了用一定剂量范围的TR-231、TR-232、TR-233、TR-234或TR-235处理后,KM12细胞表达的TPM3-TRKA融合蛋白的免疫印迹。

[0388] 图14显示了TR-198的血浆浓度随通过静脉内注射或经口管饲给药后的时间变化的图示。

[0389] 图15中A显示了皮下KM12异种移植肿瘤体积随用一定剂量范围的TR-181或单剂量的TR-198治疗后的天数变化的图示;且B显示了体重随用一定剂量范围的TR-181或单剂量的TR-198治疗后的天数变化的图示。

[0390] 图16中A显示了在大鼠中用单剂量的媒介物(Veh)、TR-181或布洛芬(Ibu)治疗后,受伤肢体所承担体重的百分比的图示;且B显示了在豚鼠中用单剂量的TR-181或布洛芬(Ibu)治疗后,受伤肢体所承担体重的百分比的图示。

具体实施方式

[0391] 在本公开中认识到,原肌球蛋白受体激酶(TRK)受体家族包括三个成员:TRKA、TRKB和TRKC,它们分别由NTRK1、NTRK2和NTRK3基因编码。TRK是主要与神经元组织的发育和功能有关的受体酪氨酸激酶。TRK的主要配体包括TRKA的神经生长因子(NGF)、TRKB的脑源生长因子(BDGF)和TRKC的神经营养蛋白(Vaishnavi等人,2015)。配体与TRK胞外域的结合诱导受体的二聚化和活化,从而激活下游信号转导途径,如PI3K/AKT、RAF/MEK/ERK和PLCγ途径。这些途径具有已经明确的支持细胞增殖、存活和促进肿瘤发生的作用(Hanahan和Weinberg,2011)。

[0392] 在此进一步认识到,与许多其他致癌受体酪氨酸激酶一样,TRK在多种人类恶性肿瘤中被异常激活。有趣的是,癌症中激活TRK的主要分子机制不是点突变,而是NTRK基因的符合读框的融合(Vaishnavi等人,2015)。通常,由于染色体重排,NTRK基因的3'区与伴侣基因的5'区接合。所得的嵌合蛋白始终保留TRK蛋白的激酶结构域,表明催化功能对于转化活性至关重要。NTRK基因中编码自抑制结构域的5'区的缺失使这些融合激酶具有组成型活性。另外,嵌合蛋白的表达是由融合伴侣的启动子驱动的,这常常导致过表达。最常见的TRK融合包括LMNA-TRKA、TPM3-TRKA和ETV6-TRKC(Amatu等人,2016)。因此,遗传事件导致TRK融合激酶的过表达和组成型活性。这些融合体具有致癌性,如其转化小鼠胚胎成纤维细胞和正常上皮的能力所显示的(Russell等人,2000;Vaishnavi等人,2015)。

[0393] TRK融合首先在人类结肠癌中报道,当时被命名为oncD(Martin-Zanca等人,1986)。高通量RNA测序的最新进展极大地提高了鉴定患者样品中的染色体重排事件的效率。因此,TRK融合已在广泛多种人类恶性肿瘤中发现,包括但不限于非小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、Spitzoid癌、软组织肉瘤、乳头状甲状腺癌、头

颈部鳞状细胞癌、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、乳腺类似物分泌性癌、急性髓样白血病和导管癌(Amatu等人,2016;Khotskaya等人,2017)。TRK融合的频率相对较低。例如,大约0.5%至2.7%的结肠癌受到TRK融合的影响(Creancier等人,2015;Lee等人,2015)。然而,对于某些癌症类型,如分泌性乳腺癌,TRK融合可见于绝大多数病例中(Tognon等人,2002)。

[0394] 在其他人类疾病如肺神经内分泌肿瘤、无汗综合征、肥胖症、先天性心脏缺损、急性髓样白血病中观察到TRK突变和缺失(Khotskaya等人,2017)。另外,TRK扩增与若干人类疾病有关,如肝癌、浸润性乳腺癌、肺腺癌、子宫癌、肾上腺癌、胰腺癌、卵巢癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、嗜铬细胞瘤、维尔姆斯瘤和前列腺癌(Khotskaya等人,2017)。

[0395] 长期以来已经认识到神经生长因子(NGF)及其主要受体原肌球蛋白受体激酶A(TRKA)在中枢和周围疼痛中的作用(Denk等人,2017)。伤害感受性神经元表达TRKA并通过向中枢神经系统传递疼痛信号来介导痛觉。在患有骨关节炎、腰痛、癌症疼痛、神经性疼痛和其他疼痛状况的患者中,正在对诸如他尼珠单抗(tanezumab)等多种NGF中和抗体进行临床评估(Miller等人,2017)。NGF抗体在缓解疼痛方面的功效已在临床上得到明确证实。然而,已经显示,NGF中和抗体的施用在某些患者中导致迅速进展的关节破坏,从而导致全关节置换(Schnitzer和Marks,2015)。这些不良事件可能与持续暴露于NGF抗体有关。靶向TRK代表了另一种有希望的治疗策略,其阻断用于疼痛管理的NGF/TRK信号传导途径。然而,目前可用的泛TRK激酶抑制剂可能会通过调节中枢神经系统中的TRK家族成员而引起重大的靶上不良反应。预计外周局限的TRK双功能降解物在周围神经中选择性阻断NGF/TRK途径,同时在中枢神经系统中保留这些靶标。

[0396] TRK与以下疾病相关:癌症、炎性疾病、急性和慢性疼痛、瘙痒症、骨相关疾病、神经变性疾病、感染性疾病和其他疾病,包括但不限于神经母细胞瘤、前列腺癌、胰腺癌、黑素瘤、头颈癌、胃癌、肺癌、肝癌、子宫癌、肾上腺癌、胆道系统癌症、肠癌、结直肠癌、卵巢癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、脑癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、分泌性乳腺癌、唾液腺癌、乳头状甲状腺癌、导管癌、急性髓样白血病、大细胞神经内分泌肿瘤、肺神经内分泌瘤、肉瘤、嗜铬细胞瘤、纤维肉瘤、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、恶性纤维组织细胞瘤、胚胎型横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、神经纤维肉瘤、中枢神经系统赘生物、骨肉瘤、滑膜肉瘤、脂肪肉瘤、软组织腺泡状肉瘤、Spitzoid癌、维尔姆斯瘤、淋巴瘤(例如,包括霍奇金淋巴瘤、淋巴浆细胞样淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、粘膜相关淋巴样组织淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B-谱系大细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和T细胞间变性大细胞淋巴瘤)、炎性肺病(例如哮喘)、炎性肠病(例如溃疡性结肠炎、克罗恩病)、炎性皮肤病(例如特应性皮炎、湿疹和银屑病)、间质性膀胱炎、鼻炎、急性疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、手术疼痛、炎性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、骨关节炎疼痛、慢性腰痛、骨质疏松症腰痛、骨折疼痛、类风湿关节炎疼痛、带状疱疹后疼痛、糖尿病神经病变疼痛、纤维肌痛、胰腺炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、子宫内膜异位症疼痛、肠易激综合征疼痛、偏头痛、牙髓炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、膀胱疼痛综合征、中枢疼痛综合征、术后疼痛综合征、骨和关节疼痛、反复性运动疼痛、牙痛、肌筋膜痛、围手术期疼痛、痛经、肌筋膜痛、心绞痛、头痛、原发性痛觉过敏、继发性痛觉过敏、原发性异常性疼痛、继发性异常性疼痛、其他由中枢致敏引起的疼痛、全身性皮肤瘙痒症、局部性皮肤瘙痒症、老年皮肤瘙痒症、

妊娠瘙痒症、肛门瘙痒症、外阴瘙痒症、转移性骨病、治疗诱导的骨丢失、骨质疏松症、类风湿关节炎、骨转移、强直性脊柱炎、佩吉特病、牙周病、溶骨性疾病、多发性硬化、帕金森病、阿尔茨海默病、Chagas病、恶病质、厌食症、脱髓鞘病和髓鞘形成障碍。

[0397] TRK激酶抑制剂目前正在进行临床或临床前开发,包括但不限于altiratinib(DCC2701、DCC-270、DP-5164)(Smith等人,2015)、sitravatinib(MGCD516)(Patwardhan等人,2016)、卡博替尼(XL-184、BMS-907351)(Fuse等人,2017)、多韦替尼(TKI-258、CHIR-258)(Chong等人,2017)、恩曲替尼(RXDX-101)(Menichincheri等人,2016)、milciclib(PHA-848125AC)(Brasca等人,2009)、belizatinib(TSR-011)(Ricciuti等人,2017)、GZ389988(Bailey等人,2017a,b)、pegcantratinib(Cranston等人,2017)、AZD7451(Tatematsu等人,2014)、larotrectinib(LOXO-101;ARRY-470)(Drilon等人,2018)、TPX-0005(Cui等人,2016)、LOXO-195(Blake等人,2016)、瑞戈非尼(Subbiah等人,2017)、DS-6051b(Fujiwara等人,2018)、F17752(Amatu等人,2016)、PLX7486(Amatu等人,2016)、AZD-6918(Li等人,2015)、ASP7962(Bailey等人,2017a,b)、VM902A(Bailey等人,2017a,b)、ONO-4474(Bailey等人,2017a,b)、PF-06273340(Skerratt等人,2016)和GNF-8625(Choi等人,2015)。最先进的是恩曲替尼和larotrectinib(Khotskaya等人,2017)。这些药剂在根据TRK融合体检测而不是组织学招募患者的篮子试验中进行了测试。larotrectinib的2期结果表明,大多数患者(75%)对治疗有反应,并且55%的患者在1年内保持无进展(Drilon等人,2018)。在TRK融合肿瘤患者中,恩曲替尼的1期结果也记录到明显且持久的反应(Drilon等人,2017b)。TRK抑制剂的显著疗效与肿瘤类型无关。这些实际结果共同突显了TRK融合体作为人类恶性肿瘤亚组中唯一的致癌驱动物的作用,而与起源组织无关。

[0398] TRK激酶抑制剂的非特异性副作用及其抗性的发展仍然是开发有效治疗中的挑战。因此,新型小分子靶向TRK通过抑制和/或降解的功能将非常有用。

[0399] 不希望受到任何理论的束缚,认为本公开至少部分是基于以下发现:降解TRK、TRK融合蛋白和/或TRK突变蛋白的新型异二价小分子可用于治疗TRK介导的疾病,特别是非小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、浸润性乳腺癌、肺腺癌、子宫癌、肾上腺癌、胰腺癌、卵巢癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、前列腺癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、Spitzoid癌、软组织肉瘤、乳头状甲状腺癌、头颈鳞状细胞癌、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、乳腺类似物分泌性癌、急性髓样白血病、导管癌、肺神经内分泌瘤、嗜铬细胞瘤和维尔姆斯瘤(Amatu等人,2016;Khotskaya等人,2017)。所公开的新型双功能TRK降解物可用于治疗TRK介导的癌症、炎性疾病、急性和慢性疼痛、瘙痒症、骨相关疾病、神经变性疾病、感染性疾病和其他疾病,包括但不限于神经母细胞瘤、前列腺癌、胰腺癌、黑素瘤、头颈癌、胃癌、肺癌、肝癌、子宫癌、肾上腺癌、胆道系统癌症、肠癌、结直肠癌、卵巢癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、脑癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、分泌性乳腺癌、分泌型乳腺癌、唾液腺癌、乳头状甲状腺癌、导管癌、成年髓样白血病、急性髓样白血病、大细胞神经内分泌肿瘤、肺神经内分泌瘤、肉瘤、嗜铬细胞瘤、纤维肉瘤、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、恶性纤维组织细胞瘤、胚胎型横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、神经纤维肉瘤、中枢神经系统赘生物、骨肉瘤、滑膜肉瘤、脂肪肉瘤、软组织腺泡状肉瘤、Spitzoid癌、维尔姆斯瘤、淋巴瘤(例如,包括霍奇金淋巴瘤、淋巴浆细胞样淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、粘膜相关淋巴样组织淋巴瘤、套细胞

淋巴瘤、B-谱系大细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和T细胞间变性大细胞淋巴瘤)、炎性肺病(例如哮喘)、炎性肠病(例如溃疡性结肠炎、克罗恩病)、炎性皮肤病(例如特应性皮炎、湿疹和银屑病)、间质性膀胱炎、鼻炎、急性疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、手术疼痛、炎性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、骨关节炎疼痛、慢性腰痛、骨质疏松症腰痛、骨折疼痛、类风湿关节炎疼痛、带状疱疹后疼痛、糖尿病神经病变疼痛、纤维肌痛、胰腺炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、子宫内膜异位症疼痛、肠易激综合征疼痛、偏头痛、牙髓炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、膀胱疼痛综合征、中枢疼痛综合征、术后疼痛综合征、骨和关节疼痛、反复性运动疼痛、牙痛、肌筋膜痛、围手术期疼痛、痛经、肌筋膜痛、心绞痛、头痛、原发性痛觉过敏、继发性痛觉过敏、原发性异常性疼痛、继发性异常性疼痛、其他由中枢致敏引起的疼痛、全身性皮肤瘙痒症、局部性皮肤瘙痒症、老年皮肤瘙痒症、妊娠瘙痒症、肛门瘙痒症、外阴瘙痒症、转移性骨病、治疗诱导的骨丢失、骨质疏松症、类风湿关节炎、骨转移、强直性脊柱炎、佩吉特病、牙周病、溶骨性疾病、多发性硬化、帕金森病、阿尔茨海默病、Chagas病、恶病质、厌食症、脱髓鞘病和髓鞘形成障碍。

[0400] 小分子诱导的靶蛋白的选择性降解可以通过募集E3泛素连接酶和模拟带有疏水性标签的蛋白质错误折叠来实现(Buckley和Crews,2014)。另外,该小分子具有一个与E3泛素连接酶结合的部分,和另一个与目的蛋白质靶标结合的部分(Buckley和Crews,2014)。所诱导的接近导致靶标的泛素化,随后是其通过蛋白酶体介导的蛋白水解而降解。已经鉴定或开发了数种类型的高亲和力小分子E3连接酶配体。它们包括(1)免疫调节药物(IMiD),如沙利度胺和泊马度胺,它们结合cereblon(CRBN或CRL4CRBN)——滞蛋白(cullin)-RING泛素连接酶(CRL)复合物的组分(Bondeson等人,2015;Chamberlain等人,2014;Fischer等人,2014;Ito等人,2010;Winter等人,2015);(2)VHL-1——含羟基脯氨酸的配体,其结合van Hippel-Lindau蛋白(VHL或CRL2VHL)——另一种CRL复合物的组分(Bondeson等人,2015;Buckley等人,2012a;Buckley等人,2012b;Galdeano等人,2014;Zengerle等人,2015);(3)化合物7,其选择性结合KEAP1——CRL3复合物的组分(Davies等人,2016);(4)AMG232,其选择性结合MDM2———一种异二聚RING E3连接酶(Sun等人,2014);和(5)LCL161,其选择性结合IAP———一种异二聚RING E3连接酶(Ohoka等人,2017;Okuhira等人,2011;Shibata等人,2017)。募集E3连接酶的双功能降解物技术已应用于降解若干蛋白质靶标(Bondeson等人,2015;Buckley等人,2015;Lai等人,2016;Lu等人,2015;Winter等人,2015;Zengerle等人,2015)。另外,已经开发了利用大体积和疏水性金刚烷基的疏水标记方法,以模拟蛋白质错误折叠,从而导致蛋白酶体对靶蛋白的降解(Buckley和Crews,2014)。该方法已应用于假激酶HER3的选择性降解(Xie等人,2014)。发明人尚未见到将任何这些方法应用于降解TRK、TRK突变体、TRK缺失或TRK融合蛋白的尝试。

[0401] 目前可用的靶向TRK的小分子专注于抑制TRK的激酶活性。已经报道了大量选择性小分子TRK激酶抑制剂,如altiratinib(DCC2701、DCC-270、DP-5164)(Smith等人,2015)、sitravatinib(MGCD516)(Patwardhan等人,2016)、卡博替尼(XL-184、BMS-907351)(Fuse等人,2017)、多韦替尼(TKI-258、CHIR-258)(Chong等人,2017)、恩曲替尼(RXDX-101)(Menichincheri等人,2016)、milciclib(PHA-848125AC)(Brasca等人,2009)、belizatinib(TSR-011)(Ricciuti等人,2017)、GZ389988(Bailey等人,2017a,b)、pegcantratinib(Cranston等人,2017)、AZD7451(Tatematsu等人,2014)、larotrectinib(LOXO-101;ARRY-

470)(Drilon等人,2018)、TPX-0005(Cui等人,2016)、LOXO-195(Blake等人,2016)、瑞戈非尼(Subbiah等人,2017)、DS-6051b(Fujiwara等人,2018)、F17752(Amatu等人,2016)、PLX7486(Amatu等人,2016)、AZD-6918(Li等人,2015)、ASP7962(Bailey等人,2017a,b)、VM902A(Bailey等人,2017a,b)、ONO-4474(Bailey等人,2017a,b)、PF-06273340(Skerratt等人,2016)和GNF-8625(Choi等人,2015)。

[0402] 在本公开中,采用了一种新颖的方法:开发不仅直接并选择性调节TRK的激酶活性,而且还直接并选择性调节其蛋白质水平的化合物。诱导蛋白质降解的策略包括募集E3泛素连接酶、模拟具有疏水标签的蛋白质错误折叠以及抑制分子伴侣。与诸如基因敲除或短发夹RNA介导的(shRNA)敲减等技术相比,这种基于使用二价小分子化合物的方法允许在体外和体内对蛋白质水平的更灵活调节。与基因敲除或shRNA敲减不同,小分子方法通过调节相应小分子的给药途径、浓度和给药频率,进一步在疾病模型中提供了研究剂量和时间依赖性的机会。

[0403] 二价化合物

[0404] 对于本公开而言,术语“双功能化合物”、“双功能降解物”、“双功能TRK降解物”、“二价化合物”和“异双功能化合物”可互换使用。

[0405] 在一些方面,本公开提供了二价化合物,包括与降解标签缀合的TRK配体,或其药学上可接受的盐或类似物。TRK配体可以直接地或通过连接体部分与降解标签缀合。在某些实施方案中,TRK配体可以直接地与降解标签缀合。在某些实施方案中,TRK配体可以经由连接体部分与降解标签缀合。

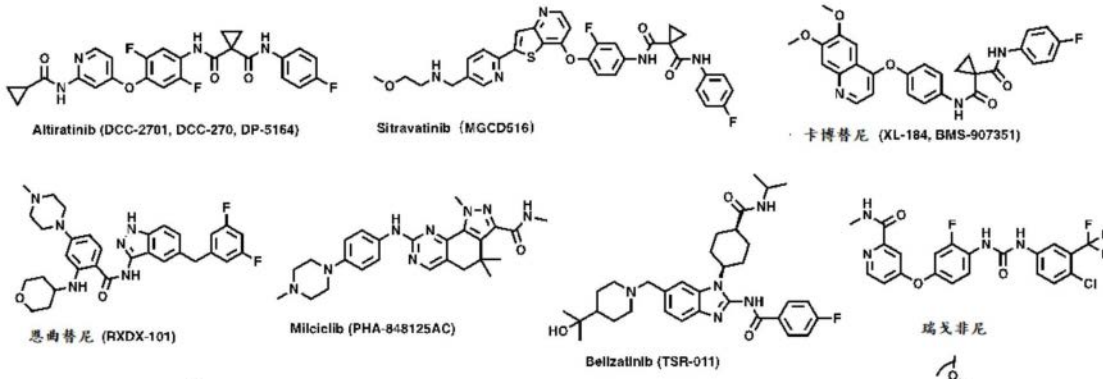
[0406] 如本文所用的,术语“原肌球蛋白受体激酶配体”和“TRK配体”或“TRK靶向部分”应理解为包括与TRK蛋白缔合或结合的从小分子到大蛋白质的任何分子。在某些实施方案中,所述TRK配体能够与包含TRK、TRK突变体、TRK缺失或TRK融合蛋白的TRK蛋白结合。该TRK配体可以是,例如但不限于小分子化合物(即,分子量小于约1.5千道尔顿(kDa)的分子)、肽或多肽、核酸或寡核苷酸、碳水化合物如寡糖、或抗体或其片段。

[0407] TRK配体

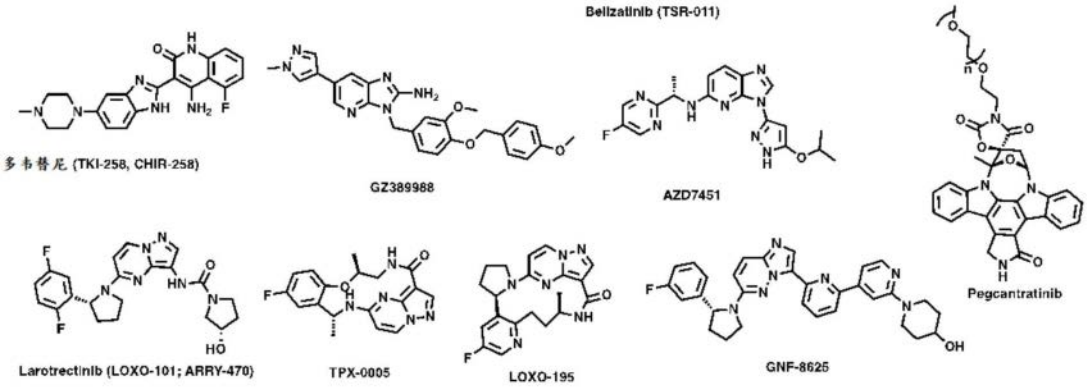
[0408] 所述TRK配体或靶向部分可以是TRK激酶抑制剂或TRK激酶抑制剂的部分。在某些实施方案中,TRK激酶抑制剂包括以下一种或多种(例如,altiratinib(DCC2701、DCC-270、DP-5164)(Smith等人,2015)、sitravatinib(MGCD516)(Patwardhan等人,2016)、卡博替尼(XL-184、BMS-907351)(Fuse等人,2017)、多韦替尼(TKI-258、CHIR-258)(Chong等人,2017)、恩曲替尼(RXDX-101)(Menichincheri等人,2016)、milciclib(PHA-848125AC)(Brasca等人,2009)、belizatinib(TSR-011)(Ricciuti等人,2017)、GZ389988(Bailey等人,2017a,b)、pegcantratinib(Cranston等人,2017)、AZD7451(Tatematsu等人,2014)、larotrectinib(LOXO-101;ARRY-470)(Drilon等人,2018)、TPX-0005(Cui等人,2016)、LOXO-195(Blake等人,2016)、瑞戈非尼(Subbiah等人,2017)、DS-6051b(Fujiwara等人,2018)、F17752(Amatu等人,2016)、PLX7486(Amatu等人,2016)、AZD-6918(Li等人,2015)、ASP7962(Bailey等人,2017a,b)、VM902A(Bailey等人,2017a,b)、ONO-4474(Bailey等人,2017a,b)、PF-06273340(Skerratt等人,2016)和GNF-8625(Choi等人,2015),及其类似物),其能够抑制TRK的激酶活性。如本文所用的,“TRK激酶抑制剂”是指限制、延缓或以其他方式抑制生理、化学或酶促作用或功能并导致结合减少至少5%的药剂。抑制剂也可以替代地指

防止或减少基因或蛋白质的表达、转录或翻译的药物、化合物或药剂。抑制剂可以例如通过结合或激活/灭活另一种蛋白质或受体来减少或防止蛋白质的功能。

[0409] 在某些实施方案中,所述TRK配体衍生自TRK激酶抑制剂,后者包括:



[0410]



。

[0411] 在某些实施方案中,所述TRK配体包括但不限于DS-6051b(Fujiwara等人,2018)、F17752(Amatu等人,2016)、PLX7486(Amatu等人,2016)、AZD-6918(Li等人,2015)、ASP7962(Bailey等人,2017a,b)、VM902A(Bailey等人,2017a,b)、PF-06273340(Skerratt等人,2016)和ONO-4474(Bailey等人,2017a,b)。在某些实施方案中,所述TRK配体衍生自以下任一种或多种:DS-6051b(Fujiwara等人,2018)、F17752(Amatu等人,2016)、PLX7486(Amatu等人,2016)、AZD-6918(Li等人,2015)、ASP7962(Bailey等人,2017a,b)、VM902A(Bailey等人,2017a,b)、PF-06273340(Skerratt等人,2016)和ONO-4474(Bailey等人,2017a,b)。

[0412] 在另一个实施方案中,所述TRK配体包含式1的部分;

[0413]

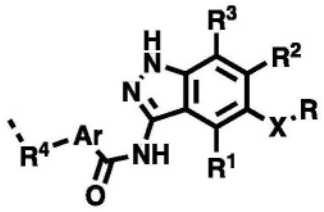


式 1

[0414] 其中,

[0415] R^1、R^2、R^3、R^4、Ar和X如前所定义。

[0416] 在另一个实施方案中,所述TRK配体包含式1的部分

[0417] 

式1,

[0418] 其中

[0419] X选自CR'R"、CO、O、S、SO、SO_2和NR',其中

[0420] R'和R"独立地选自氢、卤素、OH、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_{1-8}烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_{10}环烷基、任选取代的C_3-C_{10}环烷氧基和任选取代的3-10元杂环基;或者

[0421] R'和R"与它们所连接的原子一起形成任选取代的3-8元环烷基或杂环基环;

[0422] R选自任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_{10}环烷基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0423] R^1、R^2和R^3独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、OR^5、SR^6、NR^7R^8、COR^5、CO_2R^5、$C(O)NR^7R^8$、SOR^5、SO_2R^5、$SO_2NR^7R^8$、$NR^7C(O)R^8$、$NR^5C(O)NR^7R^8$、NR^7SOR^8、$NR^7SO_2R^8$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_{10}环烷基、任选取代的C_3-C_{10}环烷氧基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基和任选取代的C_2-C_8炔基,其中

[0424] R^5、R^6、R^7和R^8独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_{10}环烷基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,或者

[0425] R^7和R^8与它们所连接的原子一起形成任选取代的4-8元杂环基环;

[0426] R^4连接至所述二价化合物的连接体部分,且选自键、OR^9、SR^9、$NR^{10}R^{11}$、COR^9、CO_2R^9、$CONR^{10}R^{11}$、SOR^9、SO_2R^9、$SO_2NR^{10}R^{11}$、$NR^{10}COR^{11}$、$NR^9CONR^{10}R^{11}$、$NR^{10}SOR^{11}$、$NR^{10}SO_2R^{11}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0427] R^9、R^{10}和R^{11}独立地选自空、键、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0428] R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环;且

[0429] Ar选自芳基和杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、OR^{12}、SR^{12}、$NR^{13}R^{14}$、COR^{12}、CO_2R^{12}、$CONR^{13}R^{14}$、SOR^{12}、SO_2R^{12}、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任

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

[0430] R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0431] R^{13}和R^{14}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0432] 在一个实施方案中,

[0433] X选自CR’R”、O和NR’,其中

[0434] R’和R”独立地选自氢、F、OH、任选取代的C_1-C_3烷基和任选取代的C_1-C_3烷氧基,或者

[0435] R’和R”与它们所连接的原子一起形成任选取代的3-6元环烷基或杂环基环。

[0436] 在另一个实施方案中,X选自CH_2、亚环丙基、CHF、CF_2、O、NH、NCH_3、NCH_2CH_3和N-异丙基。

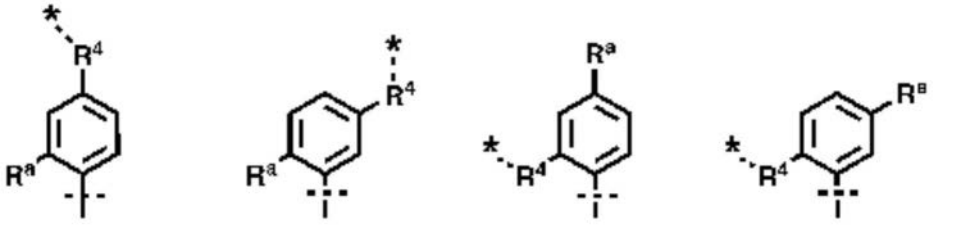
[0437] 在另一个实施方案中,R选自任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

[0438] 在另一个实施方案中,R选自任选取代的苯基和任选取代的杂芳基。

[0439] 在另一个实施方案中,X为CH_2;且R为3,5-二氟苯基。

[0440] 在另一个实施方案中,R^1、R^2和R^3独立地选自氢、F、Cl和OH。

[0441] 在另一个实施方案中,R^4-Ar选自式A1、A2、A3和A4的部分:

[0442] 

式 A1 式 A2 式 A3 式 A4 ,

[0443] 其中

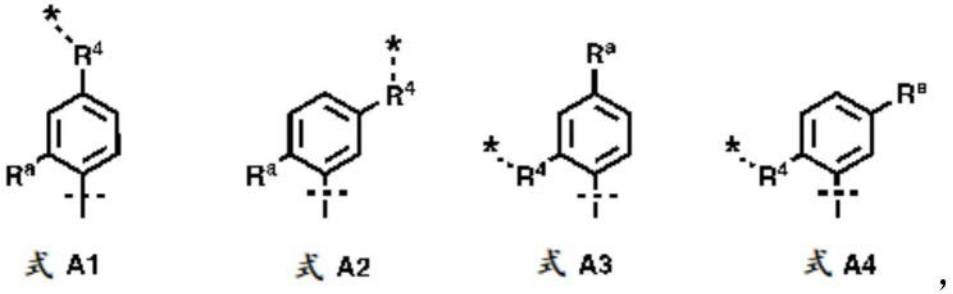
[0444] *表示与所述二价化合物的连接体部分的连接;且

[0445] R^a选自氢、卤素、CN、NO_2、OR^{12}、SR^{12}、$NR^{13}R^{14}$、COR^{12}、CO_2R^{12}、$CONR^{13}R^{14}$、SOR^{12}、SO_2R^{12}、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0446] R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0447] R^{13}和R^{14}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0448] 在另一个实施方案中,R^4-Ar选自式A1、A3、A3和A4的部分:

[0449] 

,

[0450] 其中

[0451] *表示与所述二价化合物的连接体部分的连接;且

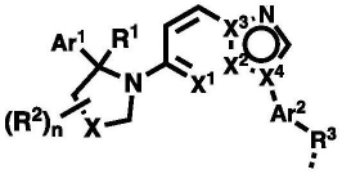
[0452] R^a选自氢、卤素、$NR^{13}R^{14}$和$NR^{13}COR^{14}$,其中

[0453] R^{13}和R^{14}独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、苯基和任选取代的C_5-C_6杂芳基,或者

[0454] R^{13}和R^{14}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0455] 在另一个实施方案中,R^a为(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基。

[0456] 在另一个实施方案中,所述TRK配体包含式2的部分;

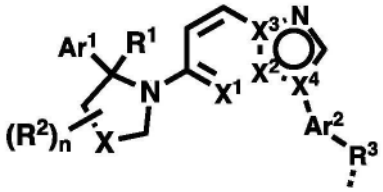
[0457] 

式 2

[0458] 其中,

[0459] R^1、R^2、R^3、R^4、Ar^1、Ar^2、X、X^1、X^2、X^3、X^4和n如前所定义。

[0460] 在另一个实施方案中,所述TRK配体包含式2的部分:

[0461] 

式 2,

[0462] 其中

[0463] X^1、X^2、X^3和X^4独立地选自C、CR'和N(优选地,X^1选自CR'和N,X^2、X^3和X^4独立地选自C和N),其中

[0464] R'选自氢、卤素、CN、NO_2、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基和任选取代的3-6元杂环基;

[0465] X选自空、键、$C(R^2)_2$、$C(R^2)_2C(R^2)_2$、CO、$C(R^2)_2CO$、$CONR^2$、$C(R^2)_2O$、$C(R^2)_2NR^2$和CH_2NR^2;

[0466] R^1和R^2在每次出现时独立地选自氢、卤素、OH、NH_2、CN、NO_2、任选取代的C_1-C_4烷基、任选取代的C_1-C_4烷氧基、任选取代的C_1-C_4烷基氨基、任选取代的C_1-C_4烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_4卤代烷基、任选取代的C_1-C_4羟基烷基、任选取代的C_1-C_4烷基氨基C_1-C_4烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基；

[0467] n为1至4；

[0468] R^3直接地或通过R^4连接至所述二价化合物的连接体部分；

[0469] R^3和R^4独立地选自空、键、OR^5、SR^5、NR^6R^7、COR^5、CO_2R^5、$CONR^6R^7$、SOR^5、SO_2R^5、$SO_2NR^6R^7$、NR^6COR^7、$NR^5C(O)NR^6R^7$、NR^6SOR^7、$NR^6SO_2R^7$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，其中

[0470] R^5、R^6和R^7独立地选自空、键、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，或者

[0471] R^6和R^7与它们所连接的原子一起形成3-8元环烷基或4-8元杂环基环；且

[0472] Ar^1和Ar^2独立地选自芳基和杂芳基，其中每一个任选地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自卤素、CN、NO_2、OR^{10}、SR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、COR^{10}、CO_2R^{10}、$CONR^{11}R^{12}$、SOR^{10}、SO_2R^{10}、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SOR^{12}$、$NR^{11}SO_2R^{12}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，其中

[0473] R^{10}、R^{11}和R^{12}独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，或者

[0474] R^{11}和R^{12}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0475] 在一个实施方案中，X^1选自CR'和N，其中R'选自氢、F、Cl、CH_3、CF_3和环丙基。

[0476] 在另一个实施方案中，X^2、X^3和X^4独立地选自C和N。

[0477] 在另一个实施方案中，X选自键、CH_2、CH_2CH_2、CO、CH_2CO、CONH、$CONCH_3$、CH_2O、CH_2NH和CH_2NCH_3。

[0478] 在另一个实施方案中，R^1和R^2在每次出现时独立地选自氢、F、Cl、OH、任选取代的C_1-C_4烷基、任选取代的C_1-C_4烷氧基、任选取代的C_1-C_4烷基氨基、任选取代的C_1-C_4卤代烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基。

[0479] 在另一个实施方案中，X为CH_2；且Ar^1为3-氟苯基。

[0480] 在另一个实施方案中，R^3直接连接至所述二价化合物的连接体部分，且

[0481] R^3选自空、键、OR^5、SR^5、NR^6R^7、COR^5、CO_2R^5、$CONR^6R^7$、SOR^5、SO_2R^5、$SO_2NR^6R^7$、NR^6COR^7、$NR^5C(O)NR^6R^7$、NR^6SOR^7、$NR^6SO_2R^7$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的

C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0482] R^5、R^6和R^7独立地选自空、键、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0483] R^6和R^7与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0484] 在另一个实施方案中,R^3通过R^4连接至所述二价化合物的连接体部分,且

[0485] R^3和R^4独立地选自空、键、OR^5、SR^5、NR^6R^7、COR^5、CO_2R^5、$CONR^6R^7$、SOR^5、SO_2R^5、$SO_2NR^6R^7$、NR^6COR^7、$NR^5C(O)NR^6R^7$、NR^6SOR^7、$NR^6SO_2R^7$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0486] R^5、R^6和R^7独立地选自空、键、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0487] R^6和R^7与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0488] 在另一个实施方案中,

[0489] Ar^1选自C_6-C_{10}芳基和C_5-C_{10}杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自F、Cl、CN、NO_2、OR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、COR^{10}、CO_2R^{10}、$CONR^{11}R^{12}$、SOR^{10}、SO_2R^{10}、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SOR^{12}$、$NR^{11}SO_2R^{12}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的芳基和任选取代的C_4-C_5杂芳基,其中

[0490] R^{10}、R^{11}和R^{12}独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0491] R^{11}和R^{12}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

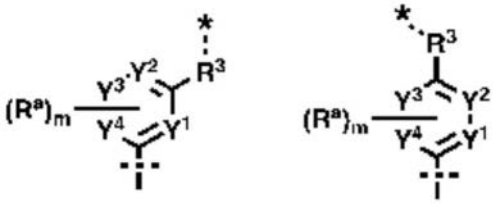
[0492] 在另一个实施方案中,

[0493] Ar^2选自C_6-C_{10}芳基和C_5-C_{10}杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自F、Cl、CN、NO_2、OR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、COR^{10}、CO_2R^{10}、$CONR^{11}R^{12}$、SOR^{10}、SO_2R^{10}、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SOR^{12}$、$NR^{11}SO_2R^{12}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的芳基和任选取代的C_4-C_5杂芳基,其中

[0494] R^{10}、R^{11}和R^{12}独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0495] R^{11}和R^{12}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0496] 在另一个实施方案中,R^3-Ar^2选自式B1和B2的部分:

[0497] 

式 B1 式 B2 ,

[0498] 其中

[0499] *表示与所述二价化合物的连接体部分的连接;

[0500] Y^1、Y^2、Y^3和Y^4独立地选自CH和N,条件是Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中至多有3个为N;

[0501] 每个R^a独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、OR^{12}、SR^{12}、$NR^{13}R^{14}$、COR^{12}、CO_2R^{12}、$CONR^{13}R^{14}$、SOR^{12}、SO_2R^{12}、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

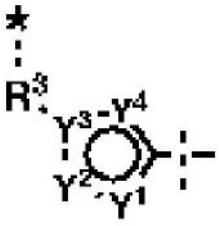
[0502] R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0503] R^{13}和R^{14}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环;

[0504] m为0至4;且

[0505] R^3与式2中所定义的相同。

[0506] 在另一个实施方案中,R^3-Ar^2选自式B3的部分:

[0507] 

式 B3 ,

[0508] 其中

[0509] *表示与所述二价化合物的连接体部分的连接;

[0510] Y^1、Y^2、Y^3和Y^4独立地选自CR^a、N、O和S,条件是Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中至多有3个为N;

[0511] 每个R^a独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、OR^{12}、SR^{12}、$NR^{13}R^{14}$、COR^{12}、CO_2R^{12}、$CONR^{13}R^{14}$、SOR^{12}、SO_2R^{12}、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其

中

[0512] R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

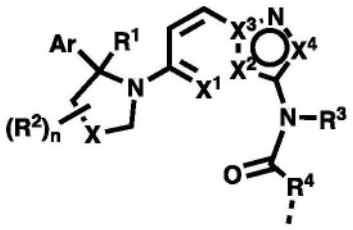
[0513] R^{13}和R^{14}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环;

[0514] m为0至4;且

[0515] R^3与式2中所定义的相同。

[0516] 在另一个实施方案中,X^1为N;X^2为N;X^3为C;X^4为C;X为CH_2;Ar^1为3-氟苯基;且Ar^2为2-吡啶基。

[0517] 在另一个实施方案中,所述TRK配体包含式3的部分;

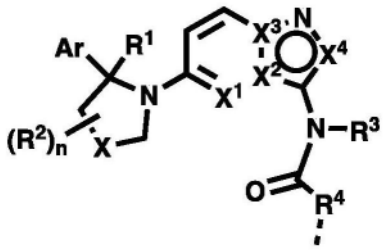
[0518] 

式 3

[0519] 其中,

[0520] R^1、R^2、R^3、R^4、Ar、X、X^1、X^2、X^3、X^4和n如前所定义。

[0521] 在另一个实施方案中,所述TRK配体包含式3的部分:

[0522] 

式 3,

[0523] 其中

[0524] X^1、X^2、X^3和X^4独立地选自C、CR'和N(优选地,X^1和X^4独立地选自CR'和N;X^2和X^3独立地选自C和N),其中

[0525] R'选自氢、卤素、CN、NO_2和任选取代的C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基或3-6元杂环基;

[0526] X选自空、键、$C(R^2)_2$、$C(R^2)_2C(R^2)_2$、CO、$C(R^2)_2CO$、NR^2CO、$OC(R^2)_2$和$NR^2C(R^2)_2$;

[0527] R^1和每个R^2独立地选自氢、卤素、OH、NH_2、CN、NO_2、任选取代的C_1-C_4烷基、任选取代的C_1-C_4烷氧基、任选取代的C_1-C_4烷基氨基、任选取代的C_1-C_4烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_4卤代烷基、任选取代的C_1-C_4羟基烷基、任选取代的C_1-C_4烷基氨基C_1-C_4烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基;n为1至4;

[0528] R^3选自氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基和任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基;

[0529] R^4直接地或通过R^5连接至所述二价化合物的连接体部分,其中R^4和R^5独立地选自空、OR^6、SR^6、NR^7R^8、COR^6、CO_2R^6、$CONR^7R^8$、SOR^6、SO_2R^6、$SO_2NR^7R^8$、NR^7COR^8、$NR^9C(O)NR^7R^8$、NR^7SOR^8、$NR^7SO_2R^8$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0530] R^6、R^7、R^8和R^9独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0531] R^7和R^8与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环;Ar选自芳基和杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、CN、NO_2、OR^{10}、SR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、COR^{10}、CO_2R^{10}、$CONR^{11}R^{12}$、SOR^{10}、SO_2R^{10}、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SOR^{12}$、$NR^{11}SO_2R^{12}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0532] R^{10}、R^{11}和R^{12}独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0533] R^{11}和R^{12}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0534] 在一个实施方案中,X^1和X^4选自CR’和N,且R’选自氢、F、Cl、CH_3、CF_3和环丙基。

[0535] 在另一个实施方案中,X^2和X^3独立地选自C和N。

[0536] 在另一个实施方案中,X选自键、CH_2、CH_2CH_2、CO、CH_2CO、CONH、$CONCH_3$、CH_2O、CH_2NH和CH_2NCH_3。

[0537] 在另一个实施方案中,R^1和每个R^2独立地选自氢、F、Cl、OH、任选取代的C_1-C_4烷基、任选取代的C_1-C_4烷氧基、任选取代的C_1-C_4烷基氨基、任选取代的C_1-C_4卤代烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基。

[0538] 在另一个实施方案中,R^3选自氢、CH_3、CH_2CH_3、丙基、异丙基、环丙基、CH_2F、CHF_2和CF_3。

[0539] 在另一个实施方案中,

[0540] R^4直接连接至所述二价化合物的连接体部分,且

[0541] R^4选自空、OR^6、SR^6、NR^7R^8、COR^6、CO_2R^6、$CONR^7R^8$、SOR^6、SO_2R^6、$SO_2NR^7R^8$、NR^7COR^8、$NR^9C(O)NR^7R^8$、NR^7SOR^8、$NR^7SO_2R^8$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0542] R^6、R^7、R^8和R^9独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂环烷

基、任选取代的芳基烷基、杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0543] R^7和R^8与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0544] 在另一个实施方案中,

[0545] R^4通过R^5连接至所述二价化合物的连接体部分,且

[0546] R^4和R^5独立地选自空、OR^6、SR^6、NR^7R^8、COR^6、CO_2R^6、$CONR^7R^8$、SOR^6、SO_2R^6、$SO_2NR^7R^8$、NR^7COR^8、$NR^9C(O)NR^7R^8$、NR^7SOR^8、$NR^7SO_2R^8$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0547] R^6、R^7、R^8和R^9独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0548] R^7和R^8与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

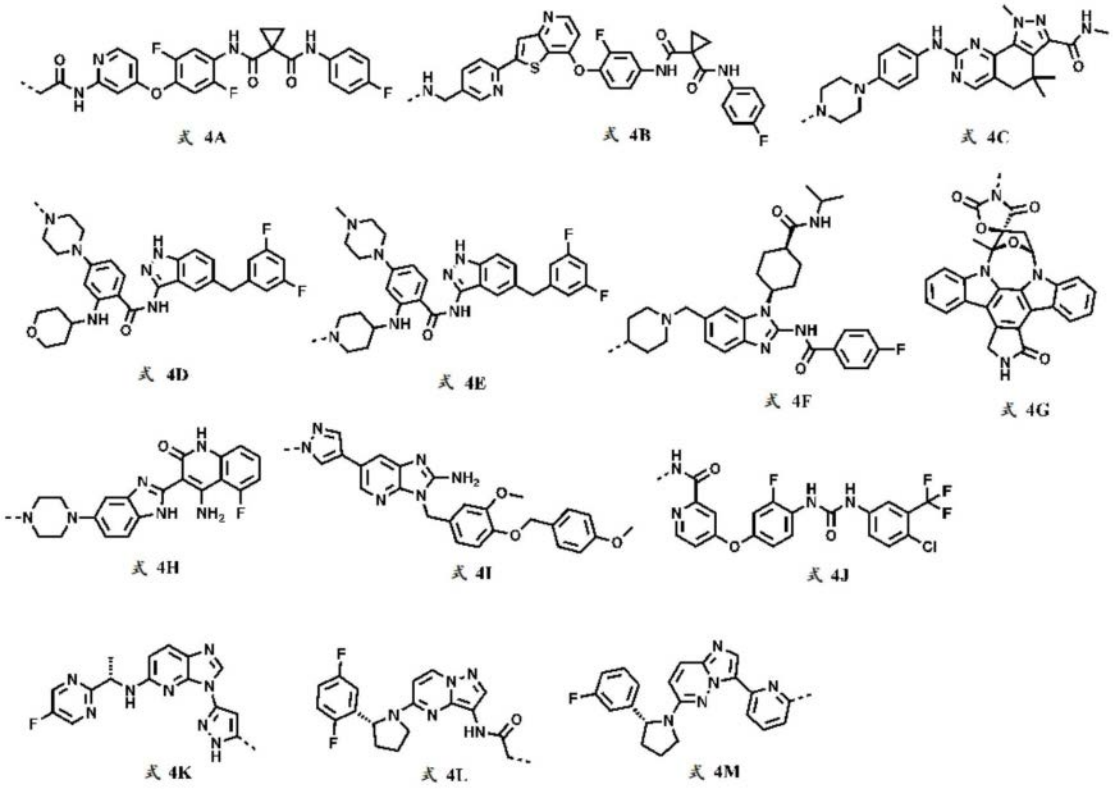
[0549] 在另一个实施方案中,

[0550] Ar选自芳基和杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自F、Cl、CN、NO_2、OR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、COR^{10}、CO_2R^{10}、$CONR^{11}R^{12}$、SOR^{10}、SO_2R^{10}、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SOR^{12}$、$NR^{11}SO_2R^{12}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的芳基和任选取代的C_4-C_5杂芳基,其中

[0551] R^{10}、R^{11}和R^{12}独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0552] R^{11}和R^{12}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

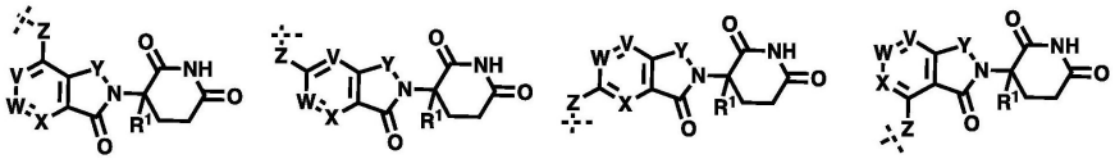
[0553] 在另一个实施方案中,所述TRK配体选自:

[0554] 

[0555] 降解标签

[0556] 如本文所用的,术语“降解标签”是指与泛素连接酶缔合或结合以向TRK募集相应的泛素化机制的化合物,或者是导致TRK蛋白错误折叠以及随后在蛋白酶体处降解或功能丧失的疏水性基团或标签。

[0557] 在一些实施方案中,所述降解标签是选自式5A、5B、5C和5D的部分:

[0558] 

[0559] 其中

[0560] V、W和X独立地选自CR^2和N;

[0561] Y选自CO、CR^3R^4和N=N;

[0562] Z选自空、CO、CR^5R^6、NR^5、O、任选取代的C_1-C_{10}亚烷基、任选取代的C_1-C_{10}亚烯基、任选取代的C_1-C_{10}亚炔基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;优选地,Z选自空、CH_2、CH=CH、C≡C、NH和O;

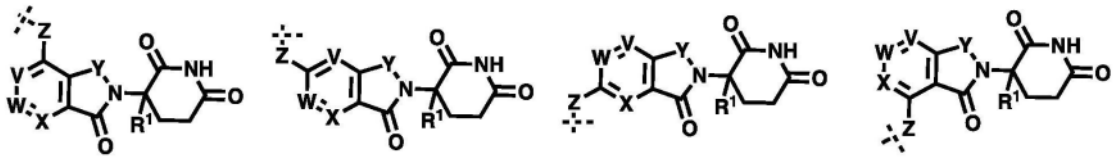
[0563] R^1和R^2独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的3至6元碳环基和任选取代的4至6元杂环基;

[0564] R^3和R^4独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的3至6元碳环基和任选取代的4至6元杂环基;或者R^3和R^4与它们所连接的原子一起形成3-6元碳环基

或4-6元杂环基;且

[0565] R^5和R^6独立地选自空、氢、卤素、氧代、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的3至6元碳环基和任选取代的4至6元杂环基;或者R^5和R^6与它们所连接的原子一起形成3-6元碳环基或4-6元杂环基。

[0566] 在一些实施方案中,所述降解标签是选自式5A、5B、5C和5D的部分:

[0567] 

式 5A 式 5B 式 5C 式 5D,

[0568] 其中,

[0569] V、W和X独立地选自CR^2和N;

[0570] Y选自CO和CH_2;

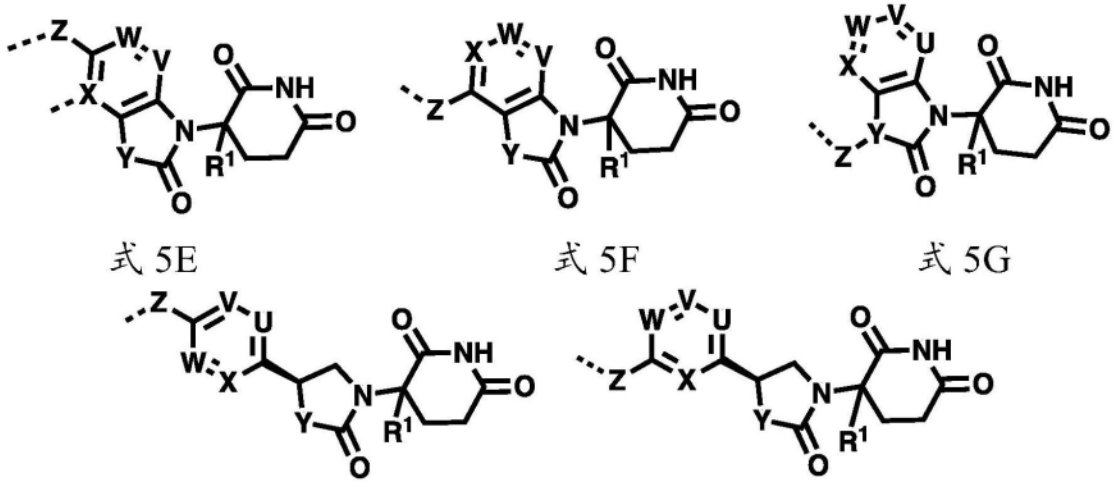
[0571] Z选自CH_2、NH和O;

[0572] R^1选自氢、C_1-C_5烷基和卤素;且

[0573] R^2选自氢、卤素和C_1-C_5烷基。

[0574] 在一个实施方案中,所述降解标签是选自式5B和式5C的部分。

[0575] 在一些实施方案中,所述降解标签是选自式5E、5F、5G、5H和5I的部分:

[0576] 

式 5E 式 5F 式 5G

式 5H 式 5I

[0577] 其中

[0578] U、V、W和X独立地选自CR^2和N;

[0579] Y选自CR^3R^4、NR^3和O;优选地,Y选自CH_2、NH、NCH_3和O;

[0580] Z选自空、CO、CR^5R^6、NR^5、O、任选取代的C_1-C_{10}亚烷基、任选取代的C_1-C_{10}亚烯基、任选取代的C_1-C_{10}亚炔基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;优选地,Z选自空、CH_2、CH=CH、C≡C、NH和O;

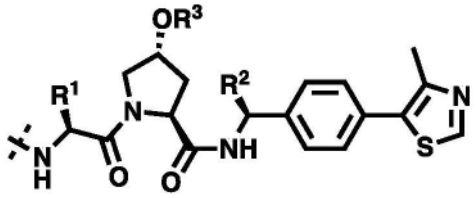
[0581] R^1和R^2独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的3至6元

碳环基和任选取代的4至6元杂环基;

[0582] R^3和R^4独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的3至6元碳环基和任选取代的4至6元杂环基;或者R^3和R^4与它们所连接的原子一起形成3-6元碳环基或4-6元杂环基;且

[0583] R^5和R^6独立地选自空、氢、卤素、氧代、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的3至6元碳环基和任选取代的4至6元杂环基;或者R^5和R^6与它们所连接的原子一起形成3-6元碳环基或4-6元杂环基。

[0584] 在一个实施方案中,所述降解标签是式6A的部分:

[0585] 

式6A,

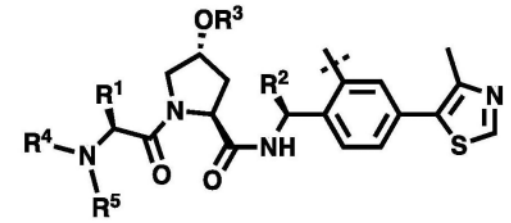
[0586] 其中

[0587] R^1和R^2独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8氨基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基和任选取代的C_2-C_8炔基;且

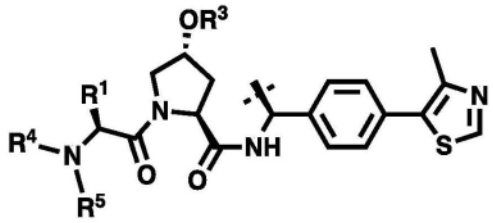
[0588] R^3为氢、任选取代的C(O)C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8氨基烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)C_3-C_7环烷基、任选取代的C(O)(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)C_2-C_8烯基、任选取代的C(O)C_2-C_8炔基、任选取代的C(O)OC_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8卤代烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8羟基烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8氨基烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)OC_3-C_7环烷基、任选取代的C(O)O(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)OC_2-C_8烯基、任选取代的C(O)OC_2-C_8炔基、任选取代的C(O)NC_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8卤代烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8羟基烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8氨基烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)NC_3-C_7环烷基、任选取代的C(O)N(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)NC_2-C_8烯基、任选取代的C(O)NC_2-C_8炔基、任选取代的P(O)$(OH)_2$、任选取代的P(O)$(OC_1$-C_8烷基$)_2$和任选取代的P(O)$(OC_1$-C_8芳基$)_2$。

[0589] 在一个实施方案中,所述降解标签是选自式6B、6C、6D、6E和6F的部分:

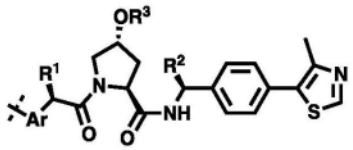
[0590]



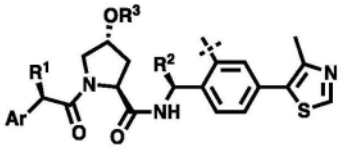
式 6B



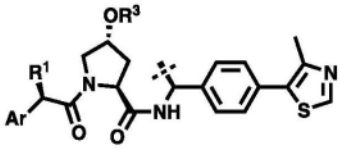
式 6C



式 6D



式 6E



式 6F

[0591] 其中

[0592] R^1和R^2独立地选自氢、卤素、OH、NH_2、CN、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8氨基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基和任选取代的C_2-C_8炔基;(优选地,R^1选自异丙基或叔丁基;且R^2选自氢或甲基);

[0593] R^3为氢、任选取代的C(O)C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8氨基烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)C_3-C_7环烷基、任选取代的C(O)(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)C_2-C_8烯基、任选取代的C(O)C_2-C_8炔基、任选取代的C(O)OC_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8卤代烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8羟基烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8氨基烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)OC_3-C_7环烷基、任选取代的C(O)O(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)OC_2-C_8烯基、任选取代的C(O)OC_2-C_8炔基、任选取代的C(O)NC_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8卤代烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8羟基烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8氨基烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)NC_3-C_7环烷基、任选取代的C(O)N(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)NC_2-C_8烯基、任选取代的C(O)NC_2-C_8炔基、任选取代的P(O)$(OH)_2$、任选取代的P(O)$(OC_1$-C_8烷基$)_2$和任选取代的P(O)$(OC_1$-C_8芳基$)_2$;且

[0594] R^4和R^5独立地选自氢、COR^6、CO_2R^6、$CONR^6R^7$、SOR^6、SO_2R^6、$SO_2NR^6R^7$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-8元环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0595] R^6和R^7独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-8元环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0596] R^4和R^5;R^6和R^7与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环;

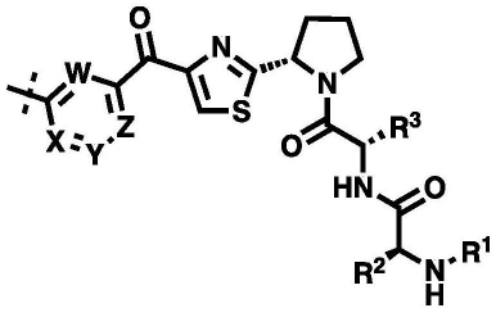
[0597] Ar选自芳基和杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自F、Cl、CN、NO_2、OR^8、NR^8R^9、COR^8、CO_2R^8、$CONR^8R^9$、SOR^8、SO_2R^8、$SO_2NR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、$NR^8C(O)NR^9R^{10}$、NR^9SOR^{10}、$NR^9SO_2R^{10}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取

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

[0598] R^8、R^9和R^{10}独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0599] R^8和R^9;R^9和R^{10}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0600] 在另一个实施方案中,所述降解标签是式7A的部分:

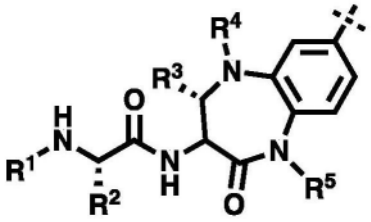
[0601] 

式 7A,

[0602] 其中V、W、X和Z独立地选自CR^4和N。

[0603] R^1、R^2、R^3和R^4独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基和任选取代的C_2-C_8炔基。

[0604] 在另一个实施方案中,所述降解标签是式7B的部分:

[0605] 

式 7B,

[0606] 其中

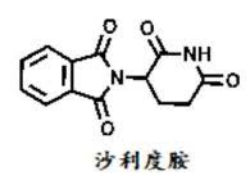
[0607] R^1、R^2和R^3独立地选自氢、卤素、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基和任选取代的C_2-C_8炔基;

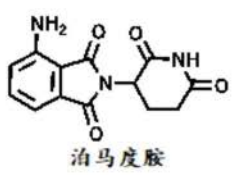
[0608] R^4和R^5独立地选自氢、COR^6、CO_2R^6、$CONR^6R^7$、SOR^6、SO_2R^6、$SO_2NR^6R^7$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的芳基-C_1-C_8烷基、任选取代的3-8元环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

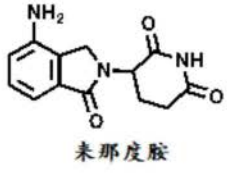
[0609] R^6和R^7独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-8元环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

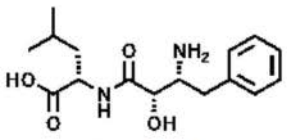
[0610] R^6和R^7与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

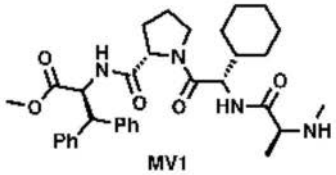
[0611] 在另一个实施方案中,所述降解标签衍生自以下任一个:

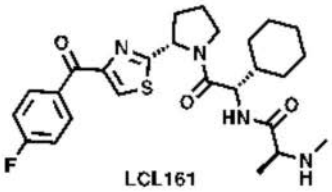

沙利度胺

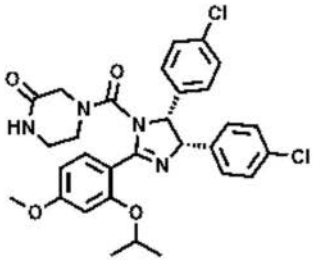

泊马度胺

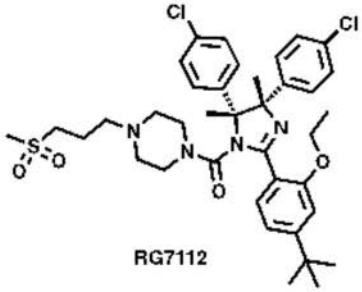

来那度胺

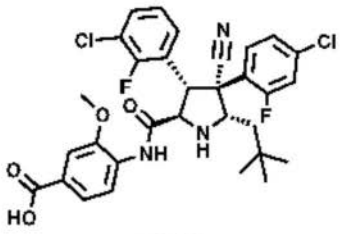

苯丁抑制素


MV1

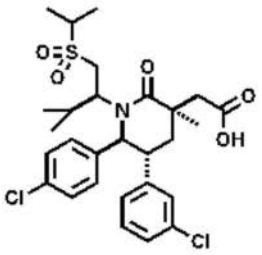

LCL161

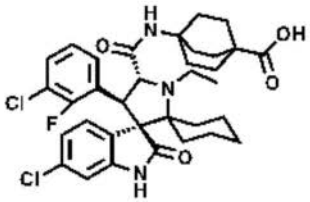

nutlin-3a

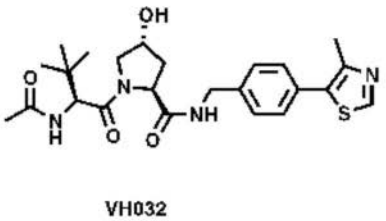

RG7112

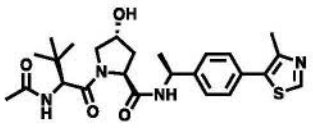

RG7338

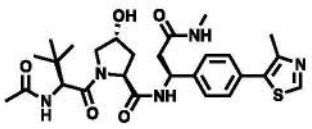
[0612]

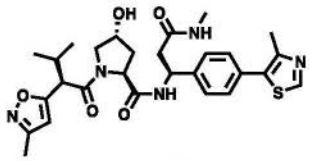

AMG232

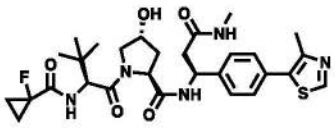

AA-115

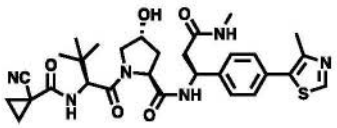

VH032

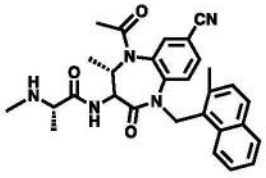


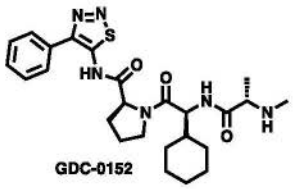


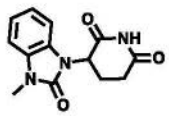


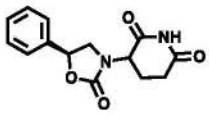







GDC-0152



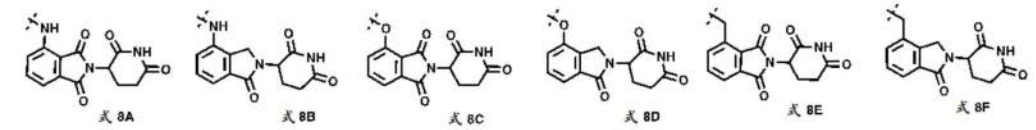


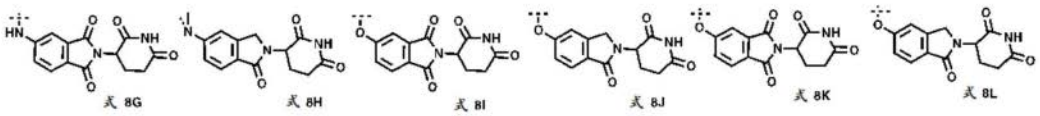
。

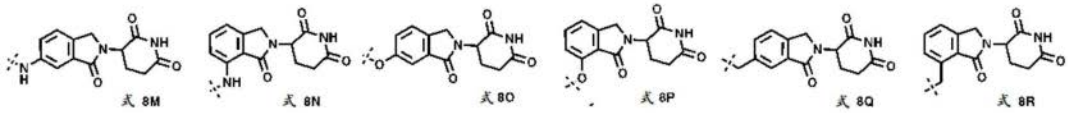
[0613] 在某些实施方案中,所述降解标签是E3连接酶。在某些实施方案中,所述降解标签包含cereblon E3连接酶、VHL E3连接酶、MDM2连接酶、TRIM24连接酶、TRIM21连接酶、KEAP1连接酶和IAP连接酶中的一种或多种。在某些实施方案中,本公开的降解标签包括,例如,泊

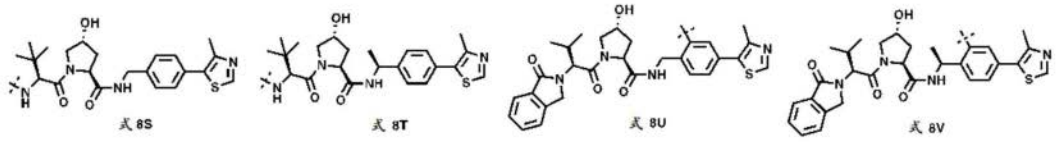
马度胺(Fischer等人,2014)、沙利度胺(Fischer等人,2014)、来那度胺(Fischer等人,2014)、VH032(Galdeano等人,2014;Maniaci等人,2017)、金刚烷(Xie等人,2014)、1-((4,4,5,5,5-五氟戊基)亚磺酰基)壬烷(E.Wakeling,1995)、nutlin-3a(Vassilev等人,2004)、RG7112(Vu等人,2013)、RG7338、AMG 232(Sun等人,2014)、AA-115(Aguilar等人,2017)、苯丁抑制素(Hiroyuki Suda等人,1976)、MV1(Varfolomeev等人,2007)、LCL161(Weisberg等人,2010)和/或其类似物。在某些实施方案中,所述降解标签衍生自包含以下的化合物:泊马度胺(Fischer等人,2014)、沙利度胺(Fischer等人,2014)、来那度胺(Fischer等人,2014)、VH032(Galdeano等人,2014;Maniaci等人,2017)、金刚烷(Xie等人,2014)、1-((4,4,5,5,5-五氟戊基)亚磺酰基)壬烷(E.Wakeling,1995)、nutlin-3a(Vassilev等人,2004)、RG7112(Vu等人,2013)、RG7338、AMG 232(Sun等人,2014)、AA-115(Aguilar等人,2017)、苯丁抑制素(Hiroyuki Suda等人,1976)、MV1(Varfolomeev等人,2007)、LCL161(Weisberg等人,2010)和/或其类似物。

[0614] 在另一个实施方案中,所述降解标签选自:

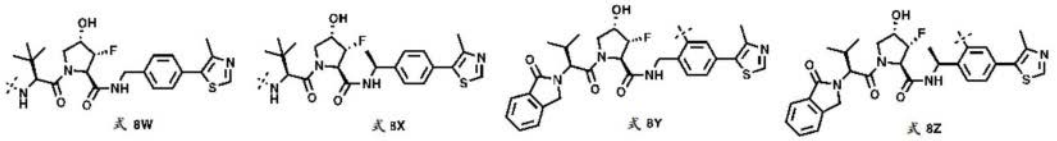

式 8A 式 8B 式 8C 式 8D 式 8E 式 8F

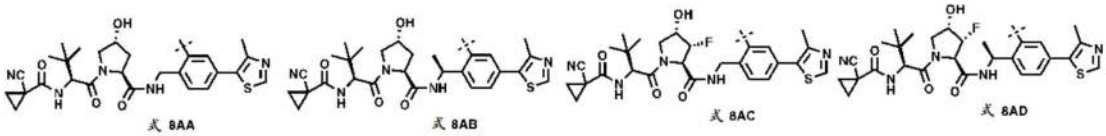

式 8G 式 8H 式 8I 式 8J 式 8K 式 8L

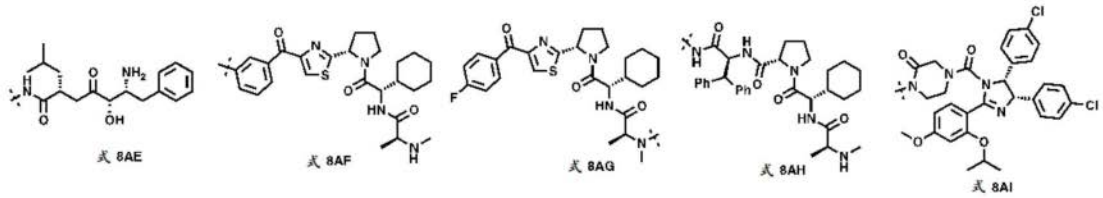

式 8M 式 8N 式 8O 式 8P 式 8Q 式 8R

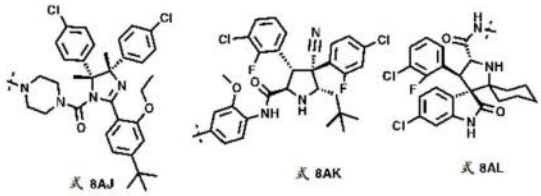

式 8S 式 8T 式 8U 式 8V

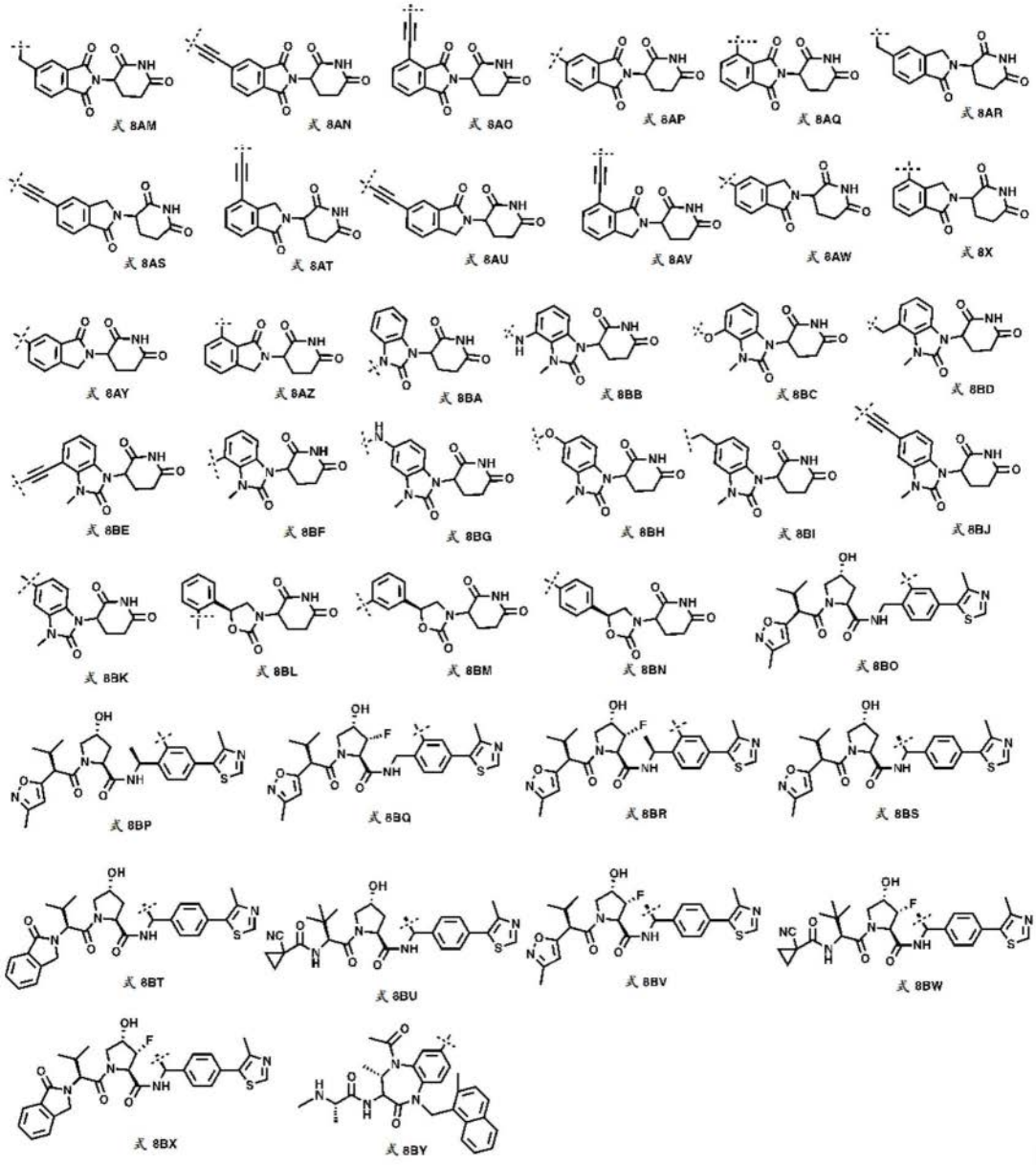
[0615]


式 8W 式 8X 式 8Y 式 8Z


式 8AA 式 8AB 式 8AC 式 8AD


式 8AE 式 8AF 式 8AG 式 8AH 式 8AI


式 8AJ 式 8AK 式 8AL



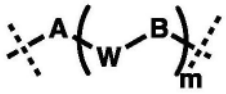
[0616]

[0617] 连接体部分

[0618] 如本文所用的,“连接体”或“连接体部分”是键、分子或一组分子,它们将两个单独的实体彼此结合起来。连接体提供了两个实体的最佳间距。术语“连接体”在某些方面是指将TRK配体桥接至降解标签的任何试剂或分子。本领域普通技术人员认识到,位于TRK配体或降解标签上的位点(其对于本公开的降解物的功能不是必需的)是用于附接连接体的理想位点,条件是该连接体一旦附接至本公开的缀合物上,就不干扰TRK配体的功能,即其结合TRK的能力,或降解标签的功能,即其募集泛素连接酶的能力。

[0619] 可以调节二价化合物的连接体的长度,以最小化二价化合物的分子量,避免TRK配体或靶向部分与泛素连接酶的冲突,和/或通过疏水性标签诱导TRK错误折叠。在某些实施方案中,连接体包含无环或环状的饱和或不饱和碳、乙二醇、酰胺、氨基、醚、脲、氨基甲酸酯、芳族、杂芳族、杂环或羰基基团。在某些实施方案中,所述连接体的长度为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个原子。

[0620] 在一些实施方案中,所述连接体部分是式9的连接体部分:

[0621] 

式9

[0622] 其中

[0623] A、W和B在每次出现时独立地选自空或二价部分，该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'CO_2R"、R'C(O)N(R^1)R"、R'C(S)N(R^1)R"、R'OR"、R'OC(O)R"、R'OC(O)OR"、R'OCON(R^1)R"、R'SR"、R'SOR"、R'SO_2R"、R'SO_2N(R^1)R"、R'N(R^1)R"、R'NR^1COR"、R'NR^1C(O)OR"、R'NR^1CON(R^2)R"、R'NR^1C(S)R"、R'NR^1S(O)R"、R'NR^1S(O)$_2$R"和R'NR^1S(O)$_2$N(R^2)R"，其中

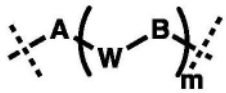
[0624] R'和R"独立地选自空、任选取代的R^r-(C_1-C_8烷基)或包含以下基团的部分：任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0625] R^r选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0626] R^1和R^2独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0627] R'和R"、R^1和R^2、R'和R^1、R'和R^2、R"和R^1、R"和R^2与它们所连接的原子一起形成3-20元环烷基或4-20元杂环基环；且m为0至15。

[0628] 在一些实施方案中，所述连接体部分是式9的连接体部分：

[0629] 

式9

[0630] 其中

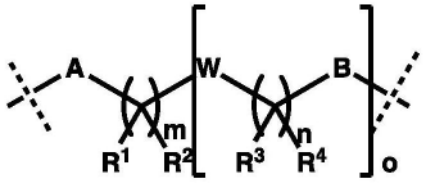
[0631] A、W和B在每次出现时独立地选自空、CO、CO_2、C(O)NR^1、C(S)NR^1、O、S、SO、SO_2、SO_2NR^1、NR^1、NR^1CO、NR^1CONR^2、$NR^1C(S)$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂

环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基和任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基,其中

[0632] R^1和R^2独立地选自氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基和任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基;且

[0633] m为0至15。

[0634] 在一个实施方案中,所述连接体部分是式9A的连接体部分:

[0635] 

式9A,

[0636] 其中R^1、R^2、R^3和R^4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基和任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-8元环烷氧基、任选取代的3-10元碳环基氨基、任选取代的4-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0637] R^1和R^2、R^3和R^4与它们所连接的原子一起形成3-20元环烷基或4-20元杂环基环;

[0638] A、W和B在每次出现时独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'CO_2R"、R'C(O)N(R^5)R"、R'C(S)N(R^5)R"、R'OR"、R'OC(O)R"、R'OC(O)OR"、R'OCONR^{5}R"、R'SR"、R'SOR"、R'SO_2R"、R'SO_2N(R^5)R"、R'N(R^5)R"、R'NR^{5}COR"、R'NR^{5}C(O)OR"、R'NR^{5}CON(R^6)R"、R'NR^{5}C(S)R"、R'NR^{5}S(O)R"、R'NR^{5}S(O)$_2$R"和R'NR^{5}S(O)$_2$N(R^6)R",其中

[0639] R'和R"独立地选自空、任选取代的R^r-(C_1-C_8烷基)或包含以下基团的部分:任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0640] R^r选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0641] R^5和R^6独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基

烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

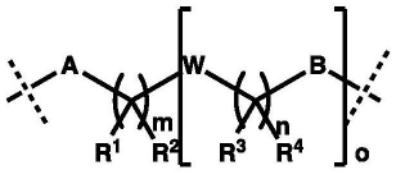
[0642] R'和R"、R^5和R^6、R'和R^5、R'和R^6、R"和R^5、R"和R^6与它们所连接的原子一起形成3-20元环烷基或4-20元杂环基环；

[0643] m为0至15；

[0644] n在每次出现时为0至15；且

[0645] o为0至15。

[0646] 在一个实施方案中，所述连接体部分是式9A的连接体部分：

[0647] 

式9A，

[0648] 其中

[0649] R^1、R^2、R^3和R^4在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH_2、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基和任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基；

[0650] A、W和B在每次出现时独立地选自空、CO、CO_2、C(O)NR^5、C(S)NR^5、O、S、SO、SO_2、SO_2NR^5、NR^5、NR^5CO、NR^5CONR^6、$NR^5C(S)$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基和任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基，其中

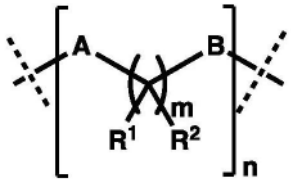
[0651] R^5和R^6独立地选自氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基和任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基；

[0652] m为0至15；

[0653] 每个n为0至15；且

[0654] o为0至15。

[0655] 在另一个实施方案中，所述连接体部分是式9B的连接体部分：

[0656] 

式9B，

[0657] 其中

[0658] R^1和R^2在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基和任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基、C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-8元环烷氧基、任选取代的3-10元碳环基氨基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0659] R^1和R^2与它们所连接的原子一起形成3-20元环烷基或4-20元杂环基环;

[0660] A和B在每次出现时独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'CO_2R"、R'C(O)NR^3R"、R'C(S)NR^3R"、R'OR"、R'OC(O)R"、R'OC(O)OR"、R'OCON(R^3)R"、R'SR"、R'SOR"、R'SO_2R"、R'SO_2N(R^3)R"、R'N(R^3)R"、R'NR^3COR"、R'NR^3C(O)OR"、R'NR^3CON(R^4)R'、R'NR^3C(S)R"、R'NR^3S(O)R"、R'NR^3S(O)$_2$R"和R'NR^3S(O)$_2$N(R^4)R",其中

[0661] R'和R"独立地选自空、任选取代的R^r-(C_1-C_8烷基)或包含以下基团的部分:任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0662] R^r选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

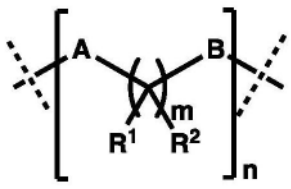
[0663] R^3和R^4独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0664] R'和R"、R^3和R^4、R'和R^3、R'和R^4、R"和R^3、R"和R^4与它们所连接的原子一起形成3-20元环烷基或4-20元杂环基环;

[0665] 每个m为0至15;且

[0666] n为0至15。

[0667] 在另一个实施方案中,所述连接体部分是式9B的连接体部分:

[0668] 

式9B,

[0669] 其中

[0670] 每个R^1和每个R^2独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH_2和任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基或C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基；

[0671] 每个A和每个B独立地选自空、CO、CO_2、C(O)NR^3、C(S)NR^3、O、S、SO、SO_2、SO_2NR^3、NR^3、NR^3CO、NR^3CONR^4、$NR^3C(S)$和任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基或C_3-C_{13}螺杂环基，其中

[0672] R^3和R^4独立地选自氢和任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基或C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基；

[0673] 每个m为0至15；且

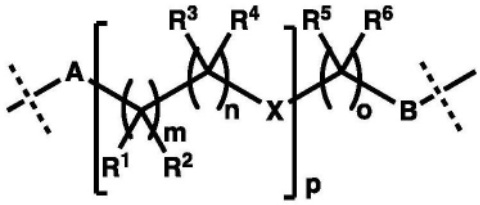
[0674] n为0至15。

[0675] 在另一个实施方案中，在式9B中，m为1至15。

[0676] 在另一个实施方案中，在式9B中，n为1。

[0677] 在另一个实施方案中，在式9B中，R^1和R^2独立地选自氢和任选取代的C_1-C_8烷基。

[0678] 在另一个实施方案中，所述连接体部分是式9C的连接体部分：

[0679] 

式9C，

[0680] 其中

[0681] X选自O、NH和NR^7；

[0682] R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6、在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-8元环烷氧基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0683] A和B独立地选自空或二价部分，该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'CO_2R"、R'C(O)N(R^8)R"、R'C(S)N(R^8)R"、R'OR"、R'OC(O)R"、R'OC(O)OR"、R'OCON(R^8)R"、R'SR"、R'SOR"、R'SO_2R"、R'SO_2N(R^8)R"、R'N(R^8)R"、R'NR^8COR"、R'NR^8C(O)OR"、R'NR^8CON(R^9)R"、R'NR^8C(S)R"、

R’NR^{8}S(O)R”、R’NR^{8}S(O)$_2$R”和R’NR^{8}S(O)$_2$N(R^9)R”,其中

[0684] R’和R”独立地选自空、任选取代的R^r-(C$_1$-C$_8$烷基)或包含以下基团的部分:任选取代的C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的C$_2$-C$_8$烯基、任选取代的C$_2$-C$_8$炔基、任选取代的C$_1$-C$_8$羟基烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$烷氧基C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$烷基氨基C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$卤代烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$亚烷基、任选取代的C$_2$-C$_8$亚烯基、任选取代的C$_2$-C$_8$亚炔基、任选取代的C$_1$-C$_8$羟基亚烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$烷氧基C$_1$-C$_8$亚烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$烷基氨基C$_1$-C$_8$亚烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C$_3$-C$_{13}$稠合环烷基、任选取代的C$_3$-C$_{13}$稠合杂环基、任选取代的C$_3$-C$_{13}$桥环烷基、任选取代的C$_3$-C$_{13}$桥杂环基、任选取代的C$_3$-C$_{13}$螺环烷基、任选取代的C$_3$-C$_{13}$螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0685] R^{r}选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C$_3$-C$_{13}$稠合环烷基、任选取代的C$_3$-C$_{13}$稠合杂环基、任选取代的C$_3$-C$_{13}$桥环烷基、任选取代的C$_3$-C$_{13}$桥杂环基、任选取代的C$_3$-C$_{13}$螺环烷基、任选取代的C$_3$-C$_{13}$螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0686] R^7、R^{8}和R^{9}独立地选自氢、任选取代的C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的C$_2$-C$_8$烯基、任选取代的C$_2$-C$_8$炔基、任选取代的C$_1$-C$_8$烷氧基烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$卤代烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$羟基烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$烷基氨基C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0687] R’和R”、R^{8}和R^9、R’和R^8、R’和R^9、R”和R^8、R”和R^{9}与它们所连接的原子一起形成3-20元环烷基或4-20元杂环基环;

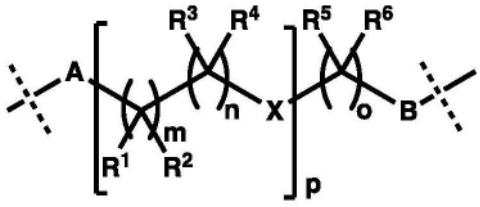
[0688] m在每次出现时为0至15;

[0689] n在每次出现时为0至15;

[0690] o为0至15;且

[0691] p为0至15。

[0692] 在另一个实施方案中,所述连接体部分是式9C的连接体部分:

[0693] 

式9C,

[0694] 其中

[0695] X选自O、NH和NR^7;

[0696] R^1、R^2、R^3、R^4、R^{5}和R^{6}在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH$_2$、任选取代的C$_1$-C$_6$烷基、任选取代的C$_3$-C$_6$环烷基、任选取代的C$_3$-C$_6$环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C$_1$-C$_6$烷氧基、任选取代的C$_1$-C$_6$烷氧基烷基、任选取代的C$_1$-C$_6$卤代烷基、任选取代的C$_1$-C$_6$羟基烷基、任选取代的C$_1$-C$_6$烷基氨基和任选取代的C$_1$-C$_6$烷基氨基C$_1$-C$_6$烷基;

[0697] A和B在每次出现时独立地选自空、CO、CO$_2$、C(O)NR^7、C(S)NR^7、O、S、SO、SO$_2$、SO$_2$NR^7、NR^7、NR^{7}CO、NR^{7}CONR^8、NR^{7}C(S)、任选取代的C$_1$-C$_8$烷基、任选取代的C$_1$-C$_8$烷氧基、任选取代的

C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基和任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基,其中

[0698] R^7和R^8独立地选自氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基和任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基;

[0699] 每个m为0至15;

[0700] 每个n为0至15;

[0701] o为0至15;且

[0702] p为0至15。

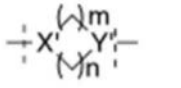
[0703] 在一个实施方案中,在式9C中,m和n为1,且p为1至15;

[0704] 在一个实施方案中,在式9C中,X选自O和NH;

[0705] 在一个实施方案中,在式9C中,R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6独立地选自氢、任选取代的C_1-C_6烷基。

[0706] 在另一个实施方案中,所述连接体部分包含选自3至13元环、3至13元稠环、3至13元桥环和3至元螺环的环。

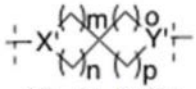
[0707] 在另一个实施方案中,所述连接体部分包含选自式C1、C2、C3、C4和C5的环:



X' = N 或 CH
Y' = N 或 CH
m = 0-5
n = 0-5

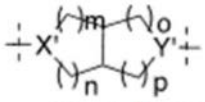
式 C1,

[0708]



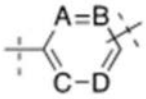
X' = N 或 CH
Y' = N 或 CH
m = 0-5
n = 0-5
0 = 0-5
p = 0-5

式 C2,



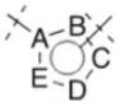
X' = N 或 CH
Y' = N 或 CH
m = 0-5
n = 0-5
0 = 0-5
p = 0-5

式 C3,



[0709] A = CH, C(C_{1-3} 烷基) 或 N
B = CH, C(C_{1-3} 烷基) 或 N
C = CH, C(C_{1-3} 烷基) 或 N
D = CH, C(C_{1-3} 烷基) 或 N

式 C4, 和

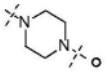


A = C, CH, C(C_{1-3} 烷基), N, NH, N(C_{1-3} 烷基), O, S
B = C, CH, C(C_{1-3} 烷基), N, NH, N(C_{1-3} 烷基), O, S
C = C, CH, C(C_{1-3} 烷基), N, NH, N(C_{1-3} 烷基), O, S
D = C, CH, C(C_{1-3} 烷基), N, NH, N(C_{1-3} 烷基), O, S
E = C, CH, C(C1-3 烷基), N, NH, N(C1-3烷基), O, S

式 C5。

[0710] 在一个实施方案中,A、B和W在每次出现时独立地选自空、CO、NH、NH-CO、CO-NH、CH_2-NH-CO、CH_2-CO-NH、NH-CO-CH_2、CO-NH-CH_2、CH_2-NH-CH_2-CO-NH、CH_2-NH-CH_2-NH-CO、NH-CO-CH_2-NH-CH_2CO-NH-CH_2-NH-CH_2和CH_2-NH-CH_2、R_r-CO、R_r-NH、R_r-NH-CO、R_r-CO-NH、R_r-CH_2-NH-CO、R_r-CH_2-CO-NH、R_r-NH-CO-CH_2、R_r-CO-NH-CH_2、R_r-CH_2-NH-CH_2-CO-NH、R_r-CH_2-NH-CH_2-NH-CO、R_r-NH-CO-CH_2-NH-CH_2、R_r-CO-NH-CH_2-NH-CH_2、R_r-CH_2-NH-CH_2。。

[0711] 在一个实施方案中,R^r为式C1、C2、C3、C4或C5。

[0712] 在一个实施方案中,R^r选自。

[0713] 在另一个实施方案中,所述连接体的长度为0至40直链原子。

[0714] 在另一个实施方案中,所述连接体的长度为0至20直链原子。

[0715] 在另一个实施方案中,所述连接体的长度为0至8直链原子。

[0716] 在另一个实施方案中,所述连接体选自-(CO)-$(CH_2)_{1-8}$-、-$(CH_2)_{1-9}$-、-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{2-9}$-、-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、-$(CH_2)_{0-1}$-(CO)-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-和-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-;

[0717] R^r-(CO)-$(CH_2)_{1-8}$-、R^r-$(CH_2)_{1-9}$-、R^r-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{2-9}$-、R^r-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、R^r-$(CH_2)_{0-1}$-(CO)-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、R^r-(CO)-

$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、R^r-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、R^r-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、R^r-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、R^r-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、R^r-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、R^r-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-和R^r-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-。

[0718] 不希望受到任何具体理论的束缚,在此设想,在一些实施方案中,将泊马度胺或VHL-1附接至分子的任一部分上可以向TRK募集cereblon E3连接酶3或VHL E3连接酶。

[0719] 与WT(野生型)细胞相比,本文公开的二价化合物可以选择性地影响TRK介导的疾病细胞(即,二价化合物能够杀死TRK介导的疾病细胞或抑制其生长,同时还具有相对较低的裂解WT细胞或抑制其生长的能力),例如,对一个或多个TRK介导的疾病细胞的GI_{50}比其对一个或多个WT细胞(例如,与TRK介导的疾病细胞为相同种和组织类型的WT细胞)的GI_{50}低1.5倍以上、低2倍以上、低2.5倍以上、低3倍以上、低4倍以上、低5倍以上、低6倍以上、低7倍以上、低8倍以上、低9倍以上、低10倍以上、低15倍以上或低20倍以上。

[0720] 在一些方面,本文提供了一种鉴定介导TRK降解或减少的二价化合物的方法,该方法包括:提供包含通过连接体与降解标签缀合的TRK配体的异双功能测试化合物;使所述异双功能测试化合物与包含泛素连接酶和TRK的细胞接触;确定所述细胞中的TRK水平是否降低;以及将所述异双功能测试化合物鉴定为介导TRK降解或减少的二价化合物。在某些实施方案中,该细胞是癌细胞。在某些实施方案中,该癌细胞是TRK介导的癌细胞。

[0721] 与蛋白激酶的交叉反应性

[0722] 在一些方面,TRK配体可以与TRK、TRK融合蛋白和/或TRK突变蛋白结合。在一些方面,TRK配体可以与ROS1、ROS1融合蛋白和/或ROS1突变蛋白结合。在一些方面,TRK配体可以与ALK、ALK融合蛋白和/或ALK突变蛋白结合。在一些方面,TRK配体可以与TRK、ROS1或ALK结合。在一些方面,TRK配体可以与TRK或ROS1结合。在一些方面,TRK配体可以与TRK或ALK结合。在一些方面,TRK配体可以与ROS1或ALK结合。

[0723] 二价化合物的合成与测试

[0724] 可以使用本领域已知的标准生物物理测定(例如,等温滴定量热法(ITC)、表面等离子体共振(SPR))来评估新型合成的二价化合物的结合亲和力。然后可以使用细胞试验来评估二价化合物诱导TRK降解和抑制癌细胞增殖的能力。除了评价二价化合物诱导的TRK、TRK突变体或TRK融合蛋白的蛋白质水平变化外,还可以评估酶活性。适用于任何或所有这些步骤的试验是本领域已知的,包括,例如,Western印迹法、定量质谱(MS)分析、流式细胞术、酶活性测定、ITC、SRT、细胞生长抑制、异种移植、同位和患者来源的异种移植模型。适用于任何或所有这些步骤的细胞系是本领域已知的,包括癌细胞系:1)KM12,2)CUTO3.29,3)MO91,4)HEL。适用于任何或所有这些步骤的小鼠模型是本领域已知的,包括皮下异种移植模型、同位模型、患者来源的异种移植模型和患者来源的同位模型。

[0725] 作为非限制性实例,在具体示例性二价化合物的实施例中描述了详细的合成方案。

[0726] 考虑了本文公开的化合物的药学上可接受的同位素变化形式,其可以使用本领域已知的常规方法或与实施例中描述的方法相对应的方法(将适当的试剂替换为这些试剂的适当的同位素变化形式)来合成。具体而言,同位素变化形式是其中至少一个原子被原子序数相同但原子质量与通常在自然界中发现的原子质量不同的原子所替代的化合物。有用的

同位素是本领域已知的,例如,包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素。因此,示例性同位素包括,例如,^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。

[0727] 同位素变化形式(例如,含有^{2}H的同位素变化形式)可以提供由更高的代谢稳定性导致的治疗优点,例如,延长的体内半衰期或降低的剂量需求。另外,某些同位素变化形式(特别是那些含有放射性同位素的同位素变化形式)可以在药物或底物组织分布研究中使用。鉴于其容易引入且检测手段方便,放射性同位素氚(^{3}H)和碳-14(^{14}C)对于此目的尤其有用。

[0728] 考虑了本文公开的化合物的药学上可接受的溶剂化物。溶剂化物可以如下生成,例如,将用来对本文公开的化合物进行结晶的溶剂替代为同位素变化形式(例如,用D_2O代替H_2O,用d_6-丙酮代替丙酮,或用d_6-DMSO代替DMSO)。

[0729] 考虑了本文公开的化合物的药学上可接受的氟化变化形式,其可以使用本领域已知的常规方法或与实施例中描述的方法相对应的方法(将适当的试剂替换为这些试剂的适当的氟化变化形式)来合成。具体而言,氟化变化形式是其中至少一个氢原子被氟原子替代的化合物。氟化变化形式可以提供由更高的代谢稳定性导致的治疗优点,例如,延长的体内半衰期或降低的剂量需求。

[0730] 考虑了本文公开的化合物的药学上可接受的前药,其可以使用本领域已知的常规方法或与实施例中描述的方法相对应的方法(例如,将羟基或羧酸基团转化为酯基团)来合成。如本文所用的,“前药”是指可以通过某些化学或生理过程(例如,酶促过程和代谢水解)转化为治疗剂的化合物。因此,术语“前药”还指药学上可接受的生物活性化合物的前体。前药当施用于受试者时可能是无活性的,即酯,但在体内例如通过水解为游离羧酸或游离羟基而转化为活性化合物。前药化合物在生物体中通常提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优点。术语“前药”还意在包括任何共价键合的载体,当这种前药施用于受试者时该载体在体内释放活性化合物。活性化合物的前药可通过以某种方式修饰在该活性化合物中存在的官能团来制备,该方式使得该修饰在常规操作中或在体内裂解成母体活性化合物。前药包括其中羟基、氨基或巯基键合到任何基团上的化合物,当将活性化合物的前药施用于受试者时,该任何基团裂解以分别形成游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的实例包括但不限于活性化合物中的醇的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物,或活性化合物中的胺官能团的乙酰胺、甲酰胺、苯甲酰胺衍生物,等等。

[0731] 示例性二价化合物的表征

[0732] 在KM12细胞中表征了具体的示例性二价化合物。用100nM恩曲替尼(Entrec)或本文公开的二价化合物(CPD-001-CPD-065)处理表达TPM3-TRKA融合蛋白的KM12细胞16小时。收集细胞,裂解,并使用TRK蛋白特异性抗体进行免疫印迹分析。包括GAPDH作为加样对照。使用DMSO作为阴性对照。在100nM的各种二价化合物处理16小时后,KM12细胞中的TPM3-TRKA水平显著降低(图1A-1C)。

[0733] 以CPD-027、CPD-053和CPD-060为例,发现双功能化合物在降低KM12细胞中的TPM3-TRKA蛋白水平方面特别有效(图1A-1C)。用100nM CPD-027、CPD-053或CPD-060处理各种时间点,在添加二价化合物后15分钟容易检测到KM12细胞中TPM3-TRKA的显著降解(图2)。另外,一组选定的化合物显示了在10nM以下的浓度下诱导TPM3-TRKA显著降解的能力(图5、6和13)。除了TPM3-TRKA以外,其他TRK融合蛋白如AGBL4-TRKB和ETV6-TRKC也经历了

双特异性化合物诱导的降解(图7)。与cereblon的相互作用对于双特异性化合物诱导TRK蛋白降解的能力至关重要,因为破坏cereblon结合的化学修饰消除了由TR-123诱导的TRKA降解(图8)。降解也依赖于泛素-蛋白酶体系统,因为它可以被蛋白酶体抑制剂MG-132和硼替佐米、滞蛋白E3连接酶抑制剂MLN4924或高浓度的竞争cereblon结合的泊马度胺的联合给药来中和(图9)。这些发现共同证明,双特异性化合物通过由cereblon、滞蛋白E3连接酶和蛋白酶体特异性介导的机制来诱导TRK家族蛋白质的降解。

[0734] 除了培养的细胞外,还用10、20或50mg/kg CPD-053、CPD-027或CPD-060腹膜内处理在右胁荷有KM12皮下异种移植瘤的无胸腺裸鼠。给药后4小时,处死动物,针对均化的异种移植肿瘤块中的TPM3-TPKA进行免疫印迹分析。标签“a”或“b”代表相同异种移植肿瘤的两个不同样品。在单剂量给药后4小时内,二价化合物CPD-027、CPD-053和CPD-060表现出显著降低KM12皮下异种移植肿瘤中的TPM3-TRKA蛋白水平的能力。以TR-123、TR-171、TR-172、TR-173、TR-177和TR-181为例,其他化合物也表现出通过腹膜内或口服给药诱导KM12皮下肿瘤中的TPM3-TRKA降解的活性(图10)。

[0735] 为了研究以TR-123为例的双功能化合物的药代动力学,评价了单次20mg/kg腹膜内注射。在每个时间点报告的TR-123的血浆浓度代表从3只实验动物得出的平均值。我们的数据显示了TR-123在12小时内的显著血浆暴露(图11)。另外,在小鼠中评价了通过静脉内注射的2mg/kg TR-198剂量和通过经口管饲的20mg/kg TR-198剂量。数据显示,TR-198在小鼠中的口服生物利用度约为16%(图14)。

[0736] 已知TRK的激酶活性在表达TRK融合蛋白的肿瘤中起重要作用,因为TRK激酶抑制剂会损害细胞增殖、存活并诱导明显的临床反应(Amatu等人,2016;Drilon等人,2018;Drilon等人,2017;Khotskaya等人,2017)。在12点2倍系列稀释后,用500nM恩曲替尼或二价化合物即CPD-010、CPD-053和CPD-057处理接种在96孔板中的KM12细胞。处理后三天,使用CellTiter-Glo试剂盒按照制造商的说明确定细胞活力。将细胞活力相对于未经处理的细胞的3个重复物的平均值进行归一化。使用GraphPad Prism 5.0软件按照最小二乘非线性回归方法分析了剂量依赖性响应。图中的每个数据点代表三个技术重复物的平均值±标准偏差。二价化合物还剂量依赖性地抑制表达TPM3-TRKA的KM12细胞的活力,以CPD-010、CPD-053和CPD-057为例(图4A)。更具体而言,所有在KM12细胞中的IC_{50}值小于1000nM的二价化合物都诱导TPM3-TRKA的降解(图1和表2-4)。相比之下,当在8点3倍系列稀释后用1000nM CPD-053处理KM12或H358细胞时,以CPD-053为例,二价化合物不影响KRAS突变H358细胞的细胞活力(图4B)。最后,以CPD-060、TR-181和TR-198为例,二价化合物的施用显著抑制了KM12皮下异种移植肿瘤的生长,而没有诱导明显的体重减轻(图12和15)。综合起来,这些结果表明,二价化合物通过特异地诱导TPM3-TRKA的降解而损害KM12细胞的增殖、存活和致瘤潜力。

[0737] 已经充分认识到NGF及其主要受体TRKA在疼痛感觉中的作用(Denk等人,2017)。靶向TRKA代表了用于慢性疼痛管理的有前途的治疗策略。以TR-123为例,二价化合物已显示出诱导全长TRKA显著降解的能力,与TPM3-TRKA融合体相同(图8和9)。使用与骨关节炎相关的广泛使用的慢性疼痛模型评估了二价化合物的镇痛活性。在注射单碘乙酸盐后,在成年雄性大鼠或豚鼠的右膝中诱发了骨关节炎。一周后,以布洛芬为阳性对照,用TR-181治疗动物。使用失能仪表,通过受伤肢体与对侧肢体之间的体重分配来评估疼痛感觉。数据显示,

在大鼠和豚鼠的骨关节炎模型中,TR-181有显著的镇痛活性(图16)。

[0738] 术语的定义

[0739] 如本文所用的,术语“包含”和“包括”以其开放的非限制性含义使用。

[0740] “烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和度的直链或支链的烃链基团。烷基可以包含一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五或十六个碳原子。在某些实施方案中,烷基包含1至15个碳原子(例如,C_1-C_{15}烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1至13个碳原子(例如,C_1-C_{13}烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1至8个碳原子(例如,C_1-C_8烷基)。在其他实施方案中,烷基包含5至15个碳原子(例如,C_5-C_{15}烷基)。在其他实施方案中,烷基包含5至8个碳原子(例如,C_5-C_8烷基)。烷基通过单键连接到分子的其余部分上,例如,甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、戊基、3-甲基己基、2-甲基己基等。

[0741] “烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个双键的直链或支链的烃链基团。烯基可以包含二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五或十六个碳原子。在某些实施方案中,烯基包含2至12个碳原子(例如,C_2-C_{12}烯基)。在某些实施方案中,烯基包含2至8个碳原子(例如,C_2-C_8烯基)。在某些实施方案中,烯基包含2至6个碳原子(例如,C_2-C_6烯基)。在其他实施方案中,烯基包含2至4个碳原子(例如,C_2-C_4烯基)。该烯基通过单键与分子的其余部分连接,例如,乙烯基、丙-1-烯基(即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。

[0742] 如本文所用的术语“烯丙基”是指-CH_2CH=CH_2基团。

[0743] 如本文所用的,术语“炔基”是指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个三键的直链或支链的烃链基团。炔基可以包含二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五或十六个碳原子。在某些实施方案中,炔基包含2至12个碳原子(例如,C_2-C_{12}炔基)。在某些实施方案中,炔基包含2至8个碳原子(例如,C_2-C_8炔基)。在其他实施方案中,炔基具有2至6个碳原子(例如,C_2-C_6炔基)。在其他实施方案中,炔基具有2至4个碳原子(例如,C_2-C_4炔基)。该炔基通过单键与分子的其余部分连接。这类基团的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基等。

[0744] 如本文所用的术语“烷氧基”是指通过氧原子与分子的其余部分连接的本文定义的烷基。这类基团的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。

[0745] 如本文所用的术语“芳基”是指通过从环碳原子上去除氢原子而由芳族单环或多环烃环体系衍生的基团。芳族单环或多环烃环体系仅包含氢和碳原子。芳基可包含6至18个碳原子,其中该环系中的至少一个环是完全不饱和的,即,其根据休克尔(Hückel)理论包含环状、离域的(4n+2)π-电子体系。在某些实施方案中,芳基包含6至14个碳原子(即,C_6-C_{14}芳基)。在某些实施方案中,芳基包含6至10个碳原子(即,C_6-C_{10}芳基)。这类基团的实例包括但不限于苯基、茀基和萘基。如本文所用的术语“Ph”和“苯基”是指-C_6H_5基团。

[0746] 术语“杂芳基”是指由包含2至17个碳原子以及1至6个选自氮、氧和硫的杂原子的3至18元芳环基团衍生的基团。如本文所用的,杂芳基基团可以是单环、双环、三环或四环环系,其中该环系中的至少一个环是完全不饱和的,即,其根据休克尔(Hückel)理论包含环状、离域的(4n+2)π-电子体系。杂芳基包括稠合或桥连的环系。在某些实施方案中,杂芳基

是指由3至10元芳环基团衍生的基团(3-10元杂芳基)。在某些实施方案中,杂芳基是指由5至7元芳环衍生的基团(5-7元杂芳基)。杂芳基包括稠合或桥连的环系。杂芳基基团中的杂原子任选地被氧化。如果存在一个或多个氮原子,其任选地被季铵化。杂芳基通过环中的任何原子与分子的其余部分连接。这类基团的实例包括但不限于吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、呋喃并吡啶基等。在某些实施方案中,杂芳基通过环碳原子与分子的其余部分连接。在某些实施方案中,杂芳基通过氮原子(N-连接的)或碳原子(C-连接的)与分子的其余部分连接。例如,衍生自吡咯的基团可以是吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C-连接的)。另外,衍生自咪唑的基团可以是咪唑-1-基(N-连接的)或咪唑-3-基(C-连接的)。

[0747] 如本文所用的术语“杂环基”是指非芳族、单环、双环、三环或四环基团,其在其环系中总共具有4、5、6、7、8、9、10、11、12或13个原子,并且含有3至12个碳原子和1至4个各自独立地选自O、S和N的杂原子,并且条件是所述基团的环不含两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。杂环基可包括稠环、桥环或螺环体系。在某些实施方案中,杂环基包含3至10个环原子(3-10元杂环基)。在某些实施方案中,杂环基包含3至8个环原子(3-8元杂环基)。在某些实施方案中,杂环基包含4至8个环原子(4-8元杂环基)。在某些实施方案中,杂环基包含3至6个环原子(3-6元杂环基)。杂环基可在任何可用的原子处包含氧代取代基,这将导致稳定的化合物。例如,这样的基团可在可用的碳原子或氮原子处包含氧原子。如果在化学上可行,则这样的基团可包含超过一个氧代取代基。另外,应当理解,当这样的杂环基包含硫原子时,所述硫原子可以被一个或两个氧原子氧化,以得到亚砜或砜。4元杂环基的一个实例是氮杂环丁烷基(衍生自氮杂环丁烷)。5元环杂烷基的一个实例是吡咯烷基。6元环杂烷基的一个实例是哌啶基。9元环杂烷基的一个实例是吲哚基。10元环杂烷基的一个实例是4H-喹嗪基。这类杂环基的其他实例包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、噻噁烷基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、氧氮杂䓬基、二氮杂䓬基、硫氮杂䓬基、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、吡唑啉基、二硫杂环己烷基、二硫杂环戊烷基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、3H-吲哚基、喹嗪基、3-氧代哌嗪基、4-甲基哌嗪基、4-乙基哌嗪基和1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基。杂芳基可通过碳原子(C-连接的)或氮原子(N-连接的)与分子的其余部分连接。例如,衍生自哌嗪的基团可以是哌嗪-1-基(N-连接的)或哌嗪-2-基(C-连接的)。

[0748] 术语“环烷基”是指在其环系中总共具有4、5、6、7、8、9、10、11、12或13个碳原子的饱和的、单环、双环、三环或四环基团。环烷基可以是稠环、桥环或螺环的。在某些实施方案中,环烷基包含3至8个碳环原子(即,C_3-C_8环烷基)。在某些实施方案中,环烷基包含3至6个碳环原子(即,C_3-C_6环烷基)。这类基团的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚基、金刚烷基等。

[0749] 术语“亚环烷基”是通过从以上定义的环烷基环中除去氢原子而获得的双齿基团。这类基团的实例包括但不限于亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环戊烯基、亚环己基、亚环庚基等。

[0750] 如本文所用的术语“螺环”具有其常规含义,即包含两个或更多个环的任何环系,其中两个环具有一个共同的环碳。如本文定义的螺环环系的每个环独立地包含3至20个环原子。优选地,它们具有3至10个环原子。螺环体系的非限制性实例包括螺[3.3]庚烷、螺[3.4]辛烷和螺[4.5]癸烷。

[0751] 术语“氰基”是指-C≡N基团。

[0752] “醛”基团指-C(O)H基团。

[0753] “烷氧基”是指如本文定义的-O-烷基。

[0754] “烷氧羰基”是指如本文定义的-C(O)-烷氧基。

[0755] “烷基氨基烷基”是指如本文定义的-烷基-NR-烷基。

[0756] “烷基磺酰基”是指如本文定义的-SO_2烷基。

[0757] “氨基”是指任选取代的-NH_2。

[0758] “氨基烷基”是指如本文定义的-烷基-氨基。

[0759] “氨基羰基”是指如本文定义的-C(O)-氨基。

[0760] “芳基烷基”是指-烷基芳基,其中烷基和芳基如本文中定义。

[0761] “芳基氧基”是指如本文定义的-O-芳基和-O-杂芳基。

[0762] “芳基氧基羰基”是指如本文定义的-C(O)-芳基氧基。

[0763] “芳基磺酰基”是指如本文定义的-SO_2芳基。

[0764] “羰基”是指如本文定义的-C(O)-基团。

[0765] “羧酸”基团是指-C(O)OH基团。

[0766] “环烷氧基”是指如本文定义的-O-环烷基。

[0767] “卤代”或“卤素”基团是指氟、氯、溴或碘。

[0768] “卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基。

[0769] “羟基”是指-OH基团。

[0770] “硝基”是指-NO_2基团。

[0771] “氧代”基团是指=O取代基。

[0772] “三卤代烷基”是指被三个卤素原子取代的甲基。

[0773] 术语“取代的”意指指定的基团或部分带有一个或多个取代基,该取代基独立地选自C_1-C_4烷基、芳基、杂芳基、芳基-C_1-C_4烷基-、杂芳基-C_1-C_4烷基-、C_1-C_4卤代烷基、-OC_1-C_4烷基、-OC_1-C_4烷基苯基、-C_1-C_4烷基-OH、-OC_1-C_4卤代烷基、卤代、-OH、-NH_2、-C_1-C_4烷基-NH_2、-N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基苯基)、-NH(C_1-C_4烷基苯基)、氰基、硝基、氧代、-CO_2H、-C(O)OC_1-C_4烷基、-CON(C_1-C_4烷基)(C_1-C_4烷基)、-CONH(C_1-C_4烷基)、-$CONH_2$、-NHC(O)(C_1-C_4烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C_1-C_4烷基、-C(O)C_1-C_4烷基苯基、-C(O)C_1-C_4卤代烷基、-OC(O)C_1-C_4烷基、-SO_2(C_1-C_4烷基)、-SO_2(苯基)、-SO_2(C_1-C_4卤代烷基)、-SO_2NH_2、-SO_2NH(C_1-C_4烷基)、-SO_2NH(苯基)、-$NHSO_2$(C_1-C_4烷基)、-$NHSO_2$(苯基)和-$NHSO_2$(C_1-C_4卤代烷基)。

[0774] 术语“空”表示不存在原子或部分,而是结构中在相邻原子之间存在键。

[0775] 术语“任选取代的”是指所指定的基团可以是未取代的或被一个或多个如本文定义的取代基所取代。应当理解,在本发明的化合物中,当基团被称为“未取代的”或被比填满该化合物中所有原子的价位更少的基团“取代”时,这样的基团上的剩余价位被氢填充。例如,如果C_6芳基,在本文中也称为“苯基”,被一个另外的取代基取代,则本领域普通技术人员将会理解,这样的基团在C_6芳基环的碳原子上留有4个开放位置(6个初始位置,减去本发明化合物的其余部分所连接的一个位置,以及另一个取代基,剩下4个位置开放)。在这样的情况下,剩余的4个碳原子各自与一个氢原子结合以填充其价位。类似地,如果本发明化合物中的C_6芳基被称为“二取代的”,则本领域普通技术人员将会理解,这意味着C_6芳基有3个碳原子仍未被取代。这三个未取代的碳原子各自与一个氢原子结合以填充其价位。

[0776] 如本文所用的,不同的通式中相同的符号表示不同的定义,例如,式1中R1的定义是针对式1定义的,而式6中R1的定义则是针对式6定义的。

[0777] 如本文所用的,当m(或n或o或p)用范围定义时,例如,“m为0至15”或“m=0-3”是指m为从0到15的整数(即m为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15),或者m为从0到3的整数(即m为0、1、2或3),或者是所定义的范围内的任何整数。

[0778] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。任一种本文所述二价化合物的药学上可接受的盐意在包括任何和所有药学上合适的盐形式。本文所述化合物的优选的药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0779] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留了游离碱的生物有效性和性质的那些盐,其在生物学上或其他方面不是不合需要的,并且其是用诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等无机酸形成的。还包括用如下有机酸形成的盐:诸如脂肪族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂肪族和芳香族磺酸等,并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。因此,示例性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还涉及氨基酸的盐如精氨酸盐、葡糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见,例如,Berge S.M.等人,“Pharmaceutical Salts,”Journal of Pharmaceutical Science,66:1-19(1997),其通过引用整体并入本文)。碱性化合物的酸加成盐可按照熟练技术人员熟悉的方法和技术通过使游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐来制备。

[0780] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留了游离酸的生物有效性和性质的那些盐,其在生物学上或其他方面不是不合需要的。这些盐是通过向游离酸中加入无机碱或有机碱而制备的。药学上可接受的碱加成盐可用金属或胺如碱金属和碱土金属或有机胺形成。衍生自有机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于下列有机碱的盐:伯胺、仲胺和叔胺,取代胺(包括天然存在的取代胺),环胺和碱性离子交换树脂,例如,异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨

酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、亚乙基二苯胺、N-甲基葡糖胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱(theobromine)、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。参见Berge等人,同上。

[0781] 药物组合物

[0782] 在一些方面,本文所述的组合物和方法包括包含一种或多种本文所公开的二价化合物的药物组合物和药物的制备和用途。还包括药物组合物本身。

[0783] 在一些方面,本文公开的组合物可包含用于治疗癌症的其他化合物、药物或药剂。例如,在一些情况下,本文公开的药物组合物可以与一种或多种(例如,一、二、三、四、五种或少于十种)化合物组合。这样的附加化合物可包括例如常规化疗剂或本领域已知的其他任何癌症治疗。当共同施用时,本文公开的二价化合物可与常规化疗剂或本领域已知的其他任何癌症治疗协同使用,以产生在机理上加和或协同的治疗效果。

[0784] 在一些方面,可以使用药学上可接受的酸、碱或缓冲液调节本文公开的组合物的pH,以增强二价化合物或其递送形式的稳定性。

[0785] 药物组合物通常包含药学上可接受的赋形剂、佐剂或媒介物。如本文所用的,短语“药学上可接受的”是指通常被认为在生理上可忍受,并且在施用于人类时通常不产生诸如胃不适、头晕等变应性或类似的不良反应的分子实体和组合物。药学上可接受的赋形剂、佐剂或媒介物是这样的物质,其可以与本发明的化合物一起施用于患者,且不损害其药理学活性,并且当以足以递送治疗量的该化合物的剂量施用时是无毒的。示例性的常规无毒药学上可接受的赋形剂、佐剂和媒介物包括但不限于与药物施用相容的盐水、溶剂、分散介质、涂料、抗细菌和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。

[0786] 特别是,可以在本发明药物组合物中使用的药学上可接受的赋形剂、佐剂和媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送系统(SEDDS)如d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯、在药物剂型中使用的表面活性剂如吐温或其他类似的聚合递送基质、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲液物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。环糊精如α-、β-和γ-环糊精也可有利地用于增强本文所述的通式化合物的递送。

[0787] 根据选择用来递送本文公开的二价化合物的剂型,可以使用不同的药学上可接受的赋形剂、佐剂和媒介物。在用于口服使用的片剂的情况下,可使用的药学上可接受的赋形剂、佐剂和媒介物包括乳糖和玉米淀粉。一般还添加诸如硬脂酸镁等润滑剂。对于胶囊形式的口服给药,有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米干淀粉。当口服施用水性混悬剂或乳剂时,可将活性成分悬浮或溶解在与乳化剂或悬浮剂组合的油相中。如果需要,可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0788] 如本文所用的,本文公开的二价化合物被定义为包括其药学上可接受的衍生物或前药。“药学上可接受的衍生物”是指本文公开的化合物或药剂的任何药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,例如氨基甲酸盐、酯、磷酸酯、酯的盐或其他衍生物,其在向接受者施用后能够(直接或间接地)提供本文所述的化合物或其活性代谢物或残余物。特别有利的衍生物和前药是当向受试者施用本文公开的化合物时,相对于母体种类提高这类化合物的生物利

用度(例如,通过使口服的化合物更易于吸收至血液中)或增强母体化合物向生物区室(例如脑或淋巴系统)的递送的那些衍生物或前药。优选的前药包括其中增强水溶性或通过肠膜的主动转运的基团被附加到本文所述的通式结构上的衍生物。这类衍生物是本领域技术人员公认的,无需过多实验。尽管如此,还是参考以下教导:Burger的Medicinal Chemistry and Drug Discovery,第5版,Vol.1:Principles and Practice,其以教导这类衍生物的程度通过引用并入本文。

[0789] 本文公开的二价化合物包括纯对映异构体、对映异构体的混合物、纯非对映异构体、非对映异构体的混合物、非对映异构体外消旋物、非对映异构体外消旋物的混合物和内消旋形式,及其药学上可接受的盐、溶剂化物复合物、形态学形式或氘化衍生物。

[0790] 在一些方面,本文公开的药物组合物可包含有效量的一种或多种二价化合物。如本文所用的术语“有效量”和“有效治疗”是指使用一段时间(包括短期或长期施用,以及定期或连续施用)的一种或多种化合物或药物组合物的量或浓度,其在施用范围内有效引起预期的效果或生理结果(例如,细胞生长、细胞增殖或癌症的治疗或预防)。在一些方面,药物组合物可以进一步包含一定量的一种或多种用于治疗癌症的附加化合物、药物或药剂(例如,常规化疗剂),该量有效引起预期的效果或生理结果(例如,细胞生长、细胞增殖或癌症的治疗或预防)。

[0791] 在一些方面,本文公开的药物组合物可以被配制用于在美国销售、进口到美国或从美国出口。

[0792] 药物组合物的施用

[0793] 本文公开的药物组合物可以被配制或适应于通过任何途径,例如食品和药品管理局(FDA)批准的任何途径施用于受试者。示例性方法在FDA数据标准手册(DSM)中描述(可在http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/DataStandardsManualmonographs获得)。特别是,药物组合物可以被配制用于并通过口服、肠胃外或透皮递送来施用。如本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、皮内、静脉内、肌肉内、腹膜内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或输注技术。

[0794] 例如,本文公开的药物组合物可以例如经局部、直肠、经鼻(例如,通过吸入喷雾或雾化器)、经颊、阴道、皮下(例如,通过注射或通过植入的贮库)或经眼施用。

[0795] 例如,本发明的药物组合物可以以任何口服可接受的剂型口服施用,包括但不限于胶囊、片剂、乳剂和水性悬浮液、分散体和溶液。

[0796] 例如,本发明的药物组合物可以以用于直肠给药的栓剂的形式施用。可通过将本发明的化合物与合适的非刺激性赋形剂混合来制备这些组合物,该非刺激性赋形剂在室温下为固体但在直肠温度下为液体,因此将会在直肠中融化从而释放活性组分。这类材料包括但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0797] 例如,本发明的药物组合物可以通过鼻气雾剂或吸入来施用。这类组合物根据药物配制领域公知的技术来制备,并可以制备为在盐水中的溶液,使用苄醇或其他合适的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物或其他本领域已知的增溶剂或分散剂。

[0798] 例如,本发明的药物组合物可以通过注射(例如,作为溶液或粉末)来施用。这类组合物可以根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂(例如,吐温80)和悬浮剂进行

配制。无菌可注射制品还可以是无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂是甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,常规使用无菌的不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何柔和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸如油酸及其甘油酯衍生物在注射剂的制备中是有用的,天然的药学上可接受的油,例如,橄榄油或蓖麻油,尤其是其聚氧乙基化形式,也是有用的。这些油溶液或悬浮液还可以包含在药学上可接受的剂型如乳液和/或悬浮液的配制中常用的长链醇稀释剂或分散剂,或羧甲基纤维素或类似的分散剂。其他常用的表面活性剂如吐温、司盘(Spans)或在药学上可接受的固体、液体或其他剂型的制备中常用的其他类似的乳化剂或生物利用度增强剂也可以用于配制目的。

[0799] 在一些方面,本发明的药物组合物的有效剂量可包括但不限于,例如,约0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2500、5000或10000mg/kg/天,或根据特定药物组合物的要求。

[0800] 当本文公开的药物组合物包括本文所述的二价化合物与一种或多种附加化合物(例如,一种或多种附加化合物、药物或药剂,其用于治疗癌症或其他任何病况或疾病,包括已知与癌症相关或由癌症引起的病况或疾病)的组合时,该二价化合物和附加化合物的剂量水平可以均为单药治疗方案中通常施用的剂量的约1%至100%,更优选约5%至95%。附加药剂可作为多剂量方案的一部分与本发明的化合物分开施用。或者,这些药剂可以是单一剂型的一部分,在单一组合物中与本发明的化合物混合在一起。

[0801] 在一些方面,本文公开的药物组合物可与给药说明书一起包含在容器、包装或分配器中。

[0802] 治疗方法

[0803] 本文公开的方法预期施用有效量的化合物或组合物以达到期望或陈述的效果。通常,本发明的化合物或组合物将每天施用约1次至约6次,或者备选地或另外,作为连续输注施用。这样的施用可以用作慢性或急性疗法。可与载体材料组合以产生单个剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和具体的给药方式而不同。典型的制品将含有约5%至约95%的活性化合物(w/w)。或者,这类制品可含有约20%至约80%的活性化合物。

[0804] 在一些方面,本文提供了用于预防或治疗疾病或病况的本文所述的二价化合物。

[0805] 在一些方面,本文提供了本文所述的二价化合物,其用于治疗或预防有需要的受试者中的本文公开的一种或多种疾病或病况。在某些实施方案中,该疾病或病况是TRK介导的疾病或病况。在某些实施方案中,该疾病或病况是由TRK表达、突变或融合导致的。在某些实施方案中,该疾病或病况包括非小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、浸润性乳腺癌、肺腺癌、子宫癌、肾上腺癌、胰腺癌、卵巢癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、前列腺癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、Spitzoid癌、软组织肉瘤、乳头状甲状腺癌、头颈鳞状细胞癌、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、乳腺类似物分泌性癌、急性髓样白血病、导管癌、肺神经内分泌瘤、嗜铬细胞瘤和维尔姆斯瘤。在某些实施方案中,该疾病或病况包括癌症、炎性疾病、急性和慢性疼痛、瘙痒症、骨相关疾病、神经变性疾病、感染性疾病和其他

疾病,包括但不限于神经母细胞瘤、前列腺癌、胰腺癌、黑素瘤、头颈癌、胃癌、肺癌、肝癌、子宫癌、肾上腺癌、胆道系统癌症、肠癌、结直肠癌、卵巢癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、脑癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、分泌性乳腺癌、分泌型乳腺癌、唾液腺癌、乳头状甲状腺癌、导管癌、成年髓样白血病、急性髓样白血病、大细胞神经内分泌肿瘤、肺神经内分泌瘤、肉瘤、嗜铬细胞瘤、纤维肉瘤、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、恶性纤维组织细胞瘤、胚胎型横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、神经纤维肉瘤、中枢神经系统赘生物、骨肉瘤、滑膜肉瘤、脂肪肉瘤、软组织腺泡状肉瘤、Spitzoid癌、维尔姆斯瘤、淋巴瘤(例如,包括霍奇金淋巴瘤、淋巴浆细胞样淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、粘膜相关淋巴样组织淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B-谱系大细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和T细胞间变性大细胞淋巴瘤)、炎性肺病(例如哮喘)、炎性肠病(例如溃疡性结肠炎、克罗恩病)、炎性皮肤病(例如特应性皮炎、湿疹和银屑病)、间质性膀胱炎、鼻炎、急性疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、手术疼痛、炎性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、骨关节炎疼痛、慢性腰痛、骨质疏松症腰痛、骨折疼痛、类风湿关节炎疼痛、带状疱疹后疼痛、糖尿病神经病变疼痛、纤维肌痛、胰腺炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、子宫内膜异位症疼痛、肠易激综合征疼痛、偏头痛、牙髓炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、膀胱疼痛综合征、中枢疼痛综合征、术后疼痛综合征、骨和关节疼痛、反复性运动疼痛、牙痛、肌筋膜痛、围手术期疼痛、痛经、肌筋膜痛、心绞痛、头痛、原发性痛觉过敏、继发性痛觉过敏、原发性异常性疼痛、继发性异常性疼痛、其他由中枢致敏引起的疼痛、全身性皮肤瘙痒症、局部性皮肤瘙痒症、老年皮肤瘙痒症、妊娠瘙痒症、肛门瘙痒症、外阴瘙痒症、转移性骨病、治疗诱导的骨丢失、骨质疏松症、类风湿关节炎、骨转移、强直性脊柱炎、佩吉特病、牙周病、溶骨性疾病、多发性硬化、帕金森病、阿尔茨海默病、Chagas病、恶病质、厌食症、脱髓鞘病和髓鞘形成障碍。在某些实施方案中,该疾病或病况是复发性疾病。在某些实施方案中,该疾病或病况是复发性癌症。在某些实施方案中,该疾病或病况对于一种或多种既往治疗是难治性的。

[0806] 在一些方面,本文提供了二价化合物在制备用于预防或治疗一种或多种本文公开的疾病或病况的药物中的用途。

[0807] 在一些方面,公开的方法包括向需要这类治疗或已经确定需要这类治疗的受试者(例如,哺乳动物受试者,例如人类受试者)施用治疗有效量的一种或多种本文所述的化合物或组合物。在一些方面,公开的方法包括选择受试者并向该受试者施用有效量的一种或多种本文所述的化合物或组合物,并且任选地根据预防或治疗癌症的需要重复施用。

[0808] 在一些方面,受试者的选择可包括从受试者(例如,候选受试者)获得样品,并测试该样品以表明该受试者适合选择。在一些方面,例如,可由卫生保健专业人员将受试者确认或确定为曾经患有病况或疾病,具有升高的患病况或疾病的风险,或患有病况或疾病。在一些方面,合适的受试者包括例如这样的受试者,其患有病况或疾病,或者曾患有病况或疾病但已解决该疾病或其方面,表现出疾病的症状减轻(例如,相对于患有相同病况或疾病的其他受试者(例如,大多数受试者)),或者在病况或疾病下存活延长的时间(例如,相对于患有相同病况或疾病的其他受试者(例如大多数受试者)),例如,在无症状状态下(例如,相对于患有相同病况或疾病的其他受试者(例如大多数受试者))。在一些方面,可以根据患者记录、家族史或检测阳性免疫应答的指征来确定表现出针对病况或疾病的阳性免疫应答。在一些方面,在受试者选择中可以包括多方。例如,第一方可以从候选受试者获取样品,而第

二方可以检测该样品。在一些方面,可以由医疗从业人员(例如,全科医生)选择或推荐受试者。在一些方面,受试者选择可包括从选定的受试者获取样品,并储存该样品或在本文公开的方法中使用。样品可以包括例如细胞或细胞群体。

[0809] 在一些方面,根据预防或治疗本文公开的疾病或病况(例如,TRK介导的疾病)的需要,治疗方法可包括单次施用、多次施用以及重复施用一种或多种本文公开的化合物。在一些方面,治疗方法可包括在治疗前、治疗期间或治疗后评估受试者的疾病水平。在一些方面,可继续治疗,直到检测到受试者的疾病水平降低。

[0810] 如本文所用的术语"受试者"是指任何动物。在一些情况下,该受试者是哺乳动物。在一些情况下,如本文所用的术语"受试者"是指人(例如,男性、女性或儿童)。

[0811] 如本文所用的术语"施用"或"给药"是指植入、摄取、注射、吸入或以其他方式吸收化合物或组合物,无论其形式如何。例如,本文公开的方法包括施用有效量的化合物或组合物以达到期望或陈述的效果。

[0812] 如本文所用的术语"治疗"或"处理"是指部分或完全缓解、抑制、改善或减轻受试者所患的疾病或病况。这表示使疾病或病症(例如,癌症)的一种或多种症状得到改善或以其他方式有益地改变的任何方式。如本文所用的,特定病症(例如,癌症)的症状的改善是指可以归因于本发明二价化合物、组合物和方法的治疗或与该治疗相关的任何减轻,无论是永久的还是暂时的,持续的还是短暂的。在一些实施方案中,治疗可以促进或导致,例如,(例如,受试者中的)肿瘤细胞数相对于治疗前的肿瘤细胞数的减少;(例如,受试者中的)肿瘤细胞的活力(例如,平均活力)相对于治疗前的肿瘤细胞活力的降低;肿瘤细胞的生长速度的降低;局部或远端肿瘤转移速度的降低;或受试者中与一种或多种肿瘤相关的一种或多种症状相对于受试者在治疗前的症状的减少。

[0813] 如本文所用的术语"预防"和"防止"是指受试者中疾病的发生减少或引起疾病或其相关症状的风险降低。预防可以是完全的,例如,受试者中完全没有疾病或病理性细胞。预防也可以是部分的,例如,受试者中的疾病或病理性细胞与未使用本发明的情况相比更少发生、更晚发生或发展更为缓慢。在某些实施方案中,受试者患上一种或多种TRK介导的疾病的风险升高。可用二价化合物治疗的示例性TRK介导的疾病包括,例如,非小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、浸润性乳腺癌、肺腺癌、子宫癌、肾上腺癌、胰腺癌、卵巢癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、前列腺癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、Spitzoid癌、软组织肉瘤、乳头状甲状腺癌、头颈鳞状细胞癌、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、乳腺类似物分泌性癌、急性髓样白血病、导管癌、肺神经内分泌瘤、嗜铬细胞瘤和维尔姆斯瘤。可用二价化合物治疗的示例性TRK介导的疾病包括,例如,癌症、炎性疾病、急性和慢性疼痛、瘙痒症、骨相关疾病、神经变性疾病、感染性疾病和其他疾病,包括但不限于神经母细胞瘤、前列腺癌、胰腺癌、黑素瘤、头颈癌、胃癌、肺癌、肝癌、子宫癌、肾上腺癌、胆道系统癌症、肠癌、结直肠癌、卵巢癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、脑癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、分泌性乳腺癌、分泌型乳腺癌、唾液腺癌、乳头状甲状腺癌、导管癌、成年髓样白血病、急性髓样白血病、大细胞神经内分泌肿瘤、肺神经内分泌瘤、肉瘤、嗜铬细胞瘤、纤维肉瘤、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、恶性纤维组织细胞瘤、胚胎型横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、神经纤维肉瘤、中枢神经系统赘生物、骨肉瘤、滑膜肉瘤、脂肪肉瘤、软组织腺泡状肉瘤、

Spitzoid癌、维尔姆斯瘤、淋巴瘤(例如,包括霍奇金淋巴瘤、淋巴浆细胞样淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、粘膜相关淋巴样组织淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B-谱系大细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和T细胞间变性大细胞淋巴瘤)、炎性肺病(例如哮喘)、炎性肠病(例如溃疡性结肠炎、克罗恩病)、炎性皮肤病(例如特应性皮炎、湿疹和银屑病)、间质性膀胱炎、鼻炎、急性疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、手术疼痛、炎性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、骨关节炎疼痛、慢性腰痛、骨质疏松症腰痛、骨折疼痛、类风湿关节炎疼痛、带状疱疹后疼痛、糖尿病神经病变疼痛、纤维肌痛、胰腺炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、子宫内膜异位症疼痛、肠易激综合征疼痛、偏头痛、牙髓炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、膀胱疼痛综合征、中枢疼痛综合征、术后疼痛综合征、骨和关节疼痛、反复性运动疼痛、牙痛、肌筋膜痛、围手术期疼痛、痛经、肌筋膜痛、心绞痛、头痛、原发性痛觉过敏、继发性痛觉过敏、原发性异常性疼痛、继发性异常性疼痛、其他由中枢致敏引起的疼痛、全身性皮肤瘙痒症、局部性皮肤瘙痒症、老年皮肤瘙痒症、妊娠瘙痒症、肛门瘙痒症、外阴瘙痒症、转移性骨病、治疗诱导的骨丢失、骨质疏松症、类风湿关节炎、骨转移、强直性脊柱炎、佩吉特病、牙周病、溶骨性疾病、多发性硬化、帕金森病、阿尔茨海默病、Chagas病、恶病质、厌食症、脱髓鞘病和髓鞘形成障碍。

[0814] 针对任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性、年龄、体重、总体健康状态、性别、饮食、给药时间、排泄率、药物组合、疾病、病况或症状的严重程度和病程、患者对疾病、病况或症状的倾向以及主治医师的判断。

[0815] 可以通过一次或多次给药、施用或剂量来施用有效量。治疗化合物的治疗有效量(即有效剂量)取决于所选的治疗化合物。此外,用治疗有效量的本文所述化合物或组合物治疗受试者可包括单一治疗或一系列治疗。例如,可以至少一次施用有效量。可以从每天一次或多次到每周一次或多次施用组合物;包括每隔一天一次。熟练技术人员应当理解,某些因素可以影响有效治疗受试者所需的剂量和时机,包括但不限于疾病或病症的严重程度、既往治疗、受试者的一般健康或年龄以及存在的其他疾病。

[0816] 施用后,可以评价受试者以检测、评估或确定其疾病水平。在一些情况下,可继续治疗,直到检测到受试者的疾病水平改变(例如降低)。在患者的状况得到改善(例如,受试者的疾病水平发生改变(例如降低))后,必要时可以施用维持剂量的本文公开的化合物或组合物。随后,例如根据症状,可将给药剂量或频率或这两者降低至改善的状况得以保持的水平。然而,在疾病症状有任何复发时,患者可能需要长期的间歇性治疗。

[0817] 本公开还通过以下实施例进行描述和演示。然而,在说明书中任何地方使用这些和其他实施例仅是说明性的,而绝非限制本发明或任何例示的术语的范围和含义。同样,本发明不限于本文所述的任何特定的优选实施方案或方面。实际上,本领域技术人员在阅读本说明书后可能会明白许多修改和变化,并且可以在精神或范围上不背离本发明的情况下进行此类变化。因此,本发明仅受所附权利要求书的条目以及这些权利要求的等同方案的整个范围的限制。

[0818] 本发明提供了包括但不限于以下实施方式:

[0819] 1.一种二价化合物,其包含与降解标签缀合的原肌球蛋白受体激酶(TRK)配体,或其药学上可接受的盐或类似物。

[0820] 2.根据实施方式1所述的二价化合物,其中所述TRK配体能够与包含TRK、TRK突变体、TRK缺失或TRK融合蛋白的TRK蛋白结合。

[0821] 3.根据实施方式1或2所述的二价化合物,其中所述TRK配体是TRK激酶抑制剂或TRK激酶抑制剂的部分。

[0822] 4.根据实施方式1至3中任一项所述的二价化合物,其中所述TRK配体选自altiratinib(DCC2701、DCC-270、DP-5164)、sitravatinib(MGCD516)、卡博替尼(XL-184、BMS-907351)、多韦替尼(TKI-258、CHIR-258)、恩曲替尼(RXDX-101)、milciclib(PHA-848125AC)、belizatinib(TSR-011)、GZ389988、pegcantratinib、AZD7451、larotrectinib(LOXO-101;ARRY-470)、TPX-0005、LOXO-195、瑞戈非尼、DS-6051b、F17752、PLX7486、AZD-6918、ASP7962、ONO-4474、PF-06273340、GNF-8625,及其类似物。

[0823] 5.根据实施方式1至4中任一项所述的二价化合物,其中所述降解标签与泛素连接酶结合,或者是导致TRK蛋白错误折叠的疏水性基团或标签。

[0824] 6.根据实施方式5所述的二价化合物,其中所述泛素连接酶是E3连接酶。

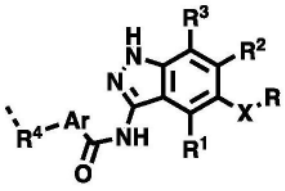
[0825] 7.根据实施方式5至6中任一项所述的二价化合物,其中所述E3连接酶选自cereblon E3连接酶、VHL E3连接酶、MDM2连接酶、TRIM24连接酶、TRIM21连接酶、KEAP1连接酶和IAP连接酶。

[0826] 8.根据实施方式5至7中任一项所述的二价化合物,其中所述降解标签选自泊马度胺、沙利度胺、来那度胺、VHL-1、金刚烷、1-((4,4,5,5,5-五氟戊基)亚磺酰基)壬烷、nutlin-3a、RG7112、RG7338、AMG232、AA-115、苯丁抑制素、MV-1、LCL161,及其类似物。

[0827] 9.根据实施方式1至8中任一项所述的二价化合物,其中所述TRK配体经由连接体部分与所述降解标签缀合。

[0828] 10.根据实施方式9所述的二价化合物,其中所述TRK配体包含

[0829] 式1的部分

[0830] 

式1,

[0831] 其中

[0832] X选自CR'R"、CO、O、S、SO、SO_2和NR',其中

[0833] R'和R"独立地选自氢、卤素、OH、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_{1-8}烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_{10}环烷基、任选取代的C_3-C_{10}环烷氧基和任选取代的3-10元杂环基;或者

[0834] R'和R"与它们所连接的原子一起形成任选取代的3-8元环烷基或杂环基环;

[0835] R选自任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_{10}环烷基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[0836] R^1、R^2和R^3独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、OR^5、SR^6、NR^7R^8、COR^5、CO_2R^5、$C(O)NR^7R^8$、SOR^5、SO_2R^5、$SO_2NR^7R^8$、$NR^7C(O)R^8$、$NR^5C(O)NR^7R^8$、NR^7SOR^8、$NR^7SO_2R^8$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任

选取代的C_3-C_{10}环烷基、任选取代的C_3-C_{10}环烷氧基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基和任选取代的C_2-C_8炔基,其中

[0837] R^5、R^6、R^7和R^8独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_{10}环烷基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,或者

[0838] R^7和R^8与它们所连接的原子一起形成任选取代的4-8元杂环基环;

[0839] R^4连接至所述二价化合物的连接体部分,且选自键、OR^9、SR^9、$NR^{10}R^{11}$、COR^9、CO_2R^9、$CONR^{10}R^{11}$、SOR^9、SO_2R^9、$SO_2NR^{10}R^{11}$、$NR^{10}COR^{11}$、$NR^9CONR^{10}R^{11}$、$NR^{10}SOR^{11}$、$NR^{10}SO_2R^{11}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0840] R^9、R^{10}和R^{11}独立地选自空、键、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0841] R^{10}和R^{11}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环;且

[0842] Ar选自芳基和杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、OR^{12}、SR^{12}、$NR^{13}R^{14}$、COR^{12}、CO_2R^{12}、$CONR^{13}R^{14}$、SOR^{12}、SO_2R^{12}、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0843] R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0844] R^{13}和R^{14}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0845] 11.根据实施方式10所述的二价化合物,其中

[0846] X选自CR'R"、O和NR',其中

[0847] R'和R"独立地选自氢、F、OH、任选取代的C_1-C_3烷基和任选取代的C_1-C_3烷氧基,或者

[0848] R'和R"与它们所连接的原子一起形成任选取代的3-6元环烷基或杂环基环。

[0849] 12.根据实施方式11所述的二价化合物,其中

[0850] X选自CH_2、亚环丙基、CHF、CF_2、O、NH、NCH_3、NCH_2CH_3和N-异丙基。

[0851] 13.根据实施方式10至12中任一项所述的二价化合物,其中

[0852] R选自任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基。

[0853] 14.根据实施方式13所述的二价化合物,其中

[0854] R选自任选取代的苯基和任选取代的杂芳基。

[0855] 15.根据实施方式12至14中任一项所述的二价化合物,其中

[0856] X为CH_2;且

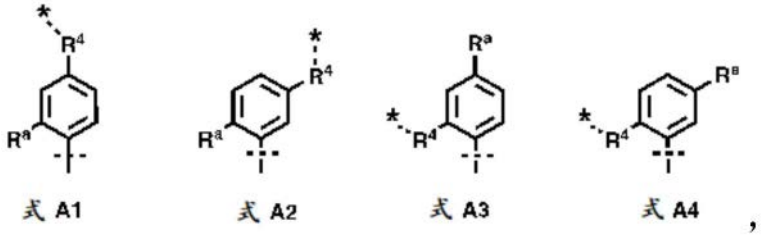
[0857] R为3,5-二氟苯基。

[0858] 16.根据实施方式10至15中任一项所述的二价化合物,其中

[0859] R^1、R^2和R^3独立地选自氢、F、Cl和OH。

[0860] 17.根据实施方式10至16中任一项所述的二价化合物,其中

[0861] R^4-Ar选自式A1、A2、A3和A4的部分:

[0862] 

[0863] 其中

[0864] *表示与所述二价化合物的连接体部分的连接;且

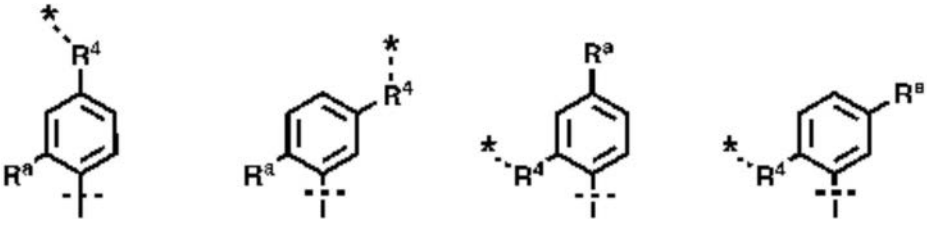
[0865] R^a选自氢、卤素、CN、NO_2、OR^{12}、SR^{12}、$NR^{13}R^{14}$、COR^{12}、CO_2R^{12}、$CONR^{13}R^{14}$、SOR^{12}、SO_2R^{12}、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0866] R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0867] R^{13}和R^{14}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0868] 18.根据实施方式17所述的二价化合物,其中

[0869] R^4-Ar选自式A1、A3、A3和A4的部分:

[0870] 

[0871] 其中

[0872] *表示与所述二价化合物的连接体部分的连接;且

[0873] R^a选自氢、卤素、$NR^{13}R^{14}$和$NR^{13}COR^{14}$,其中

[0874] R^{13}和R^{14}独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选

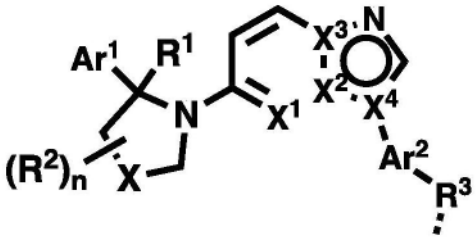
取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、苯基和任选取代的C_5-C_6杂芳基,或者

[0875] R^{13}和R^{14}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0876] 19.根据实施方式18所述的二价化合物,其中

[0877] R^a为(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基。

[0878] 20.根据实施方式9所述的二价化合物,其中所述TRK配体包含式2的部分:

[0879] 

式2,

[0880] 其中

[0881] X^1、X^2、X^3和X^4独立地选自C、CR'和N(优选地,X^1选自CR'和N,X^2、X^3和X^4独立地选自C和N),其中

[0882] R'选自氢、卤素、CN、NO_2、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基和任选取代的3-6元杂环基;

[0883] X选自空、键、$C(R^2)_2$、$C(R^2)_2C(R^2)_2$、CO、$C(R^2)_2CO$、$CONR^2$、$C(R^2)_2O$、$C(R^2)_2NR^2$和CH_2NR^2;

[0884] R^1和R^2在每次出现时独立地选自氢、卤素、OH、NH_2、CN、NO_2、任选取代的C_1-C_4烷基、任选取代的C_1-C_4烷氧基、任选取代的C_1-C_4烷基氨基、任选取代的C_1-C_4烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_4卤代烷基、任选取代的C_1-C_4羟基烷基、任选取代的C_1-C_4烷基氨基C_1-C_4烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基;

[0885] n为1至4;

[0886] R^3直接地或通过R^4连接至所述二价化合物的连接体部分;

[0887] R^3和R^4独立地选自空、键、OR^5、SR^5、NR^6R^7、COR^5、CO_2R^5、$CONR^6R^7$、SOR^5、SO_2R^5、$SO_2NR^6R^7$、NR^6COR^7、$NR^5C(O)NR^6R^7$、NR^6SOR^7、$NR^6SO_2R^7$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0888] R^5、R^6和R^7独立地选自空、键、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0889] R^6和R^7与它们所连接的原子一起形成3-8元环烷基或4-8元杂环基环;且

[0890] Ar^1和Ar^2独立地选自芳基和杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、CN、NO_2、OR^{10}、SR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、COR^{10}、CO_2R^{10}、$CONR^{11}R^{12}$、SOR^{10}、SO_2R^{10}、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SOR^{12}$、$NR^{11}SO_2R^{12}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代

的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0891] R^{10}、R^{11}和R^{12}独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0892] R^{11}和R^{12}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0893] 21.根据实施方式20所述的二价化合物,其中

[0894] X^1选自CR'和N,其中

[0895] R'选自氢、F、Cl、CH_3、CF_3和环丙基。

[0896] 22.根据实施方式20至21中任一项所述的二价化合物,其中

[0897] X^2、X^3和X^4独立地选自C和N。

[0898] 23.根据实施方式20至22中任一项所述的二价化合物,其中

[0899] X选自键、CH_2、CH_2CH_2、CO、CH_2CO、CONH、$CONCH_3$、CH_2O、CH_2NH和CH_2NCH_3。

[0900] 24.根据实施方式20至23中任一项所述的二价化合物,其中

[0901] R^1和R^2在每次出现时独立地选自氢、F、Cl、OH、任选取代的C_1-C_4烷基、任选取代的C_1-C_4烷氧基、任选取代的C_1-C_4烷基氨基、任选取代的C_1-C_4卤代烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基。

[0902] 25.根据实施方式20至24中任一项所述的二价化合物,其中

[0903] X为CH_2;且

[0904] Ar^1为3-氟苯基。

[0905] 26.根据实施方式20至25中任一项所述的二价化合物,其中

[0906] R^3直接连接至所述二价化合物的连接体部分,且

[0907] R^3选自空、键、OR^5、SR^5、NR^6R^7、COR^5、CO_2R^5、$CONR^6R^7$、SOR^5、SO_2R^5、$SO_2NR^6R^7$、NR^6COR^7、$NR^5C(O)NR^6R^7$、NR^6SOR^7、$NR^6SO_2R^7$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0908] R^5、R^6和R^7独立地选自空、键、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0909] R^6和R^7与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0910] 27.根据实施方式20至25中任一项所述的二价化合物,其中

[0911] R^3通过R^4连接至所述二价化合物的连接体部分,且

[0912] R^3和R^4独立地选自空、键、OR^5、SR^5、NR^6R^7、COR^5、CO_2R^5、$CONR^6R^7$、SOR^5、SO_2R^5、$SO_2NR^6R^7$、NR^6COR^7、$NR^5C(O)NR^6R^7$、NR^6SOR^7、$NR^6SO_2R^7$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选

取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0913] R^5、R^6和R^7独立地选自空、键、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0914] R^6和R^7与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0915] 28.根据实施方式20-27中任一项所述的二价化合物,其中

[0916] Ar^1选自C_6-C_{10}芳基和C_5-C_{10}杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自F、Cl、CN、NO_2、OR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、COR^{10}、CO_2R^{10}、$CONR^{11}R^{12}$、SOR^{10}、SO_2R^{10}、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SOR^{12}$、$NR^{11}SO_2R^{12}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的芳基和任选取代的C_4-C_5杂芳基,其中

[0917] R^{10}、R^{11}和R^{12}独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0918] R^{11}和R^{12}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0919] 29.根据实施方式20至28中任一项所述的二价化合物,其中

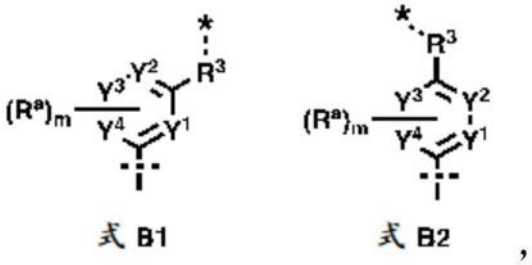
[0920] Ar^2选自C_6-C_{10}芳基和C_5-C_{10}杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自F、Cl、CN、NO_2、OR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、COR^{10}、CO_2R^{10}、$CONR^{11}R^{12}$、SOR^{10}、SO_2R^{10}、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SOR^{12}$、$NR^{11}SO_2R^{12}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的芳基和任选取代的C_4-C_5杂芳基,其中

[0921] R^{10}、R^{11}和R^{12}独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0922] R^{11}和R^{12}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0923] 30.根据实施方式20至28中任一项所述的二价化合物,其中

[0924] R^3-Ar^2选自式B1和B2的部分:

[0925] 

式 B1 式 B2 ,

[0926] 其中

[0927] *表示与所述二价化合物的连接体部分的连接;

[0928] Y^1、Y^2、Y^3和Y^4独立地选自CH和N,条件是Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中至多有3个为N;

[0929] 每个R^a独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、OR^{12}、SR^{12}、$NR^{13}R^{14}$、COR^{12}、CO_2R^{12}、$CONR^{13}R^{14}$、SOR^{12}、SO_2R^{12}、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0930] R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

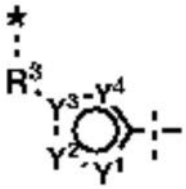
[0931] R^{13}和R^{14}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环;

[0932] m为0至4;且

[0933] R^3与实施方式20、26和27中任一项中所定义的相同。

[0934] 31.根据实施方式20至28中任一项所述的二价化合物,其中

[0935] R^3-Ar^2选自式B3的部分:

[0936] 

式 B3 ,

[0937] 其中

[0938] *表示与所述二价化合物的连接体部分的连接;

[0939] Y^1、Y^2、Y^3和Y^4独立地选自CR^a、N、O和S,条件是Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中至多有3个为N;

[0940] 每个R^a独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、OR^{12}、SR^{12}、$NR^{13}R^{14}$、COR^{12}、CO_2R^{12}、$CONR^{13}R^{14}$、SOR^{12}、SO_2R^{12}、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}COR^{14}$、$NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0941] R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0942] R^{13}和R^{14}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环;

[0943] m为0至4;且

[0944] R^3与实施方式20、26和27中所定义的相同。

[0945] 32.根据实施方式20至31中任一项所述的二价化合物,其中

[0946] X^1为N;

[0947] X^2为N;

[0948] X^3为C;

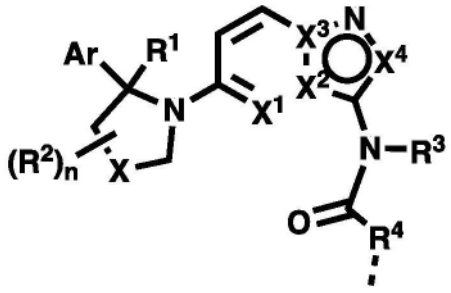
[0949] X^4为C;

[0950] X为CH_2;

[0951] Ar^1为3-氟苯基;且

[0952] Ar^2为2-吡啶基。

[0953] 33.根据实施方式9所述的二价化合物,其中所述TRK配体包含式3的部分:

[0954] 

式3,

[0955] 其中

[0956] X^1、X^2、X^3和X^4独立地选自C、CR'和N(优选地,X^1和X^4独立地选自CR'和N;X^2和X^3独立地选自C和N),其中

[0957] R'选自氢、卤素、CN、NO_2和任选取代的C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基或3-6元杂环基;

[0958] X选自空、键、$C(R^2)_2$、$C(R^2)_2C(R^2)_2$、CO、$C(R^2)_2CO$、NR^2CO、$OC(R^2)_2$和$NR^2C(R^2)_2$;

[0959] R^1和每个R^2独立地选自氢、卤素、OH、NH_2、CN、NO_2、任选取代的C_1-C_4烷基、任选取代的C_1-C_4烷氧基、任选取代的C_1-C_4烷基氨基、任选取代的C_1-C_4烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_4卤代烷基、任选取代的C_1-C_4羟基烷基、任选取代的C_1-C_4烷基氨基C_1-C_4烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基;

[0960] n为1至4;

[0961] R^3选自氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基和任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基;

[0962] R^4直接地或通过R^5连接至所述二价化合物的连接体部分,其中

[0963] R^4和R^5独立地选自空、OR^6、SR^6、NR^7R^8、COR^6、CO_2R^6、$CONR^7R^8$、SOR^6、SO_2R^6、$SO_2NR^7R^8$、NR^7COR^8、$NR^9C(O)NR^7R^8$、NR^7SOR^8、$NR^7SO_2R^8$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0964] R^6、R^7、R^8和R^9独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0965] R^7和R^8与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环;

[0966] Ar选自芳基和杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自卤素、CN、NO_2、OR^{10}、SR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、COR^{10}、CO_2R^{10}、$CONR^{11}R^{12}$、SOR^{10}、SO_2R^{10}、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SOR^{12}$、$NR^{11}SO_2R^{12}$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0967] R^{10}、R^{11}和R^{12}独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0968] R^{11}和R^{12}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0969] 34.根据实施方式33所述的二价化合物,其中

[0970] X^1和X^4选自CR’和N,且

[0971] R’选自氢、F、Cl、CH_3、CF_3和环丙基。

[0972] 35.根据实施方式33至34中任一项所述的二价化合物,其中

[0973] X^2和X^3独立地选自C和N。

[0974] 36.根据实施方式33至35中任一项所述的二价化合物,其中

[0975] X选自键、CH_2、CH_2CH_2、CO、CH_2CO、CONH、$CONCH_3$、CH_2O、CH_2NH和CH_2NCH_3。

[0976] 37.根据实施方式33至36中任一项所述的二价化合物,其中

[0977] R^1和每个R^2独立地选自氢、F、Cl、OH、任选取代的C_1-C_4烷基、任选取代的C_1-C_4烷氧基、任选取代的C_1-C_4烷基氨基、任选取代的C_1-C_4卤代烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基和任选取代的3-6元杂环基。

[0978] 38.根据实施方式33至37中任一项所述的二价化合物,其中

[0979] R^3选自氢、CH_3、CH_2CH_3、丙基、异丙基、环丙基、CH_2F、CHF_2和CF_3。

[0980] 39.根据实施方式33至38中任一项所述的二价化合物,其中

[0981] R^4直接连接至所述二价化合物的连接体部分,且

[0982] R^4选自空、OR^6、SR^6、NR^7R^8、COR^6、CO_2R^6、$CONR^7R^8$、SOR^6、SO_2R^6、$SO_2NR^7R^8$、NR^7COR^8、$NR^9C(O)NR^7R^8$、NR^7SOR^8、$NR^7SO_2R^8$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[0983] R^6、R^7、R^8和R^9独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0984] R^7和R^8与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0985] 40.根据实施方式33至38中任一项所述的二价化合物,其中

[0986] R^4通过R^5连接至所述二价化合物的连接体部分,且

[0987] R^4和R^5独立地选自空、OR^6、SR^6、NR^7R^8、COR^6、CO_2R^6、$CONR^7R^8$、SOR^6、SO_2R^6、$SO_2NR^7R^8$、NR^7COR^8、$NR^9C(O)NR^7R^8$、NR^7SOR^8、$NR^7SO_2R^8$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基

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

[0988] R^6、R^7、R^8和R^9独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[0989] R^7和R^8与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

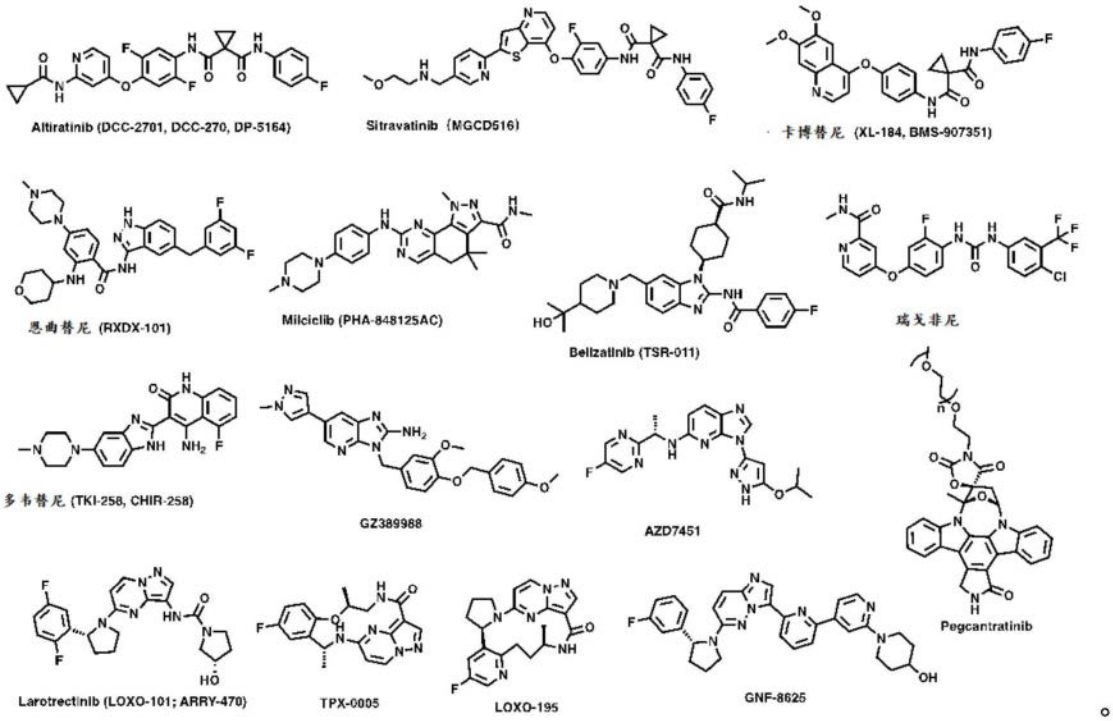
[0990] 41.根据实施方式33至40中任一项所述的二价化合物,其中

[0991] Ar选自芳基和杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自F、Cl、CN、NO_2、OR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、COR^{10}、CO_2R^{10}、$CONR^{11}R^{12}$、SOR^{10}、SO_2R^{10}、$SO_2NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}COR^{12}$、$NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$、$NR^{11}SOR^{12}$、$NR^{11}SO_2R^{12}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的芳基和任选取代的C_4-C_5杂芳基,其中

[0992] R^{10}、R^{11}和R^{12}独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

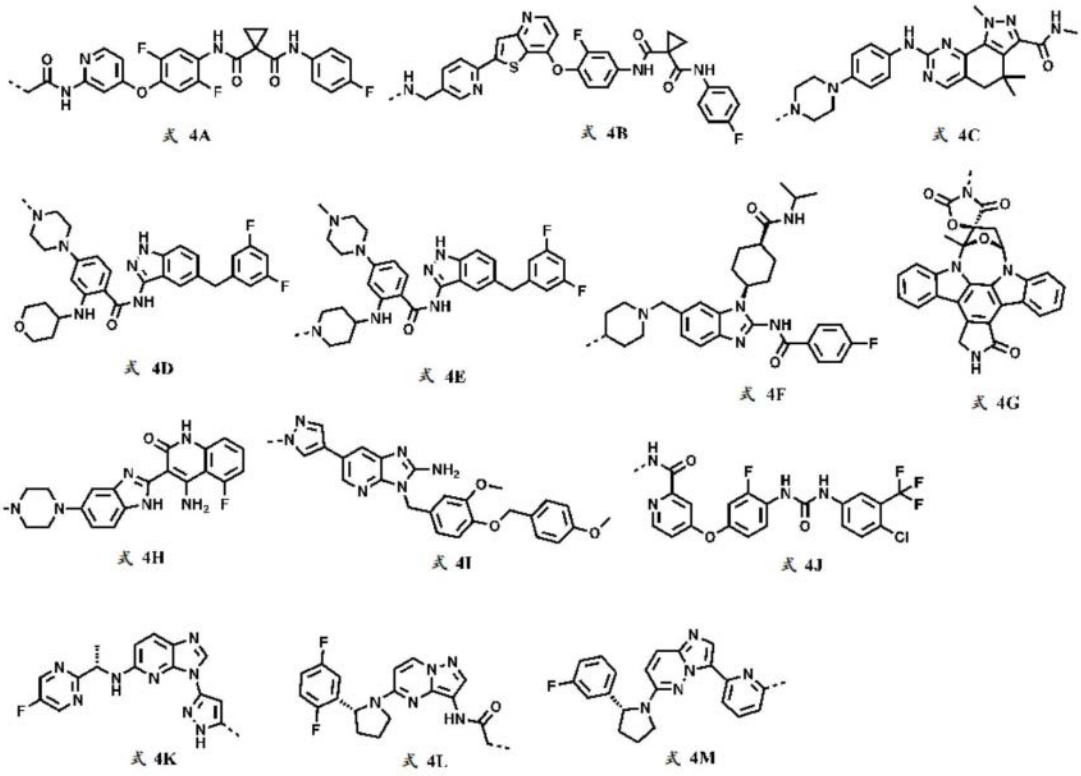
[0993] R^{11}和R^{12}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[0994] 42.根据实施方式9所述的二价化合物,其中所述TRK配体衍生自以下任一个:

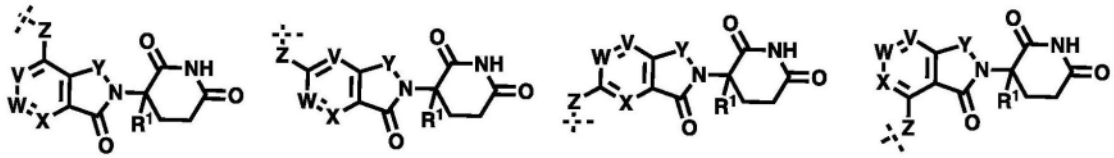
[0995] 

[0996] 43.根据实施方式9所述的二价化合物,其中所述TRK配体衍生自以下TRK激酶抑制剂:DS-6051b、F17752、PLX7486、AZD-6918、ASP7962、VM902A、PF-06273340和ONO-4474。

[0997] 44.根据实施方式9所述的二价化合物,其中所述TRK配体选自:

[0998] 

[0999] 45.根据实施方式9至44中任一项所述的二价化合物,其中所述降解标签是选自式5A、5B、5C和5D的部分:

[1000] 

[1001] 其中,

[1002] V、W和X独立地选自CR^2和N;

[1003] Y选自CO、CR^3R^4和N=N;

[1004] Z选自空、CO、CR^5R^6、NR^5、O、任选取代的C_1-C_{10}亚烷基、任选取代的C_1-C_{10}亚烯基、任选取代的C_1-C_{10}亚炔基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;优选地,Z选自空、CH_2、CH=CH、C≡C、NH和O;

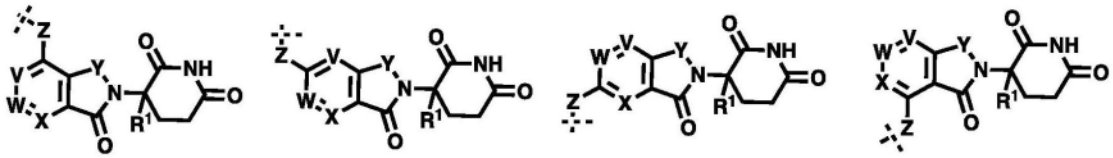
[1005] R^1和R^2独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的3至6元碳环基和任选取代的4至6元杂环基;

[1006] R^3和R^4独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的3至6元碳环基和任选取代的4至6元杂环基;或者R^3和R^4与它们所连接的原子一起形成3-6元碳环基或4-6元杂环基;且

[1007] R^5和R^6独立地选自空、氢、卤素、氧代、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的3至6元碳环基和任选取代的4至6元杂环基;或者R^5和R^6与它们所连接的原子

一起形成3-6元碳环基或4-6元杂环基。

[1008] 46.根据实施方式9至44中任一项所述的二价化合物,其中所述降解标签是选自式5A、5B、5C和5D的部分:

[1009] 

式 5A 式 5B 式 5C 式 5D,

[1010] 其中,

[1011] V、W和X独立地选自CR^2和N;

[1012] Y选自CO和CH_2;

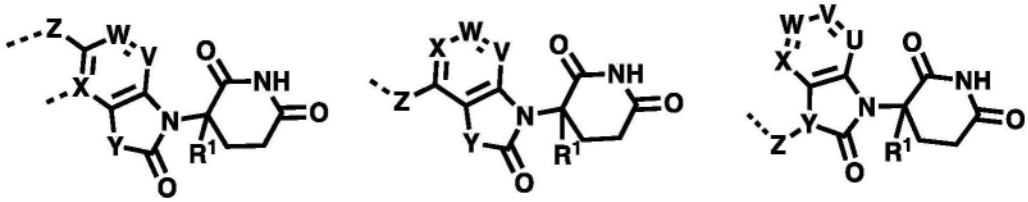
[1013] Z选自CH_2、NH和O;

[1014] R^1选自氢、C_1-C_5烷基和卤素;且

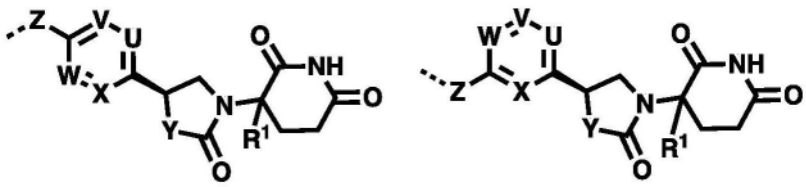
[1015] R^2选自氢、卤素和C_1-C_5烷基。

[1016] 47.根据实施方式9至44中任一项所述的二价化合物,其中所述降解标签是选自式5B和式5C的部分。

[1017] 48.根据实施方式9至44中任一项所述的二价化合物,其中所述降解标签是选自式5E、5F、5G、5H和5I的部分:

[1018] 

式 5E 式 5F 式 5G

[1019] 

式 5H 式 5I

[1020] 其中

[1021] U、V、W和X独立地选自CR^2和N;

[1022] Y选自CR^3R^4、NR^3和O;优选地,Y选自CH_2、NH、NCH_3和O;

[1023] Z选自空、CO、CR^5R^6、NR^5、O、任选取代的C_1-C_{10}亚烷基、任选取代的C_1-C_{10}亚烯基、任选取代的C_1-C_{10}亚炔基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;优选地,Z选自空、CH_2、CH=CH、C≡C、NH和O;

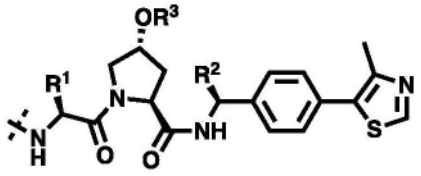
[1024] R^1和R^2独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的3至6元

碳环基和任选取代的4至6元杂环基;

[1025] R^3和R^4独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的3至6元碳环基和任选取代的4至6元杂环基;或者R^3和R^4与它们所连接的原子一起形成3-6元碳环基或4-6元杂环基;且

[1026] R^5和R^6独立地选自空、氢、卤素、氧代、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的3至6元碳环基和任选取代的4至6元杂环基;或者R^5和R^6与它们所连接的原子一起形成3-6元碳环基或4-6元杂环基。

[1027] 49.根据实施方式9至44中任一项所述的二价化合物,其中所述降解标签是式6A的部分:

[1028] 

式6A,

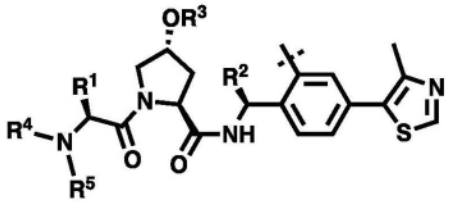
[1029] 其中

[1030] R^1和R^2独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8氨基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基和任选取代的C_2-C_8炔基;且

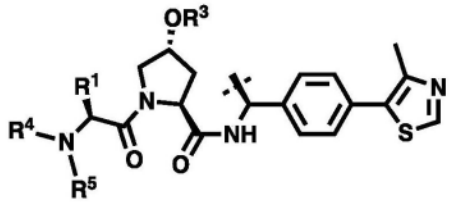
[1031] R^3为氢、任选取代的C(O)C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8氨基烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)C_3-C_7环烷基、任选取代的C(O)(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)C_2-C_8烯基、任选取代的C(O)C_2-C_8炔基、任选取代的C(O)OC_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8卤代烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8羟基烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8氨基烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)OC_3-C_7环烷基、任选取代的C(O)O(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)OC_2-C_8烯基、任选取代的C(O)OC_2-C_8炔基、任选取代的C(O)NC_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8卤代烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8羟基烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8氨基烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)NC_3-C_7环烷基、任选取代的C(O)N(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)NC_2-C_8烯基、任选取代的C(O)NC_2-C_8炔基、任选取代的P(O)$(OH)_2$、任选取代的P(O)$(OC_1$-C_8烷基$)_2$和任选取代的P(O)$(OC_1$-C_8芳基$)_2$。

[1032] 50.根据实施方式9至44中任一项所述的二价化合物,其中所述降解标签是选自式6B、6C、6D、6E和6F的部分,

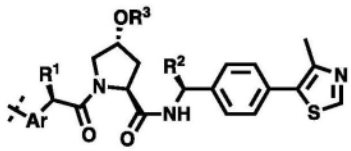
[1033]



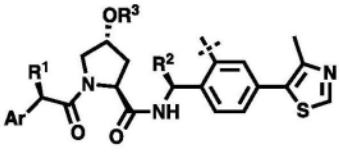
式 6B



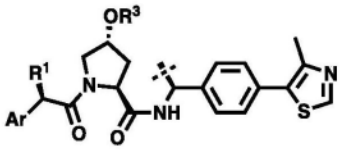
式 6C



式 6D



式 6E



式 6F

[1034] 其中

[1035] R^1和R^2独立地选自氢、卤素、OH、NH_2、CN、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8氨基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基和任选取代的C_2-C_8炔基;(优选地,R^1选自异丙基或叔丁基;且R^2选自氢或甲基);

[1036] R^3为氢、任选取代的C(O)C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8氨基烷基、任选取代的C(O)C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)C_3-C_7环烷基、任选取代的C(O)(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)C_2-C_8烯基、任选取代的C(O)C_2-C_8炔基、任选取代的C(O)OC_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8卤代烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8羟基烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8氨基烷基、任选取代的C(O)OC_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)OC_3-C_7环烷基、任选取代的C(O)O(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)OC_2-C_8烯基、任选取代的C(O)OC_2-C_8炔基、任选取代的C(O)NC_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8卤代烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8羟基烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8氨基烷基、任选取代的C(O)NC_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C(O)NC_3-C_7环烷基、任选取代的C(O)N(3-7元杂环基)、任选取代的C(O)NC_2-C_8烯基、任选取代的C(O)NC_2-C_8炔基、任选取代的P(O)$(OH)_2$、任选取代的P(O)$(OC_1$-C_8烷基$)_2$和任选取代的P(O)$(OC_1$-C_8芳基$)_2$;且

[1037] R^4和R^5独立地选自氢、COR^6、CO_2R^6、$CONR^6R^7$、SOR^6、SO_2R^6、$SO_2NR^6R^7$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-8元环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

[1038] R^6和R^7独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-8元环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[1039] R^4和R^5;R^6和R^7与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环;

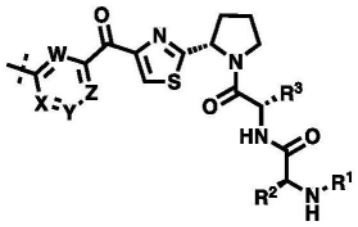
[1040] Ar选自芳基和杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地选自F、Cl、CN、NO_2、OR^8、NR^8R^9、COR^8、CO_2R^8、$CONR^8R^9$、SOR^8、SO_2R^8、$SO_2NR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、$NR^8C(O)NR^9R^{10}$、NR^9SOR^{10}、$NR^9SO_2R^{10}$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基、任选

取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的芳基和任选取代的C_4-C_5杂芳基,其中

[1041] R^8、R^9和R^{10}独立地选自空、氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_2-C_6烯基、任选取代的C_2-C_6炔基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[1042] R^8和R^9;R^9和R^{10}与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

[1043] 51.根据实施方式9至44中任一项所述的二价化合物,其中所述降解标签是式7A的部分

[1044] 

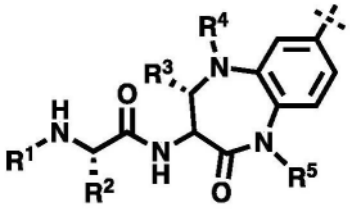
式 7A,

[1045] 其中

[1046] V、W、X和Z独立地选自CR^4和N。

[1047] R^1、R^2、R^3和R^4独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基和任选取代的C_2-C_8炔基。

[1048] 52.根据实施方式9至44中任一项所述的二价化合物,其中所述降解标签是式7B的部分

[1049] 

式 7B,

[1050] 其中

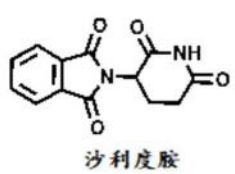
[1051] R^1、R^2和R^3独立地选自氢、卤素、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_3-C_7环烷基、任选取代的3-7元杂环基、任选取代的C_2-C_8烯基和任选取代的C_2-C_8炔基;

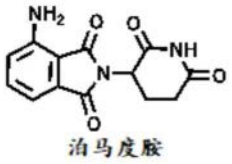
[1052] R^4和R^5独立地选自氢、COR^6、CO_2R^6、$CONR^6R^7$、SOR^6、SO_2R^6、$SO_2NR^6R^7$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的芳基-C_1-C_8烷基、任选取代的3-8元环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

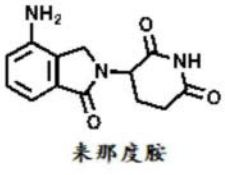
[1053] R^6和R^7独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-8元环烷基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

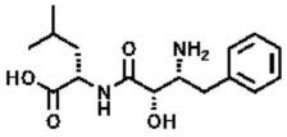
[1054] R^6和R^7与它们所连接的原子一起形成4-8元环烷基或杂环基环。

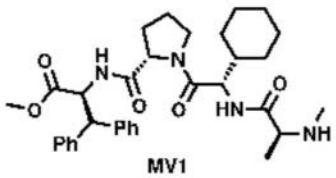
[1055] 53.根据实施方式9至44中任一项所述的二价化合物,其中所述降解标签衍生自以下任一个:

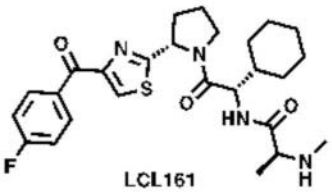

沙利度胺


泊马度胺

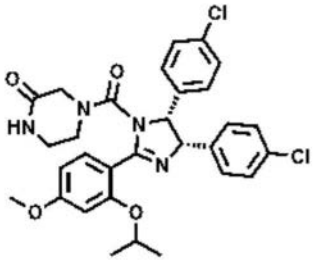

来那度胺

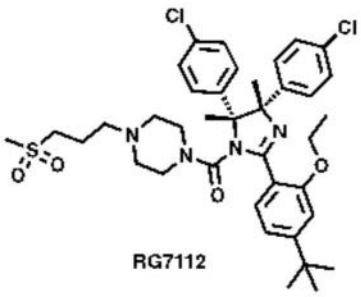

苯丁抑制素

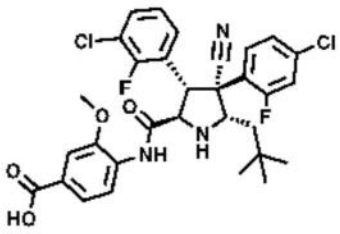

MV1

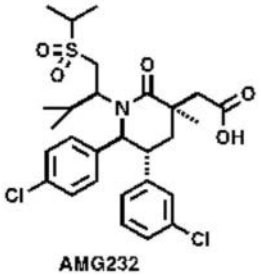

LCL161

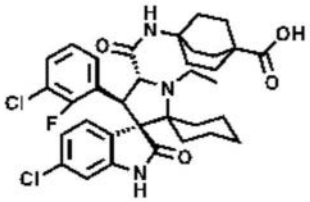
[1056]

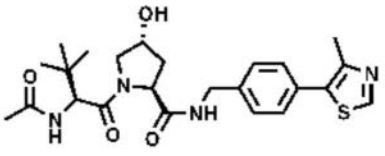

nutlin-3a

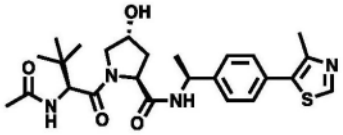

RG7112

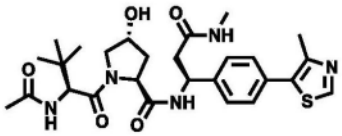

RG7338

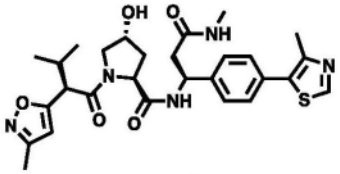

AMG232


AA-115

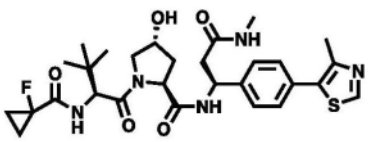

VH032

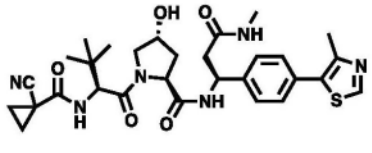


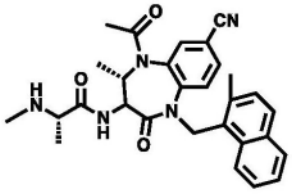


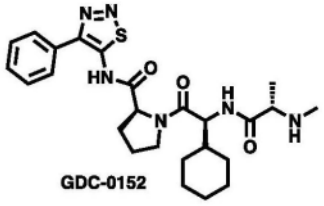


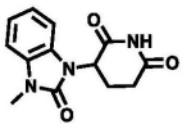
[1057]

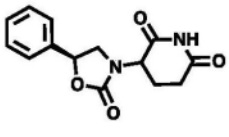






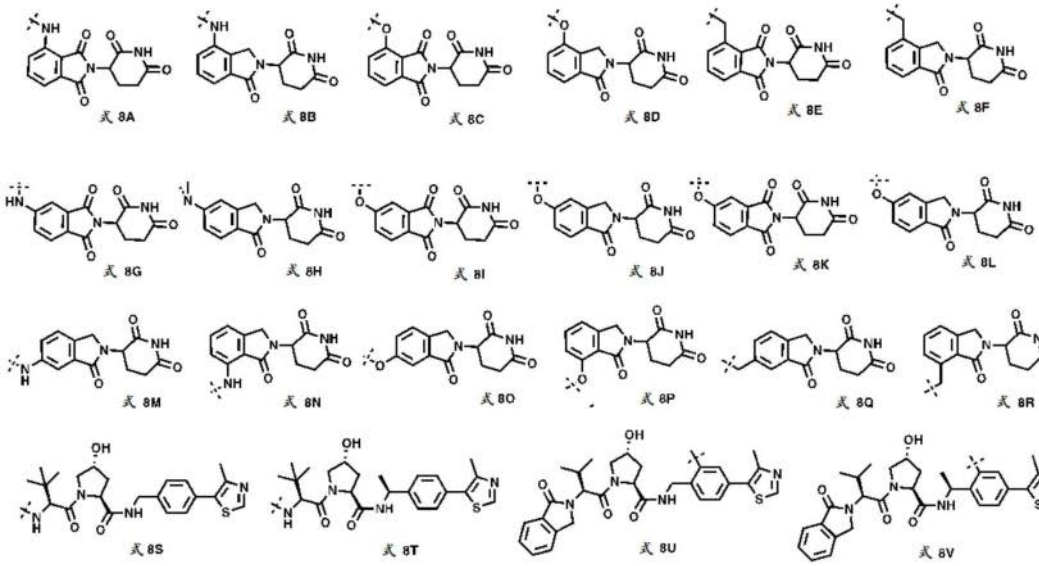

GDC-0152



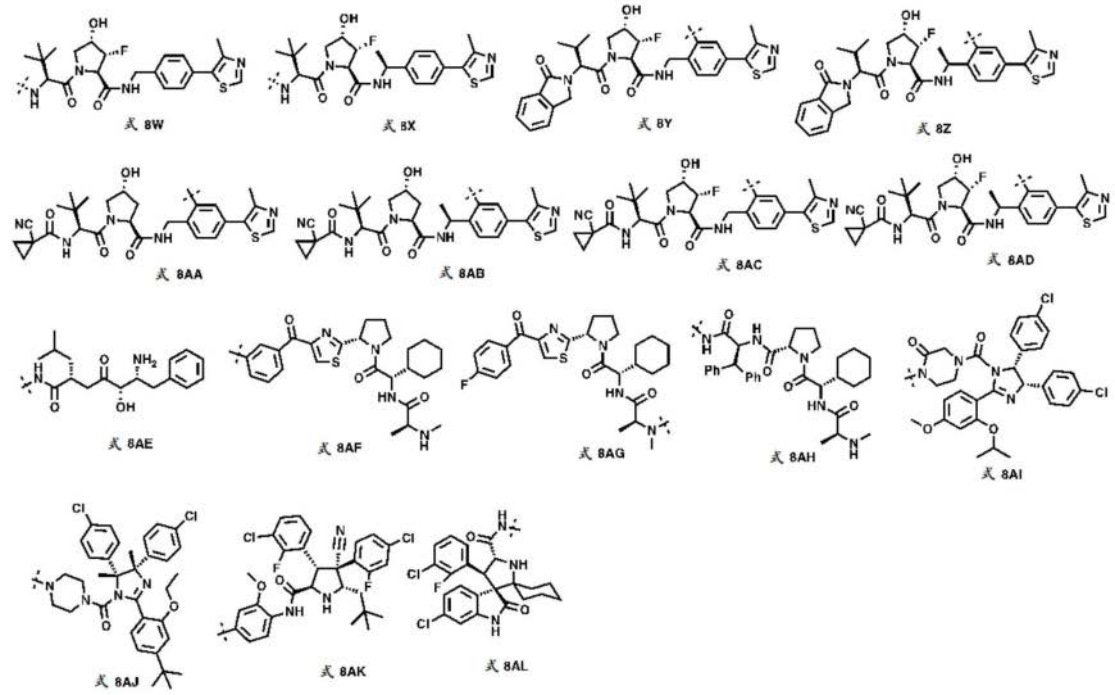


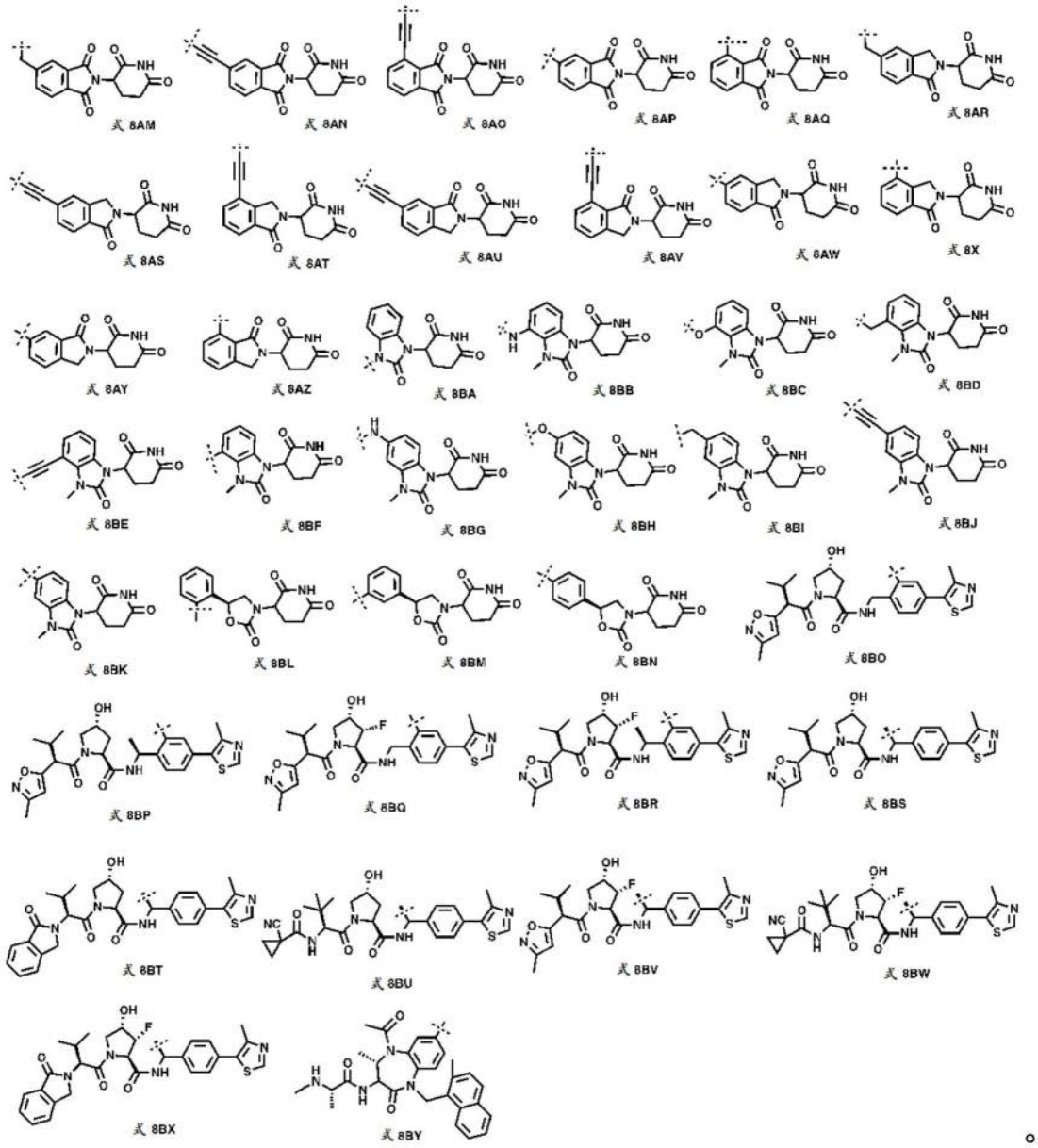
。

[1058] 54.根据实施方式9至44中任一项所述的二价化合物,其中所述降解标签选自:

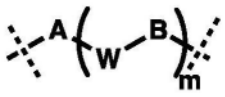


[1059]



[1060] 

[1061] 55.根据实施方式9至54中任一项所述的二价化合物,其中所述连接体部分是式9的连接体部分:

[1062] 

式 9

[1063] 其中

[1064] A、W和B在每次出现时独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'CO_2R"、R'C(O)N(R^1)R"、R'C(S)N(R^1)R"、R'OR"、R'OC(O)R"、R'OC(O)OR"、R'OCON(R^1)R"、R'SR"、R'SOR"、R'SO_2R"、R'SO_2N(R^1)R"、R'N(R^1)R"、R'NR^1COR"、R'NR^1C(O)OR"、R'NR^1CON(R^2)R"、R'NR^1C(S)R"、R'NR^1S(O)R"、R'NR^1S(O)$_2$R"和R'NR^1S(O)$_2$N(R^2)R",其中

[1065] R'和R"独立地选自空、任选取代的R^r-(C_1-C_8烷基)或包含以下基团的部分:任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任

选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

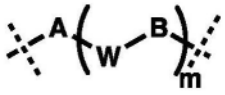
[1066] R^r选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1067] R^1和R^2独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1068] R'和R"、R^1和R^2、R'和R^1、R'和R^2、R"和R^1、R"和R^2与它们所连接的原子一起形成3-20元环烷基或4-20元杂环基环;且

[1069] m为0至15。

[1070] 56.根据实施方式9至54中任一项所述的二价化合物,其中所述连接体部分是式9的连接体部分:

[1071] 

式9

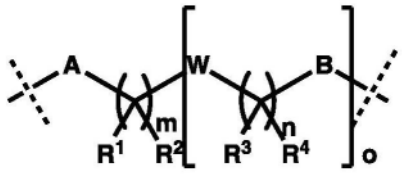
[1072] 其中

[1073] A、W和B在每次出现时独立地选自空、CO、CO_2、C(O)NR^1、C(S)NR^1、O、S、SO、SO_2、SO_2NR^1、NR^1、NR^1CO、NR^1CONR^2、$NR^1C(S)$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基和任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基,其中

[1074] R^1和R^2独立地选自氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基和任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基;且

[1075] m为0至15。

[1076] 57.根据实施方式9至54中任一项所述的二价化合物,其中所述连接体部分是式9A的连接体部分:

[1077] 

式 9A,

[1078] 其中

[1079] R^1、R^2、R^3和R^4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基和任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-8元环烷氧基、任选取代的3-10元碳环基氨基、任选取代的4-8元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[1080] R^1和R^2、R^3和R^4与它们所连接的原子一起形成3-20元环烷基或4-20元杂环基环;

[1081] A、W和B在每次出现时独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'CO_2R"、R'C(O)N(R^5)R"、R'C(S)N(R^5)R"、R'OR"、R'OC(O)R"、R'OC(O)OR"、R'OCONR^{5}R"、R'SR"、R'SOR"、R'SO_2R"、R'SO_2N(R^5)R"、R'N(R^5)R"、R'NR^{5}COR"、R'NR^{5}C(O)OR"、R'NR^{5}CON(R^6)R"、R'NR^{5}C(S)R"、R'NR^{5}S(O)R"、R'NR^{5}S(O)$_2$R"和R'NR^{5}S(O)$_2$N(R^6)R",其中

[1082] R'和R"独立地选自空、任选取代的R^r-(C_1-C_8烷基)或包含以下基团的部分:任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1083] R^r选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1084] R^5和R^6独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

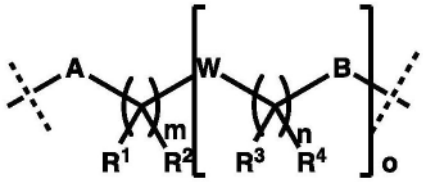
[1085] R'和R"、R^5和R^6、R'和R^5、R'和R^6、R"和R^5、R"和R^6与它们所连接的原子一起形成3-20元环烷基或4-20元杂环基环;

[1086] m为0至15;

[1087] n在每次出现时为0至15;且

[1088] o为0至15。

[1089] 58.根据实施方式9至54中任一项所述的二价化合物,其中所述连接体部分是式9A的连接体部分

[1090] 

式 9A,

[1091] 其中

[1092] R^1、R^2、R^3和R^4在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH_2、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基和任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基;

[1093] A、W和B在每次出现时独立地选自空、CO、CO_2、C(O)NR^5、C(S)NR^5、O、S、SO、SO_2、SO_2NR^5、NR^5、NR^5CO、NR^5CONR^6、$NR^5C(S)$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基和任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基,其中

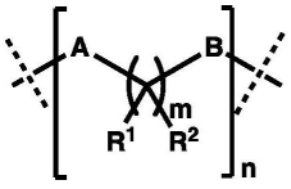
[1094] R^5和R^6独立地选自氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基和任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基;

[1095] m为0至15;

[1096] 每个n为0至15;且

[1097] o为0至15。

[1098] 59.根据实施方式9至54中任一项所述的二价化合物,其中所述连接体部分是式9B的连接体部分:

[1099] 

式 9B,

[1100] 其中

[1101] R^1和R^2在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基和任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基、C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-8元环烷氧基、任选取代的3-10元碳环基氨基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,或者

[1102] R^1和R^2与它们所连接的原子一起形成3-20元环烷基或4-20元杂环基环;

[1103] A和B在每次出现时独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'CO_2R"、R'C(O)NR^3R"、R'C(S)NR^3R"、R'OR"、R'OC(O)R"、R'OC(O)OR"、R'OCON(R^3)R"、R'SR"、R'SOR"、R'SO_2R"、R'SO_2N(R^3)R"、R'N(R^3)R"、R'NR^3COR"、R'NR^3C(O)OR"、R'NR^3CON(R^4)R'、R'NR^3C(S)R"、R'NR^3S(O)R"、R'NR^3S(O)$_2$R"和R'NR^3S(O)$_2$N(R^4)R",其中

[1104] R'和R"独立地选自空、任选取代的R^r-(C_1-C_8烷基)或包含以下基团的部分:任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1105] R^r选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

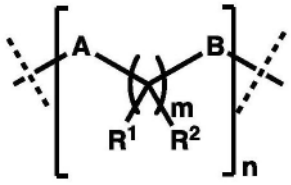
[1106] R^3和R^4独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1107] R'和R"、R^3和R^4、R'和R^3、R'和R^4、R"和R^3、R"和R^4与它们所连接的原子一起形成3-20元环烷基或4-20元杂环基环;

[1108] 每个m为0至15;且

[1109] n为0至15。

[1110] 60.根据实施方式9至54中任一项所述的二价化合物,其中所述连接体部分是式9B的连接体部分,

[1111] 

式 9B,

[1112] 其中

[1113] 每个R^1和每个R^2独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH_2和任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基或C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基;

[1114] 每个A和每个B独立地选自空、CO、CO_2、C(O)NR^3、C(S)NR^3、O、S、SO、SO_2、SO_2NR^3、NR^3、NR^3CO、NR^3CONR^4、$NR^3C(S)$和任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基或C_3-C_{13}螺杂环基,其中

[1115] R^3和R^4独立地选自氢和任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基或C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基;

[1116] 每个m为0至15;且

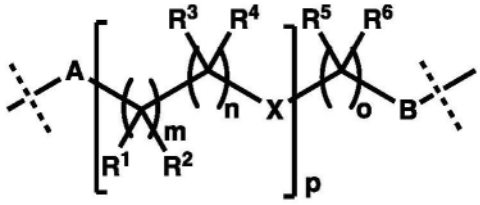
[1117] n为0至15。

[1118] 61.根据实施方式59至60中任一项所述的二价化合物,其中在式9B中,m为1至15。

[1119] 62.根据实施方式59至60中任一项所述的二价化合物,其中在式9B中,n为1。

[1120] 63.根据实施方式59至60中任一项所述的二价化合物,其中在式9B中,R^1和R^2独立地选自氢和任选取代的C_1-C_8烷基。

[1121] 64.根据实施方式9至52中任一项所述的二价化合物,其中所述连接体部分是式9C的连接体部分:

[1122] 

式9C,

[1123] 其中

[1124] X选自O、NH和NR^7;

[1125] R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的3-8元环烷氧基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

[1126] A和B独立地选自空或二价部分,该二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'CO_2R"、R'C(O)N(R^8)R"、R'C(S)N(R^8)R"、R'OR"、R'OC(O)R"、R'OC(O)OR"、R'OCON(R^8)R"、R'SR"、R'SOR"、R'SO_2R"、R'SO_2N(R^8)R"、R'N(R^8)R"、R'NR^8COR"、R'NR^8C(O)OR"、R'NR^8CON(R^9)R"、R'NR^8C(S)R"、R'NR^8S(O)R"、R'NR^8S(O)$_2$R"和R'NR^8S(O)$_2$N(R^9)R",其中

[1127] R'和R"独立地选自空、任选取代的R^r-(C_1-C_8烷基)或包含以下基团的部分:任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任

选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1128] R^r选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基、任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1129] R^8和R^9独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[1130] R’和R”、R^8和R^9、R’和R^8、R’和R^9、R”和R^8、R”和R^9与它们所连接的原子一起形成3-20元环烷基或4-20元杂环基环；

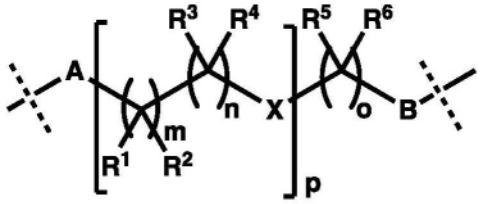
[1131] m在每次出现时为0至15；

[1132] n在每次出现时为0至15；

[1133] o为0至15；且

[1134] p为0至15。

[1135] 65.根据实施方式9至54中任一项所述的二价化合物，其中所述连接体部分是式9C的连接体部分，

[1136] 

式 9C，

[1137] 其中，

[1138] X选自O、NH和NR^7；

[1139] R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH_2、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基和任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基；

[1140] A和B在每次出现时独立地选自空、CO、CO_2、C(O)NR^7、C(S)NR^7、O、S、SO、SO_2、SO_2NR^7、NR^7、NR^7CO、NR^7CONR^8、$NR^7C(S)$、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_8环烷氧基、任选

取代的3-8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_3-C_{13}稠合环烷基、任选取代的C_3-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_3-C_{13}桥环烷基、任选取代的C_3-C_{13}桥杂环基、任选取代的C_3-C_{13}螺环烷基和任选取代的C_3-C_{13}螺杂环基,其中

[1141] R^7和R^8独立地选自氢、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_6环烷基、任选取代的C_3-C_6环烷氧基、任选取代的3-6元杂环基、任选取代的C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷氧基烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6羟基烷基、任选取代的C_1-C_6烷基氨基和任选取代的C_1-C_6烷基氨基C_1-C_6烷基;

[1142] 每个m为0至15;

[1143] 每个n为0至15;

[1144] o为0至15;且

[1145] p为0至15。

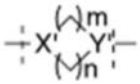
[1146] 66.根据实施方式64至65中任一项所述的二价化合物,其中在式9C中,m和n为1,且p为1至15。

[1147] 67.根据实施方式64至65中任一项所述的二价化合物,其中在式9C中,X选自O和NH。

[1148] 68.根据实施方式64至65中任一项所述的二价化合物,其中在式9C中,R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6独立地选自氢、任选取代的C_1-C_6烷基。

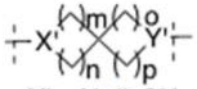
[1149] 69.根据实施方式55至68中任一项所述的二价化合物,其中所述连接体部分包含选自3至13元环、3至13元稠环、3至13元桥环和3至13元螺环的环。

[1150] 70.根据实施方式55至68中任一项所述的二价化合物,其中所述连接体部分包含选自式C1、C2、C3、C4和C5的环:



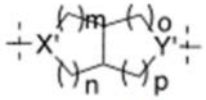
X' = N 或 CH
Y' = N 或 CH
m = 0-5
n = 0-5

式 C1，



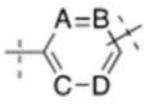
[1151]
X' = N 或 CH
Y' = N 或 CH
m = 0-5
n = 0-5
0 = 0-5
p = 0-5

式 C2，



X' = N 或 CH
Y' = N 或 CH
m = 0-5
n = 0-5
0 = 0-5
p = 0-5

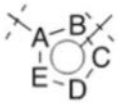
式 C3，



A = CH, C(C_{1-3} 烷基) 或 N
B = CH, C(C_{1-3} 烷基) 或 N
C = CH, C(C_{1-3} 烷基) 或 N
D = CH, C(C_{1-3} 烷基) 或 N

式 C4，和

[1152]

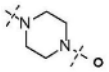


A = C, CH, C(C_{1-3} 烷基), N, NH, N(C_{1-3} 烷基), O, S
B = C, CH, C(C_{1-3} 烷基), N, NH, N(C_{1-3} 烷基), O, S
C = C, CH, C(C_{1-3} 烷基), N, NH, N(C_{1-3} 烷基), O, S
D = C, CH, C(C_{1-3} 烷基), N, NH, N(C_{1-3} 烷基), O, S
E = C, CH, C(C1-3 烷基), N, NH, N(C1-3烷基), O, S

式 C5。

[1153] 71.根据实施方式55至68中任一项所述的二价化合物，其中A、B和W在每次出现时独立地选自空、CO、NH、NH-CO、CO-NH、CH_2-NH-CO、CH_2-CO-NH、NH-CO-CH_2、CO-NH-CH_2、CH_2-NH-CH_2-CO-NH、CH_2-NH-CH_2-NH-CO、NH-CO-CH_2-NH-CH_2、CO-NH-CH_2-NH-CH_2和CH_2-NH-CH_2、R_r-CO、R_r-NH、R_r-NH-CO、R_r-CO-NH、R_r-CH_2-NH-CO、R_r-CH_2-CO-NH、R_r-NH-CO-CH_2、R_r-CO-NH-CH_2、R_r-CH_2-NH-CH_2-CO-NH、R_r-CH_2-NH-CH_2-NH-CO、R_r-NH-CO-CH_2-NH-CH_2、R_r-CO-NH-CH_2-NH-CH_2、R_r-CH_2-NH-CH_2。

[1154] 72.根据实施方式55至68中任一项所述的二价化合物，其中R^r为式C1、C2、C3、C4或

C5;优选地R^r选自。

[1155] 73.根据实施方式9所述的二价化合物,其中所述连接体的长度为0至40个直链原子;优选地,所述连接体的长度为0至20个直链原子;更优选地,所述连接体的长度为0至8个直链原子。

[1156] 74.根据实施方式55至68中任一项所述的二价化合物,其中所述连接体选自-(CO)-$(CH_2)_{1-8}$-、-$(CH_2)_{1-9}$-、-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{2-9}$-、-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、-$(CH_2)_{0-1}$-(CO)-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-和-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-;R^r-(CO)-$(CH_2)_{1-8}$-、R^r-$(CH_2)_{1-9}$-、R^r-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{2-9}$-、R^r-$(CH_2)_{1-2}$-(CO)-NH-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、R^r-$(CH_2)_{0-1}$-(CO)-$(CH_2)_{1-3}$-$(OCH_2CH_2)_{1-7}$-、R^r-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、R^r-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、R^r-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、R^r-(CO)-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-、R^r-$(CH_2)_{0-3}$-(亚烯基)-$(CH_2)_{0-3}$-、R^r-$(CH_2)_{0-3}$-(亚炔基)-$(CH_2)_{0-3}$-、R^r-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-和R^r-$(CH_2)_{0-3}$-(3-8元杂碳环基)-$(CH_2)_{0-3}$-。

[1157] 75.一种二价化合物,其选自CPD-001至CPD-206,或其药学上可接受的盐或类似物。

[1158] 76.根据实施方式75所述的二价化合物,其中所述二价化合物选自CPD-009、CPD-010、CPD-013、CPD-014、CPD-015、CPD-021、CPD-022、CPD-023、CPD-024、CPD-025、CPD-026、CPD-027、CPD-028、CPD-029、CPD-030、CPD-031、CPD-032、CPD-033、CPD-044、CPD-047、CPD-049、CPD-050、CPD-051、CPD-052、CPD-053、CPD-054、CPD-055、CPD-056、CPD-057、CPD-059、CPD-060、CPD-062、CPD-064、CPD-065,及其药学上可接受的盐或类似物。

[1159] 77.根据实施方式75所述的二价化合物,其中所述二价化合物选自TR-104、TR-105、TR-106、TR-107、TR-108、TR-109、TR-113、TR-115、TR-116、TR-117、TR-118、TR-119、TR-120、TR-121、TR-122、TR-123、TR-124、TR-125、TR-127、TR-128、TR-129、TR-130、TR-131、TR-132、TR-134、TR-135、TR-137、TR-140、TR-141、TR-142、TR-143、TR-144、TR-145、TR-146、TR-147、TR-149、TR-151、TR-152、TR-153、TR-155、TR-156、TR-157、TR-158、TR-160、TR-161、TR-162、TR-163、TR-164、TR-165、TR-166、TR-167、TR-168、TR-169、TR-171、TR-172、TR-173、TR-176、TR-177、TR-181、TR-184、TR-186、TR-189、TR-190、TR-191、TR-194、TR-196、TR-198,及其药学上可接受的盐或类似物。

[1160] 78.根据实施方式75所述的二价化合物,其中所述二价化合物选自TR-106、TR-108、TR-109、TR-113、TR-115、TR-116、TR-117、TR-119、TR-121、TR-122、TR-123、TR-124、TR-125、TR-127、TR-128、TR-129、TR-130、TR-131、TR-132、TR-135、TR-137、TR-140、TR-141、TR-142、TR-143、TR-144、TR-145、TR-146、TR-149、TR-151、TR-152、TR-155、TR-156、TR-160、TR-161、TR-162、TR-165、TR-166、TR-167、TR-168、TR-169、TR-171、TR-172、TR-173、TR-176、TR-177、TR-181、TR-186、TR-189、TR-190、TR-191、TR-194、TR-196、TR-198,及其药学上可接受的盐或类似物。

[1161] 79.根据实施方式75所述的二价化合物,其中所述二价化合物选自TR-123、TR-172、TR-173、TR-181、TR-185、TR-186、TR-191、TR-196、TR-198,及其药学上可接受的盐或类似物。

[1162] 80.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((7-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-009)。

[1163] 81.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-010)。

[1164] 82.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-013)。

[1165] 83.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-014)。

[1166] 84.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-015)。

[1167] 85.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((15-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-021)。

[1168] 86.(2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一碳酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-022)。

[1169] 87.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-023)。

[1170] 88.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((8-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-024)。

[1171] 89.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((18-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-025)。

[1172] 90.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-026)。

[1173] 91.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-027)。

[1174] 92.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-028)。

[1175] 93.(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-029)。

[1176] 94.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-030)。

[1177] 95.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-031)。

[1178] 96.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-032)。

[1179] 97.(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-033)。

[1180] 98.(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-044)。

[1181] 99.(2S,4R)-1-((S)-2-(7-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-047)。

[1182] 100.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-049)。

[1183] 101.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-050)。

[1184] 102.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-051)。

[1185] 103.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-052)。

[1186] 104.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-053)。

[1187] 105.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-054)。

[1188] 106.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-055)。

[1189] 107.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-056)。

[1190] 108.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-057)。

[1191] 109.N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)-乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(CPD-059)。

[1192] 110.N-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(CPD-060)。

[1193] 111.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-062)。

[1194] 112.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-064)。

[1195] 113.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(20-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-065)。

[1196] 114.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-123)。

[1197] 115.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-172)。

[1198] 116.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-173)。

[1199] 117.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-181)。

[1200] 118.3-(6-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-

3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-185)。

[1201] 119.3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-186)。

[1202] 120.3-(5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-191)。

[1203] 121.3-(6-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-196)。

[1204] 122.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-198)。

[1205] 123.一种组合物,其包含根据实施方式1至122中任一项的二价化合物或其药学上可接受的盐或类似物。

[1206] 124.一种治疗原肌球蛋白受体激酶(TRK)介导的疾病的方法,其包括向患有TRK介导的疾病的受试者施用根据实施方式1至122中任一项的二价化合物或其药学上可接受的盐或类似物。

[1207] 125.根据实施方式124所述的方法,其中所述TRK介导的疾病是由TRK表达、突变或融合导致的。

[1208] 126.根据实施方式124或125所述的方法,其中所述患有TRK介导的疾病的受试者的TRK功能相对于未患所述TRK介导的疾病的健康受试者升高。

[1209] 127.根据实施方式124至126中任一项所述的方法,其中所述二价化合物选自CPD-001至CPD-206,或其类似物。

[1210] 128.根据实施方式124至127中任一项所述的方法,其中所述二价化合物经口服、肠胃外、皮内、皮下、局部或直肠施用于所述受试者。

[1211] 129.根据实施方式124至128中任一项所述的方法,其进一步包括向所述受试者施用用于治疗癌症的附加治疗方案。

[1212] 130.根据实施方式128所述的方法,其中所述附加治疗方案选自手术、化学疗法、放射疗法、激素疗法和免疫疗法。

[1213] 131.根据实施方式124至130中任一项所述的方法,其中所述TRK介导的疾病选自非小细胞肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、浸润性乳腺癌、肺腺癌、子宫癌、肾上腺癌、胰腺癌、卵巢癌、食管癌、膀胱癌、子宫内膜癌、前列腺癌、低等级神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、Spitzoid癌、软组织肉瘤、乳头状甲状腺癌、头颈鳞状细胞癌、先天性纤维肉瘤、先天性中胚层肾瘤、分泌性乳腺癌、乳腺类似物分泌性癌、急性髓样白血病、导管癌、肺神经内分泌瘤、嗜铬细胞瘤和维尔姆斯瘤。

[1214] 132.根据实施方式124至131中任一项所述的方法,其中所述TRK介导的疾病是复发性癌症。

[1215] 133.根据实施方式124至132中任一项所述的方法,其中所述TRK介导的疾病对于一种或多种既往治疗是难治性的。

[1216] 134.根据实施方式124至130中任一项所述的方法,其中所述TRK介导的疾病是癌症、炎性疾病、急性和慢性疼痛、瘙痒症、骨相关疾病、神经变性疾病、感染性疾病、恶病质、厌食症、脱髓鞘病和髓鞘形成障碍。

[1217] 135.根据实施方式134所述的方法,其中所述TRK介导的癌症选自神经母细胞瘤、前列腺癌、胰腺癌、黑素瘤、头颈癌、胃癌、肺癌、肝癌、胆道系统癌症、肠癌、结直肠癌、卵巢癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌、脑癌、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、分泌性乳腺癌、唾液腺癌、乳头状甲状腺癌、成年髓样白血病、大细胞神经内分泌肿瘤、肉瘤、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、胚胎型横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、神经纤维肉瘤、中枢神经系统赘生物、骨肉瘤、滑膜肉瘤、脂肪肉瘤、软组织腺泡状肉瘤和淋巴瘤(例如,包括霍奇金淋巴瘤、淋巴浆细胞样淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、粘膜相关淋巴样组织淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B-谱系大细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和T细胞间变性大细胞淋巴瘤)。

[1218] 136.根据实施方式134所述的方法,其中所述TRK介导的炎性疾病选自炎性肺病(例如哮喘)、炎性肠病(例如溃疡性结肠炎、克罗恩病)、炎性皮肤病(例如特应性皮炎、湿疹和银屑病)、间质性膀胱炎和鼻炎。

[1219] 137.根据实施方式134所述的方法,其中所述TRK介导的急性和慢性疼痛选自急性疼痛、慢性疼痛、癌症疼痛、手术疼痛、炎性疼痛、神经性疼痛、伤害性疼痛、骨关节炎疼痛、慢性腰痛、骨质疏松症腰痛、骨折疼痛、类风湿关节炎疼痛、带状疱疹后疼痛、糖尿病神经病变疼痛、纤维肌痛、胰腺炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、子宫内膜异位症疼痛、肠易激综合征疼痛、偏头痛、牙髓炎疼痛、间质性膀胱炎疼痛、膀胱疼痛综合征、中枢疼痛综合征、术后疼痛综合征、骨和关节疼痛、反复性运动疼痛、牙痛、肌筋膜痛、围手术期疼痛、痛经、肌筋膜痛、心绞痛、头痛、原发性痛觉过敏、继发性痛觉过敏、原发性异常性疼痛、继发性异常性疼痛、其他由中枢致敏引起的疼痛。

[1220] 138.根据实施方式134所述的方法,其中所述TRK介导的瘙痒症选自全身性皮肤瘙痒症、局部性皮肤瘙痒症、老年皮肤瘙痒症、妊娠瘙痒症、肛门瘙痒症、外阴瘙痒症等。

[1221] 139.根据实施方式134所述的方法,其中所述TRK介导的骨相关疾病选自转移性骨病、治疗诱导的骨丢失、骨质疏松症、类风湿关节炎、骨转移、强直性脊柱炎、佩吉特病、牙周病、溶骨性疾病。

[1222] 140.根据实施方式134所述的方法,其中所述TRK介导的神经变性疾病选自多发性硬化、帕金森病和阿尔茨海默病。

[1223] 141.根据实施方式134所述的方法,其中所述TRK介导的感染性疾病选自克氏锥虫的寄生虫感染或Chagas病。

[1224] 142.一种鉴定介导TRK降解或减少的二价化合物的方法,该方法包括:

[1225] 提供包含通过连接体与降解标签缀合的TRK配体的异双功能测试化合物;

[1226] 使所述异双功能测试化合物与包含泛素连接酶和TRK的细胞接触;

[1227] 确定所述细胞中的TRK水平是否降低;以及

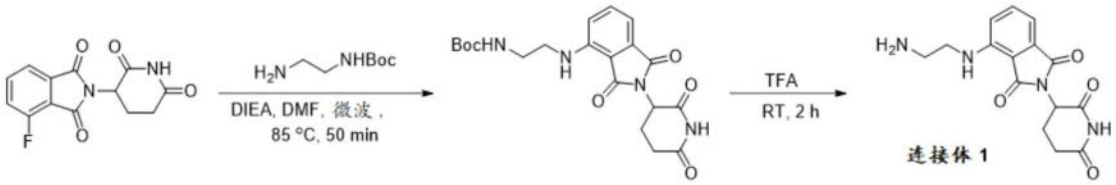
[1228] 将所述异双功能测试化合物鉴定为介导TRK降解或减少的二价化合物。

[1229] 143.根据实施方式142所述的方法,其中所述细胞是癌细胞。

[1230] 144.根据实施方式143所述的方法,其中所述癌细胞是TRK介导的癌细胞。

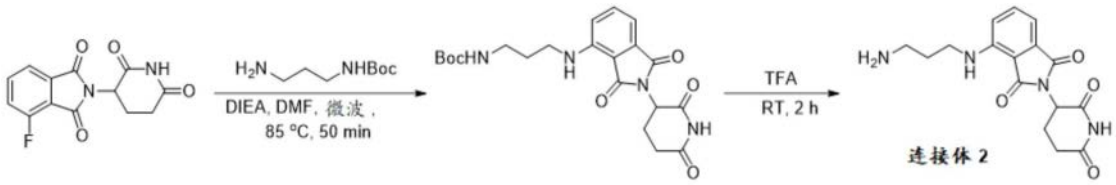
[1231] 实施例

[1232] 实施例1:4-((2-氨基乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体1)

[1233] 

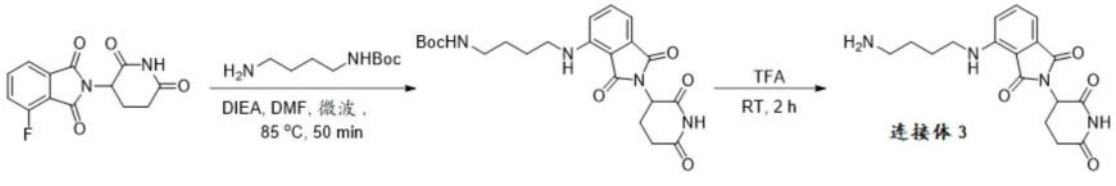
[1234] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-氟异吲哚啉-1,3-二酮(1.66g,6.0mmol)、(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.25g,6.6mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.32g,18mmmol)在DMF(12mL)中的溶液在微波反应器中加热至85℃持续50min。将三批合并,并用EtOAc(200mL)稀释。将反应用水和盐水洗涤。分离的有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法纯化(用己烷/EtOAc=1:1洗脱),得到呈黄色固体的(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.3g,产率:16%)。MS(ESI)m/z=317.1[M-100+H]$^+$。将(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g,4.5mmol)在DCM(10mL)和TFA(5mL)中的溶液在室温下搅拌2h。将反应浓缩并与EtOAc一起研磨。过滤固体沉淀物。将固体用MTBE洗涤,并干燥,得到呈黄色固体的4-((2-氨基乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体1)(1.3g,产率:98%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.14(s,1H),7.85(s,3H),7.45(t,J=7.2Hz,1H),7.19(d,J=7.2Hz,1H),7.10(d,J=7.2Hz,1H),6.84(t,J=6.4Hz,1H),5.07(dd,J=5.2,12.8Hz,1H),3.58(q,J=6.4Hz,2H),3.00(s,2H),2.94-2.85(m,1H),2.62-2.50(m,2H),2.05-2.00(m,1H)。MS(ESI)m/z=317.1[M+H]$^+$。

[1235] 实施例2:4-((3-氨基丙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体2)

[1236] 

[1237] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体2。(1.2g,产率:经两步11%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)11.11(s,1H),7.74(s,3H),7.62-7.58(m,1H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),6.78-6.75(m,1H),5.08-5.04(m,1H),3.43-3.36(m,2H),2.90-2.86(m,3H),2.62-2.51(m,2H),2.08-2.01(m,1H),1.86-1.80(m,2H)。MS(ESI)m/z=331.1[M+H]$^+$。

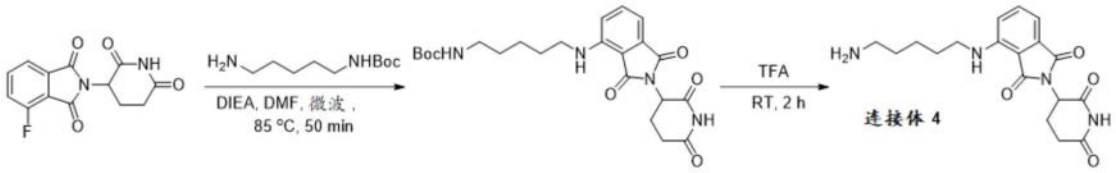
[1238] 实施例3:4-((4-氨基丁基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体3)

[1239] 

[1240] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体3。(1.4g,产率:经两步15%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)11.11(s,1H),7.84(s,3H),7.62-7.57(m,1H),7.13(d,J=

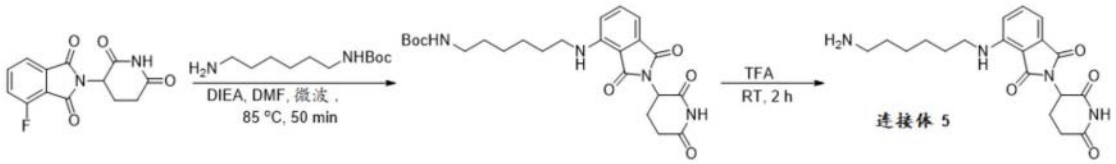
8.4Hz,1H),7.04(d,J＝6.8Hz,1H),6.62(s,1H),5.08-5.04(m,1H),3.34(s,2H),2.90-2.83(m,3H),2.62-2.51(m,2H),2.06-2.01(m,1H),1.65-1.60(m,4H)。MS(ESI)m/z＝345.1[M+H]+。

[1241] 实施例4:4-((5-氨基戊基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体4)

[1242] 

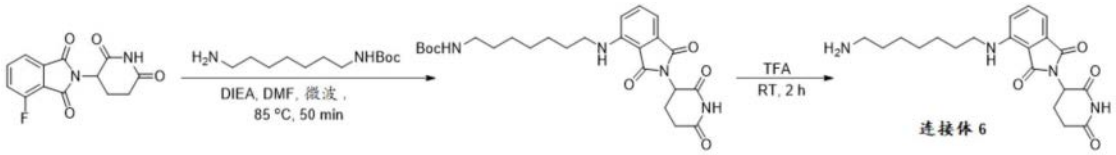
[1243] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体4。(2.3g,产率:经两步26%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.14(s,1H),7.72(s,3H),7.61-7.57(m,1H),7.10(d,J＝8.4Hz,1H),7.03(d,J＝7.2Hz,1H),6.56-6.53(m,1H),5.07-5.03(m,1H),3.32-3.28(m,2H),2.90-2.78(m,3H),2.62-2.51(m,2H),2.05-1.90(m,1H),1.62-1.54(m,4H),1.41-1.37(m,2H)。MS(ESI)m/z＝359.1[M+H]$^+$。

[1244] 实施例5:4-((6-氨基己基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体5)

[1245] 

[1246] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体5。(1.8g,产率:经两步20%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.10(s,1H),7.76(s,3H),7.58(t,J＝7.2Hz,1H),7.10(d,J＝8.4Hz,1H),7.03(d,J＝7.2Hz,1H),6.54(t,J＝6.0Hz,1H),5.07-5.03(m,1H),3.37-3.27(m,2H),2.88-2.78(m,3H),2.61-2.50(m,2H),2.04-2.01(m,1H),1.57-1.52(m,4H),1.40-1.30(m,4H)。MS(ESI)m/z＝373.1[M+H]$^+$。

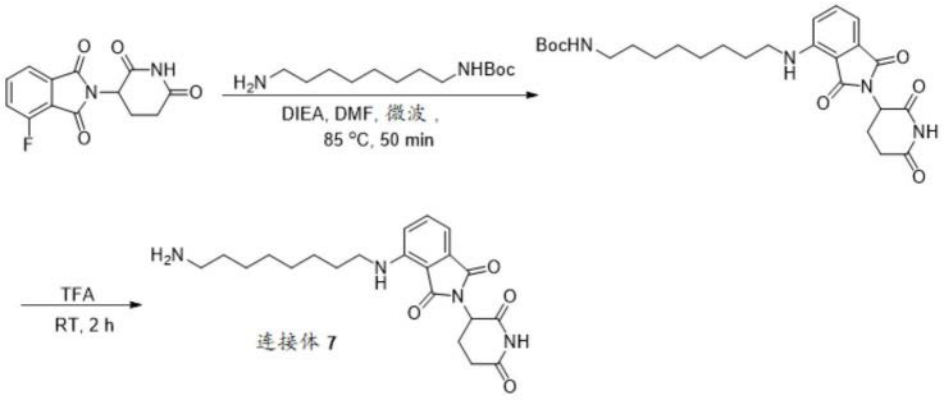
[1247] 实施例6:4-((7-氨基庚基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体6)

[1248] 

[1249] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体6。(2.0g,产率:经两步25%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.05(br,1H),7.94-7.56(m,4H),7.10-7.02(m,2H),6.52(t,J＝6.0Hz,1H),5.07-5.02(m,1H),3.32-3.27(m,2H),2.88-2.77(m,1H),2.75-2.61(m,2H),2.60-2.50(m,2H),2.04-2.02(m,1H),1.59-1.50(m,4H),1.35-1.30(m,6H)。MS(ESI)m/z＝387.2[M+H]$^+$。

[1250] 实施例7:4-((8-氨基辛基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体7)

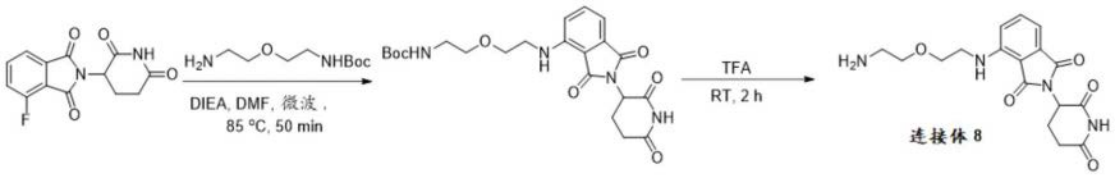
[1251]



[1252] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体7。(1.1g,产率:经两步18%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.10(s,1H),7.69-7.56(m,4H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),7.03(d,J=6.8Hz,1H),6.52(t,J=6.0Hz,1H),5.07-5.03(m,1H),3.34-3.26(m,2H),2.89-2.85(m,1H),2.76(s,2H),2.61-2.56(m,2H),2.04-2.00(m,1H),1.59-1.49(m,4H),1.35-1.27(m,8H)。MS(ESI)m/z=401.2[M+H]$^+$。

[1253] 实施例8:4-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体8)

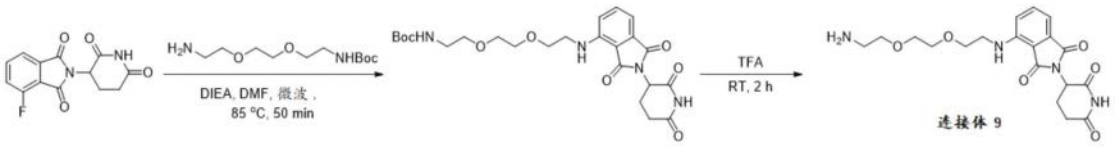
[1254]



[1255] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体8。(2.0g,产率:经两步23%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.10(s,1H),7.88(s,3H),7.60(t,J=8.0Hz,1H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),7.06(d,J=6.8Hz,1H),6.40(d,J=5.6Hz,1H),5.05(dd,J=5.2,12.8Hz,1H),3.67-3.62(m,4H),3.54-3.50(m,2H),3.00(s,2H),2.90-2.85(m,1H),2.62-2.50(m,2H),2.03(t,J=7.6Hz,1H)。MS(ESI)m/z=361.1[M+H]$^+$。

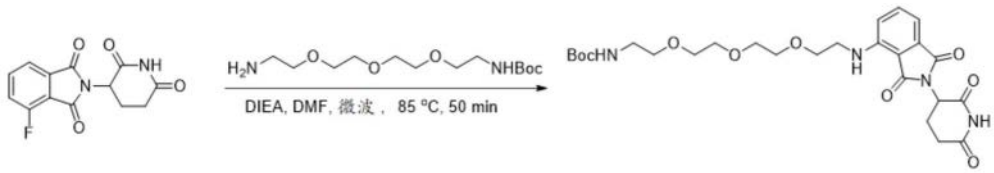
[1256] 实施例9:4-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体9)

[1257]

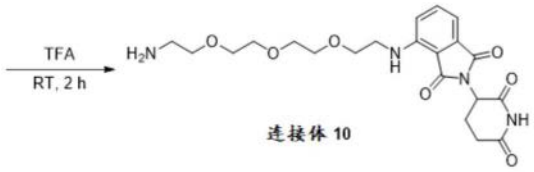


[1258] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体9。(1.1g,产率:经两步17%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),7.84(s,3H),7.62-7.58(m,1H),7.15(d,J=8.8Hz,1H),7.05(d,J=6.8Hz,1H),6.62-6.59(m,1H),5.08-5.04(m,1H),3.65-3.59(m,8H),3.50-3.46(m,2H),2.97-2.86(m,3H),2.62-2.51(m,2H),2.05-1.99(m,1H)。MS(ESI)m/z=405.2[M+H]$^+$。

[1259] 实施例10:4-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体10)

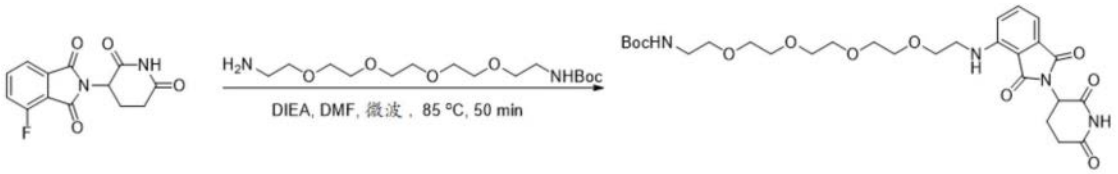


[1260]

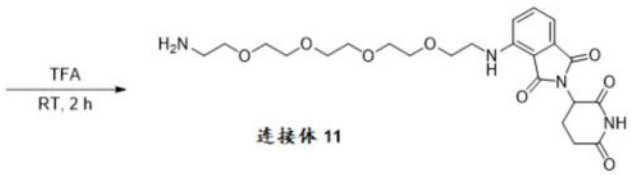


[1261] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体10。(1.3g,产率:经两步17%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),7.83(s,3H),7.61-7.57(m,1H),7.15(d,J=8.8Hz,1H),7.05(d,J=6.8Hz,1H),6.62-6.59(m,1H),5.08-5.04(m,1H),3.64-3.45(m,14H),2.97-2.86(m,3H),2.62-2.51(m,2H),2.08-2.01(m,1H)。MS(ESI)m/z=449.2[M+H]$^+$。

[1262] 实施例11:4-((14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体11)

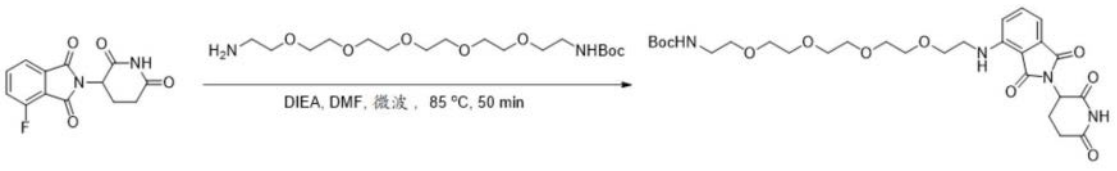


[1263]

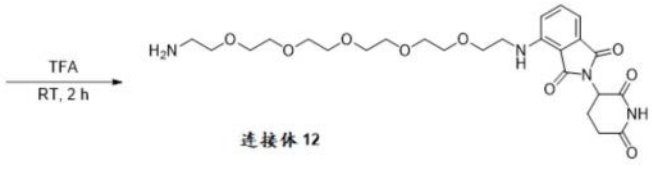


[1264] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体11。(1.2g,产率:经两步16%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),7.84(s,3H),7.61-7.57(m,1H),7.15(d,J=8.8Hz,1H),7.05(d,J=6.8Hz,1H),6.61(s,1H),5.08-5.04(m,1H),3.64-3.47(m,18H),2.99-2.86(m,3H),2.62-2.51(m,2H),2.08-2.01(m,1H)。MS(ESI)m/z=493.2[M+H]$^+$。

[1265] 实施例12:4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体12)

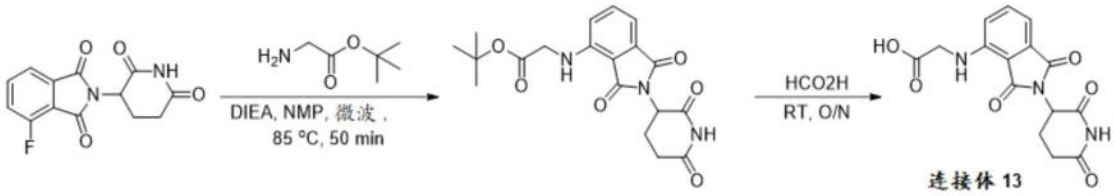


[1266]



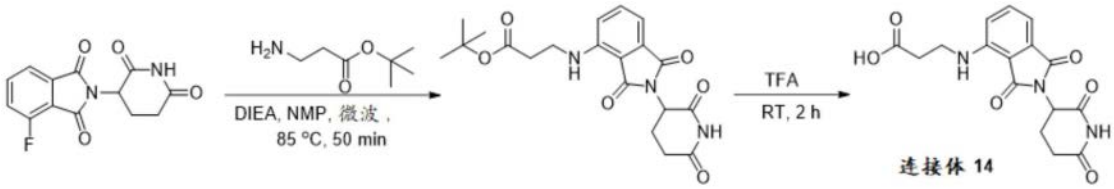
[1267] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体12。(1.2g,产率:经两步15%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.11(s,1H),7.82(s,3H),7.61-7.57(m,1H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),6.61-6.59(m,1H),5.08-5.03(m,1H),3.64-3.47(m,22H),3.00-2.86(m,3H),2.62-2.51(m,2H),2.05-2.02(m,1H)。MS(ESI)m/z=537.2[M+H]$^+$。

[1268] 实施例13:(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酸(连接体13)

[1269] 

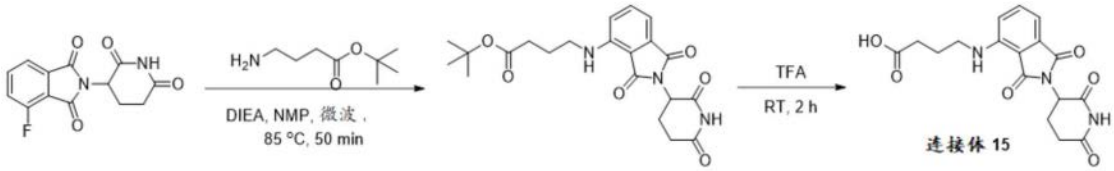
[1270] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体13。(840mg,产率:经两步16%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.07(s,1H),7.52(t,J=7.6Hz,1H),6.99-6.88(m,3H),5.04(dd,J=5.2,12.8Hz,1H),3.73(s,2H),2.93-2.83(m,1H),2.61-2.50(m,2H),2.02(t,J=5.6Hz,1H)。MS(ESI)m/z=330.1[M-H]$^-$。

[1271] 实施例14:3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酸(连接体14)

[1272] 

[1273] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体14。(1.42g,产率:经两步24%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.61(br,1H),11.08(s,1H),7.58(dd,J=7.2,8.8Hz,1H),7.15(d,J=8.8Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.64(s,1H),5.05(dd,J=5.2,12.8Hz,1H),3.53(t,J=6.4Hz,2H),2.92-2.83(m,1H),2.61-2.50(m,4H),2.05-2.00(m,1H)。MS(ESI)m/z=346.1[M+H]$^+$。

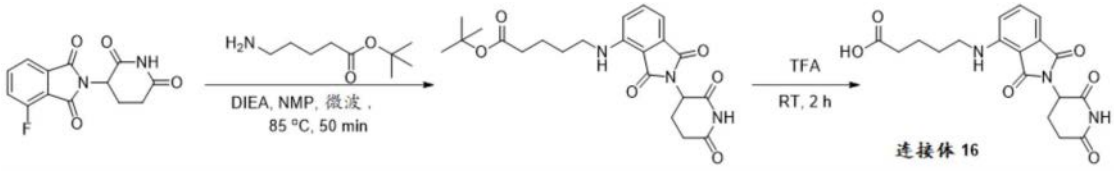
[1274] 实施例15:4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酸(连接体15)

[1275] 

[1276] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体15。

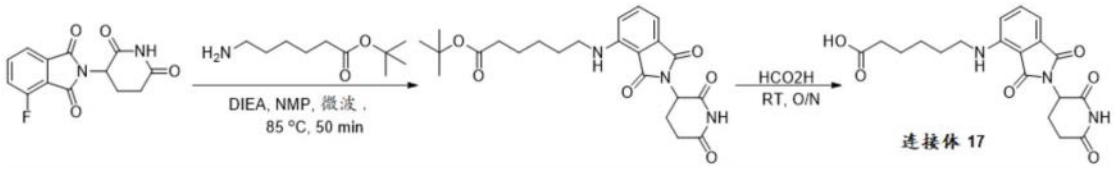
[1277] (1.27g,产率:经两步13%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.12(br,1H),11.08(s,1H),7.58(dd,J=7.2,8.8Hz,1H),7.13(d,J=8.8Hz,1H),7.03(d,J=7.2Hz,1H),6.64(t,J=6.0Hz,1H),5.05(dd,J=5.6,12.8Hz,1H),3.33(q,J=6.8Hz,2H),2.93-2.83(m,1H),2.61-2.50(m,2H),2.31(t,J=6.8Hz,2H),2.07-2.00(m,1H),1.83-1.75(m,2H)。MS(ESI)m/z=360.1[M+H]$^+$。

[1278] 实施例16:5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酸(连接体16)

[1279] 

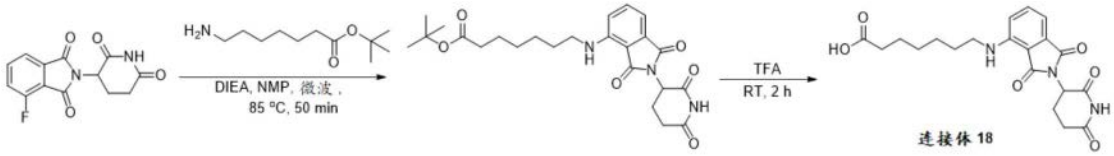
[1280] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体16。(1.4g,产率:经两步15%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.02(br,1H),11.08(s,1H),7.58(dd,J=8.8,7.2Hz,1H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),7.02(d,J=7.2Hz,1H),6.64(t,J=5.6Hz,1H),5.07-5.03(m,1H),3.32-3.02(m,2H),2.93-2.84(m,1H),2.61-2.54(m,2H),2.28-2.25(m,2H),2.05-2.01(m,1H),1.60-1.51(m,4H)。MS(ESI)m/z=374.1[M+H]$^+$。

[1281] 实施例17:6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酸(连接体17)

[1282] 

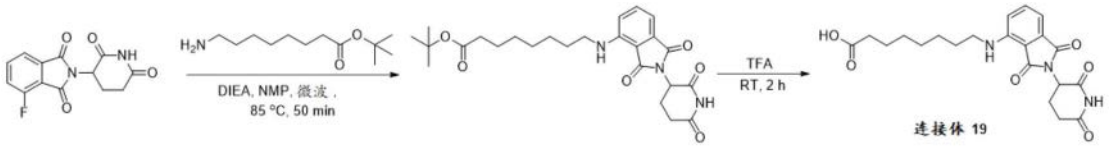
[1283] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体17。(1.43g,产率:经两步18%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.97(s,1H),11.08(s,1H),7.57(dd,J=7.2,8.8Hz,1H),7.08(d,J=8.8Hz,1H),7.02(d,J=7.2Hz,1H),6.52(t,J=6.0Hz,1H),5.05(dd,J=5.6,12.8Hz,1H),3.30(q,J=6.8Hz,2H),2.93-2.83(m,1H),2.61-2.50(m,2H),2.32(t,J=7.2Hz,2H),2.07-2.00(m,1H),1.61-1.50(m,4H),1.39-1.33(m,2H)。MS(ESI)m/z=388.1[M+H]$^+$。

[1284] 实施例18:7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酸(连接体18)

[1285] 

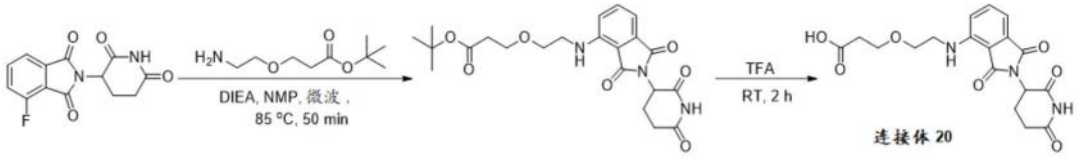
[1286] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体18。(2.3g,产率:经两步24%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.92(br,1H),11.08(s,1H),7.57(t,J=8.0Hz,1H),7.13(d,J=8.8Hz,1H),7.03(d,J=6.8Hz,1H),6.52(t,J=5.6Hz,1H),5.05(dd,J=5.6,12.8Hz,1H),3.30(q,J=6.4Hz,2H),2.93-2.83(m,1H),2.61-2.50(m,2H),2.31(t,J=7.2Hz,2H),2.07-2.00(m,1H),1.58-1.48(m,4H),1.34-1.31(m,4H)。MS(ESI)m/z=402.1[M+H]$^+$。

[1287] 实施例19:8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛酸(连接体19)

[1288] 

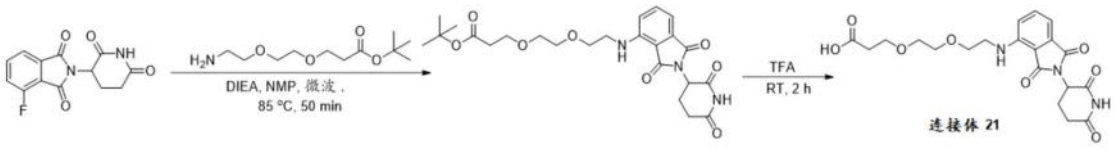
[1289] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体19。(1.14g,产率:经两步35%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.94(s,1H),11.08(s,1H),7.57(t,J=8.0Hz,1H),7.08(d,J=8.4Hz,1H),7.02(d,J=6.8Hz,1H),6.52(t,J=5.6Hz,1H),5.05(dd,J=5.6,12.8Hz,1H),3.31-3.26(m,2H),2.93-2.83(m,1H),2.61-2.50(m,2H),2.19(t,J=7.2Hz,2H),2.05-2.00(m,1H),1.58-1.47(m,4H),1.35-1.25(s,6H)。MS(ESI)m/z=416.1[M+H]$^+$。

[1290] 实施例20:3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酸(连接体20)

[1291] 

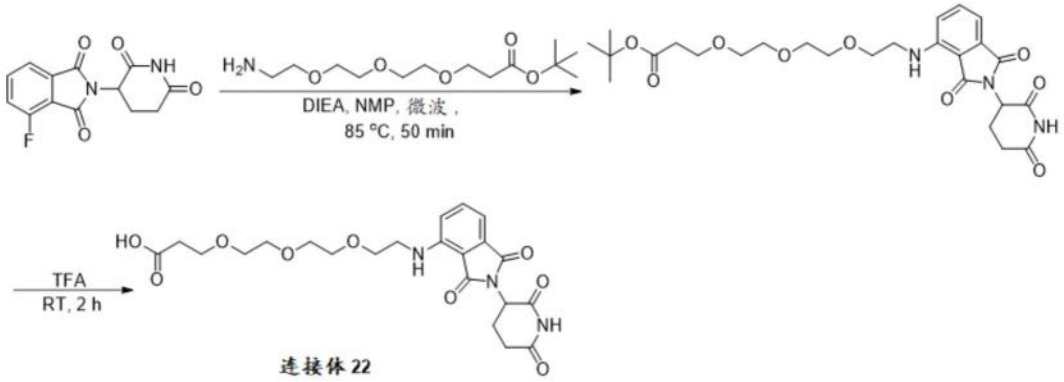
[1292] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体20。(3.5g,产率:经两步18%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.18(s,1H),11.08(s,1H),7.58(dd,J=7.2Hz,8.8Hz,1H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.58(t,J=5.6Hz 1H),5.05(dd,J=6.4Hz,12.8Hz,1H),3.67-3.58(m,4H),3.47-3.43(m,2H),2.93-2.84(m,1H),2.61-2.45(m,4H),2.07-2.01(m,1H)。MS(ESI)m/z=390.1[M+H]$^+$。

[1293] 实施例21:3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸(连接体21)

[1294] 

[1295] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体21。(2.0g,产率:经两步24%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.13(s,1H),11.08(s,1H),7.58(dd,J=7.2Hz,8.4Hz,1H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=6.8Hz,1H),6.60(t,J=6.0Hz 1H),5.05(dd,J=5.2Hz,12.4Hz,1H),3.63-3.44(m,10H),2.88-2.85(m,1H),2.61-2.49(m,2H),2.44-2.41(m,2H),2.04-2.01(m,1H)。MS(ESI)m/z=434.1[M+H]$^+$。

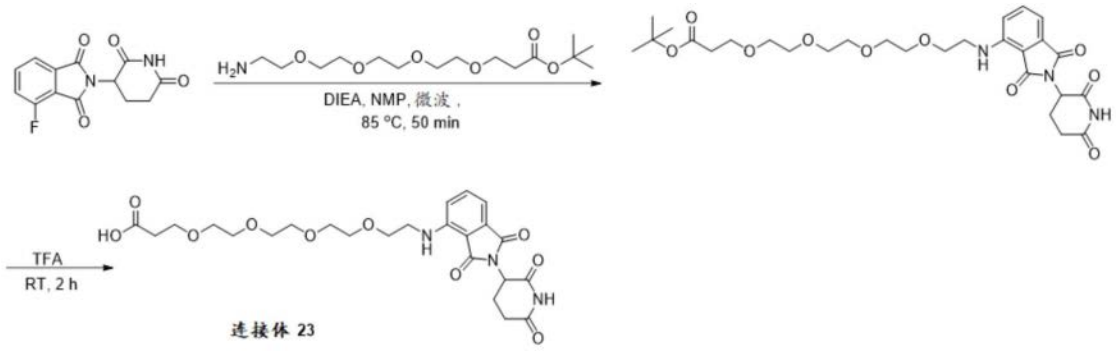
[1296] 实施例22:3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸(连接体22)

[1297] 

[1298] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体22。(3.2g,产率:经两步42%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.14(s,1H),11.08(s,1H),7.58(dd,J=7.2Hz,8.4Hz,1H),7.14(d,J=8.8Hz,1H),7.04(d,J=6.8Hz,1H),6.60(t,J=6.0Hz,1H),5.05(dd,J=5.2Hz,12.8Hz,1H),3.63-3.45(m,14H),2.88-2.85(m,1H),2.61-2.49(m,2H),2.44-2.40(m,2H),2.04-2.01(m,1H)。MS(ESI)m/z=478.2[M+H]$^+$。

[1299] 实施例23:1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸(连接体23)

[1300]

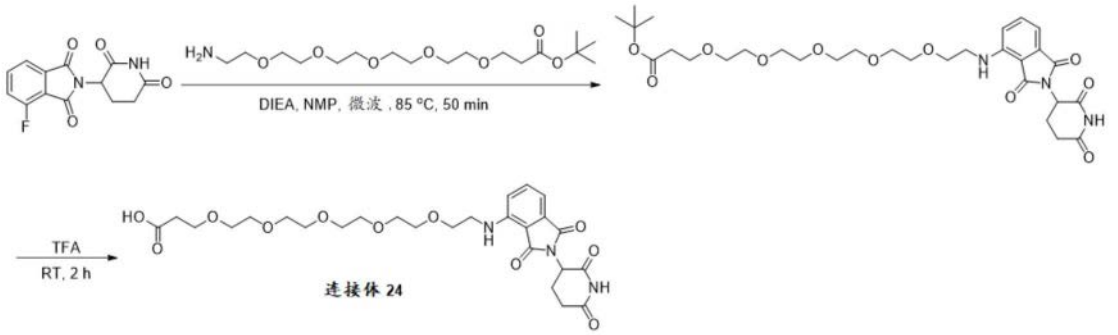


连接体 23

[1301] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体23。(2.3g,产率:经两步31%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.14(s,1H),11.08(s,1H),7.58(dd,J=7.2Hz,8.8Hz,1H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.60(t,J=6.0Hz,1H),5.05(dd,J=5.2Hz,12.8Hz,1H),3.63-3.48(m,18H),2.898-2.85(m,1H),2.61-2.49(m,2H),2.44-2.41(m,2H),2.04-2.01(m,1H)。MS(ESI)m/z=522.2[M+H]$^+$。

[1302] 实施例24:1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸(连接体24)

[1303]

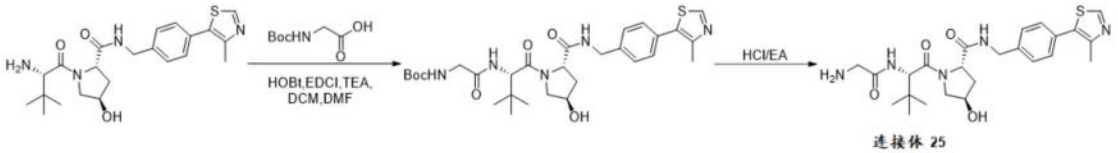


连接体 24

[1304] 按照与实施例1中描述的连接体1相同的程序合成连接体24。(2.4g,产率:经两步36%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.09(s,1H),7.58(dd,J=7.2,8.4Hz,1H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.60(t,J=5.6Hz,1H),5.05(dd,J=5.6,12.8Hz,1H),3.64-3.46(m,22H),2.93-2.83(m,1H),2.61-2.50(m,2H),2.44-2.40(m,2H),2.02(t,J=6.4Hz,1H)。MS(ESI)m/z=566.2[M+H]$^+$。

[1305] 实施例25:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-氨基乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体25)

[1306]



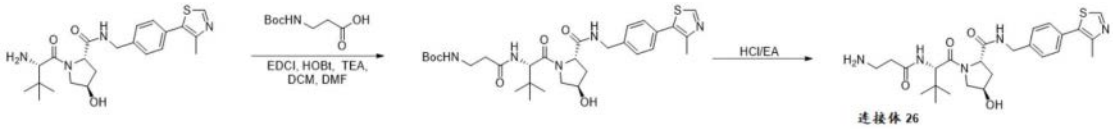
连接体 25

[1307] 步骤1:在0℃下向(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(2.00g,4.67mmol)、2-((叔丁氧羰基)氨基)乙酸(900mg,5.14mmol)和三乙胺(TEA)(3.2mL,23.35mmol)在DCM/DMF(225mL/11mL)中的溶液中加入EDCI(1.07g,5.60mmol)、HOBt(756mg,5.60mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物倒入水中并用DCM萃取。将合并的有机层浓缩,并将残余物在硅胶柱上通过色谱法纯化(DCM/MeOH=20/1,v/v),得到所需产物(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻

唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g,产率:55%)。MS(ESI)m/z=588.2[M+H]$^+$。

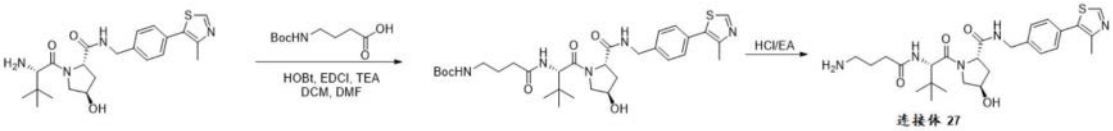
[1308] 步骤2:向(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.50g,2.56mmol)在乙酸乙酯(EtOAc)(30mL)中的溶液中加入HCl/EtOAc(100mL)。将混合物在室温下搅拌3小时并过滤,得到所需产物,将其溶解于水(100mL)中并冻干,得到(2S,4R)-1-((S)-2-(2-氨基乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(连接体25)(1.07g,产率:80%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.29(s,1H),8.72(s,1H),8.56(d,J=9.2Hz,1H),8.26(s,3H),7.38-7.47(m,4H),4.61(d,J=9.2Hz,1H),4.36-4.47(m,3H),4.20-4.25(m,1H),3.60-3.70(m,4H),2.46(s,3H),2.10-2.05(m,1H),1.97-1.89(m,1H),0.95(s,9H)。MS(ESI)m/z=488.3[M+H]$^+$。

[1309] 实施例26:(2S,4R)-1-((S)-2-(3-氨基丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体26)

[1310] 

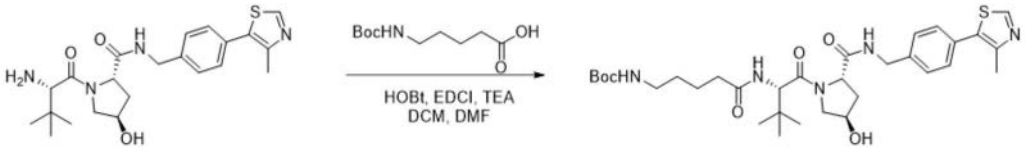
[1311] 按照与实施例25中描述的连接体25相同的程序合成连接体26。(1.38g,产率:经两步37%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.36(s,1H),8.68(s,1H),8.26(d,J=9.2Hz,1H),8.16(s,3H),7.49-7.39(m,4H),4.53(d,J=9.2Hz,1H),4.47-4.35(m,3H),4.24-4.19(m,1H),3.69-3.60(m,2H),2.94-2.93(m,2H),2.64(t,J=7.2Hz,2H),2.48(s,3H),2.06-2.01(m,1H),1.92-1.85(m,1H),0.95(s,9H)。MS(ESI)m/z=502.3[M+H]$^+$。

[1312] 实施例27:(2S,4R)-1-((S)-2-(4-氨基丁酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体27)

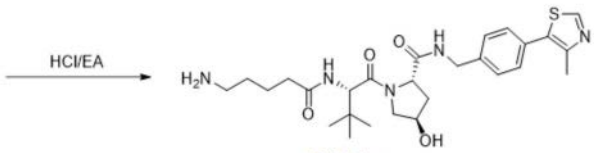
[1313] 

[1314] 按照与实施例25中描述的连接体25相同的程序合成连接体27。(1.38g,产率:经两步46%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.66(s,1H),8.74(t,J=6.0,1H),8.25(s,3H),8.03(d,J=9.2Hz,1H),7.49-7.41(m,4H),4.53(d,J=9.2Hz,1H),4.51-4.35(m,3H),4.29-4.24(m,1H),3.71-3.65(m,2H),2.79-2.77(m,2H),2.52(s,3H),2.45-2.27(m,2H),2.12-2.07(m,1H),1.94-1.80(m,3H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=516.0[M+H]$^+$。

[1315] 实施例28:(2S,4R)-1-((S)-2-(5-氨基戊酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体28)



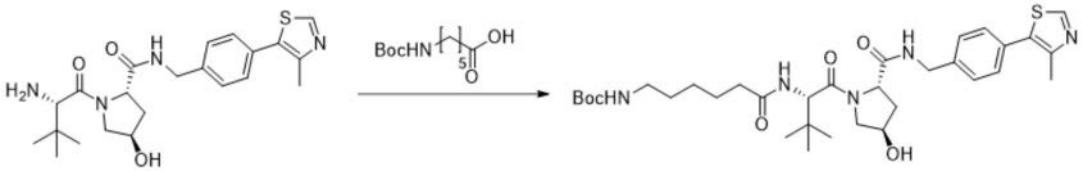
[1316]



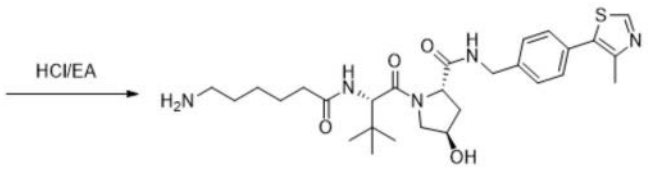
连接体 28

[1317] 按照与实施例25中描述的连接体25相同的程序合成连接体28。(1.50g,产率:经两步57%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.52(s,1H),8.73(t,J=11.6Hz,1H),8.20(s,3H),7.95(d,J=9.6Hz,1H),7.43-7.50(m,4H),4.55(d,J=9.2Hz,1H),4.38-4.50(m,3H),4.23-4.29(m,1H),3.64-3.71(m,2H),2.74-2.78(m,2H),2.51(s,3H),2.30-2.35(m,1H),2.18-2.23(m,1H),2.07-2.12(m,1H),1.88-1.95(m,1H),1.58(d,J=4.4Hz,4H),0.96(s,9H)。MS(ESI)m/z=530.1[M+H]$^+$。

[1318] 实施例29:(2S,4R)-1-((S)-2-(6-氨基己酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体29)



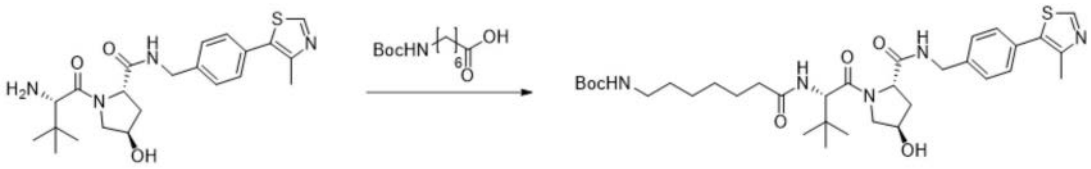
[1319]



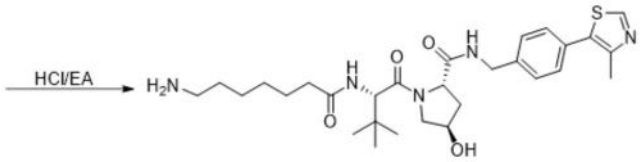
连接体 29

[1320] 按照与实施例25中描述的连接体25相同的程序合成连接体29。(2.70g,产率:经两步87%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ9.36(s,1H),8.69(t,J=6.4Hz,1H),8.12(brs,3H),7.92(d,J=9.6Hz,1H),7.44(dd,J=13.6,8.4Hz,4H),4.54(d,J=9.6Hz,1H),4.48-4.39(m,2H),4.36(brs,1H),4.28-4.19(m,1H),3.72-3.60(m,2H),2.79-2.67(m,2H),2.49(s,3H),2.31-2.21(m,1H),2.20-2.12(m,1H),2.10-2.01(m,1H),1.94-1.85(m,1H),1.62-1.54(m,2H),1.53-1.44(m,2H),1.34-1.22(m,2H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=544.3[M+H]$^+$。

[1321] 实施例30:(2S,4R)-1-((S)-2-(7-氨基庚酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体30)



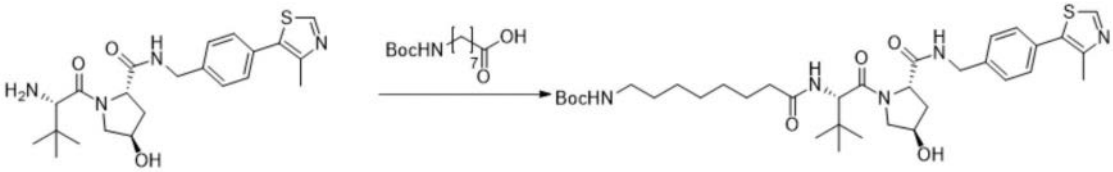
[1322]



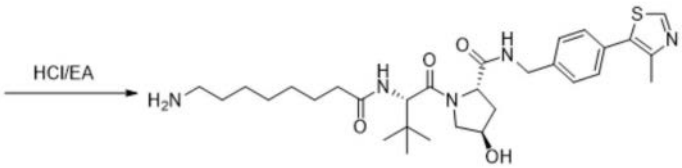
连接体 30

[1323] 按照与实施例25中描述的连接体25相同的程序合成连接体30。(2.13g,产率:经两步76%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ9.45(s,1H),8.70(t,J=6.0Hz,1H),8.14(brs,3H),7.86(d,J=9.2Hz,1H),7.44(dd,J=12.8,8.4Hz,4H),4.54(d,J=9.2Hz,1H),4.49-4.40(m,2H),4.36(brs,1H),4.29-4.20(m,1H),3.71-3.61(m,2H),2.78-2.67(m,2H),2.50(s,3H),2.31-2.22(m,1H),2.21-2.13(m,1H),2.11-2.03(m,1H),1.95-1.85(m,1H),1.60-1.44(m,4H),1.35-1.18(m,4H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=558.3[M+H]$^+$。

[1324] 实施例31:(2S,4R)-1-((S)-2-(8-氨基辛酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体31)



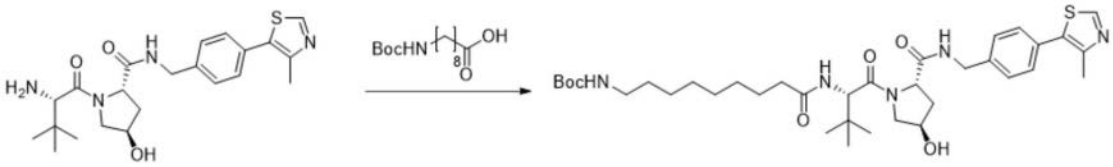
[1325]



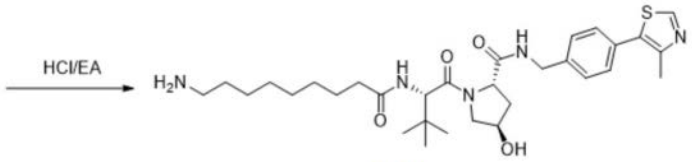
连接体 31

[1326] 按照与实施例25中描述的连接体25相同的程序合成连接体31。(1.81g,产率:经两步65%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ9.35(s,1H),8.69(t,J=6.0Hz,1H),8.11(brs,3H),7.88(d,J=9.2Hz,1H),7.44(dd,J=14.0,8.4Hz,4H),4.54(d,J=9.6Hz,1H),4.48-4.39(m,2H),4.36(brs,1H),4.27-4.20(m,1H),3.71-3.60(m,2H),2.78-2.68(m,2H),2.49(s,3H),2.31-2.22(m,1H),2.18-2.11(m,1H),2.09-2.01(m,1H),1.94-1.85(m,1H),1.58-1.44(m,4H),1.32-1.19(m,6H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=572.3[M+H]$^+$。

[1327] 实施例32:(2S,4R)-1-((S)-2-(9-氨基壬酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体32)



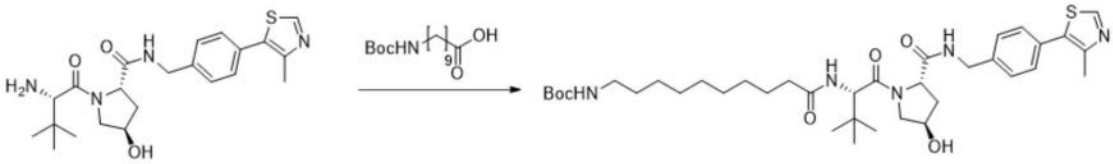
[1328]



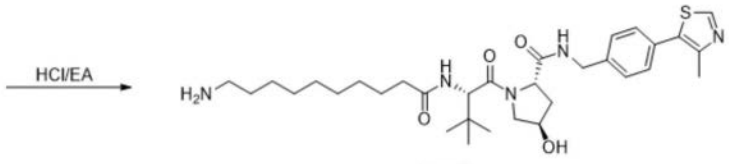
连接体 32

[1329] 按照与实施例25中描述的连接体25相同的程序合成连接体32。(2.32g,产率:经两步80%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ9.30(s,1H),8.67(t,J=6.4Hz,1H),8.10(brs,3H),7.88(d,J=9.2Hz,1H),7.43(dd,J=14.0,8.8Hz,4H),4.55(d,J=9.2Hz,1H),4.48-4.39(m,2H),4.35(brs,1H),4.28-4.19(m,1H),3.71-3.60(m,2H),2.77-2.67(m,2H),2.48(s,3H),2.31-2.22(m,1H),2.17-2.10(m,1H),2.09-2.01(m,1H),1.94-1.85(m,1H),1.60-1.40(m,4H),1.33-1.19(m,8H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=586.3[M+H]$^+$。

[1330] 实施例33:(2S,4R)-1-((S)-2-(10-氨基癸酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体33)



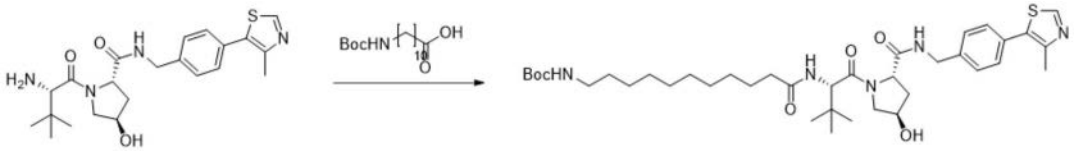
[1331]



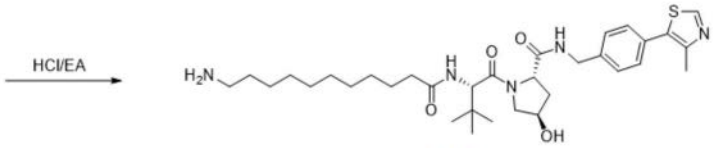
连接体 33

[1332] 连接体33按照与实施例25中描述的连接体25相同的程序合成。(2.29g,产率:经两步77%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ9.41(s,1H),8.67(t,J=6.0Hz,1H),8.14(brs,3H),7.85(d,J=8.8Hz,1H),7.44(dd,J=13.6,8.8Hz,4H),4.54(d,J=8.8Hz,1H),4.48-4.39(m,2H),4.36(brs,1H),4.29-4.20(m,1H),3.71-3.60(m,2H),2.78-2.67(m,2H),2.49(s,3H),2.32-2.22(m,1H),2.17-2.11(m,1H),2.10-2.01(m,1H),1.95-1.86(m,1H),1.62-1.40(m,4H),1.34-1.16(m,10H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=600.4[M+H]$^+$。

[1333] 实施例34:(2S,4R)-1-((S)-2-(11-氨基十一碳酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体34)



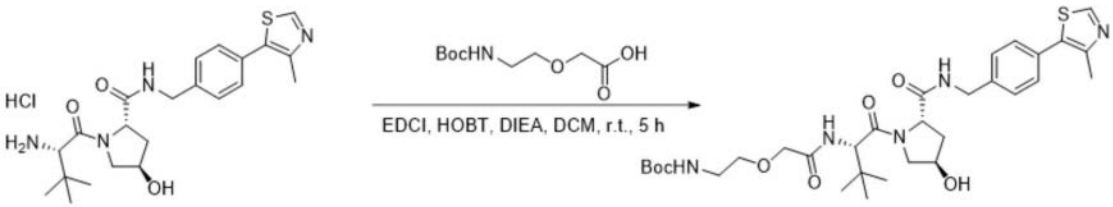
[1334]



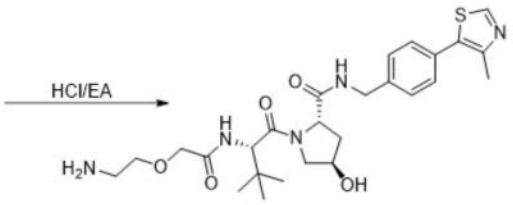
连接体 34

[1335] 按照与实施例25中描述的连接体25相同的程序合成连接体34。(1.10g,产率:经两步37%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.99(s,1H),8.61(t,J=6.4Hz,1H),7.87(d,J=8.8Hz,1H),7.41(dd,J=17.6,8.0Hz,4H),4.55(d,J=9.6Hz,1H),4.49-4.40(m,2H),4.36(brs,1H),4.26-4.17(m,1H),3.70-3.64(m,2H),2.59-2.52(m,2H),2.45(s,3H),2.31-2.22(m,1H),2.16-2.08(m,1H),2.06-1.99(m,1H),1.96-1.86(m,1H),1.56-1.42(m,2H),1.39-1.30(m,2H),1.28-1.19(m,12H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=614.4[M+H]$^+$。

[1336] 实施例35:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-氨基乙氧基)乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体35)



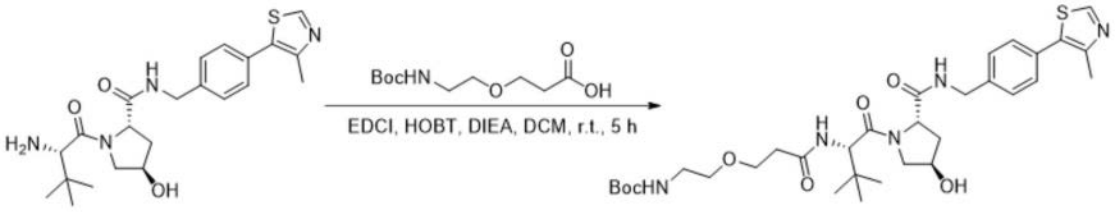
[1337]



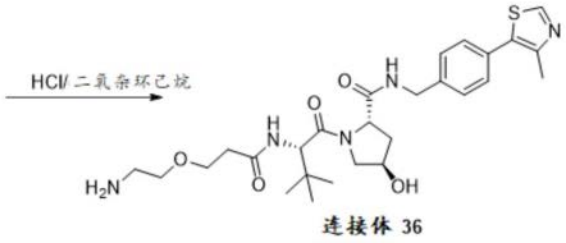
连接体 35

[1338] 按照与实施例25中描述的连接体25相同的程序合成连接体35。(1.35g,产率:经两步55%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.23(s,1H),8.70(t,J=6.0Hz,1H),8.35-8.14(m,3H),7.78(d,J=9.6Hz,1H),7.47-7.38(m,4H),4.61(d,J=9.6Hz,1H),4.49-4.34(m,3H),4.30-4.21(m,1H),4.09-3.99(m,2H),3.75-3.58(m,4H),3.06-2.94(m,2H),2.48(s,3H),2.13-2.03(m,1H),1.95-1.85(m,1H),0.95(s,9H)。MS(ESI)m/z=532.0[M+H]$^+$。

[1339] 实施例36:(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-氨基乙氧基)丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体36)



[1340]

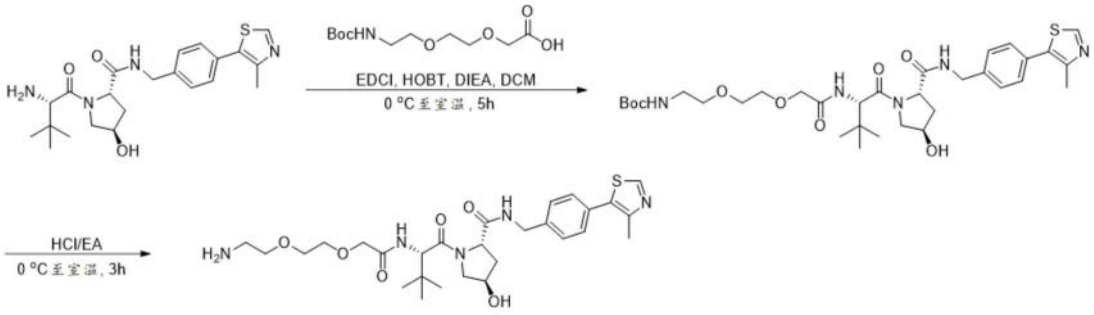


连接体 36

[1341] 按照与实施例25中描述的连接体25相同的程序合成连接体36。(1.32g,产率:经两步49%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.99(s,1H),8.57(t,J=6.0Hz,1H),8.03(d,J=8Hz,1H),7.85(s,3H),7.43-7.37(m,4H),4.57(d,J=9.2Hz,1H),4.46-4.31(m,3H),4.26-4.20(m,1H),3.69-3.55(m,6H),3.99-2.95(m,2H),2.60-2.56(m,1H),2.46-2.42(m,4H),2.05-2.03(m,1H),1.93-1.92(m,1H),0.95(s,9H)。MS(ESI)m/z=546.0[M+H]$^+$。

[1342] 实施例37:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体37)

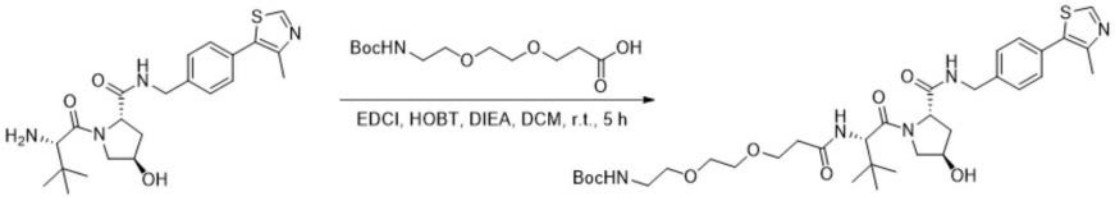
[1343]



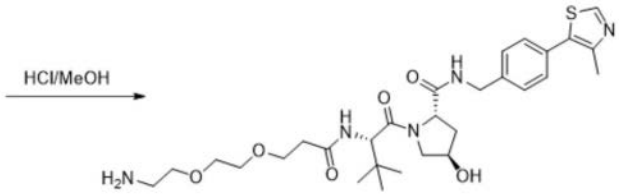
连接体 37

[1344] 按照与实施例25中描述的连接体25相同的程序合成连接体37。(1.2g,产率:经两步49%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.38(s,1H),8.78(t,J=6.0Hz,1H),8.18(s,3H),7.59-7.37(m,5H),4.58(d,J=9.6Hz,1H),4.49(t,J=8.2Hz,1H),4.42-4.26(m,3H),4.09-3.95(m,2H),3.72-3.55(m,8H),2.99-2.92(m,2H),2.49(s,3H),2.15-2.04(m,1H),1.95-1.85(m,1H),0.95(s,9H)。MS(ESI)m/z=576.1[M+H]$^+$。

[1345] 实施例38:(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体38)



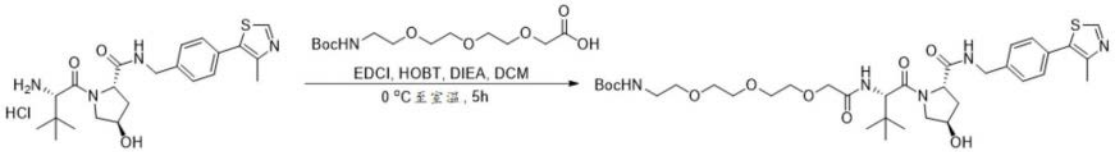
[1346]



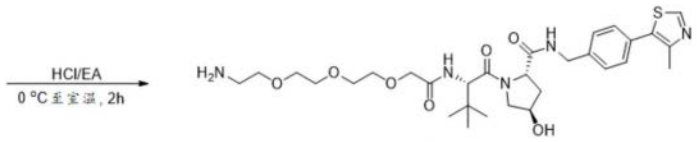
连接体 38

[1347] 按照与实施例25中描述的连接体25相同的程序合成连接体38。(1.34g,产率:经两步49%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.02(s,1H),8.58(t,J=6.0Hz,1H),7.94(d,J=8Hz,1H),7.82(s,3H),7.42-7.30(m,4H),4.58(d,J=9.2Hz,1H),4.60-4.37(m,3H),4.25-4.31(m,1H),3.70-3.50(m,10H),3.00-2.96(m,2H),2.57-2.55(m,1H),2.45(s,3H),2.41-2.38(m,1H),2.06-2.04(m,1H),1.95-1.93(m,1H),0.95(s,9H)。MS(ESI)m/z=590.1[M+H]$^+$。

[1348] 实施例39:(2S,4R)-1-((S)-14-氨基-2-(叔丁基)-4-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体39)



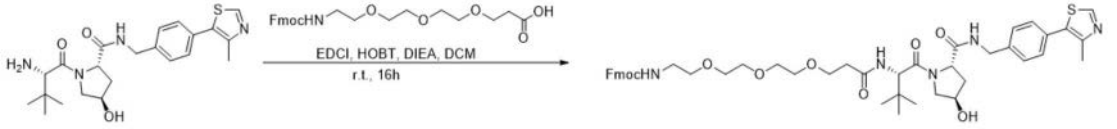
[1349]



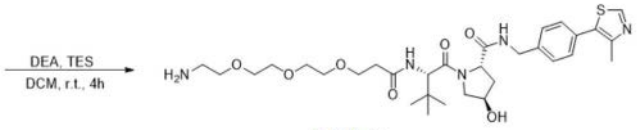
连接体 39

[1350] 按照与实施例25中描述的连接体25相同的程序合成连接体39。(1.53g,产率:经两步56%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.01(s,1H),8.59(t,J=6.0Hz,1H),7.81(s,3H),7.48-7.41(m,5H),4.58(d,J=9.6Hz,1H),4.47-4.26(m,4H),3.99(s,2H),3.70-3.58(m,12H),3.0-2.96(m,2H),2.46(s,3H),2.11-2.06(m,1H),1.95-1.88(m,1H),0.96(s,9H)。MS(ESI)m/z=621.1[M+H]$^+$。

[1351] 实施例40:(2S,4R)-1-((S)-1-氨基-14-(叔丁基)-12-氧代-3,6,9-三氧杂-13-氮杂十五烷-15-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体40)



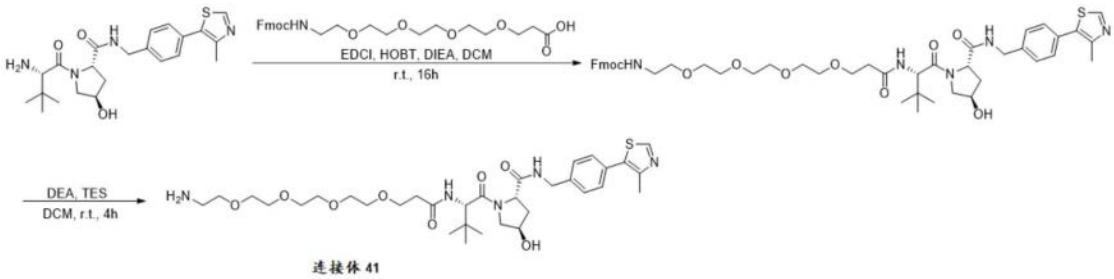
[1352]



连接体 40

[1353] 按照与实施例25中描述的连接体25相同的程序合成连接体40。(1.52g,产率:经两步51%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.01(s,1H),8.57(t,J=6.0Hz,1H),7.91(d,J=9.2Hz,1H),7.81(s,3H),7.44-7.38(m,4H),4.58-4.55(m,1H),4.45-4.36(m,3H),4.25-4.21(m,1H),3.70-3.48(m,14H),3.00-2.97(m,2H),2.59-2.52(m,1H),2.46(s,3H),2.39-2.34(m,1H),2.08-2.03(m,1H),1.95-1.88(m,1H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=633.8[M+H]$^+$。

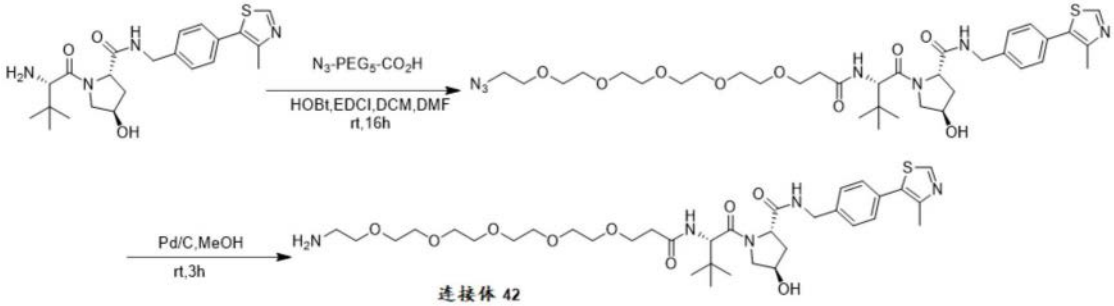
[1354] 实施例41:(2S,4R)-1-((S)-1-氨基-17-(叔丁基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂-16-氮杂十八烷-18-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体41)

[1355] 

连接体 41

[1356] 按照与实施例25中描述的连接体25相同的程序合成连接体41。(1.12g,产率:经两步37%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.98(s,1H),8.58(t,J=5.6Hz,1H),7.92(d,J=9.2Hz,1H),7.44-7.38(m,4H),4.56(d,J=9.2Hz,1H),4.47-4.41(m,2H),4.38-4.34(m,1H),4.26-4.19(m,1H),3.70-3.55(m,5H),3.53-3.45(m,14H),3.35(t,J=5.6Hz,2H),2.64(t,J=5.6Hz,2H),2.58-2.50(m,1H),2.45(s,3H),2.40-2.35(m,1H),2.08-2.00(m,1H),1.94-1.91(m,1H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=678.1[M+H]$^+$。

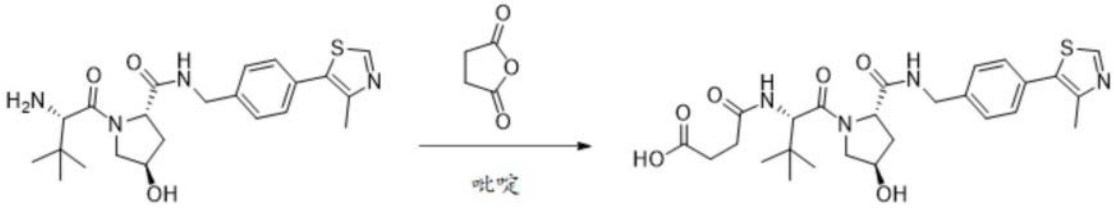
[1357] 实施例42:(2S,4R)-1-((S)-1-氨基-20-(叔丁基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂-19-氮杂二十一烷-21-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(连接体42)

[1358] 

连接体 42

[1359] 按照与实施例25中描述的连接体25相同的程序合成连接体42。(1.1g,1.52mmol,产率:经两步32%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.38(s,1H),8.67(t,J=16Hz,1H),8.14(br,3H),7.91(d,J=9.2Hz,1H),7.39-7.48(m,4H),4.53(d,J=9.2Hz,1H),4.39-4.46(m,2H),4.36-4.34(m,1H),4.20-4.25(m,1H),3.45-3.68(m,22H),2.91-2.95(m,2H),2.52-2.58(m,1H),2.47(s,3H),2.32-2.39(m,1H),2.03-2.08(m,1H),1.85-1.92(m,1H),0.92(s,9H)。MS(ESI)m/z=722.4[M+H]$^+$。

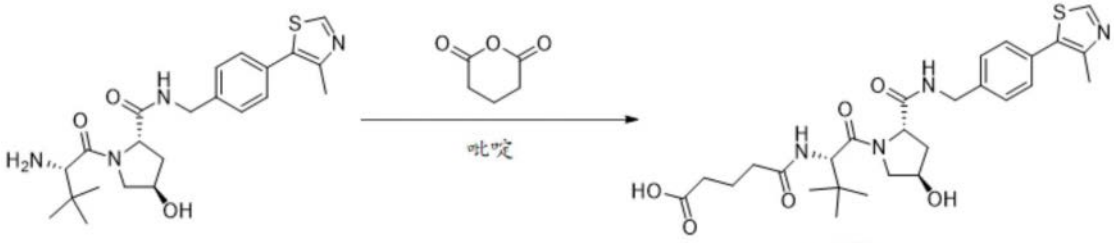
[1360] 实施例43:4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸(连接体43)

[1361] 

连接体 43

[1362] 将(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(1.0g,2.3mmol)和琥珀酸酐(465mg,4.65mmol)在吡啶(5mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩。残余物通过急骤色谱法纯化(反相,MeCN/H_2O),得到标题化合物连接体43(1.05g,产率:86%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.02(s,1H),8.99(s,1H),8.58(t,J=6.0Hz,1H),7.96(d,J=9.2Hz,1H),7.43-7.37(m,4H),5.13(d,J=3.6Hz,1H),4.53(d,J=9.2Hz,1H),4.46-4.40(m,2H),4.34(s,1H),4.21(dd,J=16.0,5.2Hz,1H),3.69-3.60(m,2H),2.45(s,3H),2.44-2.33(m,4H),2.06-2.01(m,1H),1.93-1.87(m,1H),0.93(s,9H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d6):δ173.83,171.92,170.86,169.56,151.41,147.70,139.48,131.15,129.63,128.62,127.41,68.87,58.70,56.44,56.34,41.65,37.91,35.35,29.74,29.25,26.35,15.92。MS(ESI)m/z=531.2$[M+H]^+$。

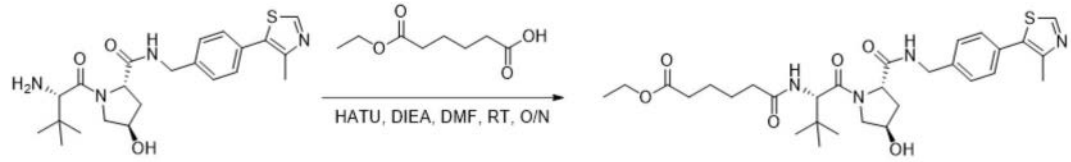
[1363] 实施例44:5-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-5-氧代戊酸(连接体44)

[1364] 

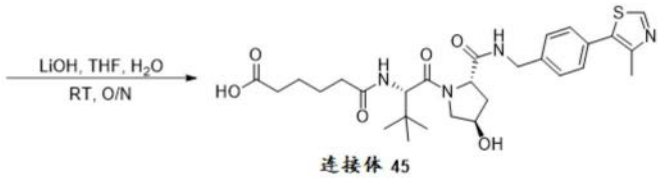
连接体 44

[1365] 按照与实施例43中描述的连接体43相同的程序合成连接体44。(1.5g,产率:79%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.99(s,1H),8.59(t,J=6.0Hz,1H),7.91(d,J=9.2Hz,1H),7.44-7.37(m,4H),5.16(brs,1H),4.54(d,J=9.2Hz,1H),4.47-4.42(m,2H),4.36(s,1H),4.21(dd,J=16.0,5.2Hz,1H),3.7-3.64(m,2H),2.45(s,3H),2.31-2.14(m,4H),2.07-2.02(m,1H),1.94-1.81(m,1H),1.74-1.68(m,2H),0.94(s,9H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6):δ174.18,171.94,171.63,169.66,151.41,147.70,139.46,131.15,129.61,128.62,127.41,68.86,58.69,56.38,41.65,37.91,35.16,34.03,33.10,26.35,20.89,15.92。MS(ESI)m/z=543.2$[M-H]^-$。

[1366] 实施例45:6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-6-氧代己酸(连接体45)



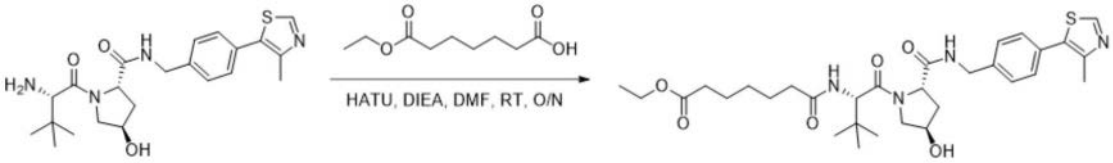
[1367]



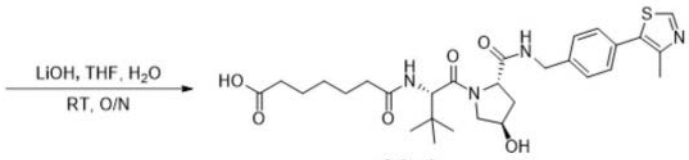
连接体 45

[1368] 按照与实施例25中描述的连接体25相同的程序合成连接体45。(1.2g,产率:经两步55%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.68(s,1H),7.75(s,1H),7.32-7.27(m,5H),4.64-4.57(m,3H),4.56-4.50(m,1H),4.28-4.25(m,1H),4.02-3.99(m,1H),3.71-3.68(m,1H),2.47(s,3H),2.24-2.18(m,6H),1.59-1.48(m,4H),0.96(s,9H)。MS(ESI)m/z=559.3$[M+H]^+$。

[1369] 实施例46:7-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-7-氧代庚酸(连接体46)



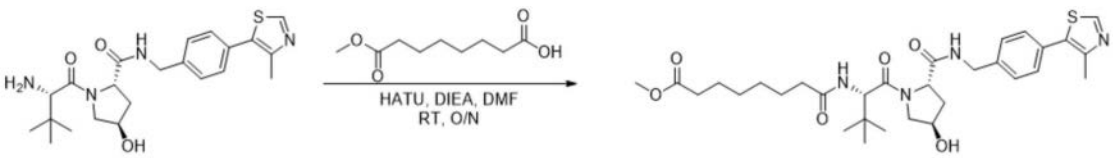
[1370]



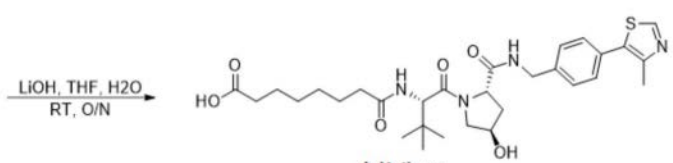
连接体 46

[1371] 按照与实施例45中描述的连接体45相同的程序合成连接体46。(1.1g,产率:经两步33%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.67(s,1H),7.56-7.55(m,1H),7.34-7.30(m,5H),4.68-4.59(m,3H),4.59-4.51(m,1H),4.25(dd,J=4.8Hz,15.2Hz,1H),4.06-4.03(m,1H),3.70-3.68(m,1H),2.46(s,3H),2.31-2.11(m,6H),1.55-1.51(m,4H),1.29-1.24(m,2H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=573.1$[M+H]^+$。

[1372] 实施例47:8-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-8-氧代辛酸(连接体47)



[1373]

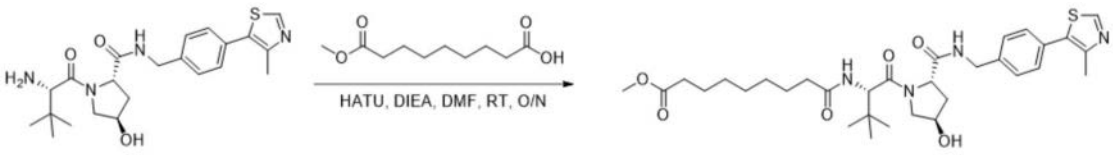


连接体 47

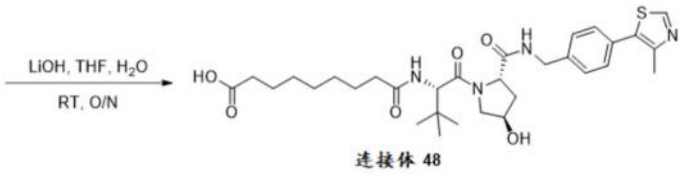
[1374] 按照与实施例45中描述的连接体45相同的程序合成连接体47。(1.08g,产率:经两步52%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.99(s,1H),8.55(t,J=2.4Hz,1H),7.83(d,J=

9.2Hz,1H),7.44-7.38(m,4H),4.55(d,J＝9.6Hz,1H),4.52-4.41(m,2H),4.36(s,1H),4.25-4.21(m,1H),3.67-3.66(m,2H),2.45(s,3H),2.30-1.91(m,6H),1.49-1.47(m,4H),1.26-1.24(m,4H),0.92(s,9H)。MS(ESI)m/z＝587.3[M+H]$^+$。

[1375] 实施例48:9-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-9-氧代壬酸(连接体48)



[1376]

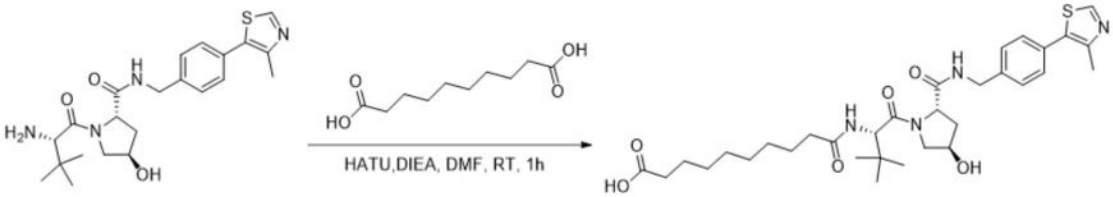


连接体 48

[1377] 按照与实施例45中描述的连接体45相同的程序合成连接体48。(1.16g,产率:经两步44%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.70(s,1H),7.55(s,1H),7.33-7.27(m,4H),7.08(d,J＝8.0Hz,1H),4.68-4.52(m,4H),4.31-4.27(m,1H),4.08-4.05(m,1H),3.69-3.67(m,1H),2.48(s,3H),2.33-2.11(m,6H),1.60-1.47(m,4H),1.29-1.20(m,6H),0.96(s,9H)。MS(ESI)m/z＝601.1[M+H]$^+$。

[1378] 实施例49:10-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-10-氧代癸酸(连接体49)

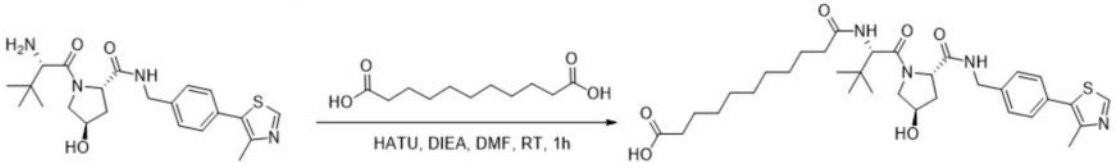
[1379]



连接体 49

[1380] 按照与实施例45中描述的连接体45相同的程序合成连接体49。(1.1g,产率:35%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.99(s,1H),8.58(t,J＝6.0Hz,1H),7.85(d,J＝9.2Hz,1H),7.43-7.37(m,4H),4.54(d,J＝9.2Hz,1H),4.47-4.41(m,2H),4.35(s,1H),4.21(dd,J＝16.0,5.6Hz,1H),3.69-3.63(m,2H),2.45(s,3H),2.29-2.09(m,4H),2.03-2.01(m,1H),1.94-1.88(m,1H),1.47(m,4H),1.24(b,8H),0.94(s,9H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6):δ172.07,171.92,169.69,151.41,147.70,139.48,131.14,129.62,128.61,127.40,68.84,58.67,56.32,56.26,41.64,37.93,35.18,34.85,28.62,26.36,25.39,15.93。MS(ESI)m/z＝615.3[M+H]$^+$。

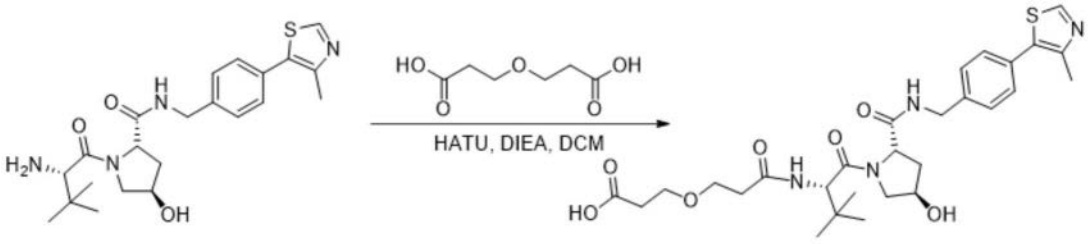
[1381] 实施例50:11-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-11-氧代十一烷酸(连接体50)

[1382] 

连接体 50

[1383] 按照与实施例45中描述的连接体45相同的程序合成连接体50。(1.1g,产率:50%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.99(s,1H),8.58(t,J=6.0Hz,1H),7.85(t,J=9.2Hz,1H),7.37-7.43(m,4H),4.56-4.19(m,5H),3.70-3.60(m,2H),2.45(s,3H),2.27-1.90(m,6H),1.49-1.45(m,4H),1.23(m,10H),0.93(s,9H)。^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6):δ174.59,172.07,171.92,169.69,151.42,147.70,139.49,131.14,129.62,128.61,127.41,68.84,58.67,56.32,56.25,41.64,37.93,35.19,34.85,33.80,28.82,28.70,28.68,28.62,28.55,26.37,25.42,24.55,15.93。MS(ESI)m/z=629.4$[M+H]^+$。

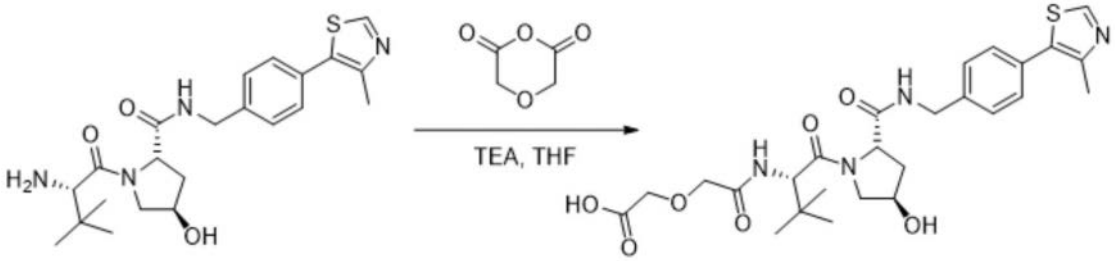
[1384] 实施例51:3-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)丙酸(连接体51)

[1385] 

连接体 51

[1386] 按照与实施例45中描述的连接体45相同的程序合成连接体51。(1.1g,产率:42%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.98(s,1H),8.55(t,J=6.0Hz,1H),7.91(d,J=9.2Hz,1H),7.43-7.37(m,4H),4.55-4.53(m,1H),4.45-4.40(m,2H),4.35(s,1H),4.24-4.19(m,1H),3.68-3.52(m,6H),2.54-2.56(m,1H),2.45-2.37(m,5H),2.34-2.30(m,1H),2.05-2.00(m,1H),1.93-1.86(m,1H),0.93(s,9H)。MS(ESI)m/z=575$[M+H]^+$。

[1387] 实施例52:2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙酸(连接体52)

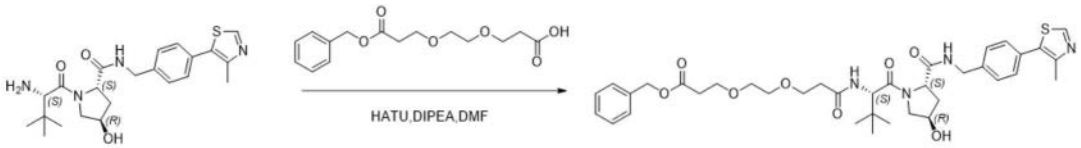
[1388] 

连接体 52

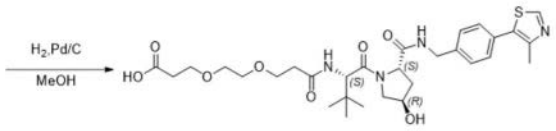
[1389] 按照与实施例43中描述的连接体43相同的程序合成连接体52。(1.2g,产率:63%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.81(br s,1H),8.98(s,1H),8.58(t,J=6.0Hz,1H),7.60(d,J=9.6Hz,1H),7.45-7.35(m,4H),5.14(br,1H),4.58-4.55(m,1H),4.46-4.36(m,

3H),4.28-4.26(m,1H),4.14(s,2H),4.04(s,2H),3.69-3.60(m,2H),2.44(s,3H),2.08-2.03(m,1H),1.93-1.87(m,1H),0.95(s,9H)。MS(ESI)m/z=547[M+H]$^+$。

[1390] 实施例53:3-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酸(连接体53)



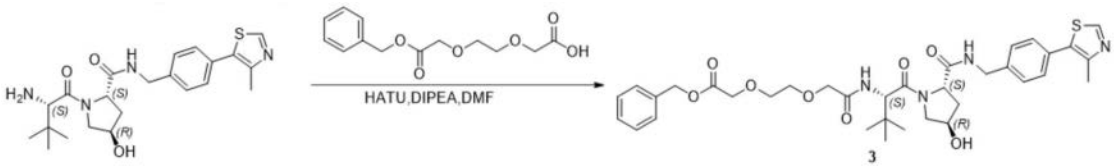
[1391]



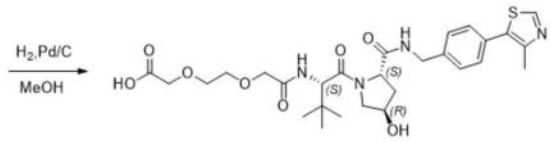
连接体 53

[1392] 按照与实施例45中描述的连接体45相同的程序合成连接体53。(1.4g,产率:经两步23%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.98(s,1H),8.56(t,J=6.0Hz,1H),7.91(d,J=9.2Hz,1H),7.43-7.37(m,4H),4.55(d,J=9.6Hz,1H),4.46-4.41(m,2H),4.35(s,1H),4.29-4.20(m,1H),3.70-3.57(m,7H),3.50-3.45(m,5H),2.57-2.55(m,1H),2.45(s,3H),2.43-2.41(m,1H),2.37-2.32(m,1H),2.09-2.01(m,1H),1.94-1.87(m,1H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=619.3[M+H]$^+$。

[1393] 实施例54:2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酸(连接体54)



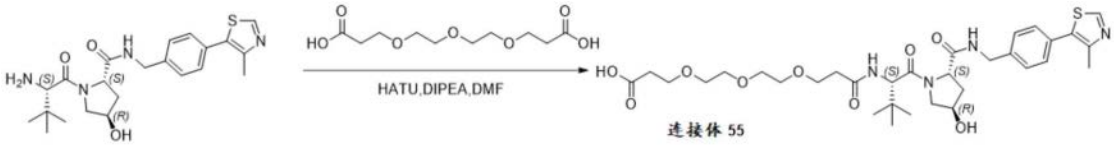
[1394]



连接体 54

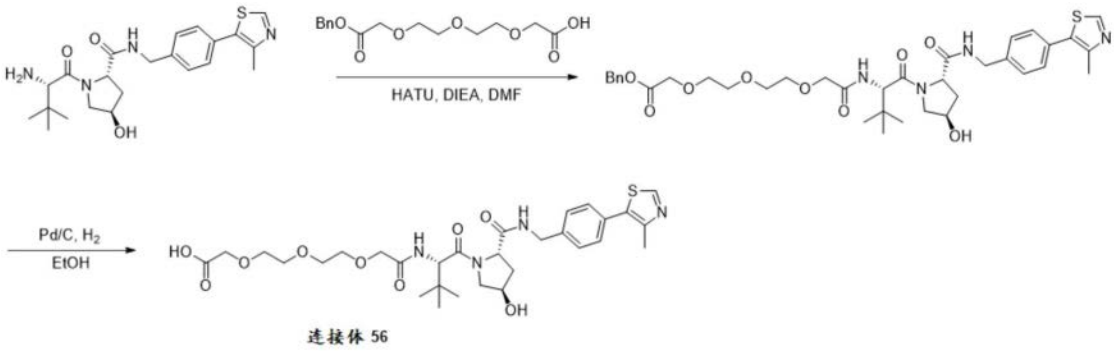
[1395] 按照与实施例53中描述的连接体53相同的程序合成连接体54。(1.13g,产率:经两步20%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.98(s,1H),8.60(t,J=6.0Hz,1H),7.49(d,J=9.2Hz,1H),7.40(s,4H),4.57(d,J=9.2Hz,1H),4.47-4.36(m,3H),4.28-4.23(m,1H),4.05-3.93(m,4H),3.69-3.61(m,6H),2.45(s,3H),2.08-2.03(m,1H),1.94-1.87(m,1H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=591.2[M+H]$^+$。

[1396] 实施例55:(S)-15-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-16,16-二甲基-13-氧代-4,7,10-三氧杂-14-氮杂hepta癸酸(连接体55)

[1397] 

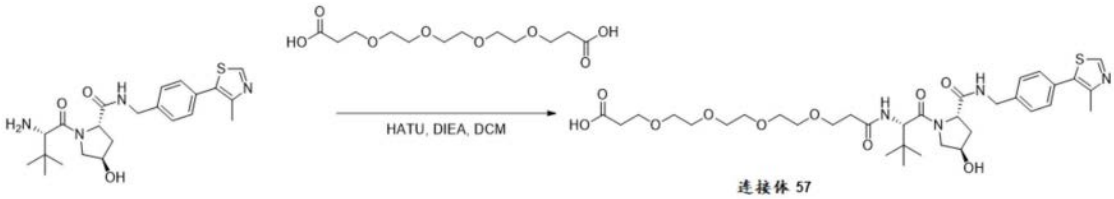
[1398] 按照与实施例45中描述的连接体45相同的程序合成连接体55。(1.7g,产率37%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.99(s,1H),8.56(t,J=6.0Hz,1H),7.91(d,J=9.6Hz,1H),7.44-7.38(m,4H),4.56(d,J=9.2Hz,1H),4.47-4.42(m,2H),4.36(s,1H),4.25-4.20(m,1H),3.70-3.55(m,6H),3.50-3.46(m,8H),2.58-2.51(m,3H),2.45-2.42(m,5H),2.40-2.33(m,1H),2.07-2.02(m,1H),1.94-1.88(m,1H),0.94(s,9H)。LCMS(ESI)m/z=661.0[M-H]$^-$。

[1399] 实施例56:(S)-13-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-14,14-二甲基-11-氧代-3,6,9-三氧杂-12-氮杂十五烷酸(连接体56)

[1400] 

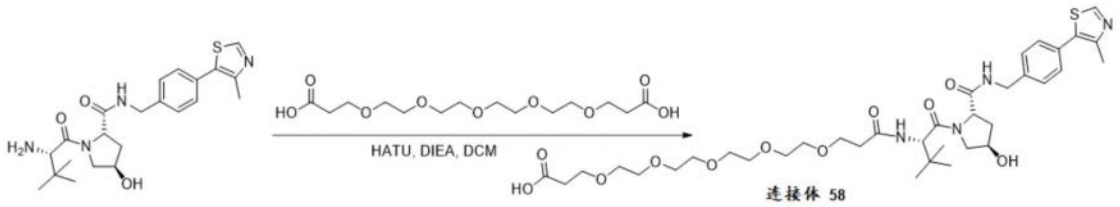
[1401] 按照与实施例45中描述的连接体45相同的程序合成连接体56。(1.21g,产率:经两步31%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.68(s,1H),7.80-7.71(m,11H),7.41-7.33(m,5H),4.71-7.65(m,1H),4.61-4.50(m,3H),4.37-4.33(m,1H),4.07-3.94(m,5H),3.77-3.58(m,10H),2.51(s,3H),2.38-2.30(m,1H),2.24-2.19(m,1H),0.98(s,9H)。LCMS(ESI)m/z=635.0[M+H]$^+$。

[1402] 实施例57:(S)-18-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-19,19-二甲基-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂-17-氮杂二十烷酸(连接体57)

[1403] 

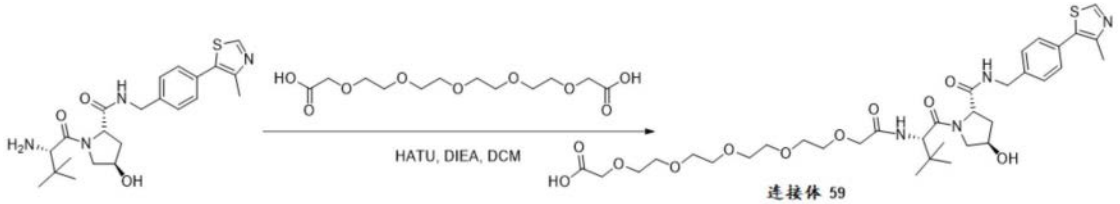
[1404] 按照与实施例45中描述的连接体45相同的程序合成连接体57。(1.6g,产率43%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.69(s,1H),7.55-7.52(m,1H),7.47-7.45(m,1H),7.36(s,4H),4.70-4.66(m,1H),4.62-4.57(m,2H),4.50(s,1H),4.34-4.29(m,1H),4.12-4.09(m,1H),3.75-3.48(m,18H),2.56-2.47(m,7H),2.40-2.33(m,1H),2.23-2.18(m,1H),0.96(s,9H)。MS(ESI)m/z=707.1[M+H]$^+$。

[1405] 实施例58:(S)-21-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-22,22-二甲基-19-氧代-4,7,10,13,16-五氧杂-20-氮杂二十三烷酸(连接体58)

[1406] 

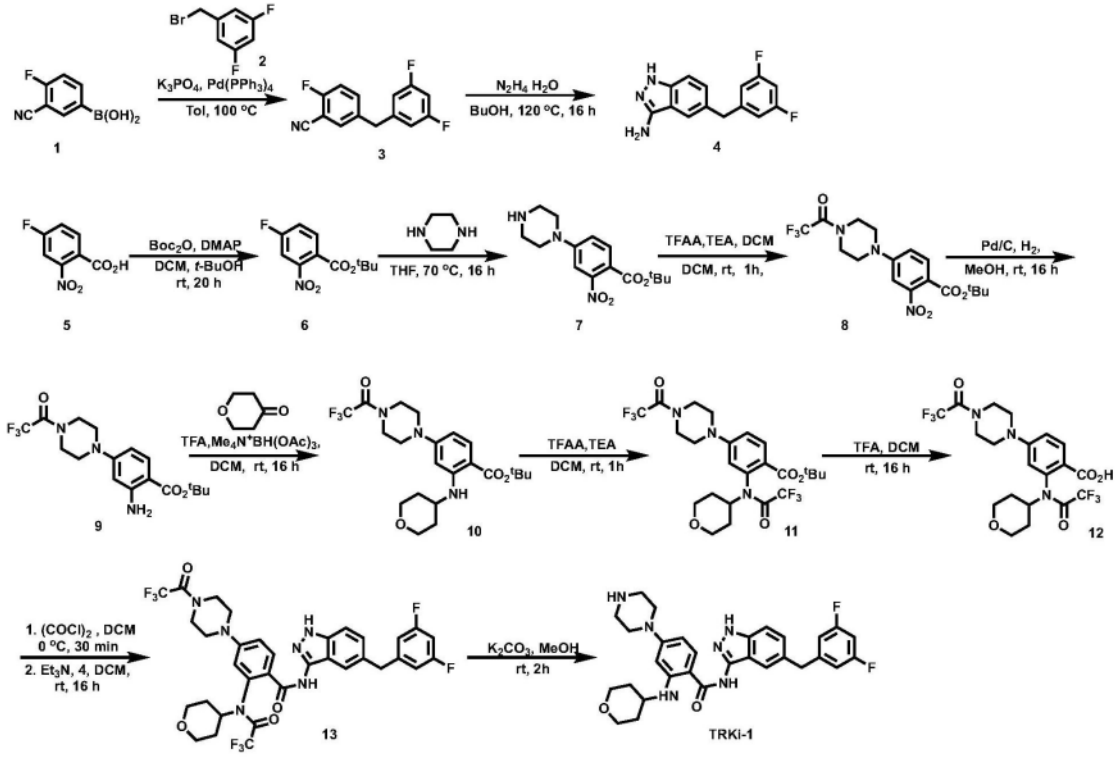
[1407] 按照与实施例45中描述的连接体45相同的程序合成连接体58。(1.2g,产率:23%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.98(s,1H),8.57(t,J=6.0Hz,1H),7.91(d,J=9.6Hz,1H),7.43-7.31(m,4H),4.56-4.53(m,1H),4.45-4.35(m,3H),4.24-4.19(m,1H),3.69-3.55(m,6H),3.49-3.47(m,16H),2.57-2.53(m,1H),2.45(s,3H),2.39-2.32(m,3H),2.06-2.01(m,1H),1.93-1.86(m,1H),0.95(s,9H)。MS(ESI)m/z=751[M+H]$^+$。

[1408] 实施例59:(S)-19-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-20,20-二甲基-17-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂-18-氮杂二十一烷酸(连接体59)

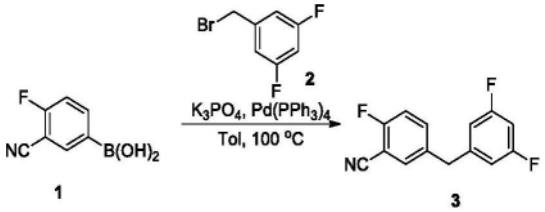
[1409] 

[1410] 按照与实施例45中描述的连接体45相同的程序合成连接体59。(1.3g,产率:39%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.98(s,1H),8.69(t,J=6.0Hz,1H),7.45(d,J=9.6Hz,1H),7.43-7.37(m,4H),4.57-4.55(m,1H),4.47-4.34(m,3H),4.27-4.22(m,1H),3.97(s,2H),3.68-3.65(m,2H),3.61-3.48(m,18H),2.45(s,3H),2.09-2.04(m,1H),1.92-1.86(m,1H),0.94(s,9H)。MS(ESI)m/z=723[M+H]$^+$。

[1411] 实施例60.TRKi-1的合成

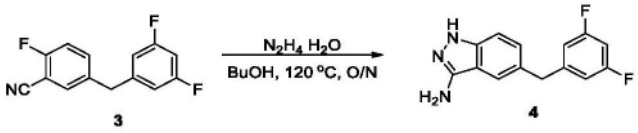
[1412] 

[1413] 步骤1

[1414] 

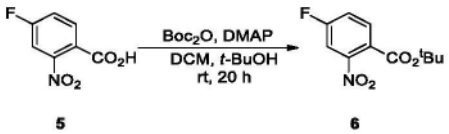
[1415] 向3-氰基-4-氟苯基硼酸(1)(3.3g,20mmol)的甲苯(30mL)溶液中加入磷酸钾(8.5g,40mmol)和四(三苯基膦)钯(462mg,0.4mmol),随后添加3,5-二氟苄基溴(2)(4.2g,10mmol)。将反应混合物在100℃下加热2小时。反应完成后,将所得黑色混合物用乙醚(200mL)稀释,用饱和氯化铵水溶液(2x50mL)和盐水(3x50mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,蒸发,并通过硅胶急骤色谱法纯化(正己烷/乙酸乙酯95:5),得到呈白色固体的5-(3,5-二氟苄基)-2-氟苄腈(3)(2.9g,产率59%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)7.90(dd,J=6.0Hz,2.0Hz,1H),7.73-7.69(m,1H),7.46(t,J=8.8Hz,1H),7.09-7.04(m,3H),4.01(s,2H)。MS(ESI)m/z=248.2$[M+H]^+$。

[1416] 步骤2

[1417] 

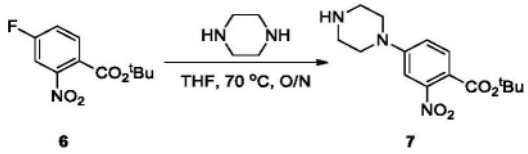
[1418] 将5-(3,5-二氟-苄基)-2-氟-苄腈(3)(2.9g,11.74mmol)和水合肼(1.76mL,35.22mmol)在正丁醇(200mL)中的混合物在120℃下加热过夜。将反应混合物用水和乙酸乙酯稀释。将有机相用盐水洗涤两次,干燥并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH=95:5),得到呈白色固体的5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-胺(4)(2.7g,产率89%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.32(s,1H),7.52(s,1H),7.18-7.11(m,2H),7.04(t,J=9.6Hz,1H),6.95-6.93(m,2H),5.26(s,2H),4.00(s,2H)。MS(ESI)m/z=260.0$[M+H]^+$。

[1419] 步骤3

[1420] 

[1421] 将4-氟-2-硝基-苯甲酸(5)(10g,54mmol)、二碳酸二叔丁酯(23.6g,108mmol)和4-二甲基氨基吡啶(1.98g,16.2mmol)在叔丁醇(100mL)和二氯甲烷(100mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物用乙酸乙酯(500mL)稀释,用1N盐酸(500mL)、水(500mL)和盐水(500mL)洗涤。有机相经硫酸钠干燥,浓缩,并通过硅胶色谱柱纯化(DCM/MeOH=20/1),得到呈黄色固体的4-氟-2-硝基苯甲酸叔丁酯(6)(10.7g,产率82%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.04(dd,J=8.4Hz,2.8Hz,1H),7.94(dd,J=8.8Hz,1.6Hz,1H),7.71(ddd,J=8.4Hz,2.4Hz,1H),1.50(s,9H)。MS(ESI)m/z=242.2$[M+H]^+$。

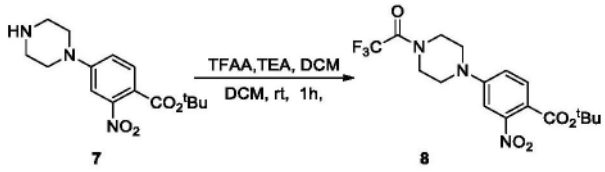
[1422] 步骤4

[1423] 

6 7

[1424] 向哌嗪(13.7g,159.75mmol)在四氢呋喃(150mL)中的溶液中加入4-氟-2-硝基苯甲酸叔丁酯(6)(7.7g,31.95mmol)。将混合物在70℃下搅拌16h,之后倒入水中并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,得到呈黄色油状物的粗制2-硝基-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(7)(9.7g,产率99%),其用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z=308.1[M+H]$^+$。

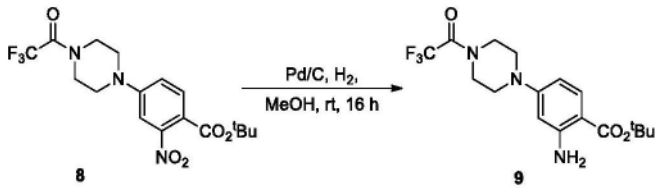
[1425] 步骤5

[1426] 

7 8

[1427] 在0℃下向2-硝基-4-哌嗪-1-基-苯甲酸叔丁酯(7)(13.5g,44.12mmol)在二氯甲烷(200mL)中的溶液中加入三乙胺(13.4g,132.35mmol)和三氟乙酸酐(18.5g,88.24mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。蒸发溶剂,得到聚合物,其通过硅胶柱急骤色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1),得到呈黄色固体的2-硝基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(8)(16.5g,产率:93%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.72(d,J=9.2Hz,1H),7.32(d,J=2.8Hz,1H),7.16(dd,J=2.8,9.2Hz,1H),3.72-3.70(m,4H),3.56-3.52(m,4H),1.45(s,9H)。MS(ESI)m/z=404.3[M+H]$^+$。

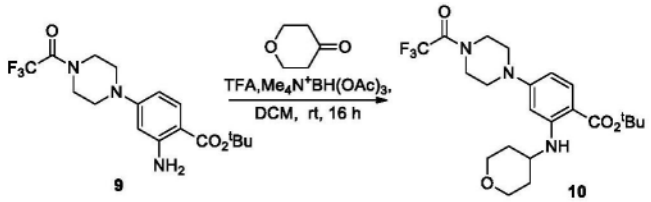
[1428] 步骤6

[1429] 

8 9

[1430] 将2-硝基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(8)(8.0g,19.85mmol)溶解于甲醇(150ml)中,之后添加Pd/C(1.0g)。将所得混合物在大气压下于氢气下搅拌16h。将溶液通过celite垫过滤,并用甲醇洗涤数次。将滤液在真空下浓缩,得到呈黄色固体的2-氨基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(9)(6.3g,产率85%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.51(d,J=9.2Hz,1H),6.47(br,2H),6.20(dd,J=2.8,9.2Hz,1H),6.13(d,J=2.8Hz,1H),3.71-3.69(m,4H),3.31-3.29(m,4H),1.50(s,9H)。MS(ESI)m/z=374.0[M+H]$^+$。

[1431] 步骤7

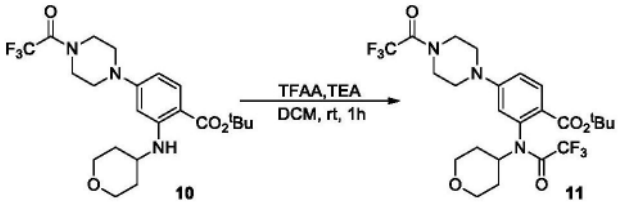
[1432] 

9 10

[1433] 向2-氨基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(6.3g,

16.89mmol)在二氯甲烷(9)(150mL)中的溶液中加入四氢-吡喃-4-酮(2.1g,21.11mmol)、三氟乙酸(3.5mL)和四甲基三乙酰氧基硼氢化铵(6.7g,25.34mmol)。将混合物在室温下搅拌16h,之后依次用0.5N盐酸、0.5N氢氧化钠和饱和碳酸氢钠溶液洗涤。有机层经硫酸钠干燥并浓缩,得到呈浅黄色固体的2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(10)(3.5g,产率50%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.72(d,J=7.6Hz,1H),7.60(d,J=9.2Hz,1H),6.20(dd,J=2.4,9.2Hz,1H),6.09(d,J=2.0Hz,1H),3.86-3.82(m,2H),3.70-3.69(m,5H),3.52-3.46(m,2H),3.39-3.38(m,4H),1.97-1.94(m,2H),1.50(s,9H),1.43-1.34(m,2H)。MS(ESI)m/z=458.1[M+H]$^+$。

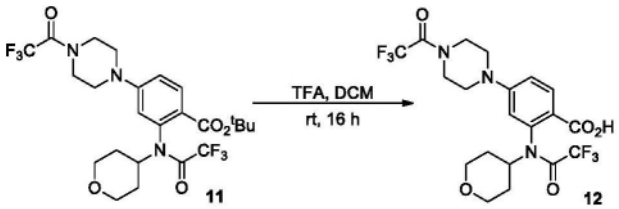
[1434] 步骤8

[1435] 

[1436] 将2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(10)(3.8g,8.32mmol)溶解于二氯甲烷(100ml)中并冷却至0℃。向所得溶液中加入三乙胺(1.3g,12.47mmol),随后缓慢加入三氟乙酸酐(2.3g,10.81mmol)。搅拌1h后,将反应用水猝灭并用DCM稀释。将有机层用碳酸氢钠饱和水溶液和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥,浓缩,并通过硅胶色谱柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/1),得到呈黄色固体的2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(11)(4.2g,产率91%)。

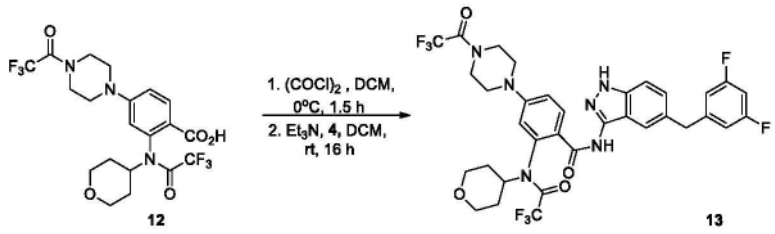
[1437] ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.85(d,J=8.8Hz,1H),7.08(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),6.85(d,J=2.4Hz,1H),4.52-4.44(m,1H),3.89-3.77(m,2H),3.75-3.72(m,4H),3.55-3.49(m,4H),345-3.32(m,2H),1.99-1.97(m,1H),1.65-1.53(m,1H),1.48-1.45(m,1H),1.45(s,9H),1.08-0.96(m,1H)。MS(ESI)m/z=554.1[M+H]$^+$。

[1438] 步骤9

[1439] 

[1440] 在0℃下向2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(11)(4.2g,7.59mmol)在DCM(50ml)中的溶液中加入TFA(50mL)。将反应在室温下搅拌16h后,在真空下除去溶剂。将残余物用乙醚洗涤,得到呈白色固体的2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸(12)(3.5g,产率93%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.70(s,1H),7.90(d,J=8.8Hz,1H),7.06(dd,J=2.8,9.2Hz,1H),6.86(d,J=2.0Hz,1H),4.51-4.43(m,1H),3.88-3.79(m,2H),3.75-3.72(m,4H),3.55-3.41(m,6H),1.97-1.94(m,1H),1.64-1.49(m,2H),1.12-1.02(m,1H)。MS(ESI)m/z=498.0[M+H]$^+$。

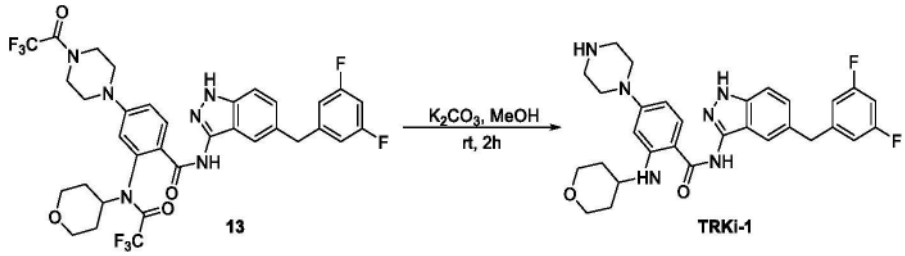
[1441] 步骤10

[1442] 

12 13

[1443] 在0℃下向2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸(12)(3.5g,7.04mmol)在无水二氯甲烷(150mL)中的悬浮液中加入催化量的N,N-二甲基甲酰胺、草酰氯(2.7g,21.13mmol)。将混合物搅拌约1.5h,之后浓缩。将残余物与无水二氯甲烷共沸两次。将酰基氯溶解于无水二氯甲烷(50mL)中。在-20℃下将所得悬浮液缓慢加入到5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吲唑-3-基胺(1.86g,7.04mol)和三乙胺(2.2g,21.13mmol)在无水四氢呋喃(100mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌16h,之后浓缩。所得残余物通过硅胶色谱柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1),得到呈黄色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(13)(4.0g,产率77%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.70(s,1H),10.58(s,1H),7.86(d,J=8.4Hz,1H),7.43-7.41(m,2H),7.27(d,J=9.2Hz,1H),7.18-7.11(m,1H),7.04-6.99(m,1H),6.95-6.93(m,3H),4.47-4.41(m,1H),4.01(s,2H),3.80-3.72(m,4H),3.22-3.17(m,4H),3.51-3.47(m,4H),1.93-1.90(m,1H),1.67-1.64(m,1H),1.60-1.50(m,1H),1.37-1.26(m,1H)。MS(ESI)m/z=739.0[M+H]$^+$。

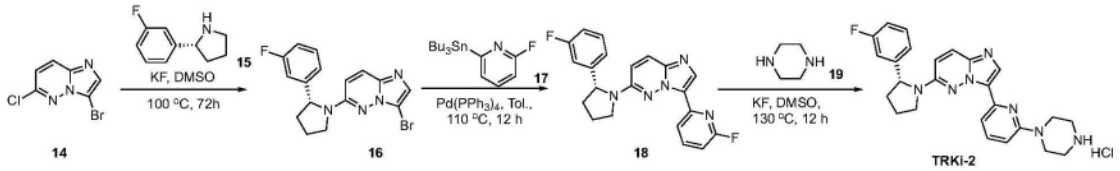
[1444] 步骤11

[1445] 

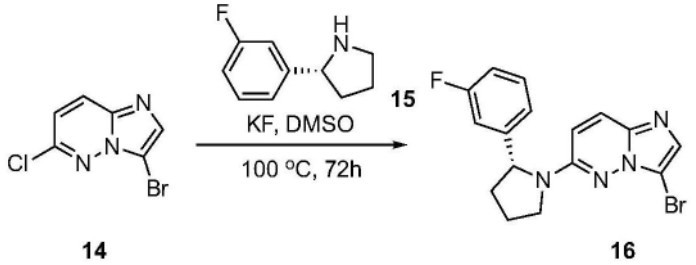
13 TRKi-1

[1446] 向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(13)(4.0g,5.42mmol)在甲醇(100mL)中的溶液中加入碳酸钾(3.7g,27.1mmol)。将混合物在室温下搅拌2h,之后过滤。蒸发滤液,并将残余物通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH=10:1),得到呈蓝色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TRKi-1)(1.9g,产率:64%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.68(s,1H),10.12(s,1H),8.31(d,J=6.8Hz,1H),7.81(d,J=8.4Hz,1H),7.50(s,1H),7.41(d,J=8.4Hz,1H),7.26(d,J=8.4Hz,1H),7.03-6.98(m,3H),6.23(d,J=8.4Hz,1H),6.13(s,1H),4.04(s,2H),3.83-3.80(m,2H),3.68-3.62(m,1H),3.52-3.47(m,2H),3.22-3.17(m,4H),2.87-2.80(m,4H),1.95-1.92(m,2H),1.36-1.34(m,2H)。MS(ESI)m/z=547.2[M+H]$^+$。

[1447] 实施例61.TRKi-2的合成

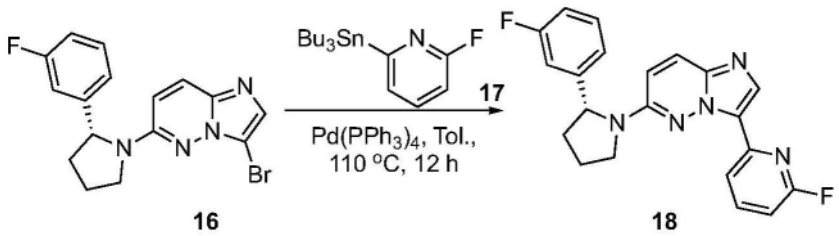
[1448] 

[1449] 步骤1

[1450] 

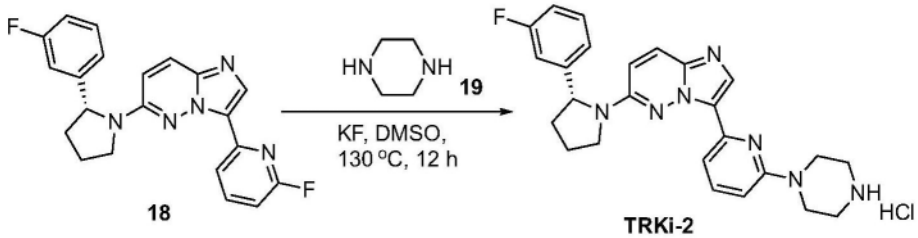
[1451] 向3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(14)(4.6g,20.0mmol)在二甲基亚砜(40mL)中的溶液中加入氟化钾(20g,362mmol)和(R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷(15)(3g,18.2mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌12h。将混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤。浓缩有机层,并将残余物通过柱色谱法纯化(乙酸乙酯),得到呈黄色固体的(R)-3-溴-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(16)(1.8g,产率28%)。MS(ESI)m/z=360.9[M+H]$^+$。

[1452] 步骤2

[1453] 

[1454] 向(R)-3-溴-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(16)(2.17g,6.03mmol)在甲苯(50mL)中的溶液中加入2-氟-6-(三丁基锡烷基)吡啶(17)(3.5g,9.04mmol)和四(三苯基膦)钯(566mg,0.49mmol)。将所得混合物在氮气氛下于110℃搅拌12h,之后倒入乙酸乙酯和饱和氟化钾中。在室温下搅拌2h后,将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层浓缩并通过柱色谱法纯化(己烷:乙酸乙酯=1:1至100%乙酸乙酯),得到呈黄色油状物的(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(18)(2.2g,产率97%)。MS(ESI)m/z=378.0[M+H]$^+$。

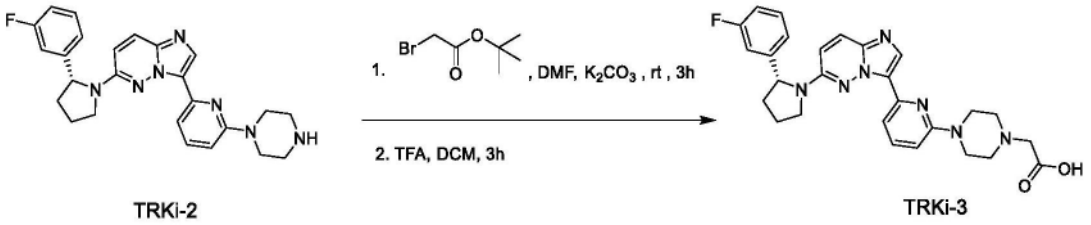
[1455] 步骤3

[1456] 

[1457] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(18,1.4g,3.7mmol)在二甲基亚砜(40mL)中的溶液中加入哌嗪(6.4g,74mmol),随后加入氟化钾(8.6g,148mmol)。将所得混合物在130℃下搅拌12h,之后倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水洗涤,浓缩,并通过柱色谱法纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1至5:1),得到

呈黄色油状物的所需产物,将其溶解于盐酸/乙酸乙酯(4M)中,并搅拌1h,浓缩,得到呈黄色固体的(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐(TRKi-2)(1.168g,产率66%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.62(s,2H),8.63(s,1H),8.21(s,1H),7.62-7.19(m,6H),7.06-7.01(m,2H),5.26-5.25(m,1H),4.07-4.02(m,1H),3.86-3.85(m,4H),3.74-3.72(m,1H),3.16-3.15(m,4H),2.08-2.07(m,2H),1.92-1.91(m,2H)。MS(ESI)m/z=444.2[M+H]$^+$。

[1458] 实施例62.TRKi-3的合成

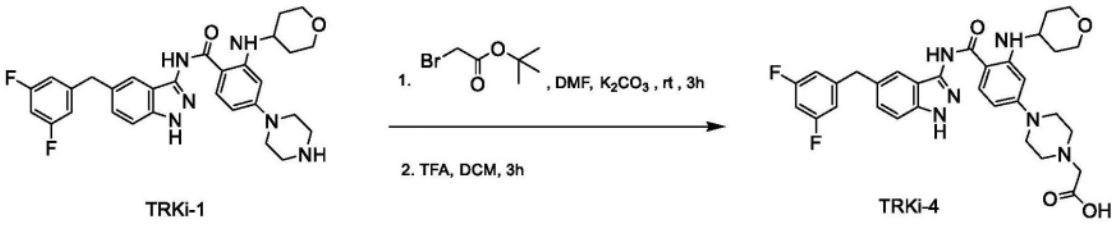
[1459] 

TRKi-2 TRKi-3

[1460] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(TRKi-2)(1g,2.25mmol)在DMF(40ml)中的溶液中加入K_2CO_3(621mg,4.50mmol)和2-溴乙酸叔丁酯(510mg,2.60mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。待胺完全耗尽后,,将反应倒入水(300mL)中并用乙酸乙酯(3X50mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(100mL)洗涤并经硫酸钠干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.05g,产率:84%)。MS(ESI)m/z:558.7[M+H]$^+$。

[1461] 向(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1g,1.79mmol)在二氯甲烷(20ml)中的溶液中加入三氟乙酸(20mL)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。待起始材料完全耗尽后,将反应减压蒸发。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(TRKi-3)(860mg,产率:两步79%)。MS(ESI)m/z:502.6[M+H]$^+$。

[1462] 实施例63.TRKi-4的合成

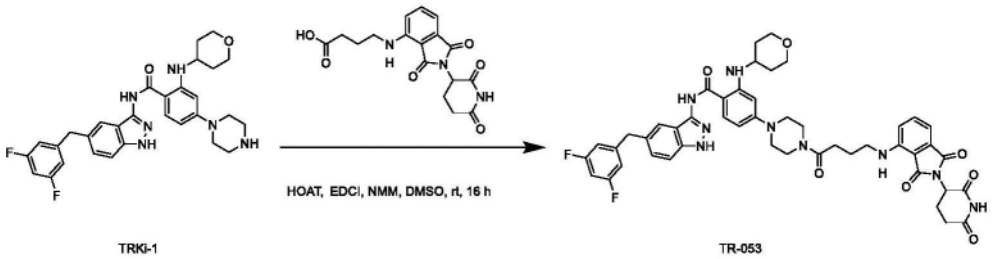
[1463] 

TRKi-1 TRKi-4

[1464] 向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TRKi-1)(1.0g,1.83mmol)在DMF(40ml)中的溶液中加入K_2CO_3(505mg,3.66mmol)和2-溴乙酸叔丁酯(357mg,1.83mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。待胺完全耗尽后,将反应倒入水(300mL)中并用乙酸乙酯(3X50mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(100mL)洗涤并经硫酸钠干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.03g,产率:85%)。MS(ESI)m/z:661.3[M+H]$^+$。

[1465] 向2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1g,1.51mmol)在二氯甲烷(20ml)中的溶液中加入三氟乙酸(20mL)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。待起始材料完全耗尽后,将反应减压蒸发。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸(TRKi-4)(790mg,产率73%)。MS(ESI)m/z:605.3[M+H]$^+$。

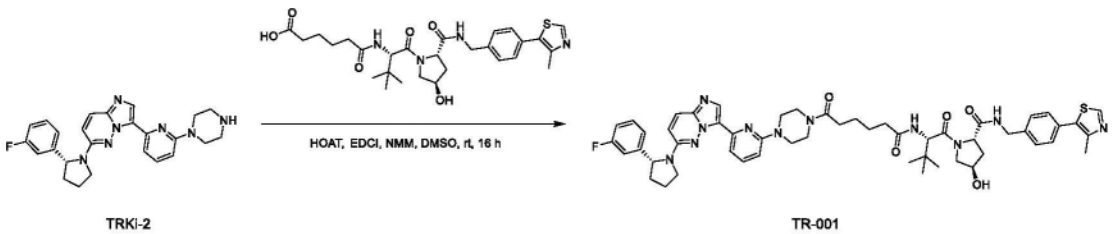
[1466] 实施例64:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-053)

[1467] 

TRKi-1 TR-053

[1468] 向4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酸(657mg,1.83mmol)在DMSO(30mL)中的溶液中依次加入NMM(926mg,9.15mmol)、HOAT(373mg,2.74mmol)、EDCI(526mg,2.74mmol)和N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TRKi-1)(1g,1.83mmol)。将所得溶液在室温下搅拌16小时,之后将反应倒入水(200mL)中,并用乙酸乙酯(3X50mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(100mL)洗涤,并经硫酸钠干燥。过滤后,将滤液减压浓缩。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-053)(1.2g,产率74%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 11.09(s,1H),10.28(s,1H),7.89(d,J=9.0Hz,1H),7.59(dd,J=8.4,7.2Hz,1H),7.52(s,1H),7.42(d,J=8.6Hz,1H),7.26(d,J=9.9Hz,1H),7.19(d,J=8.6Hz,1H),7.08-6.94(m,4H),6.47-6.28(m,2H),5.06(dd,J=12.9,5.3Hz,1H),4.04(s,2H),3.84(s,2H),3.63(s,5H),3.57(s,1H),3.46(t,J=10.5Hz,3H),3.40-3.24(m,6H),3.17(s,1H),2.87(d,J=12.0Hz,1H),2.57(dd,J=19.7,10.5Hz,1H),2.47(d,J=6.8Hz,2H),2.08-1.76(m,5H),1.48-1.34(m,2H),1.23(s,1H)。MS(ESI)m/z:888.6[M+H]$^+$。

[1469] 实施例65:(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-001)

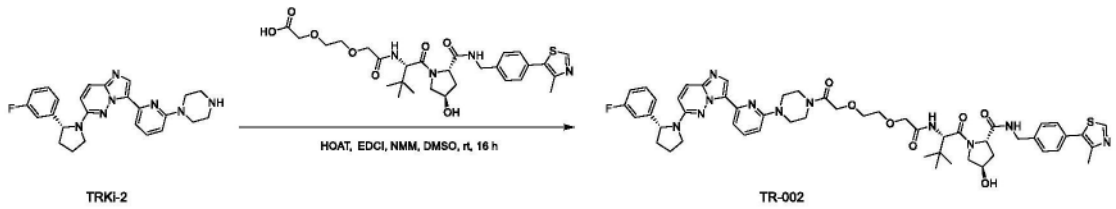
[1470] 

TRKi-2 TR-001

[1471] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-001(12mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:984.7

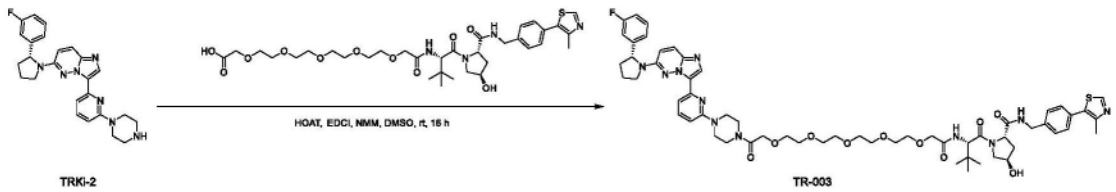
[M+H]$^+$。

[1472] 实施例66:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-002)

[1473] 

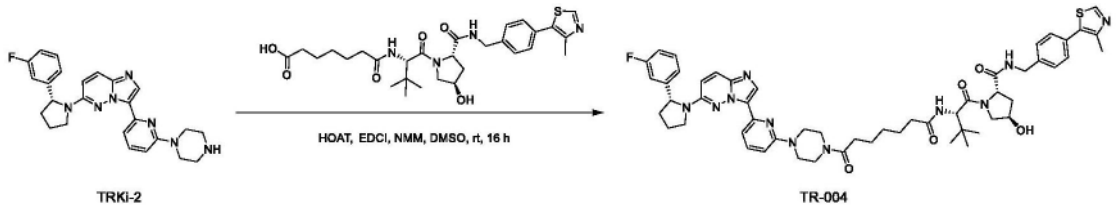
[1474] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-002(11mg,产率69%)。MS(ESI)m/z:1016.6 [M+H]$^+$。

[1475] 实施例67:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-20-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4,20-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-003)

[1476] 

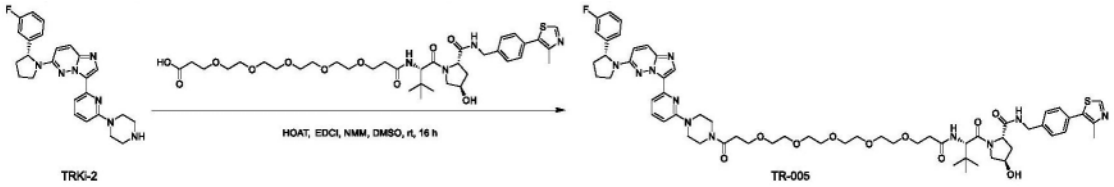
[1477] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-003(14mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:1148.8 [M+H]$^+$。

[1478] 实施例68:(2S,4R)-1-((S)-2-(7-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-004)

[1479] 

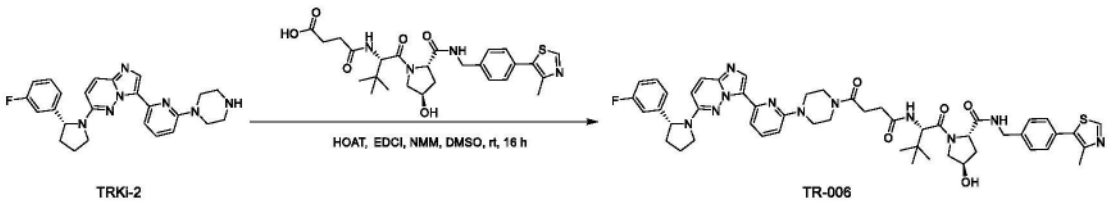
[1480] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-004(11mg,产率70%)。MS(ESI)m/z:997.8 [M+H]$^+$。

[1481] 实施例69:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4,22-二氧代-7,10,13,16,19-五氧杂-3-氮杂二十二烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-005)

[1482] 

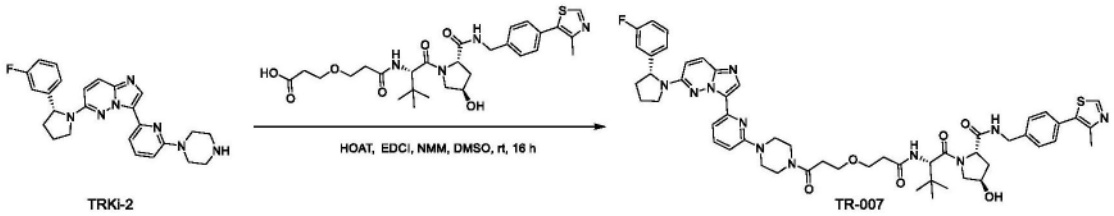
[1483] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-005(13mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:1176.6[M+H]$^+$。

[1484] 实施例70:(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-006)

[1485] 

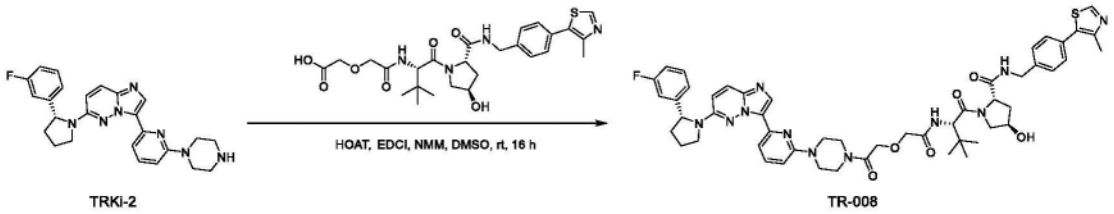
[1486] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-006(9mg,产率63%)。MS(ESI)m/z:956.4[M+H]$^+$。

[1487] 实施例71:(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-007)

[1488] 

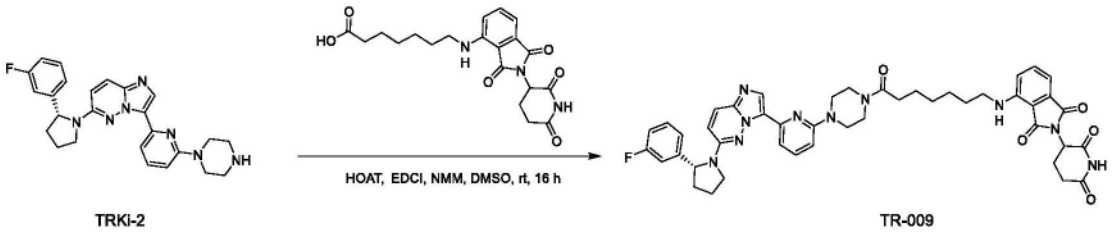
[1489] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-007(12mg,产率73%)。MS(ESI)m/z:1000.5[M+H]$^+$。

[1490] 实施例72:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-008)

[1491] 

[1492] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-008(11mg,产率75%)。MS(ESI)m/z:972.4[M+H]$^+$。

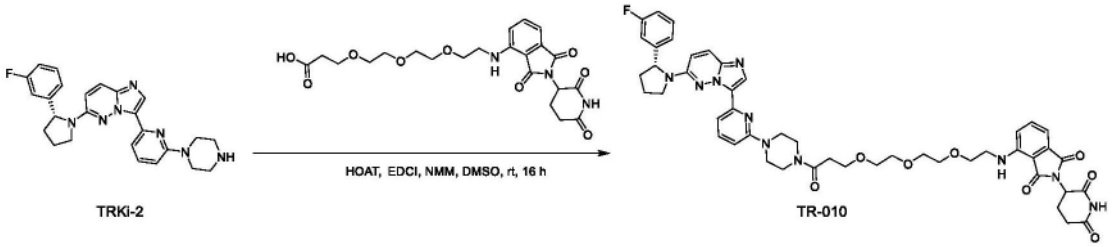
[1493] 实施例73:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((7-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-009)

[1494] 

TRKi-2 TR-009

[1495] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-009(13mg,产率79%)。MS(ESI)m/z:827.4 $[M+H]^+$。

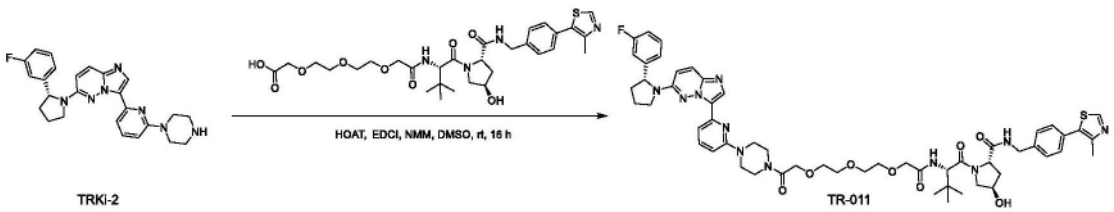
[1496] 实施例74:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-010)

[1497] 

TRKi-2 TR-010

[1498] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-010(11mg,产率73%)。MS(ESI)m/z:903.4 $[M+H]^+$。

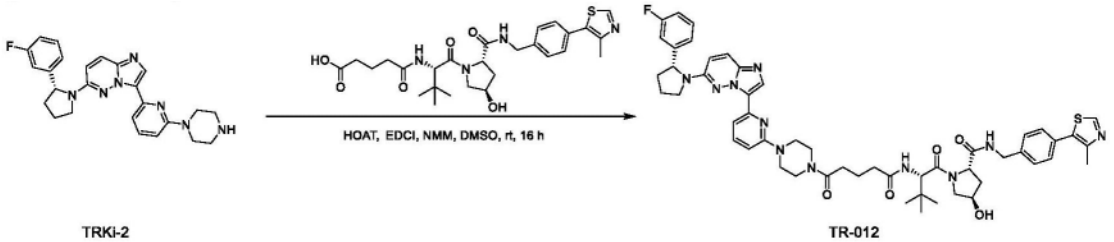
[1499] 实施例75:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-14-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4,14-二氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-011)

[1500] 

TRKi-2 TR-011

[1501] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-011(15mg,产率81%)。MS(ESI)m/z:1060.5 $[M+H]^+$。

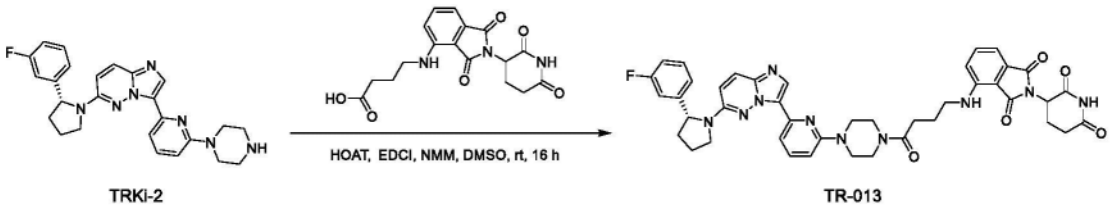
[1502] 实施例76:(2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-012)

[1503] 

TRKi-2 TR-012

[1504] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-012(11mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:970.4 $[M+H]^+$。

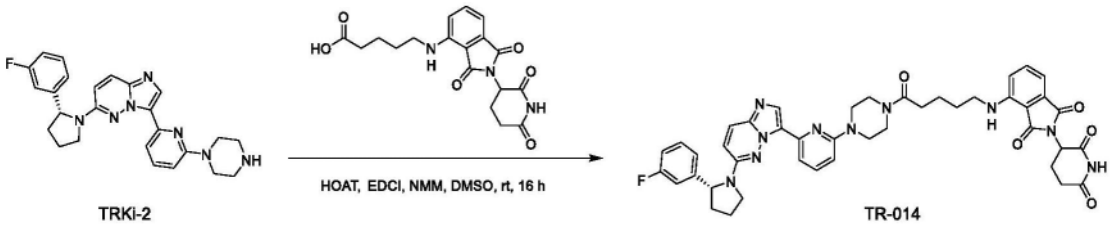
[1505] 实施例77:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-013)

[1506] 

TRKi-2 TR-013

[1507] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-013(8mg,产率69%)。MS(ESI)m/z:785.3[M+H]$^+$。

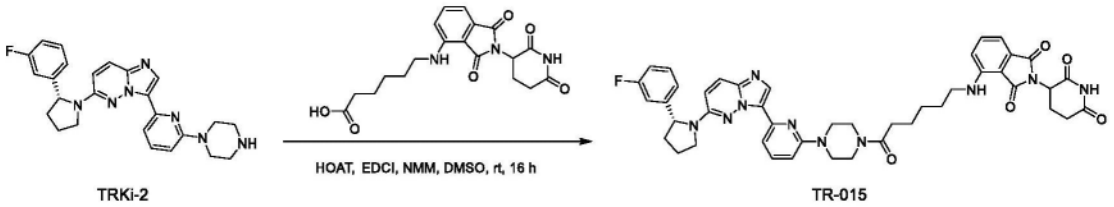
[1508] 实施例78:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-014)

[1509] 

TRKi-2 TR-014

[1510] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-014(11mg,产率73%)。MS(ESI)m/z:799.3[M+H]$^+$。

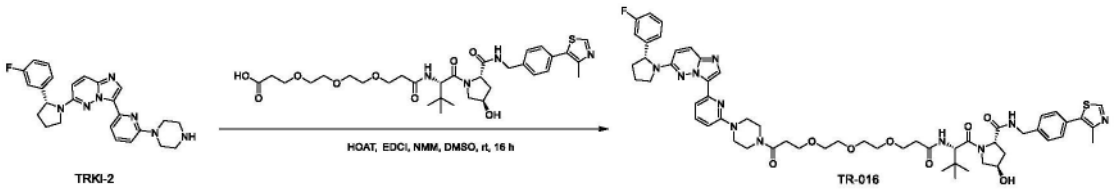
[1511] 实施例79:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((6-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-015)

[1512] 

TRKi-2 TR-015

[1513] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-015(11mg,产率74%)。MS(ESI)m/z:813.4[M+H]$^+$。

[1514] 实施例80:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-16-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4,16-二氧代-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-016)

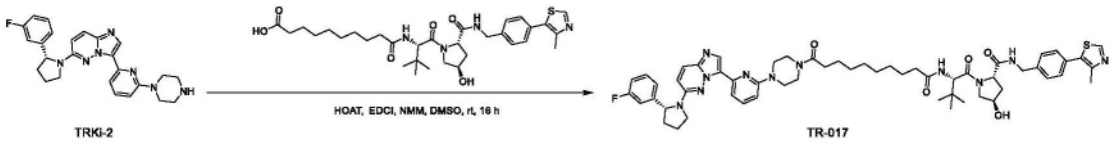
[1515] 

TRKi-2 TR-016

[1516] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-016(13mg,产率73%)。MS(ESI)m/z:1088.5

$[M+H]^+$。

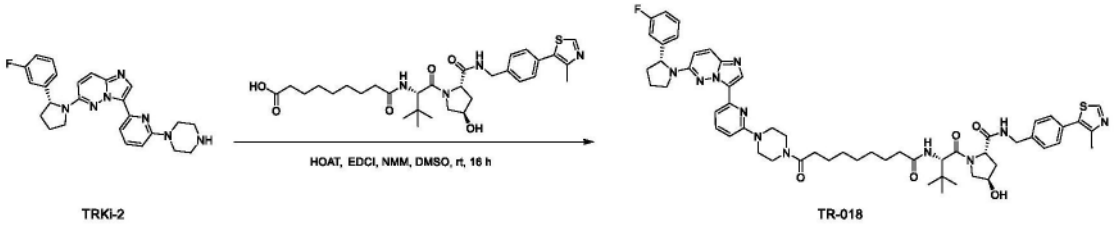
[1517] 实施例81:(2S,4R)-1-((S)-2-(10-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-10-氧代癸酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-017)

[1518] 

TRKi-2 TR-017

[1519] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-017(11mg,产率70%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),8.21(s,1H),7.97(d,J=9.9Hz,1H),7.54(dd,J=20.1,12.4Hz,2H),7.39(dd,J=14.1,7.9Hz,1H),7.26-7.08(m,2H),7.02(dt,J=15.3,7.8Hz,2H),6.76(d,J=8.6Hz,1H),6.58(s,1H),5.19(d,J=5.9Hz,1H),5.03(dd,J=12.8,5.2Hz,1H),4.01(d,J=5.0Hz,1H),3.76-3.66(m,2H),3.65-3.50(m,8H),3.45(s,3H),2.94-2.79(m,1H),2.77(d,J=4.9Hz,1H),2.64(t,J=6.4Hz,1H),2.56(d,J=7.2Hz,1H),2.53(s,1H),2.47-2.43(m,1H),2.33(s,1H),2.02(dd,J=15.7,8.4Hz,3H),1.90(s,1H),1.27(d,J=25.3Hz,3H),0.84(d,J=6.8Hz,1H)。MS(ESI)m/z:1040.5$[M+H]^+$。

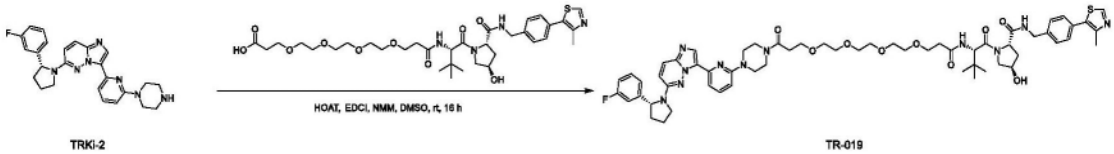
[1520] 实施例82:(2S,4R)-1-((S)-2-(9-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-9-氧代壬酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-018)

[1521] 

TRKi-2 TR-018

[1522] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-018(9mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:1026.5$[M+H]^+$。

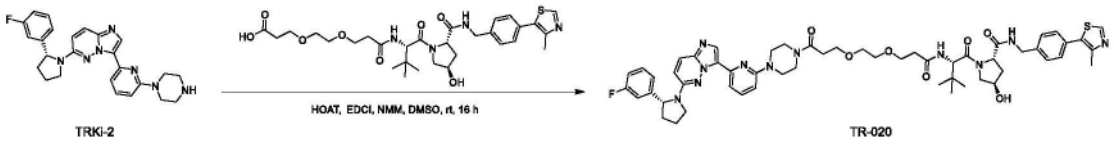
[1523] 实施例83:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-19-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4,19-二氧代-7,10,13,16-四氧杂-3-氮杂十九烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-019)

[1524] 

TRKi-2 TR-019

[1525] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-019(12mg,产率78%)。MS(ESI)m/z:1132.5$[M+H]^+$。

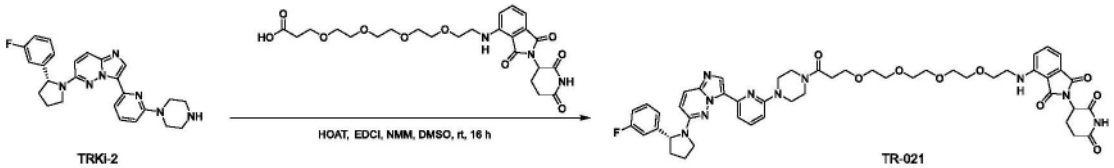
[1526] 实施例84:(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-020)

[1527] 

TRKi-2 TR-020

[1528] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-020(10mg,产率71%)。MS(ESI)m/z:1044.5[M+H]$^+$。

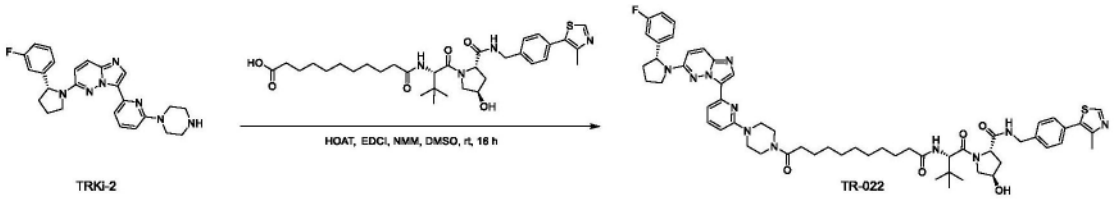
[1529] 实施例85:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((15-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-021)

[1530] 

TRKi-2 TR-021

[1531] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-021(12mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:947.4[M+H]$^+$。

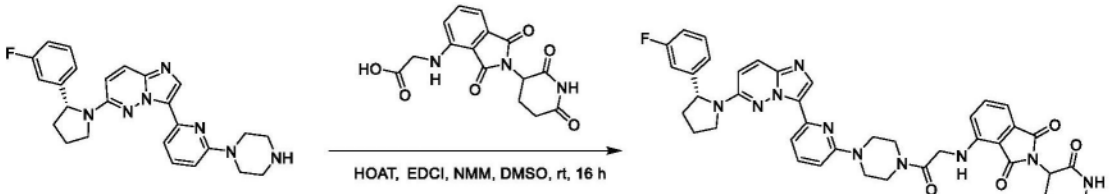
[1532] 实施例86:(2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一碳酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-022)

[1533] 

TRKi-2 TR-022

[1534] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-022(13mg,产率78%)。MS(ESI)m/z:1054.5[M+H]$^+$。

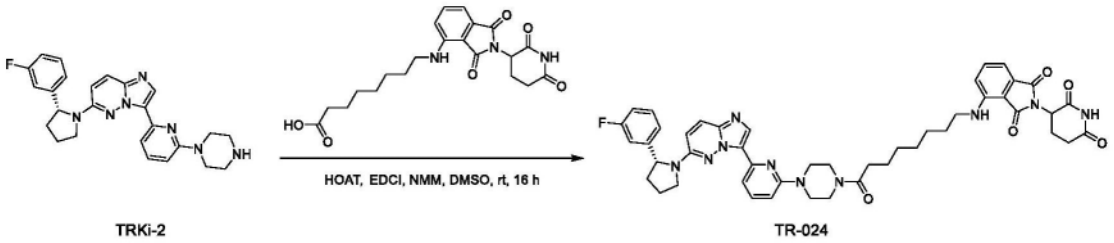
[1535] 实施例87:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-023)

[1536] 

TRKi-2 TR-023

[1537] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-023(11mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:757.3[M+H]$^+$。

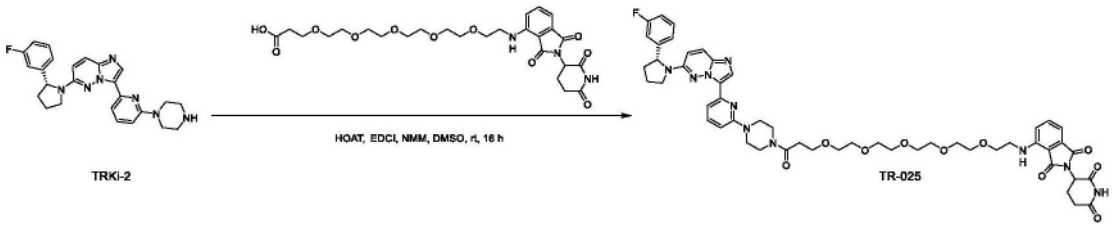
[1538] 实施例88:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((8-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-024)

[1539] 

TRKi-2 TR-024

[1540] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-024(13mg,产率75%)。MS(ESI)m/z:841.4 $[M+H]^+$。

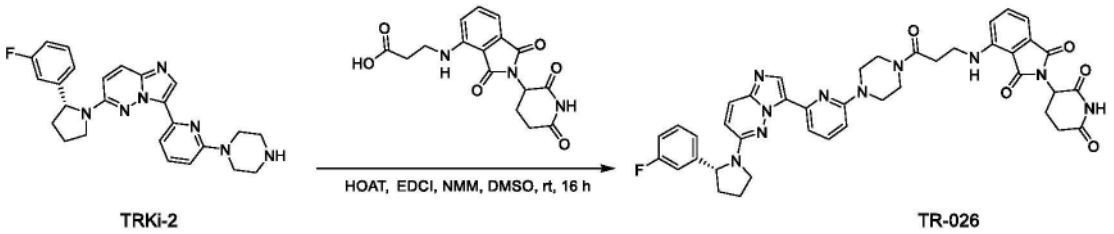
[1541] 实施例89:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((18-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-025)

[1542] 

TRKi-2 TR-025

[1543] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-025(14mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:991.4 $[M+H]^+$。

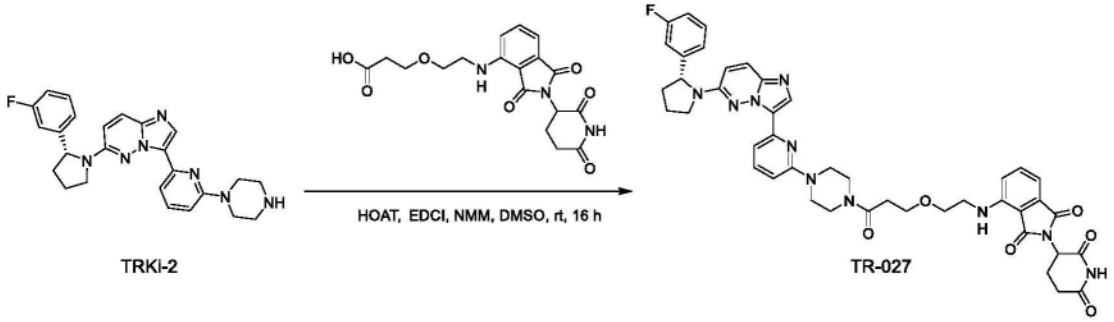
[1544] 实施例90:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-026)

[1545] 

TRKi-2 TR-026

[1546] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-026(12mg,产率71%)。MS(ESI)m/z:771.3 $[M+H]^+$。

[1547] 实施例91:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-027)

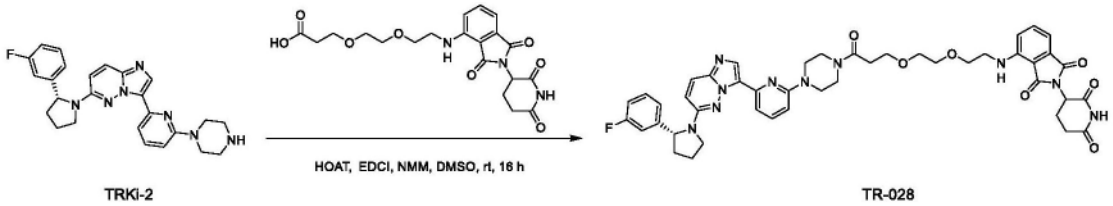
[1548] 

TRKi-2 TR-027

[1549] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-027(14mg,产率77%)。MS(ESI)m/z:815.3

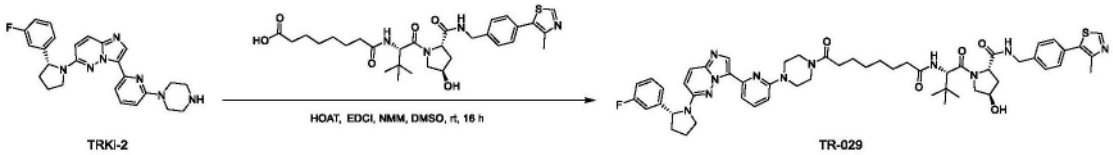
$[M+H]^+$。

[1550] 实施例92:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(CPD-028)

[1551] 

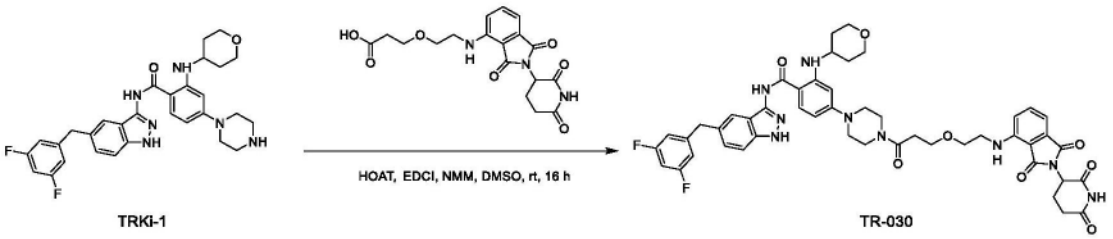
[1552] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-028(11mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:859.4 $[M+H]^+$。

[1553] 实施例93:(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-029)

[1554] 

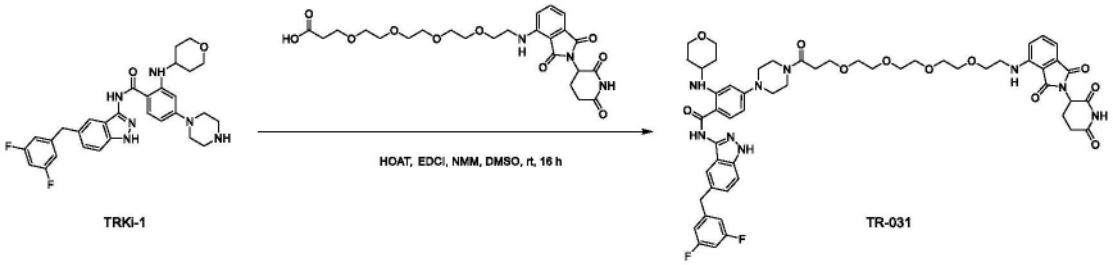
[1555] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-029(14mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:1012.5 $[M+H]^+$。

[1556] 实施例94:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-030)

[1557] 

[1558] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-030(10mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:918.4 $[M+H]^+$。

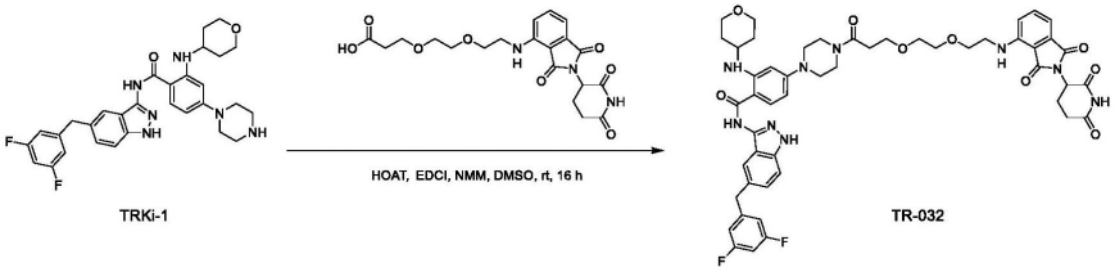
[1559] 实施例95:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-031)

[1560] 

[1561] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-031(13mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:1050.4

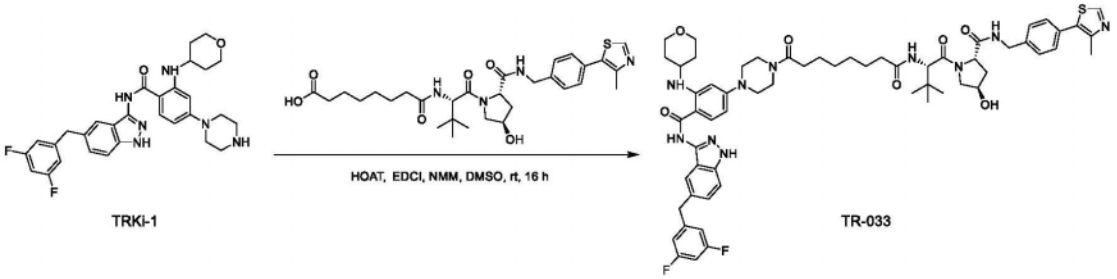
$[M+H]^+$。

[1562] 实施例96:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-032)

[1563] 

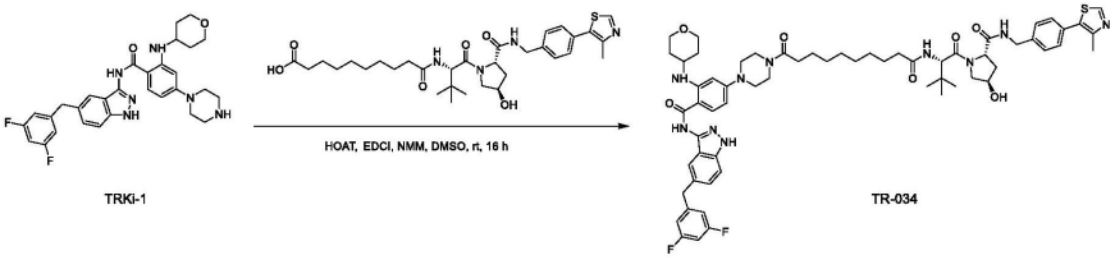
[1564] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-032(10mg,产率71%)。MS(ESI)m/z:962.4 $[M+H]^+$。

[1565] 实施例97:(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-033)

[1566] 

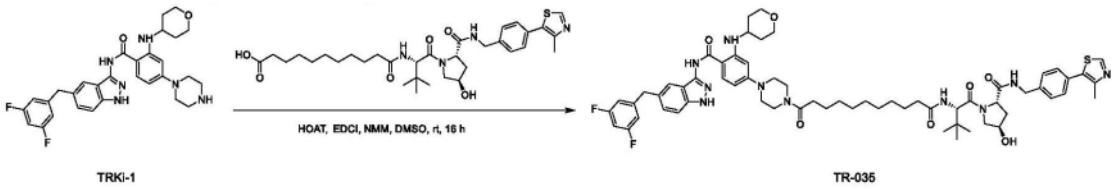
[1567] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-033(13mg,产率73%)。MS(ESI)m/z:1115.5 $[M+H]^+$。

[1568] 实施例98:(2S,4R)-1-((S)-2-(10-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-10-氧代癸酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-034)

[1569] 

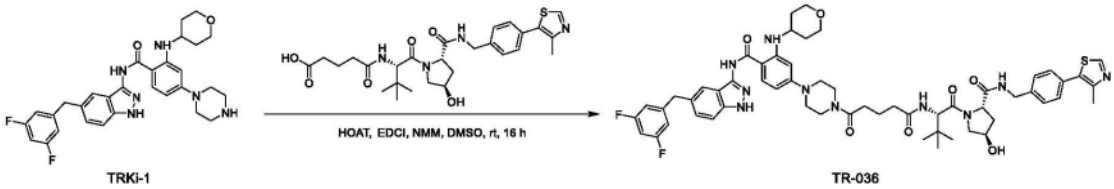
[1570] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-034(12mg,产率71%)。MS(ESI)m/z:1143.6 $[M+H]^+$。

[1571] 实施例99:(2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一碳酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-035)

[1572] 

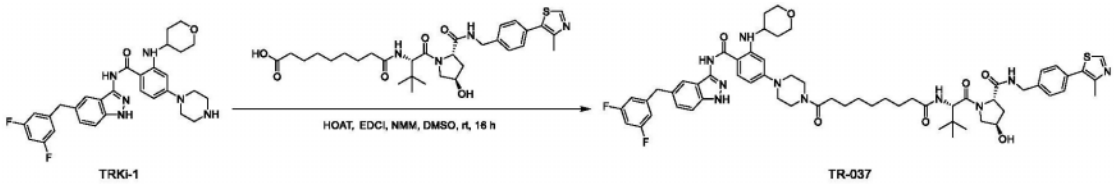
[1573] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-035(13mg,产率75%)。MS(ESI)m/z:1157.6 $[M+H]^+$。

[1574] 实施例100:(2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-036)

[1575] 

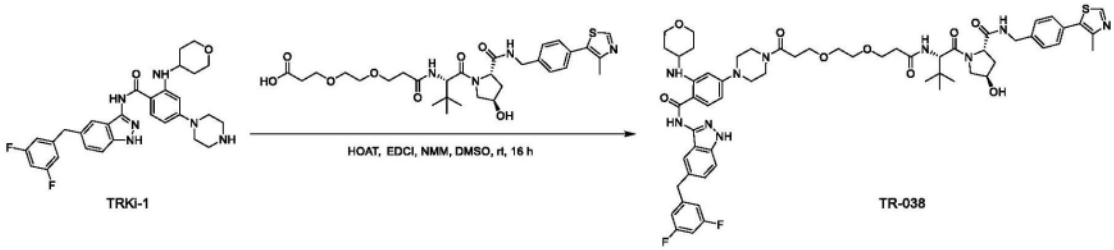
[1576] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-036(10mg,产率71%)。MS(ESI)m/z:1073.5 $[M+H]^+$。

[1577] 实施例101:(2S,4R)-1-((S)-2-(9-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-9-氧代壬酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-037)

[1578] 

[1579] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-037(13mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:1129.5 $[M+H]^+$。

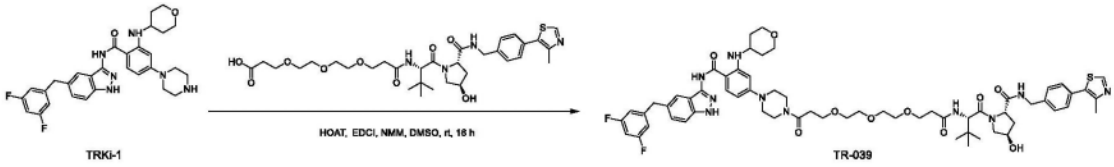
[1580] 实施例102:(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(3-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-038)

[1581] 

[1582] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-038(10mg,产率72%)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),9.65(s,1H),8.06(d,J=99.8Hz,1H),7.87-7.50(m,1H),7.42-7.18(m,1H),7.18(s,1H),7.24-7.01(m,3H),6.87(dd,J=73.2,17.7Hz,1H),6.96-6.71(m,1H),6.96-6.61(m,1H),6.52(s,1H),5.32(s,1H),5.11(dd,J=53.0,7.1Hz,1H),4.00(s,1H),3.68-3.57(m,10H),3.30(m,4H),2.86-2.77(m,4H),2.58(d,J=16.2Hz,1H),2.35(s,

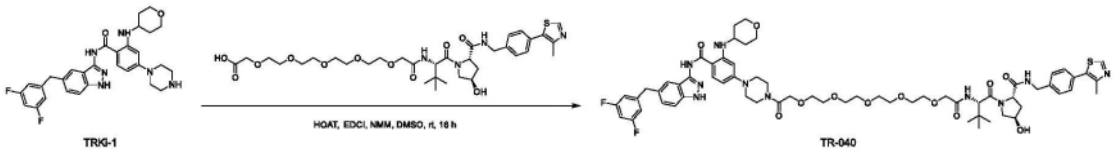
1H),1.97(d,J＝59.9Hz,2H),1.54(d,J＝22.7Hz,4H),1.28(d,J＝37.7Hz,6H),0.91(s,1H),0.85(s,1H)。MS(ESI)m/z:1147.5[M+H]$^+$。

[1583] 实施例103:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-16-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-4,16-二氧代-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-039)

[1584] 

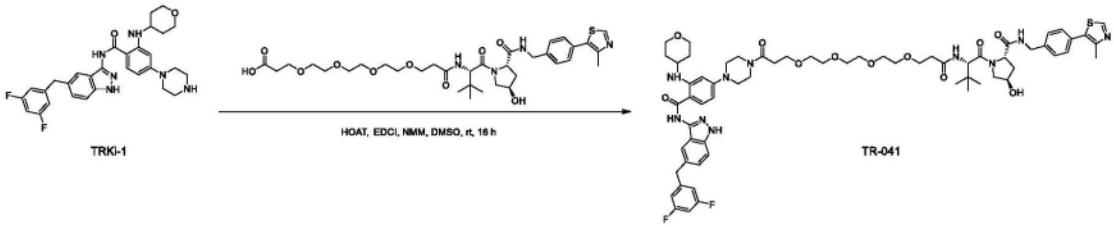
[1585] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-039(13mg,产率77%)。MS(ESI)m/z:1191.5[M+H]$^+$。

[1586] 实施例104:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-20-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-4,20-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-040)

[1587] 

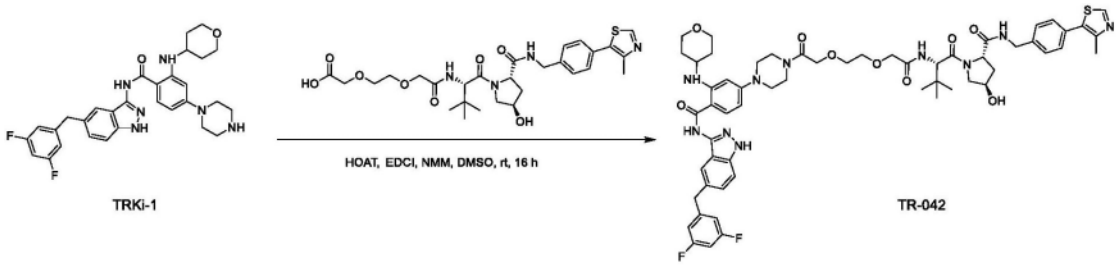
[1588] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-040(10mg,产率71%)。MS(ESI)m/z:1251.6[M+H]$^+$。

[1589] 实施例105:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-19-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-4,19-二氧代-7,10,13,16-四氧杂-3-氮杂十九烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-041)

[1590] 

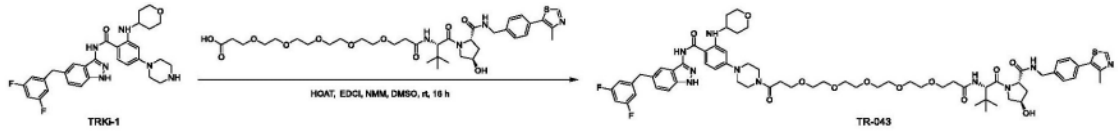
[1591] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-041(12mg,产率78%)。MS(ESI)m/z:1235.6[M+H]$^+$。

[1592] 实施例106:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-042)

[1593] 

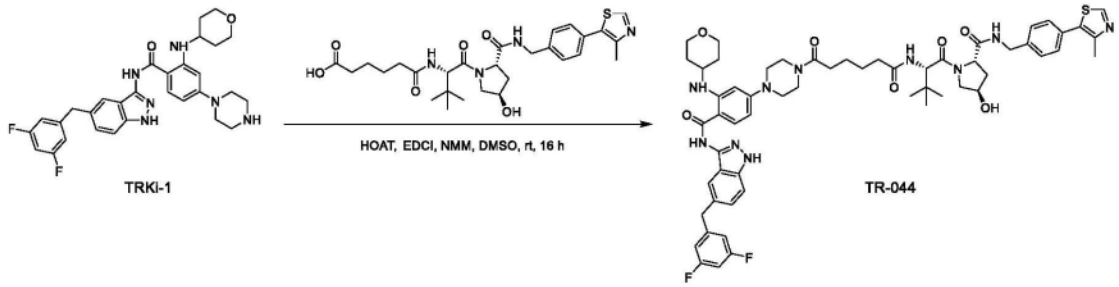
[1594] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-042(13mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:1119.5[M+H]$^+$。

[1595] 实施例107:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-4,22-二氧代-7,10,13,16,19-五氧杂-3-氮杂二十二烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-043)

[1596] 

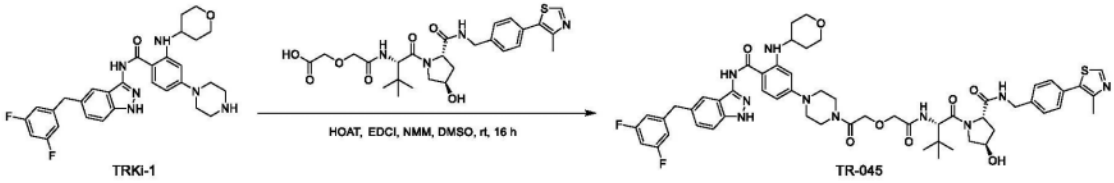
[1597] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-043(10mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:1279.6[M+H]$^+$。

[1598] 实施例108:(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-044)

[1599] 

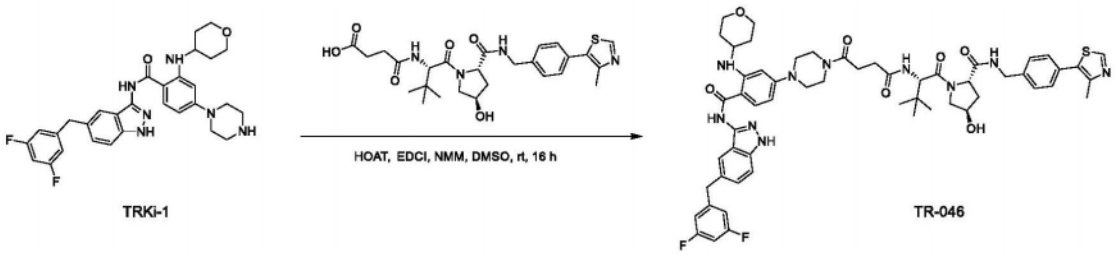
[1600] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-044(13mg,产率76%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),8.09(s,1H),7.88(d,J=9.8Hz,1H),7.68-7.54(m,2H),7.49(s,1H),7.38(dd,J=14.1,7.9Hz,1H),7.17(t,J=8.9Hz,3H),7.03(t,J=9.2Hz,2H),6.78(t,J=19.4Hz,2H),5.17(d,J=7.9Hz,1H),5.06(dd,J=12.8,5.3Hz,1H),4.00(dd,J=9.9,5.2Hz,1H),3.63(dt,J=43.4,13.8Hz,9H),2.87(dd,J=21.7,9.7Hz,1H),2.67-2.53(m,3H),2.47(t,J=6.3Hz,3H),2.04(s,3H),1.93-1.75(m,3H),1.34-1.15(m,2H)。MS(ESI)m/z:1087.5[M+H]$^+$。

[1601] 实施例109:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-045)

[1602] 

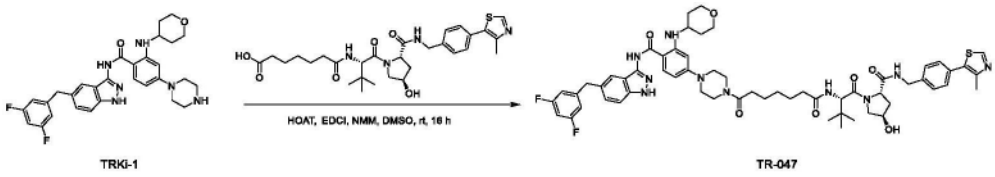
[1603] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-045(15mg,产率79%)。MS(ESI)m/z:1075.5 $[M+H]^+$。

[1604] 实施例110:(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-046)

[1605] 

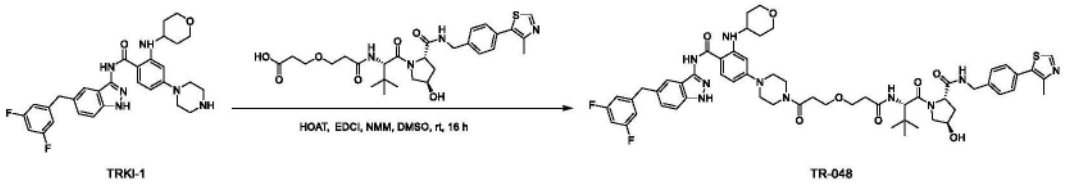
[1606] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-046(11mg,产率73%)。MS(ESI)m/z:1059.5 $[M+H]^+$。

[1607] 实施例111:(2S,4R)-1-((S)-2-(7-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-047)

[1608] 

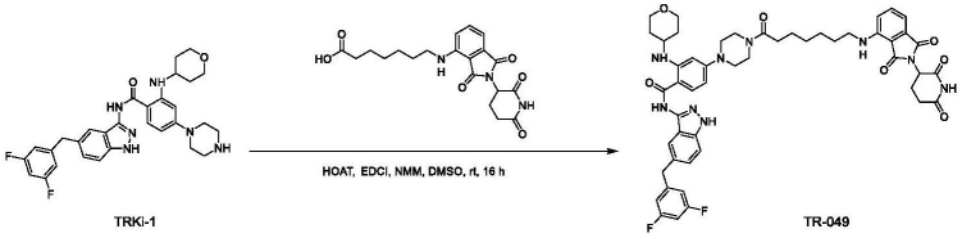
[1609] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-047(15mg,产率78%)。MS(ESI)m/z:1101.5 $[M+H]^+$。

[1610] 实施例112:(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(3-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-048)

[1611] 

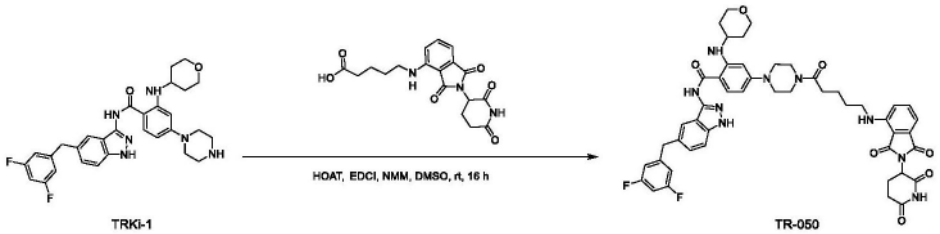
[1612] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-048(11mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:1103.5 $[M+H]^+$。

[1613] 实施例113:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-049)

[1614] 

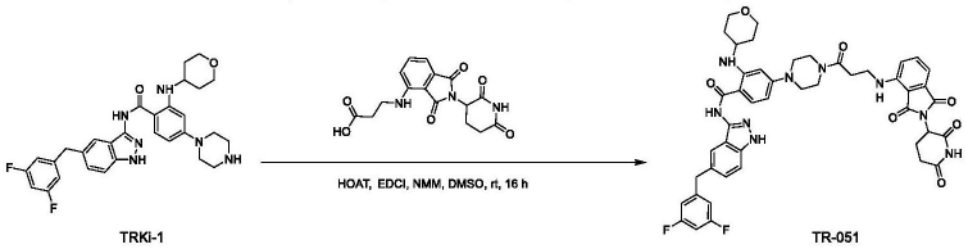
[1615] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-049(15mg,产率81％)。MS(ESI)m/z:930.4[M+H]$^+$。

[1616] 实施例114:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-050)

[1617] 

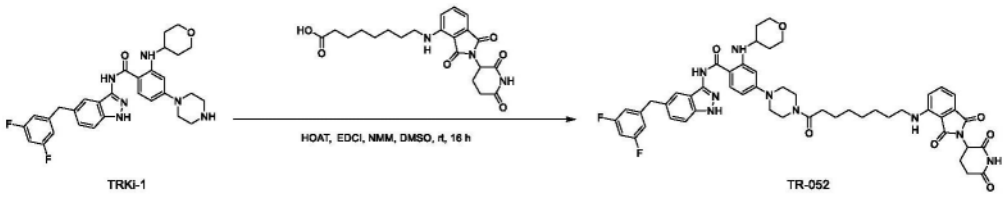
[1618] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-050(12mg,产率76％)。MS(ESI)m/z:902.4[M+H]$^+$。

[1619] 实施例115:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-051)

[1620] 

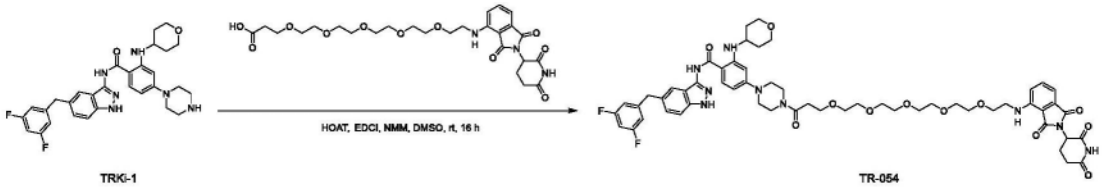
[1621] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-051(11mg,产率72％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.64(s,1H),11.09(s,1H),10.11(s,1H),8.29(s,1H),7.82(s,1H),7.60(d,J=7.8Hz,1H),7.49(s,1H),7.41(d,J=8.5Hz,1H),7.25(d,J=8.7Hz,1H),7.18(d,J=8.5Hz,1H),7.01(dd,J=24.2,7.5Hz,4H),6.24(d,J=8.8Hz,1H),6.13(s,1H),5.04(d,J=8.3Hz,1H),3.81(s,2H),3.59(m,8H),3.49(t,J=10.0Hz,3H),3.29(s,4H),2.86(d,J=13.9Hz,1H),2.73(s,2H),1.94(d,J=12.9Hz,4H),1.35(d,J=10.2Hz,2H),1.24(s,1H)。MS(ESI)m/z:874.3[M+H]$^+$。

[1622] 实施例116:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-052)

[1623] 

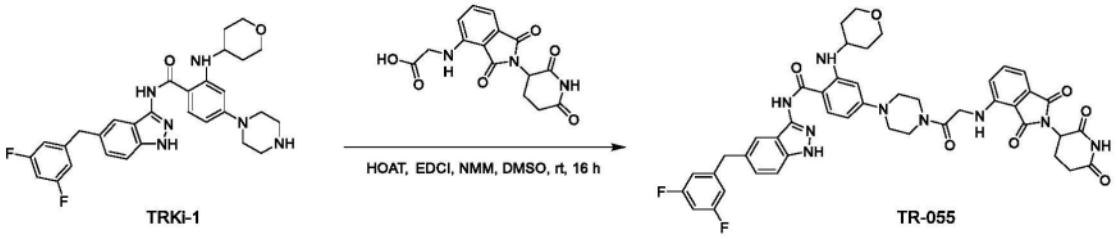
[1624] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-052(14mg,产率77%)。MS(ESI)m/z:944.4 $[M+H]^+$。

[1625] 实施例117:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-054)

[1626] 

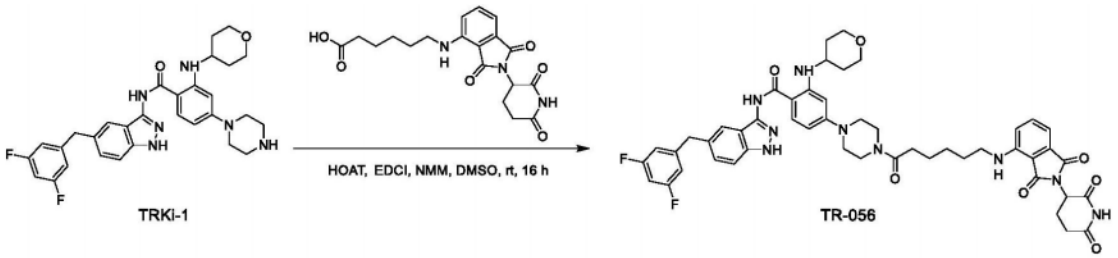
[1627] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-054(12mg,产率73%)。MS(ESI)m/z:1094.5 $[M+H]^+$。

[1628] 实施例118:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-055)

[1629] 

[1630] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-055(14mg,产率79%)。MS(ESI)m/z:860.3 $[M+H]^+$。

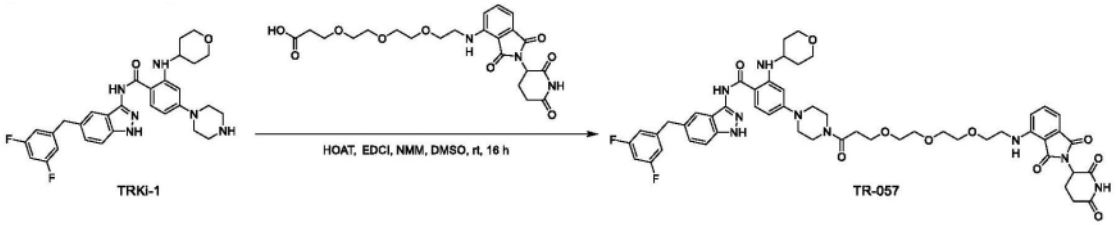
[1631] 实施例119:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-056)

[1632] 

[1633] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-056(11mg,产率71%)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)δ12.65(s,1H),11.10(s,1H),10.12(s,1H),8.30(s,1H),7.82(d,J=9.0Hz,1H),7.67-7.54(m,1H),7.49(s,1H),7.41(d,J=8.6Hz,1H),7.25(d,J=8.6Hz,1H),7.17-6.90(m,3H),6.60(d,J=42.5Hz,1H),6.25(d,J=8.4Hz,1H),6.14(s,1H),5.33(d,J=4.8Hz,

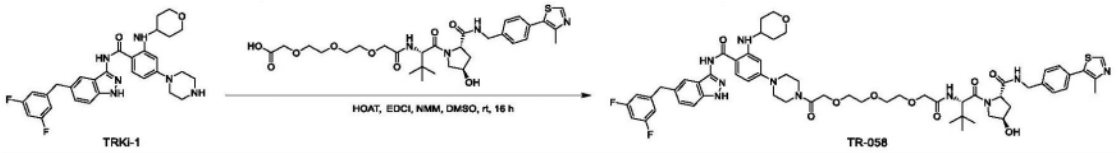
1H),5.05(dd,J＝12.8,5.2Hz,1H),4.04(s,1H),3.82(d,J＝11.5Hz,1H),3.74-3.44(m,5H),3.26(dd,J＝39.1,19.2Hz,5H),3.00-2.52(m,3H),2.37(t,J＝7.2Hz,2H),2.12-1.81(m,3H),1.58(dd,J＝14.2,7.0Hz,3H),1.51-1.08(m,8H),0.84(d,J＝6.9Hz,1H)。MS(ESI)m/z:916.4[M+H]$^+$。

[1634] 实施例120:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-057)

[1635] 

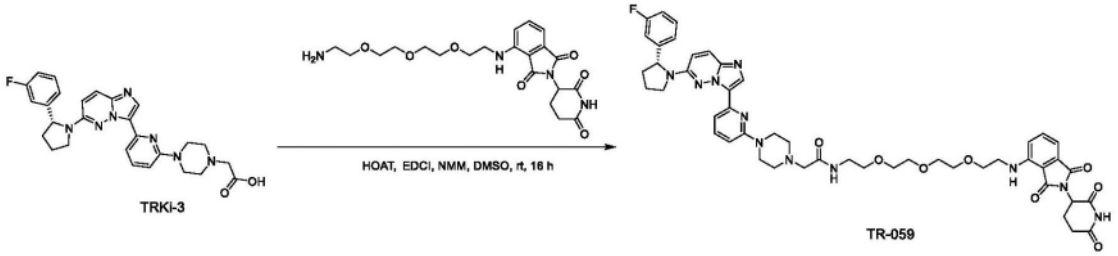
[1636] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-057(14mg,产率78%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.75(d,J＝68.8Hz,1H),11.09(s,1H),10.20(d,J＝59.5Hz,1H),7.82(d,J＝9.0Hz,1H),7.64-7.53(m,1H),7.46(d,J＝17.1Hz,1H),7.41(d,J＝8.6Hz,1H),7.29-7.20(m,1H),7.20-7.07(m,1H),6.99(dt,J＝38.9,17.1Hz,3H),6.63(d,J＝20.8Hz,1H),6.24(d,J＝7.8Hz,1H),6.15(s,1H),5.32(t,J＝4.7Hz,1H),5.06(dd,J＝12.9,5.3Hz,1H),4.04(s,2H),3.89-3.74(m,2H),3.72-3.56(m,8H),3.24(dd,J＝28.3,24.5Hz,3H),2.99-2.81(m,1H),2.77(d,J＝4.8Hz,1H),2.70-2.51(m,9H),2.11-1.84(m,3H),1.53-1.10(m,7H),0.85(t,J＝6.6Hz,1H)。MS(ESI)m/z:1006.4[M+H]$^+$。

[1637] 实施例121:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-14-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-4,14-二氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-058)

[1638] 

[1639] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-058(11mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:1163.5[M+H]$^+$。

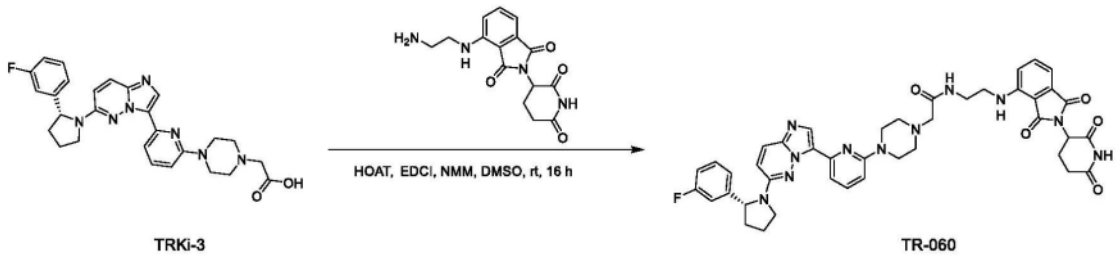
[1640] 实施例122:N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(CPD-059)

[1641] 

[1642] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-059(14mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:932.4

$[M+H]^+$。

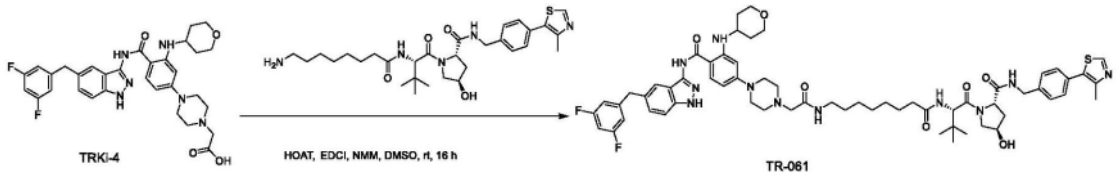
[1643] 实施例123:N-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(CPD-060)

[1644] 

TRKi-3 TR-060

[1645] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-060(13mg,产率78%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.12(d,J=8.8Hz,1H),10.50(s,1H),8.94(t,J=5.4Hz,1H),8.51(s,1H),8.13(d,J=10.9Hz,1H),7.61(dt,J=13.9,7.0Hz,2H),7.45-7.35(m,1H),7.26-7.12(m,3H),7.05(t,J=7.2Hz,2H),6.95(d,J=8.9Hz,1H),6.76(s,1H),5.23(d,J=6.3Hz,1H),5.07(dd,J=12.8,5.5Hz,1H),4.47(s,2H),4.14-3.93(m,4H),3.72(dd,J=17.8,8.2Hz,3H),3.42-3.36(m,4H),3.21(s,3H),2.95-2.80(m,1H),2.65-2.53(m,2H),2.04(dd,J=31.3,12.8Hz,3H),1.91(s,2H),1.25(d,J=10.1Hz,1H)。MS(ESI)m/z:800.3$[M+H]^+$。

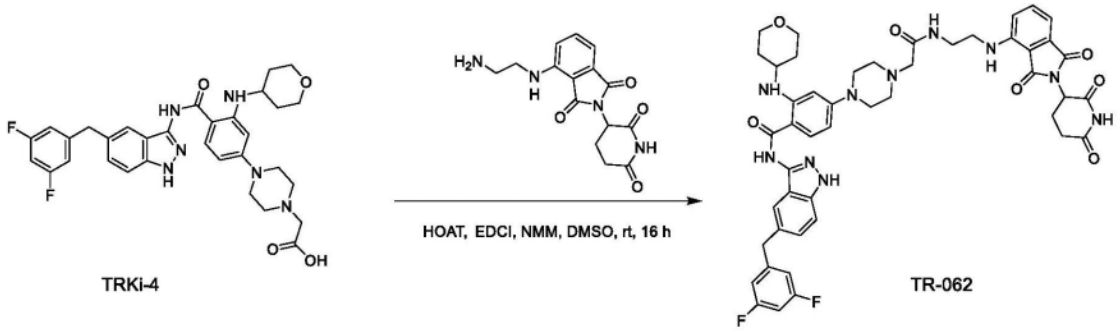
[1646] 实施例124:(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)辛酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-061)

[1647] 

TRKi-4 TR-061

[1648] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-061(10mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:1158.6$[M+H]^+$。

[1649] 实施例125:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-062)

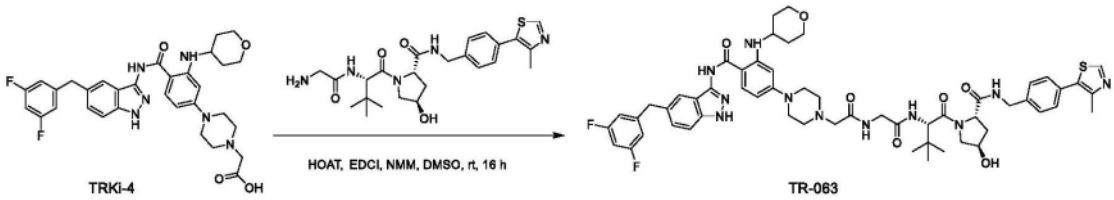
[1650] 

TRKi-4 TR-062

[1651] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-062(12mg,产率72%)。MS(ESI)m/z:903.4$[M+H]^+$。

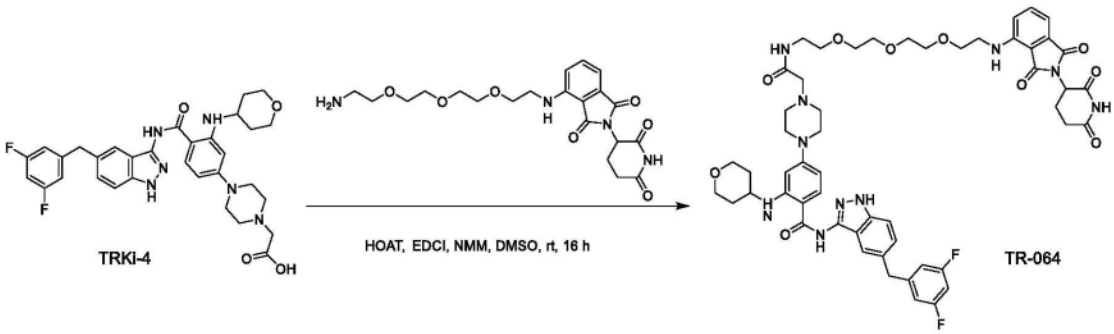
[1652] 实施例126:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-

基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(CPD-063)

[1653] 

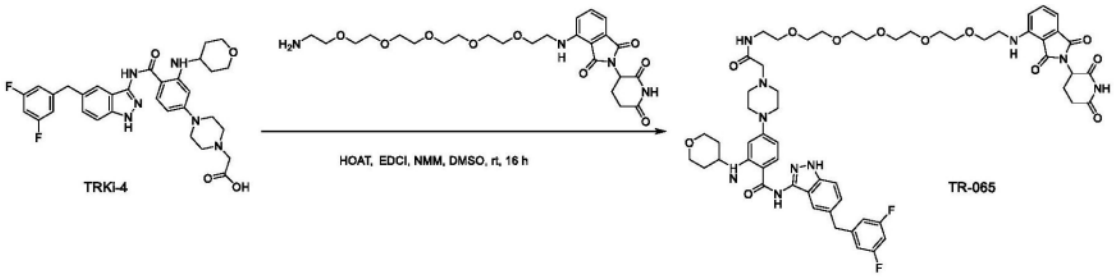
[1654] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-063(15mg,产率76%)。MS(ESI)m/z:1073.5 $[M+H]^+$。

[1655] 实施例127:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-064)

[1656] 

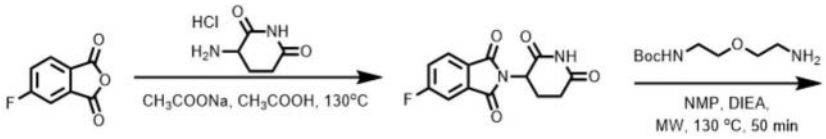
[1657] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-064(11mg,产率77%)。MS(ESI)m/z:1035.4 $[M+H]^+$。

[1658] 实施例128:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(20-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-065)

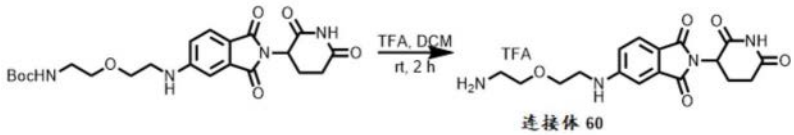
[1659] 

[1660] 按照制备CPD-053的标准程序合成CPD-065(13mg,产率79%)。MS(ESI)m/z:1123.5 $[M+H]^+$。

[1661] 实施例129:5-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体60)



[1662]

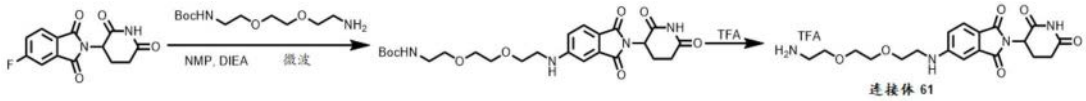


[1663] 将5-氟异苯并呋喃-1,3-二酮(87g,524mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮(85.7g,524mmol)和NaOAc(85.9g,1050mmol)在乙酸(500mL)中的混合物在130℃下搅拌过夜。冷却至室温后,将混合物浓缩。将所得残余物倒入冰水中,并过滤。将滤饼用水(500mL x 2)、EtOH(500mL x 2)、MeOH(500mL)和DCM(500mL)洗涤,得到固体,将其在真空中干燥,得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(120g,产率:83%)。MS(ESI)m/z=277.1[M+H]$^+$。

[1664] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(6.9g,25.0mmol)、(2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(5.6g,27.5mmol)和DIEA(9.7g,75mmol)在NMP(75mL)中的混合物在微波反应器中于130℃下搅拌50min。冷却至室温后,将混合物倒入EtOAc(200mL)中,并先后用水(200mL x 2)、盐水(200mL)洗涤。将有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶色谱法纯化(石油醚:EtOAc=2:1至1:2),得到呈黄色油状物的(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.4g,产率:21%)。MS(ESI)m/z=361.1[M+H]$^+$。

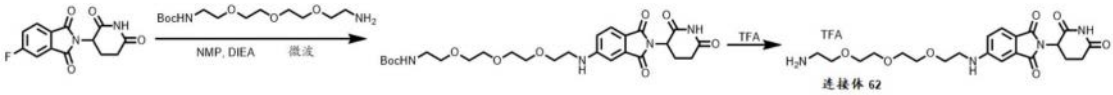
[1665] 向(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.4g,5.2mmol)在DCM(10mL)中的溶液中一次性加入TFA(5mL)。将反应混合物在室温下搅拌2h。浓缩后,将所得残余物溶解于水(20mL)中,用EtOAc(40mL)和MTBE(40mL)洗涤。将水相冻干,得到呈黄色固体的5-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的TFA盐(1.9g,产率:77%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.06(s,1H),8.01(s,3H),7.58(d,J=8.4Hz,1H),7.12(br,s,1H),7.02(d,J=2.0Hz,1H),6.91(dd,J=2.0Hz,8.8Hz,1H),5.04(dd,J=5.6Hz,13.2Hz,1H),3.64(t,J=5.6Hz,4H),3.40(t,J=5.2Hz,2H),3.01(br,2H),2.89-2.83(m,1H),2.60-2.50(m,2H),2.03-1.97(m,1H)。MS(ESI)m/z=361.1[M+H]$^+$。

[1666] 实施例130:5-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体61)

[1667] 

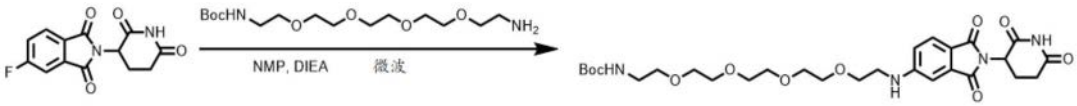
[1668] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体61。(1.4g,产率:71%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.05(s,1H),7.94(br,3H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),7.01(s,1H),6.90(d,J=8.0Hz,1H),5.03(dd,J=5.2Hz,12.8Hz,1H),3.58(br,8H),3.36(s,2H),2.97-2.92(m,2H),2.91-2.83(m,1H),2.60-2.50(m,2H),2.01-1.99(m,1H)。MS(ESI)m/z=405.1[M+H]$^+$。

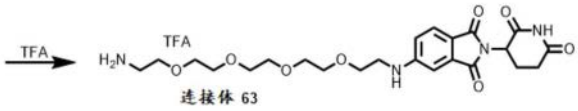
[1669] 实施例131:5-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体62)

[1670] 

[1671] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体62。(1.19g,产率:59%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.05(s,1H),7.79(br,3H),7.57(d,J=8.4Hz,1H),7.15(br,s,1H),7.00(d,J=2.0Hz,1H),6.90(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.03(dd,J=5.6Hz,12.8Hz,1H),3.61-3.55(m,12H),3.36(t,J=5.6Hz,2H),2.99-2.94(m,2H),2.88-2.84(m,1H),2.60-2.52(m,2H)2.01-1.98(m,1H)。MS(ESI)m/z=449.1[M+H]$^+$。

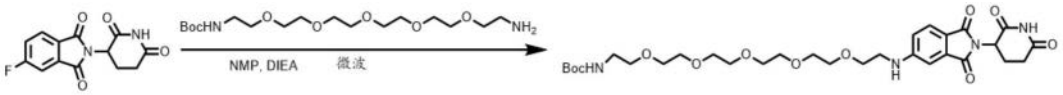
[1672] 实施例132:5-((14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体63)

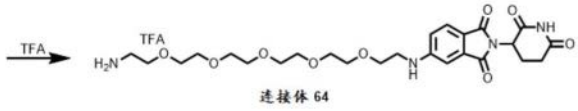


[1673] 

[1674] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体63。(1.2g,产率:73%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.05(s,1H),7.79(br,J=1.6Hz,3H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),7.14(br,s,1H),7.01(d,J=2.0Hz,1H),6.90(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.03(dd,J=5.6Hz,13.2Hz,1H),3.61-3.56(m,16H),3.36(t,J=5.2Hz,2H),2.99-2.95(m,2H),2.89-2.83(m,1H),2.60-2.53(m,2H)2.01-1.97(m,1H)。MS(ESI)m/z=493.1[M+H]$^+$。

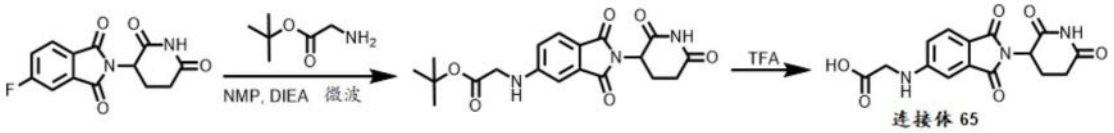
[1675] 实施例133:5-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体64)



[1676] 

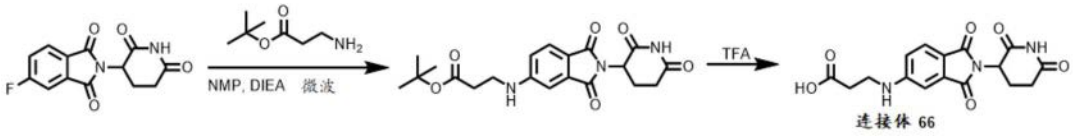
[1677] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体64。(1.73g,产率:88%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.05(s,1H),7.79(s,3H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.18(br,s,1H),7.01(s,1H),6.90(d,J=8.4Hz,1H),5.03(dd,J=5.2Hz,12.8Hz,1H),3.61-3.54(m,20H),3.35(s,2H),2.98(s,2H),2.92-2.83(m,1H),2.61-2.54(m,2H),2.02-1.98(m,1H)。MS(ESI)m/z=537.2[M+H]$^+$。

[1678] 实施例134:(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸(连接体65)

[1679] 

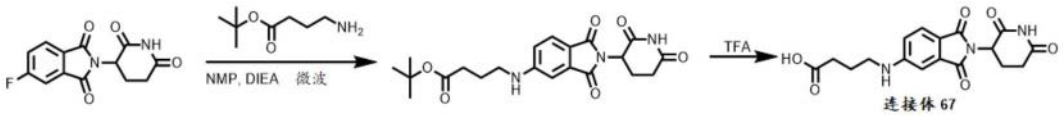
[1680] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体65。(1.0g,产率:84%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.80(br,1H),11.06(s,1H),7.59(d,J=8.4Hz,1H),7.32(br,s,1H),6.98(d,J=1.2Hz,1H),6.89(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.04(dd,J=5.6Hz,13.2Hz,1H),4.03(s,2H),2.92-2.83(m,1H),2.60-2.52(m,2H),2.03-1.98(m,1H)。MS(ESI)m/z=332.0[M+H]$^+$。

[1681] 实施例135:3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丙酸(连接体66)

[1682] 

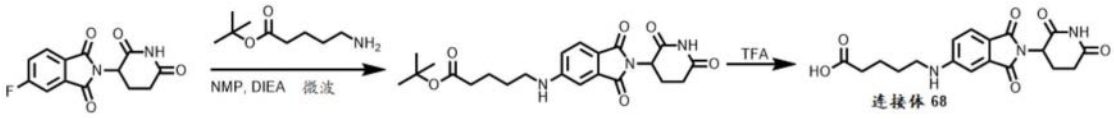
[1683] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体66。(1.24g,产率:60%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.05(s,1H),7.57(d,J=8.4Hz,1H),6.97(d,J=2.0Hz,1H),6.87(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.02(dd,J=5.2Hz,12.8Hz,1H),3.41(t,J=6.8Hz,2H),2.89-2.83(m,1H),2.60-2.52(m,4H),2.02-1.97(m,1H)。MS(ESI)m/z=346.0[M+H]$^+$。

[1684] 实施例136:4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁酸(连接体67)

[1685] 

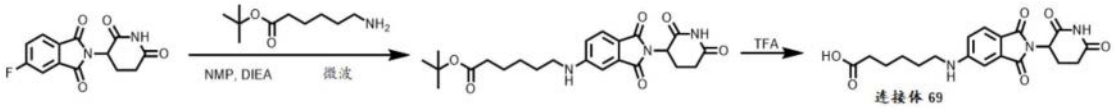
[1686] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体67。(0.52g,产率:25%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.12(s,1H),11.05(s,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.14(t,J=4.8Hz,1H),6.95(d,J=2.0Hz,1H),6.85(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.02(dd,J=5.6Hz,12.8Hz,1H),3.21-3.16(m,2H),2.91-2.83(m,1H),2.60-2.51(m,2H),2.34(t,J=7.2Hz,2H),2.01-1.97(m,1H),1.82-1.75(m,2H)。MS(ESI)m/z=360.1[M+H]$^+$。

[1687] 实施例137:5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)戊酸(连接体68)

[1688] 

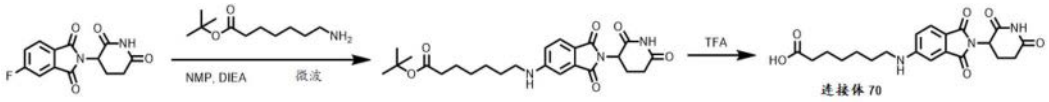
[1689] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体68。(0.66g,产率:51%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.03(br,1H),11.05(s,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.10(t,J=5.2Hz,1H),6.94(s,1H),6.83(dd,J=1.6Hz,8.4Hz,1H),5.02(dd,J=5.6Hz,12.8Hz,1H),3.17-3.16(m,2H),2.92-2.83(m,1H),2.60-2.53(m,2H),2.26-2.25(m,2H),2.01-1.98(m,1H),1.60-1.59(m,4H)。MS(ESI)m/z=374.1[M+H]$^+$。

[1690] 实施例138:6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己酸(连接体69)

[1691] 

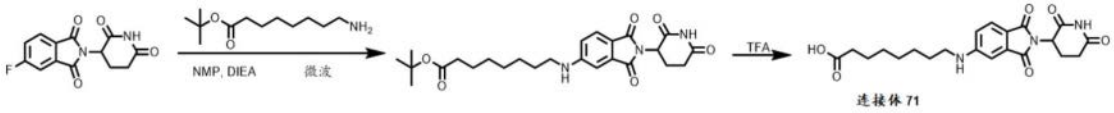
[1692] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体69。(1.33g,产率:66%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.98(s,1H),11.05(s,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.08(t,J=5.2Hz,1H),6.95(s,1H),6.83(dd,J=1.2Hz,8.4Hz,1H),5.03(dd,J=5.2Hz,12.8Hz,1H),3.17-3.12(m,2H),2.92-2.83(m,1H),2.60-2.53(m,2H),2.22(t,J=7.2Hz,2H),2.01-1.98(m,1H),1.61-1.51(m,4H),1.41-1.33(m,2H)。MS(ESI)m/z=388.1[M+H]$^+$。

[1693] 实施例139:7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)庚酸(连接体70)

[1694] 

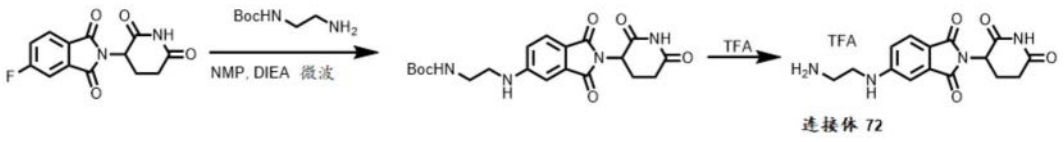
[1695] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体70。(1.06g,产率:39%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.94(s,1H),11.04(s,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.09(t,J=5.6Hz,1H),6.94(d,J=2.0Hz,1H),6.84(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.02(dd,J=5.6Hz,13.2Hz,1H),3.17-3.12(m,2H),2.88-2.83(m,1H),2.60-2.53(m,2H),2.21(t,J=7.2Hz,2H),2.01-1.97(m,1H),1.58-1.48(m,4H),1.39-1.29(m,4H)。MS(ESI)m/z=402.1[M+H]$^+$。

[1696] 实施例140:8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛酸(连接体71)

[1697] 

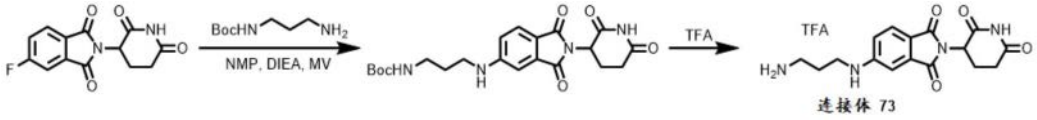
[1698] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体71。(1.66g,产率:51%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.95(s,1H),11.05(s,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.09(t,J=5.6Hz,1H),6.94(d,J=2.0Hz,1H),6.84(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.02(dd,J=5.6Hz,13.2Hz,1H),3.17-3.12(m,2H),2.88-2.83(m,1H),2.60-2.53(m,2H),2.19(t,J=7.2Hz,2H),2.02-1.98(m,1H),1.58-1.47(m,4H),1.36-1.29(m,6H)。MS(ESI)m/z=416.1[M+H]$^+$。

[1699] 实施例141:5-((2-氨基乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体72)

[1700] 

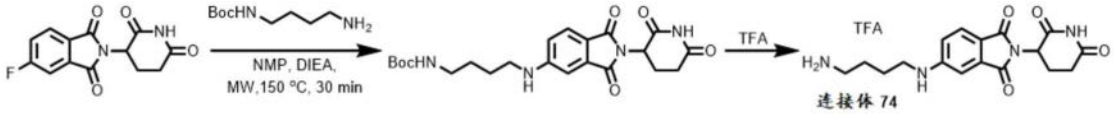
[1701] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体72。(1.74g,产率:80%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),8.10(s,3H),7.62(d,J=8.4Hz,1H),7.33(t,J=5.2Hz,1H),7.05(s,1H),6.94(d,J=8.0Hz,1H),5.07(dd,J=5.2Hz,12.8Hz,1H),3.50-3.49(m,2H),3.03(t,J=6.0Hz,2H),2.95-2.86(m,1H),2.63-2.57(m,2H),2.05-2.02(m,1H)。MS(ESI)m/z=317.1[M+H]$^+$。

[1702] 实施例142:5-((3-氨基丙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体73)

[1703] 

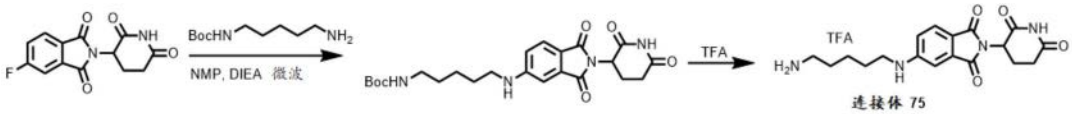
[1704] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体73。(1.3g,产率:57%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.07(s,1H),7.85(br,3H),7.59(d,J=8.4Hz,1H),7.22(t,J=5.2Hz,1H),6.98(d,J=2.0Hz,1H),6.88(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.04(dd,J=5.6Hz,13.2Hz,1H),3.29-3.25(m,2H),2.91-2.85(m,3H),2.60-2.53(m,2H),2.02-1.98(m,1H),1.87-1.81(m,2H)。MS(ESI)m/z=331.1[M+H]$^+$。

[1705] 实施例143:5-((4-氨基丁基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体74)

[1706] 

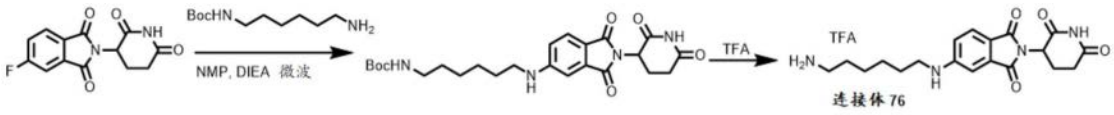
[1707] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体74。(2.9g,产率:85%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),7.97(br,3H),7.58(d,J=8.4Hz,1H),7.22(br,s,1H),6.99(s,1H),6.89(d,J=8.0Hz,1H),5.05(dd,J=5.2Hz,12.8Hz,1H),3.22(s,2H),2.93-2.84(m,3H),2.63-2.53(m,2H),2.04-2.00(m,1H),1.66(s,4H)。MS(ESI)m/z=345.1[M+H]$^+$。

[1708] 实施例144:5-((5-氨基戊基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体75)

[1709] 

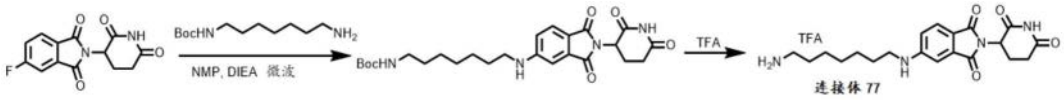
[1710] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体75。(1.8g,产率:78%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.09(s,1H),7.89(br,3H),7.57(d,J=6.8Hz,1H),7.17(br,s,1H),6.96(s,1H),6.86(d,J=6.0Hz,1H),5.05(d,J=7.2Hz,1H),3.19-3.15(m,2H),2.89-2.70(m,3H),2.61-2.51(m,2H),2.01-1.90(m,1H),1.62-1.56(m,4H),1.45-1.40(m,2H)。MS(ESI)m/z=359.1[M+H]$^+$。

[1711] 实施例145:5-((6-氨基己基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体76)

[1712] 

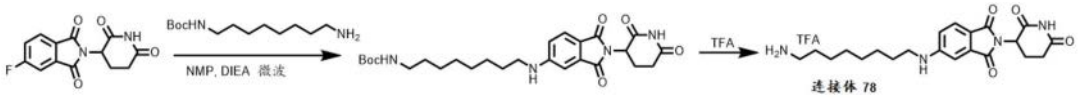
[1713] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体76。(1.8g,产率:62%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.05(s,1H),7.71(br,3H),7.57(d,J=8.4Hz,1H),7.12(t,J=5.2Hz,1H),6.94(d,J=2.0Hz,1H),6.85(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.03(dd,J=5.2Hz,12.8Hz,1H),3.17-3.16(m,2H),2.88-2.77(m,3H),2.60-2.53(m,2H),2.01-1.98(m,1H),1.59-1.51(m,4H),1.37-1.36(m,4H)。MS(ESI)m/z=373.1[M+H]$^+$。

[1714] 实施例146:5-((7-氨基庚基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体77)

[1715] 

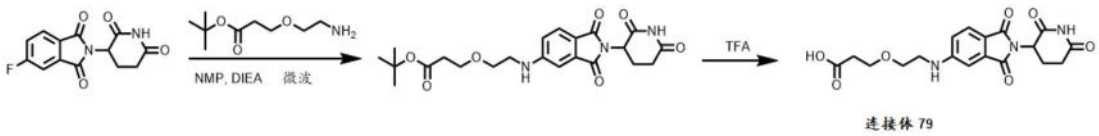
[1716] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体77。(1.3g,产率:70%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.05(s,1H),7.72(br,3H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),7.12(t,J=5.6Hz,1H),6.94(d,J=2.0Hz,1H),6.85(dd,J=2.4Hz,8.8Hz,1H),5.03(dd,J=5.6Hz,12.8Hz,1H),3.18-3.14(m,2H),2.92-2.76(m,3H),2.60-2.51(m,2H),2.01-1.98(m,1H),1.59-1.51(m,4H),1.36-1.32(m,6H)。MS(ESI)m/z=387.1[M+H]$^+$。

[1717] 实施例147:5-((8-氨基辛基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(连接体78)

[1718] 

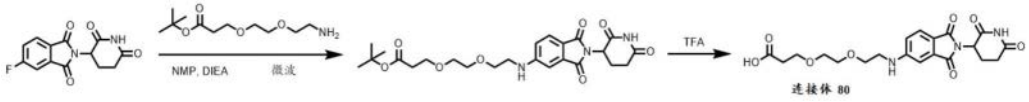
[1719] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体78。(1.6g,产率:62%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.05(s,1H),7.73(br,3H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),7.14(br,1H),6.94(d,J=1.6Hz,1H),6.85(dd,J=2.0Hz,8.8Hz,1H),5.03(dd,J=5.6Hz,12.8Hz,1H),3.15(t,J=7.2Hz,2H),2.89-2.83(m,1H),2.80-2.75(m,2H),2.60-2.54(m,2H),2.02-1.98(m,1H),1.59-1.51(m,4H),1.37-1.30(m,8H)。MS(ESI)m/z=401.1[M+H]$^+$。

[1720] 实施例148:3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)丙酸(连接体79)

[1721] 

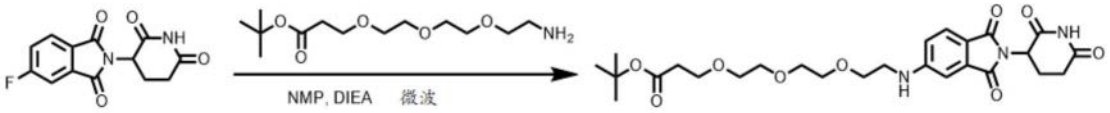
[1722] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体79。(1.7g,产率:60%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.19(br,1H),11.06(s,1H),7.57(d,J=8.4Hz,1H),7.09(br,1H),7.01(d,J=2.0Hz,1H),6.90(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.04(dd,J=5.6Hz,13.2Hz,1H),3.66(t,J=6.4Hz,2H),3.59(t,J=5.6Hz,2H),3.35(t,J=5.2Hz,2H),2.93-2.84(m,1H),2.62-2.56(m,2H),2.52-2.47(m,2H),2.03-1.99(m,1H)。MS(ESI)m/z=390.1[M+H]$^+$。

[1723] 实施例149:3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸(连接体80)

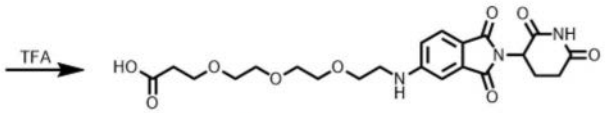
[1724] 

[1725] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体80。(2.3g,产率:78%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.06(s,1H),7.57(d,J=8.4Hz,1H),7.02(d,J=2.0Hz,1H),6.90(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.04(dd,J=5.6Hz,13.2Hz,1H),3.63-3.59(m,4H),3.57-3.51(m,4H),3.36(t,J=5.6Hz,2H),2.90-2.84(m,1H),2.61-2.55(m,2H),2.44(t,J=6.4Hz,2H),2.04-1.99(m,1H)。MS(ESI)m/z=434.1[M+H]$^+$。

[1726] 实施例150:3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸(连接体81)



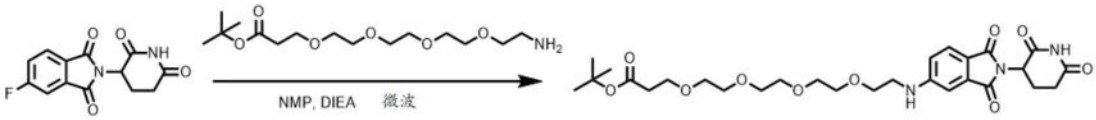
[1727]



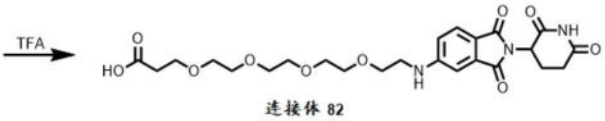
连接体 81

[1728] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体81。(1.2g,产率:52%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.59(d,J=11.2Hz,1H),7.23(t,J=6.8Hz,1H),7.04(d,J=1.6Hz,1H),7.04(dd,J=2.4Hz,11.2Hz,1H),5.06(dd,J=7.2Hz,16.8Hz,1H),3.64-3.57(m,8H),3.54-3.48(m,4H),3.40-3.38(m,2H),2.92-2.89(m,1H),2.64-2.54(m,2H),2.42-2.38(m,2H),2.05-2.01(m,1H)。MS(ESI)m/z=478.1[M+H]$^+$。

[1729] 实施例151:1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸(连接体82)



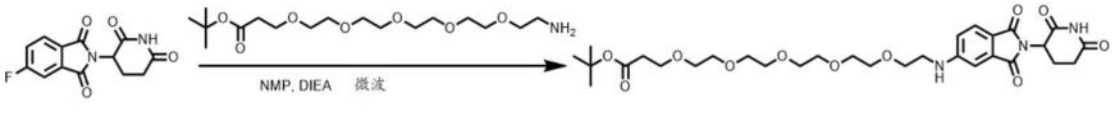
[1730]



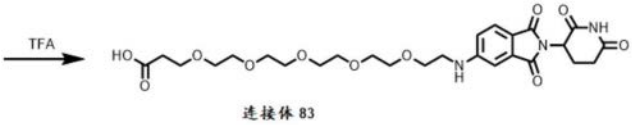
连接体 82

[1731] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体82。(1.3g,产率:55%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.17(br,1H),11.07(s,1H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),7.17(t,J=5.6Hz,1H),7.01(d,J=1.2Hz,1H),6.90(dd,J=1.6Hz,8.4Hz,1H),5.03(dd,J=5.6Hz,12.8Hz,1H),3.61-3.48(m,18H),2.92-2.83(m,1H),2.60-2.54(m,2H),2.43(t,J=6.4Hz,2H),2.03-1.98(m,1H)。MS(ESI)m/z=522.1[M+H]$^+$。

[1732] 实施例152:1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸(连接体83)



[1733]

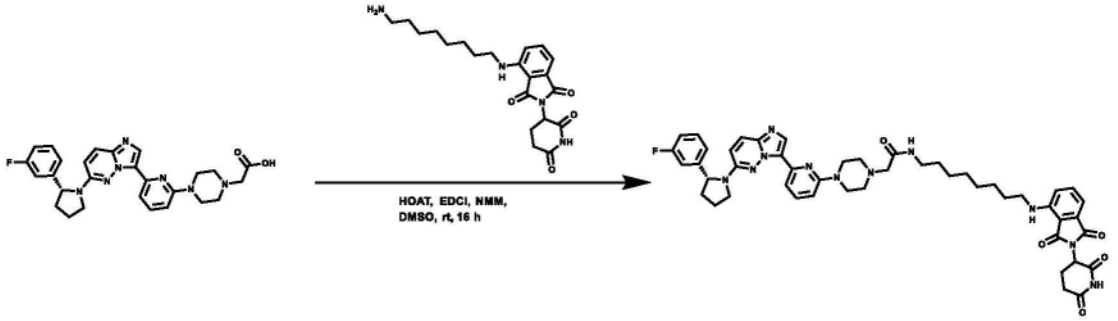


连接体 83

[1734] 按照与实施例60中描述的连接体60相同的程序合成连接体83。(1.0g,产率:50%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.17(br,s,1H),11.07(s,1H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.17(t,J=5.6Hz,1H),7.01(s,1H),6.90(dd,J=1.6Hz,8.4Hz,1H),5.03(dd,J=5.6Hz,13.2Hz,1H),3.60-3.48(m,22H),2.89-2.83(m,1H),2.60-2.54(m,2H),2.43(t,J=6.4Hz,

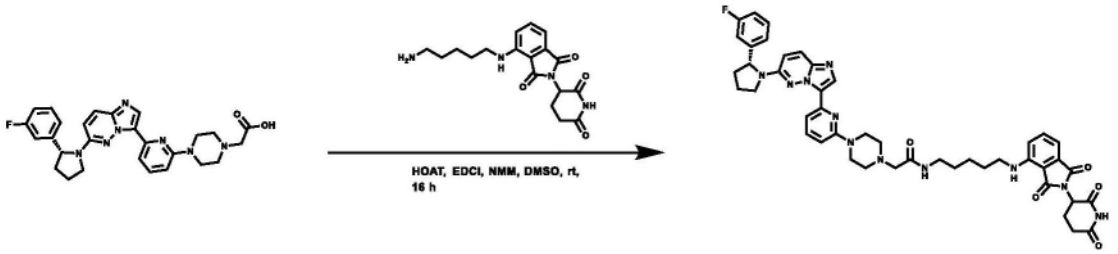
2H),2.01-1.98(m,1H)。MS(ESI)m/z＝566.1[M+H]$^+$。

[1735] 实施例153:N-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-102)

[1736] 

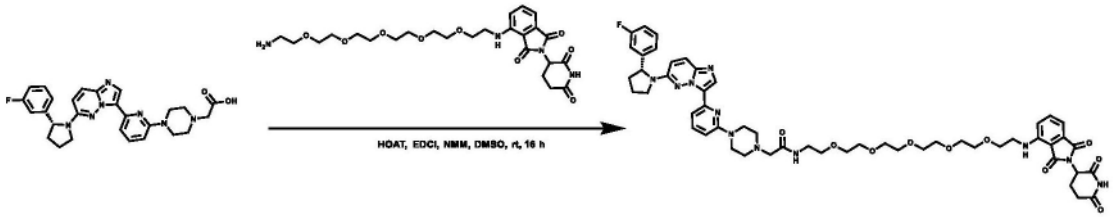
[1737] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-102(12mg,产率65%)。MS(ESI)m/z:884.7[M+H]$^+$。

[1738] 实施例154:N-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-103)

[1739] 

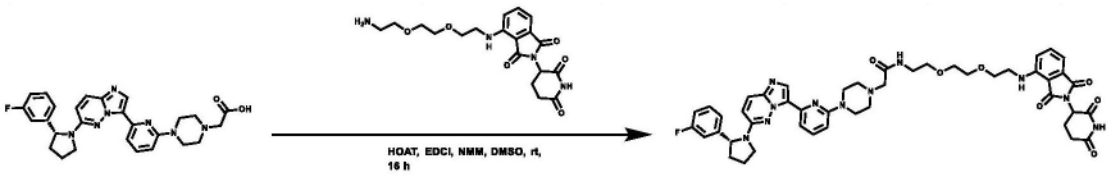
[1740] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-103(11mg,产率63%)。MS(ESI)m/z:842.7[M+H]$^+$。

[1741] 实施例155:N-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-104)

[1742] 

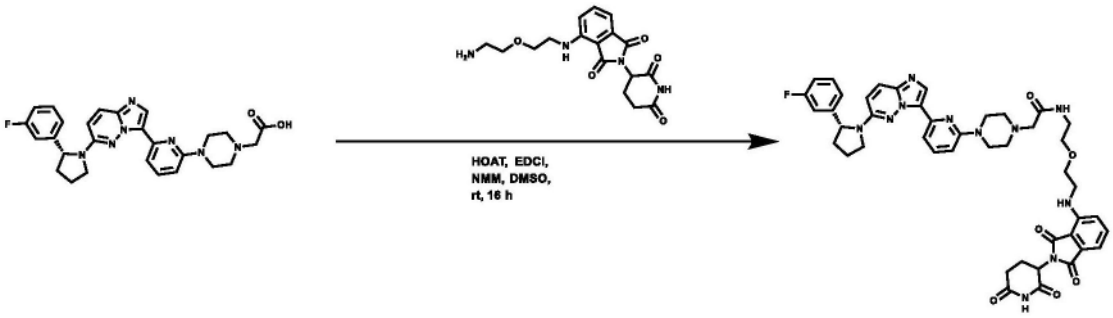
[1743] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-104(12mg,产率60%)。MS(ESI)m/z:1020.9[M+H]$^+$。

[1744] 实施例156:N-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-105)

[1745] 

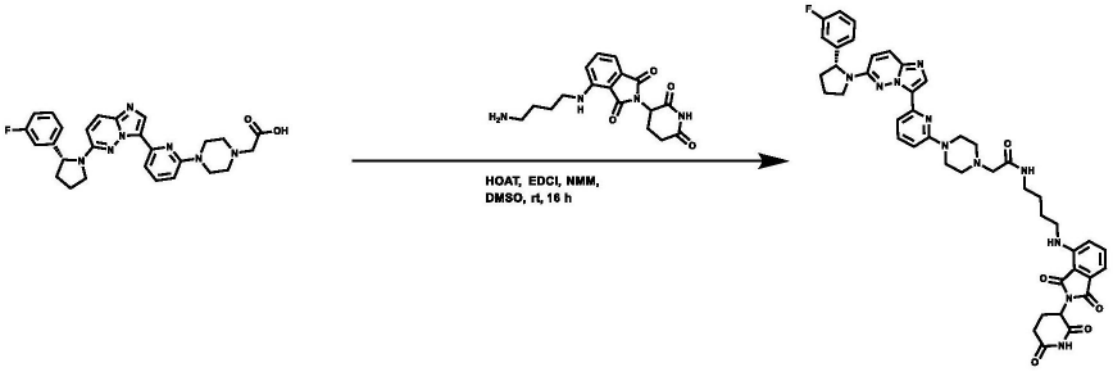
[1746] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-105(11mg,产率63%)。MS(ESI)m/z:888.8[M+H]$^+$。

[1747] 实施例157:N-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-106)

[1748] 

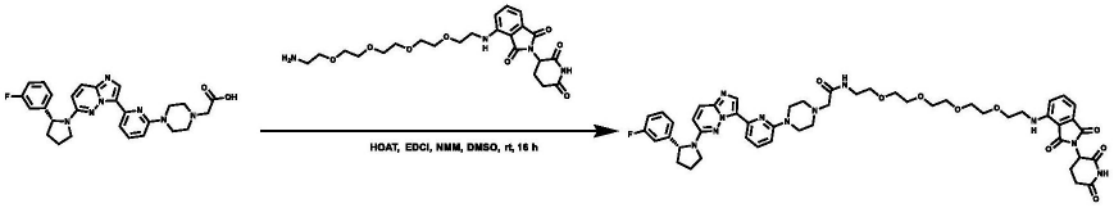
[1749] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-106(10mg,产率55%)。MS(ESI)m/z:844.6[M+H]$^+$。

[1750] 实施例158:N-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-107)

[1751] 

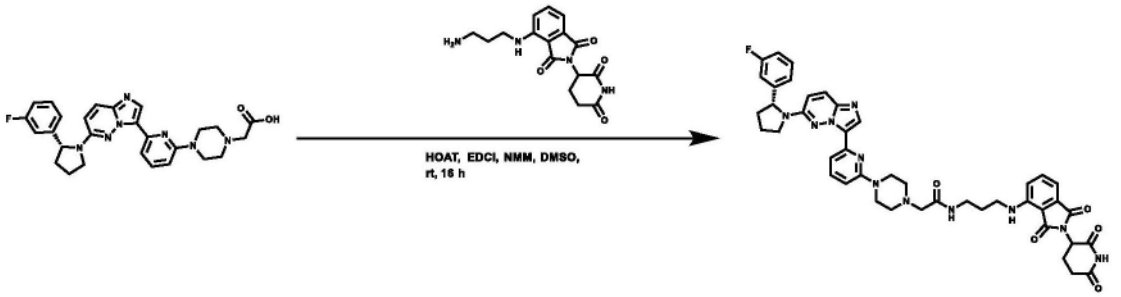
[1752] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-107(11.5mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:828.6[M+H]$^+$。

[1753] 实施例159:N-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-108)

[1754] 

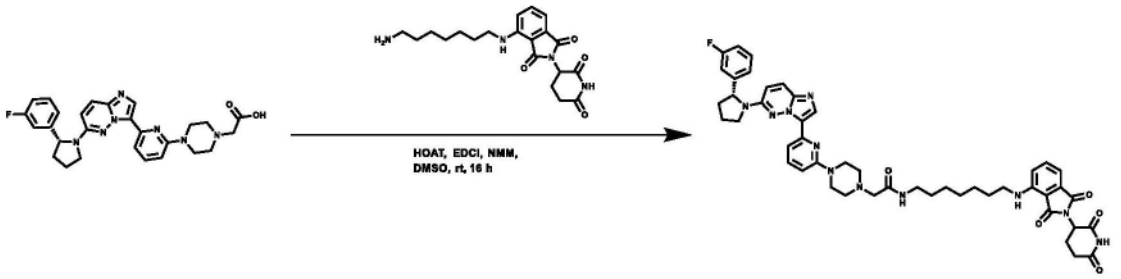
[1755] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-108(13mg,产率64%)。MS(ESI)m/z:976.8[M+H]$^+$。

[1756] 实施例160:N-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-109)

[1757] 

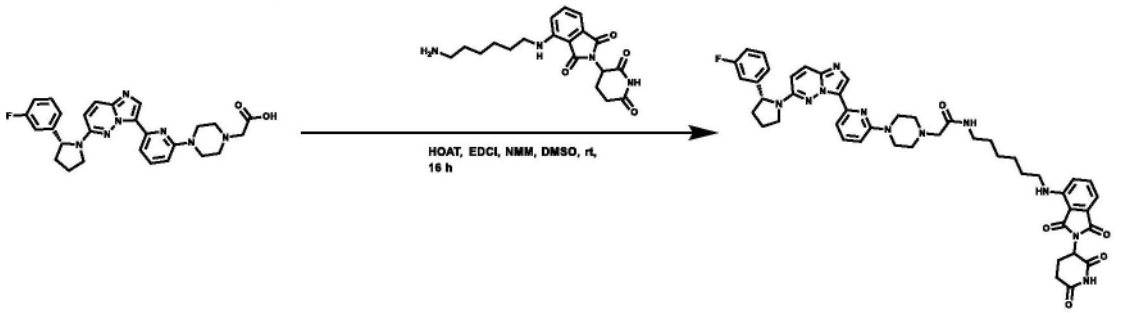
[1758] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-109(12mg,产率63%)。MS(ESI)m/z:814.6[M+H]$^+$。

[1759] 实施例161:N-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-110)

[1760] 

[1761] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-110(10mg,产率61%)。MS(ESI)m/z:870.7[M+H]$^+$。

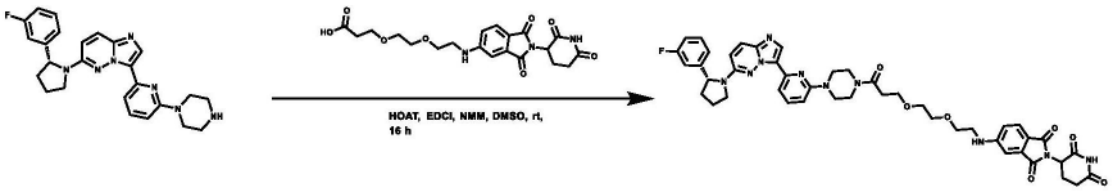
[1762] 实施例162:N-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-111)

[1763] 

[1764] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-111(8.6mg,产率60%)。MS(ESI)m/z:856.7[M+H]$^+$。

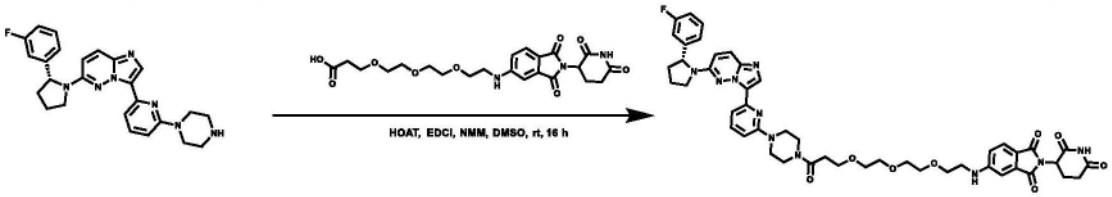
[1765] 实施例163:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧

基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-113)

[1766] 

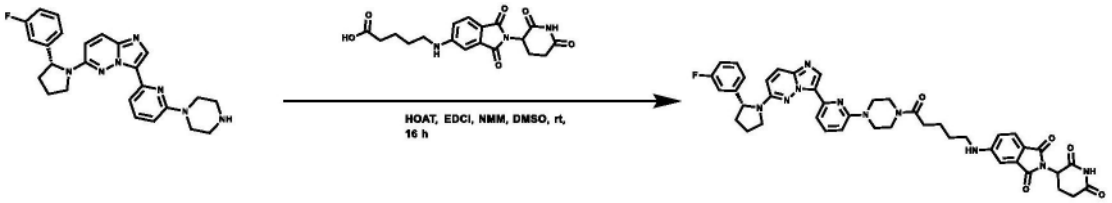
[1767] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-113(7.7mg,产率59%)。MS(ESI)m/z:859.8[M+H]$^+$。

[1768] 实施例164:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-114)

[1769] 

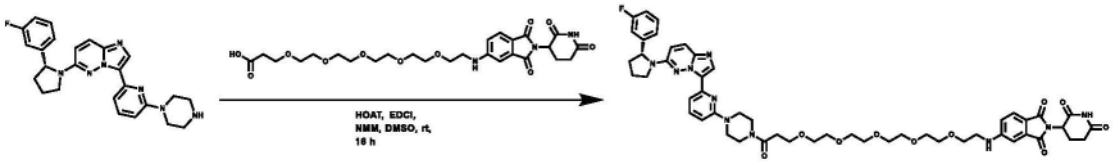
[1770] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-114(8.6mg,产率61%)。MS(ESI)m/z:903.9[M+H]$^+$。

[1771] 实施例165:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-115)

[1772] 

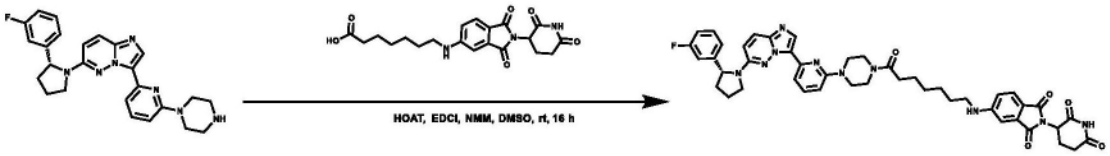
[1773] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-115(8.1mg,产率66%)。MS(ESI)m/z:799.8[M+H]$^+$。

[1774] 实施例166:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((18-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-116)

[1775] 

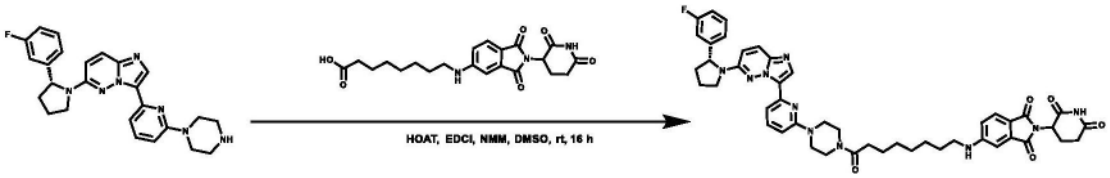
[1776] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-116(8.6mg,产率64%)。MS(ESI)m/z:991.6[M+H]$^+$。

[1777] 实施例167:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((7-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-117)

[1778] 

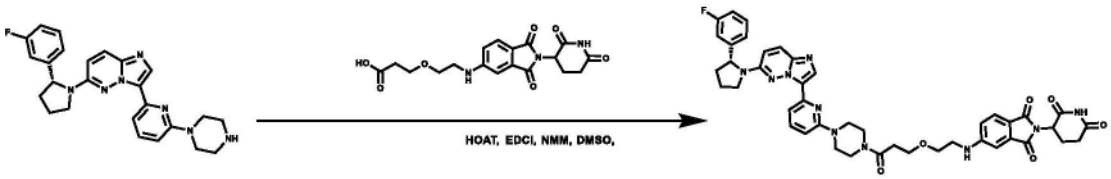
[1779] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-117(8.8mg,产率61%)。MS(ESI)m/z:827.6[M+H]$^+$。

[1780] 实施例168:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((8-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-118)

[1781] 

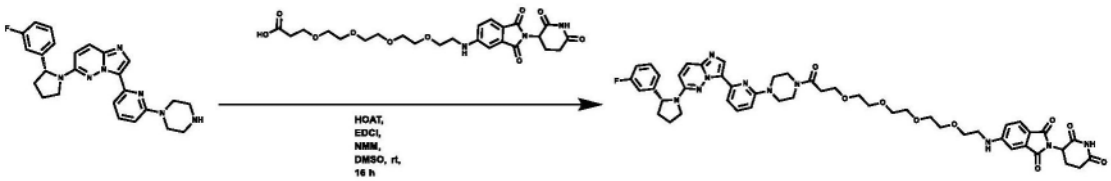
[1782] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-118(8.8mg,产率61%)。MS(ESI)m/z:841.6[M+H]$^+$。

[1783] 实施例169:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-119)

[1784] 

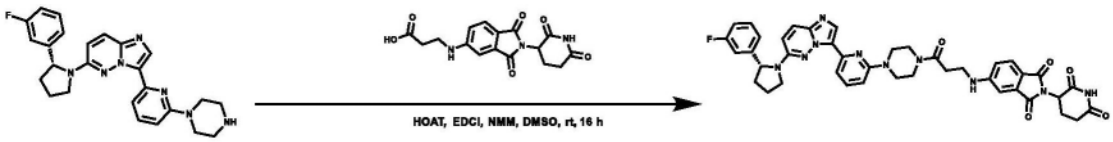
[1785] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-119(8.9mg,产率61%)。MS(ESI)m/z:815.5[M+H]$^+$。

[1786] 实施例170:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((15-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-120)

[1787] 

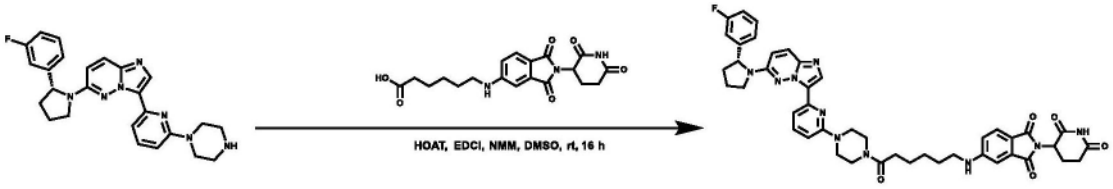
[1788] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-120(8.9mg,产率61%)。MS(ESI)m/z:947.6[M+H]$^+$。

[1789] 实施例171:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-121)

[1790] 

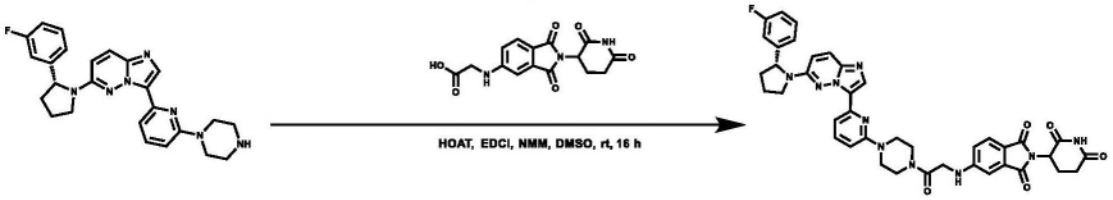
[1791] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-121(10.2mg,产率63%)。MS(ESI)m/z:1542.5[M+H]$^+$。

[1792] 实施例172:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((6-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-122)

[1793] 

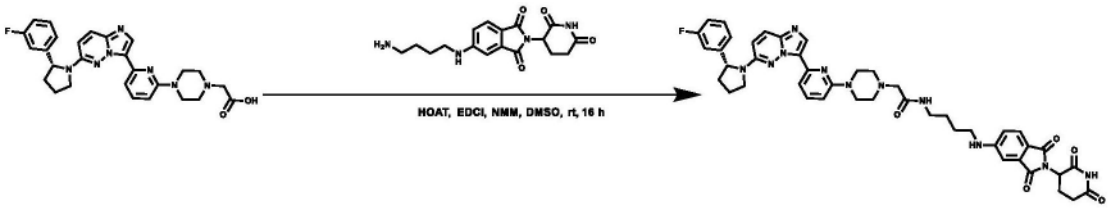
[1794] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-122(10.6mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:813.9[M+H]$^+$。

[1795] 实施例173:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-123)

[1796] 

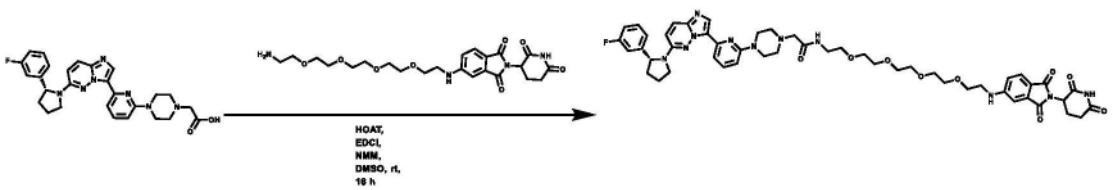
[1797] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-123(10.6mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:1514.8[M+H]$^+$。

[1798] 实施例174:N-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-124)

[1799] 

[1800] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-124(9.3mg,产率61%)。MS(ESI)m/z:828.5[M+H]$^+$。

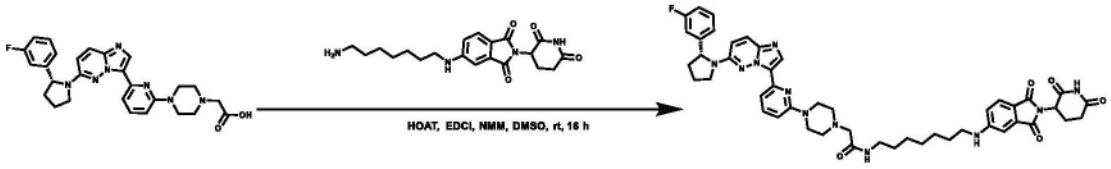
[1801] 实施例175:N-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-125)

[1802] 

[1803] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-125(9.6mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:976.8[M

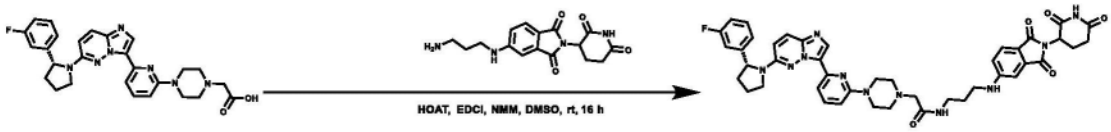
+H]$^+$。

[1804] 实施例176:N-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)庚基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-126)

[1805] 

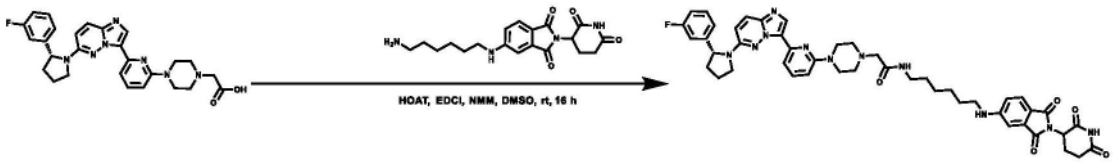
[1806] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-126(9.9mg,产率63%)。MS(ESI)m/z:870.7[M+H]$^+$。

[1807] 实施例177:N-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-127)

[1808] 

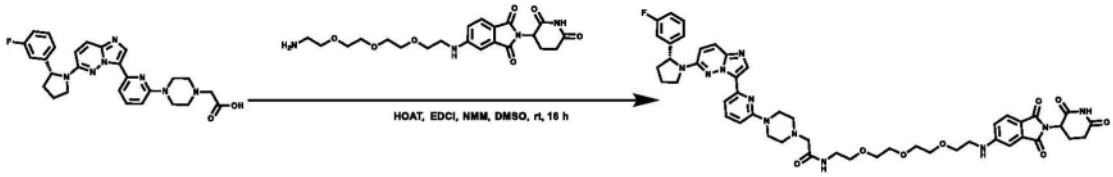
[1809] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-127(9.3mg,产率61%)。MS(ESI)m/z:814.6[M+H]$^+$。

[1810] 实施例178:N-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-128)

[1811] 

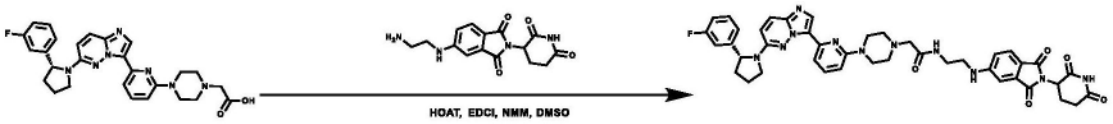
[1812] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-128(9.7mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:856.7[M+H]$^+$。

[1813] 实施例179:N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-129)

[1814] 

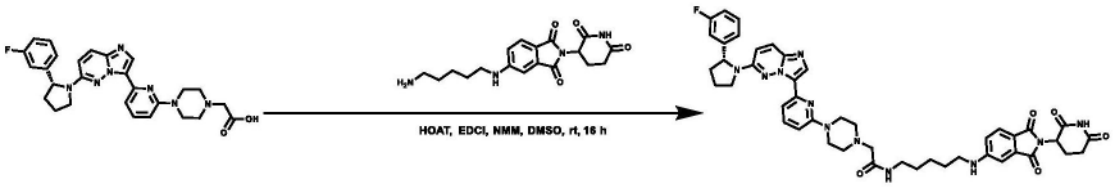
[1815] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-129(9.7mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:932.6[M+H]$^+$。

[1816] 实施例180:N-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-130)

[1817] 

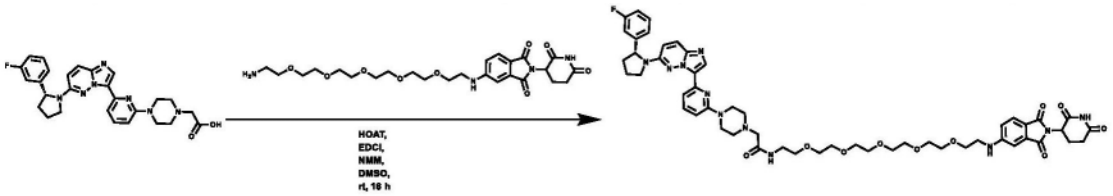
[1818] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-130(9.3mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:800.6[M+H]$^+$。

[1819] 实施例181:N-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)戊基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-131)

[1820] 

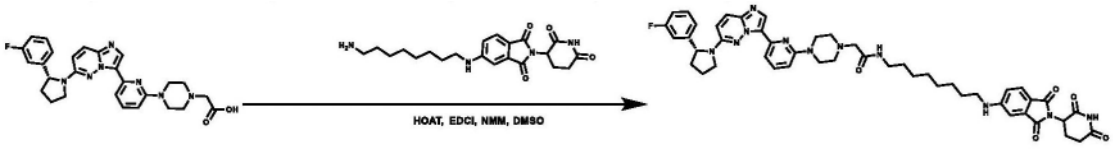
[1821] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-131(10.5mg,产率65%)。MS(ESI)m/z:842.6[M+H]$^+$。

[1822] 实施例182:N-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-132)

[1823] 

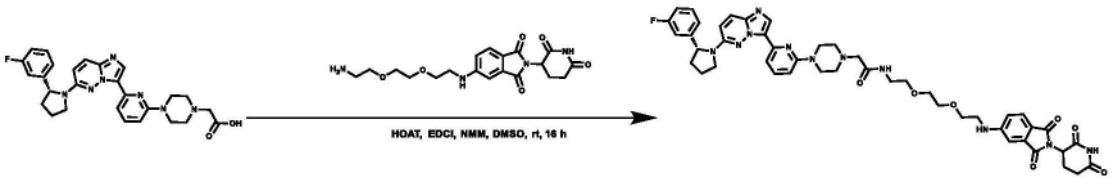
[1824] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-132(7.5mg,产率55%)。MS(ESI)m/z:1020.9[M+H]$^+$。

[1825] 实施例183:N-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-133)

[1826] 

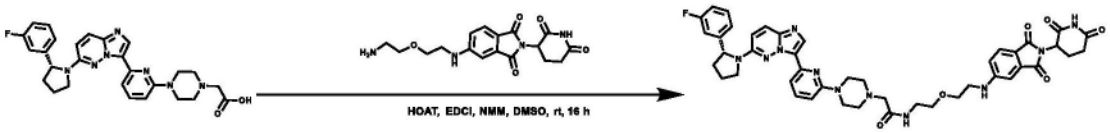
[1827] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-133(8.6mg,产率55%)。MS(ESI)m/z:884.7[M+H]$^+$。

[1828] 实施例184:N-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-134)

[1829] 

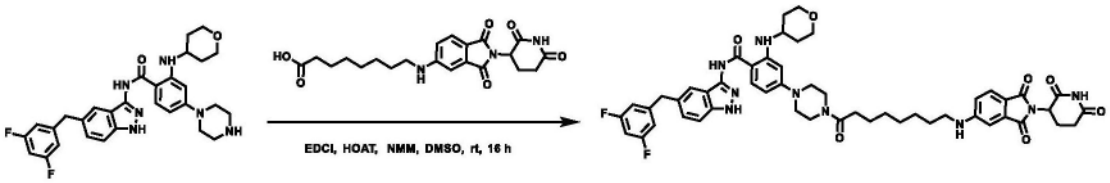
[1830] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-134(8.8mg,产率59%)。MS(ESI)m/z:888.7[M+H]$^+$。

[1831] 实施例185:N-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-135)

[1832] 

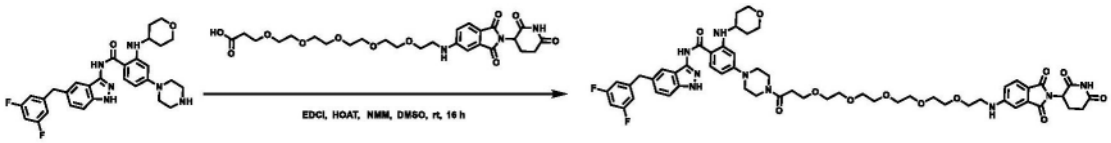
[1833] 按照制备TR-059的标准程序合成TR-135(8.1mg,产率56%)。MS(ESI)m/z:844.7[M+H]$^+$。

[1834] 实施例186:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-136)

[1835] 

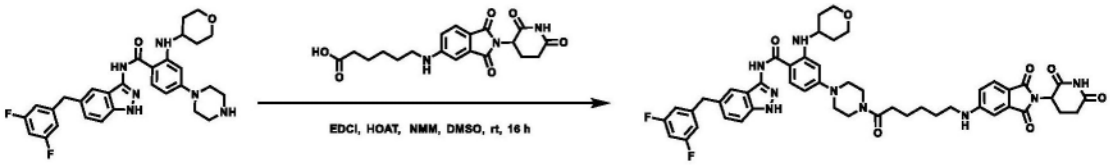
[1836] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-136(11mg,产率59%)。MS(ESI)m/z:944.4[M+H]$^+$。

[1837] 实施例187:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-137)

[1838] 

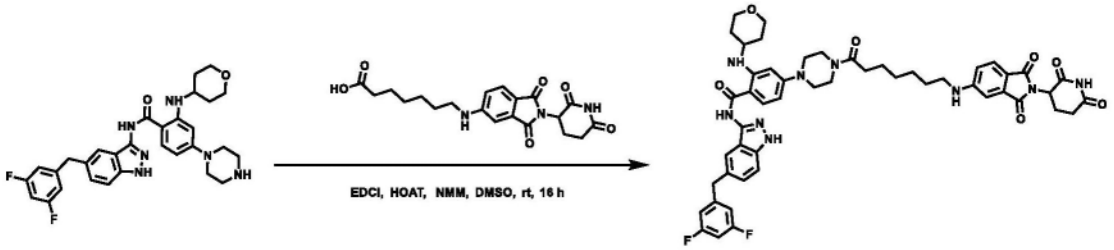
[1839] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-137(13mg,产率64%)。MS(ESI)m/z:1094.5[M+H]$^+$。

[1840] 实施例188:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-138)

[1841] 

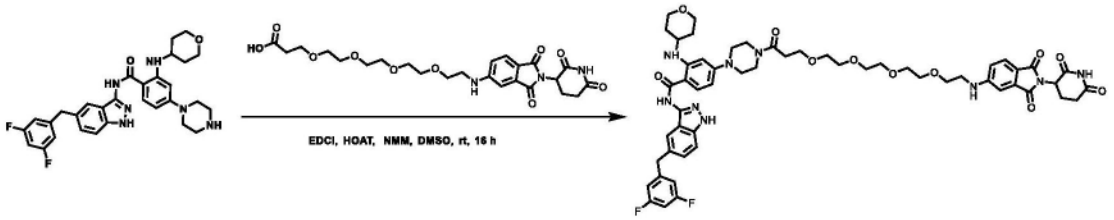
[1842] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-138(14mg,产率55%)。MS(ESI)m/z:916.4[M+H]$^+$。

[1843] 实施例189:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-139)

[1844] 

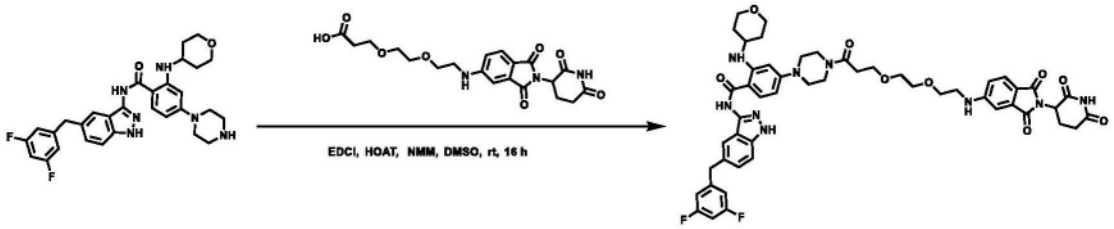
[1845] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-139(16mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:930.4[M+H]$^+$。

[1846] 实施例190:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-140)

[1847] 

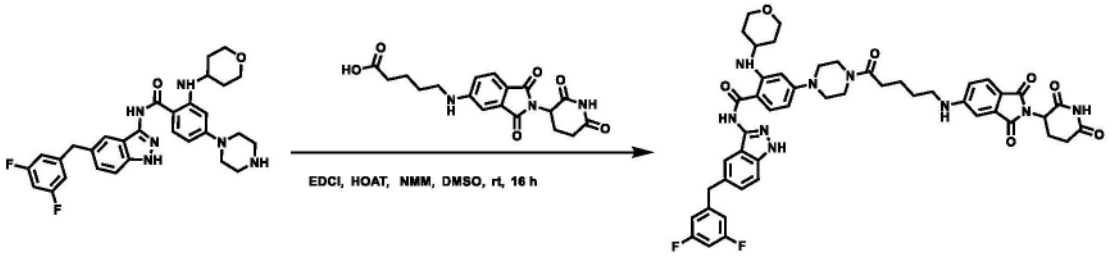
[1848] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-140(12mg,产率56%)。MS(ESI)m/z:1050.4[M+H]$^+$。

[1849] 实施例191:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-141)

[1850] 

[1851] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-141(15mg,产率65%)。MS(ESI)m/z:962.4[M+H]$^+$。

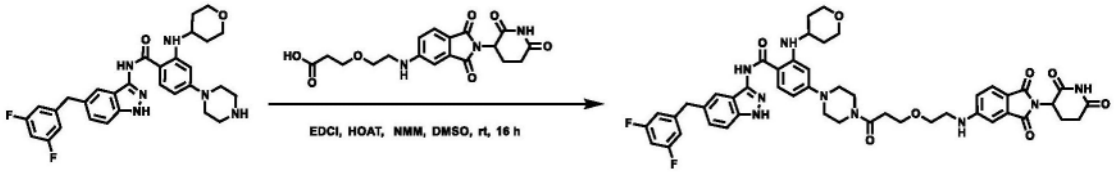
[1852] 实施例192:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-142)

[1853] 

[1854] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-142(12mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:902.4[M+H]$^+$。

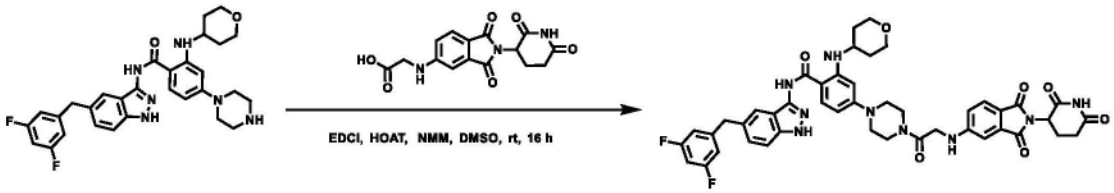
[1855] 实施例193:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌

啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-143)

[1856] 

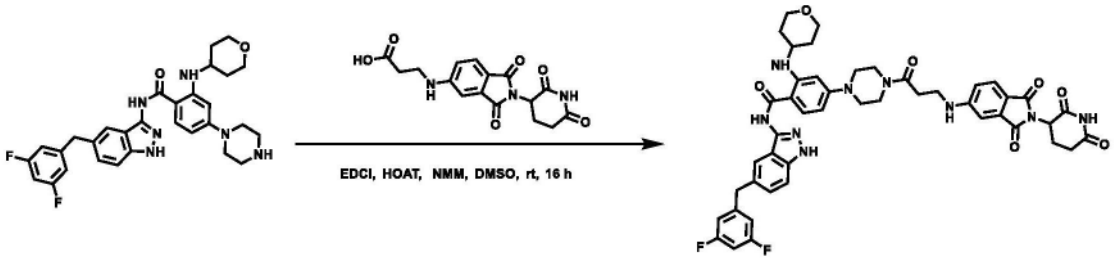
[1857] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-143(16mg,产率67%)。MS(ESI)m/z:918.4[M+H]$^+$。

[1858] 实施例194:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-144)

[1859] 

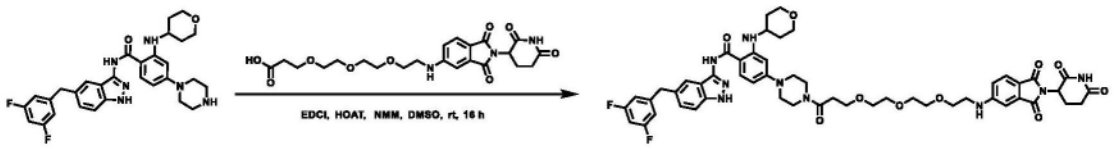
[1860] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-144(14mg,产率61%)。MS(ESI)m/z:860.3[M+H]$^+$。

[1861] 实施例195:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-145)

[1862] 

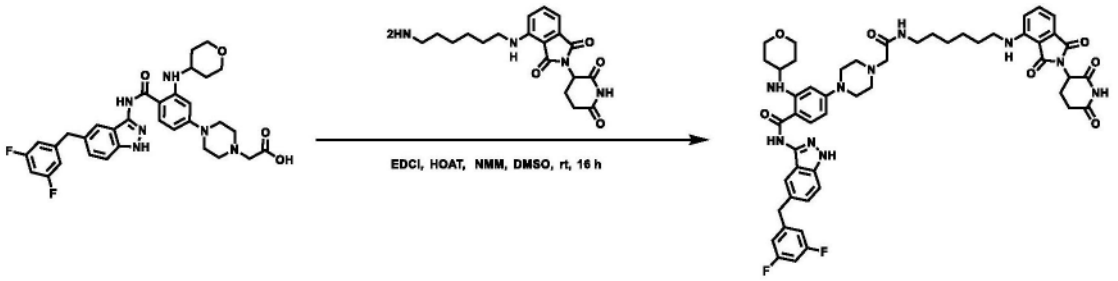
[1863] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-145(15mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:874.3[M+H]$^+$。

[1864] 实施例196:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-146)

[1865] 

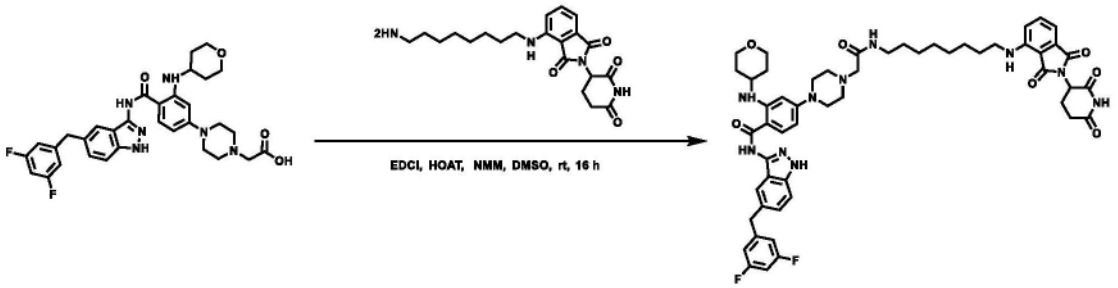
[1866] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-146(16mg,产率65%)。MS(ESI)m/z:1006.4[M+H]$^+$。

[1867] 实施例197:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-147)

[1868] 

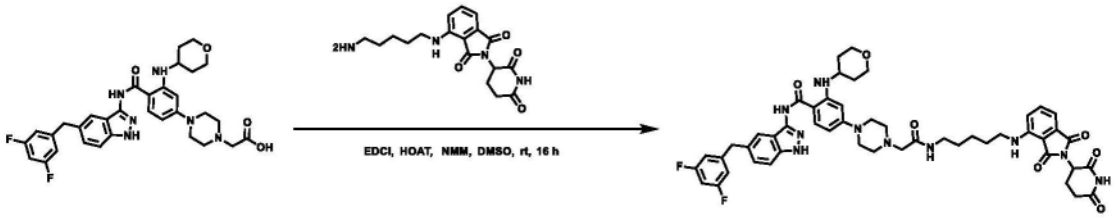
[1869] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-147(12mg,产率56%)。MS(ESI)m/z:959.4[M+H]$^+$。

[1870] 实施例198:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-148)

[1871] 

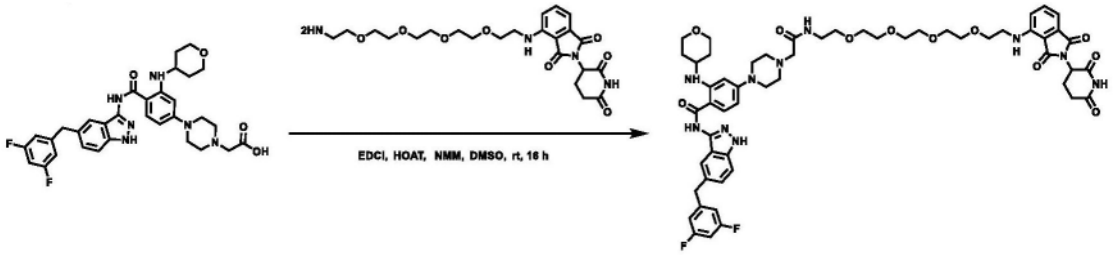
[1872] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-148(16mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:987.5[M+H]$^+$。

[1873] 实施例199:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-149)

[1874] 

[1875] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-149(14mg,产率52%)。MS(ESI)m/z:945.4[M+H]$^+$。

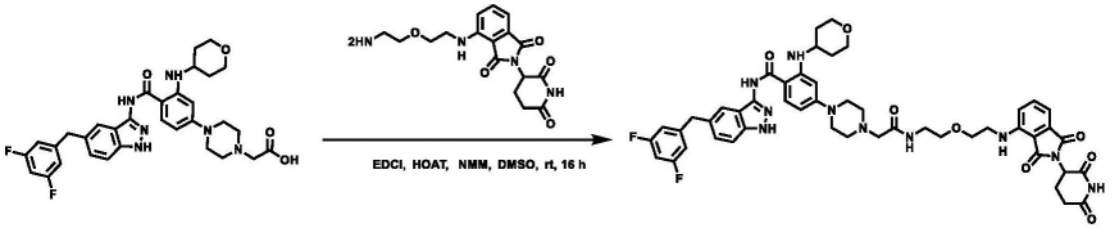
[1876] 实施例200:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-150)

[1877] 

[1878] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-150(14mg,产率58%)。MS(ESI)m/z:1079.5[M

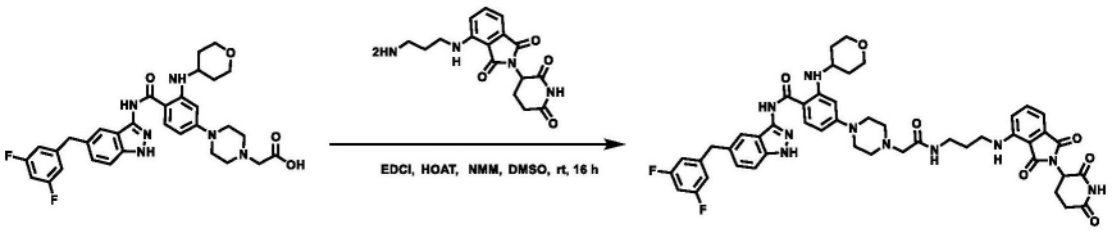
+H]$^+$。

[1879] 实施例201:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-151)

[1880] 

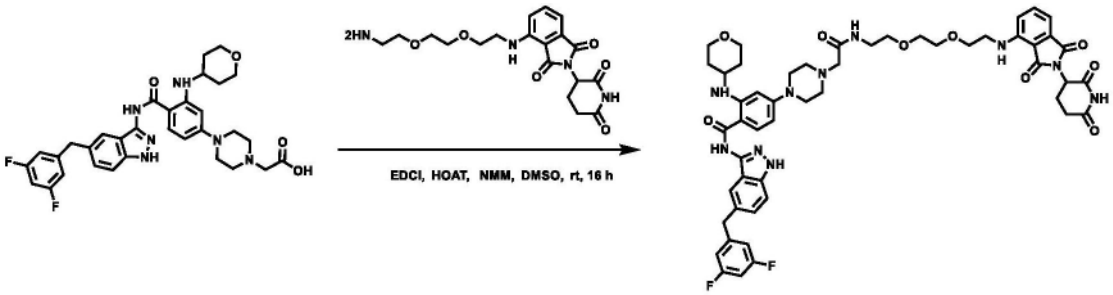
[1881] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-151(12mg,产率53%)。MS(ESI)m/z:947.4[M+H]$^+$。

[1882] 实施例202:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-152)

[1883] 

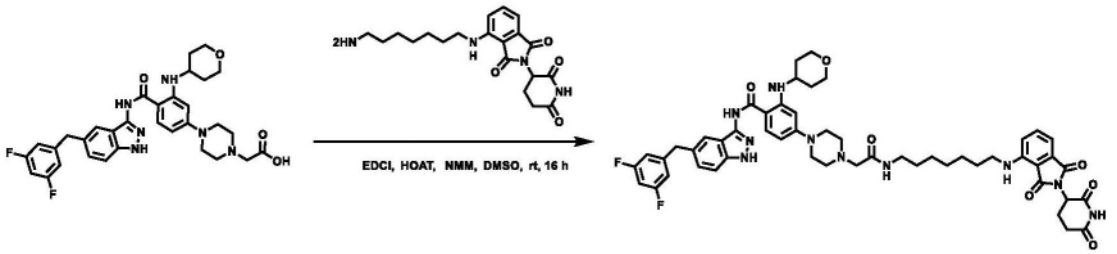
[1884] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-152(13mg,产率57%)。MS(ESI)m/z:917.4[M+H]$^+$。

[1885] 实施例203:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-153)

[1886] 

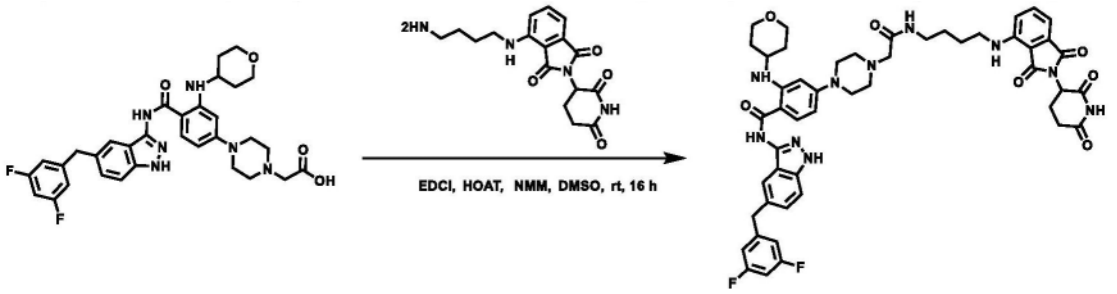
[1887] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-153(12mg,产率53%)。MS(ESI)m/z:991.4[M+H]$^+$。

[1888] 实施例204:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-154)

[1889] 

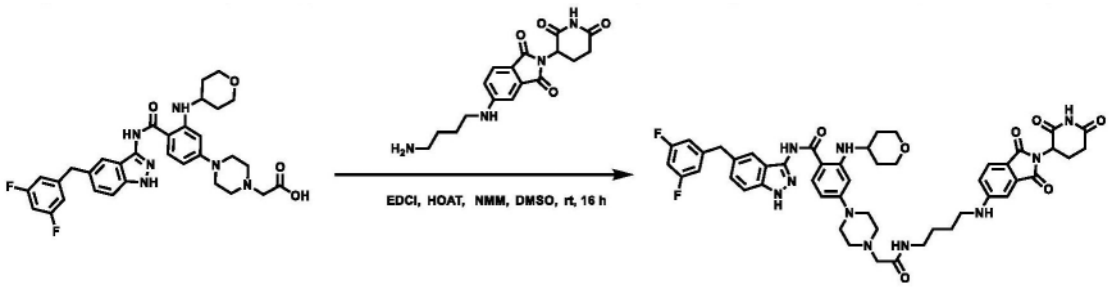
[1890] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-154(15mg,产率57%)。MS(ESI)m/z:973.4[M+H]$^+$。

[1891] 实施例205:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-155)

[1892] 

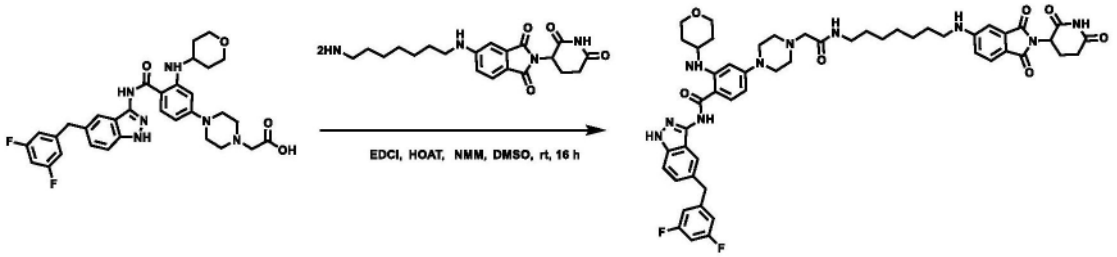
[1893] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-155(13mg,产率56%)。MS(ESI)m/z:931.4[M+H]$^+$。

[1894] 实施例206:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-156)

[1895] 

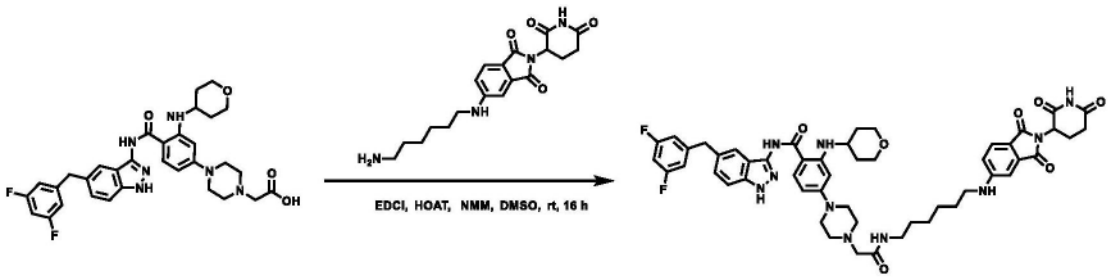
[1896] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-156(12mg,产率53%)。MS(ESI)m/z:931.4[M+H]$^+$。

[1897] 实施例207:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)庚基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-157)

[1898] 

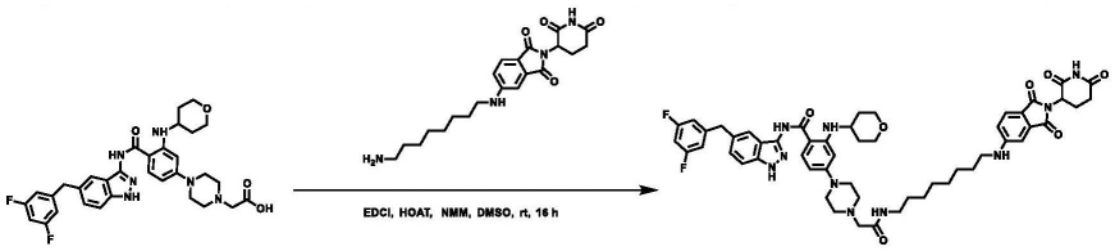
[1899] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-157(14mg,产率62%)。MS(ESI)m/z:973.4[M+H]$^+$。

[1900] 实施例208:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-158)

[1901] 

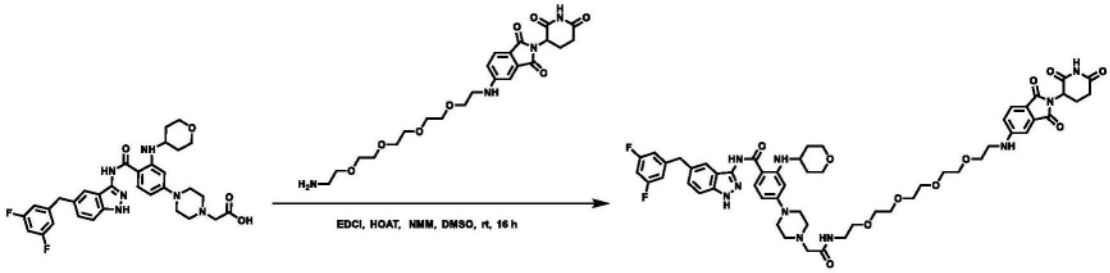
[1902] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-158(12mg,产率56%)。MS(ESI)m/z:944.4[M+H]$^+$。

[1903] 实施例209:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-159)

[1904] 

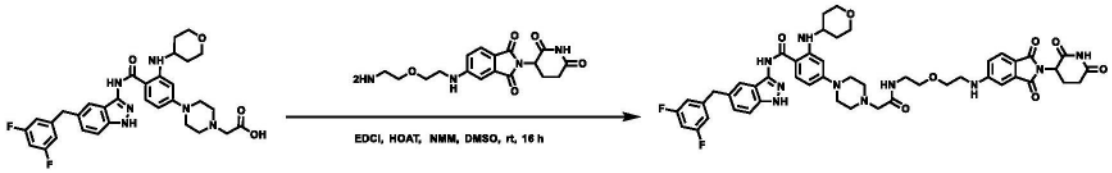
[1905] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-159(14mg,产率58%)。MS(ESI)m/z:987.5[M+H]$^+$。

[1906] 实施例210:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-160)

[1907] 

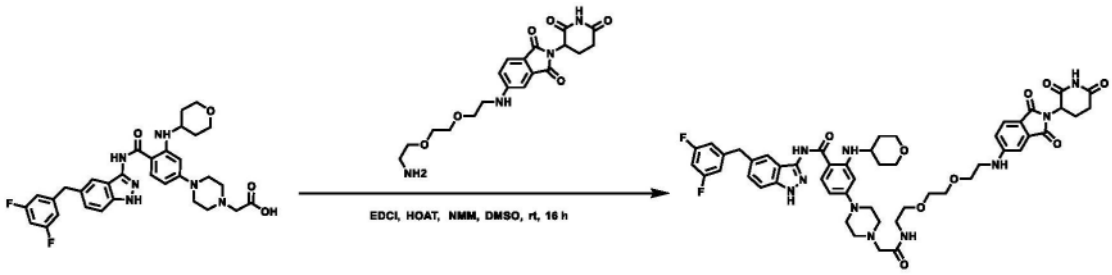
[1908] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-160(13mg,产率56%)。MS(ESI)m/z:987.5[M+H]$^+$。

[1909] 实施例211:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-161)

[1910] 

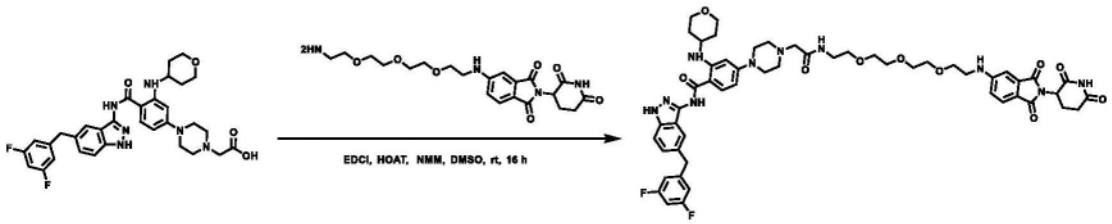
[1911] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-161(13mg,产率58%)。MS(ESI)m/z:947.4[M+H]$^+$。

[1912] 实施例212:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-162)

[1913] 

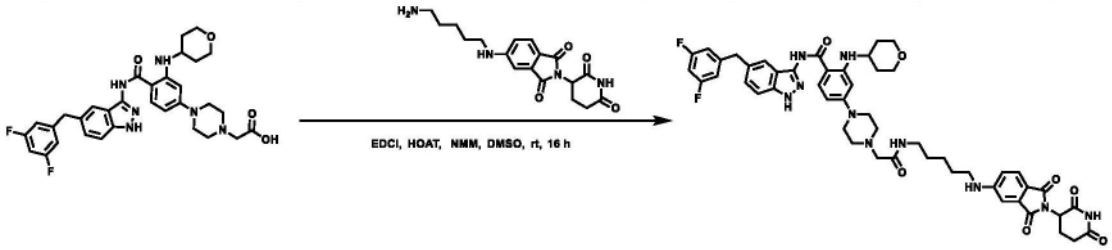
[1914] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-162(11mg,产率52%)。MS(ESI)m/z:9881.4[M+H]$^+$。

[1915] 实施例213:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-163)

[1916] 

[1917] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-163(15mg,产率58%)。MS(ESI)m/z:1035.4[M+H]$^+$。

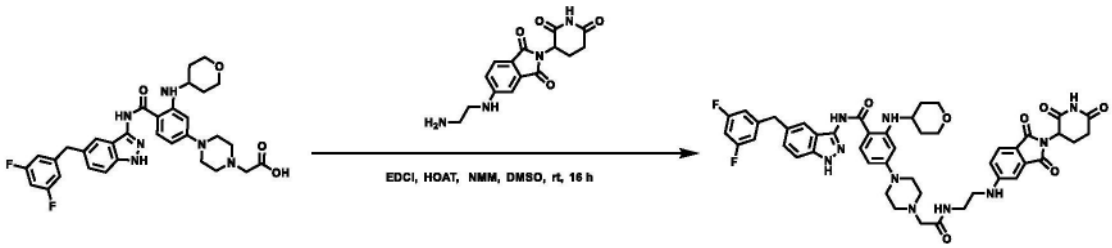
[1918] 实施例214:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-164)

[1919] 

[1920] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-164(13mg,产率56%)。MS(ESI)m/z:945.4[M+H]$^+$。

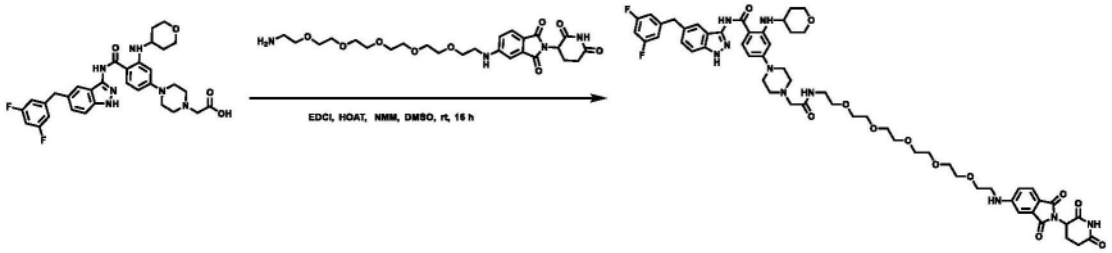
[1921] 实施例215:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-((2-(2,6-二氧

代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-165)

[1922] 

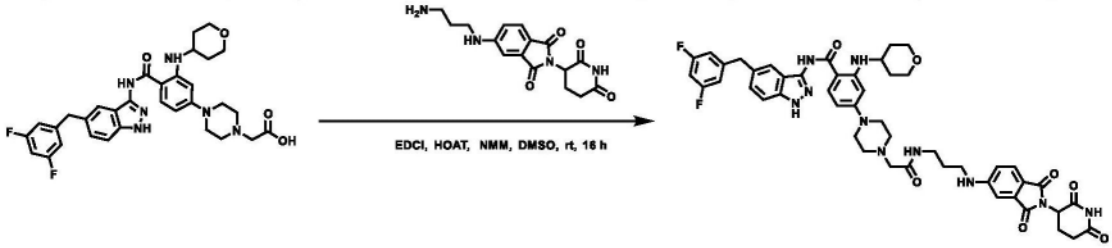
[1923] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-165(12mg,产率53%)。MS(ESI)m/z:903.4[M+H]$^+$。

[1924] 实施例216:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(20-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-166)

[1925] 

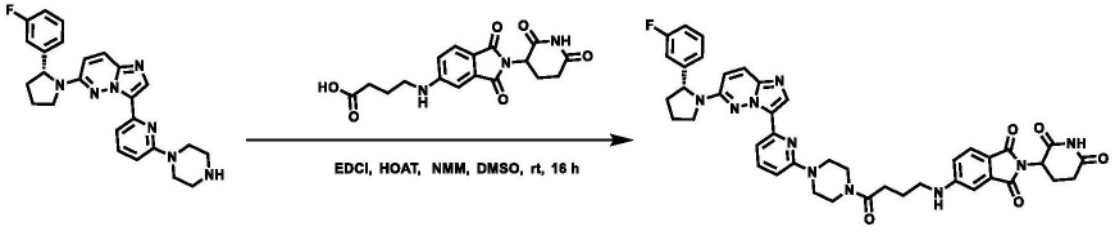
[1926] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-166(14mg,产率56%)。MS(ESI)m/z:1223.5[M+H]$^+$。

[1927] 实施例217:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-167)

[1928] 

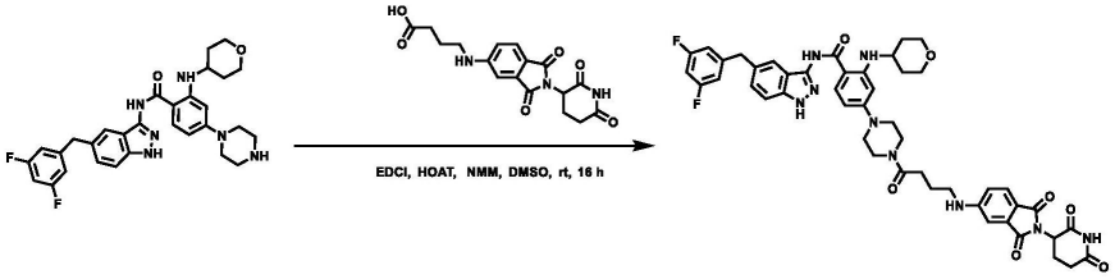
[1929] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-167(14mg,产率55%)。MS(ESI)m/z:917.4[M+H]$^+$。

[1930] 实施例218:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-168)

[1931] 

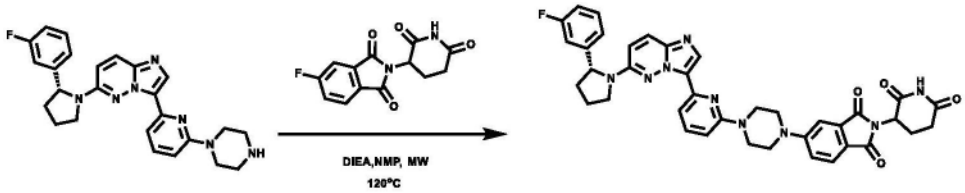
[1932] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-168(16mg,产率58%)。MS(ESI)m/z:785.3[M+H]$^+$。

[1933] 实施例219:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-169)

[1934] 

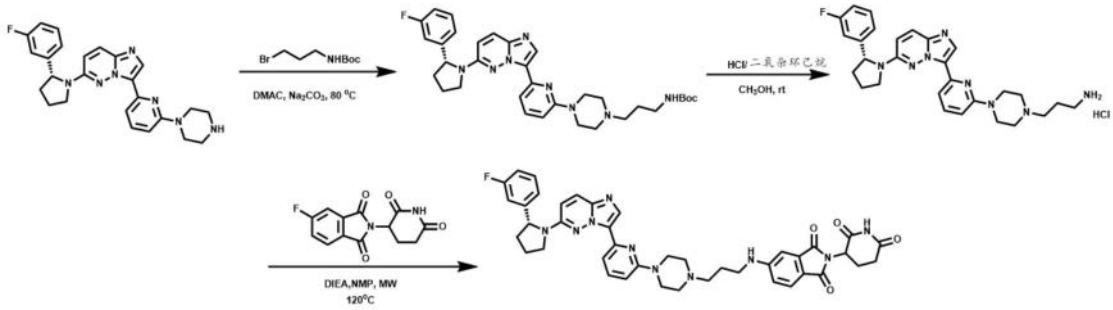
[1935] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-169(14mg,产率56%)。MS(ESI)m/z:888.4[M+H]$^+$。

[1936] 实施例220:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-170)

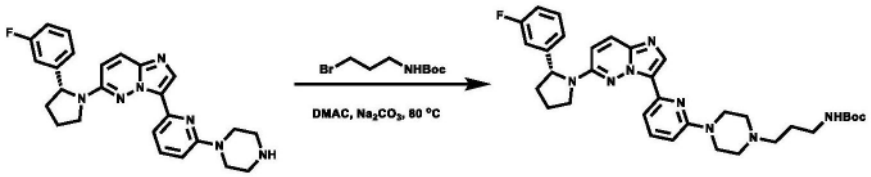
[1937] 

[1938] 将(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(30mg,0.06mmol)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(15.8mg,0.06mmol)、DIEA(0.037mL,0.23mmol)和NMP(0.5mL)的混合物在微波下加热至120℃保持1.5h。将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(8.6mg,32%产率)。MS(ESI)m/z:700.3[M+H]$^+$。

[1939] 实施例221:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-171)

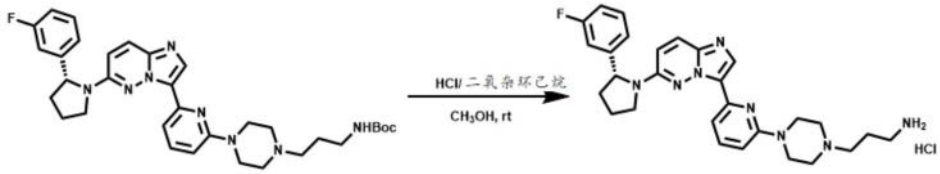
[1940] 

[1941] 步骤1.(R)-(3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1942] 

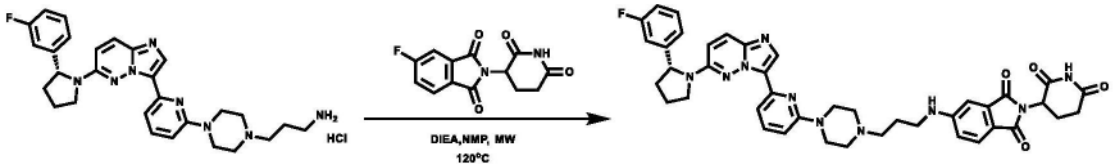
[1943] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(50mg,0.11mmol)在DMAC(5mL)中的溶液中加入Na_2CO_3(24mg,0.22mmol)和(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯(39mg,0.16mmol),将所得混合物在80℃下搅拌8h。将反应冷却至室温并添加H_2O(50mL)。将混合物用EtOAc(10mL×3)萃取,将合并的有机层浓缩,并将残余物通过反相色谱法纯化为呈淡棕色固体的所需产物(43mg,65%产率)。MS(ESI)m/z:601.3$[M+H]^+$。

[1944] 步骤2.(R)-3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-胺盐酸盐的合成

[1945] 

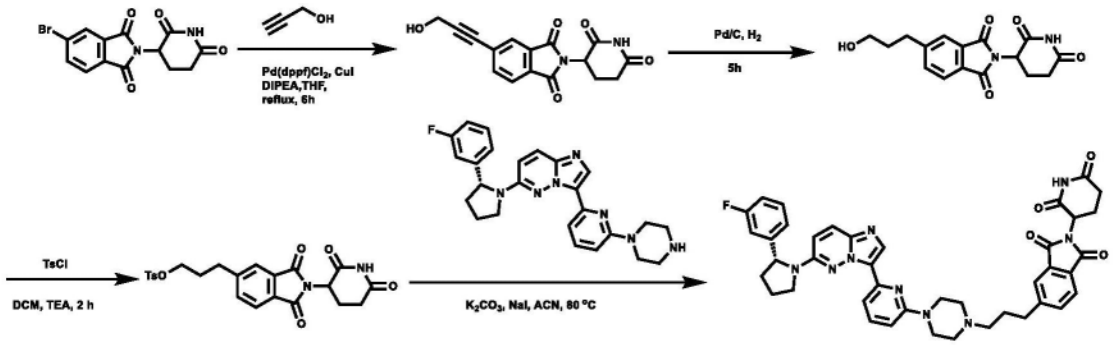
[1946] 在室温下向(R)-(3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.07mmol)在甲醇(2mL)中的溶液中加入HCl/二氧杂环己烷(4M,2mL),然后将其在室温下搅拌5h。将混合物浓缩,得到呈淡棕色固体的粗产物(35mg,98%产率),其直接用于下一步。MS(ESI)m/z:501.3$[M+H]^+$。

[1947] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-171)的合成

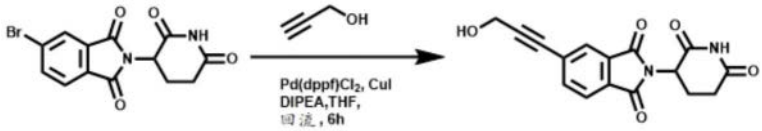
[1948] 

[1949] 将(R)-3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-胺盐酸盐(35mg,0.07mmol)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(15.8mg,0.06mmol)、DIEA(0.037mL,0.23mmol)和NMP(0.5mL)的混合物在微波下加热至120℃保持1h。将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(11.2mg,22%产率)。MS(ESI)m/z:757.3$[M+H]^+$。

[1950] 实施例222:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-172)

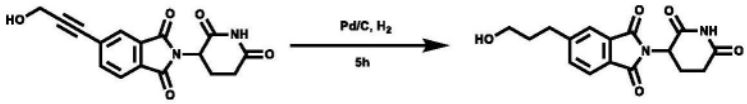
[1951] 

[1952] 步骤1.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1953] 

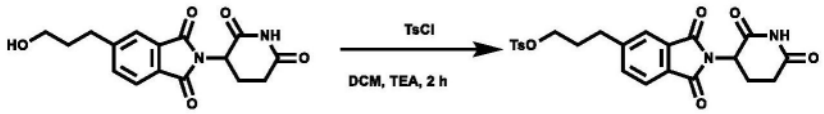
[1954] 将5-溴-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(100mg,0.30mmol)、丙-2-炔-1-醇(25mg,0.45mmol)、Pd(dppf)Cl_2(22mg,0.03mmol)、CuI(5.7mg,0.03mmol)和DIPEA(77mg,0.60mmol)在THF(10mL)中的混合物在回流下搅拌8h。将反应混合物浓缩,并将残余物通过反相色谱法纯化,得到呈淡棕色固体的所需产物(68mg,72%产率)。MS(ESI)m/z:313.3$[M+H]^+$。

[1955] 步骤2.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1956] 

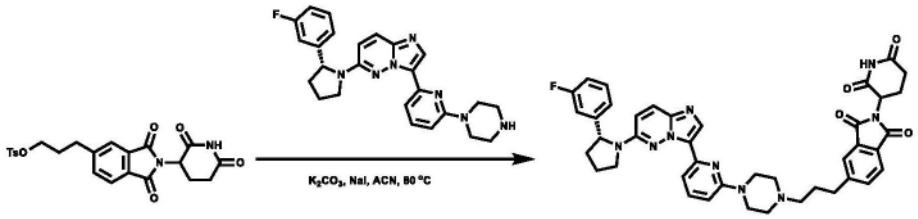
[1957] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(68mg,0.22mmol)和Pd/C(10mg)在甲醇(5mL)中的混合物在H_2(1atm,气球)下于室温下搅拌5h。将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(55mg,81%产率)。MS(ESI)m/z:317.1$[M+H]^+$。

[1958] 步骤3.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[1959] 

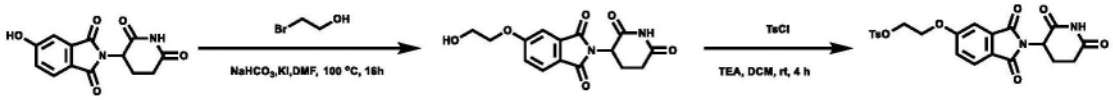
[1960] 在室温下向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-羟基丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(55mg,0.17mmol)和TEA(35mg,0.34mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酰氯(39mg,0.20mmol),然后将其在室温下搅拌4h。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(42mg,52%产率)。MS(ESI)m/z:471.1$[M+H]^+$。

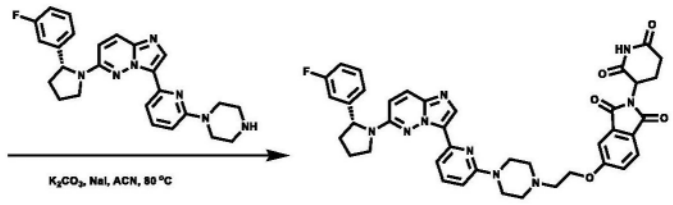
[1961] 步骤4.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1962] 

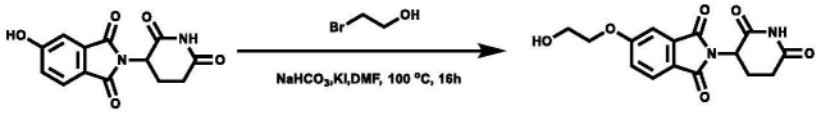
[1963] 将3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(40mg,0.08mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(37mg,0.08mmol)、K_2CO_3(22mg,0.16mmol)和NaI(1.5mg,0.01mmol)在CH_3CN(3mL)中的混合物在80℃下搅拌5h。LCMS显示反应完成。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(21mg,36%产率)。MS(ESI)m/z:742.3[M+H]$^+$。

[1964] 实施例223:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-173)



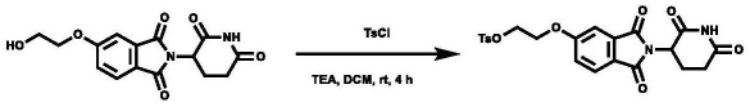
[1965] 

[1966] 步骤1.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-羟基乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1967] 

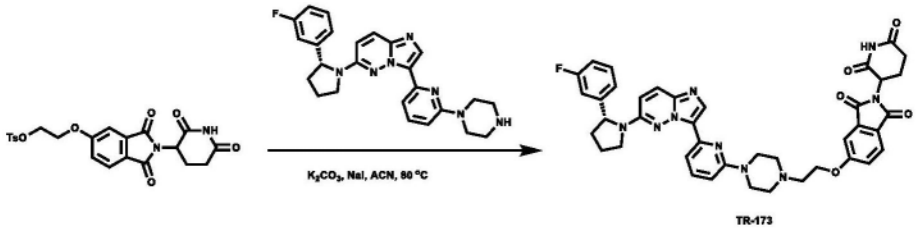
[1968] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(1g,3.65mmol)、2-溴乙-1-醇(452mg,3.65mmol)、$NaHCO_3$(613mg,7.30mmol)和KI(605mg,3.65mmol)在DMF(20mL)中的混合物在100℃下搅拌16h。将混合物过滤并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(340mg,29%产率)。MS(ESI)m/z:319.1[M+H]$^+$。

[1969] 步骤3.2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯的合成

[1970] 

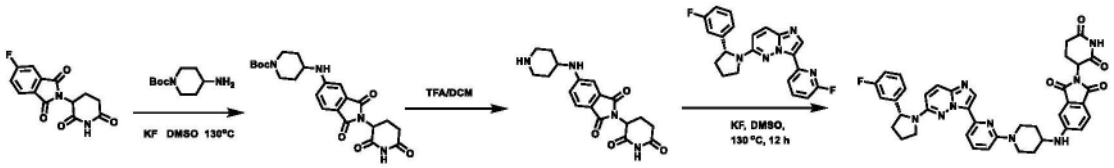
[1971] 在室温下向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-羟基乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(200mg,0.63mmol)和TEA(1.26g,1.26mmol)在DCM(15mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酰氯(143mg,0.76mmol),然后将其在室温下搅拌4h。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(172mg,58%产率)。MS(ESI)m/z:473.1[M+H]$^+$。

[1972] 步骤4.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1973] 

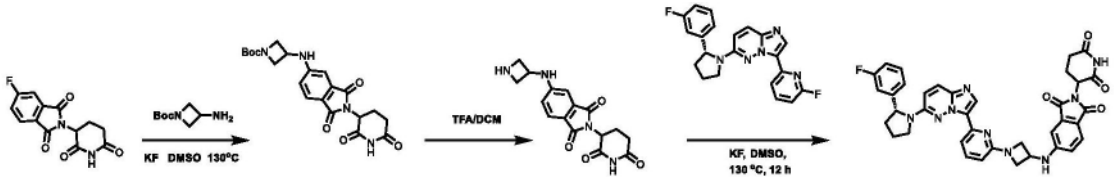
[1974] 将2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯(40mg,0.08mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(37mg,0.08mmol)、K_2CO_3(22mg,0.16mmol)和NaI(1.5mg,0.01mmol)在CH_3CN(3mL)中的混合物在80℃下搅拌5h。LCMS显示反应完成。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(16mg,42%产率)。MS(ESI)m/z:744.3$[M+H]^+$。

[1975] 实施例224:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-174)的合成

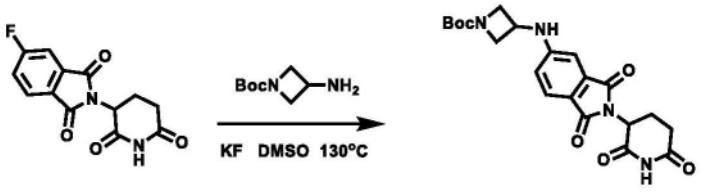
[1976] 

[1977] 按照制备TR-175的标准程序合成TR-174。MS(ESI)m/z:714.3$[M+H]^+$。

[1978] 实施例225:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-175)

[1979] 

[1980] 步骤1.3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[1981] 

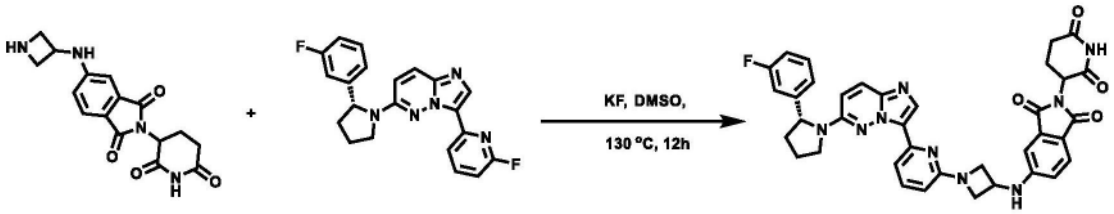
[1982] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(200mg,724.6umol)在DMSO(3mL)中的溶液中加入KF(126mg,2.17mmol)和3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(373.9mg,2.17mmol)。将所得混合物在130℃下搅拌1hr。待酰亚胺完全耗尽后,将反应倒入水(20mL)中,并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(80mg,26%产率)。MS(ESI)m/z:429.2$[M+H]^+$。

[1983] 步骤2.5-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1984] 

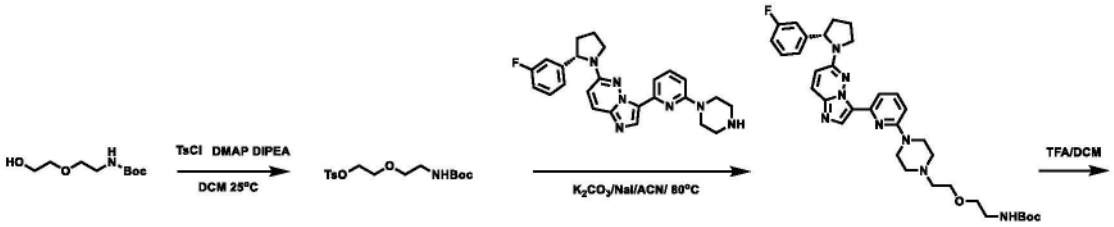
[1985] 向3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(80mg,186.9umol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(2mL)。将所得混合物在25℃下搅拌5hr。待起始材料完全耗尽后,将反应减压蒸发。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物5-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(56mg,91%产率)。MS(ESI)m/z:329.2[M+H]$^+$。

[1986] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

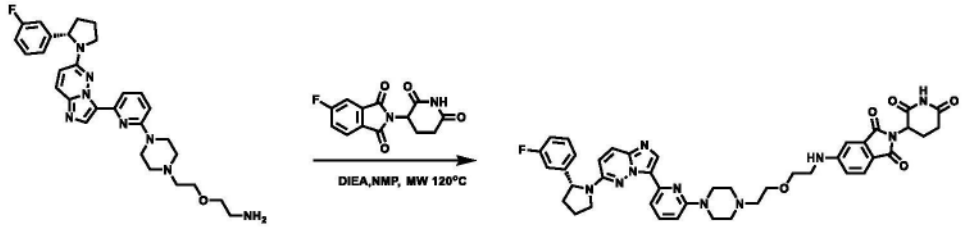
[1987] 

[1988] 向5-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(50mg,152.4umol)在DMSO(3mL)中的溶液中加入KF(26.5mg,457.3umol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(57.4mg,152.4umol)。将所得混合物在130℃下搅拌1hr。待酰亚胺完全耗尽后,将反应倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(10mg,10%产率)。MS(ESI)m/z:686.3[M+H]$^+$。

[1989] 实施例226:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-176)的合成

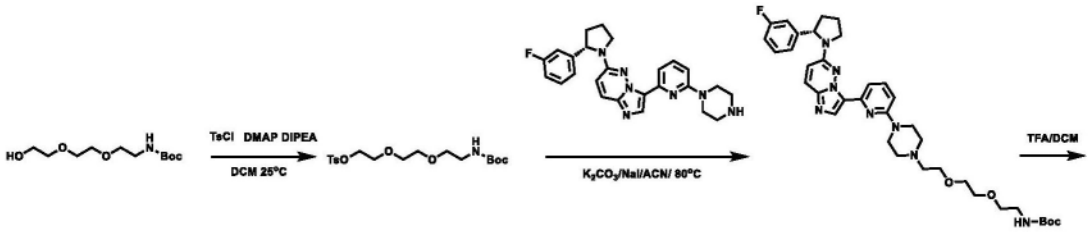


[1990]

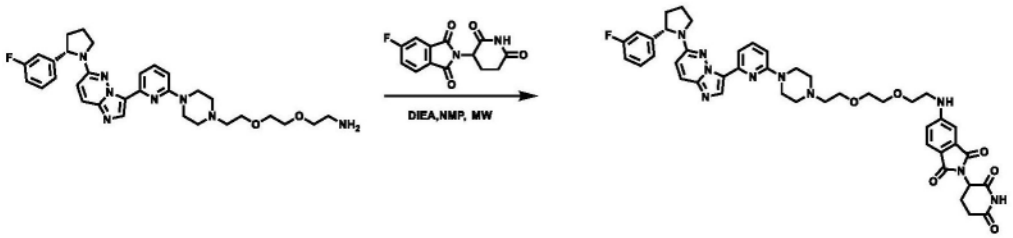


[1991] 按照制备TR-177的标准程序合成TR-176。MS(ESI)m/z:787.3[M+H]$^+$。

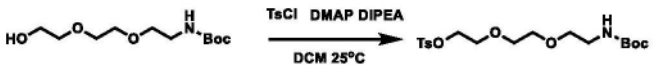
[1992] 实施例227:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(2-(4-(6-(6-((S)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-177)的合成



[1993]

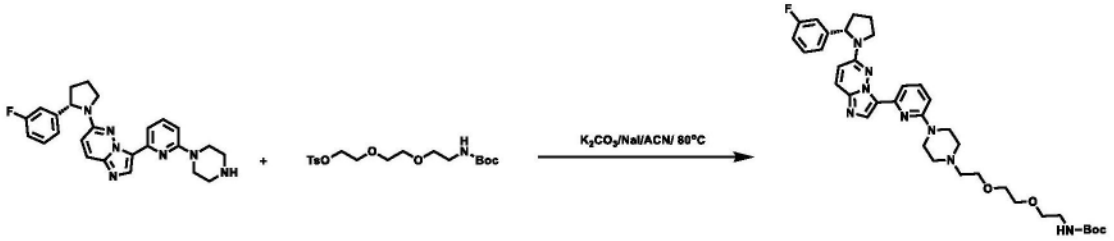


[1994] 步骤1.2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十三烷-13-基4-甲基苯磺酸酯的合成

[1995] 

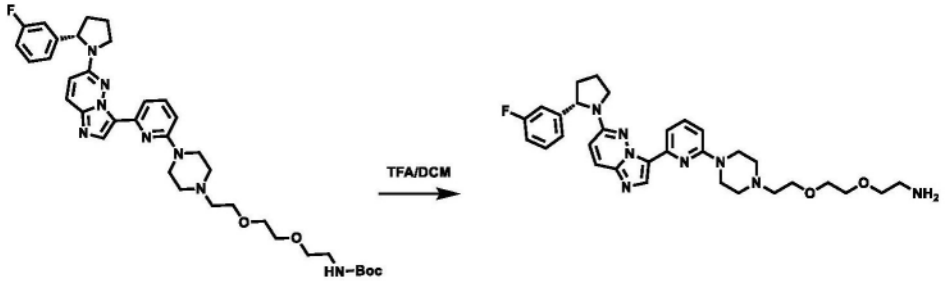
[1996] 向(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,803.2umol)在DCM(5mL)中的溶液中加入DMAP(9.7mg,80.3umol)、DIPEA(311mg,2.4mmol)和TsCl(183.7mg,963.8mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌15hr。将反应倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十三烷-13-基4-甲基苯磺酸酯(230mg,71.2%产率)。MS(ESI)m/z:404.2[M+H]$^+$。

[1997] 步骤2.(S)-(2-(2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1998] 

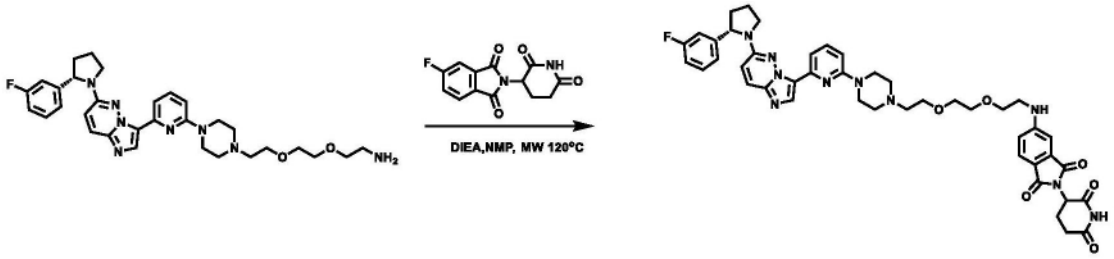
[1999] 向(S)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(50mg,112.8umol)在CH_3CN(5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(46.7mg,338.6umol)和NaI(1.5mg,11.2mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌15hr。将反应倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(S)-(2-(2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,39.6%产率)。MS(ESI)m/z:675.4$[M+H]^+$。

[2000] 步骤3.(S)-2-(2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙-1-胺的合成

[2001] 

[2002] 向(S)-(2-(2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(20mg,29.6umol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(2mL)。将所得混合物在25℃下搅拌5hr。待起始材料完全耗尽后,将反应减压蒸发。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(S)-2-(2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙-1-胺(15mg,88%产率)。MS(ESI)m/z:575.3$[M+H]^+$。

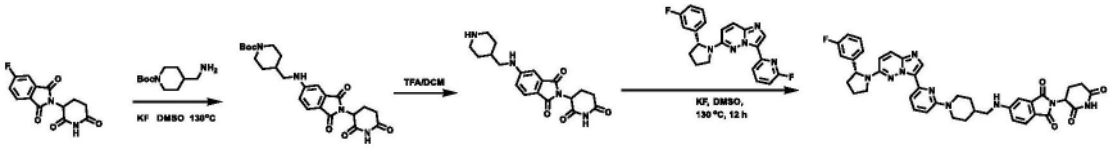
[2003] 步骤4.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(2-(4-(6-(6-((S)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-177)的合成

[2004] 

[2005] 向叔丁基(S)-2-(2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙-1-胺(20mg,34.9umol)在NMP(1mL)中的溶液中加入2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(28.9mg,104.7umol)和DIPEA(13mg,104.7umol)。将微波反应在120℃下搅拌50min。所得残余物通过反相色谱法纯

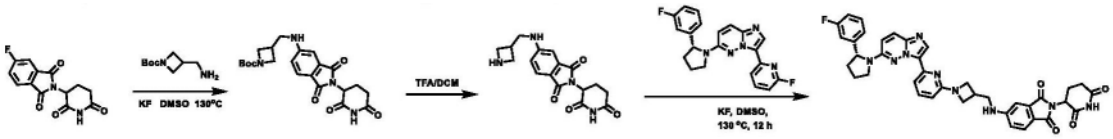
化,得到呈淡黄色固体的所需产物2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(2-(4-(6-(6-((S)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(10mg,34.6%产率)。MS(ESI)m/z:831.4[M+H]$^+$。

[2006] 实施例228:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-178)的合成

[2007] 

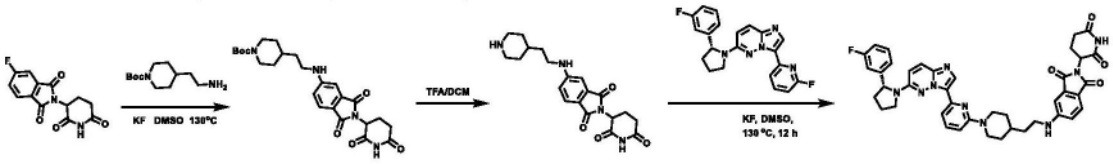
[2008] 按照制备TR-175的标准程序合成TR-178。MS(ESI)m/z:728.3[M+H]$^+$。

[2009] 实施例229:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-179)的合成

[2010] 

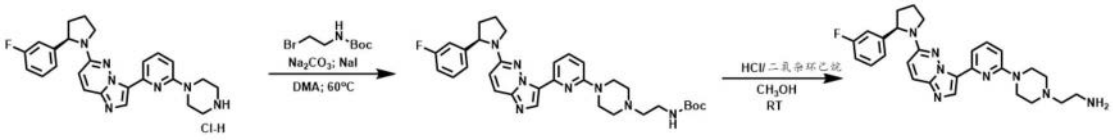
[2011] 按照制备TR-175的标准程序合成TR-179。MS(ESI)m/z:700.3[M+H]$^+$。

[2012] 实施例230:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-180)的合成

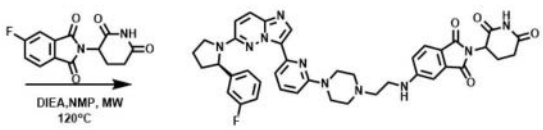
[2013] 

[2014] 按照制备TR-175的标准程序合成TR-180。MS(ESI)m/z:742.3[M+H]$^+$。

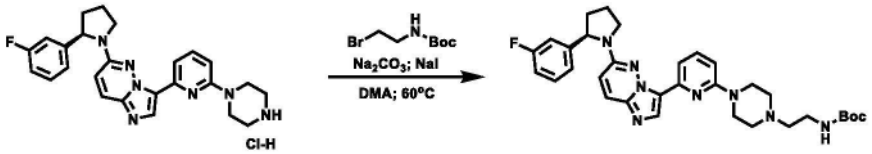
[2015] 实施例231:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-181)



[2016]

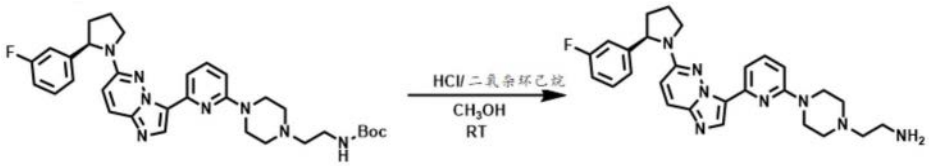


[2017] 步骤1.(R)-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[2018] 

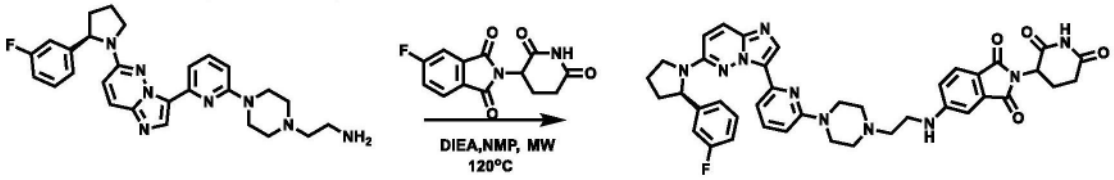
[2019] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐(200mg,0.42mmol)在DMAC(5mL)中的溶液中加入Na_2CO_3(133.56mg,1.26mmol)、NaI(126mg,0.84mmol)和(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(186mg,0.83mmol),将所得混合物在60℃下搅拌3h。将反应冷却至室温并添加H_2O(20mL)。将混合物用EtOAc(10mL*3)萃取,将合并的有机层浓缩,并将残余物通过反相色谱法纯化为呈白色固体的所需产物(225mg,91%产率)。MS(ESI)m/z:587.9$[M+H]^+$。

[2020] 步骤2.(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-胺的合成

[2021] 

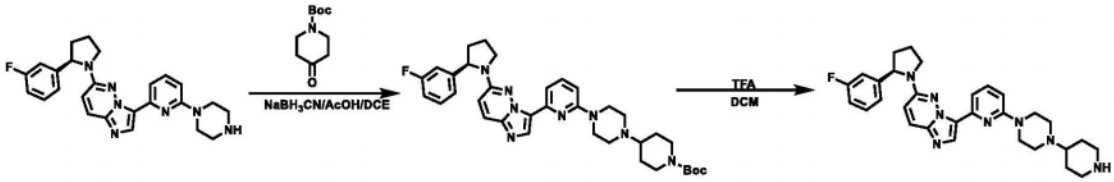
[2022] 在室温下向(R)-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(225mg,0.38mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中加入HCl/二氧杂环己烷(4M,4mL),然后将其在室温下搅拌12h。将混合物浓缩,得到呈白色固体的粗产物(220mg,99%产率),其直接用于下一步。MS(ESI)m/z:487.7$[M+H]^+$。

[2023] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-181)的合成

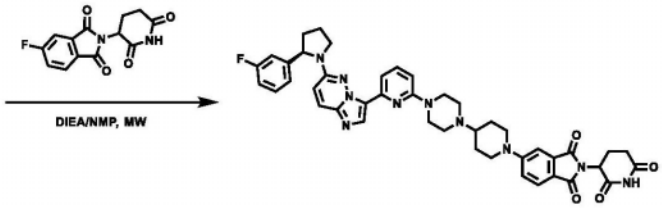
[2024] 

[2025] 将(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-胺(30mg,0.06mmol)、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(15.8mg,0.06mmol)、DIEA(0.037mL,0.23mmol)和NMP(0.3mL)的混合物在微波下加热至120℃保持2h。将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的所需产物(6.5mg,15%产率)。MS(ESI)m/z:743.8$[M+H]^+$。

[2026] 实施例232:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-182)

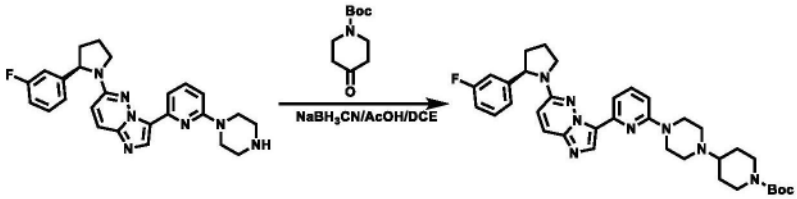


[2027]



[2028] 步骤1.(R)-4-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

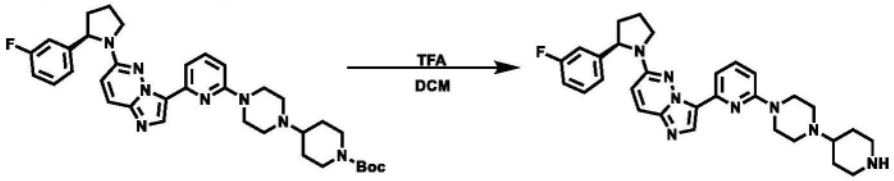
[2029]



[2030] 将(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.050g,112.73umol)、4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(44.92mg,225.47umol)和AcOH(一滴)在DCE(3mL)中的混合物搅拌1h。然后向其中添加$NaBH_3CN$(22.62mg,338.20umol)并再搅拌16h。在真空下除去溶剂,得到粗产物,将其通过制备型TLC纯化(MeOH/DCM=5/100),得到呈黄色油状物的所需产物(8mg,11%产率)。MS(ESI)m/z:627.8$[M+H]^+$。

[2031] 步骤2.(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成

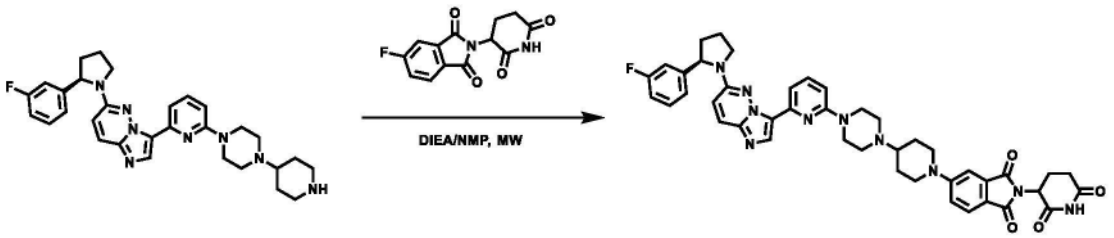
[2032]



[2033] 向(R)-4-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(8mg,12.76umol)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(14.55mg,127.64umol),然后将反应搅拌2h。LCMS显示反应完成。在真空下除去溶剂,得到粗产物(6.72mg,99%产率),其用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:527.6$[M+H]^+$。

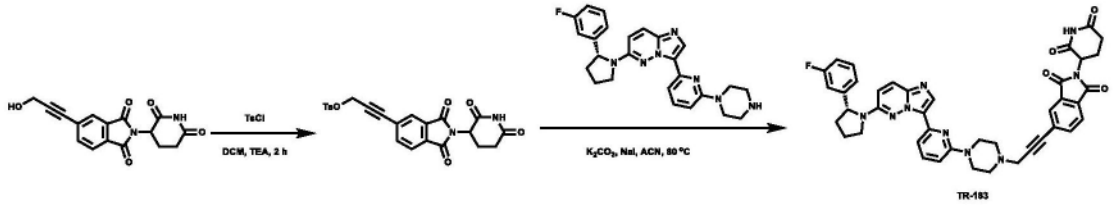
[2034] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-182)的合成

[2035]

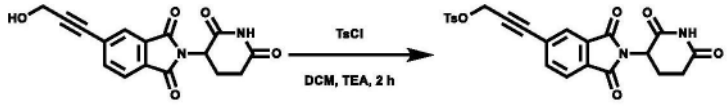


[2036] 将(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(6.72mg,11.39umol)、2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(3.15mg,11.39umol)和DIEA(2.94mg,22.79umol)在NMP(0.5mL)中的混合物在微波下于120℃加热0.5h。将混合物通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH＝100/5),得到呈白色固体的所需产物(1.8mg,20％产率)。MS(ESI)m/z:783.8[M+H]$^+$。

[2037] 实施例233:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-183)

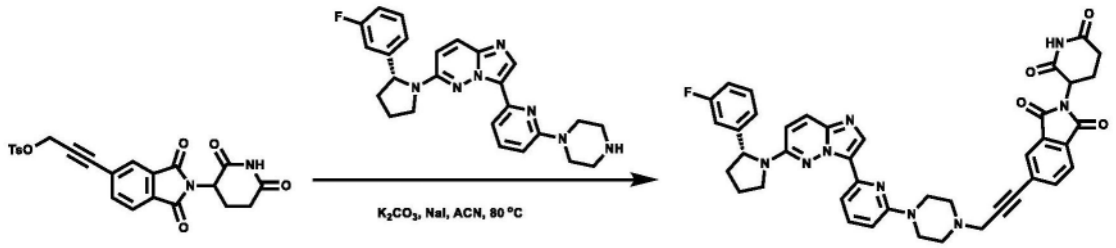
[2038] 

[2039] 步骤1.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2040] 

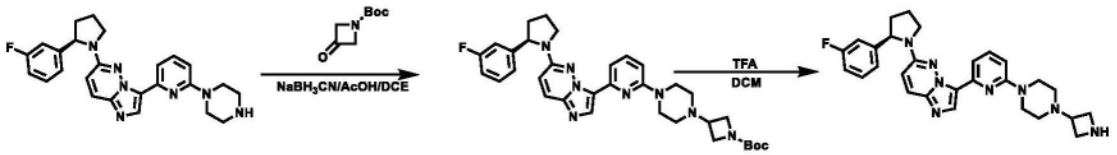
[2041] 在室温下向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(50mg,0.16mmol)和TEA(32mg,0.32mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酰氯(36mg,0.19mmol),然后将其在室温下搅拌4h。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(43mg,58％产率)。MS(ESI)m/z:467.1[M+H]$^+$。

[2042] 步骤2.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

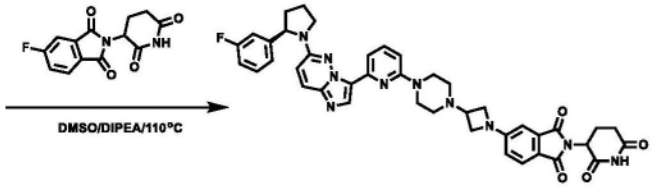
[2043] 

[2044] 将3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯(40mg,0.08mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(37mg,0.08mmol)、K_2CO_3(22mg,0.16mmol)和NaI(1.5mg,0.01mmol)在CH_3CN(3mL)中的混合物在80℃下搅拌5h。LCMS显示反应完成。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(18mg,28％产率)。MS(ESI)m/z 738.3[M+H]$^+$。

[2045] 实施例234:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-184)

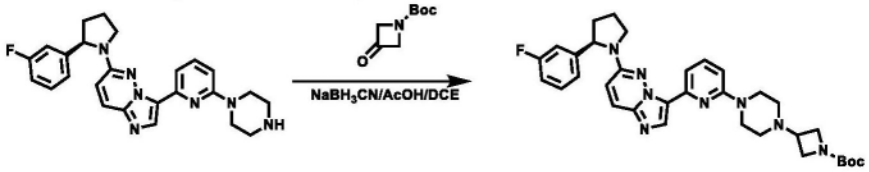


[2046]



[2047] 步骤1.(R)-3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

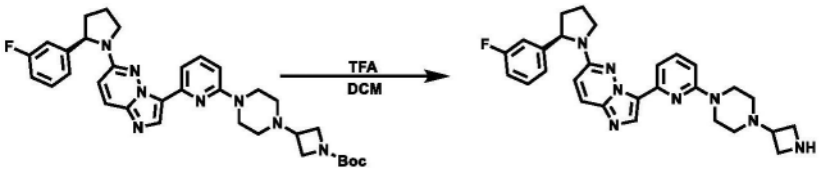
[2048]



[2049] 在室温下向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(50mg,112.73umol)和3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(38.60mg,225.47umol)在MeOH(1mL)、AcOH(1mL)和DCE(2mL)中的溶液中加入$NaBH_3CN$(14.20mg,225.47umol)。将所得反应混合物在室温下搅拌48h,浓缩并通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH=30/1),得到呈黄色油状物的所需产物(40mg,74%产率)。MS(ESI)m/z:599.6$[M+H]^+$。

[2050] 步骤2.(R)-3-(6-(4-(氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成

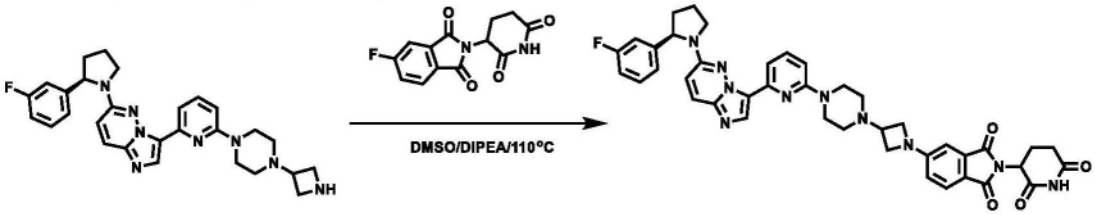
[2051]



[2052] 在室温下向(R)-3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(60mg,100.22umol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(228.53mg,2.00mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h,然后将其浓缩。将残余物溶解于DCM(10mL)中,用Na_2CO_3(水溶液)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到呈黄色树脂的所需产物(50mg,99%产率)。MS(ESI)m/z:499.5$[M+H]^+$。

[2053] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-184)的合成

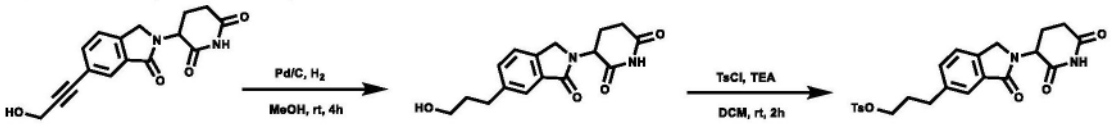
[2054]



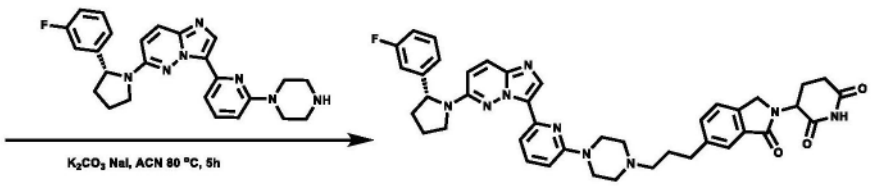
[2055] 在室温下向(R)-3-(6-(4-(氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-

氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(50mg,100.28umol)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(27.70mg,100.28umol)在DMSO(2mL)中的溶液中加入DIEA(38.81mg,300.84umol)。使反应混合物升温至110℃并搅拌5h。冷却至室温后,将反应混合物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的所需产物(60mg,79%产率)。MS(ESI)m/z:755.7[M+H]$^+$。

[2056] 实施例235:3-(6-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-185)

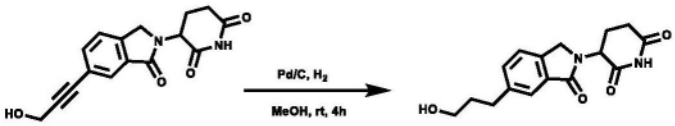


[2057]



[2058] 步骤1.3-(6-(3-羟基丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

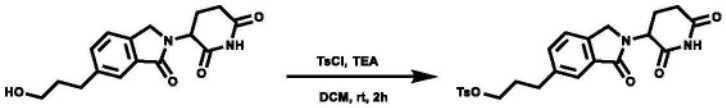
[2059]



[2060] 将3-(6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.34mmol)和Pd/C(20mg)在甲醇(5mL)的混合物在H_2(1atm,气球)下于室温下搅拌3h。将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(86mg,86%产率)。MS(ESI)m/z:303.1[M+H]$^+$。

[2061] 步骤2.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)丙基4-甲基苯磺酸酯的合成

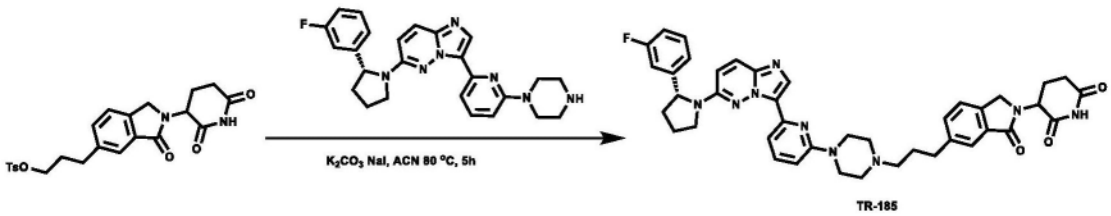
[2062]



[2063] 在室温下向3-(6-(3-羟基丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,0.26mmol)和TEA(52mg,0.52mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酰氯(59mg,0.31mmol),然后将其在室温下搅拌2h。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(61mg,51%产率)。MS(ESI)m/z:457.1[M+H]$^+$。

[2064] 步骤3.3-(6-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

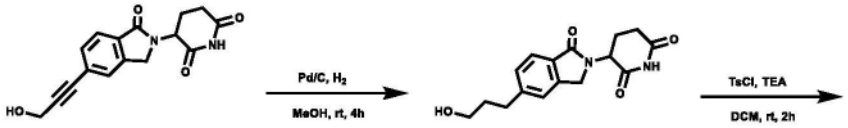
[2065]



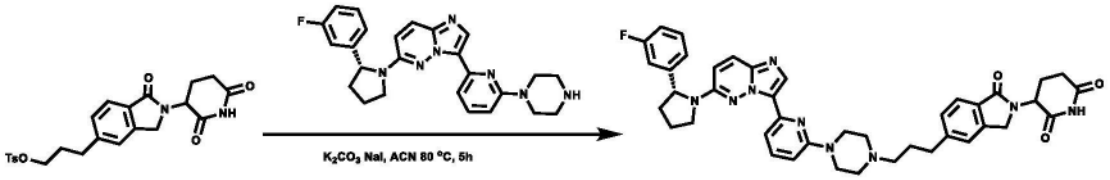
[2066] 将3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)丙基4-甲基苯磺酸酯

(40mg,0.08mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(37mg,0.08mmol)、K_2CO_3(22mg,0.16mmol)和NaI(1.5mg,0.01mmol)在CH_3CN(3mL)中的混合物在80℃下搅拌5h。LCMS显示反应完成。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(23mg,36%产率)。MS(ESI)m/z:728.3[M+H]$^+$。

[2067] 实施例236:3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-186)

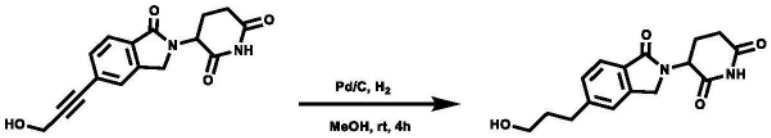


[2068]



[2069] 步骤1.3-(5-(3-羟基丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

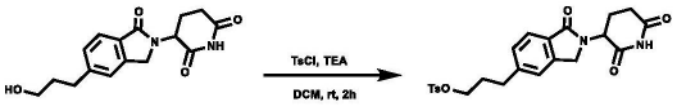
[2070]



[2071] 将3-(5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.34mmol)和Pd/C(20mg)在甲醇(5mL)中的混合物在H_2(1atm,气球)下于室温下搅拌3h。将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(78mg,78%产率)。MS(ESI)m/z:303.1[M+H]$^+$。

[2072] 步骤2.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙基4-甲基苯磺酸酯的合成

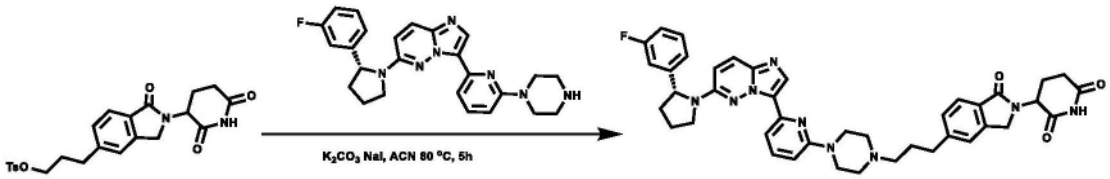
[2073]



[2074] 在室温下向3-(5-(3-羟基丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,0.26mmol)和TEA(52mg,0.52mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酰氯(59mg,0.31mmol),然后将其在室温下搅拌2h。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(67mg,54%产率)。MS(ESI)m/z:457.1[M+H]$^+$。

[2075] 步骤3.3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

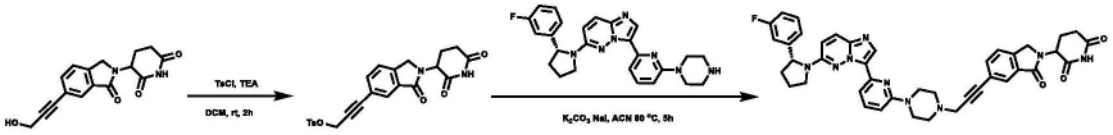
[2076]



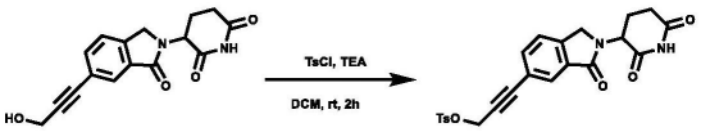
[2077] 将3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(40mg,0.08mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(37mg,0.08mmol)、K_2CO_3(22mg,0.16mmol)和NaI(1.5mg,0.01mmol)在

CH_3CN(3mL)中的混合物在80℃下搅拌5h。LCMS显示反应完成。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(26mg,38%产率)。MS(ESI)m/z:728.3[M+H]$^+$。

[2078] 实施例237:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-187)

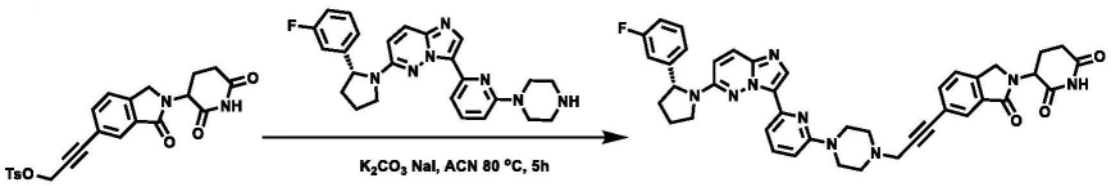
[2079] 

[2080] 步骤1.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2081] 

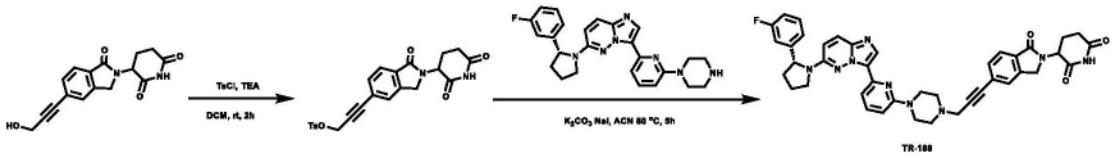
[2082] 在室温下向3-(6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(75mg,0.26mmol)和TEA(52mg,0.52mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酰氯(59mg,0.31mmol),然后将其在室温下搅拌2h。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(54mg,46%产率)。MS(ESI)m/z:453.1[M+H]$^+$。

[2083] 步骤2.3-(6-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

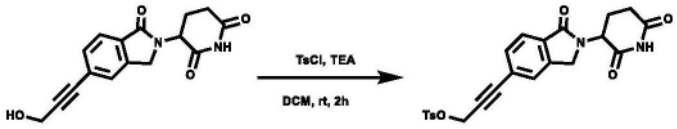
[2084] 

[2085] 将3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯(40mg,0.08mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(37mg,0.08mmol)、K_2CO_3(22mg,0.16mmol)和NaI(1.5mg,0.01mmol)在CH_3CN(3mL)中的混合物在80℃下搅拌5h。LCMS显示反应完成。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(29mg,39%产率)。MS(ESI)m/z:724.3[M+H]$^+$。

[2086] 实施例238:3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-188)

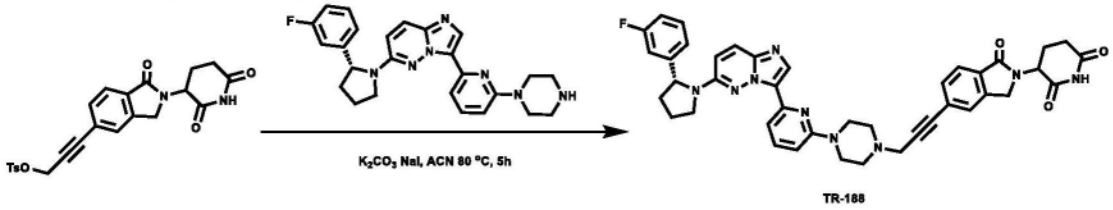
[2087] 

[2088] 步骤1.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2089] 

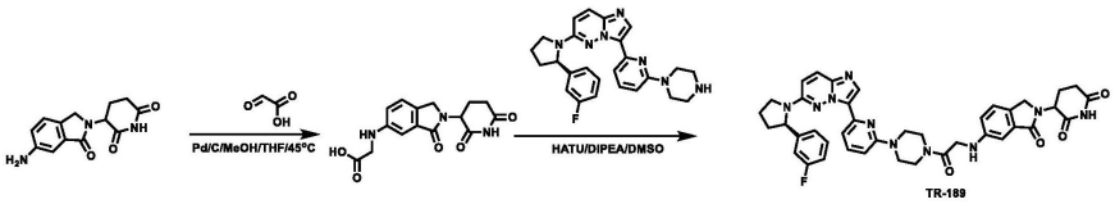
[2090] 在室温下向3-(5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(75mg,0.26mmol)和TEA(52mg,0.52mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酰氯(59mg,0.31mmol),然后将其在室温下搅拌2h。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(58mg,47%产率)。MS(ESI)m/z:453.1[M+H]$^+$。

[2091] 步骤2.3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-188)的合成

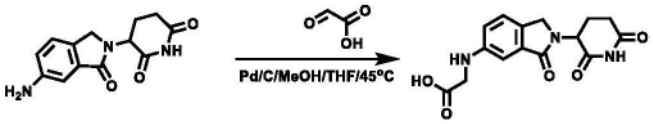
[2092] 

[2093] 将3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯(40mg,0.08mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(37mg,0.08mmol)、K_2CO_3(22mg,0.16mmol)和NaI(1.5mg,0.01mmol)在CH_3CN(3mL)中的混合物在80℃下搅拌5h。LCMS显示反应完成。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(21mg,36%产率)。MS(ESI)m/z:724.3[M+H]$^+$。

[2094] 实施例239:3-(6-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-189)

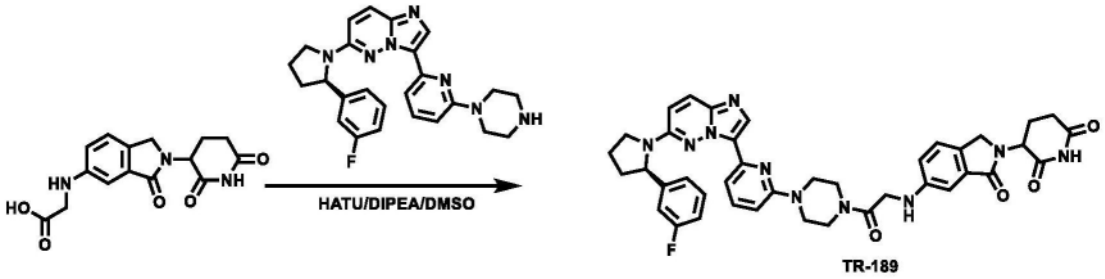
[2095] 

[2096] 步骤1.(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸的合成

[2097] 

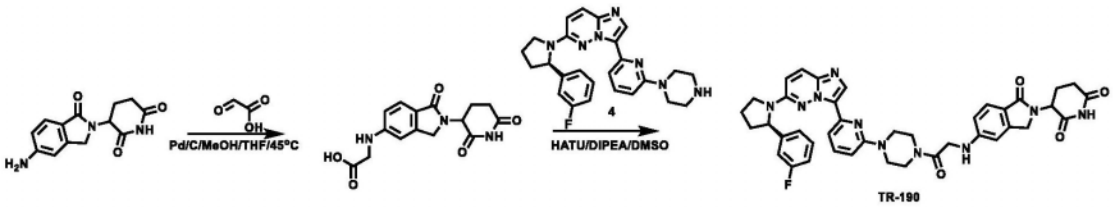
[2098] 在室温下向3-(6-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(130mg,501.43umol)和乙醛酸(55.69mg,752.14umol)在MeOH(5mL)和THF(1mL)中的混合物中加入Pd/C(10%,10mg),将所得混合物在H_2下于45℃搅拌16h,并通过LCMS进行监测。将反应混合物过滤并浓缩,得到粗产物,将其浆化(EtOAc/MeOH=5/1,5mL),过滤,得到呈棕色固体的所需产物(150mg,94%产率)。MS(ESI)m/z:318.3[M+H]$^+$。

[2099] 步骤2.3-(6-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-189)的合成

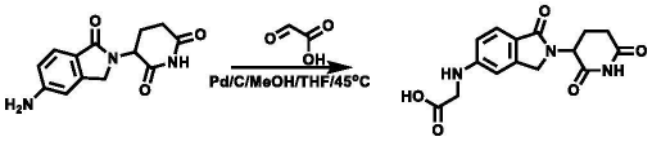
[2100] 

[2101] 在室温下向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(4.4mg,9.92umol)和(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸(3.15mg,9.92umol)在DMSO(2mL)中的溶液中加入HATU(4.52mg,11.90umol)和DIEA(2.56mg,19.84umol)。将反应混合物在室温下搅拌16h,然后将其用H_2O(10mL)猝灭,并用DCM(10mL*3)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液(10mL*2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=10/1),得到呈黄色固体的所需产物(6mg,81%产率)。MS(ESI)m/z:743.8$[M+H]^+$。

[2102] 实施例240:3-(5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-190)

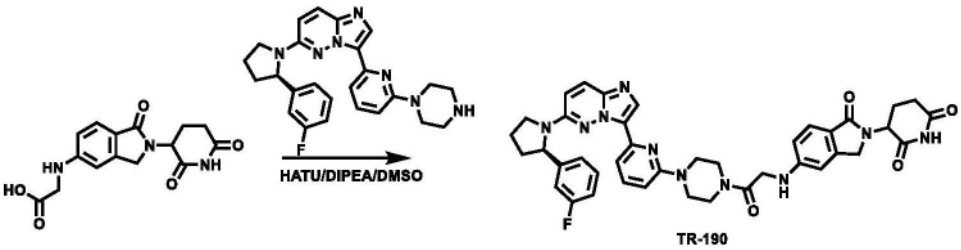
[2103] 

[2104] 步骤1.(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸的合成

[2105] 

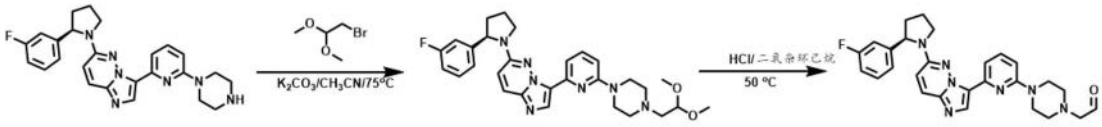
[2106] 在室温下向3-(5-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(130mg,501.43umol)和乙醛酸(55.69mg,752.14umol)在MeOH(5mL)和THF(1mL)中的溶液中加入Pd/C(6.09mg,50.14umol)。将所得混合物在H_2下于45℃搅拌16h,并通过LCMS进行监测。将反应混合物过滤并浓缩,得到粗产物,将其浆化(EtOAc/MeOH=5/1,5mL),过滤得到呈棕色固体的所需产物(130mg,81.712%产率)。MS(ESI)m/z:318.3$[M+H]^+$。

[2107] 步骤2.3-(5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-190)的合成

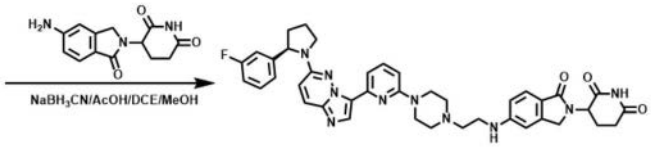
[2108] 

[2109] 在室温下向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(4.4mg,9.92umol)和(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸(3.15mg,9.92umol)在DMSO(2mL)中的溶液中加入HATU(4.52mg,11.90umol)和DIEA(2.56mg,19.84umol)。将反应混合物在室温下搅拌16h,然后将其用H_2O(10mL)猝灭,并用DCM(10mL*3)萃取。将合并的有机层用NaCl水溶液(10mL*2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=10/1),得到呈黄色固体的所需产物(5.8mg,79%产率)。MS(ESI)m/z:743.9$[M+H]^+$。

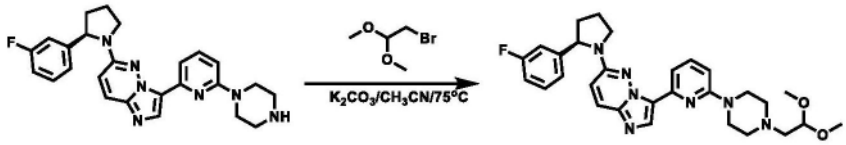
[2110] 实施例241:3-(5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-191)



[2111]

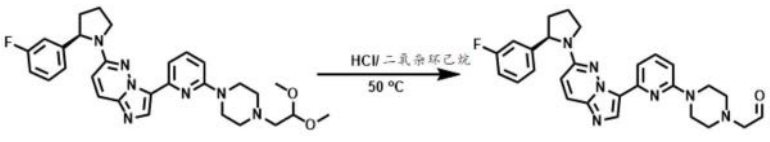


[2112] 步骤1.(R)-3-(6-(4-(2,2-二甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成

[2113] 

[2114] 在N_2下于室温,向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(200mg,450.94umol)在CH_3CN(5mL)中的悬浮液中加入2-溴-1,1-二甲氧基-乙烷(114.32mg,676.41umol)和K_2CO_3(124.46mg,901.88umol),使所得混合物升温至75℃并搅拌16h。然后将其冷却至室温并浓缩,残余物通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH=20/1-10/1),得到呈黄色固体的所需产物(200mg,83%产率)。MS(ESI)m/z:532.7$[M+H]^+$。

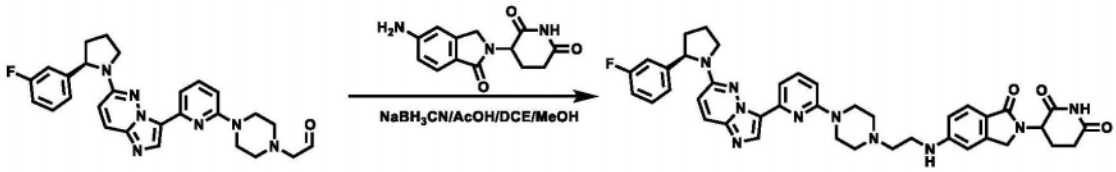
[2115] 步骤2.(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙醛的合成

[2116] 

[2117] 在室温下向(R)-3-(6-(4-(2,2-二甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(250mg,470.26umol)在二氧杂环己烷(6mL)中的溶液中加入浓HCl(3mL),使反应混合物升温至50℃并搅拌16h。然后将其浓缩,得到呈黄色固体的粗产物(220mg,96%产率),其直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:504.5$[M+18+H]^+$。

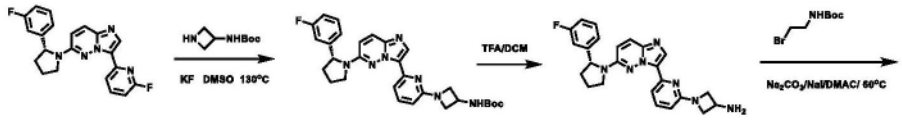
[2118] 步骤3.3-(5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒

嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-191)的合成

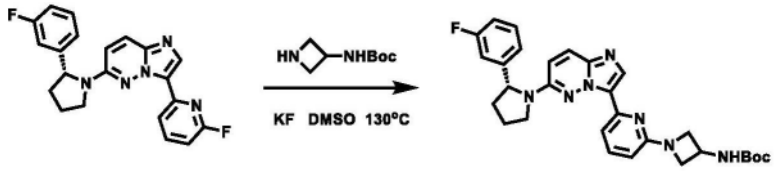
[2119] 

[2120] 在室温下向(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙醛(48mg,98.86umol)和3-(6-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(38.44mg,148.28umol)在MeOH(1mL)、DCE(2mL)和AcOH(1mL)中的溶液中加入$NaBH_3CN$(12.46mg,197.71umol)。将反应混合物在室温下搅拌16h,然后将其通过制备型HPLC纯化,得到10mg粗产物,其进一步通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=10/1),得到呈黄色固体的所需产物(1.4mg,2%产率)。MS(ESI)m/z:729.7$[M+H]^+$。

[2121] 实施例242:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-192)的合成

[2122] 

[2123] 步骤1.(R)-(1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[2124] 

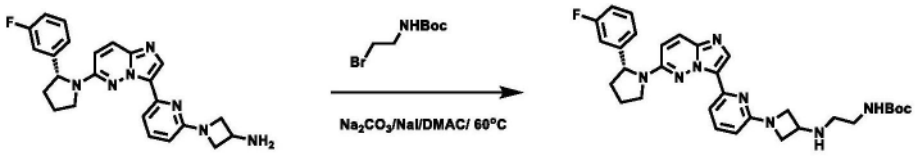
[2125] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(50mg,132.6umol)在DMSO(3mL)中的溶液中加入KF(23mg,397.8umol)和氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(68.2mg,397.8umol)。将所得混合物在130℃下搅拌1hr。待酰亚胺完全耗尽后,将反应倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(R)-(1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(21mg,30%产率)。MS(ESI)m/z:530.3$[M+H]^+$。

[2126] 步骤2.(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-胺的合成

[2127] 

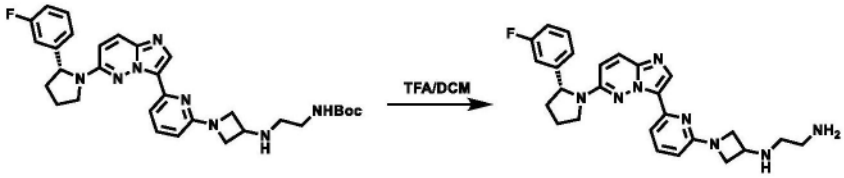
[2128] 向(R)-(1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,188.9umol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(2mL)。所得混合物在25℃下搅拌5hr。待起始材料完全耗尽后,将反应减压蒸发。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-胺(73mg,91%产率)。MS(ESI)m/z:430.2[M+H]$^+$。

[2129] 步骤3.(R)-(2-((1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[2130] 

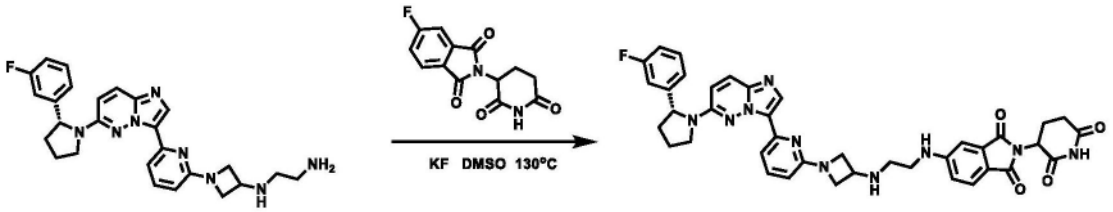
[2131] 向(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-胺(100mg,232.9umol)在DMAC(2mL)中的溶液中加入Na_2CO_3(74mg,698.8umol)、NaI(34.7mg,232.9umol)和(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(155mg,698.8umol)。将所得混合物在60℃下搅拌15hr。待起始材料完全耗尽后,将反应减压蒸发。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(R)-(2-((1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(39mg,30%产率)。MS(ESI)m/z:573.3[M+H]$^+$。

[2132] 步骤4.(R)-N1-(1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙-1,2-二胺的合成

[2133] 

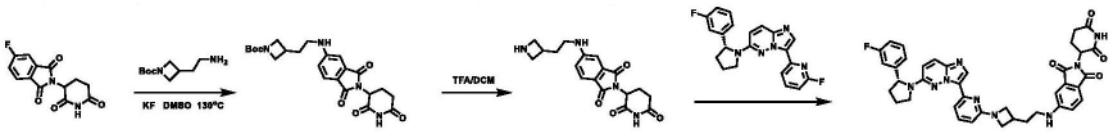
[2134] 向(R)-(2-((1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(39mg,69.6umol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(2mL)。将所得混合物在25℃下搅拌5hr。待起始材料完全耗尽后,将反应减压蒸发。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(R)-N1-(1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙-1,2-二胺(25mg,76%产率)。MS(ESI)m/z:473.2[M+H]$^+$。

[2135] 步骤5.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-192)的合成

[2136] 

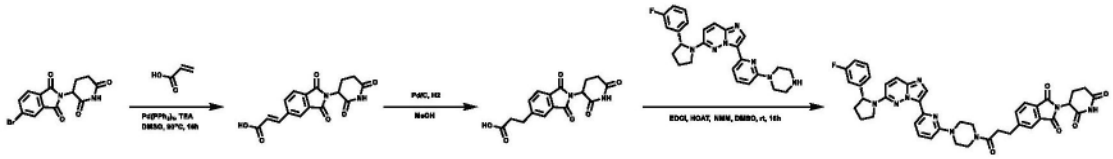
[2137] 向(R)-N1-(1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙-1,2-二胺(20mg,42.3umol)在DMSO(3mL)中的溶液中加入KF(7.4mg,127.1umol)和2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(35mg,127.1umol)。将所得混合物在130℃下搅拌1hr。待伯胺完全耗尽后,将反应倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(9.2mg,30%产率)。MS(ESI)m/z:729.3[M+H]$^+$。

[2138] 实施例243:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-193)的合成

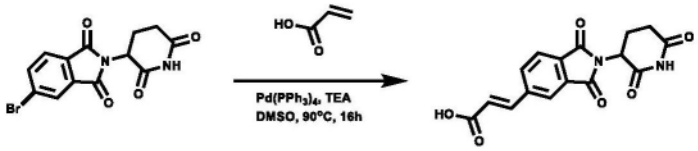
[2139] 

[2140] 按照制备TR-175的标准程序合成TR-193。MS(ESI)m/z:714.3[M+H]$^+$。

[2141] 实施例244:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-194)

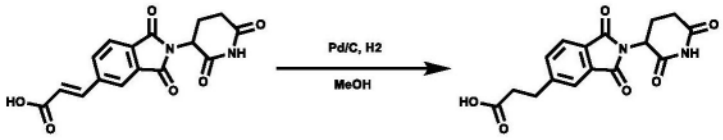
[2142] 

[2143] 步骤1.(E)-3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙烯酸的合成

[2144] 

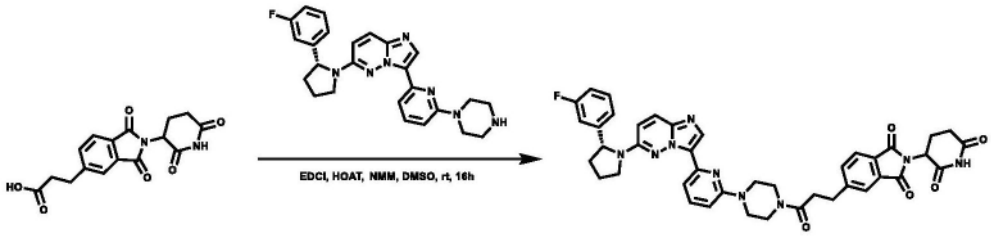
[2145] 将5-溴-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(200mg,0.60mmol)、丙烯酸(65mg,0.90mmol)、Pd(PPh$_3$)$_4$(69mg,0.06mmol)和TEA(182mg,1.8mmol)在DMSO(15mL)中的混合物在90℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩,并将残余物通过反相色谱法纯化,得到呈浅棕色固体的所需产物(82mg,42%产率)。MS(ESI)m/z:327.1[M-H]$^-$。

[2146] 步骤2.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙酸的合成

[2147] 

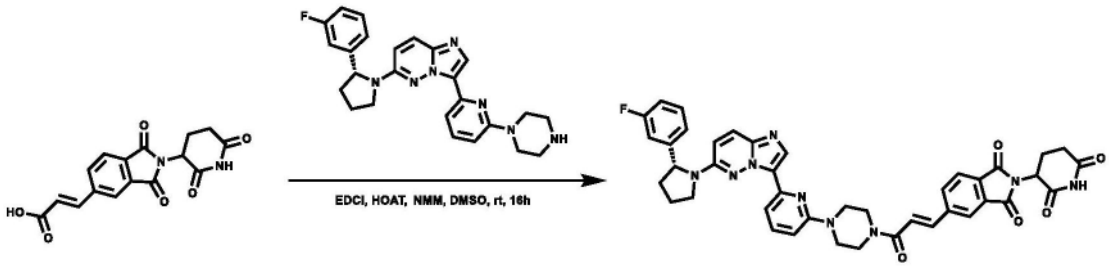
[2148] 将(E)-3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙烯酸(50mg,0.15mmol)和Pd/C(10mg)在甲醇(5mL)中的混合物在H_2(1atm,气球)下于室温下搅拌3h。将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈浅棕色固体的所需产物(31mg,62%产率)。MS(ESI)m/z:329.1[M-H]$^-$。

[2149] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-194)的合成

[2150] 

[2151] 将3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙酸(20mg,0.06mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(27mg,0.06mmol)、EDCI(17mg,0.09mmol)、NMM(30mg,0.30mmol)和HOAT(12mg,0.09mmol)在DMSO(1.5mL)中的混合物在室温下搅拌16h。LCMS显示反应完成。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(16mg,36%产率)。MS(ESI)m/z:756.3[M+H]$^+$。

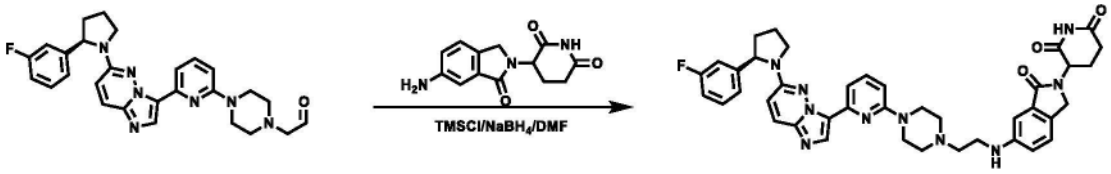
[2152] 实施例245:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((E)-3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-195)

[2153] 

[2154] 将(E)-3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)丙烯酸(20mg,0.06mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(27mg,0.06mmol)、EDCI(17mg,0.09mmol)、NMM(30mg,0.30mmol)和HOAT(12mg,0.09mmol)在DMSO(1.5mL)中的混合物在室温下搅拌16h。LCMS显示反应完成。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(21mg,46%产率)。MS(ESI)m/z:754.3[M+H]$^+$。

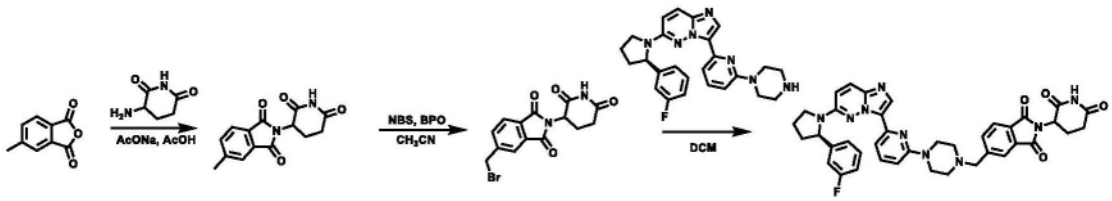
[2155] 实施例246:3-(6-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

(TR-196)

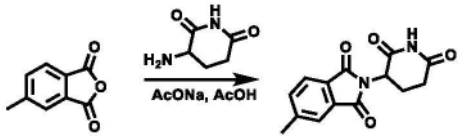
[2156] 

[2157] 在0℃下向(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙醛(5mg,10.30umol)和3-(6-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(3mg,11.57umol)在DMF(1mL)中的溶液中加入TMSCl(3.34mg,30.89umol)和$NaBH_4$(782.61ug,20.59umol)。将反应混合物在0℃下再搅拌1.5h,然后使其升温至室温并搅拌16h。将反应混合物通过制备型HPLC纯化,得到5mg粗产物,其进一步通过制备型TLC纯化(DMC/MeOH=10/1),得到呈白色固体的所需产物(2.15mg,29%产率)。MS(ESI)m/z:729.8 $[M+H]^+$。

[2158] 实施例247:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-197)

[2159] 

[2160] 步骤1.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-甲基异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2161] 

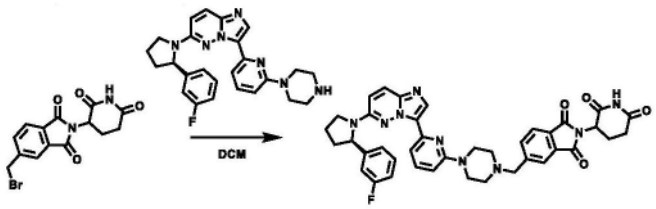
[2162] 将异苯并呋喃-1,3-二酮(15g,101.27mmol)、3-氨基哌啶-2,6-二酮(19.46g,151.91mmol)和NaOAc(101.27mmol)的混合物在AcOH(300mL)中在100℃下搅拌16h。LCMS显示反应完成。在真空下除去溶剂,得到粗产物,其用于下一步而无需进一步纯化(25g,90%产率)。MS(ESI)m/z:273.4 $[M+H]^+$。

[2163] 步骤2.5-(溴甲基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2164] 

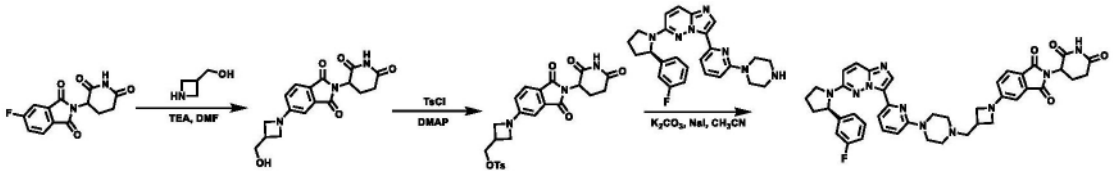
[2165] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-甲基异吲哚啉-1,3-二酮(1g,3.67mmol)、NBS(719.10mg,4.04mmol)和BPO(45.41mg,734.60umol)在CH_3CN(50mL)中的混合物在90℃下搅拌4h。在真空下除去溶剂,得到粗产物,其通过硅胶色谱法纯化(石油醚/EtOAc=5/1),得到呈灰白色固体的所需产物(1g,58%产率)。MS(ESI)m/z:353.3 $[M+H]^+$。

[2166] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-197)的合成

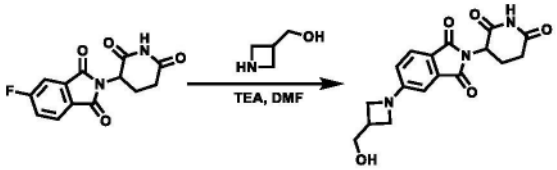
[2167] 

[2168] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.020g,45.09umol)在DCM(5mL)中的溶液中加入5-(溴甲基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(47.50mg,135.28umol),然后将反应搅拌16h。LCMS显示反应完成。将混合物通过制备型TLC纯化(DCM/MEOH=100/2),得到呈灰白色固体的所需产物(1.9mg,6%产率)。MS(ESI)m/z:714.7[M+H]$^+$。

[2169] 实施例248:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-198)

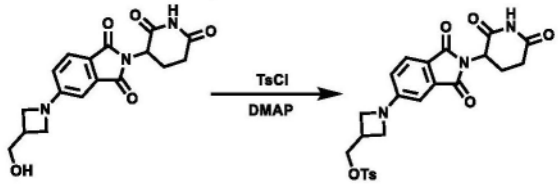
[2170] 

[2171] 步骤1.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2172] 

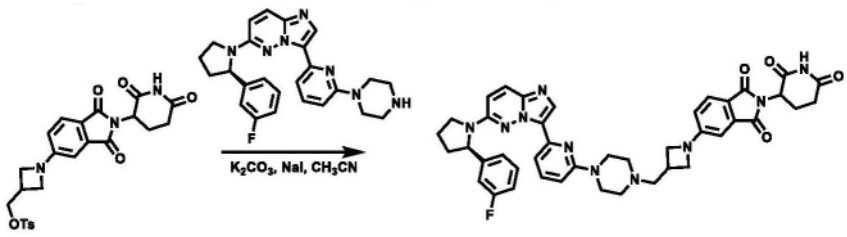
[2173] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(2g,7.24mmol)、氮杂环丁烷-3-基甲醇(693.88mg,7.96mmol)和TEA(2.20g,21.72mmol)的混合物在DMF(10mL)中于85℃下搅拌1h。LCMS显示反应完成。将混合物用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到粗产物,其通过反相色谱法纯化,得到呈黄色固体的所需产物(800mg,32%产率)。MS(ESI)m/z:344.2[M+H]$^+$。

[2174] 步骤2.(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2175] 

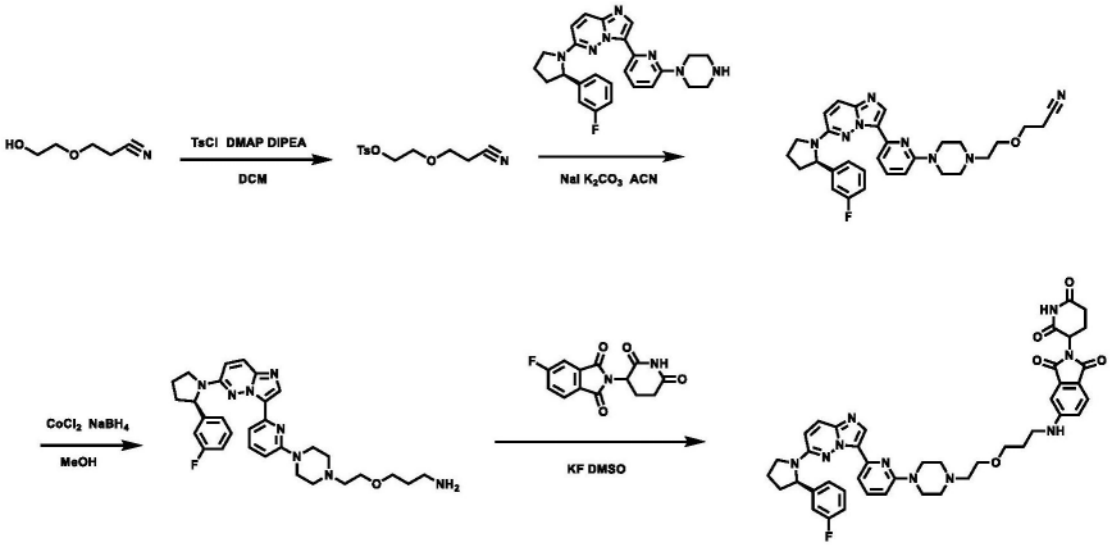
[2176] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(0.034g,99.03umol)和DMAP(24.20mg,198.06umol)在吡啶(2mL)中的溶液中加入TsCl(13.97mg,198.06umol),然后将反应搅拌4h。将混合物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/EtOAc=1/1),得到呈黄色固体的产物,其进一步通过反相色谱法纯化,得到呈黄色固体的纯化产物(25mg,51%产率)。MS(ESI)m/z:498.4[M+H]$^+$。

[2177] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-198)的合成

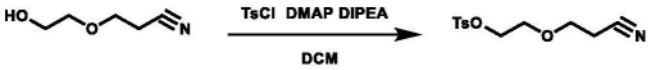
[2178] 

[2179] 将(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.015g,33.82umol)、(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(21.00mg,42.21umol)、K_2CO_3(14.00mg,101.46umol)和NaI(10.14mg,67.64umol)在CH_3CN(3mL)中的混合物在82℃下搅拌16h。LCMS显示反应完成。将混合物通过反相色谱法纯化,得到呈黄色固体的所需产物(12mg,46%产率)。MS(ESI)m/z:769.8$[M+H]^+$。

[2180] 实施例249:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-199)

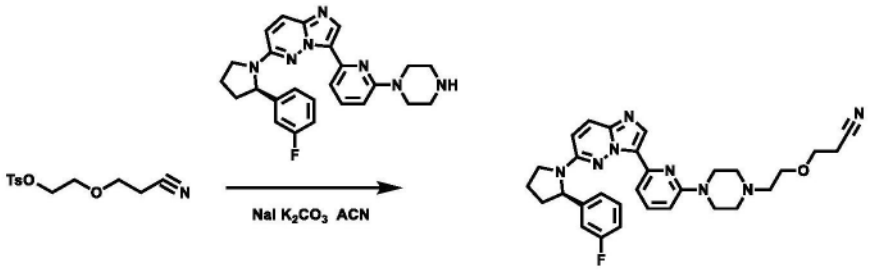
[2181] 

[2182] 步骤1.2-(2-氰基乙氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2183] 

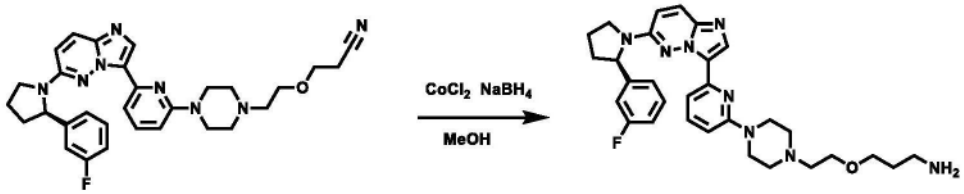
[2184] 向3-(2-羟基乙氧基)丙腈(100mg,868.58umol)在DCM(5mL)中的溶液中加入C4-甲基苯磺酰氯(250mg,1.31mmol)和DMAP(21.22mg,173.72umol)DIPEA(336.77mg,2.61mmol)。将所得溶液在10℃下搅拌过夜。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的所需产物(178mg,76%产率)。MS(ESI)m/z:270.8$[M+H]^+$。

[2185] 步骤2.(R)-3-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)丙腈的合成

[2186] 

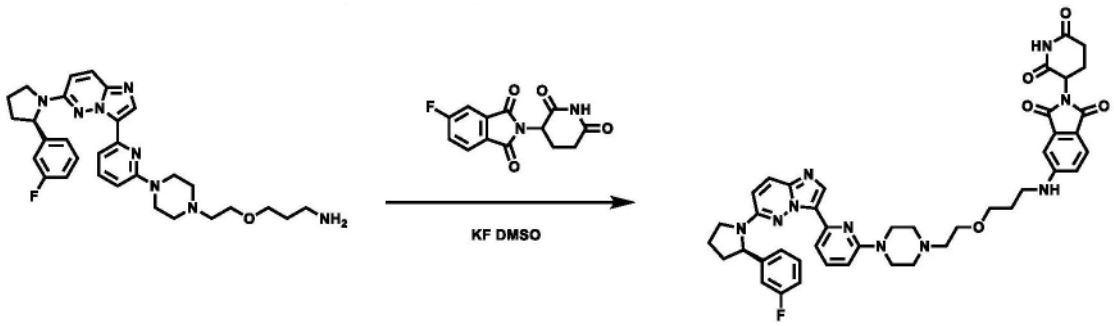
[2187] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(108mg,243.51umol)在ACN(5mL)中的溶液中加入C2-(2-氰基乙氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯(178mg,660.93umol)和NaI(11.9mg,79.39umol)K_2CO_3(165mg,1.20mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌过夜。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的所需产物(100mg,76%产率)。MS(ESI)m/z:541.5$[M+H]^+$。

[2188] 步骤3.(R)-3-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)丙-1-胺的合成

[2189] 

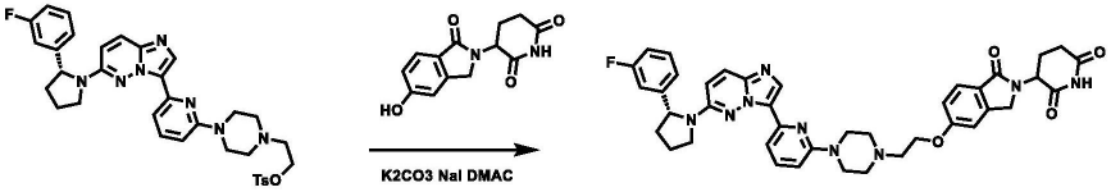
[2190] 向(R)-3-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)丙腈(100mg,184.97umol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入$NaBH_4$(130mg,184.97umol)、$CoCl_2$(50mg,184.97umol)。将所得溶液在0℃下搅拌过夜。将所得残余物用氨猝灭,浓缩,用10ml 1%HCl稀释,并用DCM/MeOH=10/1(10mL)萃取。将有机相浓缩,并将残余物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的所需产物(20mg,20%产率)。MS(ESI)m/z:545.6$[M+H]^+$。

[2191] 步骤4.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-199)的合成

[2192] 

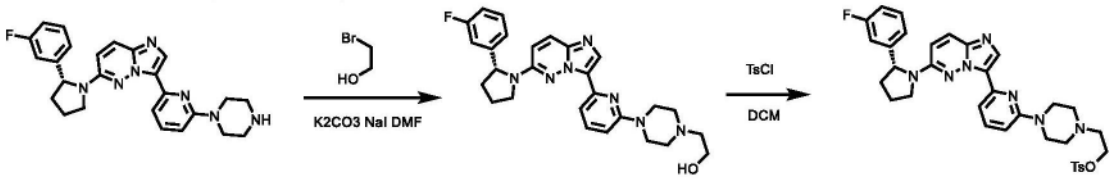
[2193] 向(R)-3-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)丙-1-胺(20mg,36.72umol)在DMSO(1mL)中的溶液中加入KF(2.13mg,36.72umol)和2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(10mg,36.20umol)。将所得溶液在105℃下搅拌8h。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的所需产物(5mg,17%产率)。MS(ESI)m/z:801.8$[M+H]^+$。

[2194] 实施例250:3-(5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-200)

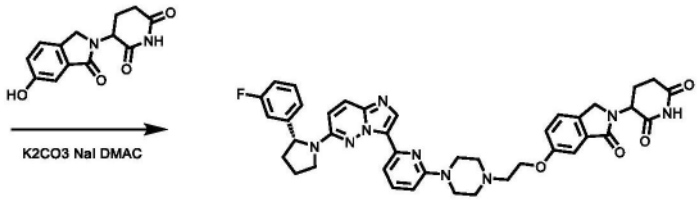
[2195] 

[2196] 按照制备TR-201的标准程序合成TR-200。MS(ESI)m/z:730.7[M+H]$^+$。

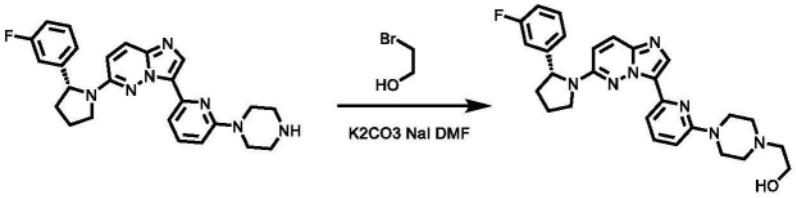
[2197] 实施例251:3-(6-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-201)



[2198]

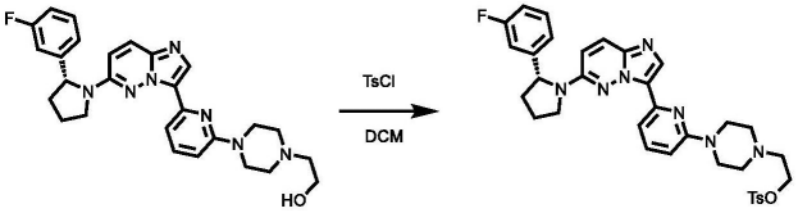


[2199] 步骤1.(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇的合成

[2200] 

[2201] 将(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(500mg,1.12mmol)、2-溴乙-1-醇(211.6mg,1.69mmol)、K_2CO_3(463mg,3.36mmol)和NaI(169.3mg,1.12mmol)在DMF(20mL)中的混合物在100℃下搅拌16h。将混合物过滤并通过反相色谱法纯化,得到所需产物(159mg,29%产率)。MS(ESI)m/z:488.3[M+H]$^+$。

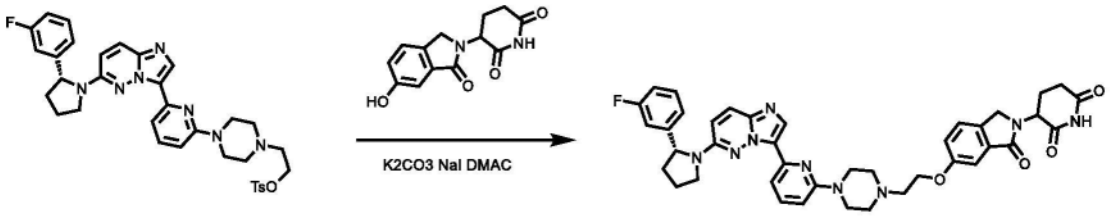
[2202] 步骤2.(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2203] 

[2204] 在室温下向(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-

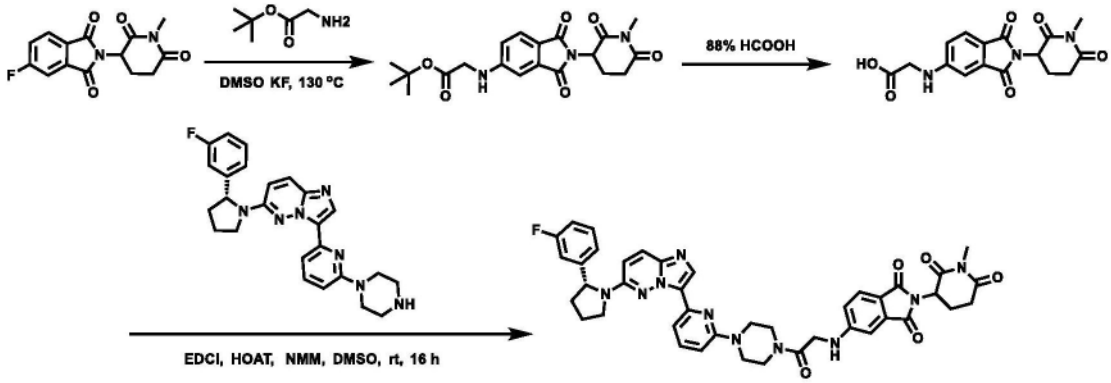
3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(159mg,0.327mmol)和TEA(99mg,0.98mmol)在DCM(15mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酰氯(93mg,0.49mmol),然后将其在室温下搅拌4h。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的所需产物(121mg,58%产率)。MS(ESI)m/z:642.1[M+H]$^+$。

[2205] 步骤3.3-(6-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

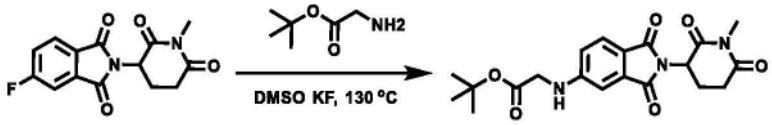
[2206] 

[2207] 将(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯(100mg,0.15mmol)、3-(6-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(60.8mg,0.23mmol)、K_2CO_3(61.6mg,0.45mmol)和NaI(22.4mg,0.15mmol)在CH_3CN(3mL)中的混合物在80℃下搅拌5h。LCMS显示反应完成。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的所需产物(32.8mg,30%产率)。MS(ESI)m/z:730.7[M+H]$^+$。

[2208] 实施例252:5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-123neg)

[2209] 

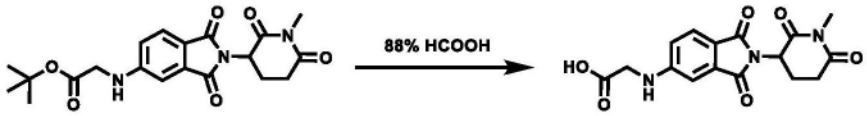
[2210] 步骤1.(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸叔丁酯的合成

[2211] 

[2212] 向5-氟-2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(100mg,0.34mmol)在DMSO(3mL)中的溶液中加入KF(39mg,0.68mmol)和甘氨酸叔丁酯(89mg,0.68mmol)。将所得混合物在130℃下搅拌5h。将反应冷却至室温,之后添加H_2O(50mL)。将混合物用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩,并将所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈淡棕色固体的所需产物(82mg,61%产率)。MS(ESI)m/z 402.2[M+H]$^+$。

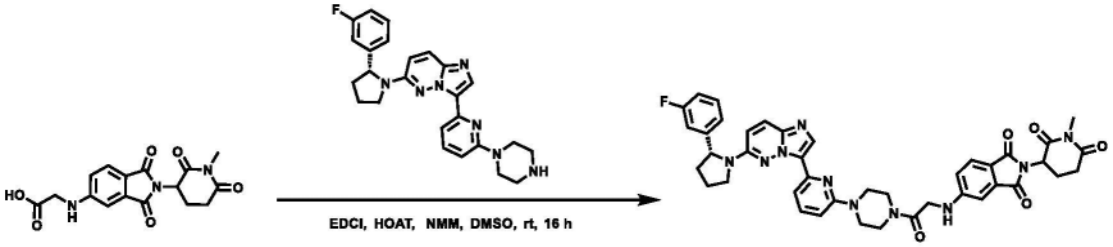
[2213] 步骤2.(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸

的合成

[2214] 

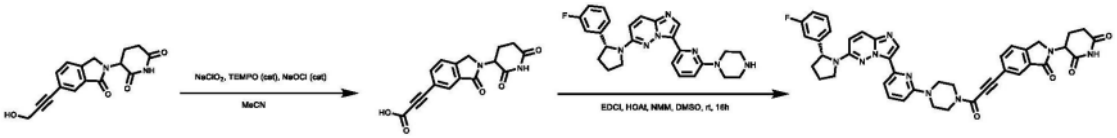
[2215] 将(2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸叔丁酯(80mg,0.20mmol)在HCOOH(88%,5mL)中的混合物在室温下搅拌16h。将混合物浓缩,并将所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈淡棕色固体的所需产物(54mg,78%产率)。MS(ESI)m/z 346.1[M+H]$^+$。

[2216] 步骤3.5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

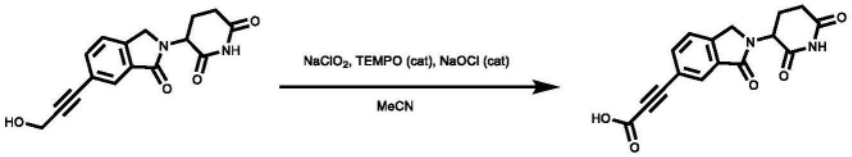
[2217] 

[2218] 按照制备TR-053的标准程序合成TR-123neg(18mg,产率51%)。MS(ESI)m/z:771.3[M+H]$^+$。

[2219] 实施例253:3-(6-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-202)

[2220] 

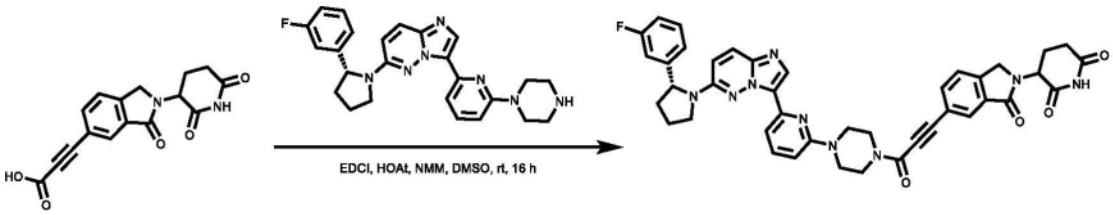
[2221] 步骤1.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)丙炔酸的合成

[2222] 

[2223] 将3-(6-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.34mmol)、TEMPO(2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基自由基)(5.2mg,0.034mmol)、乙腈(3mL)和磷酸钠缓冲液(1.3mL,0.67M,pH=6.7)的混合物在35℃下搅拌。通过将80%$NaClO_2$(9.14g,80.0mmol)溶解在水(40mL)中制备亚氯酸钠溶液,并且通过用水(19mL)稀释家用漂白剂(5.25%NaOCl,1.06mL,约2.0mol%)制备稀NaOCl溶液。然后添加$NaClO_2$溶液(0.4mL),随后添加NaOCl溶液的稀溶液(0.2mL)。将所得混合物在35℃下搅拌,直至反应完成。将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(72mg,69%产率)。MS(ESI)m/z:313.1[M+H]$^+$。

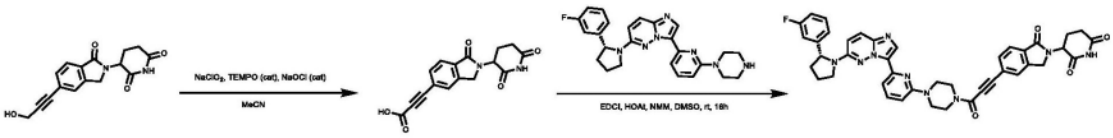
[2224] 步骤2.3-(6-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,

6-二酮的合成

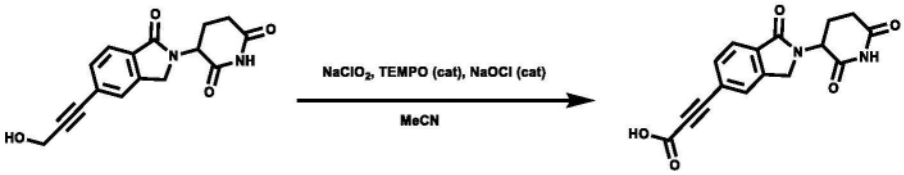
[2225] 

[2226] 向3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)丙炔酸(10mg,32.1umol)在DMSO(1.5mL)中的溶液中依次加入HOAt(6.5mg,48.1umol)、EDCI(9.2mg,48.1umol)、NMM(32.4mg,321.0umol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(14.2mg,32.1umol)。将所得溶液在25℃下搅拌16h后,将反应倒入水(50mL)中并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物3-(6-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(11.3mg,48%产率)。MS(ESI)m/z:738.3[M+H]$^+$。

[2227] 实施例254:3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-203)

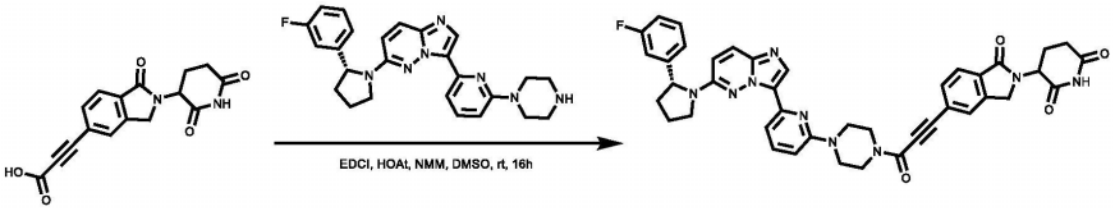
[2228] 

[2229] 步骤1.3-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)丙炔酸的合成

[2230] 

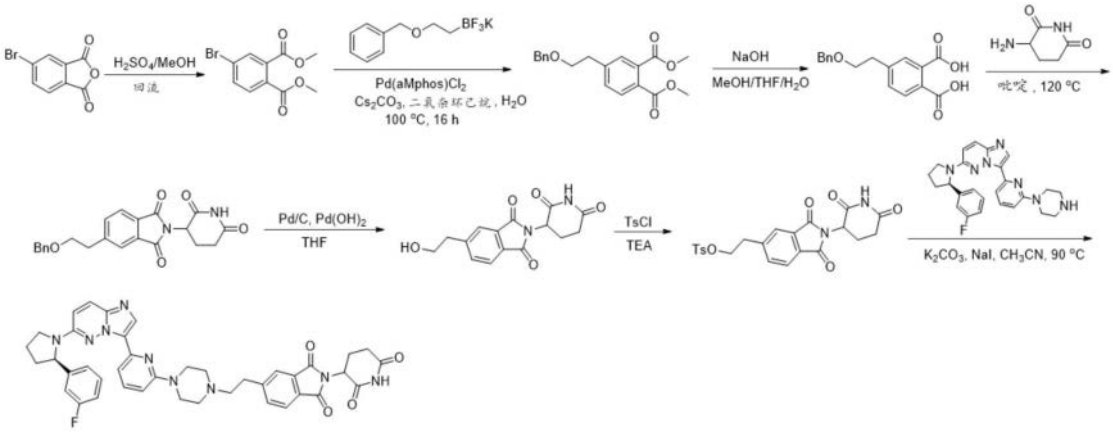
[2231] 将3-(5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.34mmol)、TEMPO(2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基自由基)(5.2mg,0.034mmol)、乙腈(3mL)和磷酸钠缓冲液(1.3mL,0.67M,pH=6.7)的混合物在35℃下搅拌。通过将80%$NaClO_2$(9.14g,80.0mmol)溶解在水(40mL)中制备亚氯酸钠溶液,并且通过用水(19mL)稀释家用漂白剂(5.25%NaOCl,1.06mL,约2.0mol%)制备稀NaOCl溶液。然后添加$NaClO_2$溶液(0.4mL),随后添加稀NaOCl溶液(0.2mL)。将所得混合物在35℃下搅拌,直至反应完成。将反应混合物通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(65mg,63%产率)。MS(ESI)m/z:313.1[M+H]$^+$。

[2232] 步骤2.3-(5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

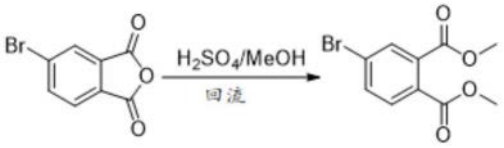
[2233] 

[2234] 按照制备TR-202的标准程序合成TR-203(9.8mg,42%产率),为淡黄色固体。MS(ESI)m/z:738.3[M+H]$^+$。

[2235] 实施例255:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-204)

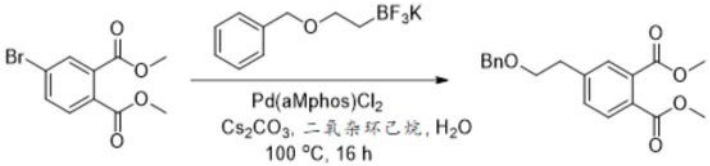
[2236] 

[2237] 步骤1.4-溴邻苯二甲酸二甲酯的合成

[2238] 

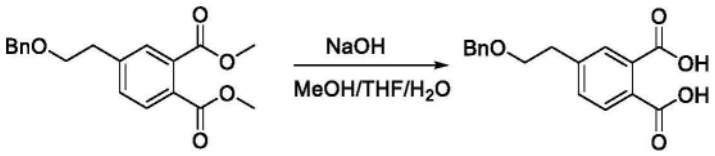
[2239] 在室温下向5-溴异苯并呋喃-1,3-二酮(4.6g,20.26mmol)的MeOH(50mL)溶液中加入H_2SO_4(992.90mg,10.13mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16h后,将粗产物溶解于DCM(50mL)中,用$NaHCO_3$水溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤。有机相经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/EtOAc=10:1),得到呈无色油状物的4-溴邻苯二甲酸二甲酯(5.0g,90%产率)。MS(ESI)m/z:375.0[M+H]$^+$。

[2240] 步骤2.4-(2-(苄基氧基)乙基)邻苯二甲酸二甲酯的合成

[2241] 

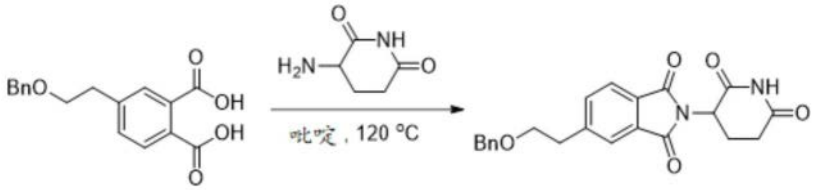
[2242] 在N_2下于室温,向2-苄基氧基乙基(三氟)硼氢化钾(800mg,3.30mmol)和4-溴邻苯二甲酸二甲酯(1.08g,3.97mmol)在甲苯(20mL)和H_2O(10mL)中的溶液中加入双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(233.97mg,330.46umol)和Cs_2CO_3(2.15g,6.61mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16h后,减压除去溶剂。将所得粗产物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/EtOAc=10:1),得到呈无色油状物的4-(2-(苄基氧基)乙基)邻苯二甲酸二甲酯(960mg,88%产率)。MS(ESI)m/z:329.6[M+H]$^+$。

[2243] 步骤3.4-(2-(苄基氧基)乙基)邻苯二甲酸的合成

[2244] 

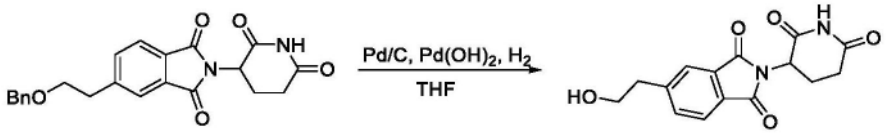
[2245] 在室温下向4-(2-(苄基氧基)乙基)邻苯二甲酸二甲酯(1.0g,3.05mmol)在MeOH(10mL)、THF(10mL)和H_2O(10mL)中的溶液中加入NaOH(730.91mg,18.27mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌3h后,减压除去有机溶剂。用浓HCl将所得水性混合物酸化至pH=2,之后用DCM(3x20mL)萃取。将有机层合并,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色固体的粗制4-(2-苄基氧基乙基)邻苯二甲酸(900mg,98%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:301.3$[M+H]^+$。

[2246] 步骤4.5-(2-(苄基氧基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2247] 

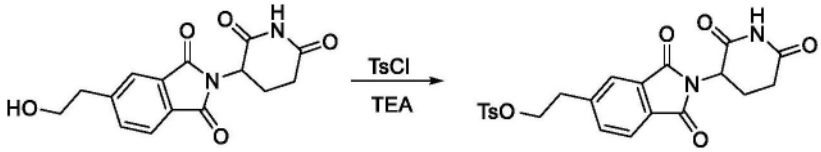
[2248] 将4-(2-苄基氧基乙基)邻苯二甲酸(800mg,2.66mmol)和3-氨基哌啶-2,6-二酮(341.3mg,2.66mmol)在吡啶(40mL)中的溶液在120℃下搅拌16h。然后将反应混合物浓缩并通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH=20:1),得到呈黄色固体的5-(2-(苄基氧基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(0.98g,94%产率)。MS(ESI)m/z:393.3$[M+H]^+$。

[2249] 步骤5.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-羟基乙基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2250] 

[2251] 在室温下向5-(2-(苄基氧基)乙基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(700mg,1.78mmol)在THF(25mL)中的溶液中加入$Pd(OH)_2$(50mg)和Pd/C(50mg)。然后将反应混合物在氢气氛压力下于50℃搅拌16h。冷却至室温后,将混合物过滤并浓缩,得到呈白色固体的粗制2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-羟基乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(500mg,93%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:303.2$[M+H]^+$。

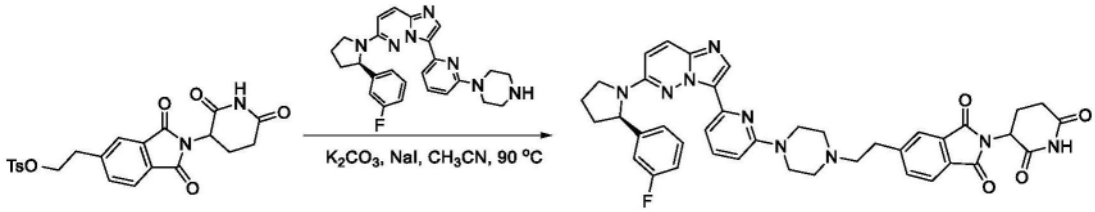
[2252] 步骤6.2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)乙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2253] 

[2254] 在0℃下向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-羟基乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(25mg,82.70umol)在TEA(5mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酰氯(15.77mg,82.70umol)。将反应混合物在室温下搅拌2h后,将混合物浓缩并通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=20:1),得

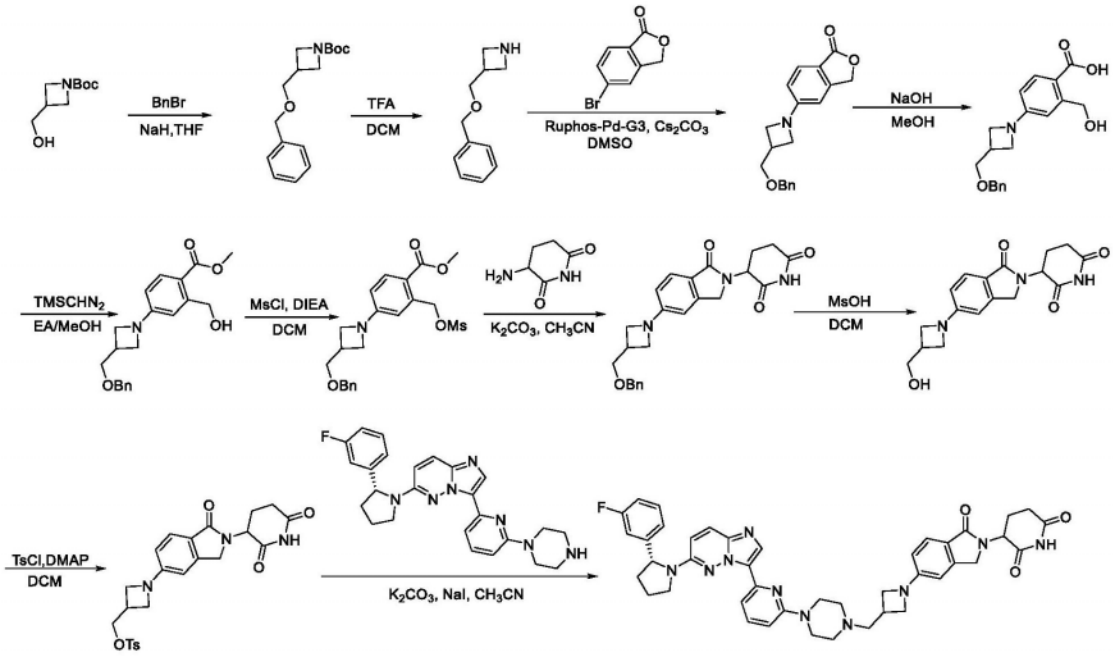
到粗制2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)乙基4-甲基苯磺酸酯(20mg,53%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:457.3[M+H]$^+$。

[2255] 步骤7.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

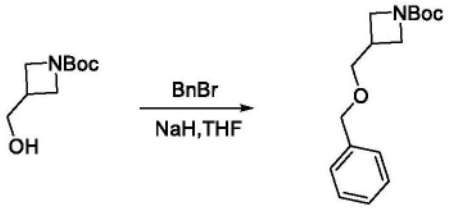
[2256] 

[2257] 在N_2下于室温,向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(14.57mg,32.86umol)和2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)乙基4-甲基苯磺酸酯(15mg,32.86umol)在CH_3CN(4mL)中的溶液中加入NaI(9.85mg,65.72umol)和K_2CO_3(18.14mg,131.44umol)。将反应混合物在80℃下搅拌16h后,除去溶剂并将所得残余物通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=10:1),得到呈淡黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(14mg,59%产率)。MS(ESI)m/z:729.6[M+H]$^+$。

[2258] 实施例256:3-(5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-205)

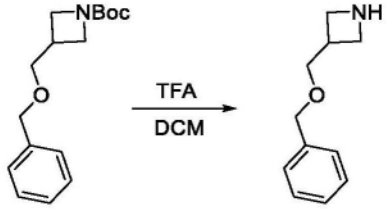
[2259] 

[2260] 步骤1.3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[2261] 

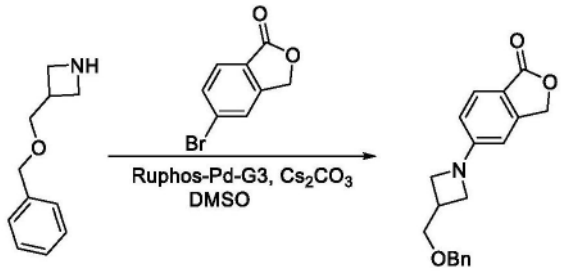
[2262] 在N_2下于0℃,向3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2g,10.0mmol)和NaH(720mg,30.0mmol)在THF(50mL)中的溶液中一次性加入BnBr(2.74g,15.0mmol)。将所得混合物在室温下搅拌5h,之后将反应在0℃下用H_2O(100mL)猝灭,并用DCM(100mL×2)萃取。合并有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。所得残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=2:1),得到呈淡黄色油状物的3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g,51%产率)。MS(ESI)m/z:278.3$[M+H]^+$。

[2263] 步骤2.3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷的合成

[2264] 

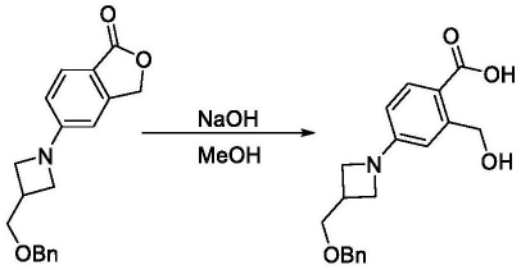
[2265] 在0℃下向3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g,5.4mmol)在DCM(15mL)中的溶液中加入TFA(3mL)。将反应混合物在室温下搅拌1h后,在真空下除去溶剂。用乙醚洗涤所得残余物,得到呈黄色油状物的3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷(1.0g,76%产率)。MS(ESI)m/z:178.2$[M+H]^+$。

[2266] 步骤3.5-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮的合成

[2267] 

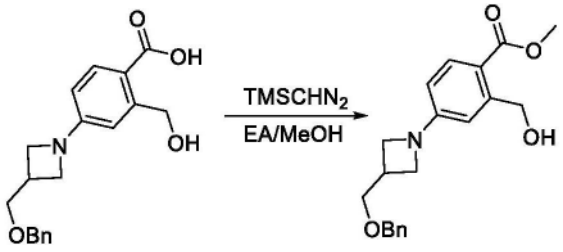
[2268] 在N_2下于室温,向3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷(1.0g,5.6mmol)和5-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮(1.19g,5.6mmol)在DMSO(15mL)中的溶液中加入Cs_2CO_3(5.4g,16.8mmol)和Ruphos-Pd-G3(470mg,0.54mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌12h后,将所得黑色混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,用饱和盐水(2x20mL)洗涤。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。所得残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=1:1),得到呈棕色固体的5-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异苯并呋喃-1(3H)-酮(470mg,27%产率)。MS(ESI)m/z:310.1$[M+H]^+$。

[2269] 步骤4.4-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(羟基甲基)苯甲酸的合成

[2270] 

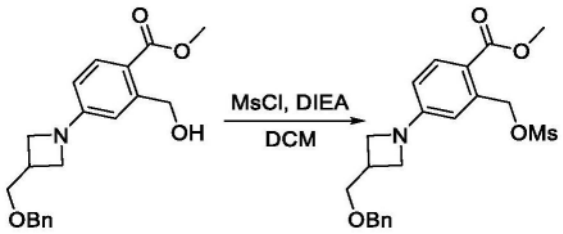
[2271] 在室温下向5-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异苯并呋喃-1(470mg,1.5mmol)在MeOH(15mL)中的溶液中加入NaOH(181mg,4.5mmol)。然后将混合物在60℃下搅拌2h。冷却至室温后,用1NHCl将溶液酸化至pH=2-3并过滤。将滤液用EtOAc/石油醚(50mL,1:10)洗涤,得到呈黄色固体的4-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(羟基甲基)苯甲酸(350mg,74%产率)。MS(ESI)m/z:328.2[M+H]$^+$。

[2272] 步骤5.4-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(羟基甲基)苯甲酸甲酯的合成

[2273] 

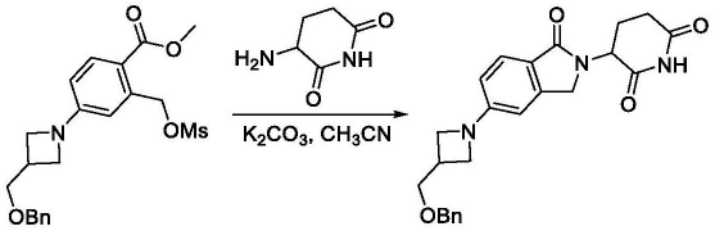
[2274] 在0℃下向4-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(羟基甲基)苯甲酸(350mg,1.06mmol)在EtOAc/MeOH(15mL)中的溶液中加入$TMSCHN_2$(1mL)。在添加完成后,将反应混合物在室温下搅拌1h,然后浓缩,得到呈黄色固体的粗制4-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(羟基甲基)苯甲酸甲酯(220mg,62%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:342.2[M+H]$^+$。

[2275] 步骤6.4-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯的合成

[2276] 

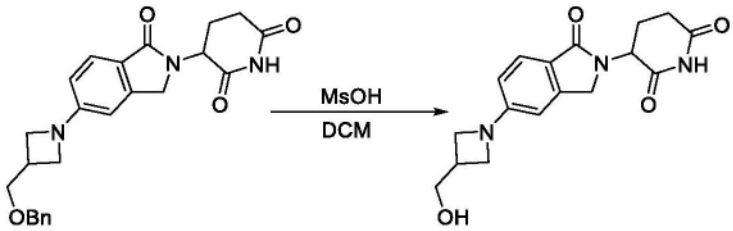
[2277] 在0℃下向4-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(羟基甲基)苯甲酸甲酯(220mg,0.64mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入MsCl(0.5mL)和DIEA(248mg,1.92mmol)。然后将反应在室温下搅拌1h,用水(30mL)猝灭反应。将所得溶液用DCM(20mL×2)萃取,并将有机层浓缩,得到呈黄色固体的4-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯(150mg,55%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:342.2[M+H]$^+$。

[2278] 步骤7.3-(5-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2279] 

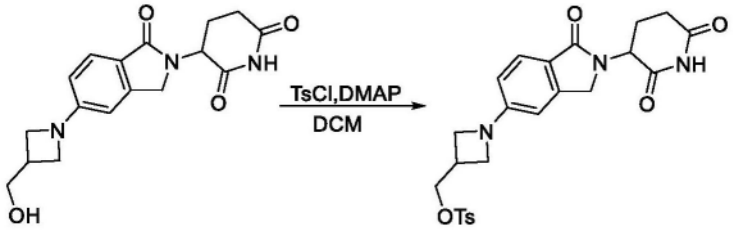
[2280] 在室温下向4-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯(150mg,0.35mmol)在乙腈(5ml)中的溶液中加入3-氨基哌啶-2,6-二酮(44mg,0.35mmol)和碳酸钾(150mg,1.05mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。在真空下除去溶剂,并将残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(MeOH/DCM=1:10),得到呈白色固体的3-(5-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(40mg,26%产率)。MS(ESI)m/z:420.8[M+H]$^+$。

[2281] 步骤8.3-(5-(3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2282] 

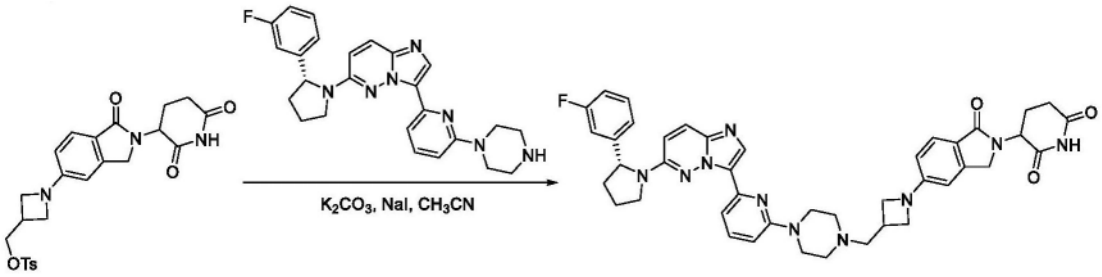
[2283] 在0℃下向3-(5-(3-((苄基氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(40mg,0.09mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入MsOH(1mL)。将反应在室温下搅拌2h,然后在真空下除去溶剂。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(MeOH/H_2O=1:1),得到呈黄色固体的3-(5-(3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(26mg,83%产率)。MS(ESI)m/z:330.1[M+H]$^+$。

[2284] 步骤9.(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2285] 

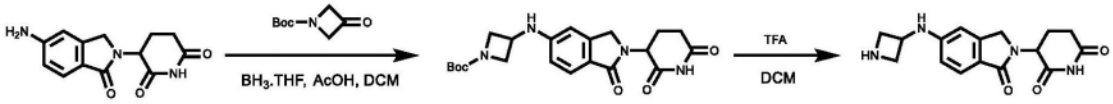
[2286] 在室温下向3-(5-(3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(26mg,0.08mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入TsCl(30mg,0.16mmol)和DMAP(20mg,0.08mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。将反应浓缩并通过硅胶急骤色谱法纯化(MeOH/DCM=1:10),得到呈黄色固体的(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(13mg,34%产率)。MS(ESI)m/z:484.2[M+H]$^+$。

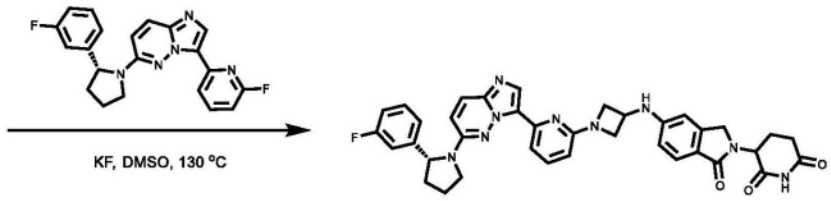
[2287] 步骤10.3-(5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2288] 

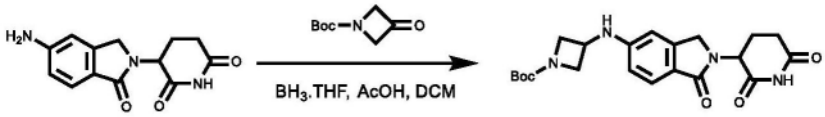
[2289] 在室温下向(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(13mg,0.03mmol)和(S)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(12mg,0.03mmol)在乙腈(1mL)中的溶液中加入碳酸钾(11mg,0.09mmol)和碘化钠(4mg,0.03mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2h,然后浓缩并通过硅胶急骤色谱法纯化(MeOH/DCM=1:10),得到呈白色固体的3-(5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(3.5mg,18%产率)。MS(ESI)m/z:755.4[M+H]$^+$。

[2290] 实施例257:3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-206)



[2291] 

[2292] 步骤1.3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[2293] 

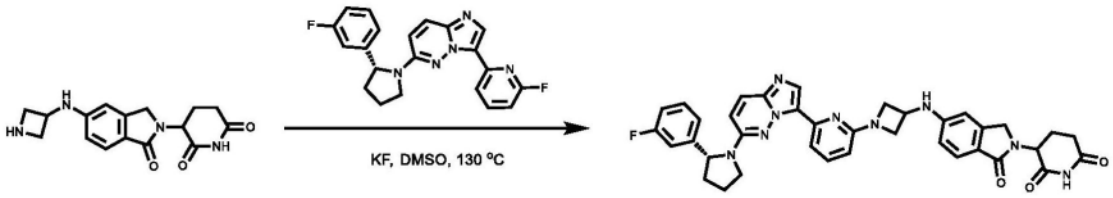
[2294] 在0℃下向3-(5-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(200mg,0.77mmol)和AcOH(2mL)在DCM(6mL)中的溶液中加入1M硼烷四氢呋喃络合物溶液(1.54mL,1.54mmol),然后将其在0℃下搅拌2h。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(61mg,19%产率)。MS(ESI)m/z:415.2[M+H]$^+$。

[2295] 步骤2.3-(5-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2296] 

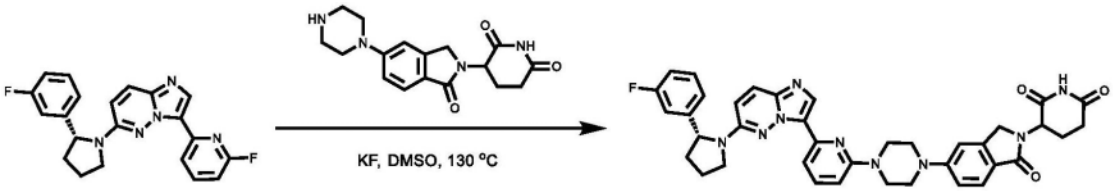
[2297] 在室温下向3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(30mg,0.072mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(4mL),然后将其在室温下搅拌2h。将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(18mg,79%产率)。MS(ESI)m/z:315.1[M+H]$^+$。

[2298] 步骤3.3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2299] 

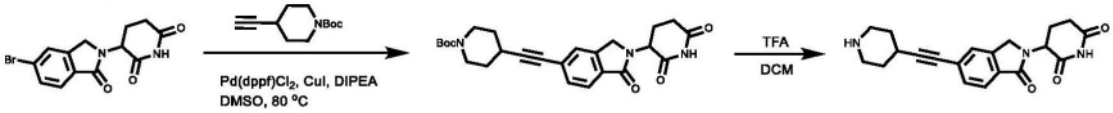
[2300] 在室温下向3-(5-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(18mg,0.057mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(21mg,0.057mmol)在DMSO(5mL)中的溶液中加入KF(3.3mg,0.057mmoL),然后将其在130℃下搅拌16h。将反应冷却至室温,之后添加H_2O(50mL)。将混合物用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(5.5mg,14%产率)。MS(ESI)m/z:672.3[M+H]$^+$。

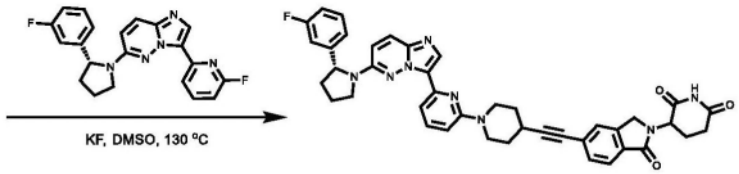
[2301] 实施例258:3-(5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-207)

[2302] 

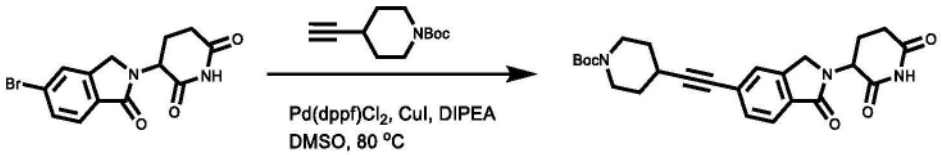
[2303] 按照制备TR-206的标准程序合成TR-207(4.8mg,15%产率),为淡黄色固体。MS(ESI)m/z:686.3[M+H]$^+$。

[2304] 实施例259:3-(5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-208)



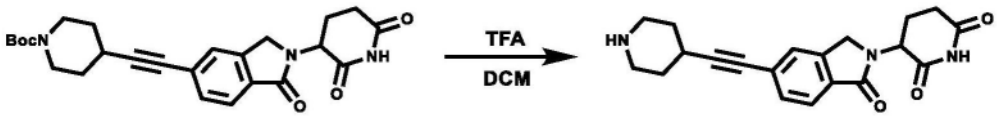
[2305] 

[2306] 步骤1.4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙炔基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[2307] 

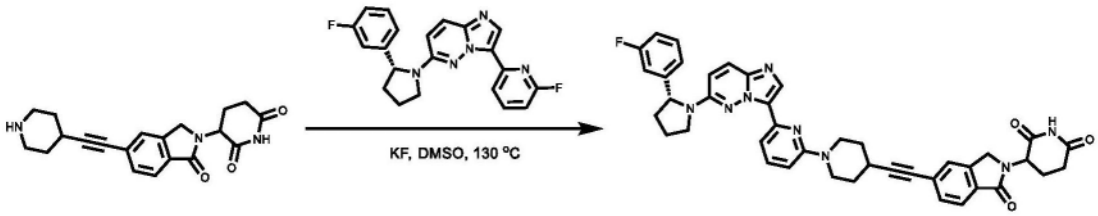
[2308] 将3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.31mmol)、4-乙炔基哌啶-1-甲酸叔丁酯(71mg,0.34mmol)、Pd(dppf)Cl_2(22mg,0.03mmol)、CuI(5.7mg,0.03mmol)和DIPEA(79mg,0.62mmol)在DMSO(10mL)中的混合物在80℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩并将残余物通过反相色谱法纯化,得到呈淡棕色固体的所需产物(55mg,39%产率)。MS(ESI)m/z:452.2$[M+H]^+$。

[2309] 步骤2.3-(1-氧代-5-(哌啶-4-基乙炔基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成的合成

[2310] 

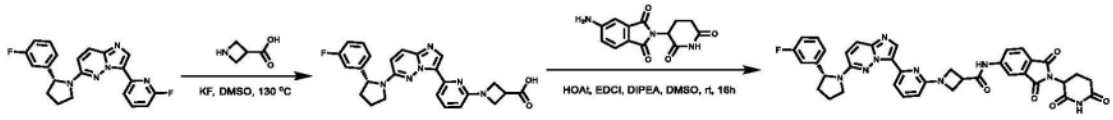
[2311] 在室温下向4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙炔基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(55mg,0.12mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(4mL)。将其在室温下搅拌2h后,将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(36mg,85%产率)。MS(ESI)m/z:352.2$[M+H]^+$。

[2312] 步骤3.3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙炔基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

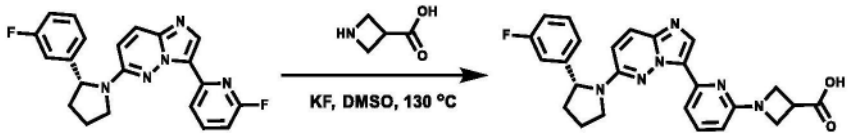
[2313] 

[2314] 按照制备TR-206的标准程序合成TR-208(6.2mg,15%产率),为淡黄色固体。MS(ESI)m/z:709.3$[M+H]^+$。

[2315] 实施例260:N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(TR-209)

[2316] 

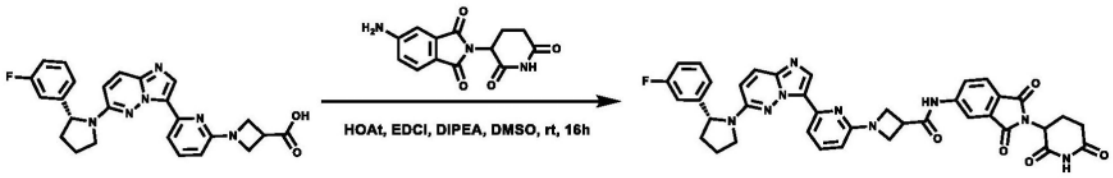
[2317] 步骤1.(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成

[2318] 

[2319] 在室温下向氮杂环丁烷-3-甲酸(16mg,0.16mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(50mg,0.13mmol)在DMSO(8mL)中的溶液

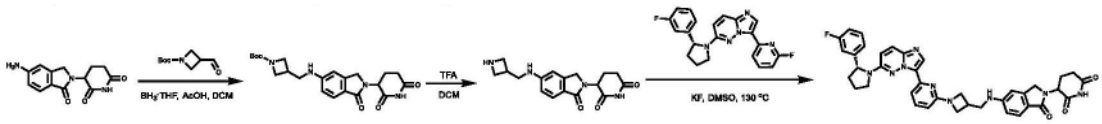
中加入KF(7.5mg,0.13mmol)。将其在130℃下搅拌16h后,将反应冷却至室温,之后添加H_2O(50mL)。将混合物用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(22mg,37%产率)。MS(ESI)m/z:459.2[M+H]$^+$。

[2320] 步骤2.N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺的合成

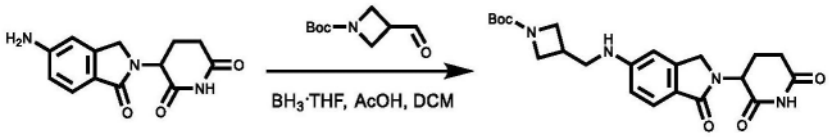
[2321] 

[2322] 按照制备TR-202的标准程序合成TR-209(9.8mg,21%产率),为淡黄色固体。MS(ESI)m/z:714.3[M+H]$^+$。

[2323] 实施例261:3-(5-(((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-210)

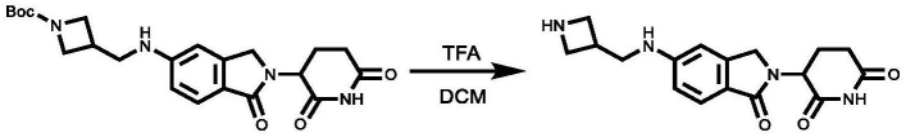
[2324] 

[2325] 步骤1.3-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[2326] 

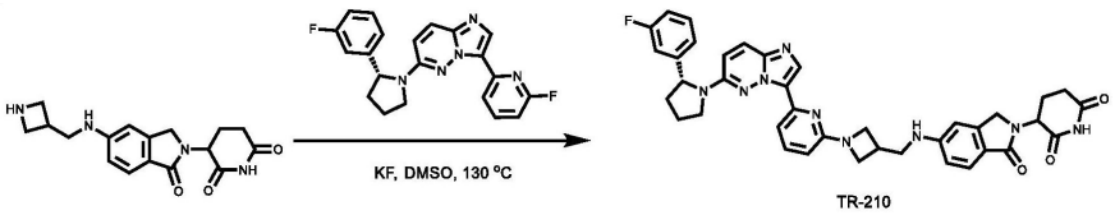
[2327] 在0℃下向3-(5-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.38mmol)和AcOH(2mL)在DCM(6mL)中的溶液中加入1M硼烷四氢呋喃络合物溶液(0.76mL,0.76mmol)。将其在0℃下搅拌2h后,将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(42mg,26%产率)。MS(ESI)m/z:429.2[M+H]$^+$。

[2328] 步骤2.3-(5-((氮杂环丁烷-3-基甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2329] 

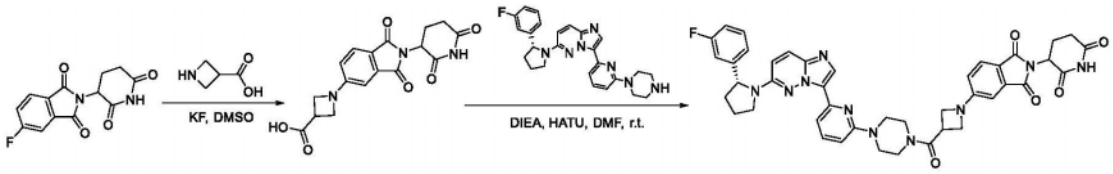
[2330] 在室温下向3-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(42mg,0.10mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(4mL)。将其在室温下搅拌2h后,将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(25mg,78%产率)。MS(ESI)m/z:329.2[M+H]$^+$。

[2331] 步骤3.3-(5-(((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

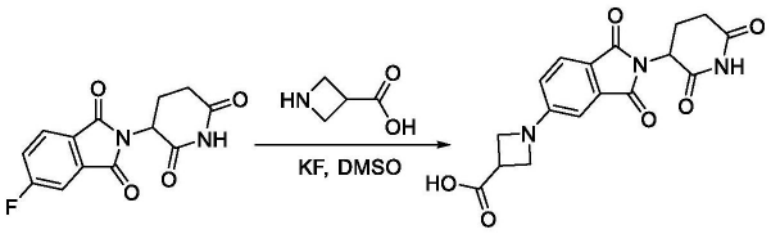
[2332] 

[2333] 按照制备TR-208的标准程序合成TR-210(6.7mg,15％产率),为淡黄色固体。MS(ESI)m/z:686.3[M+H]$^+$。

[2334] 实施例262:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-211)

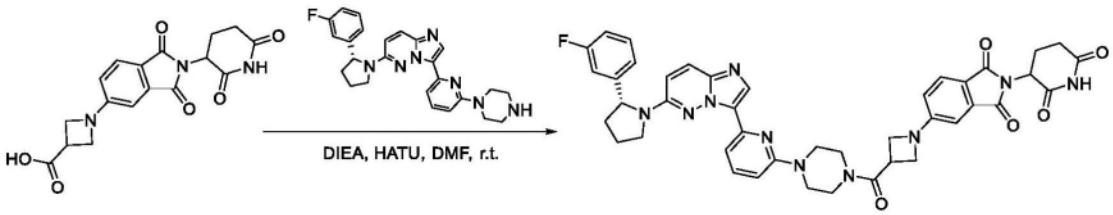
[2335] 

[2336] 步骤1.1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-甲酸的合成

[2337] 

[2338] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(276mg,1.0mmol)和氮杂环丁烷-3-甲酸(171mg,1.5mmol)在DMSO(3mL)中的溶液中加入KF(232mg,4.0mmol)。将所得溶液在120℃下搅拌5h,之后将反应用水(10mL)猝灭,并用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将有机层合并,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈黄色固体的1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(175mg,49％产率)。MS(ESI)m/z:358.1[M+H]$^+$。

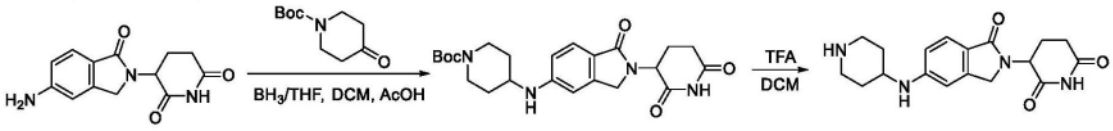
[2339] 步骤2.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2340] 

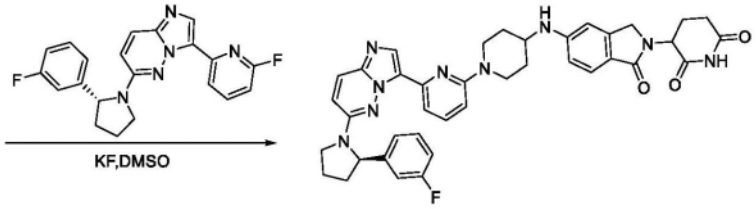
[2341] 在室温下向1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(175mg,0.49mmol)和6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]-3-(6-哌嗪-1-基-2-吡啶基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(217mg,0.49mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入HATU(371mg,0.98mmol)和DIEA(189mg,1.46mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h,之后

用水(30mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH＝10:1),得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(128mg,33％产率)。MS(ESI)m/z:783.8[M+H]$^+$。

[2342] 实施例263:3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-212)

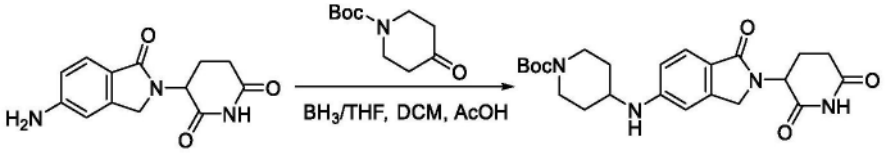


[2343]



[2344] 步骤1.4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

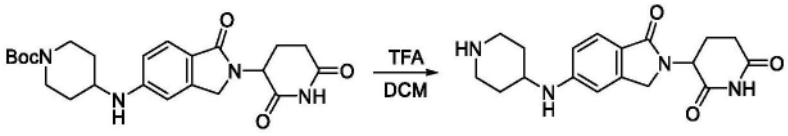
[2345]



[2346] 在室温下向3-(5-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(130mg,0.5mmol)在二氯甲烷(10mL)和AcOH(2.0mL)中的溶液中加入4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(119mg,1.0mmol)和BH_3/THF(0.5ml)。将混合物在室温下搅拌16h,然后用H_2O(20mL)猝灭并用二氯甲烷(3x20mL)萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈绿色固体的粗制4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(160mg,72％产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:443.2[M+H]$^+$。

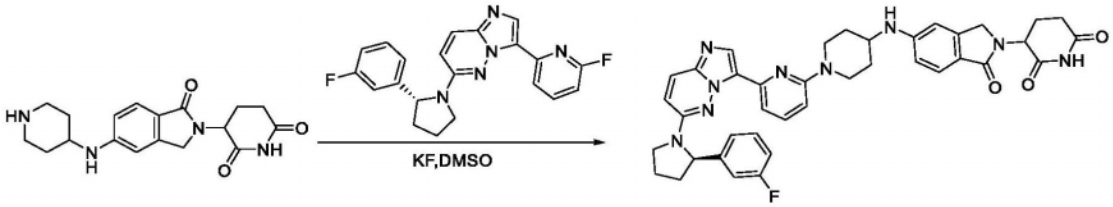
[2347] 步骤2.3-(1-氧代-5-(哌啶-4-基氨基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2348]



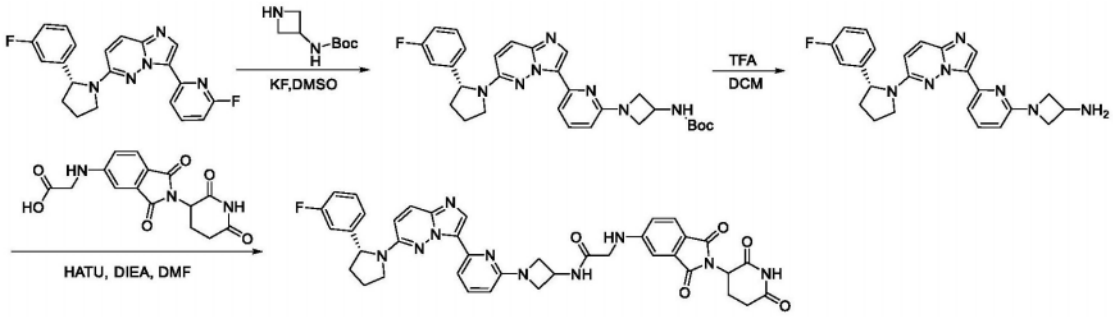
[2349] 在0℃下向4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(160mg,0.36mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌16h,之后在真空下除去溶剂。用乙醚洗涤所得残余物,得到呈黄色固体的3-(1-氧代-5-(哌啶-4-基氨基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,80％产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:343.2[M+H]$^+$。

[2350] 步骤3.3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

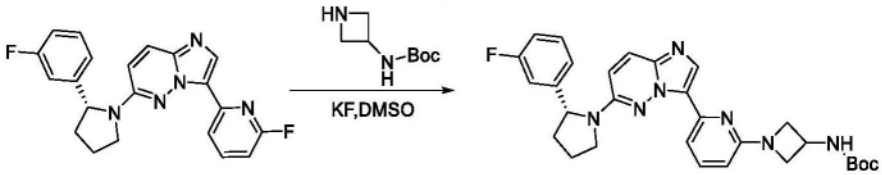
[2351] 

[2352] 向3-(1-氧代-5-(哌啶-4-基氨基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(100mg,0.29mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(110mg,0.29mmol)在DMSO(5mL)中的溶液中加入KF(67mg,1.16mmol)。将所得溶液在120℃下搅拌5h,之后将反应用水(10mL)猝灭并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱柱纯化(DCM/MeOH=12:1),得到呈黄色固体的3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(23mg,11%产率)。MS(ESI)m/z:700.8[M+H]$^+$。

[2353] 实施例264:2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-N-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酰胺(TR-213)

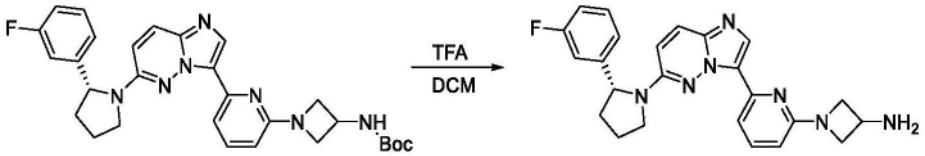
[2354] 

[2355] 步骤1.(R)-(1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[2356] 

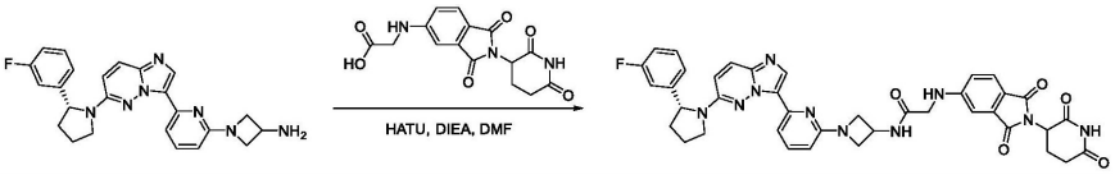
[2357] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(189mg,0.5mmol)和氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(86mg,0.5mmol)在DMSO(5mL)中的溶液中加入KF(116mg,2mmol)。将所得溶液在120℃下搅拌5h,之后将其用水(10mL)猝灭并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱柱纯化(DCM/MeOH=10:1),得到呈黄色固体的(R)-(1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(181mg,68%产率)。MS(ESI)m/z:530.2[M+H]$^+$。

[2358] 步骤2.3-(1-氧代-5-(哌啶-4-基氨基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2359] 

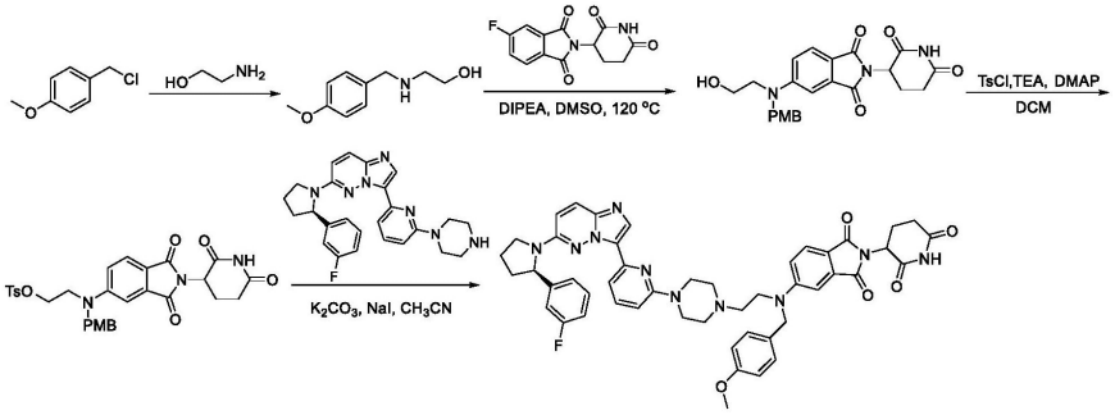
[2360] 在0℃下向(R)-(1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(181mg,0.34mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将反应在室温下搅拌1h,之后在真空下除去溶剂。用乙醚洗涤所得残余物,得到呈黄色固体的3-(1-氧代-5-(哌啶-4-基氨基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(130mg,89%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:430.2[M+H]$^+$。

[2361] 步骤3.2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-N-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酰胺的合成

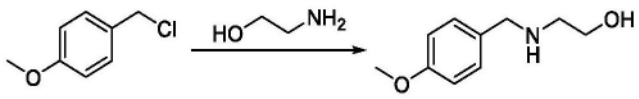
[2362] 

[2363] 在0℃下向1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-甲酸(120mg,0.27mmol)和(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酸(89mg,0.27mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入HATU(159mg,0.54mmol)和DIEA(108mg,0.81mmol)。将混合物在室温下搅拌2h,之后将反应用水(20mL)猝灭并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH=10:1),得到呈黄色固体的2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-N-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酰胺(97mg,46%产率)。MS(ESI)m/z:744.0[M+H]$^+$。

[2364] 实施例265:2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-(2-(4-(6-(6-((2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基)哌嗪-1-基)乙基-((4-甲氧基苯基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-214)

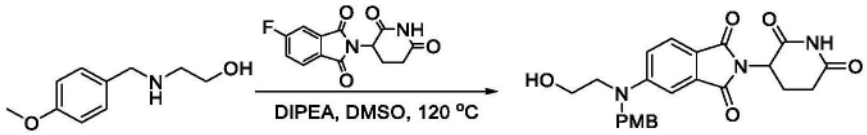
[2365] 

[2366] 步骤1.2-((4-甲氧基苯基)甲基氨基)乙醇的合成

[2367] 

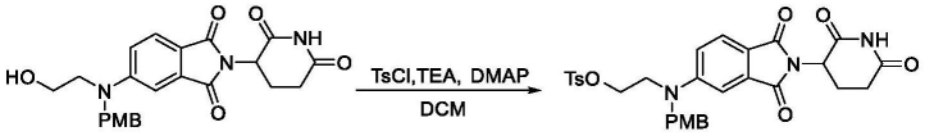
[2368] 在0℃下将1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯(8g,51.08mmol)加入2-氨基乙醇(31.20g,510.83mmol)中。将所得反应混合物在室温下搅拌2h后,用水(100mL)猝灭反应,并用DCM(2x100mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH=20:1至10:1),得到2-((4-甲氧基苯基)甲基氨基)乙醇(8g,86%产率)。MS(ESI)m/z:182.4[M+H]$^+$。

[2369] 步骤2.2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-(2-羟基乙基-((4-甲氧基苯基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2370] 

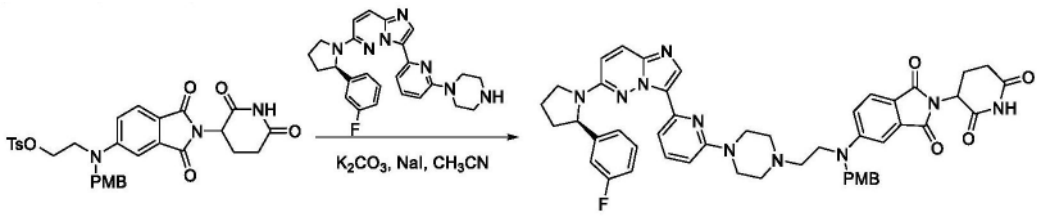
[2371] 在室温下向2-((4-甲氧基苯基)甲基氨基)乙醇(1.09g,6.00mmol)和2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(1.38g,5.00mmol)在DMSO(20mL)中的溶液中加入DIPEA(2.58g,19.98mmol)。将反应混合物在120℃下搅拌16h,之后将混合物用水(100mL)猝灭,并用DCM(50mL×2)萃取。将有机层用盐水(50mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将所得残余物在(石油醚/EtOAc=5:1,50mL)中浆化,过滤,得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-(2-羟基乙基-((4-甲氧基苯基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.5g,69%产率)。MS(ESI)m/z:438.4[M+H]$^+$。

[2372] 步骤3.2-((2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基)-((4-甲氧基苯基)甲基)氨基)乙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2373] 

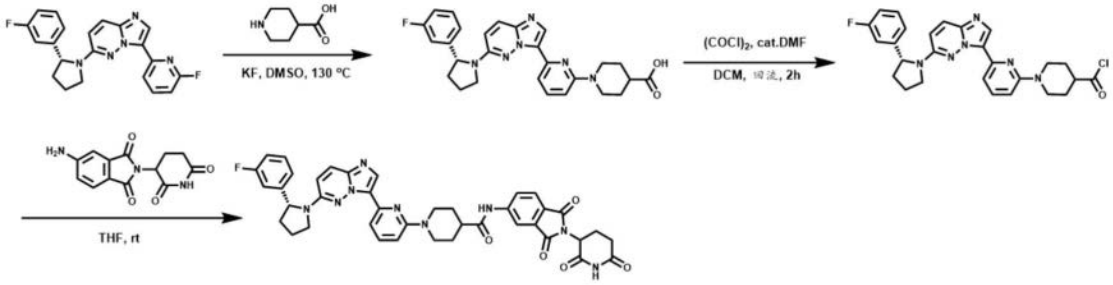
[2374] 在室温下向2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-(2-羟基乙基-((4-甲氧基苯基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(437mg,998.98umol)在TEA(5mL)和DCM(5mL)中的溶液中加入DMAP(122.05mg,998.98umol)和4-甲基苯磺酰氯(285.68mg,1.50mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h后,将反应浓缩并通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH=50:1),得到2-((2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基)-((4-甲氧基苯基)甲基)氨基)乙基4-甲基苯磺酸酯(580mg,98%产率)。MS(ESI)m/z:592.4[M+H]$^+$。

[2375] 步骤4.2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-(2-(4-(6-(6-((2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基)哌嗪-1-基)乙基-((4-甲氧基苯基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

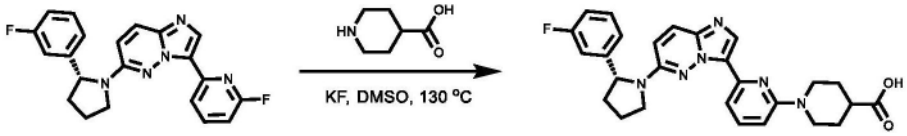
[2376] 

[2377] 在室温下向2-((2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基)-((4-甲氧基苯基)甲基)氨基)乙基4-甲基苯磺酸酯(480.22mg,811.69umol)和6-((2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-哌嗪-1-基-2-吡啶基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(300mg,676.41umol)在CH_3CN(20mL)中的溶液中加入K_2CO_3(560.07mg,4.06mmol)和NaI(202.77mg,1.35mmol)。将混合物在98℃下搅拌16h后,将反应浓缩并通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH=50:1至20:1),得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-(2-(4-(6-(6-((2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基)哌嗪-1-基)乙基-((4-甲氧基苯基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(380mg,65%产率)。MS(ESI)m/z:864.0$[M+H]^+$。

[2378] 实施例266:N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺(TR-215)

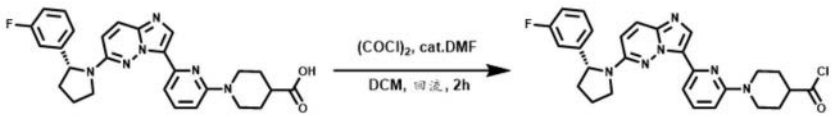
[2379] 

[2380] 步骤1.(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸的合成

[2381] 

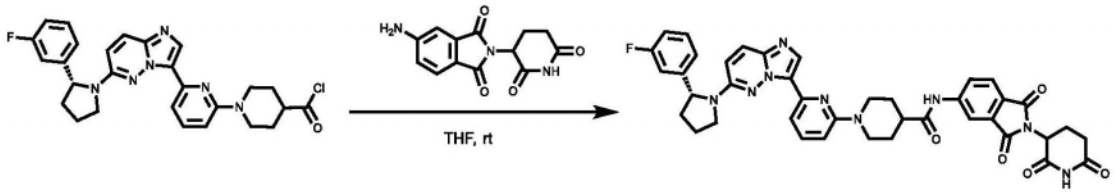
[2382] 在室温下向哌啶-4-甲酸(38mg,0.30mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(100mg,0.26mmol)在DMSO(8mL)中的溶液中加入KF(15mg,0.26mmoL)。将其在130℃下搅拌16h后,将反应冷却至室温,并用H_2O(50mL)猝灭。将混合物用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物(65mg,52%产率)。MS(ESI)m/z:487.2$[M+H]^+$。

[2383] 步骤2.(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-羰基氯的合成

[2384] 

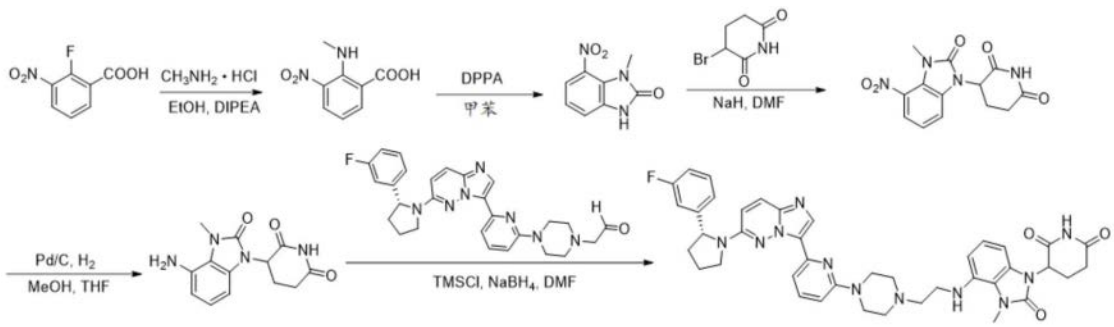
[2385] 在室温下向(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸(65mg,0.13mmol)和DMF(3mg,0.04mmol)在DCM(10mL)中的混合物中加入草酰氯(330mg,2.6mmoL)。将其在回流下搅拌2h后,将反应浓缩并直接用于下一步而无需进一步纯化(60mg,92%产率),为淡黄色固体。

[2386] 步骤3.N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺的合成

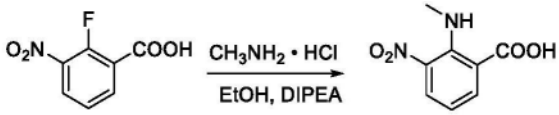
[2387] 

[2388] 在室温下向5-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(35mg,0.13mmol)在THF(5mL)中的混合物中加入(R)-1-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-羰基氯(60mg,0.12mmoL)。将其在室温下搅拌1h后,将混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的所需产物N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺(12mg,13%产率)。MS(ESI)m/z:742.3[M+H]$^+$。

[2389] 实施例267:3-[4-[2-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙基氨基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(TR-216)

[2390] 

[2391] 步骤1.2-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酸的合成

[2392] 

[2393] 在室温下向2-氟-3-硝基苯甲酸(20g,0.108mol)和甲胺盐酸盐(8.7g,0.129mol)在EtOH(200mL)中的溶液中加入DIEA(70g,0.54mol)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜后,将反应冷却至室温。浓缩后,将所得残余物用水(100mL)稀释,并用浓HCl将pH调节至3,并用EtOAc(2x150mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤两次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色固体的粗制2-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酸(21g,100%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:197.3[M+H]$^+$。

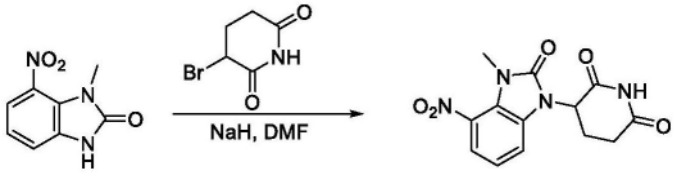
[2394] 步骤2.1-甲基-7-硝基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮的合成

[2395] 

[2396] 在室温下向2-(甲基氨基)-3-硝基苯甲酸(24g,0.122mol)在t-BuOH(300mL)中的溶液中加入DIPEA(31g,0.244mol)和DPPA(37g,0.134mol)。将反应混合物在90℃下搅拌16h后,将反应溶液浓缩。将所得残余物与水(500ml)一起研磨,过滤,并用EtOAc洗涤。收集固体并干燥,得到呈黄色固体的1-甲基-7-硝基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(22g,93%产

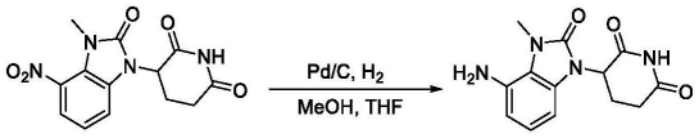
率)。MS(ESI)m/z:194.1[M+H]$^+$。

[2397] 步骤3.3-(3-甲基-5-硝基-2-氧代-苯并咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2398] 

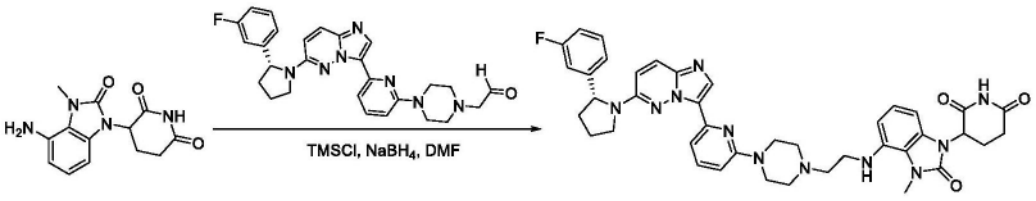
[2399] 在0℃下向NaH(48mg,1.20mmol)在DMF(5mL)中的悬浮液中加入3-甲基-5-硝基-1H-苯并咪唑-2-酮(193mg,999.18umol)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5h,之后逐滴加入3-溴哌啶-2,6-二酮(383.70mg,2.00mmol)的DMF(5mL)溶液。在添加完成后,将反应混合物在80℃下搅拌2h。浓缩后,将反应通过制备型HPLC纯化,得到呈黑色固体的3-(3-甲基-5-硝基-2-氧代-苯并咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,26%产率)。MS(ESI)m/z:305.3[M+H]$^+$。

[2400] 步骤4.3-(4-氨基-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2401] 

[2402] 在室温下向3-(3-甲基-4-硝基-2-氧代-苯并咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,262.93umol)在MeOH(10mL)和THF(10mL)中的溶液中加入Pd/C(20mg)。在氢气氛下将反应混合物在室温下搅拌1h后,将反应过滤并浓缩,得到呈棕色固体的3-(4-氨基-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(70mg,97%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:275.3[M+H]$^+$。

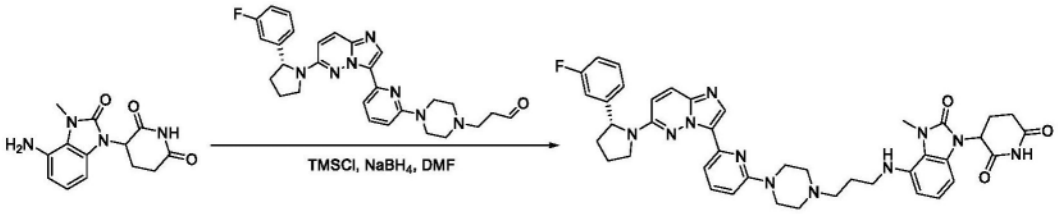
[2403] 步骤5.3-[4-[2-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙基氨基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮的合成

[2404] 

[2405] 在0℃下向2-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙醛(61.96mg,127.61umol)和3-(4-氨基-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(35mg,127.61umol)在DMF(10mL)中的溶液中加入TMSCl(41.35mg,382.83umol)和$NaBH_4$(9.70mg,255.22umol)。将反应混合物在0℃下搅拌4h后,使反应升温至室温并搅拌16h。浓缩后,将反应通过制备型HPLC纯化,得到含有一些杂质的产物。将粗物质进一步通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=15:1),得到呈白色固体的3-[4-[2-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙基氨基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(14mg,15%产率)。MS(ESI)m/z:744.9[M+H]$^+$。

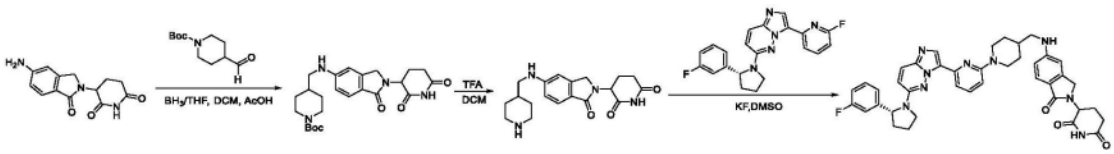
[2406] 实施例268:3-[4-[3-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]丙基氨基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]哌啶-2,

6-二酮(TR-217)

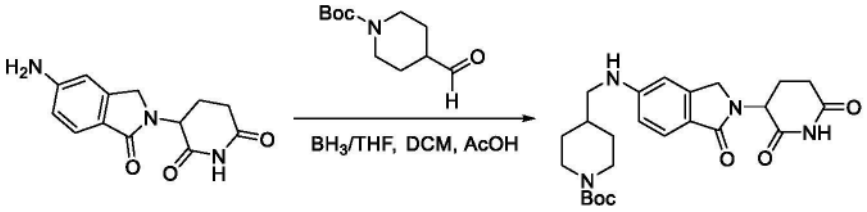
[2407] 

[2408] 在0℃下向3-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]丙醛(54.64mg,109.38umol)和3-(4-氨基-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,109.38umol)在DMF(5mL)中的溶液中加入TMSCl(41.35mg,328.14umol)和$NaBH_4$(8.31mg,218.76umol)。将反应混合物在0℃下搅拌4h后,使反应升温至室温并搅拌16h。浓缩后,将反应通过制备型HPLC纯化,得到粗产物,其进一步通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=15:1),得到呈白色固体的3-[4-[3-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]丙基氨基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮(10mg,12%产率)。MS(ESI)m/z:759.0[M+H]$^+$。

[2409] 实施例269:3-(5-(((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-218)

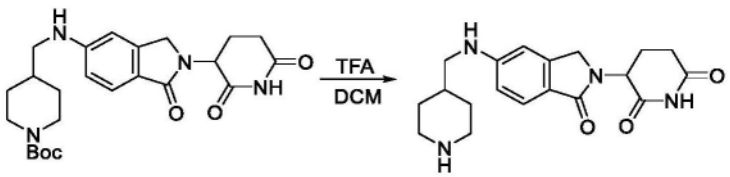
[2410] 

[2411] 步骤1.4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[2412] 

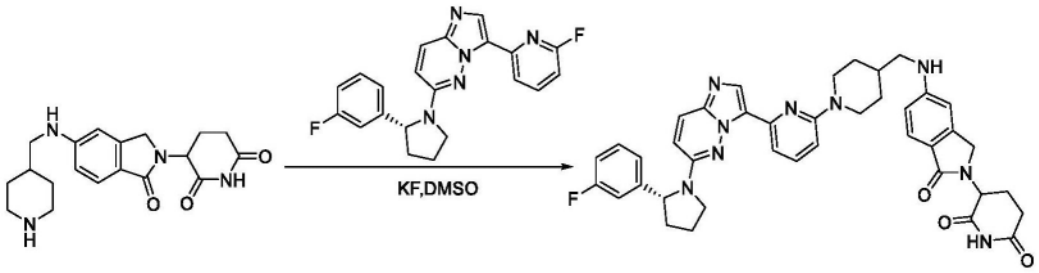
[2413] 向3-(5-氨基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(130mg,0.5mmol)在二氯甲烷(10mL)和AcOH(2.0mL)中的溶液中加入4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg,1.0mmol)和BH_3/THF(1M,0.5ml)。将混合物在室温下搅拌16h后,将反应用水(20mL)猝灭并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈绿色固体的4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(230mg,粗品)。该粗产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:457.3[M+H]$^+$。

[2414] 步骤2.3-(1-氧代-5-((哌啶-4-基甲基)氨基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2415] 

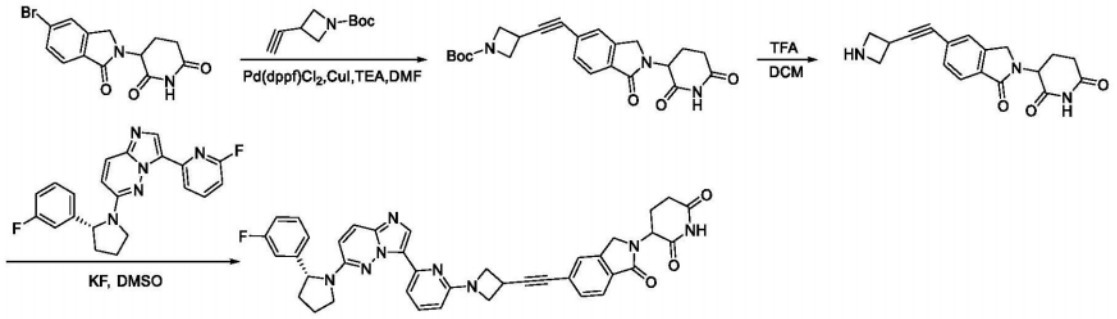
[2416] 在0℃下向4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(230mg,粗品)在DCM(10mL)中的溶液中加入TFA(2mL)。将反应混合物在室温下搅拌16h后,在真空下除去溶剂。用乙醚洗涤所得残余物,得到呈黄色固体的3-(1-氧代-5-((哌啶-4-基甲基)氨基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(200mg,粗品)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:357.3[M+H]$^+$。

[2417] 步骤3.3-(5-(((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

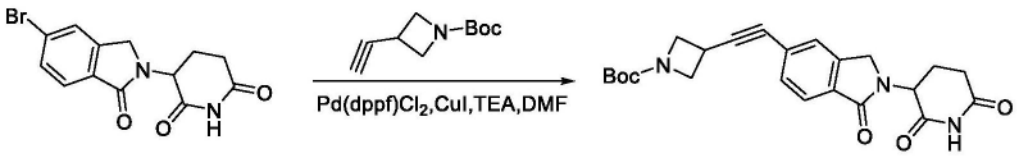
[2418] 

[2419] 向3-(1-氧代-5-((哌啶-4-基甲基)氨基)异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(200mg,粗品)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(88mg,0.23mmol)在DMSO(5mL)中的溶液中加入KF(270mg,0.92mmol)。将所得溶液在120℃下搅拌5h,之后将反应用水(10mL)猝灭并用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,并浓缩。所得残余物通过硅胶柱纯化(DCM/MeOH=10:1),得到呈黄色固体的3-(5-(((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(14mg,8%产率)。MS(ESI)m/z:714.8[M+H]$^+$。

[2420] 实施例270:3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(TR-219)

[2421] 

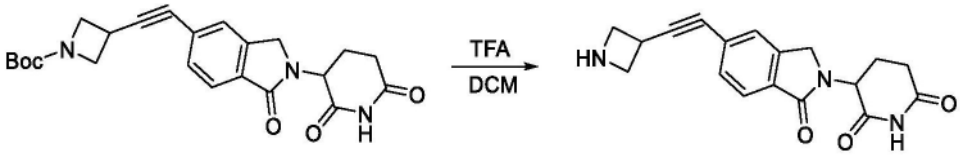
[2422] 步骤1.3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙炔基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[2423] 

[2424] 向3-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(136mg,0.42mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入TEA(170mg,4.2mmol)、CuI(8mg,0.04mmol)、Pd(dppf)Cl_2(31mg,0.04mmol)

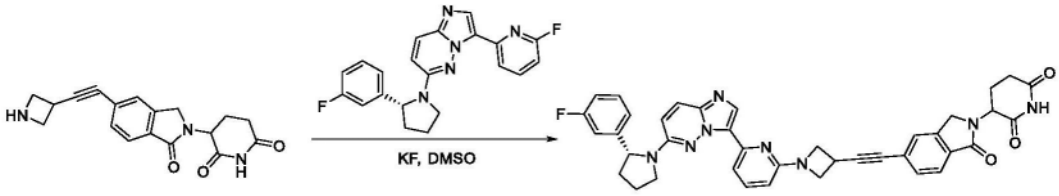
和3-乙炔基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.42mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌12h。然后将所得黑色混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,用盐水(3x20mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。所得残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:7),得到呈棕色固体的3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙炔基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(130mg,73%产率)。MS(ESI)m/z:424.2[M+H]$^+$。

[2425] 步骤2.3-(5-(氮杂环丁烷-3-基乙炔基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2426] 

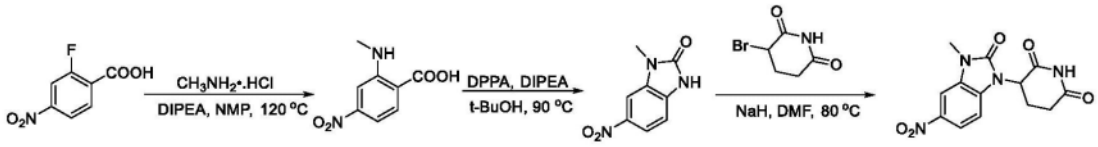
[2427] 在0℃下向3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-基)乙炔基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(130mg,0.30mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将反应在室温下搅拌1h后,在真空下除去溶剂。将残余物用乙醚洗涤,得到呈黄色固体的粗制3-(5-(氮杂环丁烷-3-基乙炔基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(86mg,89%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:324.2[M+H]$^+$。

[2428] 步骤3.3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的合成

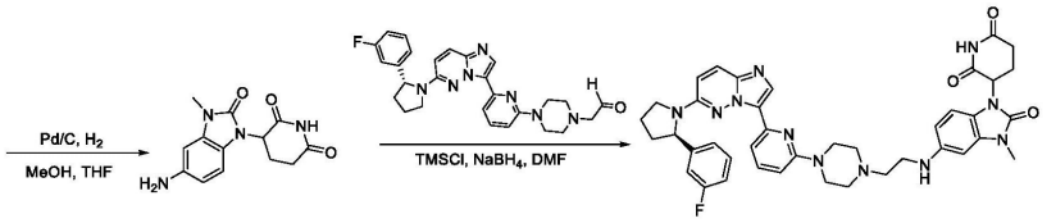
[2429] 

[2430] 向3-(5-(氮杂环丁烷-3-基乙炔基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(86mg,0.26mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(60mg,0.26mmol)在DMSO(5mL)中的溶液中加入KF(77mg,1.04mmol)。将所得溶液在120℃下搅拌5h,之后将反应用水(20mL)猝灭并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶柱纯化(DCM/MeOH=10:1),得到呈黄色固体的3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(47mg,26%产率)。MS(ESI)m/z:681.2[M+H]$^+$。

[2431] 实施例271:3-(5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-220)

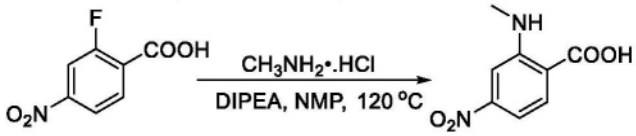


[2432]



[2433] 步骤1.2-(甲基氨基)-4-硝基-苯甲酸的合成

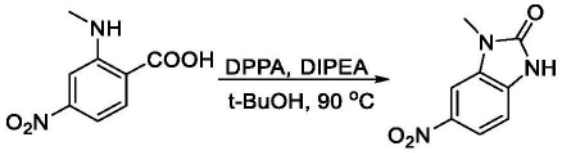
[2434]



[2435] 在室温下向2-氟-4-硝基-苯甲酸(37g,199.88mmol)和甲胺盐酸盐(12.42g,399.76mmol)在NMP(300mL)中的溶液中加入DIPEA(103.33g,799.53mmol)。将反应混合物在120℃下搅拌48h。将反应冷却至室温后,用水(100mL)猝灭反应,并用浓HCl将pH调节至3。将所得固体过滤并干燥,得到呈黄色固体的粗制2-(甲基氨基)-4-硝基-苯甲酸(38g,97%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:197.3[M+H]$^+$。

[2436] 步骤2.3-甲基-5-硝基-1H-苯并咪唑-2-酮的合成

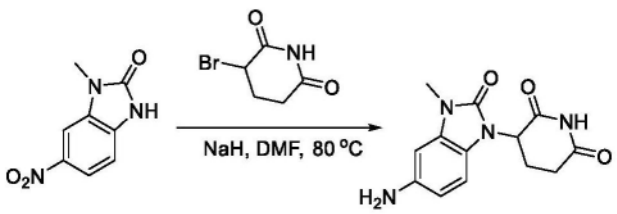
[2437]



[2438] 在室温下向2-(甲基氨基)-4-硝基-苯甲酸(38g,193.72mmol)在t-BuOH(30mL)中的溶液中加入DIPEA(75.11g,581.16mmol)和DPPA(63.93g,232.46mmol)。然后将反应混合物在90℃下搅拌16h。将反应冷却至室温后,将混合物过滤,并将所得固体干燥,得到呈黄色固体的粗制3-甲基-5-硝基-1H-苯并咪唑-2-酮(33g,88%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:194.1[M+H]$^+$。

[2439] 步骤3.3-(5-氨基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

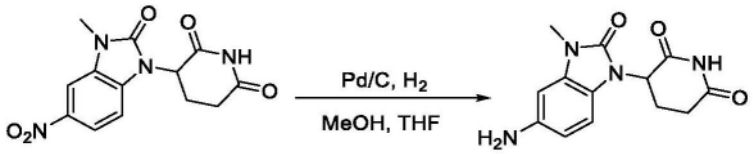
[2440]



[2441] 在0℃下向NaH(48mg,1.20mmol)在DMF(5mL)中的悬浮液中加入1-甲基-6-硝基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(193mg,999.18umol)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5h,之后逐滴加入3-溴哌啶-2,6-二酮(383.70mg,2.00mmol)的DMF(5mL)溶液。在添加完成后,将反应混合物在80℃下搅拌2h。将反应冷却至室温后,将反应浓缩,并将所得残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黑色固体的3-(5-氨基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-

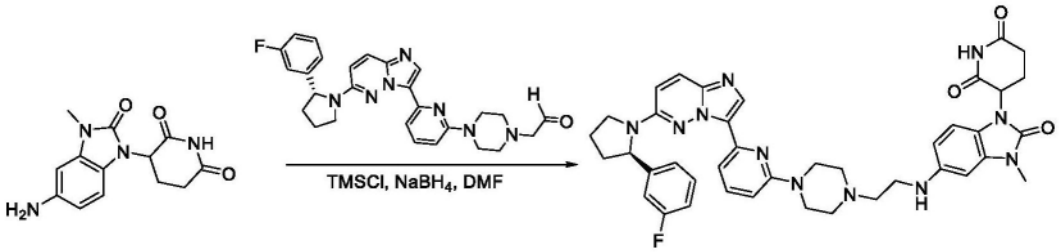
基)哌啶-2,6-二酮(80mg,26%产率)。MS(ESI)m/z:305.3[M+H]$^+$。

[2442] 步骤4.3-(5-氨基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2443] 

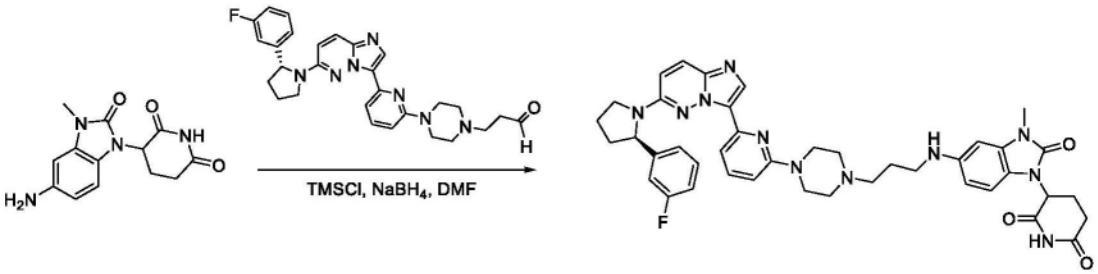
[2444] 在室温下向3-(5-氨基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(80mg,262.93umol)在MeOH(10mL)和THF(10mL)中的溶液中加入Pd/C(20mg)。在氢气氛下将反应混合物在室温下搅拌1h后,将反应过滤并将滤液浓缩,得到呈棕色固体的粗制3-(5-氨基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(70mg,97%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:275.3[M+H]$^+$。

[2445] 步骤5.3-(5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2446] 

[2447] 向(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙醛(57mg,0.12mmol)在DMF(3ml)中的溶液中加入3-(5-氨基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(31mg,0.11mmol)、TMSCl(39mg,0.36mmol)和$NaBH_4$(9mg,0.24mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌48h。将反应浓缩后,所得残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的3-(5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(7mg,8%产率)。MS(ESI)m/z:744.8[M+H]$^+$。

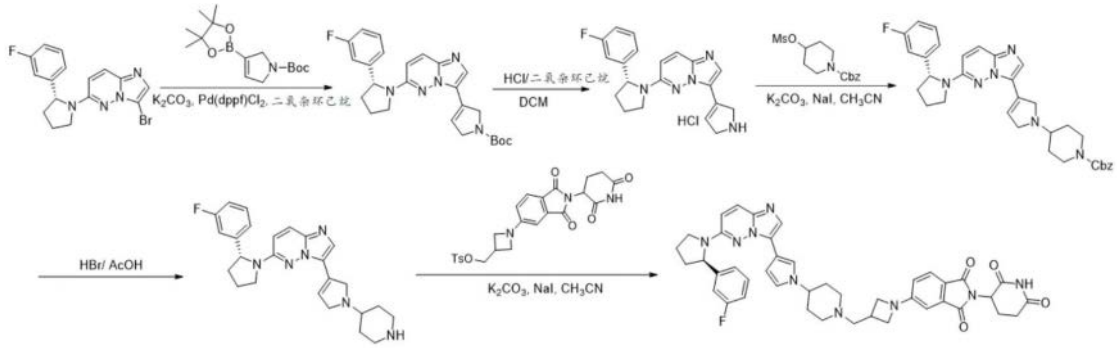
[2448] 实施例272:3-(5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-221)

[2449] 

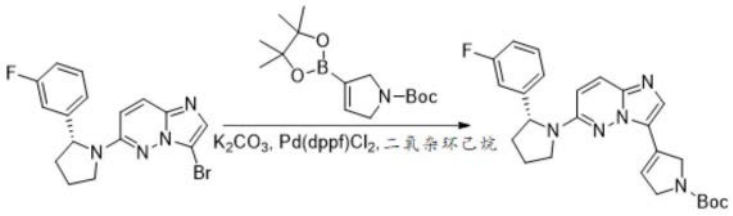
[2450] 在0℃下向(R)-3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙醛(132.92mg,266.06umol)和3-(5-氨基-3-甲基-2-氧代-2,

3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(82mg,298.97umol)在DMF(10mL)中的溶液中加入TMSCl(86.20mg,798.17umol)和$NaBH_4$(20.22mg,532.11umol)。将反应混合物在0℃下搅拌1.5h后,使反应升温至室温并搅拌16h。浓缩后,将混合物通过制备型HPLC纯化,得到粗产物,其进一步通过制备型TLC纯化(DMC/MeOH=10:1),得到呈白色固体的3-(5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(17mg,8%产率)。MS(ESI)m/z:759.0$[M+H]^+$。

[2451] 实施例273:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(3-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-222)

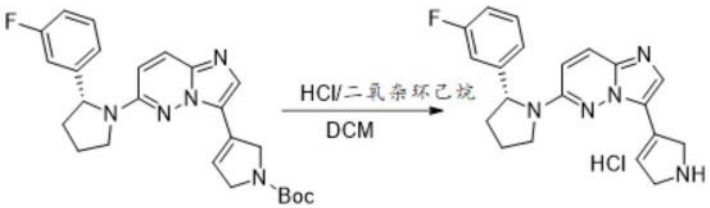
[2452] 

[2453] 步骤1.(R)-3-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯的合成

[2454] 

[2455] 在N_2下于室温,向(R)-3-溴-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(360mg,996.65umol)和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2,5-二氢吡咯-1-甲酸叔丁酯(294.19mg,996.65umol)在二氧杂环己烷(10mL)和H_2O(5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(275.07mg,1.99mmol)和$Pd(dppf)Cl_2$(72.85mg,99.66umol)。将反应混合物在100℃下搅拌4h后,将反应浓缩并通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH=30:1),得到呈黑色固体的(R)-3-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(440mg,98%产率)。MS(ESI)m/z:451.0$[M+H]^+$。

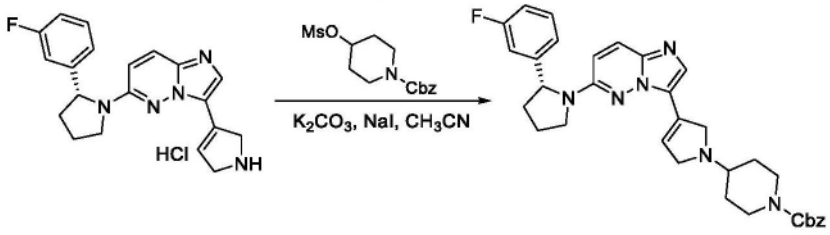
[2456] 步骤2.(R)-3-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐的合成

[2457] 

[2458] 在室温下向(R)-3-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-

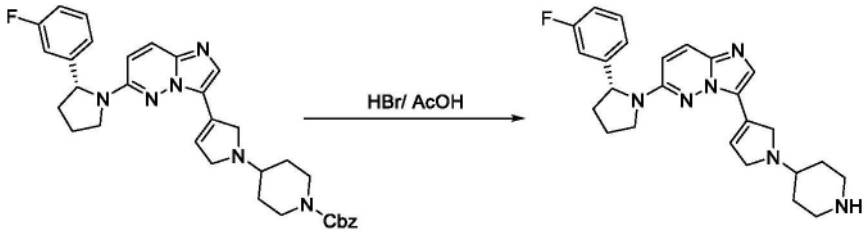
2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(450mg,1.00mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入HCl/二氧杂环己烷(4mL)。将反应混合物在室温下搅拌2h,之后将其浓缩,得到作为固体(HCl盐)的粗制(R)-3-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐(350mg,100%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:350.6[M+H]$^+$。

[2459] 步骤3.(R)-4-(3-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯的合成

[2460] 

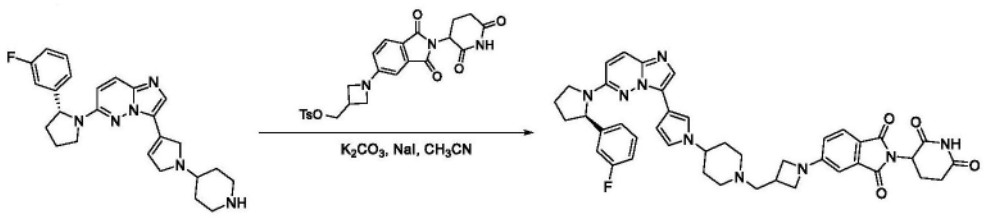
[2461] 向3-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪(600mg,1.72mmol)和4-甲基磺酰基氧基哌啶-1-甲酸苄酯(2.15g,6.87mmol)在CH_3CN(20mL)和DMF(20mL)中的溶液中加入NaI(514.79mg,3.43mmol)和K_2CO_3(1.42g,10.30mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16h,之后将其浓缩并通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH=20:1),得到(R)-4-(3-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(230mg,24%产率)。MS(ESI)m/z:567.9[M+H]$^+$。

[2462] 步骤4.(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(1-(哌啶-4-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成

[2463] 

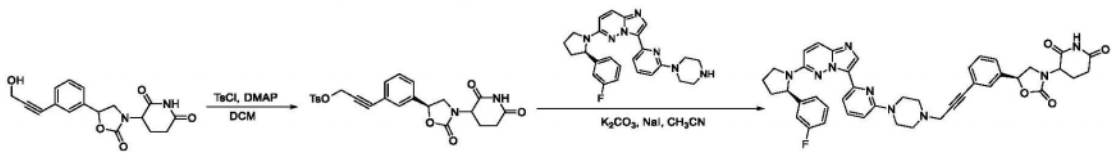
[2464] 在室温下向(R)-4-(3-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(200mg,352.94umol)在AcOH(10mL)中的溶液中加入HBr(5mL)。将反应混合物在50℃下搅拌16h,之后将反应浓缩。将所得残余物用水稀释,并用$NaHCO_3$水溶液将pH值调节至9。用DCM(2x30mL)萃取所得水性混合物。将合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。所得残余物通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=10:1),得到呈白色固体的(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(1-(哌啶-4-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(120mg,79%产率)。MS(ESI)m/z:433.6[M+H]$^+$。

[2465] 步骤5.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(3-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2466] 

[2467] 在室温下向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(1-(哌啶-4-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(60mg,138.72umol)和(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(69.01mg,138.72umol)在CH_3CN(10mL)中的溶液中加入NaI(41.58mg,277.43umol)和K_2CO_3(114.86mg,832.30umol)。将混合物在95℃下搅拌16h后,将反应浓缩并通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=10:1),得到粗产物,然后再次通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=20:1),得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(3-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(17mg,16%产率)。MS(ESI)m/z:757.0[M+H]$^+$。

[2468] 实施例274:3-((S)-5-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(TR-223)

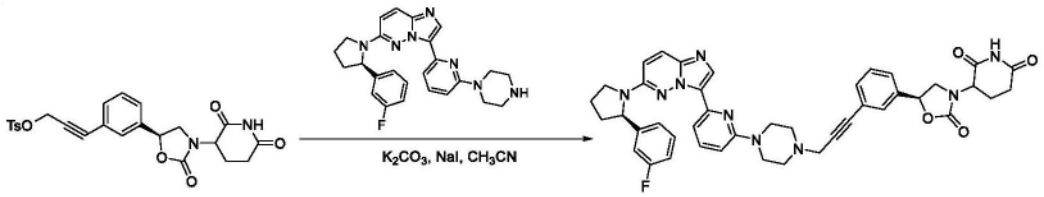
[2469] 

[2470] 步骤1.3-(3-((5S)-3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代噁唑烷-5-基)苯基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2471] 

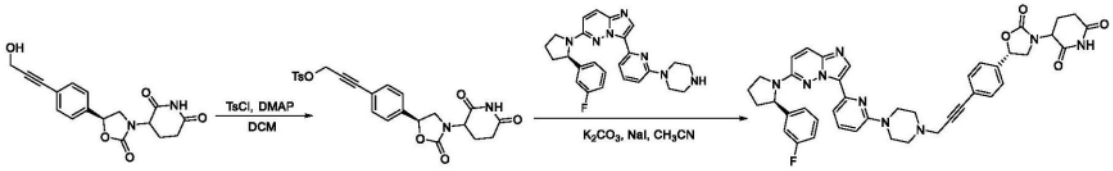
[2472] 向3-((S)-5-(3-(3-羟基丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,0.1mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入TsCl(36mg,0.18mmol)和DMAP(21.9mg,0.2mmol)。将混合物在室温下搅拌4h后,将反应用水(20mL)猝灭并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法纯化(MeOH/DCM=1:10),得到呈黄色固体的3-(3-((5S)-3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代噁唑烷-5-基)苯基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯(22mg,70%产率)。MS(ESI)m/z:348.3[M+H]$^+$。

[2473] 步骤2.3-((S)-5-(3-(3-(4-(6-(6-((S)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮的合成

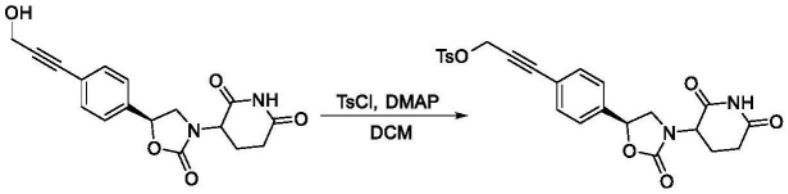
[2474] 

[2475] 向3-(3-((5S)-3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代噁唑烷-5-基)苯基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯(22mg,0.06mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(26mg,0.06mmol)在乙腈(2mL)中的溶液中加入碳酸钾(13mg,0.12mmol)和碘化钠(8mg,0.2mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2h,之后将反应浓缩并通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH=10:1),得到呈黄色固体的3-((S)-5-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(25mg,38%产率)。MS(ESI)m/z:754.8$[M+H]^+$。

[2476] 实施例275:3-((S)-5-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(TR-224)

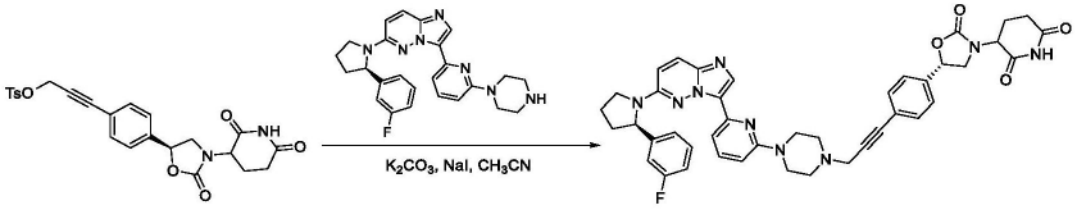
[2477] 

[2478] 步骤1.3-(4-((5S)-3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代噁唑烷-5-基)苯基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2479] 

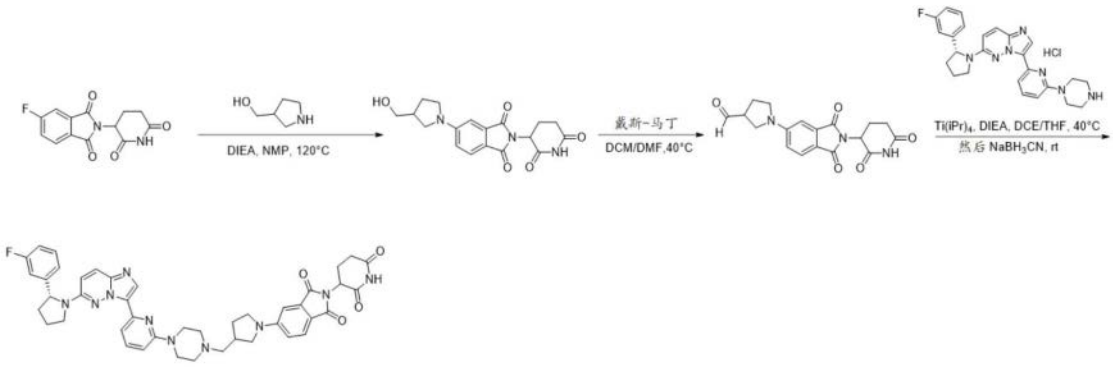
[2480] 在室温下向3-((S)-5-(4-(3-羟基丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(40mg,0.12mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入TsCl(68mg,0.35mmol)和DMAP(76mg,0.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h,之后将反应用水(20mL)猝灭并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法纯化(MeOH/DCM=1:10),得到呈黄色固体的3-(4-((5S)-3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代噁唑烷-5-基)苯基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯(30mg,71%产率)。MS(ESI)m/z:483.3$[M+H]^+$。

[2481] 步骤2.3-((S)-5-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮的合成

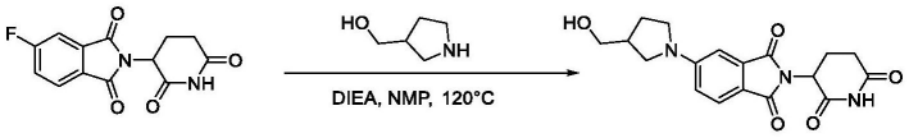
[2482] 

[2483] 向3-(4-((5S)-3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代噁唑烷-5-基)苯基)丙-2-炔-1-基4-甲基苯磺酸酯(30mg,0.08mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(27mg,0.08mmol)在乙腈(3mL)中的溶液中加入碳酸钾(17mg,0.16mmol)和碘化钠(9mg,0.08mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2h,之后将其浓缩并通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH=10:1),得到呈黄色固体的3-((S)-5-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(17mg,36%产率)。MS(ESI)m/z:754.8[M+H]$^+$。

[2484] 实施例276:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-225)

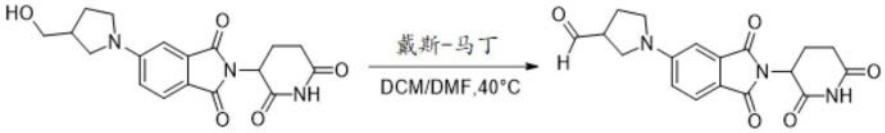
[2485] 

[2486] 步骤1.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2487] 

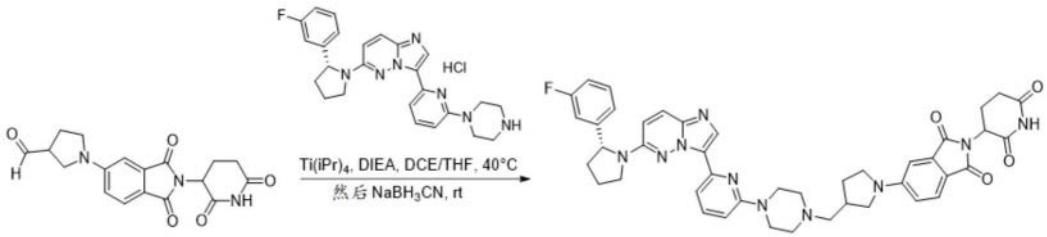
[2488] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(100mg,0.362mmol)、吡咯烷-3-基甲醇(55mg,0.543mmol)和DIEA(234mg,1.81mmol)在NMP(5mL)中的溶液在120℃下搅拌半小时。将反应冷却至室温后,所得溶液用EtOAc(100mL)稀释,用盐水洗涤两次,经硫酸钠干燥并浓缩,得到呈无色油状物的粗制2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(140mg,108%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:358.5[M+H]$^+$。

[2489] 步骤2.1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛的合成

[2490] 

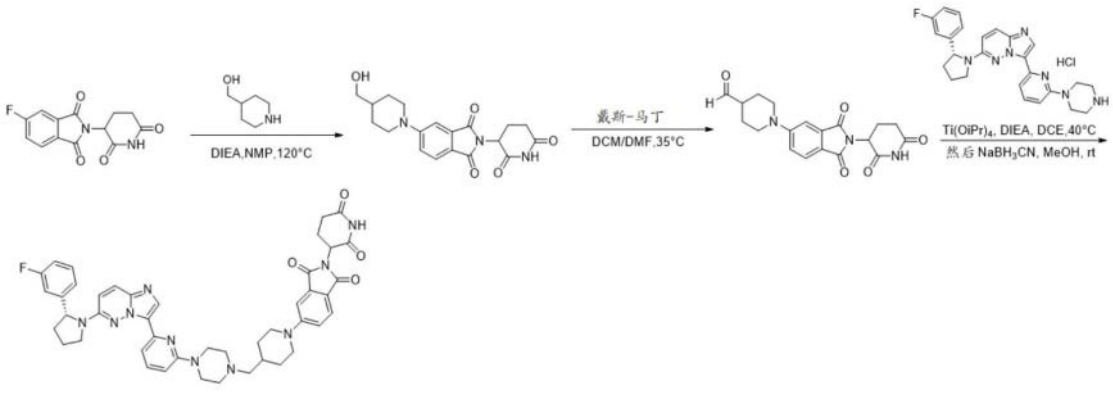
[2491] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(140mg,0.39mmol)和戴斯-马丁氧化剂(826mg,1.95mmol)在DCM(5mL)和DMF(2mL)中的混合物在40℃下搅拌20min。将反应冷却至室温后,将反应混合物用盐水(100mL)和EtOAc(100mL)稀释。将有机相用盐水洗涤两次,经硫酸钠干燥,并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH=15:1),得到呈黄色固体的1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛(80mg,58%产率)。MS(ESI)m/z:356.7[M+H]$^+$。

[2492] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

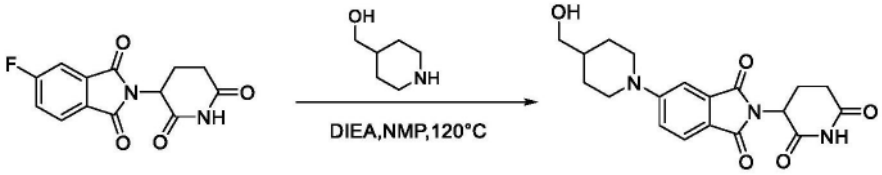
[2493] 

[2494] 向1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛(80mg,0.225mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐(107mg,0.225mmol)在DCE(3ml)和THF(3mL)中的溶液中加入DIEA(30mg,0.225mmol)和钛酸四异丙酯(639mg,2.25mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌0.5h后,添加氰基硼氢化钠(140mg,2.25mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h,之后将反应混合物用DCM/MeOH(10:1,150mL)和饱和$NaHCO_3$(20ml)稀释。搅拌5min后,将混合物通过celite过滤。将滤液用用盐水洗涤两次,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(9.6mg,6%产率)。MS(ESI)m/z:784.0[M+H]$^+$。

[2495] 实施例277:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-226)

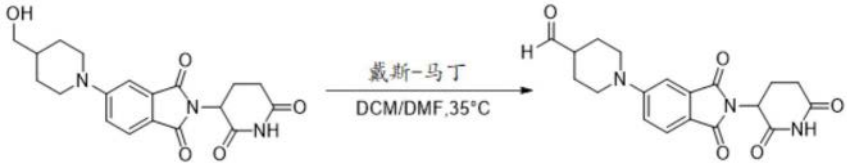
[2496] 

[2497] 步骤1.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2498] 

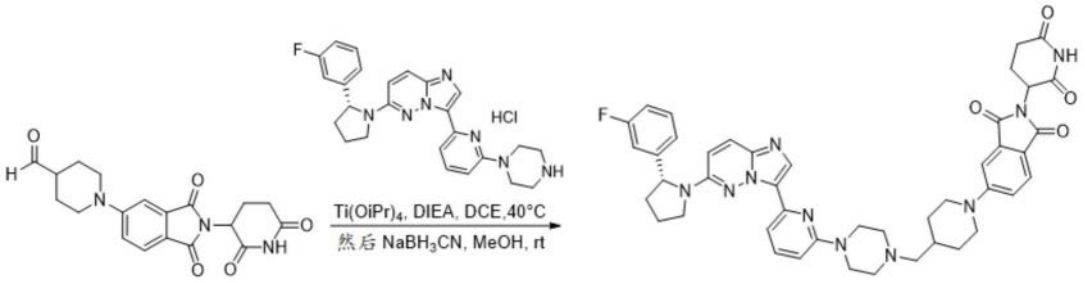
[2499] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮(130mg,0.471mmol)、哌啶-4-基甲醇(81mg,0.706mmol)和DIEA(303mg,2.355mmol)在NMP(5ml)中的溶液在120℃下搅拌0.5h。将反应冷却至室温后,将所得溶液用EtOAc(100mL)稀释,用盐水洗涤两次,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈无色油状物的粗产物2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(200mg,114%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:372.5[M+H]$^+$。

[2500] 步骤2.1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛的合成

[2501] 

[2502] 将2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(200mg,0.539mmol)和戴斯-马丁氧化剂(1.14mg,2.69mmol)在DCM(5ml)和DMF(2ml)中的混合物在40℃下搅拌20min。将反应冷却至室温后,将反应混合物用盐水(100mL)和EtOAc(100mL)稀释。将有机相用盐水洗涤两次,干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH=15:1),得到呈黄色固体的1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)吡咯烷-3-甲醛(50mg,25%产率)。MS(ESI)m/z:370.5[M+H]$^+$。

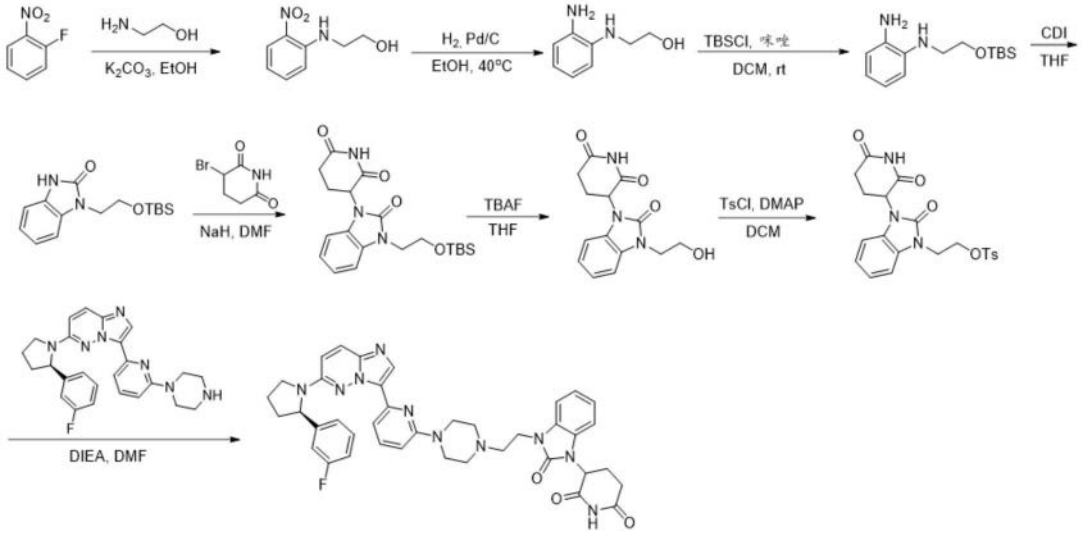
[2503] 步骤3.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2504] 

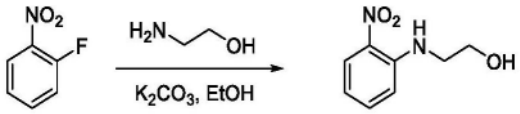
[2505] 向1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌啶-4-甲醛(50mg,0.135mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐(51mg,0.135mmol)在DCE(6mL)中的溶液中加入DIEA(18mg,0.135mmol)和钛酸四异丙酯(383mg,1.35mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌0.5h,之后添加氰基硼氢化钠(140mg,2.25mmol)和MeOH(3ml)。将反应混合物在室温下搅拌1h后,将反应混合物用DCM/MeOH(10:1,150mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(20ml)稀释。搅拌5min后,将混合物

通过celite过滤。将滤液用盐水洗涤两次。有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(8.6mg,8%产率)。MS(ESI)m/z:798.0[M+H]$^+$。

[2506] 实施例278:3-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-227)

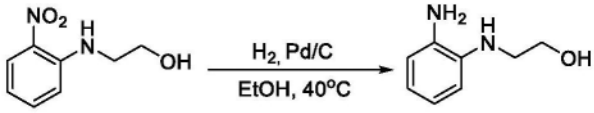
[2507] 

[2508] 步骤1.2-((2-硝基苯基)氨基)乙-1-醇的合成

[2509] 

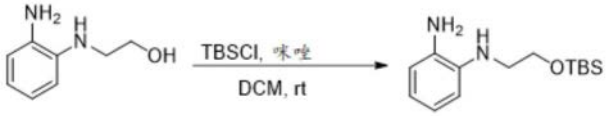
[2510] 向1-氟-2-硝基苯(10g,70.9mmol)在EtOH(80mL)中的溶液中加入K_2CO_3(11.7g,85.04mmol)和2-氨基乙-1-醇(13.0g,212.6mmol)。将反应在回流下搅拌12h。将反应冷却至室温后,添加水和乙酸乙酯。分离有机相,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得粗产物与EtOAc/石油醚(20mL,10:1)一起研磨,得到呈黄色固体的2-((2-硝基苯基)氨基)乙-1-醇(11g,85%产率)。MS(ESI)m/z:183.4[M+H]$^+$。

[2511] 步骤2.2-((2-氨基苯基)氨基)乙-1-醇的合成

[2512] 

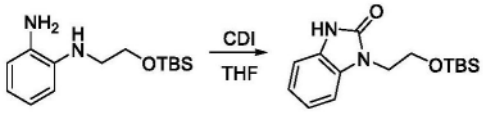
[2513] 向2-((2-硝基苯基)氨基)乙-1-醇(7.0g,38.5mmol)在EtOH(30mL)中的溶液中加入10%Pd/C(0.5g)。在氢气氛下将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过celite杯过滤后,将滤液浓缩,得到粗制2-((2-氨基苯基)氨基)乙-1-醇(5.9g,99%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:153.3[M+H]$^+$。

[2514] 步骤3.N^1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯-1,2-二胺的合成

[2515] 

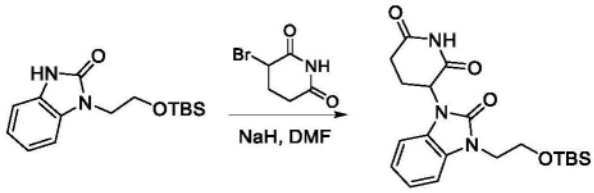
[2516] 向2-((2-氨基苯基)氨基)乙-1-醇(1.0g,6.58mmol)在DCM(20mL)中的溶液中加入咪唑(671mg,9.87mmol)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物(1.19g,7.89mmol)。将混合物在室温下搅拌15h后,将反应用水猝灭并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层用水洗涤两次,用饱和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残余物与石油醚/EtOAc(20mL/2mL)一起研磨,得到呈苍白色固体的N^1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯-1,2-二胺(1.1g,63%产率)。MS(ESI)m/z:268.0$[M+H]^+$。

[2517] 步骤4.1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮的合成

[2518] 

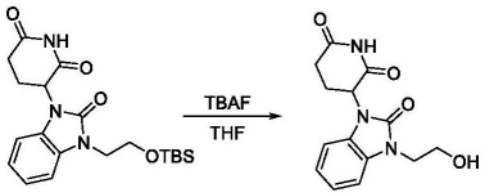
[2519] 在N_2下向N^1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯-1,2-二胺(1.7g,6.39mmol)的THF(25mL)溶液中加入N,N'-羰基二咪唑(2.07g,12.78mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h,之后在真空下除去溶剂。将所得残余物从甲醇和正己烷中重结晶,得到呈白色固体的1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(1.4g,75%产率)。MS(ESI)m/z:293.3$[M+H]^+$。

[2520] 步骤5.3-(3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2521] 

[2522] 在N_2下于0℃,向1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(458mg,1.57mmol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入NaH(69.08mg,分散到矿物油中60%w/w,1.73mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌20min后,在0℃下逐滴加入3-溴哌啶-2,6-二酮(150mg,0.79mmol)的DMF(0.5mL)溶液。将所得混合物在室温下再搅拌3h后,将反应用AcOH(0.5mL)猝灭并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱柱纯化(石油醚/EtOAc=4:1),得到呈白色固体的3-(3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(132mg,21%产率)。MS(ESI)m/z:404.9$[M+H]^+$。

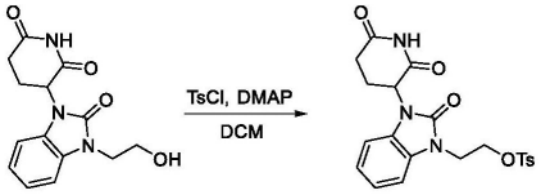
[2523] 步骤6.3-(3-(2-羟基乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2524] 

[2525] 向3-(3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(130mg,0.32mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入四正丁基氟化铵(168.71mg,0.65mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。除去溶剂后,所得残余物通

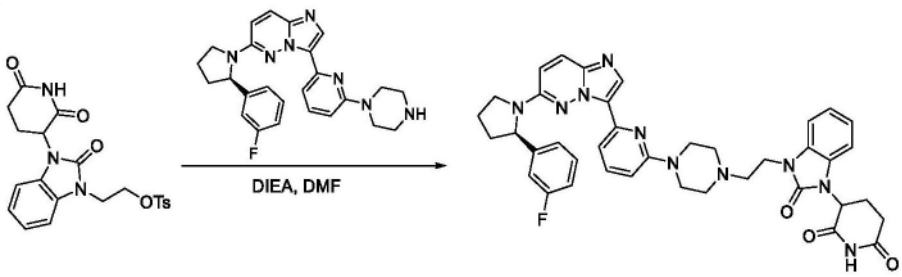
过硅胶色谱柱纯化(已烷/EtOAc＝1:1),得到呈白色固体的3-(3-(2-羟基乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(83mg,90％产率)。MS(ESI)m/z:290.3[M+H]$^+$。

[2526] 步骤7.2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2527] 

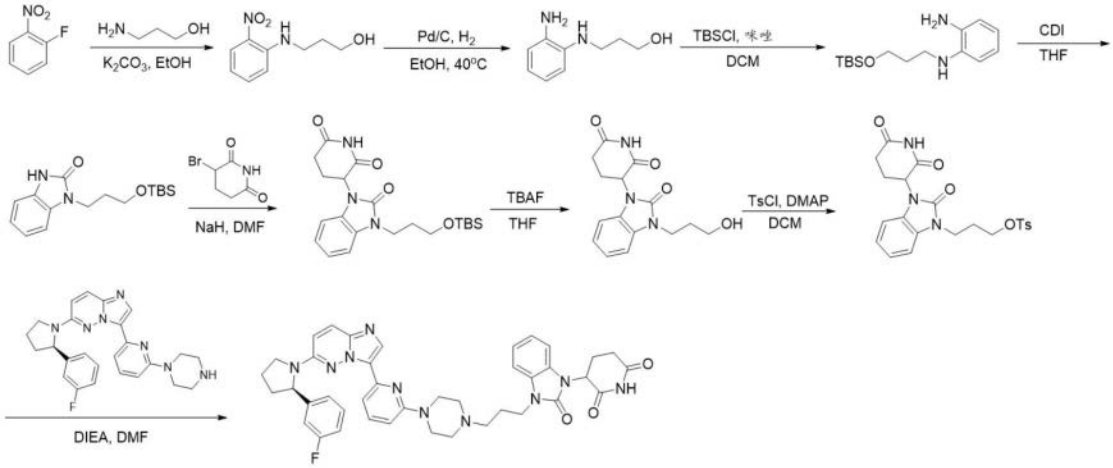
[2528] 在0℃下向3-(3-(2-羟基乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(83mg,0.29mmol)在无水CH_2Cl_2(5mL)中的溶液中加入对甲苯磺酰氯(82.1mg,0.43mmol)、4-二甲基氨基吡啶(12mg,0.1mmol)和Et_3N(279mL,2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24h后,将反应用水猝灭,并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤并经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过制备型TLC纯化(石油醚/EtOAc＝2:1),得到呈白色固体的2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯(60mg,47％产率)。MS(ESI)m/z:444.5[M+H]$^+$。

[2529] 步骤8.3-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

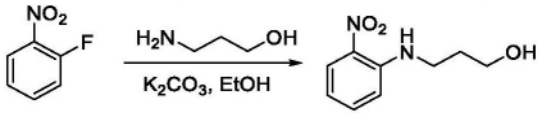
[2530] 

[2531] 向2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯(60mg,0.14mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(67mg,0.14mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入DIEA(89.6mg,0.70mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌12h。将反应冷却至室温后,将溶液用水猝灭并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤并经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的3-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(17mg,17％产率)。MS(ESI)m/z:715.9[M+H]$^+$。

[2532] 实施例279:3-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-228)

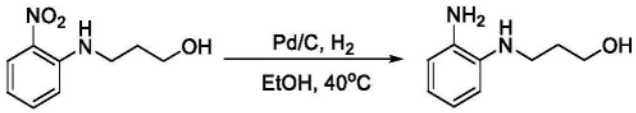
[2533] 

[2534] 步骤1.3-((2-硝基苯基)氨基)丙-1-醇的合成

[2535] 

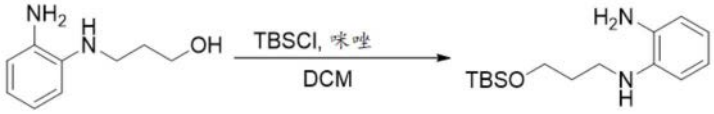
[2536] 向1-氟-2-硝基苯(10g,70.87mmol)在EtOH(80mL)中的溶液中加入K_2CO_3(11.7g,85.04mmol)和3-氨基丙-1-醇(15.9g,212.6mmol)。将反应在回流下搅拌12h后,将反应冷却至室温,用水猝灭,并用乙酸乙酯稀释。分离有机相,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得粗产物与EtOAc/石油醚(20mL,10:1)一起研磨,得到呈黄色固体的3-((2-硝基苯基)氨基)丙-1-醇(11.1g,80%产率)。MS(ESI)m/z:197.3$[M+H]^+$。

[2537] 步骤2.3-((2-氨基苯基)氨基)丙-1-醇的合成

[2538] 

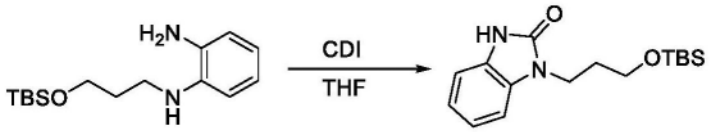
[2539] 向3-((2-硝基苯基)氨基)丙-1-醇(7.0g,38.5mmol)在EtOH(30mL)中的溶液中加入10%Pd/C(1.0g)。在氢气氛下将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过celite杯滤掉催化剂后,将滤液浓缩,得到粗制3-((2-氨基苯基)氨基)丙-1-醇(8.82g,99%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:168.3$[M+H]^+$。

[2540] 步骤3.N^1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯-1,2-二胺的合成

[2541] 

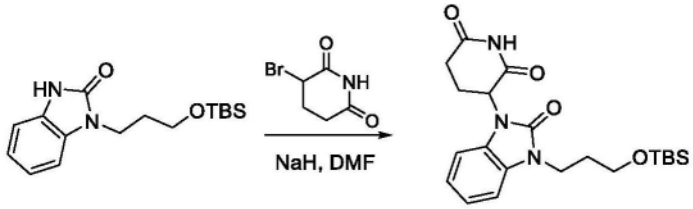
[2542] 向3-((2-氨基苯基)氨基)丙-1-醇(3.0g,18.07mmol)在DCM(25mL)中的溶液中加入咪唑(1.85g,27.1mmol)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物(3.27g,21.68mmol)。将混合物在室温下搅拌15h,之后将反应用水猝灭并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层用水洗涤两次,并用饱和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物与石油醚/EtOAc(40mL/5mL)一起研磨,得到呈苍白色固体的N^1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯-1,2-二胺(5.6g,74%产率)。MS(ESI)m/z:282.0$[M+H]^+$。

[2543] 步骤4.1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮的合成

[2544] 

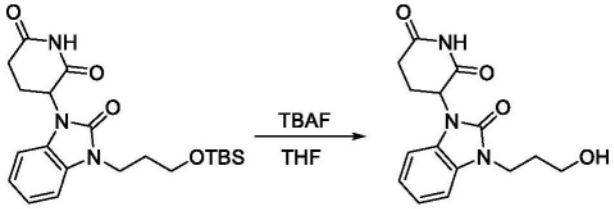
[2545] 在N_2下向N^1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)苯-1,2-二胺(5.6g,18.4mmol)的THF(50mL)溶液中加入N,N'-羰基二咪唑(5.97g,36.86mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h,此时在真空下除去溶剂。将所得残余物从甲醇和正己烷中重结晶,得到呈白色固体的1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(5g,88%产率)。MS(ESI)m/z:308.0$[M+H]^+$。

[2546] 步骤5.3-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2547] 

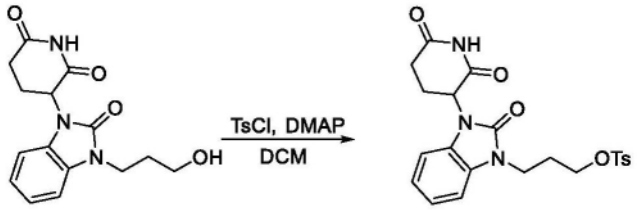
[2548] 在N_2下于0℃,向1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(465mg,1.57mmol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入NaH(69.08mg,分散到矿物油中60%w/w,1.73mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌20min后,在0℃下逐滴加入3-溴哌啶-2,6-二酮(150mg,0.79mmol)的DMF(0.5mL)溶液。将所得混合物在室温下再搅拌3h,之后将反应用AcOH(0.5mL)猝灭并减压浓缩。所得残余物通过硅胶色谱柱纯化(石油醚/EtOAc=4:1),得到呈白色固体的3-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(150.5mg,23%产率)。MS(ESI)m/z:418.9$[M+H]^+$。

[2549] 步骤6.3-(3-(3-羟基丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2550] 

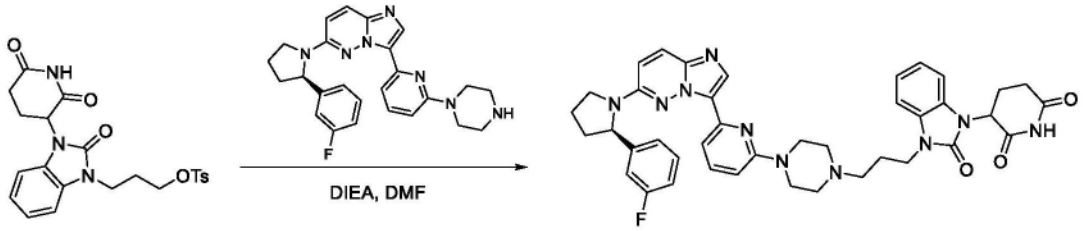
[2551] 向3-(3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(300mg,0.74mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入四正丁基氟化铵(384.5mg,1.47mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。除去溶剂后,所得残余物通过硅胶色谱柱纯化(已烷/EtOAc=1:1),得到呈白色固体的3-(3-(3-羟基丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(83mg,90%产率)。MS(ESI)m/z:304.4$[M+H]^+$。

[2552] 步骤7.3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2553] 

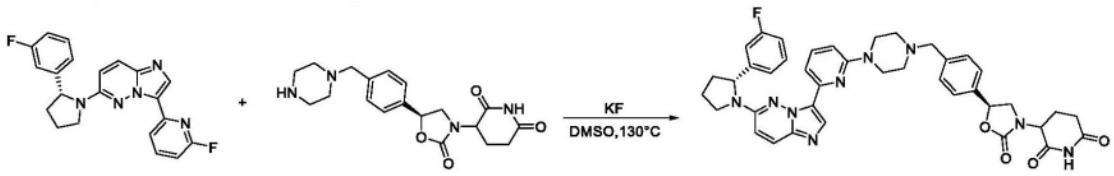
[2554] 在0℃下向3-(3-(3-羟基丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(220mg,0.66mmol)在无水CH_2Cl_2(5mL)中的溶液中加入对甲苯磺酰氯(188mg,0.99mmol)、4-二甲基氨基吡啶(12mg,0.1mmol)和Et_3N(279mL,2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24h后,将反应用水猝灭,并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤并经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过制备型TLC纯化(石油醚/EtOAc=2:1),得到呈白色固体的3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(150mg,50%产率)。MS(ESI)m/z:458.5$[M+H]^+$。

[2555] 步骤8.3-(3-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2556] 

[2557] 向3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(70mg,0.16mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(76.6mg,0.16mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入DIEA(89.6mg,0.70mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌12h。将反应冷却至室温后,将反应用水猝灭并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经MgSO4干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的3-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(22mg,17%产率)。MS(ESI)m/z:729.9$[M+H]^+$。

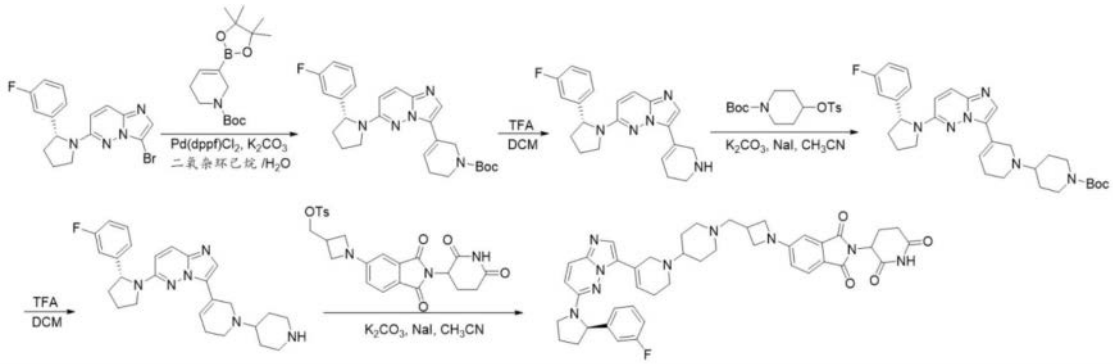
[2558] 实施例280:3-((S)-5-(4-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(TR-229)

[2559] 

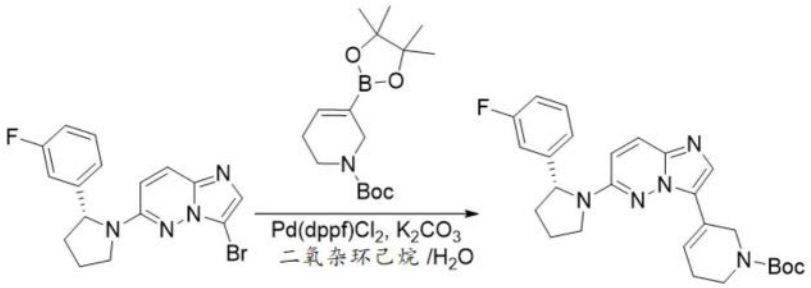
[2560] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐(40mg,0.041mmol)和3-((S)-2-氧代-5-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(15.2mg,0.041mmol)在DMSO(4mL)中的溶液中加入KF(24mg,0.41mmol)。将反应混合物在130℃下搅拌过夜。将反应冷却至室温后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液

(100mL)猝灭并用EtOAc(100mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH＝10:1),得到呈白色固体的3-((S)-5-(4-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(4mg,13%产率)。MS(ESI)m/z:731.0[M+H]$^+$。

[2561] 实施例281:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(5-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-230)

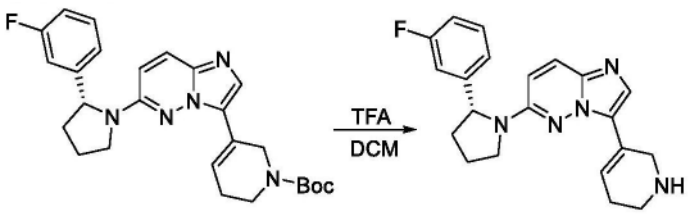
[2562] 

[2563] 步骤1.(R)-5-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的合成

[2564] 

[2565] 在室温下向(R)-3-溴-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(1.5g,4.1mmol)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1.44g,4.5mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20mL)和H_2O(5mL)中的溶液中加入碳酸钾(1.14g,8.2mmol)和Pd(dppf)Cl_2(306mg,0.41mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4h。将所得黑色混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用饱和盐水(3x50mL)洗涤。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。所得残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯＝1:4),得到呈黄色油状物的(R)-5-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1.5g,78%产率)。MS(ESI)m/z:464.2[M+H]$^+$。

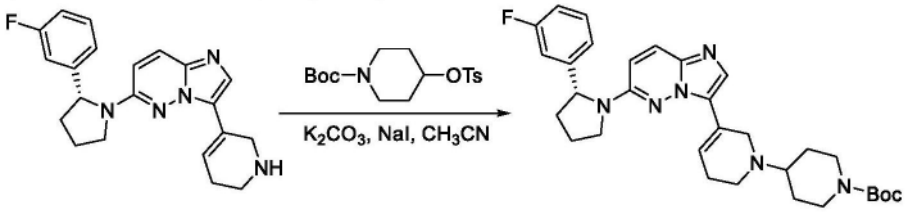
[2566] 步骤2.(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成

[2567] 

[2568] 在0℃下向(R)-5-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,

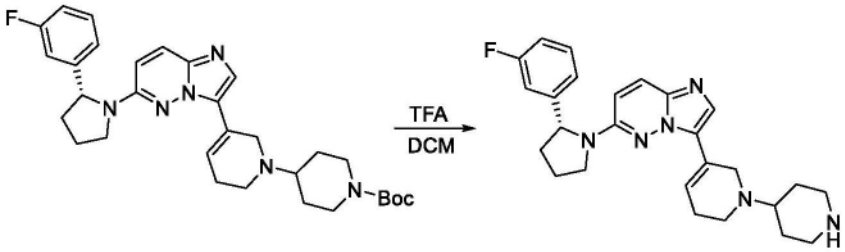
6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1.5g,3.2mmol)在DCM(15mL)中的溶液中加入TFA(3mL)。将反应混合物在室温下搅拌3h,之后在真空下除去溶剂。用乙醚洗涤所得残余物,得到呈黄色固体的(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(1.0g,88%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:364.2[M+H]$^+$。

[2569] 步骤3.(R)-4-(5-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[2570] 

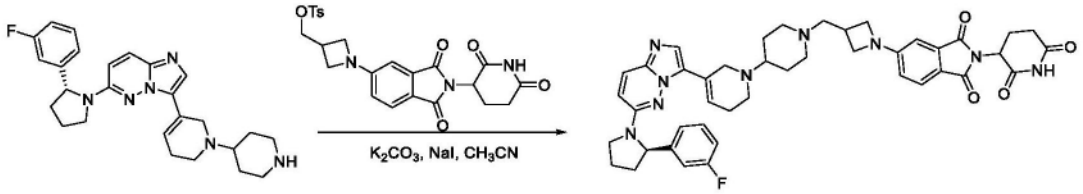
[2571] 在室温下向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(350mg,0.96mmol)和4-(甲苯磺酰基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1024mg,2.88mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中加入碳酸钾(398mg,3.56mmol)和碘化钠(144mg,0.96mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌2h,之后将反应浓缩。所得残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(MeOH/DCM=1:10),得到呈黄色固体的(R)-4-(5-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(260mg,49%产率)。MS(ESI)m/z:547.8[M+H]$^+$。

[2572] 步骤4.(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(1-(哌啶-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成

[2573] 

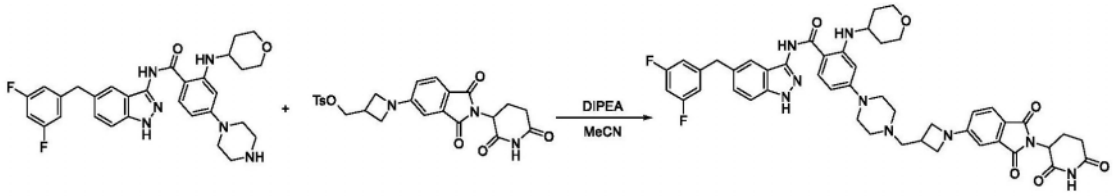
[2574] 在0℃下向(R)-4-(5-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(260mg,0.47mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌1h,之后在真空下除去溶剂。用乙醚洗涤所得残余物,得到呈黄色固体的(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(1-(哌啶-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(160mg,75%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:447.8[M+H]$^+$。

[2575] 步骤5.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(5-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2576] 

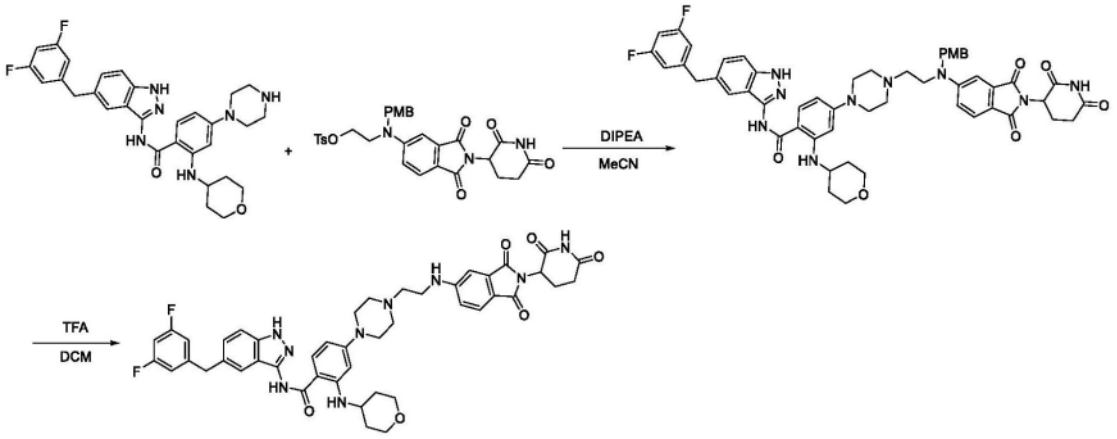
[2577] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(1-(哌啶-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(92mg,0.2mmol)和(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(105mg,0.24mmol)在乙腈(5mL)中的溶液中加入碳酸钾(75mg,0.6mmol)和碘化钠(26mg,0.2mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2h后,将反应浓缩并将所得残余物通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH=10:1),得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(5-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(3.7mg,1%产率)。MS(ESI)m/z:772.1[M+H]$^+$。

[2578] 实施例282:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-231)

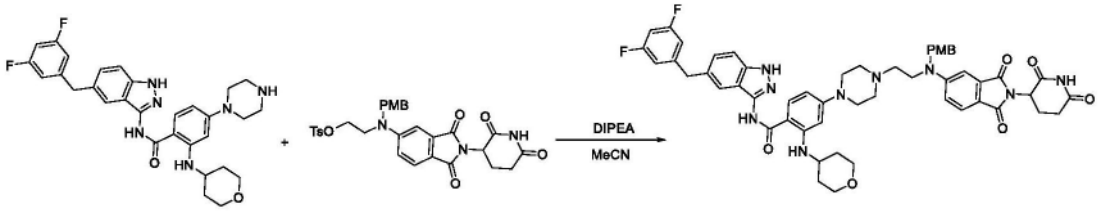
[2579] 

[2580] 向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(15mg,27.44umol)和(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(16.38mg,32.93umol)在MeCN(5mL)中的溶液中加入DIPEA(21.28mg,164.65umol)。将反应混合物在80℃下搅拌16h后,在真空下除去溶剂。所得残余物通过制备型TLC纯化,得到呈黄色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(9.5mg,39%产率)。MS(ESI)m/z:873.1[M+H]$^+$。

[2581] 实施例283:N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(TR-232)

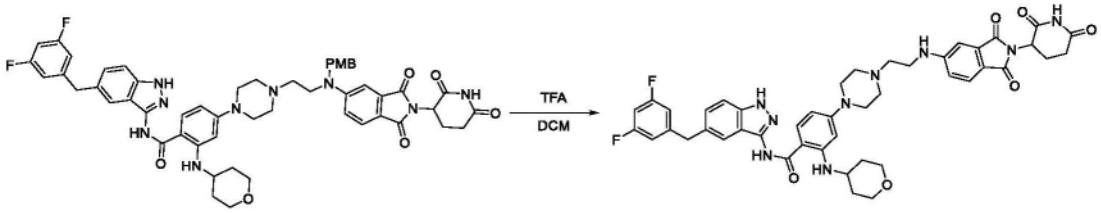
[2582] 

[2583] 步骤1.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)(4-甲氧基苄基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[2584] 

[2585] 向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(80mg,146.36umol)和2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)(4-甲氧基苄基)氨基)乙基4-甲基苯磺酸酯(103.91mg,175.63umol)在MeCN(5mL)中的溶液中加入DIPEA(113.49mg,878.14umol)。将反应混合物在90℃下搅拌24h后,在真空下除去溶剂。所得残余物通过制备型TLC纯化,得到呈黄色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)(4-甲氧基苄基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(80mg,57%产率)。MS(ESI)m/z:967.2[M+H]$^+$。

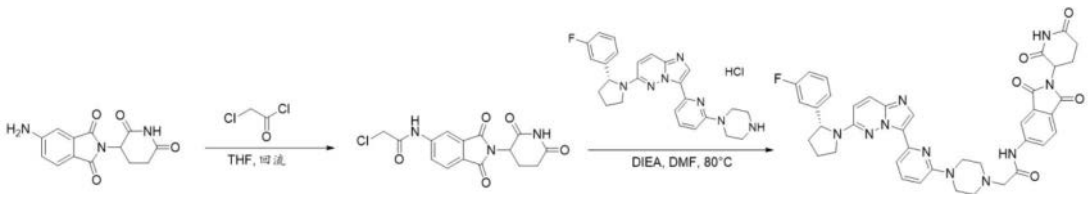
[2586] 步骤2.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成

[2587] 

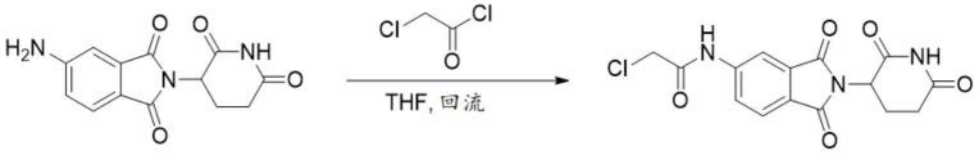
[2588] 向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)(4-甲氧基苄基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(30mg,31.05umol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌1h后,将反应浓缩。所得残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体的N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺

(5mg,17%产率)。MS(ESI)m/z:847.1[M+H]$^+$。

[2589] 实施例284:N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(TR-233)

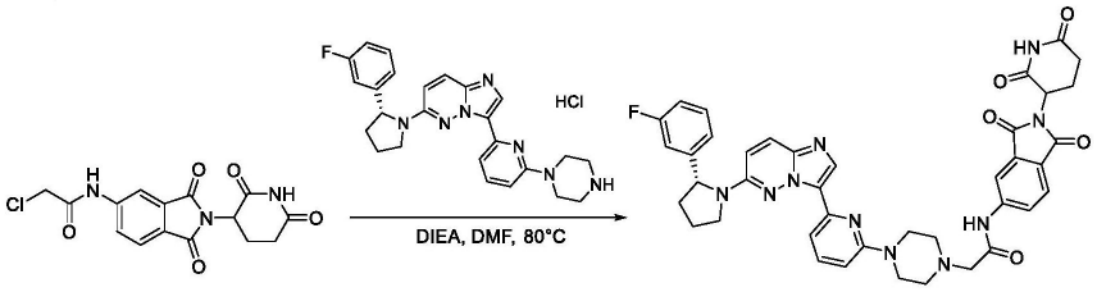
[2590] 

[2591] 步骤1.2-氯-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)乙酰胺的合成

[2592] 

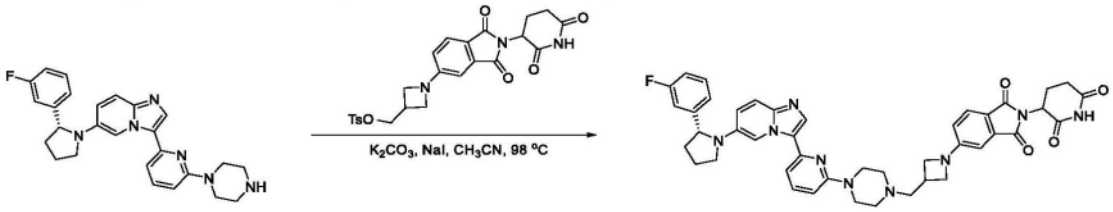
[2593] 将5-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(40mg,0.146mmol)和2-氯乙酰氯(82mg,0.732mmol)在THF(5mL)中的混合物在70℃下搅拌1h。反应完成后,将反应混合物浓缩。将所得残余物与石油醚一起研磨,过滤并干燥,得到呈白色固体的2-氯-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)乙酰胺(55mg,107%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:350.4[M+H]$^+$。

[2594] 步骤2.N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺的合成

[2595] 

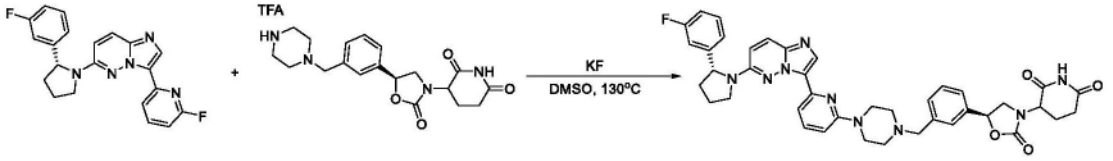
[2596] 将2-氯-N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)乙酰胺(55mg,0.157mmol)、(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐(75mg,0.157mmol)和DIEA(101mg,0.785mmol)在DMF(5mL)中的溶液在80℃下搅拌1h。反应完成后,将反应溶液用EtOAc(200mL)稀释,用盐水洗涤两次,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得残余物通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=10:1),得到呈白色固体的N-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺(15.5mg,13%产率)。MS(ESI)m/z:757.9[M+H]$^+$。

[2597] 实施例285:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-234)

[2598] 

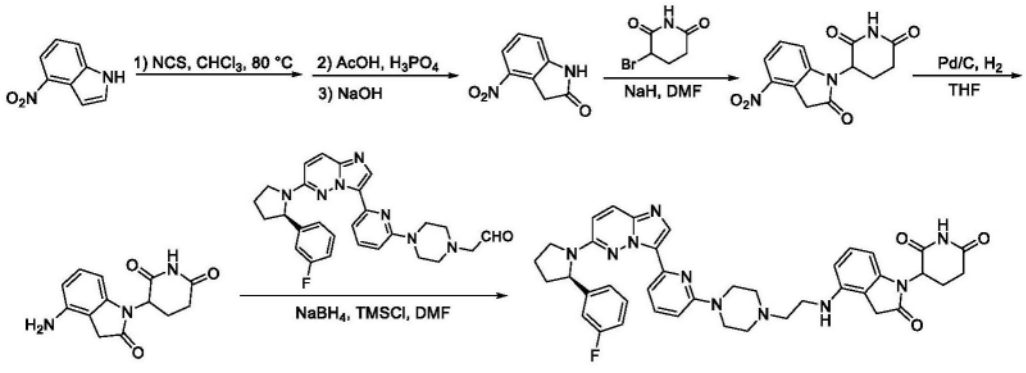
[2599] 在N_2下于室温,向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶(22mg,4.98umol)和(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(24.8mg,5.0umol)在CH_3CN(4mL)中的溶液中加入NaI(15mg,10.0umol)和K_2CO_3(28mg,20.00umol)。将反应混合物在98℃下搅拌16h,之后在真空下除去溶剂。所得残余物通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=20:1),得到2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(19mg,50%产率)。MS(ESI)m/z:769.0$[M+H]^+$。

[2600] 实施例286:3-((S)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(TR-235)

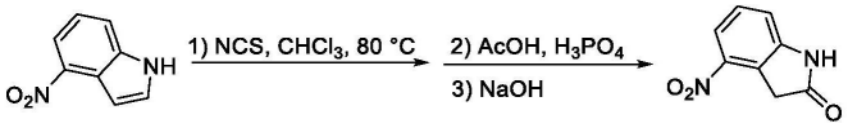
[2601] 

[2602] 将(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(80mg,0.21mmol)、2,2,2-三氟乙醛化合物与3-((S)-2-氧代-5-(3-(哌嗪-1-基甲基)苯基)噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(103.23mg,0.21mmol)和KF(122.01mg,2.1mmol)在DMSO(1mL)中的混合物在130℃下搅拌3h。将反应冷却至室温后,将反应用H_2O(10mL)猝灭,用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。残余物通过制备型TLC纯化(DCM/CH_3OH=10:1),得到呈白色固体的3-((S)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮(21mg,14%产率)。MS(ESI)m/z:730.9$[M+H]^+$。

[2603] 实施例287:3-(4-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-236)

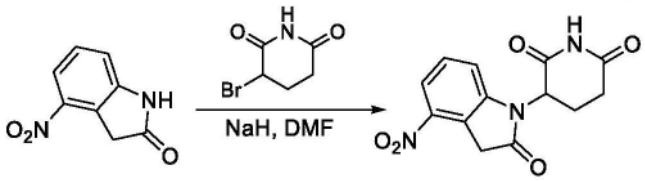
[2604] 

[2605] 步骤1.4-硝基吲哚啉-2-酮的合成

[2606] 

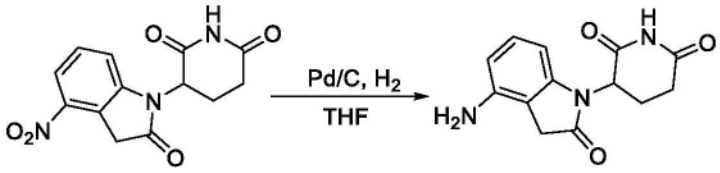
[2607] 在室温下向4-硝基-1H-吲哚(5.0g,30.9mmol)在$CHCl_3$(200mL)中的溶液中加入NCS(N-氯琥珀酰亚胺)(2.67g,20mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌48h。减压蒸发溶剂,得到黄色固体。将固体溶解于AcOH(80mL)和85%H_3PO_4(30mL)中。将所得混合物在100℃下搅拌3h。将反应冷却至室温后,将溶液用10N NaOH酸化至pH=6并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化(EtOAc/石油醚=1:1至1:0),得到呈黄色固体的4-硝基吲哚啉-2-酮(3.5g,64%产率)。MS(ESI)m/z:179$[M+H]^+$

[2608] 步骤2.3-(4-硝基-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2609] 

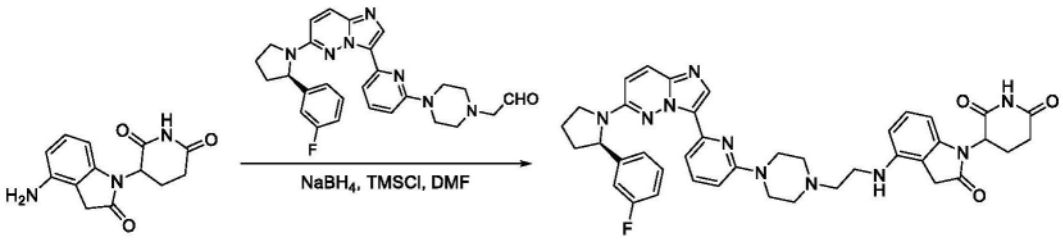
[2610] 在0℃下向4-硝基吲哚啉-2-酮(1.0g,5.6mmol)在DMF(40mL)中的溶液中加入NaH(在矿物油中60%,247mg,6.2mmol)。使反应混合物升温至室温0.5h,之后添加3-溴哌啶-2,6-二酮(2.14g,11.2mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌1h,之后将反应冷却至室温。将反应用水(50mL)猝灭并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM/MeOH=30:1至15:1),得到呈棕色固体的3-(4-硝基-2-氧代吲哚啉-3-基)哌啶-2,6-二酮、3-(4-硝基-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮和3-((4-硝基-1H-吲哚-2-基)氧基)哌啶-2,6-二酮的混合物(400mg,比例=1:1:1)。这些产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:290$[M+H]^+$。

[2611] 步骤3.3-(4-硝基-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2612] 

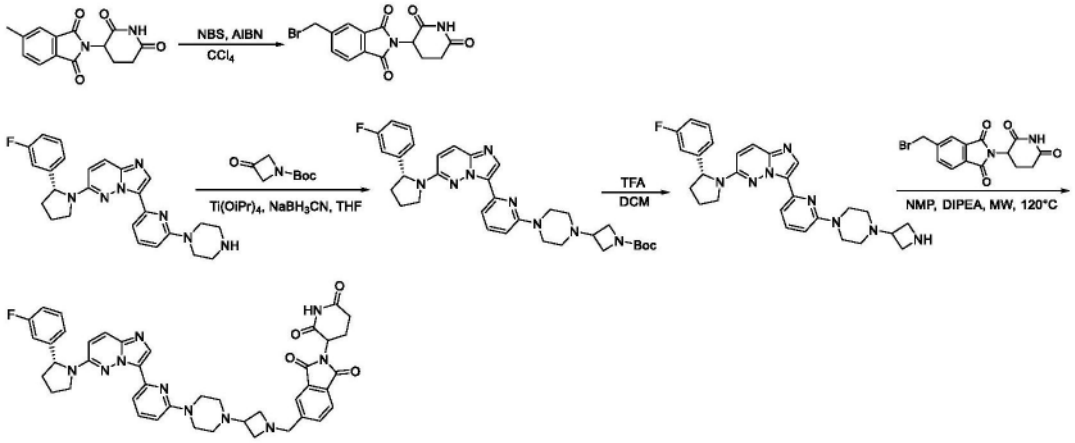
[2613] 将3-(4-硝基-2-氧代吲哚啉-3-基)哌啶-2,6-二酮、3-(4-硝基-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮和3-((4-硝基-1H-吲哚-2-基)氧基)哌啶-2,6-二酮(400mg,1:1:1)和10%Pd/C(80mg)在THF(10mL)中的混合物在H_2(1atm)下于室温搅拌5h。将反应通过celite过滤后,减压除去滤液,并将残余物通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=10:1),得到呈淡黄色固体的3-(4-硝基-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,经两步2%产率)。MS(ESI)m/z:260$[M+H]^+$。

[2614] 步骤4.3-(4-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

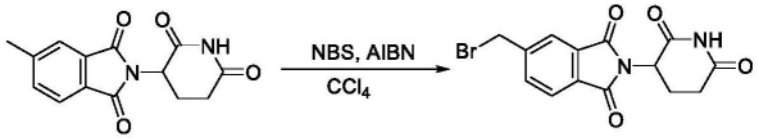
[2615] 

[2616] 在0℃下向(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙醛(57mg,0.12mmol)和3-(4-氨基-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,0.12mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入TMSCl(39mg,0.36mmol)和$NaBH_4$(9.1mg,0.24mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1.5h,之后任其升温至室温并搅拌16h。将反应混合物通过制备型HPLC纯化,得到粗产物,其进一步通过制备型TLC纯化(DMC/MeOH=15:1),得到呈白色固体的3-(4-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮(7.7mg,9%产率)。MS(ESI)m/z:729.9$[M+H]^+$。

[2617] 实施例288:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(TR-237)

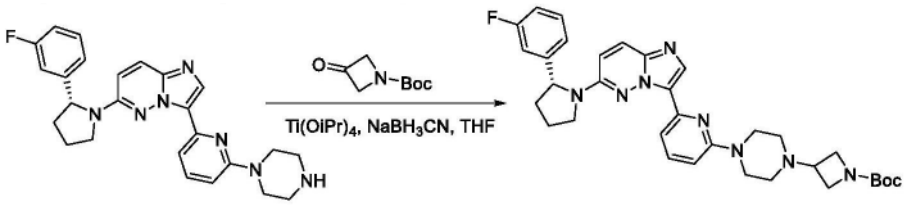
[2618] 

[2619] 步骤1.5-(溴甲基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2620] 

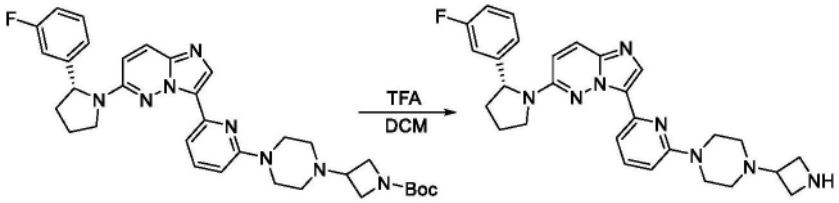
[2621] 向2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-甲基异吲哚啉-1,3-二酮(1g,3.67mmol)在CCl_4(50mL)中的溶液中加入NBS(719.10mg,4.04mmol)和AIBN(偶氮二异丁腈)(67.32mg,0.41mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌16h后,在真空下除去溶剂。所得残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体的5-(溴甲基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(500mg,40%产率)。MS(ESI)m/z:353.3$[M+H]^+$。

[2622] 步骤2.(R)-3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[2623] 

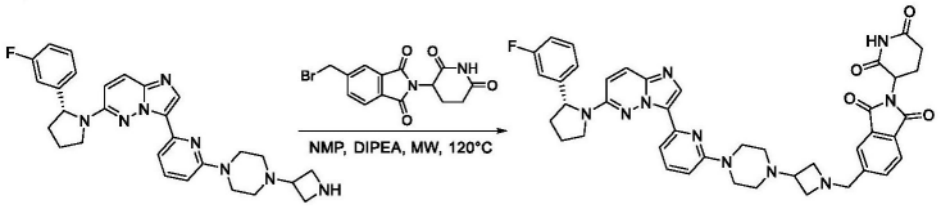
[2624] 在0℃下向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(300mg,0.68mmol)和3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(139mg,0.81mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入钛酸四异丙酯(384mg,1.35mmol)。然后将混合物在60℃下搅拌4h。将反应冷却至室温后,添加$NaBH_3CN$(85mg,1.35mmol)。将反应混合物在室温下再搅拌16h后,将反应溶液倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈黄色树脂的所需产物(R)-3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,86%产率)。MS(ESI)m/z:599.8$[M+H]^+$。

[2625] 步骤3.(R)-3-(6-(4-(氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成

[2626] 

[2627] 向(R)-3-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,0.59mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(2mL)。将反应混合物在25℃下搅拌5h。待起始材料完全耗尽后,将反应减压蒸发,得到作为TFA盐的粗制(R)-3-(6-(4-(氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(500mg,100%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:499.8$[M+H]^+$。

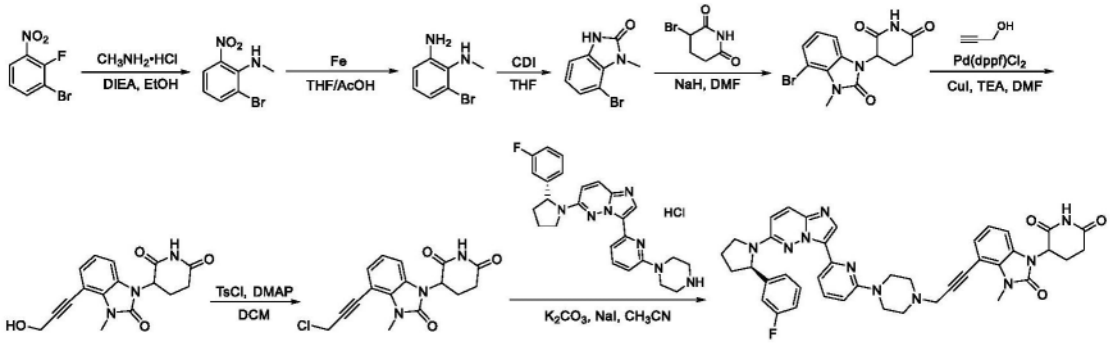
[2628] 步骤4.2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[2629] 

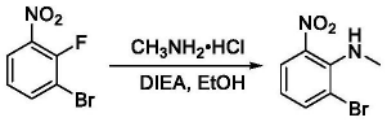
[2630] 在室温下向粗制(R)-3-(6-(4-(氮杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(50mg,0.06mmol)在NMP(1mL)中的溶液中加入5-(溴甲基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(35mg,0.1mmol)和DIPEA(0.5mL)。将反应混合物在微波下加热至120℃保持1h。将反应冷却至室温后,将反应溶液倒入水(10mL)中并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)洗涤,经硫

酸钠干燥,过滤并减压蒸发。残余物通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH＝15:1),得到呈黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(13mg,28％产率)。MS(ESI)m/z:769.9[M+H]$^+$。

[2631] 实施例289:3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-238)

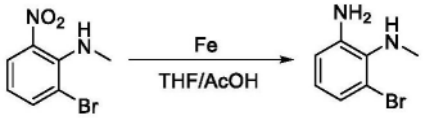
[2632] 

[2633] 步骤1.2-溴-N-甲基-6-硝基苯胺的合成

[2634] 

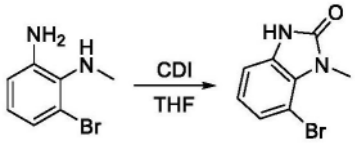
[2635] 向1-溴-2-氟-3-硝基苯(15.5g,70.5mmol)在EtOH(80mL)中的溶液中加入DIEA(45g,353mmol)和甲胺盐酸盐(14.3g,211.5mmol)。将溶液在85℃下搅拌12h后,将反应冷却至室温,浓缩,并用水和乙酸乙酯稀释。分离有机相,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色固体的粗制2-溴-N-甲基-6-硝基苯胺(15g,92％产率),其直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:231.1[M+H]$^+$。

[2636] 步骤2:S6-溴-N-甲基苯-1,2-二胺的合成

[2637] 

[2638] 将2-溴-N-甲基-6-硝基苯胺(14.0g,60.6mmol)在THF(40mL)和AcOH(80mL)中的混合物在85℃下在Fe(17g,303mmol)的存在下搅拌2h。将反应混合物过滤并将滤液浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/EtOAc＝10:1),得到6-溴-N1-甲基苯-1,2-二胺(8.2g,68％产率)。MS(ESI)m/z:201.2[M+H]$^+$。

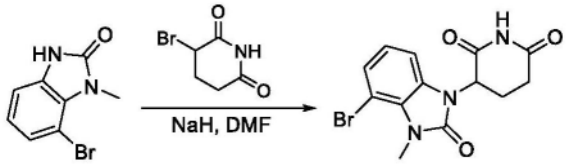
[2639] 步骤3.7-溴-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮的合成

[2640] 

[2641] 在N_2下于室温,向6-溴-N-甲基苯-1,2-二胺(8.9g,44.5mmol)在THF(100mL)中的溶液中加入N,N'-羰基二咪唑(29g,178.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜后,除去溶剂。将残余物溶解于DCM/MeOH(10:1)中并用水洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。残

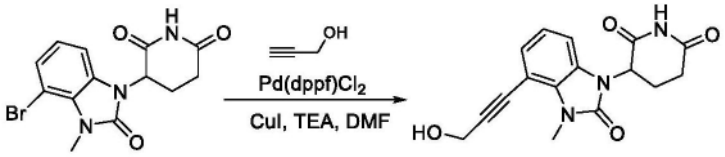
余物通过硅胶色谱法纯化(DCM/MeOH＝60:1),得到呈白色固体的7-溴-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(4.4g,44％产率)。MS(ESI)m/z:227.2[M+H]$^+$。

[2642] 步骤4.3-(4-溴-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2643] 

[2644] 在氮气氛下于0℃,向7-溴-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(2.5g,11.0mmol)在DMF(9mL)中的溶液中加入NaH(529mg,分散到矿物油中60％w/w,13.21mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌20min,之后在0℃下逐滴加入3-溴哌啶-2,6-二酮(1.47g,7.71mmol)的DMF(6mL)溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜,之后将反应用水猝灭并用乙酸乙酯萃取(3x)。将有机层合并,干燥,过滤,并浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/EtOAc＝2:1至DCM/MeOH＝60:1),得到呈白色固体的3-(4-溴-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(247mg,7％产率)。MS(ESI)m/z:338[M+H]$^+$。

[2645] 步骤5.3-(4-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2646] 

[2647] 向3-(4-溴-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(130mg,0.39mmol)在DMF(3.5mL)中的溶液中加入丙-2-炔-1-醇(43mg,0.77mmol)、CuI(15mg,0.079mmol)、Pd(dppf)Cl_2(29mg,0.04mmol)和TEA(394mg,3.9mmol)。将混合物在80℃下搅拌过夜,之后将反应用水猝灭并用乙酸乙酯萃取(3x)。将有机层合并,干燥,过滤,并浓缩。所得残余物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的3-(4-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(94mg,78％产率)。MS(ESI)m/z:314.4[M+H]$^+$。

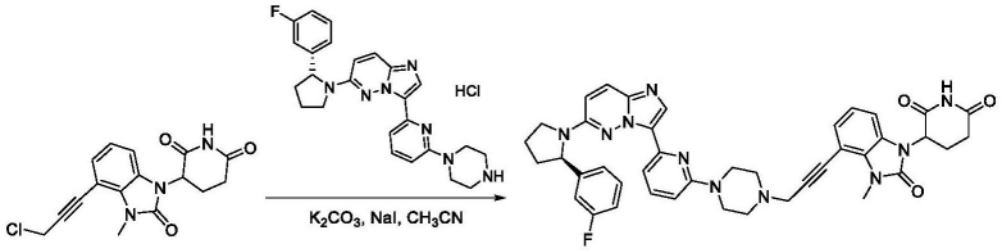
[2648] 步骤6.3-(4-(3-氯丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2649] 

[2650] 向3-(4-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,0.096mmol)在无水CH_2Cl_2(2.5mL)和无水THF(1mL)中的溶液中加入TsCl(27.6mg,0.14mmol)和DMAP(35mg,0.29mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌12h,之后将反应用水猝灭并用乙酸乙酯萃取(3x)。将有机层合并,干燥,过滤,并浓缩。所得残余物通过制备型TLC纯化(DCM:/MeOH＝25:1),得到呈白色固体的3-(4-(3-氯丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(12mg,38％产率)。MS

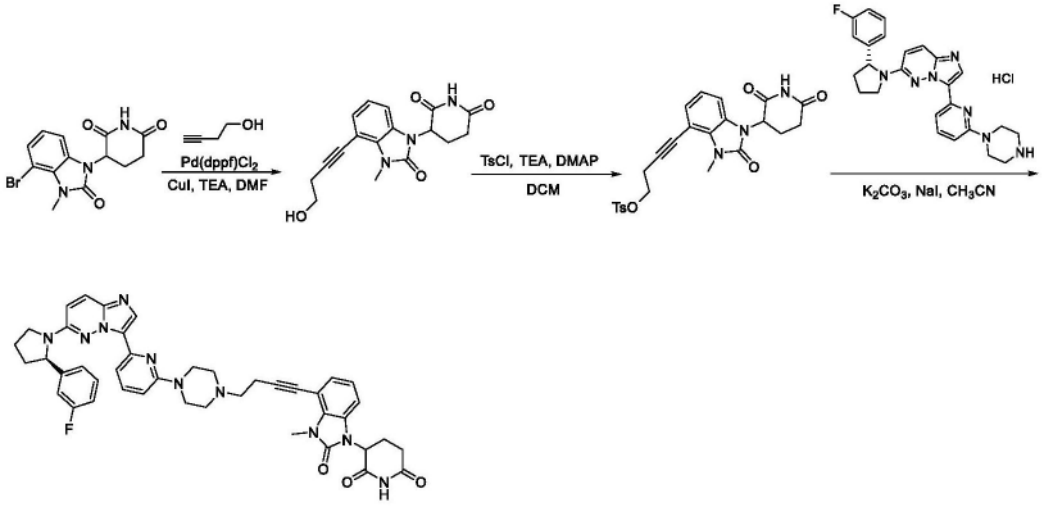
(ESI)m/z:332.4[M+H]$^+$。

[2651] 步骤7.3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2652] 

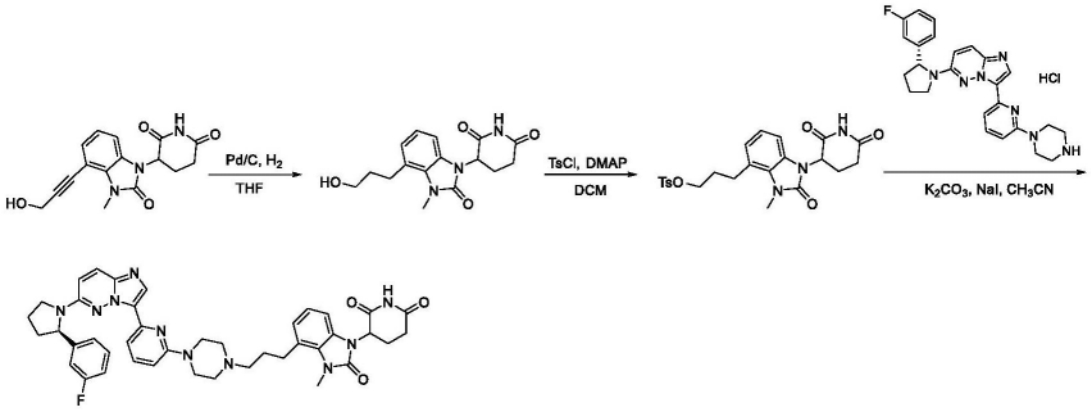
[2653] 将3-(4-(3-氯丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(12mg,0.036mmol)、K_2CO_3(15mg,0.108mmol)、NaI(8mg,0.054mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐(21mg,0.044mmol)在CH_3CN(0.8ml)中的混合物在90℃下搅拌4h,之后将反应用水猝灭并用乙酸乙酯萃取(3x)。将有机层合并,干燥,过滤,并浓缩。所得残余物通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=12:1),得到呈白色固体的3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(8.6mg,32%产率)。MS(ESI)m/z:740.0[M+H]$^+$。

[2654] 实施例290:3-(4-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-239)

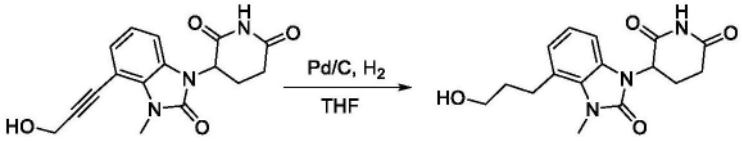
[2655] 

[2656] 按照制备TR-238的标准程序合成TR-239(5.8mg,16%产率)。MS(ESI)m/z:754.0[M+H]$^+$。

[2657] 实施例291:3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-240)

[2658] 

[2659] 步骤1.3-(4-(3-羟基丙基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2660] 

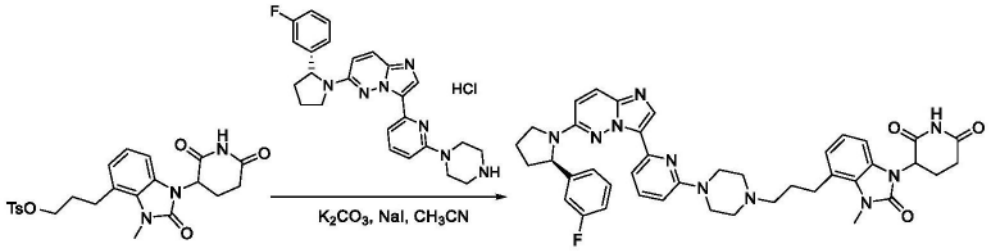
[2661] 将3-(4-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(25mg,0.08mmol)在THF(3mL)中的溶液在10%Pd/C(15mg)的存在下在氢气(1atm)下搅拌4h,之后将反应混合物过滤。将滤液浓缩,得到粗制3-(4-(3-羟基丙基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,99%产率),其直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:318.4[M+H]$^+$。

[2662] 步骤2.3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2663] 

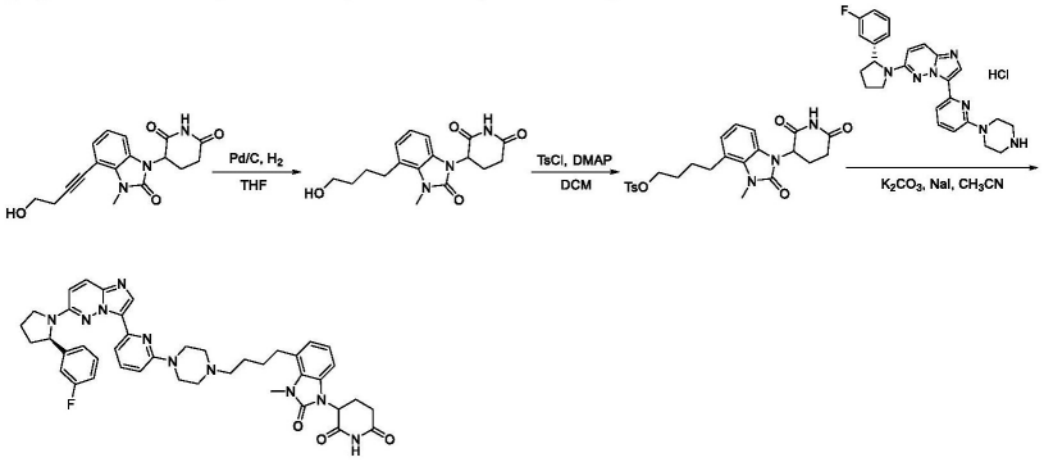
[2664] 向3-(4-(3-羟基丙基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(30mg,0.095mmol)在无水CH_2Cl_2(2mL)和无水THF(1mL)中的溶液中加入TsCl(36mg,0.19mmol)和DMAP(46mg,0.38mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h,之后将反应浓缩。所得残余物通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=25:1),得到呈白色固体的3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(6mg,13%产率)。MS(ESI)m/z:472.5[M+H]$^+$。

[2665] 步骤3.3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2666] 

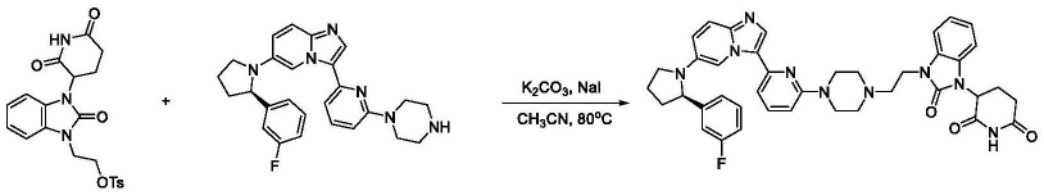
[2667] 将3-(1-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(6mg,0.013mmol)、K_2CO_3(5.3mg,0.038mmol)、NaI(3mg,0.02mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐(7.5mg,0.016mmol)在CH_3CN(0.8mL)中的混合物在90℃下搅拌4h,之后将反应用水猝灭并用乙酸乙酯萃取(3x)。将有机层合并,干燥,过滤,并浓缩。所得残余物通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=10:1),得到呈白色固体的3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(4.0mg,42%产率)。MS(ESI)m/z:744.0$[M+H]^+$。

[2668] 实施例292:3-(4-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-241)

[2669] 

[2670] 按照制备TR-240的标准程序合成TR-241(12mg,45%产率)。MS(ESI)m/z:758.1$[M+H]^+$。

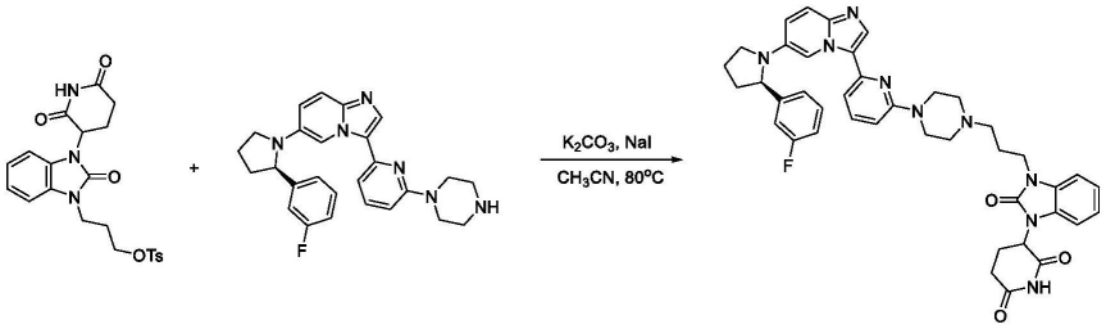
[2671] 实施例293.3-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-242)

[2672] 

[2673] 在室温下向2-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯(44.3mg,0.10mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶(44.2mg,0.10mmol)在CH_3CN(1mL)中的溶

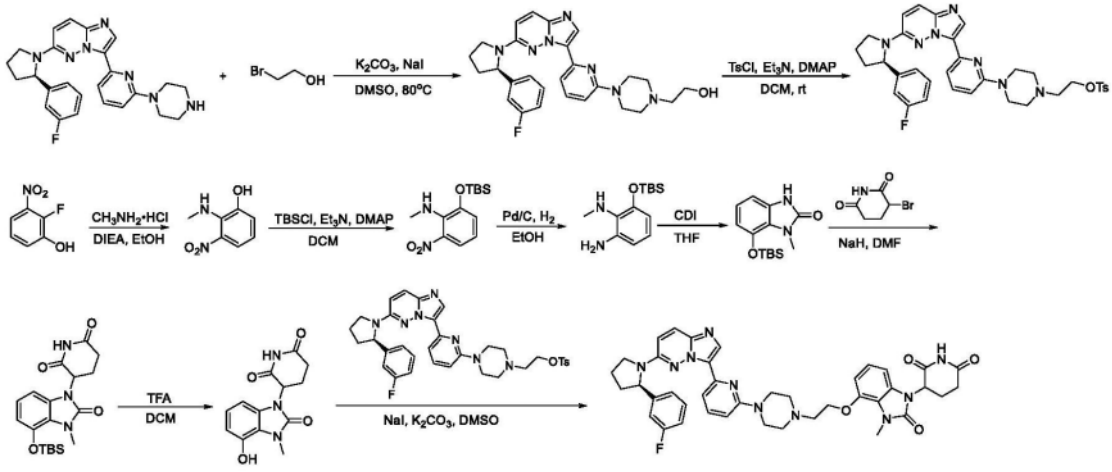
液中加入碘化钠(22.5mg,0.15mmol)和K_2CO_3(41.4mg,0.3mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌12h。冷却至室温后,将反应用水猝灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。残余物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的3-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(35mg,49%产率)。MS(ESI)m/z:714.9$[M+H]^+$。

[2674] 实施例294:3-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-243)

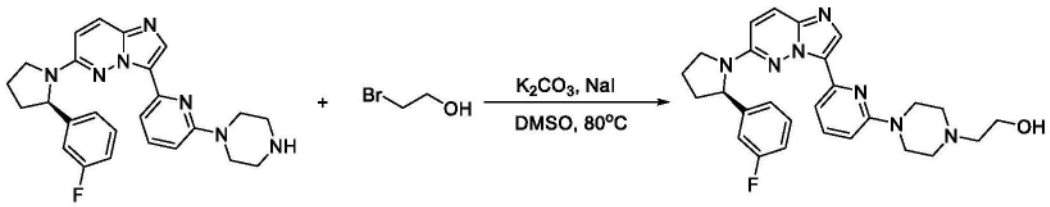
[2675] 

[2676] 在室温下向3-(3-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基4-甲基苯磺酸酯(45.3mg,0.10mmol)和(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶(44.2mg,0.10mmol)在CH_3CN(1mL)中的溶液中加入碘化钠(22.5mg,0.15mmol)和K_2CO_3(41.4mg,0.3mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌12h。冷却至室温后,将反应用水猝灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。残余物通过反相色谱法纯化,得到呈白色固体的3-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(22mg,30%产率)。MS(ESI)m/z:729.0$[M+H]^+$。

[2677] 实施例295:3-(4-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-244)

[2678] 

[2679] 步骤1.(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇的合成

[2680] 

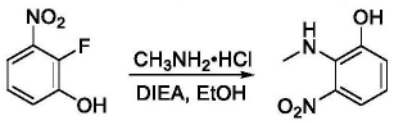
[2681] 在室温下向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(200mg,0.42mmol)和2-溴乙醇(157.45mg,1.26mmol)在DMSO(3mL)中的溶液中加入K_2CO_3(173.89mg,1.26mmol)和NaI(63.0mg,0.42mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。冷却至室温后,将反应用水(15mL)猝灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。残余物通过硅胶色谱法纯化,得到呈棕色油状物的(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(130mg,64%产率)。MS(ESI)m/z:488.7$[M+H]^+$。

[2682] 步骤2.(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯的合成

[2683] 

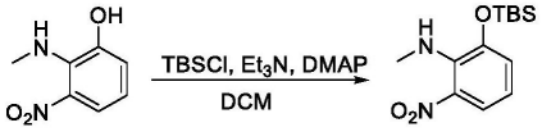
[2684] 在0℃下向(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(130mg,0.27mmol)在无水CH_2Cl_2(5mL)中的溶液中加入对甲苯磺酰氯(80.46mg,0.53mmol)、4-二甲基氨基吡啶(12mg,0.1mmol)和Et_3N(136.35mg,1.35mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌24h。将反应用水(5mL)猝灭并用CH_2Cl_2(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯(80mg,46%产率)。MS(ESI)m/z:642.3$[M+H]^+$。

[2685] 步骤3.2-(甲基氨基)-3-硝基酚的合成

[2686] 

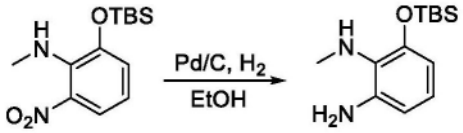
[2687] 向2-氟-3-硝基酚(5g,31.85mmol)在EtOH(20mL)中的溶液中加入DIEA(26mL,159.25mmol)和甲胺盐酸盐(6.45g,95.55mmol)。然后将反应混合物在90℃下搅拌12h。冷却至室温后,将反应用水(30mL)猝灭并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗产物与石油醚/EtOAc(10:1,20mL)一起研磨,得到呈黄色固体的2-(甲基氨基)-3-硝基酚(3.5g,65%产率)。MS(ESI)m/z:169.1$[M+H]^+$。

[2688] 步骤4.2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-甲基-6-硝基苯胺的合成

[2689] 

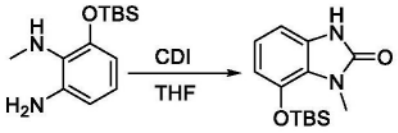
[2690] 向2-(甲基氨基)-3-硝基酚(3.6g,21.43mmol)和DMAP(200mg,1.6mmol)在DCM(30mL)中的溶液中加入三乙胺(21.6g,214.3mmol)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物(6.4g,42.86mmol)。将反应混合物在室温下搅拌14h,之后将反应用水(15mL)猝灭并用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将所得残余物与石油醚/EtOAc(10:1,22mL)一起研磨,得到呈黄色固体的2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-甲基-6-硝基苯胺(3.4g,56%产率)。MS(ESI)m/z:283.9$[M+H]^+$。

[2691] 步骤5.6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N1-甲基苯-1,2-二胺的合成

[2692] 

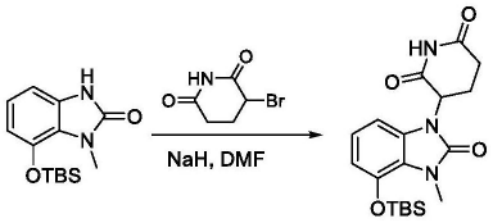
[2693] 向2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-甲基-6-硝基苯胺(3.4g,12.06mmol)在EtOH(30mL)中的溶液中加入10%Pd/C(0.5g)。然后将混合物在氢气氛(1atm)下搅拌过夜。通过celite过滤催化剂后,将滤液蒸发至干,得到粗制6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N1-甲基苯-1,2-二胺(3.0g,99%产率)。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。MS(ESI)m/z:254.0$[M+H]^+$。

[2694] 步骤6.7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮的合成

[2695] 

[2696] 在N_2下于室温,向6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N^1-甲基苯-1,2-二胺(3.0g,11.91mmol)在THF(30mL)中的溶液中加入N,N'-羰基二咪唑(5.79g,35.73mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h,之后减压除去溶剂。将残余物用甲醇和正己烷重结晶,得到呈白色固体的7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(2.8g,84%产率)。MS(ESI)m/z:279.6$[M+H]^+$。

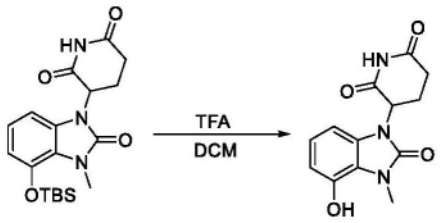
[2697] 步骤7.3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2698] 

[2699] 在氮气氛下于0℃,向7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮(600mg,2.16mmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中加入NaH(104mg,分散到矿物油中60%w/w,2.60mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌20min后,在0℃下逐滴加入3-溴哌啶-2,6-二酮(291.84mg,1.52mmol)的DMF(3mL)溶液。将所得混合物在室温下再搅拌3h,

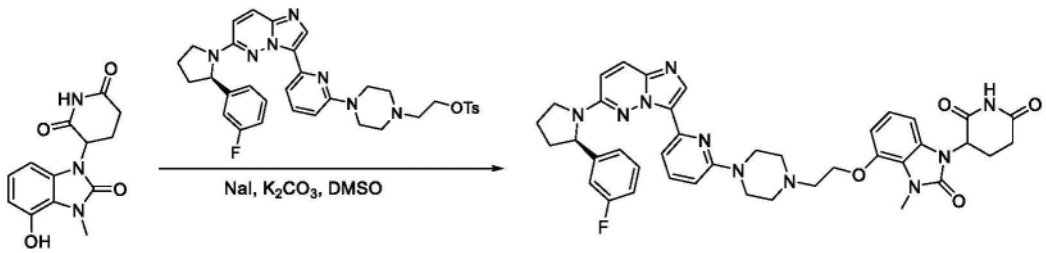
之后将反应用AcOH(0.5mL)猝灭并减压浓缩,得到粗制3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮。该产物直接用于下一步而无需进一步纯化。

[2700] 步骤8.3-(4-羟基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

[2701] 

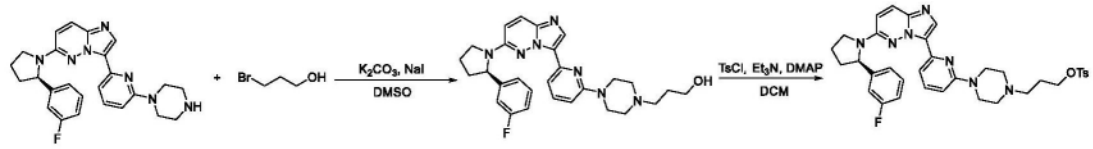
[2702] 向3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(粗品)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中加入TFA(2mL)。将反应混合物在室温下搅拌1h,之后将混合物浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,得到3-(4-羟基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(70mg,两步产率为12%)。MS(ESI)m/z:276.3[M+H]$^+$。

[2703] 步骤9.3-(4-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮的合成

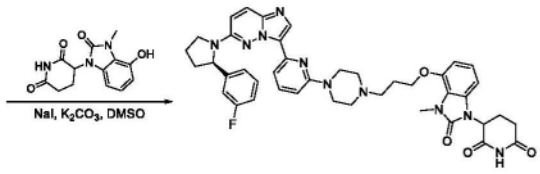
[2704] 

[2705] 在室温下向3-(4-羟基-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(3.05mg,0.012mmol)和(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基4-甲基苯磺酸酯(5.0mg,0.01mmol)在DMSO(0.5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(5.52mg,0.04mmol)和NaI(2.25mg,0.015mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌2h。将反应冷却至室温后,将反应用水(10mL)猝灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。所得残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的3-(4-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(1.2mg,16%产率)。MS(ESI)m/z:745.9[M+H]$^+$。

[2706] 实施例296.3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-245)

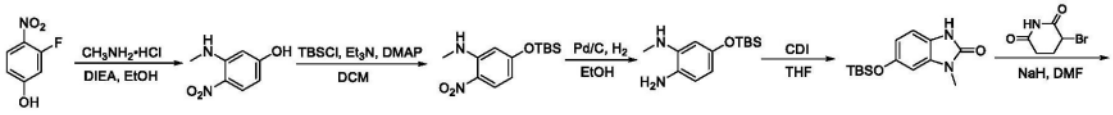


[2707]

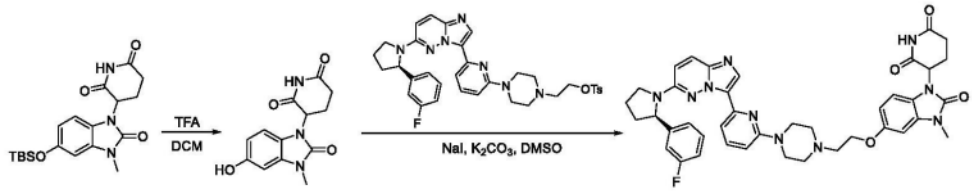


[2708] TR-245was按照制备的标准程序合成TR-244(1.5mg,17%产率)。MS(ESI)m/z:759.9[M+H]$^+$。

[2709] 实施例297:3-(5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(TR-246)



[2710]

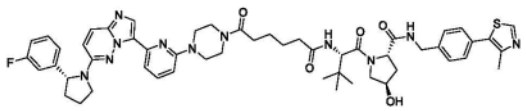
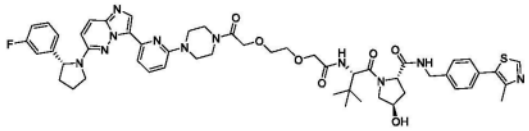
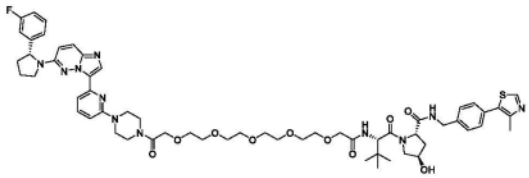
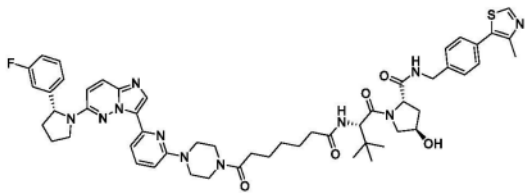
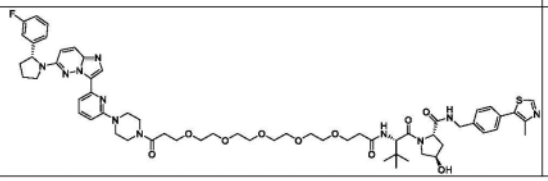


[2711] 按照制备TR-244的标准程序合成TR-246(5.2mg,19%产率)。MS(ESI)m/z:745.8[M+H]$^+$。

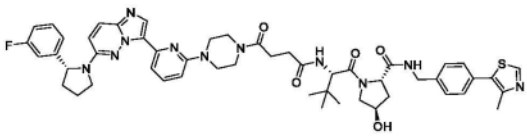
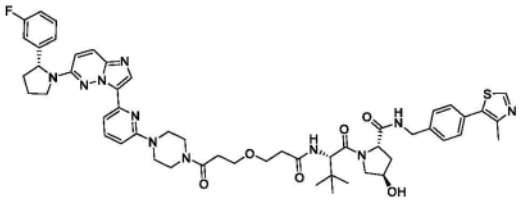
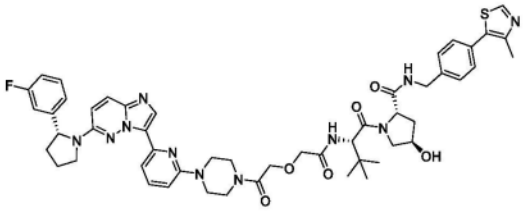
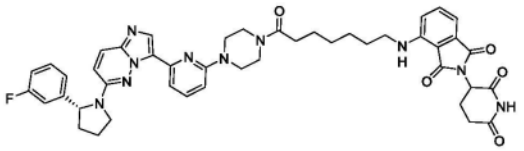
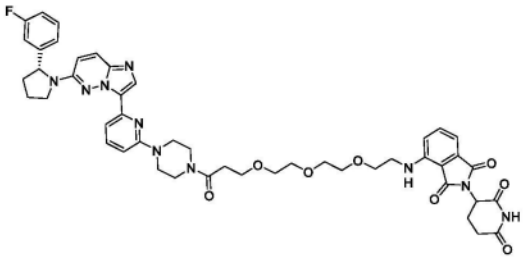
[2712] 本文公开的某些化合物具有表1所示的结构。

[2713] 表1

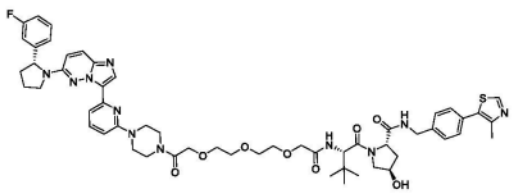
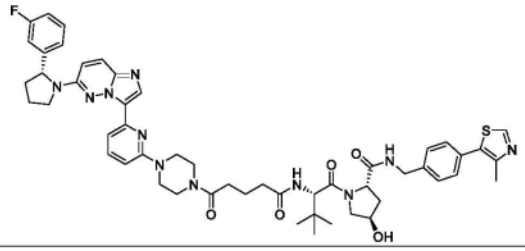
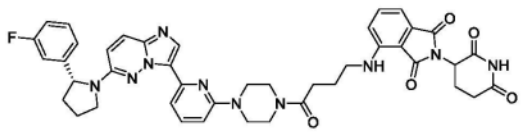
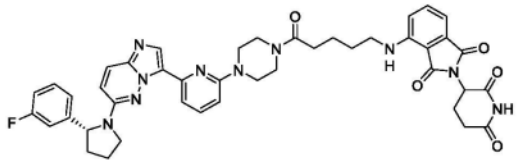
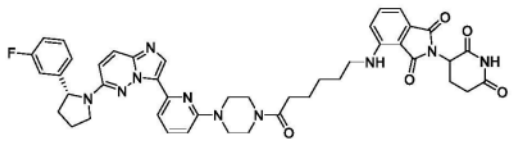
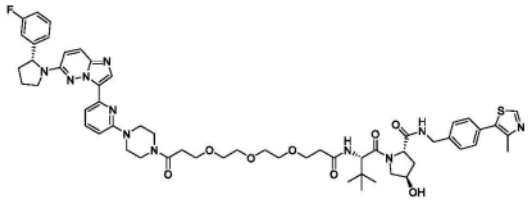
[2714]

化合物代码	结构/名称	化学名称
CPD-001 (TR-001)		(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-002 (TR-002)		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-003 (TR-003)		(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-20-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4,20-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-004 (TR-004)		(2S,4R)-1-((S)-2-(7-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-005 (TR-005)		(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4,22-

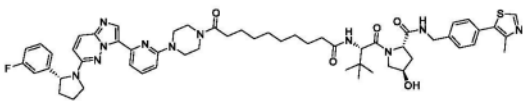
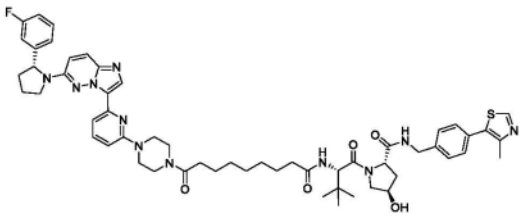
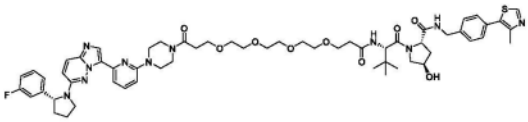
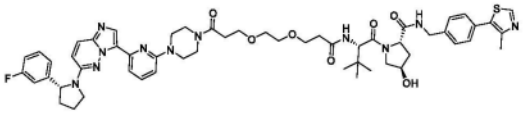
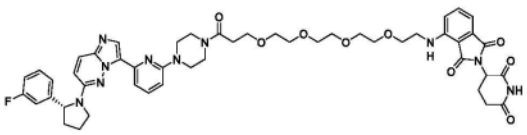
[2715]

		二氧代-7,10,13,16,19-五氧杂-3-氮杂二十二烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-006 (TR-006)		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-007 (TR-007)		(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-008 (TR-008)		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-009 (TR-009)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((7-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-010 (TR-010)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

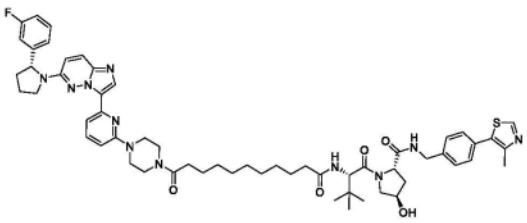
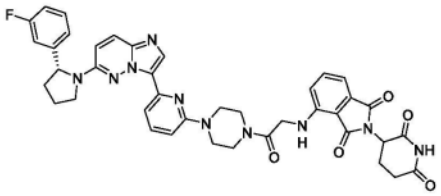
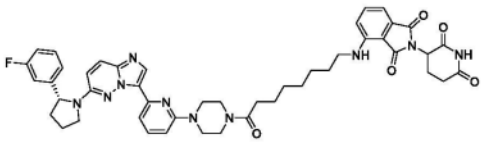
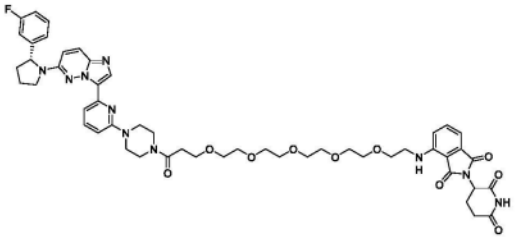
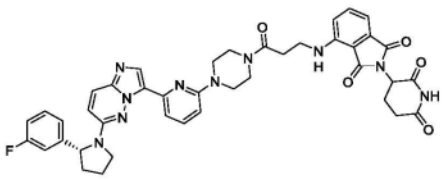
[2716]

CPD-011 (TR-011)		(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-14-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4,14-二氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-012 (TR-012)		(2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-013 (TR-013)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-014 (TR-014)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-015 (TR-015)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((6-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-016 (TR-016)		(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-16-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4,16-二氧代-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-

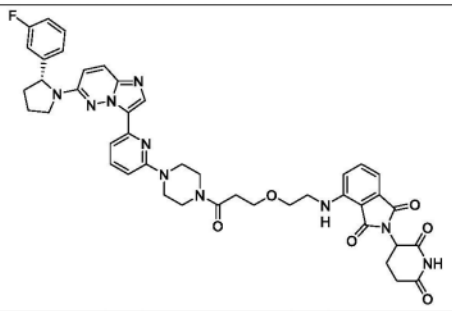
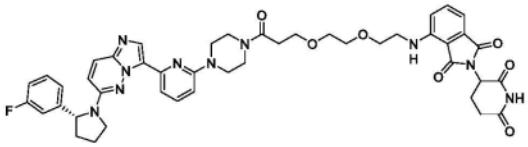
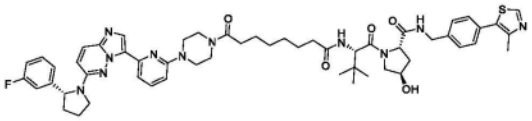
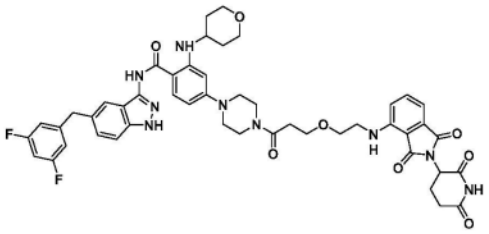
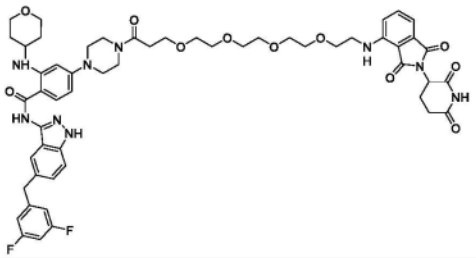
[2717]

		甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-017 (TR-017)		(2S,4R)-1-((S)-2-(10-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-10-氧代癸酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-018 (TR-018)		(2S,4R)-1-((S)-2-(9-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-9-氧代壬酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-019 (TR-019)		(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-19-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4,19-二氧代-7,10,13,16-四氧杂-3-氮杂十九烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-020 (TR-020)		(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-021 (TR-021)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((15-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

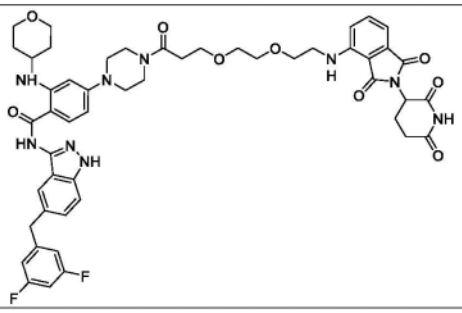
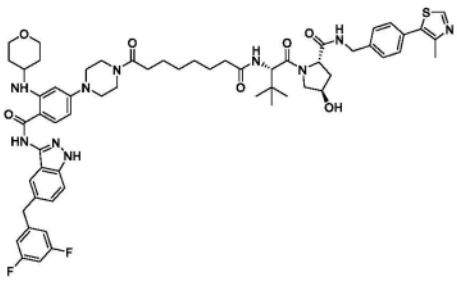
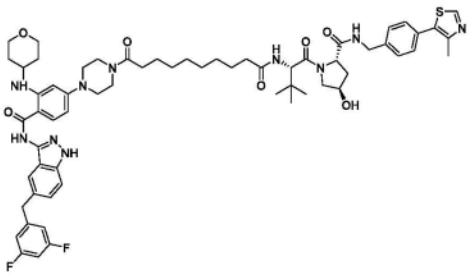
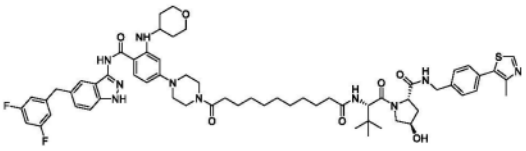
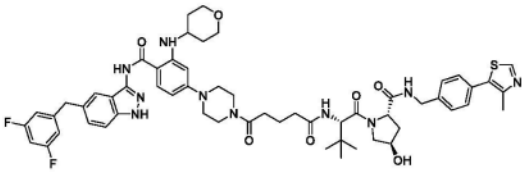
[2718]

CPD-022 (TR-022)		(2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一碳酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-023 (TR-023)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-024 (TR-024)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((8-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-025 (TR-025)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((18-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-026 (TR-026)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-027 (TR-027)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

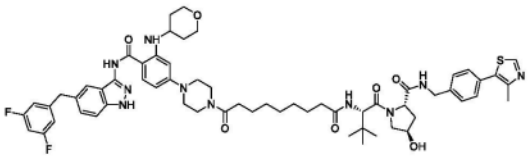
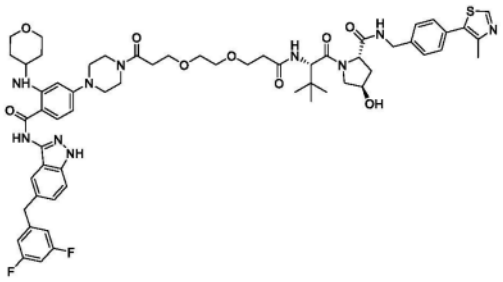
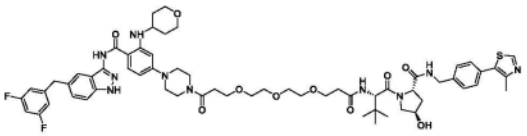
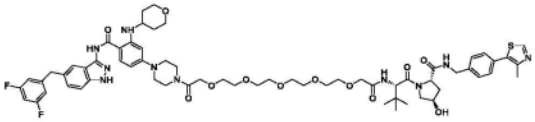
[2719]

		
CPD-028 (TR-028)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-029 (TR-029)		(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-030 (TR-030)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-031 (TR-031)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-032 (TR-032)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙

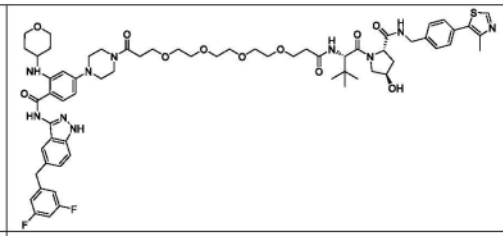
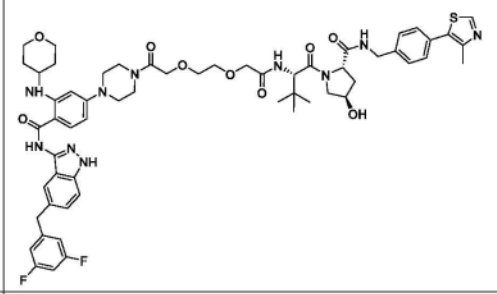
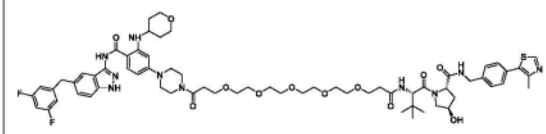
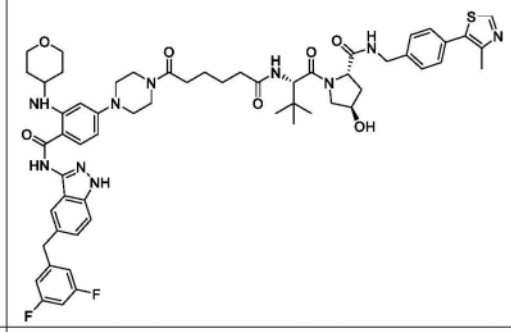
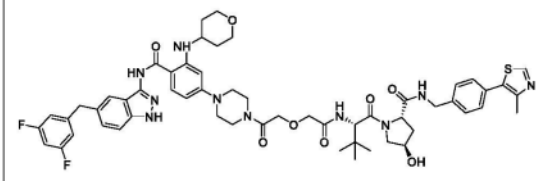
[2720]

		氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-033 (TR-033)		(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-034 (TR-034)		(2S,4R)-1-((S)-2-(10-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-10-氧代癸酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-035 (TR-035)		(2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一碳酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-036 (TR-036)		(2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

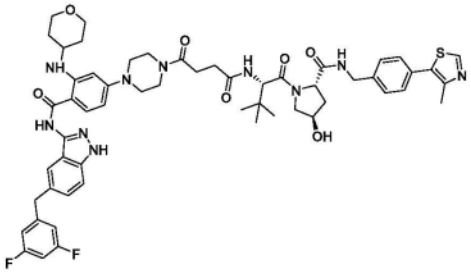
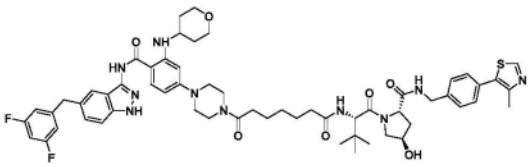
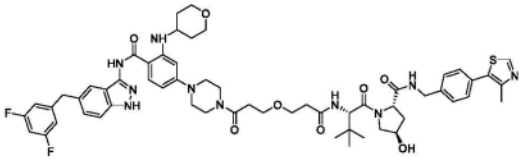
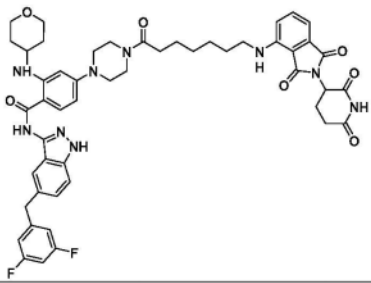
[2721]

CPD-037 (TR-037)		(2S,4R)-1-((S)-2-(9-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-9-氧代壬酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-038 (TR-038)		(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(3-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-039 (TR-039)		(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-16-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-4,16-二氧代-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-040 (TR-040)		(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-20-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-4,20-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-041 (TR-041)		(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-19-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-4,19-二氧代-

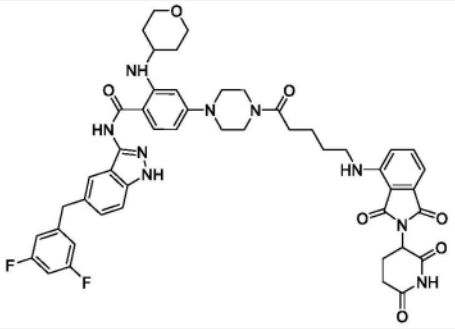
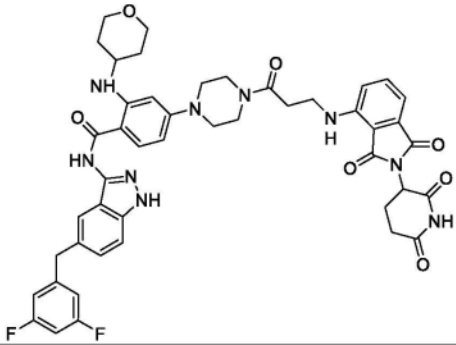
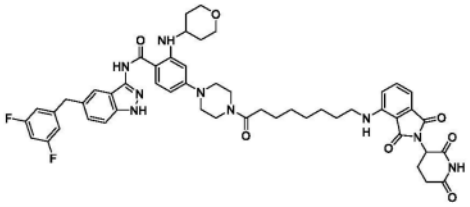
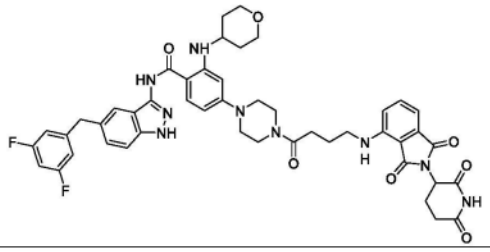
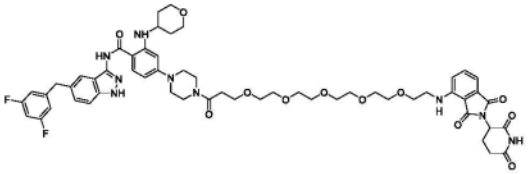
[2722]

		7,10,13,16-四氧杂-3-氮杂十九烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-042 (TR-042)		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-043 (TR-043)		(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-22-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-4,22-二氧代-7,10,13,16,19-五氧杂-3-氮杂二十二烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-044 (TR-044)		(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-045 (TR-045)		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

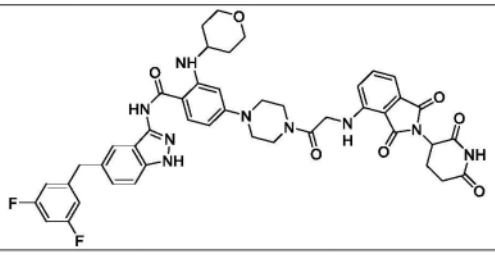
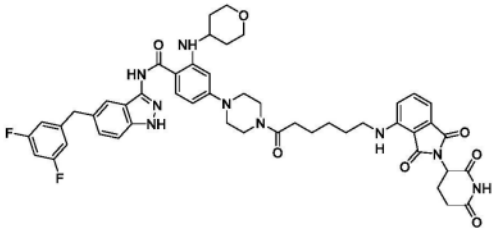
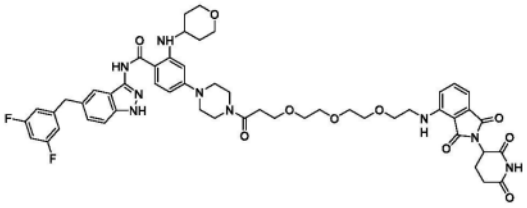
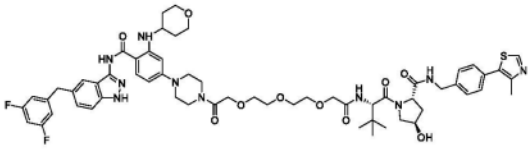
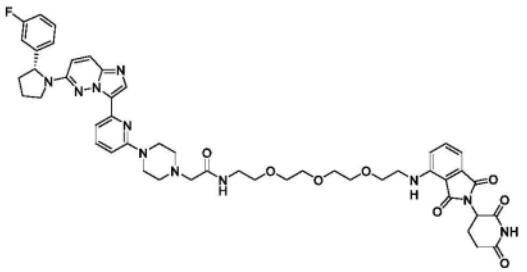
[2723]

CPD-046 (TR-046)		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-047 (TR-047)		(2S,4R)-1-((S)-2-(7-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-048 (TR-048)		(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(3-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-049 (TR-049)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-050 (TR-050)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺

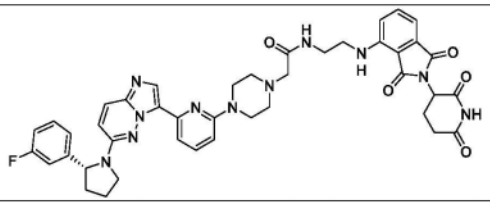
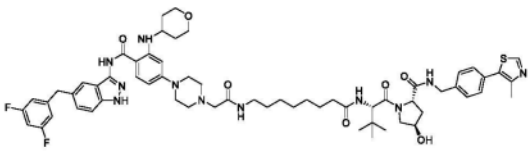
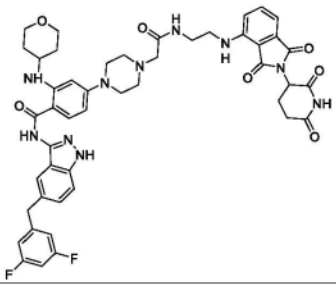
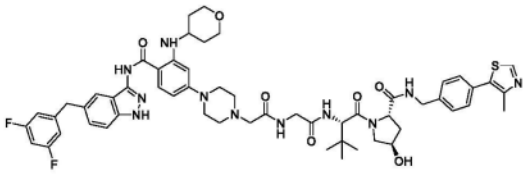
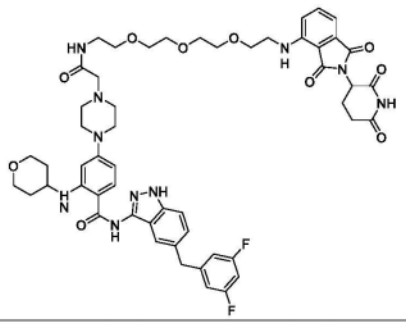
[2724]

		
CPD-051 (TR-051)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-052 (TR-052)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-053 (TR-053)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-054 (TR-054)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-

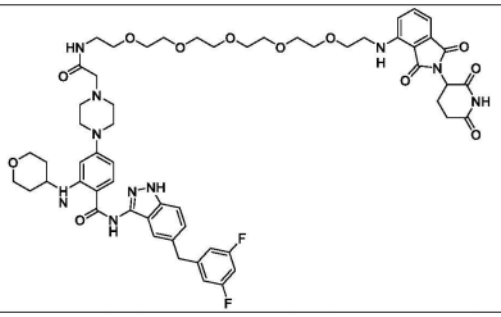
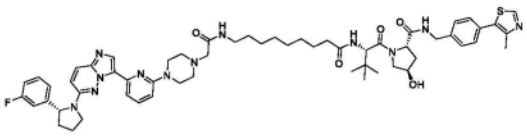
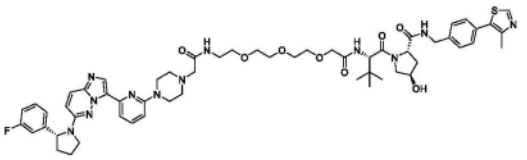
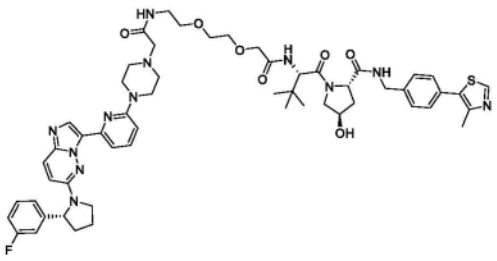
[2725]

055 (TR-055)		3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-056 (TR-056)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-057 (TR-057)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-058 (TR-058)		(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-14-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-4,14-二氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-059 (TR-059)		N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-060 (TR-		N-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)

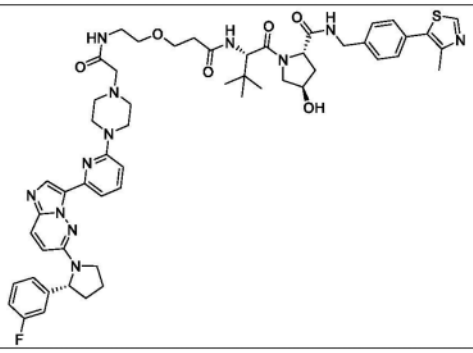
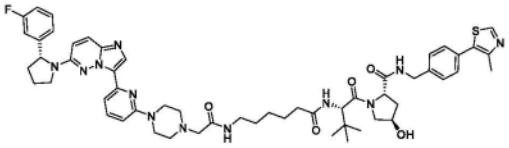
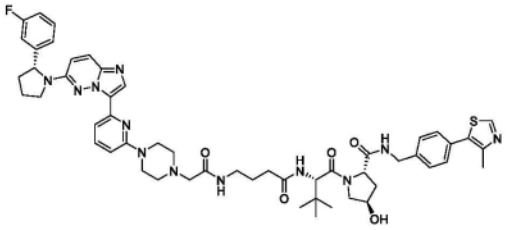
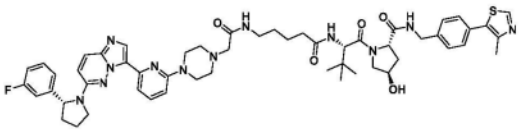
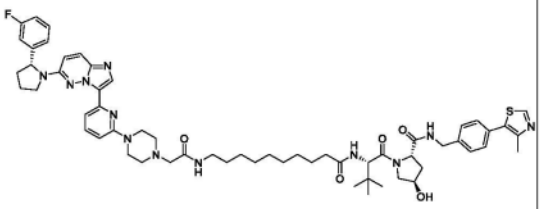
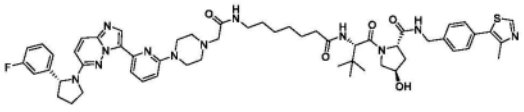
[2726]

060)		氨基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-061 (TR-061)		(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)辛酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-062 (TR-062)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-063 (TR-063)		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基 4 噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-064 (TR-064)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-065		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(20-((2-(2,6-二氧代

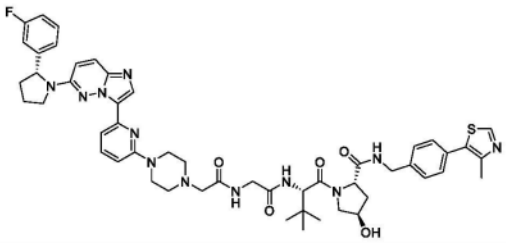
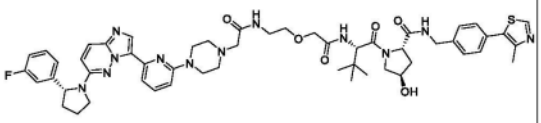
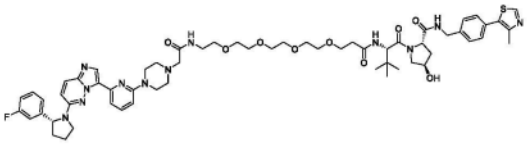
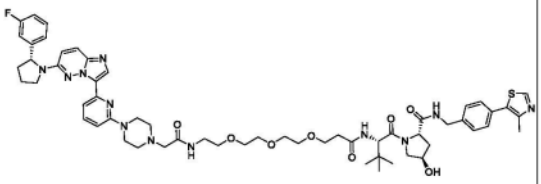
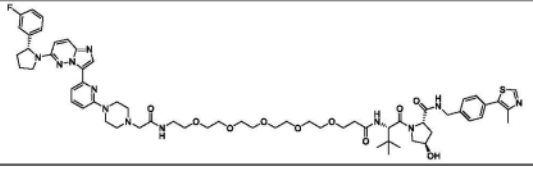
[2727]

(TR-065)		哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-066		(2S,4R)-1-((S)-2-(9-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)壬酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-067		(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-17-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4,16-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,15-二氮杂十七烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-068		(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-14-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4,13-二氧代-6,9-二氧杂-3,12-二氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-069		(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

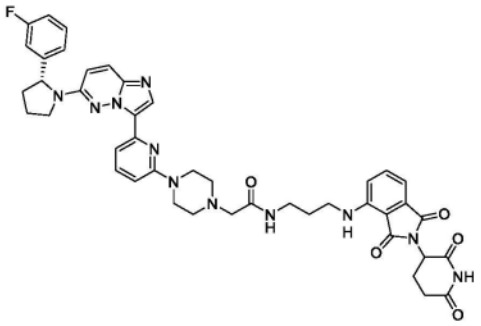
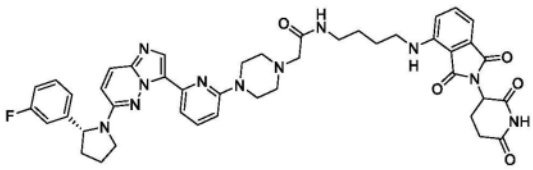
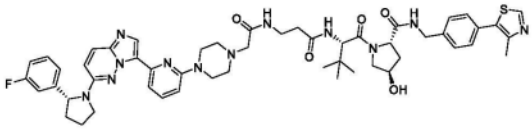
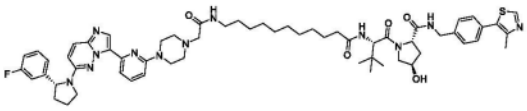
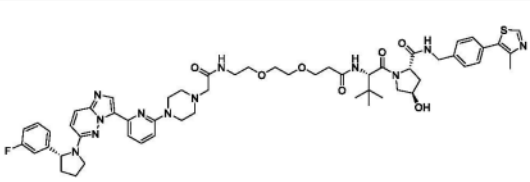
[2728]

		
CPD-070		(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)己酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-071		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丁酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-072		(2S,4R)-1-((S)-2-(5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)戊酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-073		(2S,4R)-1-((S)-2-(10-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)癸酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-074		(2S,4R)-1-((S)-2-(7-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-

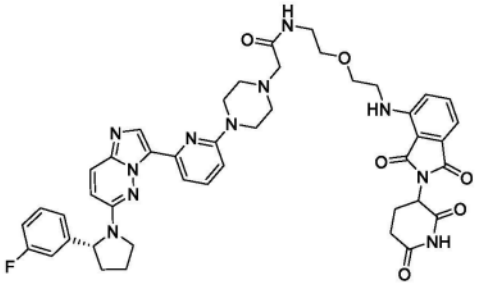
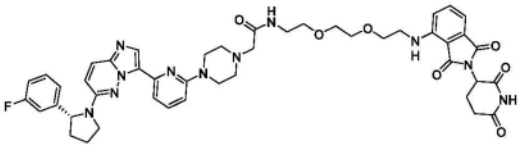
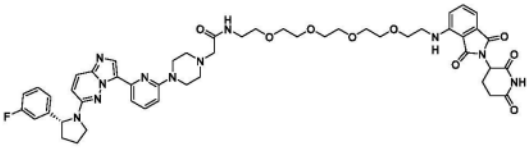
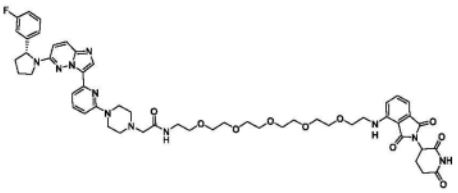
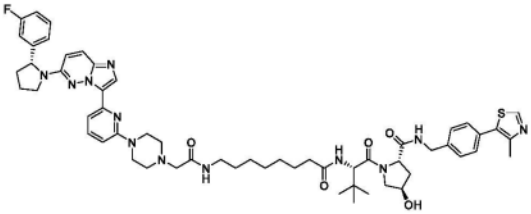
[2729]

		2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)庚酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-075		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-076		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-077		(2S,4R)-1-((S)-20-(叔丁基)-1-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2,18-二氧代-6,9,12,15-四氧杂-3,19-二氮杂二十一烷-21-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-078		(2S,4R)-1-((S)-17-(叔丁基)-1-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2,15-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,16-二氮杂十八烷-18-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-079		(2S,4R)-1-((S)-23-(叔丁基)-1-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2,21-

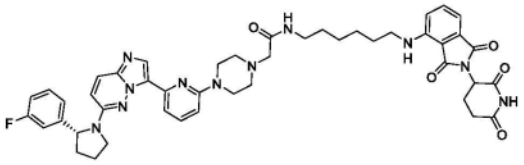
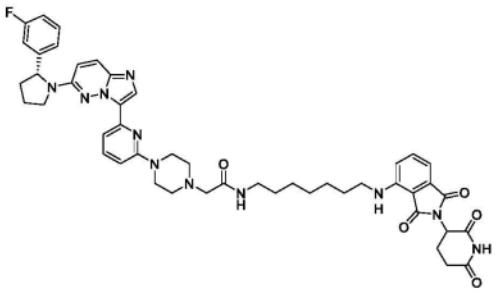
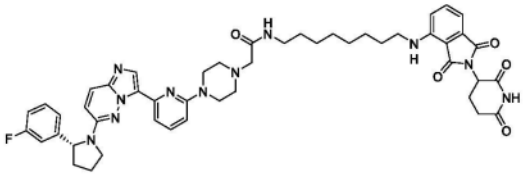
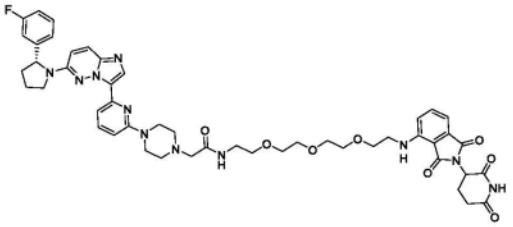
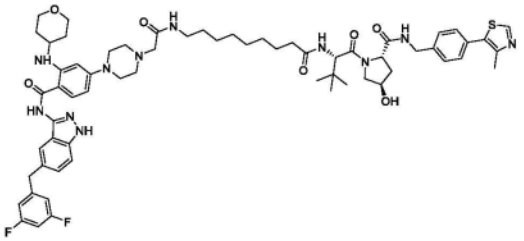
[2730]

		二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3,22-二氮杂二十四烷-24-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-080 (TR-109)		N-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-081 (TR-107)		N-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-082		(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-083		(2S,4R)-1-((S)-2-(11-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)十一碳酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-084		(2S,4R)-1-((S)-14-(叔丁基)-1-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2,12-二氧代-6,9-二氧杂-3,13-二氮

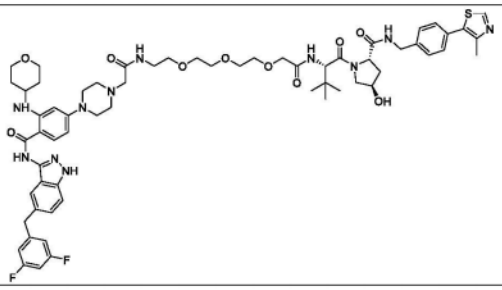
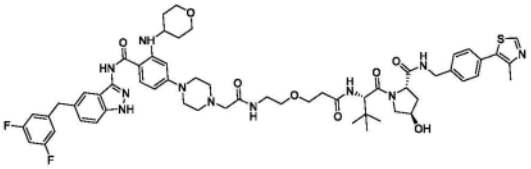
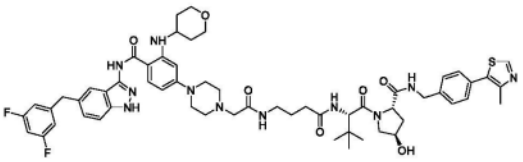
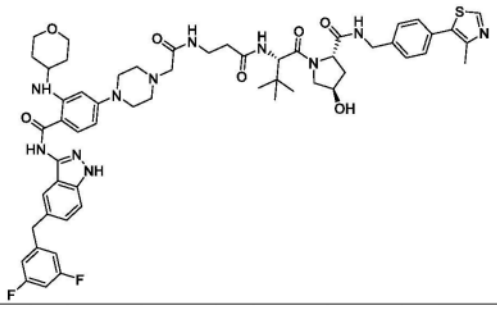
[2731]

		杂十五烷-15-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-085 (TR-106)		N-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-086 (TR-105)		N-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-087 (TR-108)		N-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-088 (TR-104)		*N*-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-089		(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)辛酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

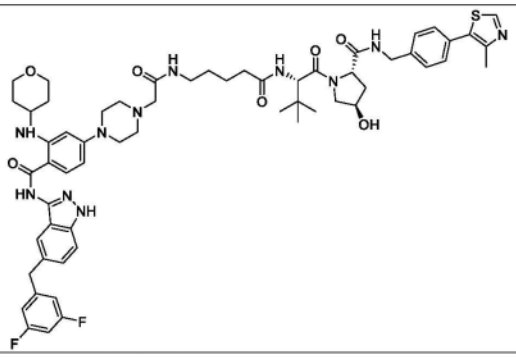
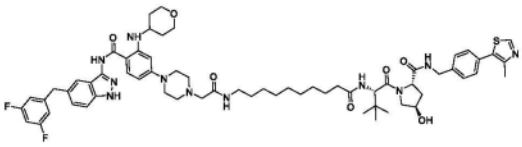
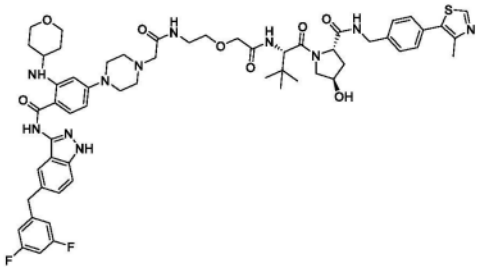
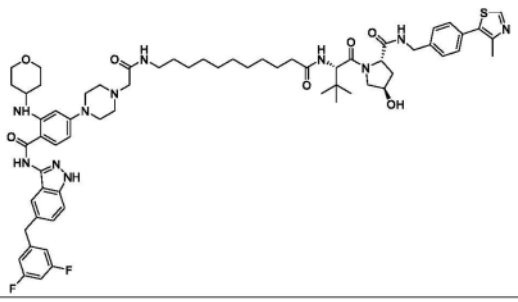
[2732]

CPD-090 (TR-111)		N-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-091 (TR-110)		N-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-092 (TR-102)		N-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-093 (TR-059)		N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-094		(2S,4R)-1-((S)-2-(9-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)壬酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-095		(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-17-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)

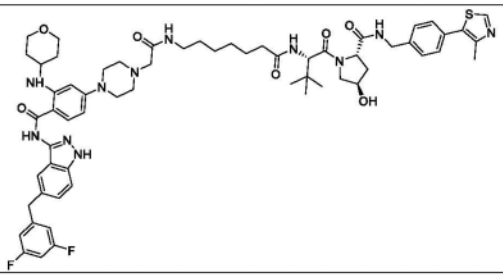
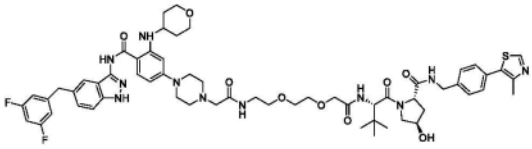
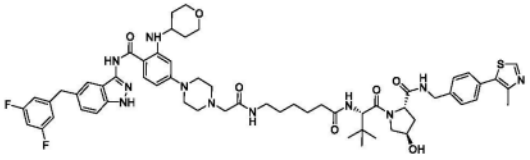
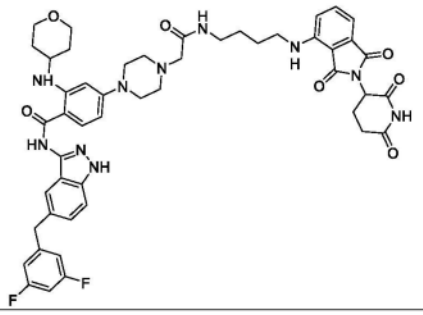
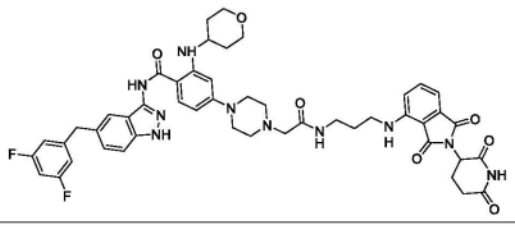
[2733]

		哌嗪-1-基)-4,16-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,15-二氮杂十七烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-096		(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-097		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丁酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-098		(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-099		(2S,4R)-1-((S)-2-(5-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)戊酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

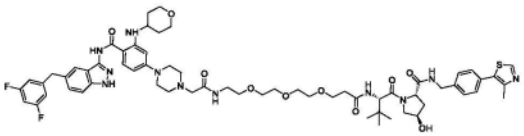
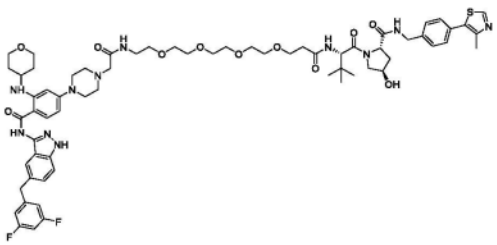
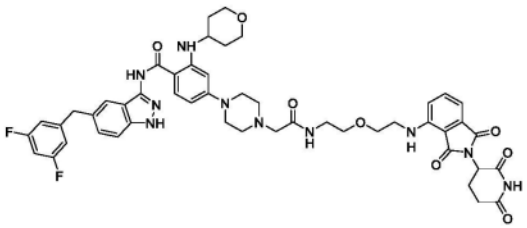
[2734]

		
CPD-100		(2S,4R)-1-((S)-2-(10-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)癸酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-101		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-102		(2S,4R)-1-((S)-2-(11-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)十一碳酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-103		(2S,4R)-1-((S)-2-(7-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)庚酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-

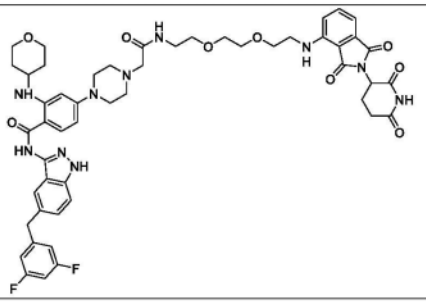
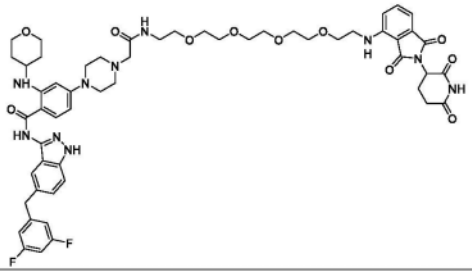
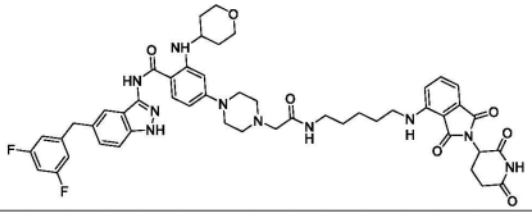
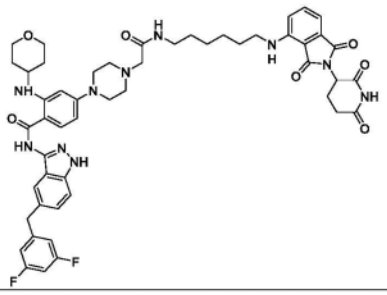
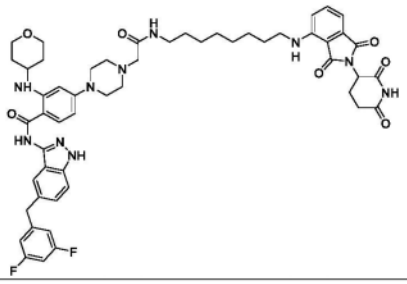
[2735]

		甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-104		(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-14-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-4,13-二氧代-6,9-二氧杂-3,12-二氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-105		(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)己酰胺基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-106 (TR-155)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-107 (TR-152)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺

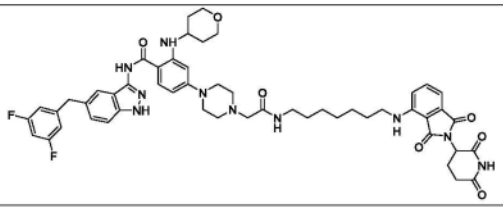
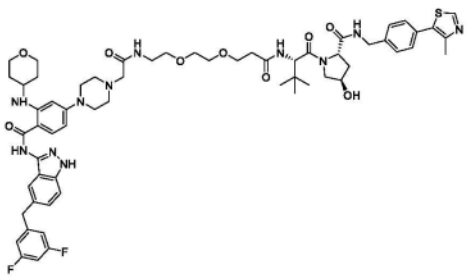
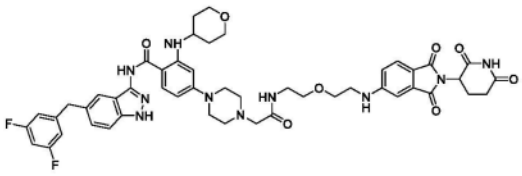
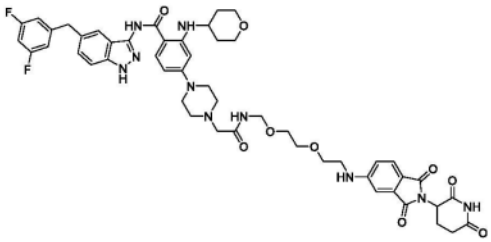
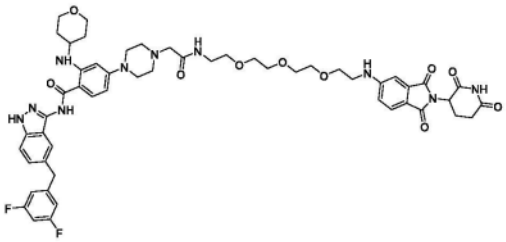
[2736]

CPD-108		(2S,4R)-1-((S)-23-(叔丁基)-1-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2,21-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3,22-二氮杂二十四烷-24-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-109		(2S,4R)-1-((S)-17-(叔丁基)-1-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2,15-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,16-二氮杂十八烷-18-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-110		(2S,4R)-1-((S)-20-(叔丁基)-1-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2,18-二氧代-6,9,12,15-四氧杂-3,19-二氮杂二十一烷-21-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-111 (TR-151)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-112 (TR-153)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙

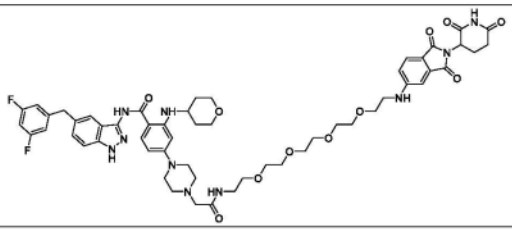
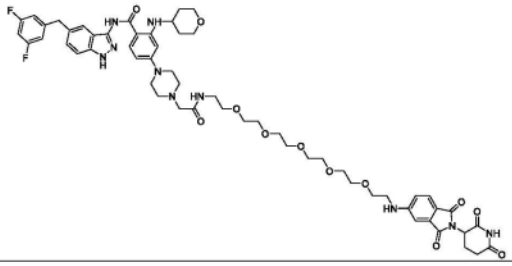
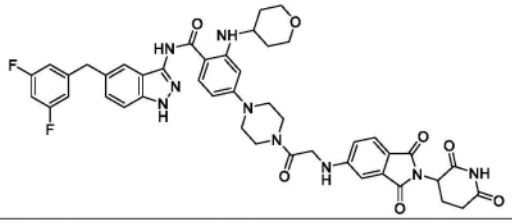
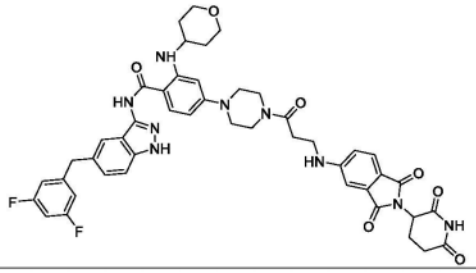
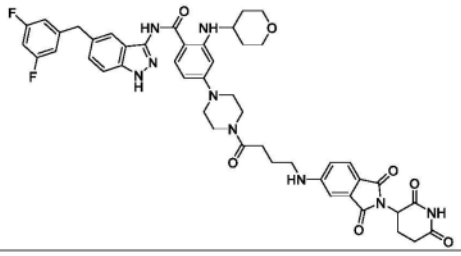
[2737]

		基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-113 (TR-150)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-114 (TR-149)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-115 (TR-147)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-116 (TR-148)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-117 (TR-		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((7-((2-(2,6-二氧

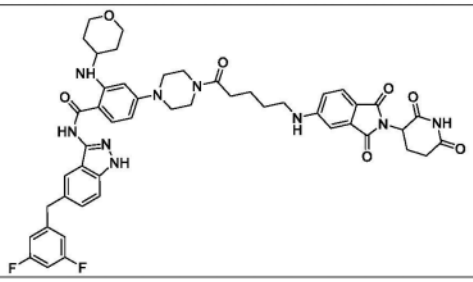
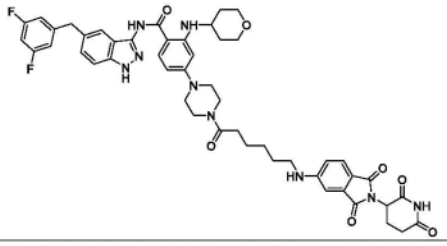
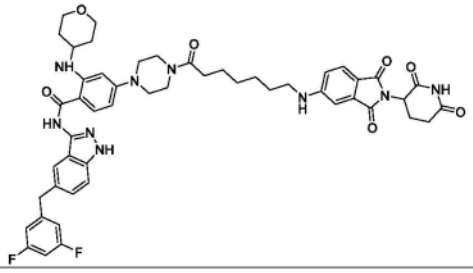
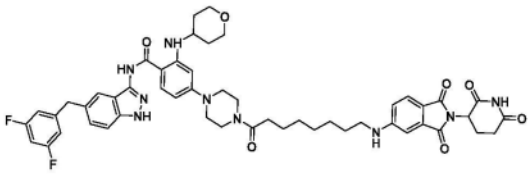
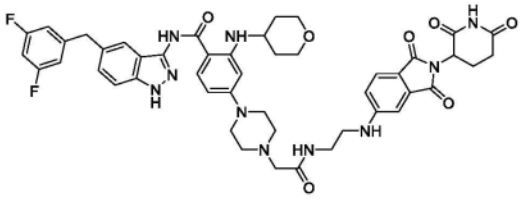
[2738]

154)		代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-118		(2S,4R)-1-((S)-14-(叔丁基)-1-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨基甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2,12-二氧代-6,9-二氧杂-3,13-二氮杂十五烷-15-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
CPD-119 (TR-161)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-120		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-(((2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-121 (TR-163)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-122 (TR-160)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-2-氧代-

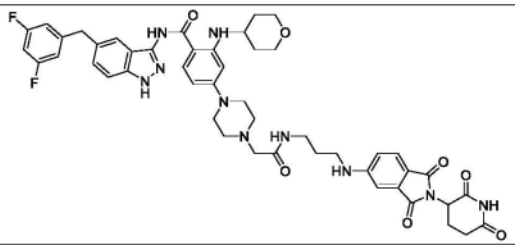
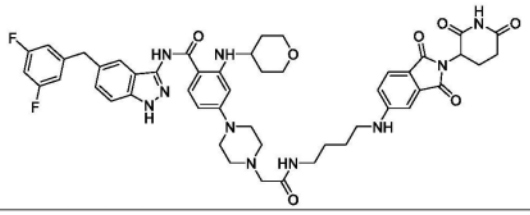
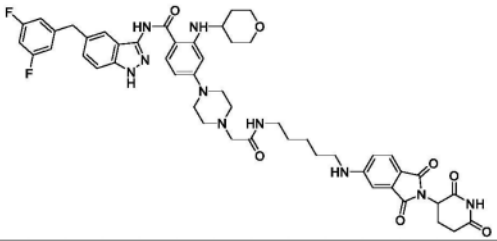
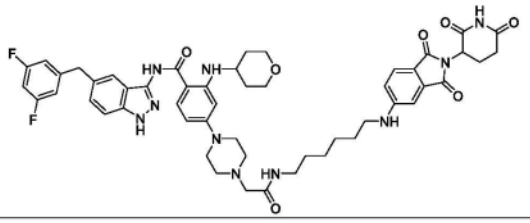
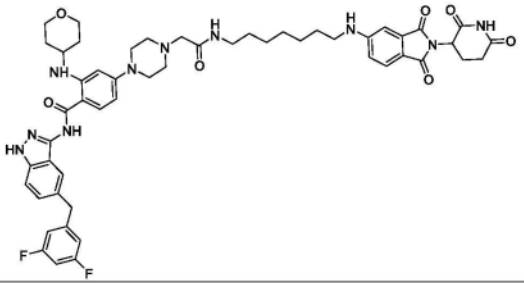
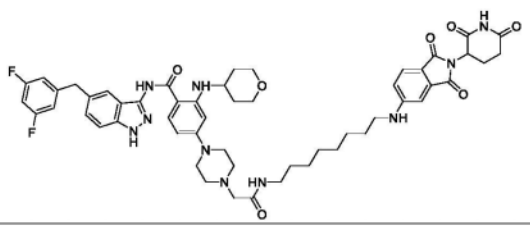
[2739]

		6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-123 (TR-166)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(20-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-124 (TR-144)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)甘氨酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-125 (TR-145)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-126 (TR-169)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-127 (TR-142)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨

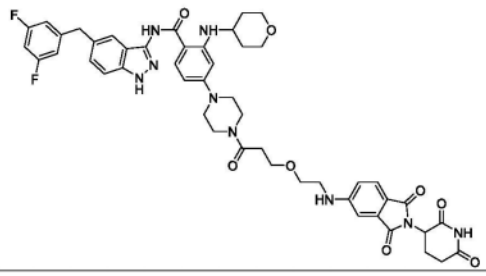
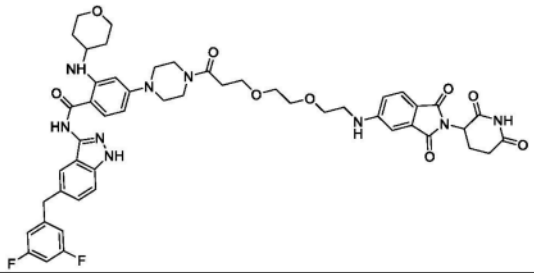
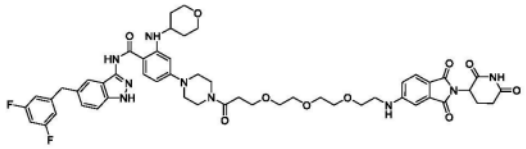
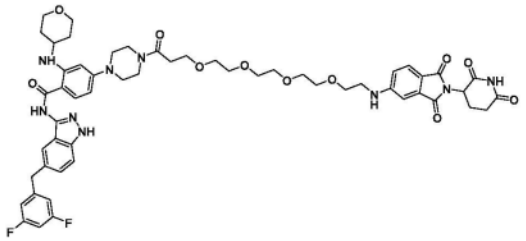
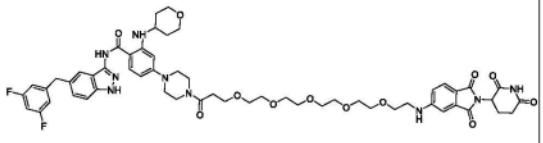
[2740]

		基)苯甲酰胺
CPD-128 (TR-138)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-129 (TR-139)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-130 (TR-136)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-131 (TR-165)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-132 (TR-167)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺

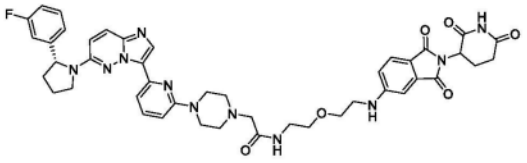
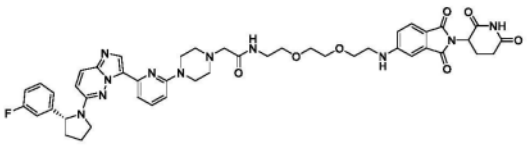
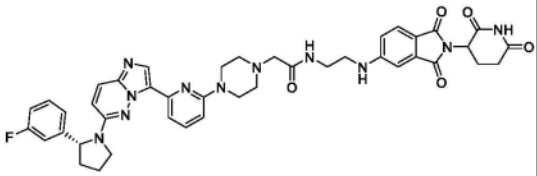
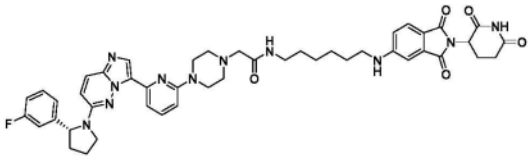
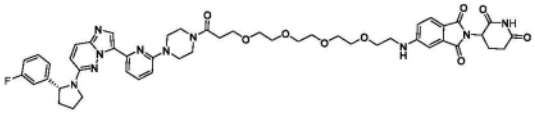
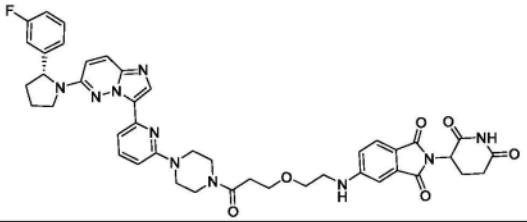
[2741]

		
CPD-133 (TR-156)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-134 (TR-164)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-135 (TR-158)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-136 (TR-157)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)庚基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-137 (TR-159)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺

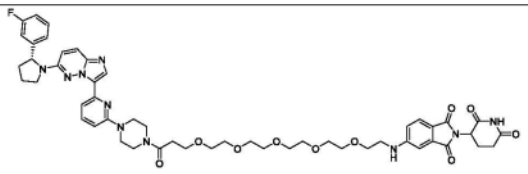
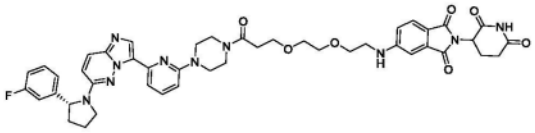
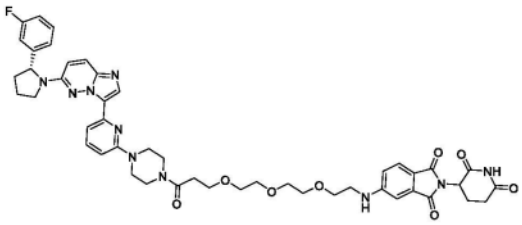
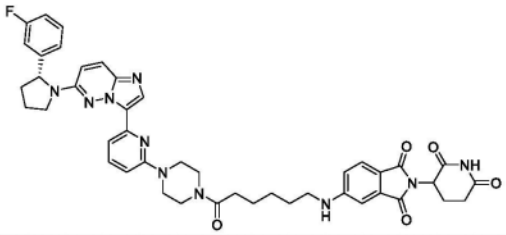
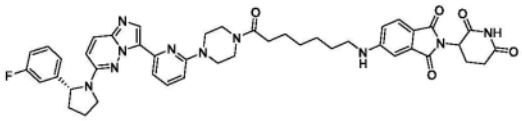
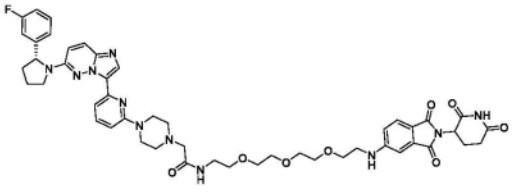
[2742]

CPD-138 (TR-143)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-139 (TR-141)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-140 (TR-146)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-141 (TR-140)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-142 (TR-137)		N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺

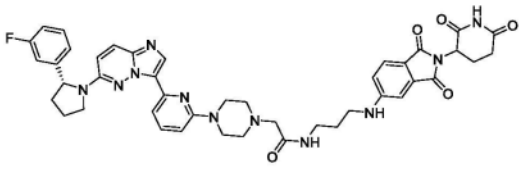
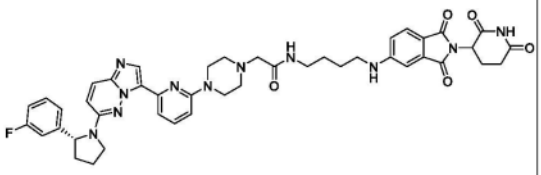
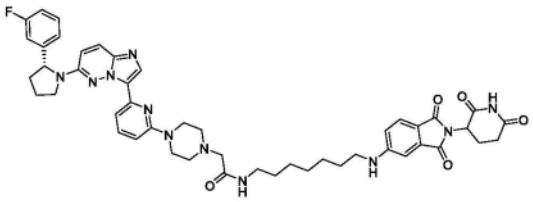
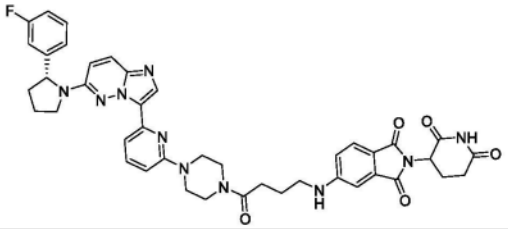
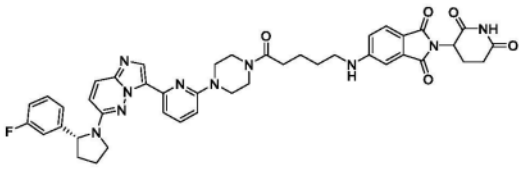
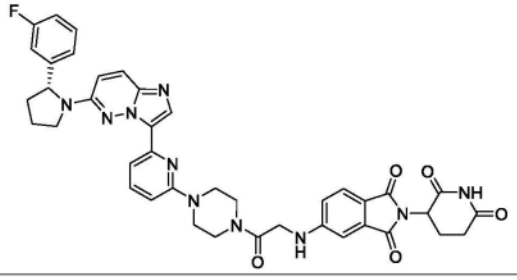
[2743]

CPD-143 (TR-135)		N-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-144 (TR-134)		N-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-145 (TR-130)		N-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-146 (TR-128)		N-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-147 (TR-120)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((15-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-148 (TR-119)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-

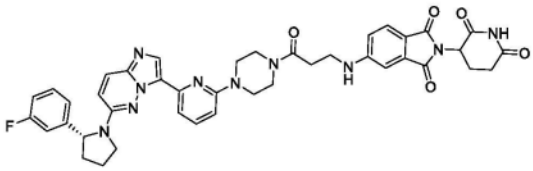
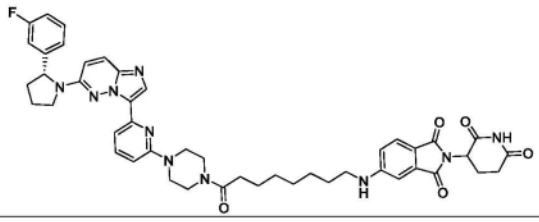
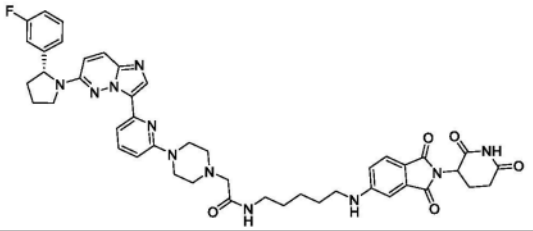
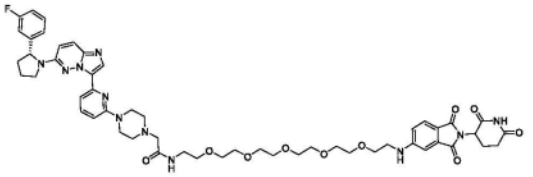
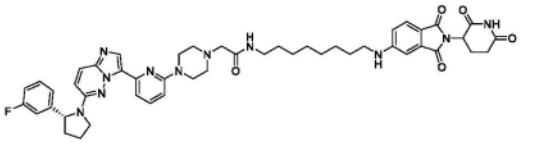
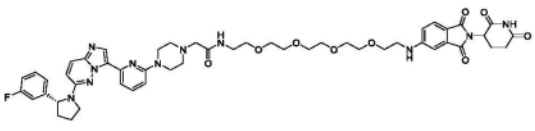
[2744]

149 (TR-116)		((18-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-150 (TR-113)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-151 (TR-114)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(2-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-152 (TR-122)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((6-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-153 (TR-117)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((7-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-154 (TR-129)		N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺

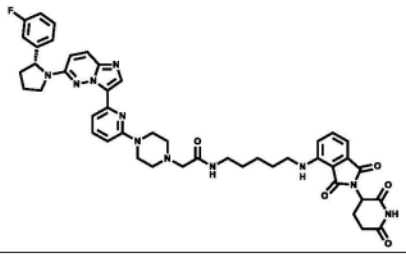
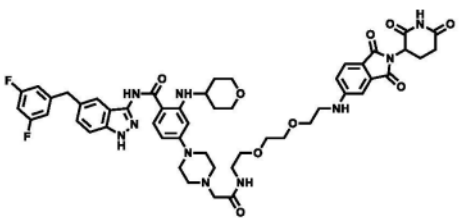
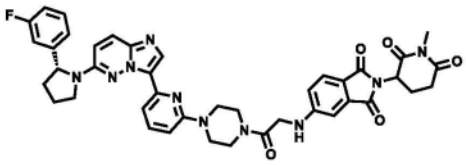
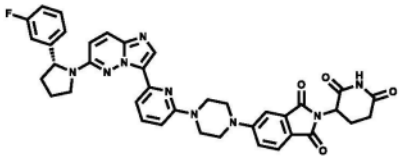
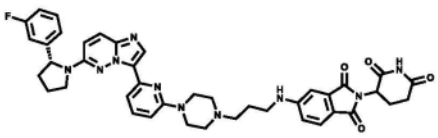
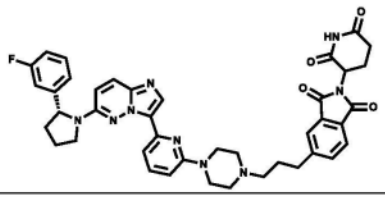
[2745]

CPD-155 (TR-127)		N-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丙基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-156 (TR-124)		N-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-157 (TR-126)		N-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)庚基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-158 (TR-168)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-159 (TR-115)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-160 (TR-123)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

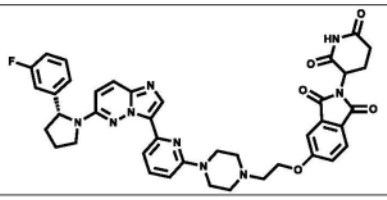
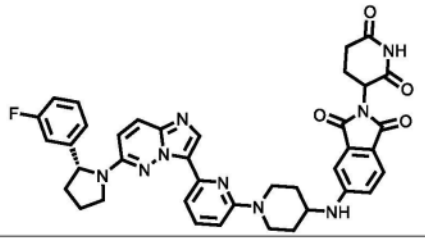
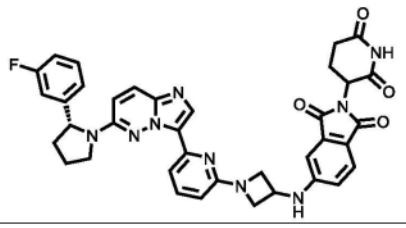
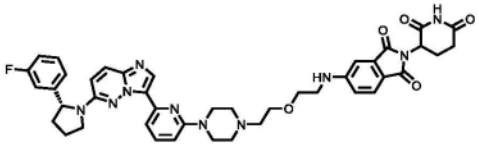
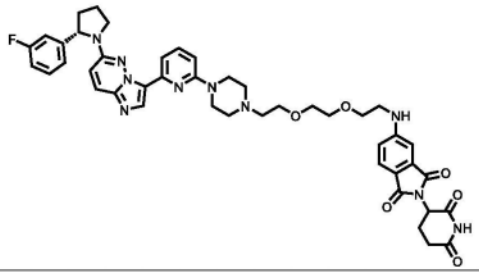
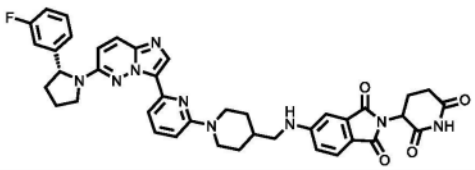
[2746]

CPD-161 (TR-121)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-162 (TR-118)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((8-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-163 (TR-131)		N-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)戊基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-164 (TR-132)		N-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-165 (TR-133)		N-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-166 (TR-125)		N-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺

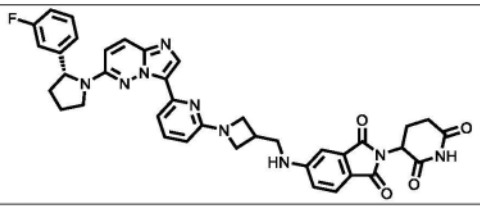
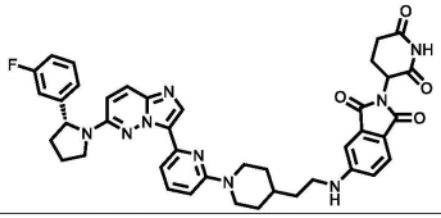
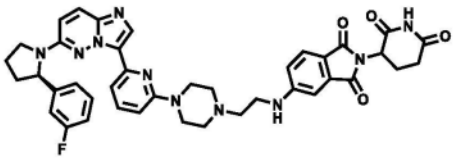
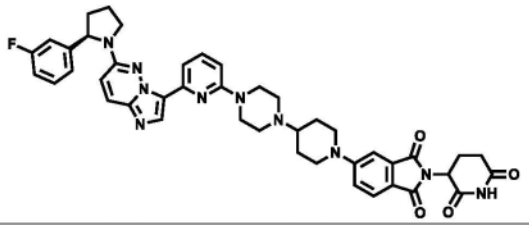
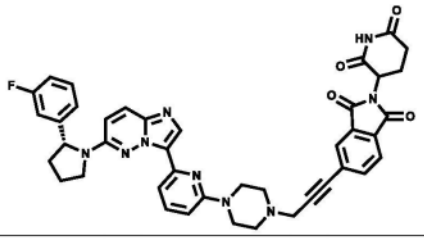
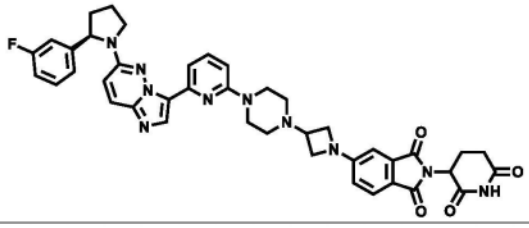
[2747]

CPD-167 (TR-103)		*N*-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊基)-2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-168 (TR-162)		*N*-(5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)-4-(4-(2-((2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-169 (TR-123-neg)		5-((2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-170 (TR-170)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-171 (TR-171)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-172 (TR-172)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-173 (TR-		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-

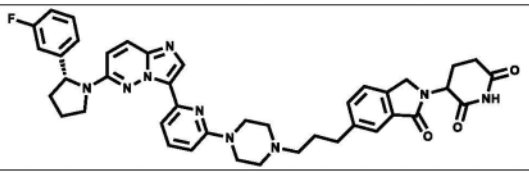
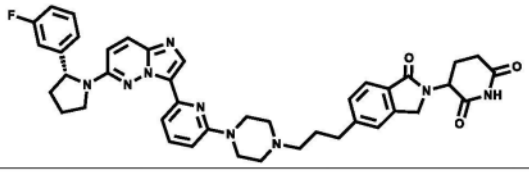
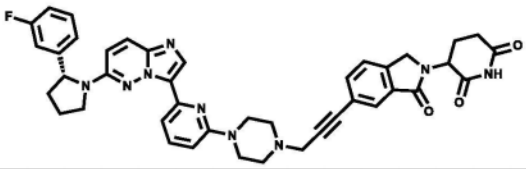
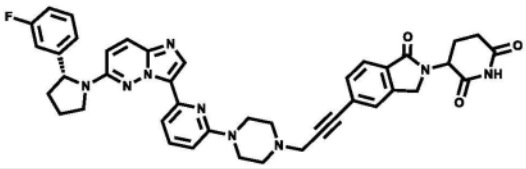
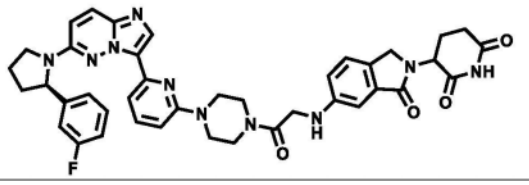
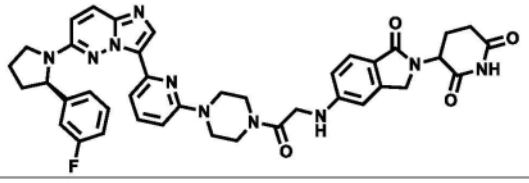
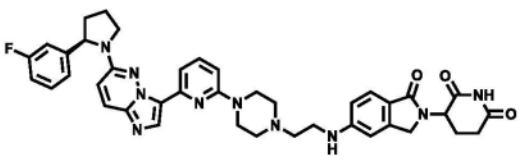
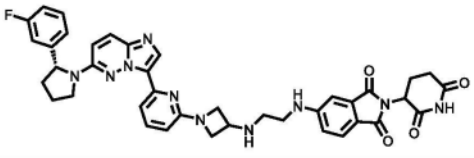
[2748]

173)		基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-174 (TR-174)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-175 (TR-175)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-176 (TR-176)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-177 (TR-177)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(2-(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-178 (TR-178)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(((1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-179 (TR-		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(((1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡

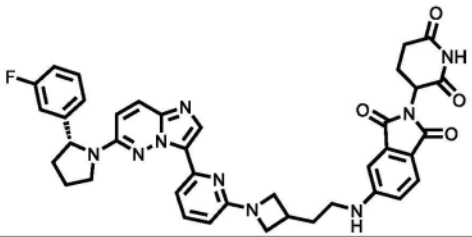
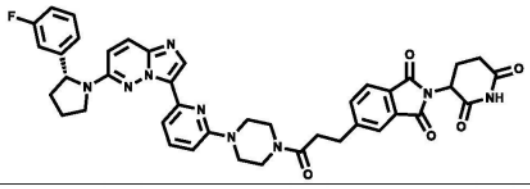
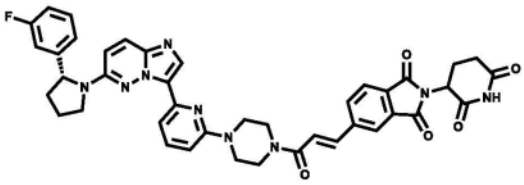
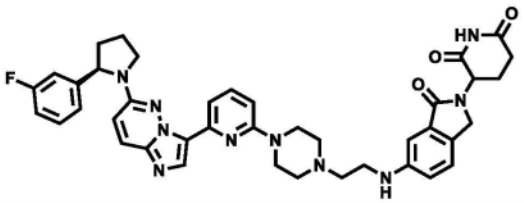
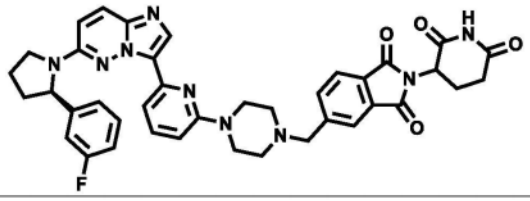
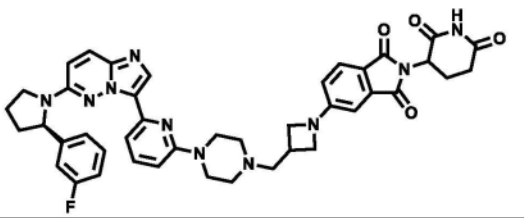
[2749]

179)		咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-180 (TR-180)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-181 (TR-181)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-182 (TR-182)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-183 (TR-183)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-184 (TR-184)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-185 (TR-185)		3-(6-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-

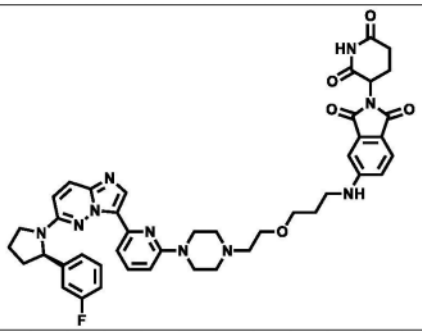
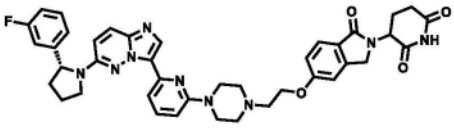
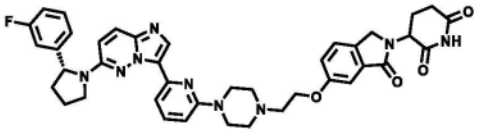
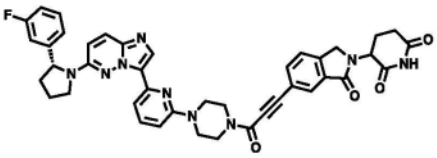
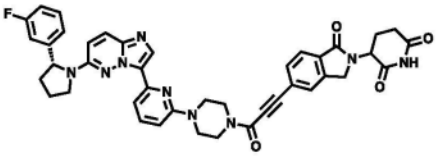
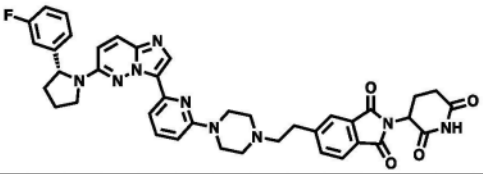
[2750]

		基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-186 (TR-186)		3-(5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-187 (TR-187)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-188 (TR-188)		3-(5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-189 (TR-189)		3-(6-((2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-190 (TR-190)		3-(5-((2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-191 (TR-191)		3-(5-((2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-192 (TR-192)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-((1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-

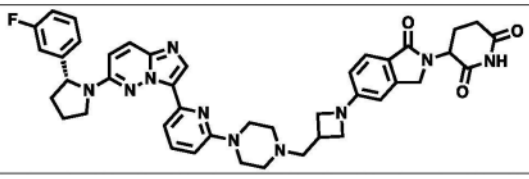
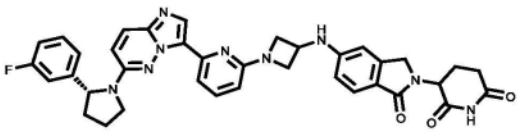
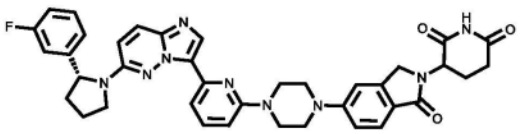
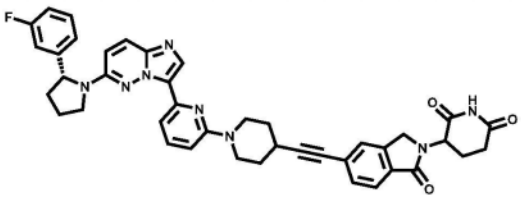
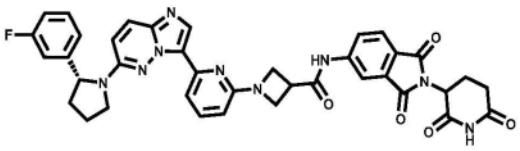
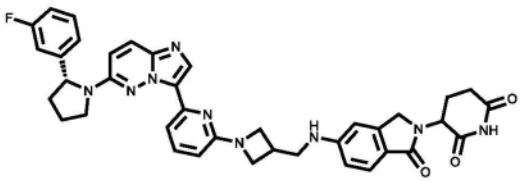
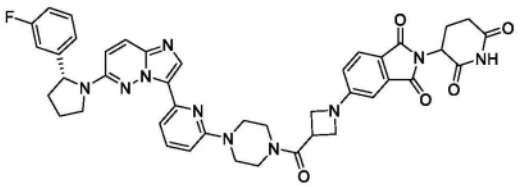
[2751]

		基)氨基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-193 (TR-193)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((2-(1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-194 (TR-194)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-195 (TR-195)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((*E*)-3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-196 (TR-196)		3-(6-((2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-197 (TR-197)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-198 (TR-198)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-

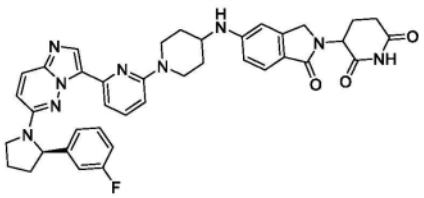
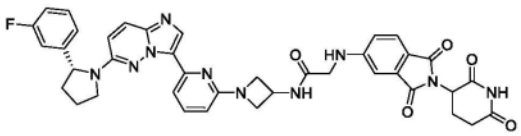
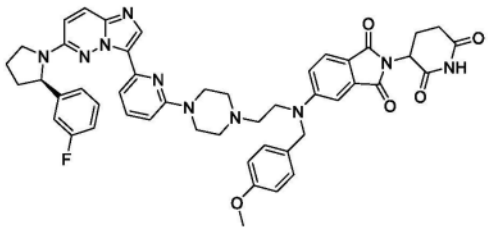
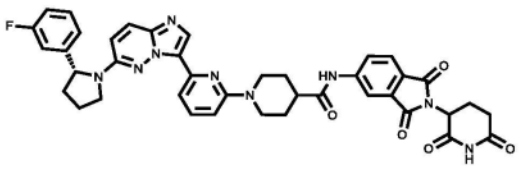
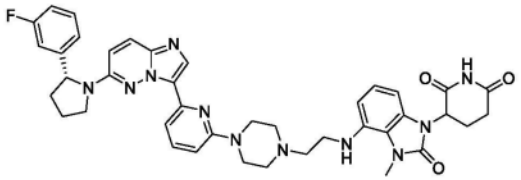
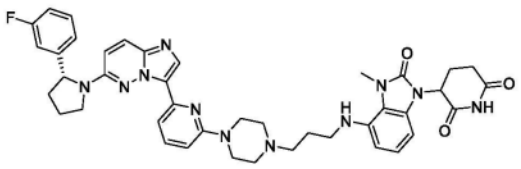
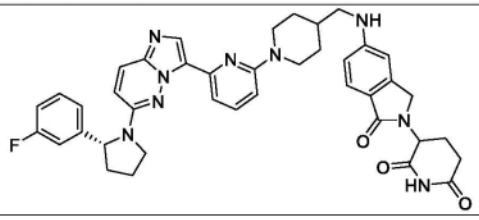
[2752]

199 (TR-199)		(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-200 (TR-200)		3-(5-(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-201 (TR-201)		3-(6-(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-202 (TR-202)		3-(6-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-203 (TR-203)		3-(5-(3-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-204 (TR-204)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(2-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-205 (TR-205)		3-(5-(3-((4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-

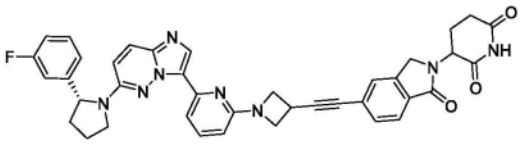
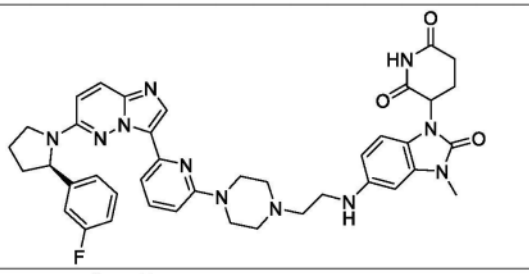
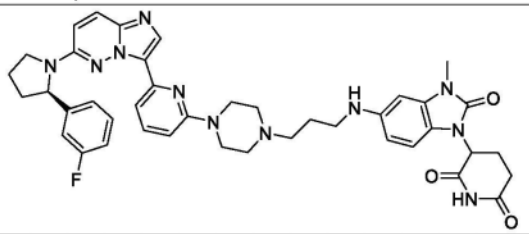
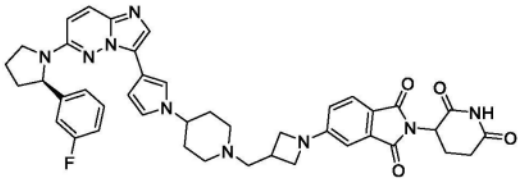
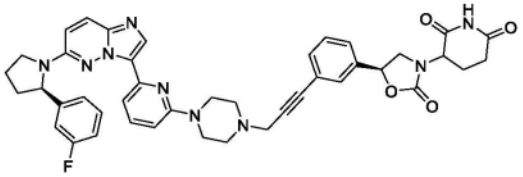
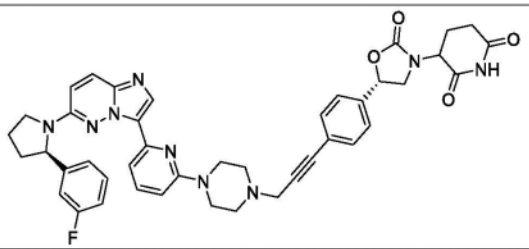
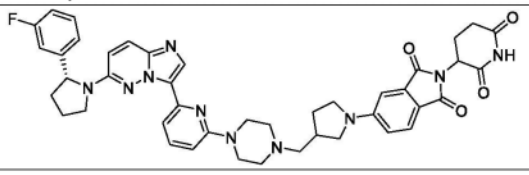
[2753]

		基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-206 (TR-206)		3-(5-((1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-207 (TR-207)		3-(5-(4-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-208 (TR-208)		3-(5-((1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)乙炔基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-209 (TR-209)		*N*-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺
CPD-210 (TR-210)		3-(5-(((1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-211 (TR-211)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

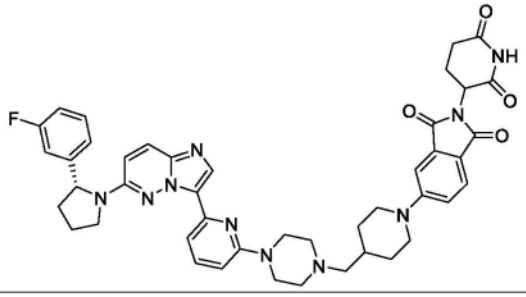
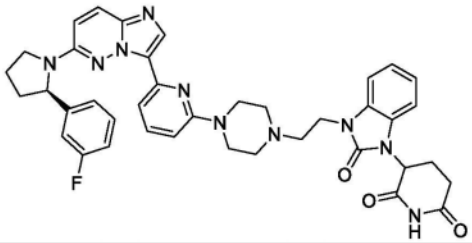
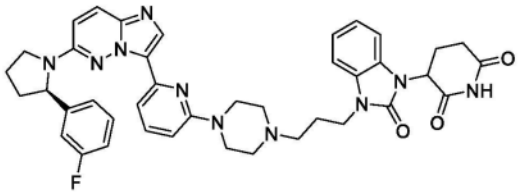
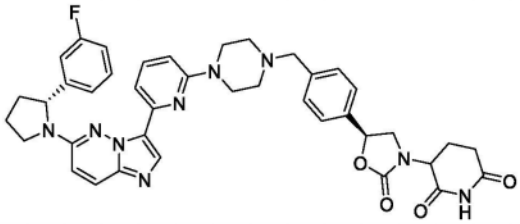
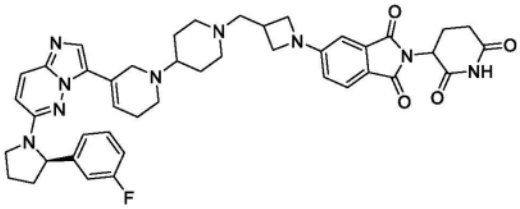
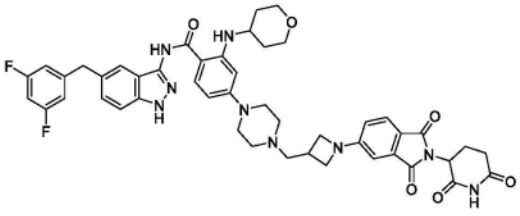
[2754]

CPD-212 (TR-212)		3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-213 (TR-213)		2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-N-(1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酰胺
CPD-214 (TR-214)		2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[2-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙基-[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-215 (TR-215)		*N*-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-1-(6-(6-((*R*)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺
CPD-216 (TR-216)		3-[4-[2-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙基氨基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮
CPD-217 (TR-217)		3-[4-[3-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]丙基氨基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮
CPD-218 (TR-218)		3-(5-(((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮

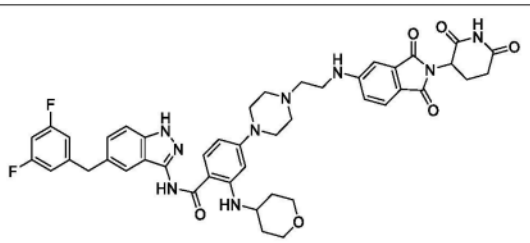
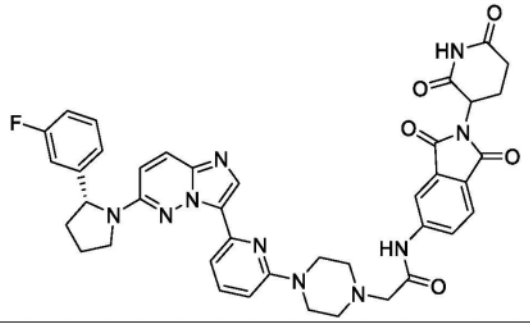
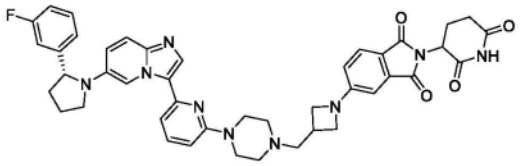
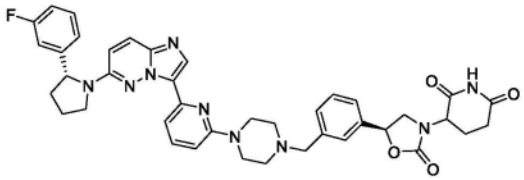
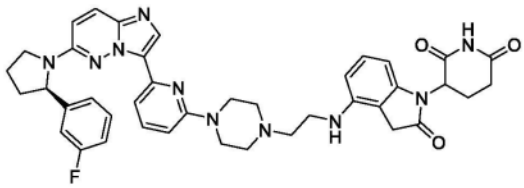
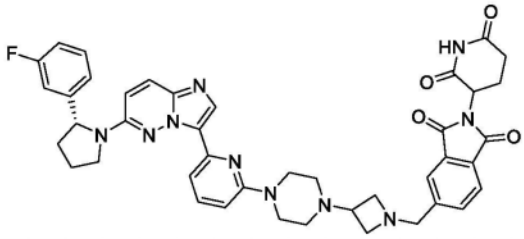
[2755]

CPD-219 (TR-219)		3-(5-((1-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙炔基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-220 (TR-220)		3-(5-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-221 (TR-221)		3-[5-[3-[4-[6-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]丙基氨基]-3-甲基-2-氧代-苯并咪唑-1-基]哌啶-2,6-二酮
CPD-222 (TR-222)		2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[3-[[4-[3-[6-[(2R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]吡咯-1-基]-1-哌啶基]甲基]氮杂环丁烷-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-223 (TR-223)		3-((S)-5-(3-(3-(4-(6-(6-((S)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-224 (TR-224)		3-((S)-5-(4-(3-(4-(6-(6-((S)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-225 (TR-225)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲

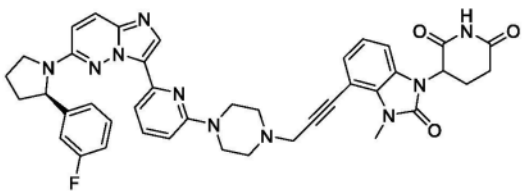
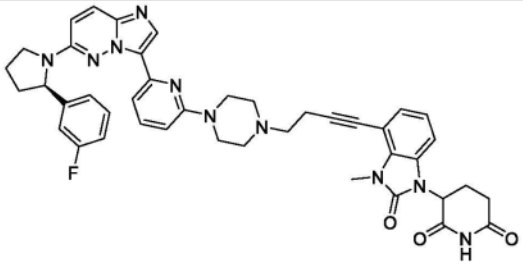
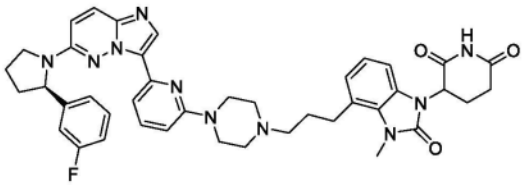
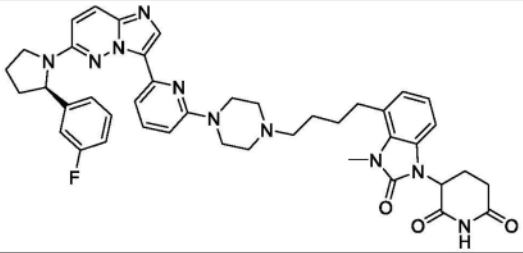
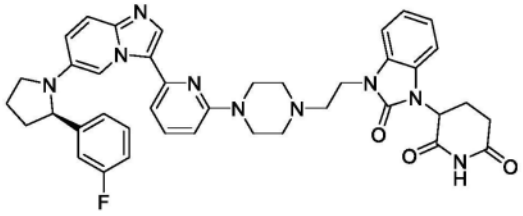
[2756]

		基)吡咯烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-226 (TR-226)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-227 (TR-227)		3-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-228 (TR-228)		3-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-229 (TR-229)		3-((S)-5-(4-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-230 (TR-230)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(5-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-231 (TR-231)		*N*-[5-[(3,5-二氟苯基)甲基]-1H-吲唑-3-基]-4-[4-[[1-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氮杂环丁烷-3-基]甲基]哌嗪-1-基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)苯甲酰胺

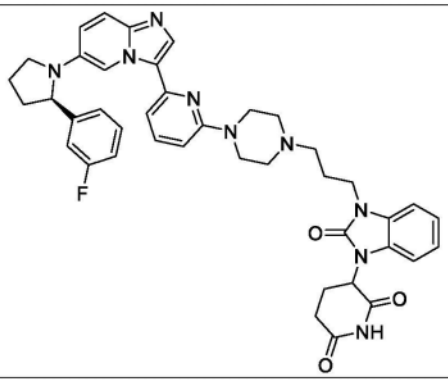
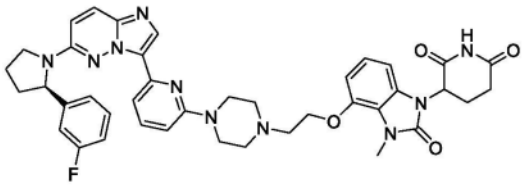
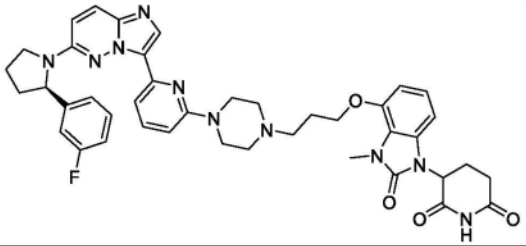
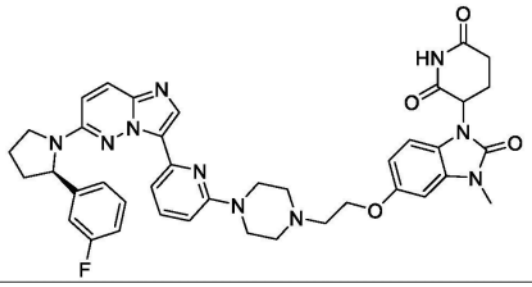
[2757]

CPD-232 (TR-232)		*N*-[5-[(3,5-二氟苯基)甲基]-1H-吲唑-3-基]-4-[4-[2-[[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]氨基]乙基]哌嗪-1-基]-2-(四氢吡喃-4-基氨基)苯甲酰胺
CPD-233 (TR-233)		*N*-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)-2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺
CPD-234 (TR-234)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮
CPD-235 (TR-235)		3-((S)-5-(3-((4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-236 (TR-236)		3-(4-((2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-2-氧代吲哚啉-1-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-237 (TR-237)		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮

[2758]

CPD-238 (TR-238)		3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-239 (TR-239)		3-(4-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-1-炔-1-基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-240 (TR-240)		3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-241 (TR-241)		3-(4-(4-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-242 (TR-242)		3-(3-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮

[2759]

CPD-243 (TR-243)		3-(3-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-244 (TR-244)		3-(4-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-245 (TR-245)		3-(4-(3-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮
CPD-246 (TR-246)		(a) 3-(5-(2-(4-(6-(6-((R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮

[2760] 如本文所用的,在对特定化合物提供的结构与化学名称之间出现差异的情况下,应以结构为准。

[2761] 实施例298.评估所选化合物对降低KM12结肠癌细胞中的TPM3-TRKA融合蛋白水平的影响(图1A-C)。

[2762] 用DMSO或100nM的所示化合物处理KM12细胞16小时。Western印迹结果显示,多种化合物显著降低了TPM3-TRKA蛋白水平。

[2763] 实施例299.二价化合物时间依赖性地降低KM12结肠癌细胞中的TPM3-TRKA融合蛋白水平(图2)。

[2764] 用100nM的CPD-027、CPD-053和CPD-060处理KM12细胞持续指示的孵育时间。Western印迹结果显示,CPD-027、CPD-053和CPD-060迅速降低了TPM3-TRKA蛋白水平。

[2765] 实施例300.二价化合物降低KM12皮下异种移植肿瘤中的TPM3-TRKA蛋白水平(图3)。

[2766] 如图3所示,用10、20或50mg/kg CPD-053、CPD-027或CPD-060腹膜内治疗在右胁荷有KM12皮下异种移植瘤的无胸腺裸鼠。给药后4小时,处死动物,针对均化的异种移植肿瘤

块中的TPM3-TPKA进行免疫印迹分析。标签“a”或“b”代表相同异种移植肿瘤的两个不同块。

[2767] 实施例301.二价化合物抑制KM12结直肠癌细胞的活力(图4)。

[2768] 在12点2倍系列稀释后,用500nM恩曲替尼或二价化合物即CPD-010、CPD-053和CPD-057处理接种在96孔板中的KM12细胞3天。CPD-010、CPD-053和CPD-057抑制了KM12细胞的活力(图4A)。

[2769] 在8点3倍系列稀释后,用1000nM CPD-053处理KM12或H358细胞3天。CPD-053显著抑制了KM12细胞的活力,但没有显著抑制H358细胞的活力(图4B)。

[2770] 实施例302.评估所选化合物对降低KM12结肠癌细胞中的TPM3-TRKA融合蛋白水平的影响(图5A-C)。

[2771] 用DMSO或0.1nM、1nM或10nM的所示化合物处理KM12细胞16小时。免疫印迹数据显示,所有选定化合物在1或10mM时均显著降低了TPM3-TRKA蛋白水平,而在0.1nM时降解程度不等。

[2772] 实施例303.二价化合物浓度依赖性地降低KM12结肠癌细胞中的TPM3-TRKA融合蛋白水平(图6A-D)。

[2773] 用DMSO或不同浓度的所示化合物处理KM12细胞16小时。免疫印迹结果显示,TPM3-TRKA以浓度依赖性方式显著降解。

[2774] 实施例304.二价化合物浓度依赖性地降低过表达的TPM3-TRKA、AGBL4-TRKB和ETV6-TRKC融合蛋白水平(图7)。

[2775] 用指导TPM3-TRKA、AGBL4-TRKB或ETV6-TRKC融合体表达的慢病毒感染KM12细胞。用DMSO或一定剂量范围的TR-123处理细胞18小时。

[2776] 实施例305.二价化合物介导的TRKA降解依赖于与cereblon的相互作用(图8A-B)。

[2777] 用一定剂量范围的化合物TR-123或TR-123-阴性处理KM12或HEL细胞。由于化学修饰,后者无法与cereblon(CRBN)结合。数据显示,TR-123以浓度依赖性方式降低了TRKA蛋白水平,而TR-123-阴性对TRKA蛋白水平没有影响或影响很小。

[2778] 实施例306.二价化合物降低的TRKA降解依赖于泛素-蛋白酶体系统(图9A-B)。

[2779] 用单剂量的化合物TR-123或与MG-132、硼替佐米、MLN4924或泊马度胺的组合处理KM12或HEL细胞。数据显示,蛋白酶体抑制剂MG-132或硼替佐米、滞蛋白E3连接酶抑制剂MLN4924或CRBN配体泊马度胺损害了TR-123降低的TRKA降解。

[2780] 实施例307.二价化合物降低KM12皮下异种移植肿瘤中的TPM3-TRKA蛋白水平(图10A-B)。

[2781] 用所示剂量的二价化合物腹膜内或经口治疗在右胁荷有KM12皮下异种移植瘤的无胸腺裸鼠。给药后8小时,处死动物,针对均化的异种移植肿瘤样品中的TPM3-TPKA进行免疫印迹分析。

[2782] 实施例308.TR-123的药代动力学(图11)。

[2783] 评价了单次腹膜内注射20mg/kg的化合物TR-123。在6个时间点(化合物施用后30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时和12小时)中的每一个时报告的TR-123血浆浓度是来自3只测试动物的平均值。数据显示TR123在12个小时内的良好血浆暴露。

[2784] 实施例309.二价化合物显示出体内抗肿瘤活性(图12A-B)。

[2785] 每天一次(qd)、每天两次(bid)或每两天一次(q2d)用媒介物或25mg/kg CPD-060

腹膜内治疗在右胁荷有KM12皮下异种移植瘤的无胸腺裸鼠。每两天评估一次肿瘤体积,并表示为长度x宽度x宽度/2。还测量了实验小鼠的体重以评估化合物的毒性。

[2786] 实施例310.二价化合物浓度依赖性地降低KM12结肠癌细胞中的TPM3-TRKA融合蛋白水平(图13A-E)。

[2787] 用DMSO或不同浓度的所示化合物处理KM12细胞4小时。免疫印迹结果显示,TPM3-TRKA以浓度依赖性方式显著降解。

[2788] 实施例311.TR-198在小鼠中的药代动力学(图14)。

[2789] 在小鼠中评价了TR-198的单次2mg/kg静脉内注射和20mg/kg经口管饲。在6个时间点(静脉内施用化合物后5分钟、30分钟、2小时、4小时、8小时和12小时,经口施用化合物后30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时和12小时)中的每一个时报告的TR-198血浆浓度是来自3只测试动物的平均值。数据显示TR-198在12小时内的口服生物利用度约为16%。

[2790] 实施例312.二价化合物显示出体内抗肿瘤活性(图15A-B)。

[2791] 每天一次(qd)或每天两次(bid)通过经口管饲用媒介物、10-20mg/kg TR-181或TR-198治疗在右胁荷有KM12皮下异种移植瘤的无胸腺裸鼠。每两天评估一次肿瘤体积,并表示为长度×宽度×宽度/2。还测量了实验小鼠的体重以评估化合物的毒性。数据显示了TR-181和TR-198的显著体内抗肿瘤活性。

[2792] 实施例313.二价化合物在单碘乙酸盐诱发的大鼠和豚鼠骨关节炎模型中表现出镇痛活性(图16A-B)。

[2793] 使用单碘乙酸盐注射,在成年雄性动物的右膝中诱发了骨关节炎。一周后,用媒介物(Veh)、20mg/kg TR-181或作为阳性对照的100mg/kg布洛芬(Ibu)治疗动物。使用失能仪表,通过受伤肢体所承担体重的百分比来确定体重分配。给药后2小时确定布洛芬组的反应。治疗后6小时测量另外两组。

[2794] 材料与方法

[2795] 一般化学方法:

[2796] 所有化学品和试剂均购自商业供应商,并不经进一步纯化而使用。使用Shimadzu LC-MS2020系统获得所有化合物的LCMS谱,该系统包含泵(LC-20AD),带有脱气器(DGU-20A3)、自动进样器(SIL-20AHT)、柱温箱(CTO-20A)(除非另有说明,否则设置为40℃)、光电二极管阵列(PDA)(SPD-M20A)检测器、蒸发光散射(ELSD)(Alltech 3300ELSD)检测器。在Shimadzu SunFire C18(5μm 50*4.6mm)上进行色谱分析,以含有0.1%甲酸的水作为溶剂A,以含有0.1%甲酸的乙腈作为溶剂B,流速为2.0ml/min。将来自柱的流分流到MS光谱仪中。MS检测器配置有电喷雾电离源。使用氮气作为雾化器气体。使用Labsolution数据系统进行数据采集。质子核磁共振(^{1}H-NMR)谱记录在Bruker AvanceⅢ400光谱仪上。化学位移以百万分率(ppm)表示,并报告为δ值(化学位移δ)。耦合常数以赫兹为单位报告(J值,Hz;积分和分解模式:其中s=单峰,d=双峰,t=三峰,q=四峰,brs=宽单峰,m=多峰)。在具有设置为254nm或220nm的UV检测器的Agilent Prep 1260系列上进行制备型HPLC。在室温下将样品注入到Phenomenex Luna 75x30mm,5μm,C18柱上。流速为40ml/min。使用含有10%(或50%)MeOH(A)的H_2O(含有0.1%TFA)(B)至100%的MeOH(A)的线性梯度。使用以上描述的LCMS方法,所有化合物均显示>90%的纯度。

[2797] 质粒

[2798] 将人TPM3-TRKA、AGBL4-TRKB和ETV6-TRKC融合基因的编码序列构建到pLVX-EF1α-mCherry-C1慢病毒载体中。

[2799] 细胞培养

[2800] 将KM12、H358、HEL和其他细胞在补充有10％胎牛血清的RPMI 1640培养基中于5％CO_2、37℃下培养。使用短串联重复(STR)分析对细胞进行验证。支原体检测结果为阴性。通过慢病毒转导建立稳定的细胞系,选择并维持在含有1μg/mL嘌呤霉素(Beyotime Biotechnology)的培养基中。

[2801] 抗体和试剂

[2802] 兔抗TRK抗体(92991S)、磷光体-ERK抗体(4370S)和黏着斑蛋白(Vinulin)抗体(18799S)购自Cell Signaling Technology。HRP缀合的抗GAPDH抗体、抗β-肌动蛋白抗体和抗α-微管蛋白为内部生产。培养基和其他细胞培养试剂购自Thermo Fisher。CellTiter-Glo Assay试剂盒购自Promega。

[2803] 免疫印迹分析

[2804] 将培养的细胞用冷PBS洗涤一次,并在补充有蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂(Beyotime Biotechnology)的冷RIPA缓冲液中裂解。然后将溶液在轻轻搅动下在4℃下孵育30分钟,以完全裂解细胞。对于肿瘤组织,将肿瘤切成小块,用机械匀浆器用冷RIPA缓冲液研磨,并在4℃下裂解1小时。将细胞裂解物在4℃下以13,000rpm离心10分钟,并弃去沉淀物。通过BCA测定(Beyotime Biotechnology)确定裂解物中的总蛋白质浓度。将细胞裂解物与Laemmli加样缓冲液混合至1X,并在99℃下加热5分钟。将蛋白质在SDS-PAGE上解析,并通过化学发光进行可视化。用ChemiDoc MP Imaging系统(Bio-Rad)拍摄图像。使用Bio-Rad提供的软件对蛋白质条带进行定量。

[2805] 细胞活力测定

[2806] 在96孔测定板中以每孔5000个细胞的密度接种细胞,并用测试化合物在12点2倍系列稀释或8点3倍稀释后处理。三天后,使用CellTiter-Glo测定试剂盒(Promega)按照制造商的说明确定细胞活力。确定剂量-响应曲线,并按照非线性回归(最小二乘法拟合)方法使用GraphPad Prism软件计算了IC_{50}值。

[2807] 以下表2-4中列出了对细胞活力的抑制活性,以所选二价化合物的IC_{50}值示出。

[2808] 表2.

[2809]

ID	IC_{50} (nM)		ID	IC_{50} (nM)
CPD-001	>1000		CPD-034	300
CPD-002	>1000		CPD-035	300
CPD-003	>1000		CPD-036	300
CPD-004	176		CPD-037	150
CPD-005	>1000		CPD-038	359
CPD-006	500		CPD-039	222
CPD-007	>1000		CPD-040	600
CPD-008	>1000		CPD-041	400
CPD-009	35		CPD-042	>1000
CPD-010	30		CPD-043	>1000
CPD-011	>1000		CPD-044	73

[2810]

CPD-012	>1000		CPD-045	>1000
CPD-013	10.2		CPD-046	700
CPD-014	7.9		CPD-047	94
CPD-015	14.9		CPD-048	>1000
CPD-016	150		CPD-049	73
CPD-017	145		CPD-050	28
CPD-018	258		CPD-051	11
CPD-019	500		CPD-052	60
CPD-020	200		CPD-053	1.5
CPD-021	27.4		CPD-054	13
CPD-022	100		CPD-055	13
CPD-023	14.9		CPD-056	12
CPD-024	10		CPD-057	6.4
CPD-025	16.7		CPD-058	>1000
CPD-026	82.3		CPD-059	6
CPD-027	4.9		CPD-060	6
CPD-028	4.3		CPD-061	>1000
CPD-029	74		CPD-062	29
CPD-030	20.5		CPD-063	>1000
CPD-031	68.5		CPD-064	14.9
CPD-032	5.4		CPD-065	72.6
CPD-033	100			

[2811] 表3.

[2812]

ID	IC_{50} (nM)	ID	IC_{50} (nM)
TR-102	44.4	TR-156	3.3
TR-103	13.5	TR-157	8.3
TR-104	8.1	TR-158	6.4
TR-105	10.1	TR-159	30.4
TR-106	3.8	TR-160	4.8
TR-107	8.4	TR-161	4.7
TR-108	4.0	TR-162	4.1
TR-109	3.6	TR-163	6.3
TR-110	35.9	TR-164	7.8
TR-111	19.7	TR-165	3.5
TR-113	1.3	TR-166	4.4
TR-114	16.9	TR-167	3.3
TR-115	0.9	TR-168	2.9
TR-116	2.0	TR-169	1.6
TR-117	4.3	TR-170	15.1
TR-118	6.3	TR-171	5.2
TR-119	1.6	TR-172	2
TR-120	10.0	TR-173	8.9
TR-121	2.1	TR-174	18.7
TR-122	2.7	TR-175	40.8
TR-123	1.7	TR-176	18
TR-124	2.8	TR-177	1.9
TR-125	2.8	TR-178	67.7
TR-126	12.5	TR-179	23.4

[2813]

TR-127	2.7		TR-180	33.8
TR-128	3.3		TR-181	3.4
TR-129	4.4		TR-182	16
TR-130	0.9		TR-183	129
TR-131	2.7		TR-184	9.3
TR-132	4.4		TR-185	17.1
TR-133	22.8		TR-186	5.8
TR-134	5.6		TR-187	18.6
TR-135	0.9		TR-188	16.8
TR-136	23.6		TR-189	2.5
TR-137	2.5		TR-190	3.6
TR-138	31.1		TR-191	5.4
TR-139	27.1		TR-192	103.0
TR-140	1.6		TR-193	1103.0
TR-141	2.6		TR-194	7.4
TR-142	3.4		TR-195	23.6
TR-143	5.6		TR-196	3.1
TR-144	2.2		TR-197	67.1
TR-145	3.1		TR-198	5.5
TR-146	4.2		TR-199	39.8
TR-147	6.4		TR-200	101
TR-148	23.2		TR-201	>500
TR-149	4.6		TR-202	4.3
TR-150	16.6		TR-203	3.7
TR-151	3.1		TR-204	10.6
TR-152	3.1		恩曲替尼	4.3
TR-153	6.3		GNF-8625	46.7
TR-154	20.8		LOXO-101	25.0
TR-155	2.9			

[2814] 表4.

[2815]

ID	IC_{50} (nM)	ID	IC_{50} (nM)
TR-205	122	TR-226	13.8
TR-206	15.8	TR-227	23.6
TR-207	31.3	TR-228	56.3
TR-208	7	TR-229	50.8
TR-209	>500	TR-230	>500
TR-210	14	TR-231	3
TR-211	2	TR-232	2.6
TR-212	15.8	TR-233	5
TR-213	22.7	TR-234	284
TR-214	2.7	TR-235	3.3
TR-215	>500	TR-236	99
TR-216	3.6	TR-237	138
TR-217	4	TR-238	16
TR-218	15.3	TR-239	46
TR-219	44.9	TR-240	16

[2816]

TR-220	5.5	TR-241	9
TR-221	8.5	TR-242	>500
TR-222	>500	TR-243	>500
TR-223	11.3	TR-244	298
TR-224	9.9	TR-245	>500
TR-225	8.8	TR-246	101

[2817] 如图4A所述确定每种化合物的IC_{50}值,并使用GraphPad Prism 5.0软件进行计算。

[2818] 肿瘤异种移植研究

[2819] 所有动物实验均按照Cullgen机构动物保护和使用委员会(IACUC)批准的方案进行。无胸腺裸鼠(雄性,5周龄)在右胁部位皮下接种500万个KM12细胞。接种后十天,肿瘤大小约为500mm^3。用媒介物或所示剂量的二价化合物腹膜内治疗荷瘤小鼠。每2天测量一次小鼠的肿瘤大小和体重。另外,在给药后,采用免疫印迹分析来评估大小约为500mm^3的异种移植肿瘤中TRKA融合蛋白的水平。在给药后指示的小时数,处死选择的小鼠,切下肿瘤。将小块肿瘤均化,以用于TPM3-TPKA和所示的其他蛋白质的免疫印迹分析。

[2820] 小鼠药代动力学(PK)研究

[2821] 由Sai Life Sciences使用雄性Swiss Albino小鼠进行标准PK研究。评价了单次腹膜内(IP)注射20mg/kg的化合物TR-123。在6个时间点(给药后30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时和12小时)中的每一个时报告的TR-123血浆浓度是来自3只测试动物的平均值。误差条代表±SD。

[2822] 单碘乙酸盐(MIA)诱发的疼痛模型

[2823] 在这些实验中使用成年雄性Sprague Dawley大鼠或豚鼠。在MIA注射前,使用失能测试仪(Yuyan Instruments,中国上海)确定后肢体重分配的基线。体重分配用以下公式表示:

[2824] 右爪上的重量(g)÷(左+右)爪上的重量×100

[2825] 第二天,将2mg MIA在50μl PBS中的溶液注射到实验大鼠的右膝中。对于豚鼠,使用3mg MIA。注射MIA后一周,测量后肢体重分配以验证症状。治疗前,将动物随机分为2组或3组(n=7),每组用媒介物、100mg/kg布洛芬(肌肉内)或20mg/kg TR-181(腹膜内)治疗。随后根据两个后肢之间体重分配的变化来确定对化合物的反应。

[2826] Aguilar,A.,Lu,J.,Liu,L.,Du,D.,Bernard,D.,McEachern,D.,Przybranowski,S.,Li,X.,Luo,R.,Wen,B.等人(2017).Discovery of 4-((3'R,4'S,5'R)-6"-Chloro-4'-(3-chloro-2-fluorophenyl)-1'-ethyl-2"-oxodispiro[cyclohexane-1,2'-pyrrolidine-3',3"-indoline]-5'-carboxamido)bicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylic Acid(AA-115/APG-115):A Potent and Orally Active Murine Double Minute 2(MDM2) Inhibitor in Clinical Development.J Med Chem 60,2819-2839.

[2827] Amatu,A.,Sartore-Bianchi,A.,and Siena,S.(2016).NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types.ESMO Open 1,e000023.

[2828] Bailey,J.J.,Schirrmacher,R.,Farrell,K.,and Bernard-Gauthier,V.(2017a).Tropomyosin receptor kinase inhibitors:an updated patent review for 2010-2016-Part I.Expert Opin Ther Pat 27,733-751.

[2829] Bailey,J.J.,Schirrmacher,R.,Farrell,K.,and Bernard-Gauthier,V.(2017b).Tropomyosin receptor kinase inhibitors:an updated patent review for 2010-2016-Part II.Expert Opin Ther Pat 27,831-849.

[2830] Blake,J.,Kolakowski,G.R.,Tuch,B.,Ebata,K.,Brandhuber,B.,Winski,S.,Bouhana,K.,Nanda,N.,Wu,W.I.,Parker,A.等人(2016).The development of LOXO-195,a second generation TRK kinase inhibitor that overcomes acquired resistance to 1st generation inhibitors observed in patients with TRK-fusion cancers.Eur J Cancer 69,S144-S145.

[2831] Bondeson,D.P.,Mares,A.,Smith,I.E.,Ko,E.,Campos,S.,Miah,A.H.,Mulholland,K.E.,Routly,N.,Buckley,D.L.,Gustafson,J.L.等人(2015).Catalytic in vivo protein knockdown by small-molecule PROTACs.Nat Chem Biol 11,611-617.

[2832] Brasca,M.G.,Amboldi,N.,Ballinari,D.,Cameron,A.,Casale,E.,Cervi,G.,Colombo,M.,Colotta,F.,Croci,V.,D'Alessio,R.等人(2009).Identification of N,1,4,4-tetramethyl-8-{[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino}-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-h]quinazoline-3-carboxamide(PHA-848125),a potent,orally available cyclin dependent kinase inhibitor.J Med Chem 52,5152-5163.

[2833] Buckley,D.L.,and Crews,C.M.(2014).Small-molecule control of intracellular protein levels through modulation of the ubiquitin proteasome system.Angew Chem Int Ed Engl 53,2312-2330.

[2834] Buckley,D.L.,Gustafson,J.L.,Van Molle,I.,Roth,A.G.,Tae,H.S.,Gareiss,P.C.,Jorgensen,W.L.,Ciulli,A.,and Crews,C.M.(2012a).Small-molecule inhibitors of the interaction between the E3 ligase VHL and HIF1alpha.Angew Chem Int Ed Engl 51,11463-11467.

[2835] Buckley,D.L.,Raina,K.,Darricarrere,N.,Hines,J.,Gustafson,J.L.,Smith,I.E.,Miah,A.H.,Harling,J.D.,and Crews,C.M.(2015).

[2836] HaloPROTACS:Use of Small Molecule PROTACs to Induce Degradation of HaloTag Fusion Proteins.ACS Chem Biol 10,1831-1837.

[2837] Buckley,D.L.,Van Molle,I.,Gareiss,P.C.,Tae,H.S.,Michel,J.,Noblin,D.J.,Jorgensen,W.L.,Ciulli,A.,and Crews,C.M.(2012b).Targeting the von Hippel-Lindau E3 ubiquitin ligase using small molecules to disrupt the VHL/HIF-1alpha interaction.J Am Chem Soc 134,4465-4468.

[2838] Chamberlain,P.P.,Lopez-Girona,A.,Miller,K.,Carmel,G.,Pagarigan,B.,Chie-Leon,B.,Rychak,E.,Corral,L.G.,Ren,Y.J.,Wang,M.等人(2014).Structure of the human Cereblon-DDB1-lenalidomide complex reveals basis for responsiveness to thalidomide analogs.Nat Struct Mol Biol 21,803-809.

[2839] Choi,H.S.,Rucker,P.V.,Wang,Z.,Fan,Y.,Albaugh,P.,Chopiuk,G.,Gessier,F.,Sun,F.,Adrian,F.,Liu,G.等人(2015).(R)-2-Phenylpyrrolidine Substituted Imidazopyridazines:A New Class of Potent and Selective Pan-TRK Inhibitors.ACS Med Chem Lett 6,562-567.

[2840] Chong,C.R.,Bahcall,M.,Capelletti,M.,Kosaka,T.,Ercan,D.,Sim,T.,Sholl,L.M.,Nishino,M.,Johnson,B.E.,Gray,N.S.等人(2017).

[2841] Identification of Existing Drugs That Effectively Target NTRK1 and ROS1 Rearrangements in Lung Cancer.Clin Cancer Res 23,204-213.

[2842] Cranston,A.,Stocken,D.D.,Stamp,E.,Roblin,D.,Hamlin,J.,Langtry,J.,Plummer,R.,Ashworth,A.,Burn,J.,and Rajan,N.(2017).Tropomyosin Receptor Antagonismin Cylindromatosis(TRAC),an early phase trial of a topical tropomyosin kinase inhibitor as a treatment for inherited CYLD defective skin tumours:study protocol for a randomised controlled trial.Trials 18,111.

[2843] Cui,J.J.,Zhai,D.,Deng,W.,Rogers,E.,Huang,Z.,Whitten,J.,and Li,Y.(2016).TPX-0005,a novel ALK/ROS1/TRK inhibitor,effectively inhibited a broad spectrum of mutations including solvent front ALK G1202R,ROS1 G2032R and TRKA G595R mutants.Eur J Cancer 69,S32.

[2844] Davies,T.G.,Wixted,W.E.,Coyle,J.E.,Griffiths-Jones,C.,Hearn,K.,McMenamin,R.,Norton,D.,Rich,S.J.,Richardson,C.,Saxty,G.等人(2016).Monoacidic Inhibitors of the Kelch-like ECH-Associated Protein 1:Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2(KEAP1:NRF2)Protein-Protein Interaction with High Cell Potency Identified by Fragment-Based Discovery.J Med Chem 59,3991-4006.

[2845] Denk,F.,Bennett,D.L.,and McMahon,S.B.(2017).Nerve Growth Factor and Pain Mechanisms.Annual review of neuroscience 40,307-325.

[2846] Drilon,A.,Laetsch,T.W.,Kummar,S.,DuBois,S.G.,Lassen,U.N.,Demetri,G.D.,Nathenson,M.,Doebele,R.C.,Farago,A.F.,Pappo,A.S.等人(2018).Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children.N Engl J

Med 378,731-739.

[2847] Drilon,A.,Siena,S.,Ou,S.I.,Patel,M.,Ahn,M.J.,Lee,J.,Bauer,T.M.,Farago,A.F.,Wheler,J.J.,Liu,S.V.等人(2017).Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK,ROS1,and ALK Inhibitor Entrectinib:Combined Results from Two Phase I Trials(ALKA-372-001 and STARTRK-1).Cancer discovery 7,400-409.

[2848] E.Wakeling,A.(1995).Use of pure antioestrogens to elucidate the mode of action of oestrogens.Biochem Pharmacol 49,1545-1549.

[2849] Fischer,E.S.,Bohm,K.,Lydeard,J.R.,Yang,H.,Stadler,M.B.,Cavadini,S.,Nagel,J.,Serluca,F.,Acker,V.,Lingaraju,G.M.等人(2014).Structure of the DDB1-CRBN E3 ubiquitin ligase in complex with thalidomide.Nature 512,49-53.

[2850] Fujiwara,Y.,Takeda,M.,Yamamoto,N.,Nakagawa,K.,Nosaki,K.,Toyozawa,R.,Abe,C.,Shiga,R.,Nakamaru,K.,and Seto,T.(2018).Safety and pharmacokinetics of DS-6051b in Japanese patients with non-small cell lung cancer harboring ROS1 fusions:a phase I study.Oncotarget 9,23729-23737.

[2851] Fuse,M.J.,Okada,K.,Oh-Hara,T.,Ogura,H.,Fujita,N.,and Katayama,R.(2017).Mechanisms of Resistance to NTRK Inhibitors and Therapeutic Strategies in NTRK1-Rearranged Cancers.Mol Cancer Ther 16,2130-2143.

[2852] Galdeano,C.,Gadd,M.S.,Soares,P.,Scaffidi,S.,Van Molle,I.,Birced,I.,Hewitt,S.,Dias,D.M.,and Ciulli,A.(2014).Structure-guided design and optimization of small molecules targeting the protein-protein interaction between the von Hippel-Lindau(VHL)E3 ubiquitin ligase and the hypoxia inducible factor(HIF)alpha subunit with in vitro nanomolar affinities.J Med Chem 57,8657-8663.

[2853] Hiroyuki Suda,Tomohisa Takita,Takaaki Aoyagi,and Umezawa,H.(1976).The structure of bestatin.

[2854] The Journal of Antibiotic 20,100-101.

[2855] Ito,T.,Ando,H.,Suzuki,T.,Ogura,T.,Hotta,K.,Imamura,Y.,Yamaguchi,Y.,and Handa,H.(2010).Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity.Science 327,1345-1350.

[2856] Khotskaya,Y.B.,Holla,V.R.,Farago,A.F.,Mills Shaw,K.R.,Meric-Bernstam,F.,and Hong,D.S.(2017).Targeting TRK family proteins in cancer.Pharmacol Ther 173,58-66.

[2857] Lai,A.C.,Toure,M.,Hellerschmied,D.,Salami,J.,Jaime-Figueroa,S.,Ko,E.,Hines,J.,and Crews,C.M.(2016).Modular PROTAC Design for the Degradation of Oncogenic BCR-ABL.Angew Chem Int Ed Engl 55,807-810.

[2858] Li,Z.,Zhang,Y.,Tong,Y.,Tong,J.,and Thiele,C.J.(2015).Trk inhibitor attenuates the BDNF/TrkB-induced protection of neuroblastoma cells from etoposide in vitro and in vivo.Cancer Biol Ther 16,477-483.

[2859] Lu,J.,Qian,Y.,Altieri,M.,Dong,H.,Wang,J.,Raina,K.,Hines,J.,Winkler,J.D.,Crew,A.P.,Coleman,K.等人(2015).Hijacking the E3Ubiquitin Ligase Cereblon to Efficiently Target BRD4.Chemistry&biology22,755-763.

[2860] Maniaci,C.,Hughes,S.J.,Testa,A.,Chen,W.,Lamont,D.J.,Rocha,S.,Alessi,D.R.,Romeo,R.,and Ciulli,A.(2017).Homo-PROTACs:bivalent small-moleculedimerizers of the VHL E3 ubiquitin ligase to induce self-degradation.Nat Commun 8,830.

[2861] Menichincheri,M.,Ardini,E.,Magnaghi,P.,Avanzi,N.,Banfi,P.,Bossi,R.,Buffa,L.,Canevari,G.,Ceriani,L.,Colombo,M.等人(2016).Discovery of Entrectinib:A New 3-Aminoindazole As a Potent Anaplastic Lymphoma Kinase(ALK),c-ros Oncogene 1Kinase(ROS1),and Pan-Tropomyosin Receptor Kinases(Pan-TRKs)inhibitor.J Med Chem 59,3392-3408.

[2862] Miller,R.E.,Block,J.A.,and Malfait,A.M.(2017).Nerve growth factor blockade for the management of osteoarthritis pain:what can we learn fromclinical trials and preclinical models?Current opinion in rheumatology 29,110-118.

[2863] Ohoka,N.,Okuhira,K.,Ito,M.,Nagai,K.,Shibata,N.,Hattori,T.,Ujikawa,O.,Shimokawa,K.,Sano,O.,Koyama,R.等人(2017).In Vivo Knockdown of Pathogenic Proteins via Specific and Nongenetic Inhibitor of Apoptosis Protein(IAP)-dependent Protein Erasers(SNIPERs).J Biol Chem292,4556-4570.

[2864] Okuhira,K.,Ohoka,N.,Sai,K.,Nishimaki-Mogami,T.,Itoh,Y.,Ishikawa,M.,Hashimoto,Y.,and Naito,M.(2011).Specific degradation of CRABP-II via cIAP1-mediated ubiquitylation induced by hybrid molecules that crosslink cIAP1 and the target protein.FEBS Lett 585,1147-1152.

[2865] Patwardhan,P.P.,Ivy,K.S.,Musi,E.,de Stanchina,E.,and Schwartz,G.K.(2016).Significant blockade of multiple receptor tyrosine kinases by MGCD516(Sitravatinib),a novel small molecule inhibitor,shows potent anti-tumor activity in preclinical models of sarcoma.Oncotarget 7,4093-4109.

[2866] Ricciuti,B.,Brambilla,M.,Metro,G.,Baglivo,S.,Matocci,R.,Pirro,M.,and Chiari,R.(2017).Targeting NTRK fusion in non-small cell lung cancer:rationale and clinical evidence.Med Oncol 34,105.

[2867] Schnitzer,T.J.,and Marks,J.A.(2015).A systematic review of the efficacy and general safety of antibodies to NGF in the treatment of OA of the hip or knee.Osteoarthritis and cartilage 23Suppl 1,S8-17.

[2868] Shibata,N.,Miyamoto,N.,Nagai,K.,Shimokawa,K.,Sameshima,T.,Ohoka,N.,Hattori,T.,Imaeda,Y.,Nara,H.,Cho,N.等人(2017).

[2869] Development of protein degradation inducers of oncogenic BCR-ABL protein by conjugation of ABL kinase inhibitors and IAP ligands.Cancer Sci108,1657-1666.

[2870] Skerratt,S.E.,Andrews,M.,Bagal,S.K.,Bilsland,J.,Brown,D.,Bungay,P.J.,Cole,S.,Gibson,K.R.,Jones,R.,Morao,I.等人(2016).The Discovery of a Potent,Selective,and Peripherally Restricted Pan-Trk Inhibitor(PF-06273340)for the Treatment of Pain.J Med Chem 59,10084-10099.

[2871] Smith,B.D.,Kaufman,M.D.,Leary,C.B.,Turner,B.A.,Wise,S.C.,Ahn,Y.M.,Booth,R.J.,Caldwell,T.M.,Ensinger,C.L.,Hood,M.M.等人(2015).Altiratinib Inhibits Tumor Growth,Invasion,Angiogenesis,and Microenvironment-Mediated Drug Resistance via Balanced Inhibition of MET,TIE2,and VEGFR2.Mol Cancer Ther 14,2023-2034.

[2872] Subbiah,V.,Khawaja,M.R.,Hong,D.S.,Amini,B.,Yungfang,J.,Liu,H.,Johnson,A.,Schrock,A.B.,Ali,S.M.,Sun,J.X.等人(2017).First-in-human trial of multikinase VEGF inhibitor regorafenib and anti-EGFR antibody cetuximab in advanced cancer patients.JCI Insight 2.

[2873] Sun,D.,Li,Z.,Rew,Y.,Gribble,M.,Bartberger,M.D.,Beck,H.P.,Canon,J.,Chen,A.,Chen,X.,Chow,D.等人(2014).Discovery of AMG 232,a potent,selective,and orally bioavailable MDM2-p53 inhibitor in clinical development.J Med Chem 57,1454-1472.

[2874] Tatematsu,T.,Sasaki,H.,Shimizu,S.,Okuda,K.,Shitara,M.,Hikosaka,Y.,Moriyama,S.,Yano,M.,Brown,J.,and Fujii,Y.(2014).Investigation of neurotrophic tyrosine kinase receptor 1fusions and neurotrophic tyrosine kinase receptor family expression in non-small-cell lung cancer and sensitivity to AZD7451 in vitro.Mol Clin Oncol 2,725-730.

[2875] Varfolomeev,E.,Blankenship,J.W.,Wayson,S.M.,Fedorova,A.V.,Kayagaki,N.,Garg,P.,Zobel,K.,Dynek,J.N.,Elliott,L.O.,Wallweber,H.J.等人(2007).IAP antagonists induce autoubiquitination of c-IAPs,NF-kappaB activation,and TNFalpha-dependent apoptosis.Cell 131,669-681.

[2876] Vassilev,L.T.,Vu,B.T.,Graves,B.,Carvajal,D.,Podlaski,F.,Filipovic,Z.,Kong,N.,Kammlott,U.,Lukacs,C.,Klein,C.等人(2004).In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2.Science 303,844-848.

[2877] Vu,B.,Wovkulich,P.,Pizzolato,G.,Lovey,A.,Ding,Q.,Jiang,N.,Liu,J.J.,Zhao,C.,Glenn,K.,Wen,Y.等人(2013).Discovery of RG7112:ASmall-Molecule MDM2 Inhibitor in Clinical Development.ACS Med Chem Lett 4,466-469.

[2878] Weisberg,E.,Ray,A.,Barrett,R.,Nelson,E.,Christie,A.L.,Porter,D.,Straub,C.,Zawel,L.,Daley,J.F.,Lazo-Kallanian,S.等人(2010).Smac mimetics:implications for enhancement of targeted therapies in leukemia.Leukemia 24,2100-2109.

[2879] Winter,G.E.,Buckley,D.L.,Paulk,J.,Roberts,J.M.,Souza,A.,Dhe-Paganon,S.,and Bradner,J.E.(2015).Phthalimide conjugation as a strategy for in vivo target protein degradation.Science 348,1376-1381.

[2880] Xie,T.,Lim,S.M.,Westover,K.D.,Dodge,M.E.,Ercan,D.,Ficarro,S.B.,Udayakumar,D.,Gurbani,D.,Tae,H.S.,Riddle,S.M.等人(2014).Pharmacological targeting of the pseudokinase Her3.Nat Chem Biol 10,1006-1012.

[2881] Zengerle,M.,Chan,K.H.,and Ciulli,A.(2015).Selective Small Molecule Induced Degradation of the BET Bromodomain Protein BRD4.ACS Chem Biol 10,1770-1777.

[2882] 其他实施方案

[2883] 应当理解,本发明已经结合具体实施方式进行了描述,但是前述描述只是说明性的,并非限制本发明的范围,本发明的范围通过所附权利要求的范围来定义。其他方面、优势和修改均在所附权利要求的范围内。

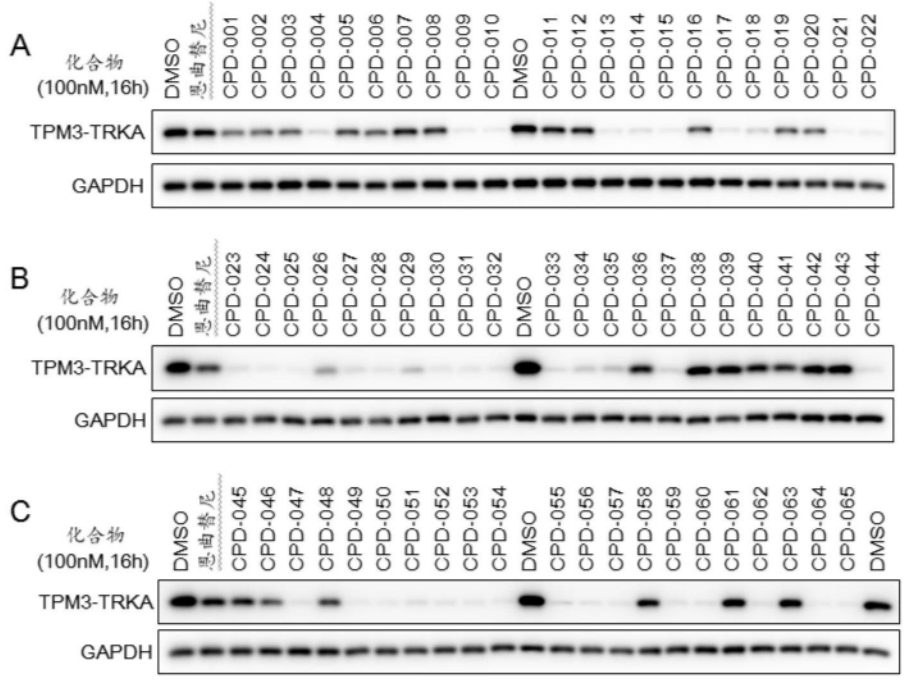

A
化合物
(100nM,16h)
DMSO
恩曲替尼
CPD-001
CPD-002
CPD-003
CPD-004
CPD-005
CPD-006
CPD-007
CPD-008
CPD-009
CPD-010
DMSO
CPD-011
CPD-012
CPD-013
CPD-014
CPD-015
CPD-016
CPD-017
CPD-018
CPD-019
CPD-020
CPD-021
CPD-022
TPM3-TRKA
GAPDH
B
化合物
(100nM,16h)
DMSO
恩曲替尼
CPD-023
CPD-024
CPD-025
CPD-026
CPD-027
CPD-028
CPD-029
CPD-030
CPD-031
CPD-032
DMSO
CPD-033
CPD-034
CPD-035
CPD-036
CPD-037
CPD-038
CPD-039
CPD-040
CPD-041
CPD-042
CPD-043
CPD-044
TPM3-TRKA
GAPDH
C
化合物
(100nM,16h)
DMSO
恩曲替尼
CPD-045
CPD-046
CPD-047
CPD-048
CPD-049
CPD-050
CPD-051
CPD-052
CPD-053
CPD-054
DMSO
CPD-055
CPD-056
CPD-057
CPD-058
CPD-059
CPD-060
CPD-061
CPD-062
CPD-063
CPD-064
CPD-065
DMSO
TPM3-TRKA
GAPDH

图1

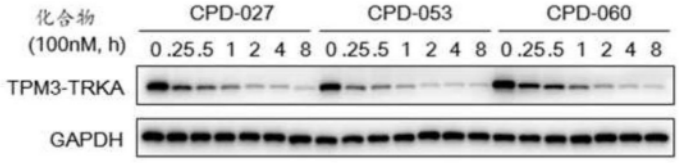

化合物
(100nM, h)
CPD-027
CPD-053
CPD-060
0 .25 .5 1 2 4 8 0 .25 .5 1 2 4 8 0 .25 .5 1 2 4 8
TPM3-TRKA
GAPDH

图2

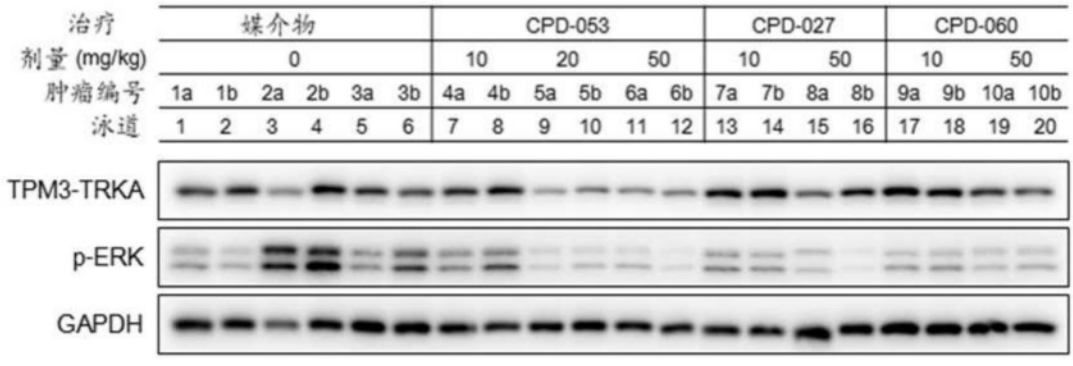

治疗
媒介物
CPD-053
CPD-027
CPD-060
剂量 (mg/kg)
0
10
20
50
10
50
10
50
肿瘤编号
1a 1b 2a 2b 3a 3b 4a 4b 5a 5b 6a 6b 7a 7b 8a 8b 9a 9b 10a 10b
泳道
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
TPM3-TRKA
p-ERK
GAPDH

图3

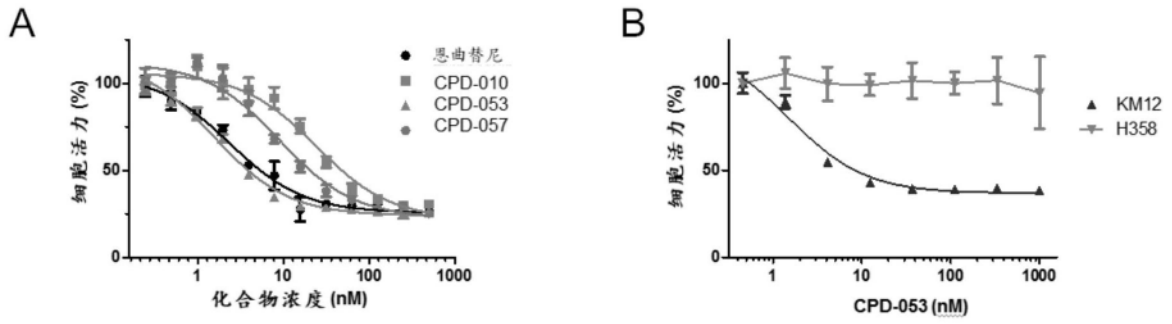

A
细胞活力 (%)
100
50
0
1
10
100
1000
化合物浓度 (nM)
恩曲替尼
CPD-010
CPD-053
CPD-057
B
细胞活力 (%)
100
50
0
1
10
100
1000
CPD-053 (nM)
KM12
H358

图4

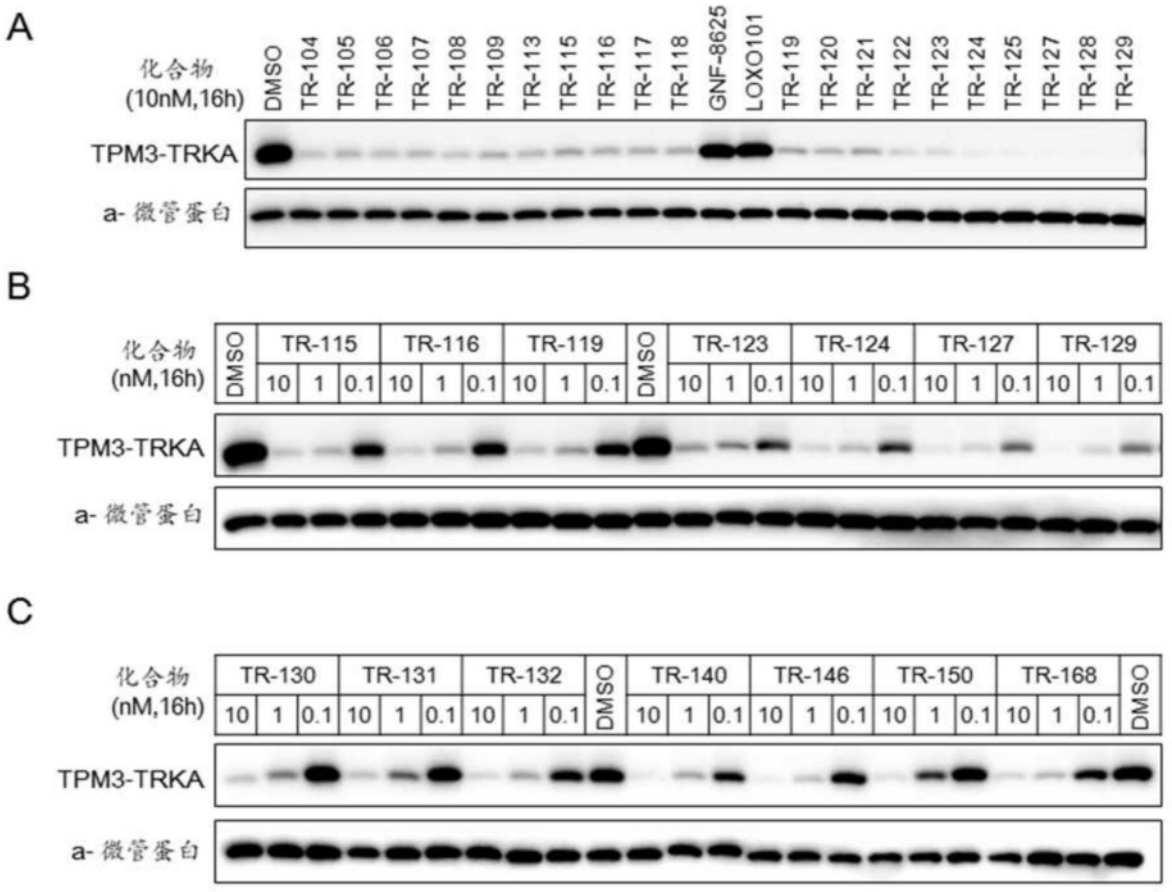

A
化合物
(10nM,16h)
DMSO
TR-104
TR-105
TR-106
TR-107
TR-108
TR-109
TR-113
TR-115
TR-116
TR-117
TR-118
GNF-8625
LOXO101
TR-119
TR-120
TR-121
TR-122
TR-123
TR-124
TR-125
TR-127
TR-128
TR-129
TPM3-TRKA
a-微管蛋白
B
化合物
(nM,16h)
DMSO
TR-115
TR-116
TR-119
DMSO
TR-123
TR-124
TR-127
TR-129
10 1 0.1
TPM3-TRKA
a-微管蛋白
C
化合物
(nM,16h)
TR-130
TR-131
TR-132
DMSO
TR-140
TR-146
TR-150
TR-168
DMSO
10 1 0.1
TPM3-TRKA
a-微管蛋白

图5

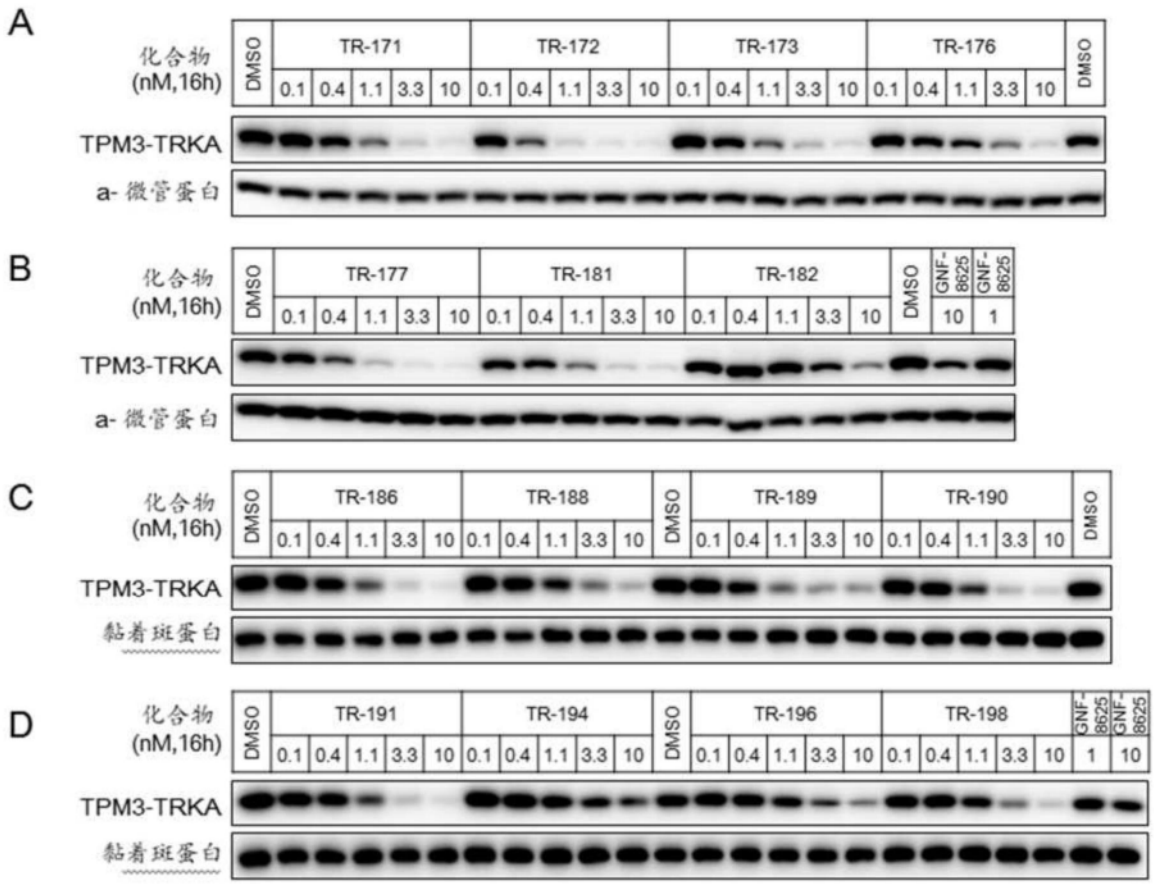

A
化合物
(nM,16h)
DMSO
TR-171
TR-172
TR-173
TR-176
0.1 0.4 1.1 3.3 10
TPM3-TRKA
a-微管蛋白
B
TR-177
TR-181
TR-182
GNF-8625
10
1
C
TR-186
TR-188
TR-189
TR-190
黏着斑蛋白
D
TR-191
TR-194
TR-196
TR-198

图6

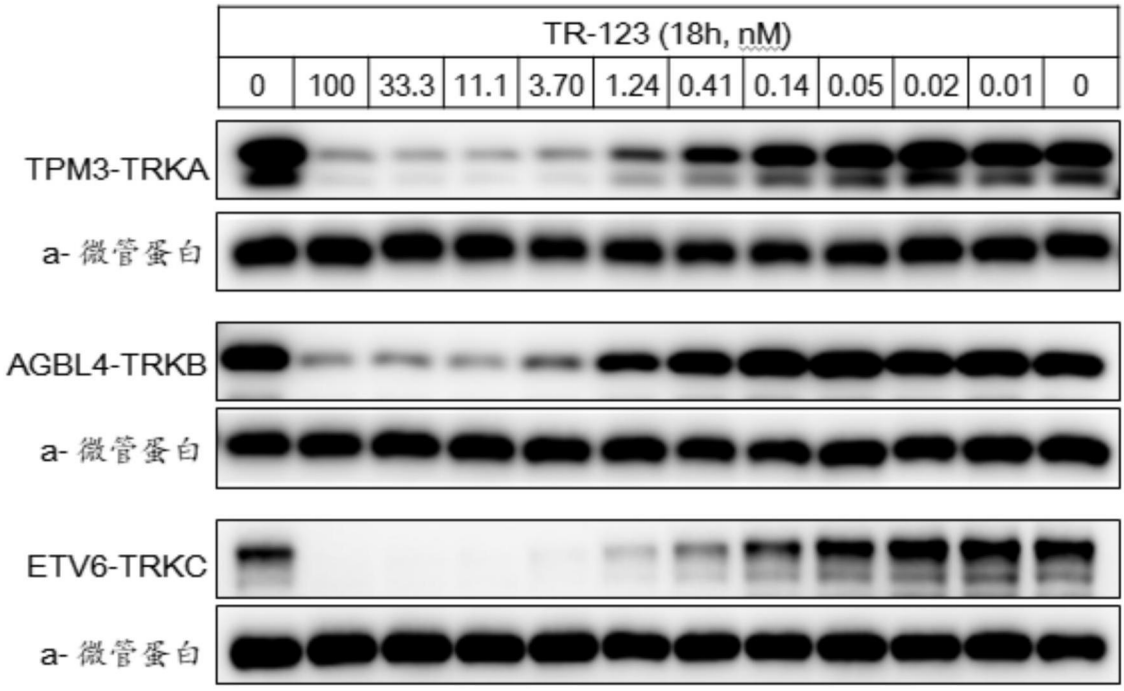

TR-123 (18h, nM)
0 100 33.3 11.1 3.70 1.24 0.41 0.14 0.05 0.02 0.01 0
TPM3-TRKA
a-微管蛋白
AGBL4-TRKB
ETV6-TRKC

图7

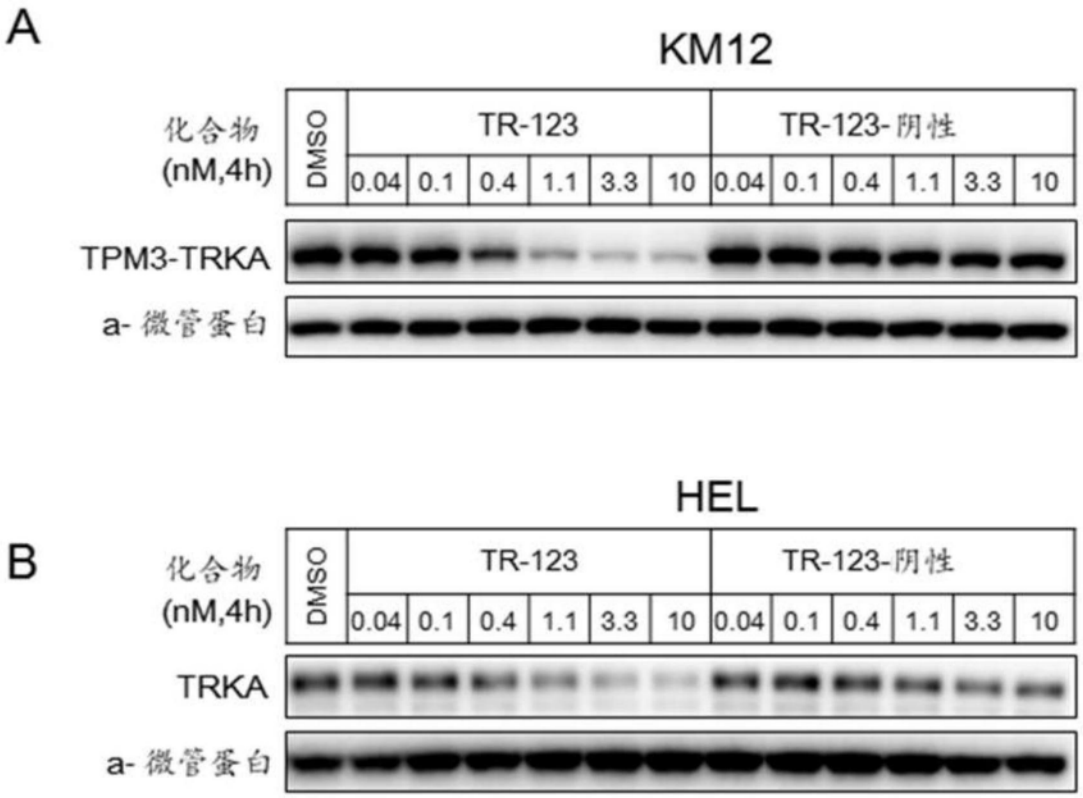

A
KM12
化合物
(nM,4h)
DMSO
TR-123
TR-123-阴性
0.04
0.1
0.4
1.1
3.3
10
TPM3-TRKA
a-微管蛋白
B
HEL
化合物
(nM,4h)
DMSO
TR-123
TR-123-阴性
0.04
0.1
0.4
1.1
3.3
10
TRKA
a-微管蛋白

图8

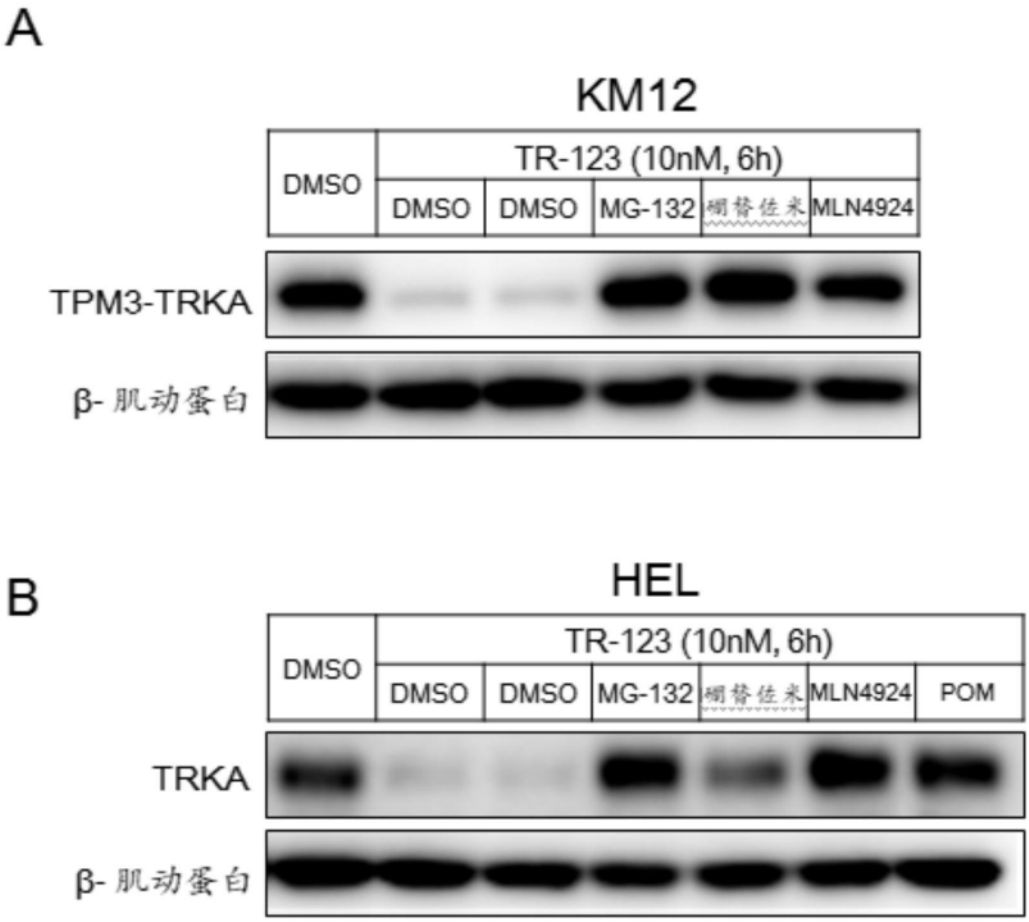

A
KM12
DMSO
TR-123 (10nM, 6h)
DMSO
DMSO
MG-132
硼替佐米
MLN4924
TPM3-TRKA
β-肌动蛋白
B
HEL
DMSO
TR-123 (10nM, 6h)
DMSO
DMSO
MG-132
硼替佐米
MLN4924
POM
TRKA
β-肌动蛋白

图9

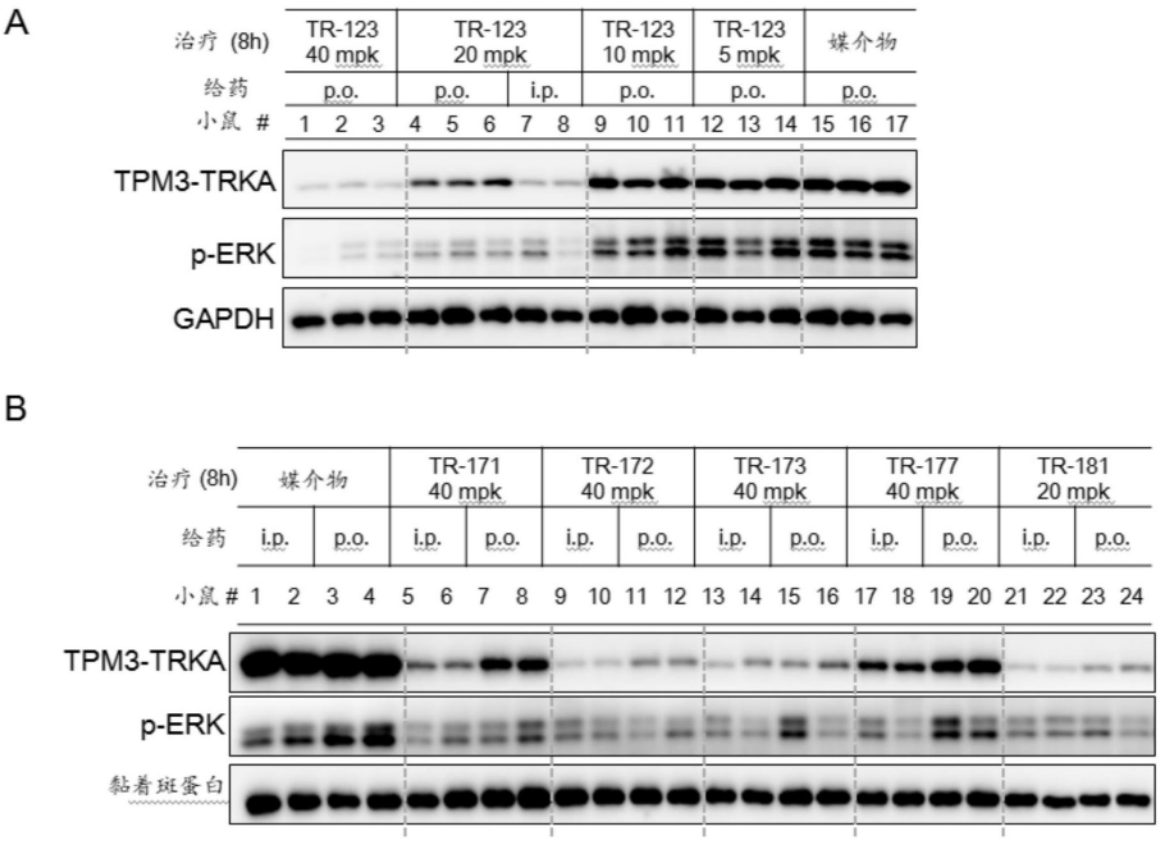

A
治疗 (8h)
TR-123 40 mpk
TR-123 20 mpk
TR-123 10 mpk
TR-123 5 mpk
媒介物
给药
p.o.
i.p.
小鼠 #
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17
TPM3-TRKA
p-ERK
GAPDH
B
治疗 (8h)
媒介物
TR-171 40 mpk
TR-172 40 mpk
TR-173 40 mpk
TR-177 40 mpk
TR-181 20 mpk
给药
i.p.
p.o.
小鼠 #
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24
TPM3-TRKA
p-ERK
黏着斑蛋白

图10

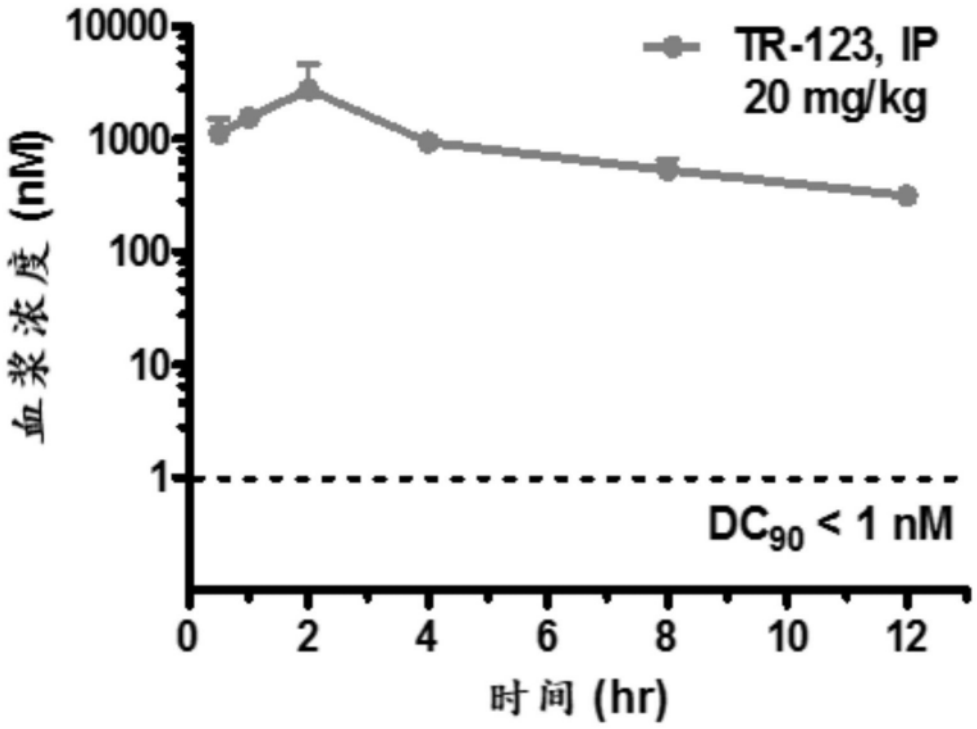

TR-123, IP
20 mg/kg
血浆浓度 (nM)
10000
1000
100
10
1
DC90 < 1 nM
0
2
4
6
8
10
12
时间 (hr)

图11

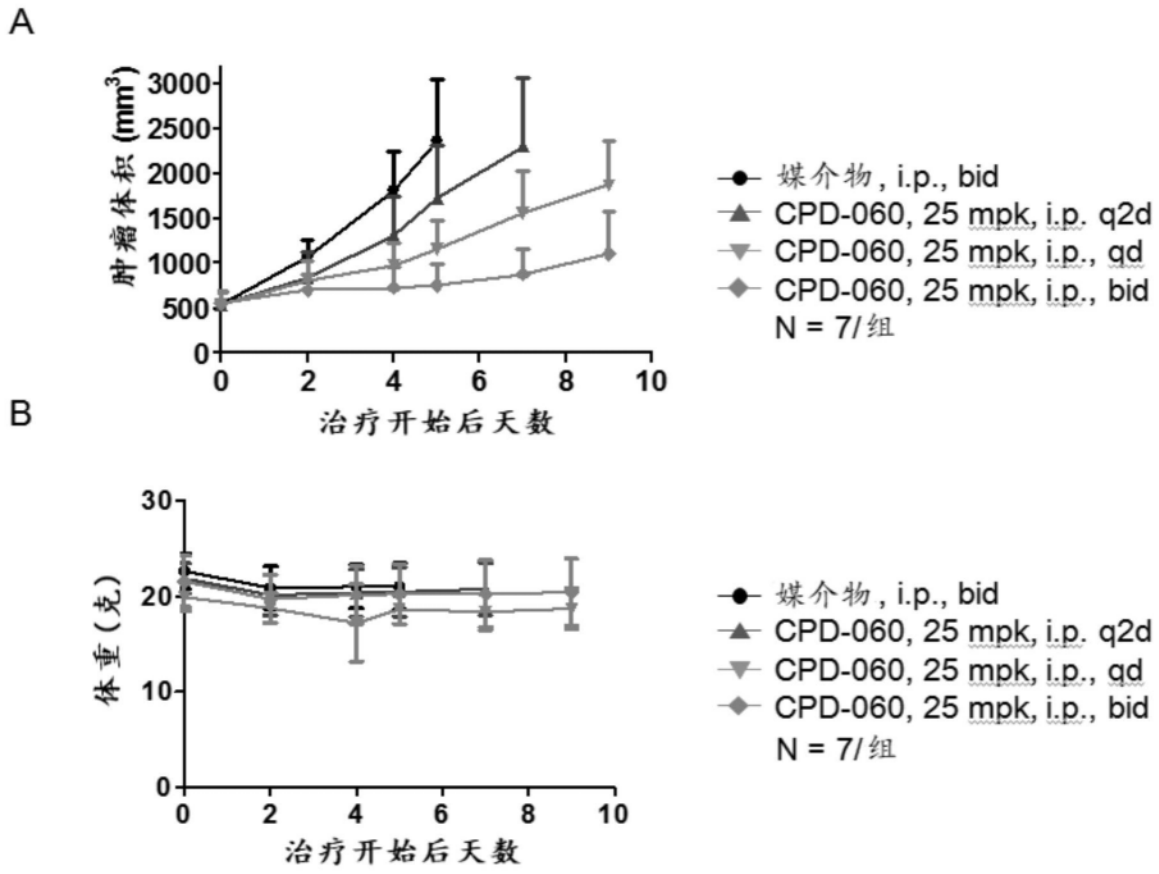

A
肿瘤体积 (mm3)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
2
4
6
8
10
治疗开始后天数
媒介物, i.p., bid
CPD-060, 25 mpk, i.p. q2d
CPD-060, 25 mpk, i.p., qd
CPD-060, 25 mpk, i.p., bid
N = 7/组
B
体重(克)
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
治疗开始后天数
媒介物, i.p., bid
CPD-060, 25 mpk, i.p. q2d
CPD-060, 25 mpk, i.p., qd
CPD-060, 25 mpk, i.p., bid
N = 7/组

图12

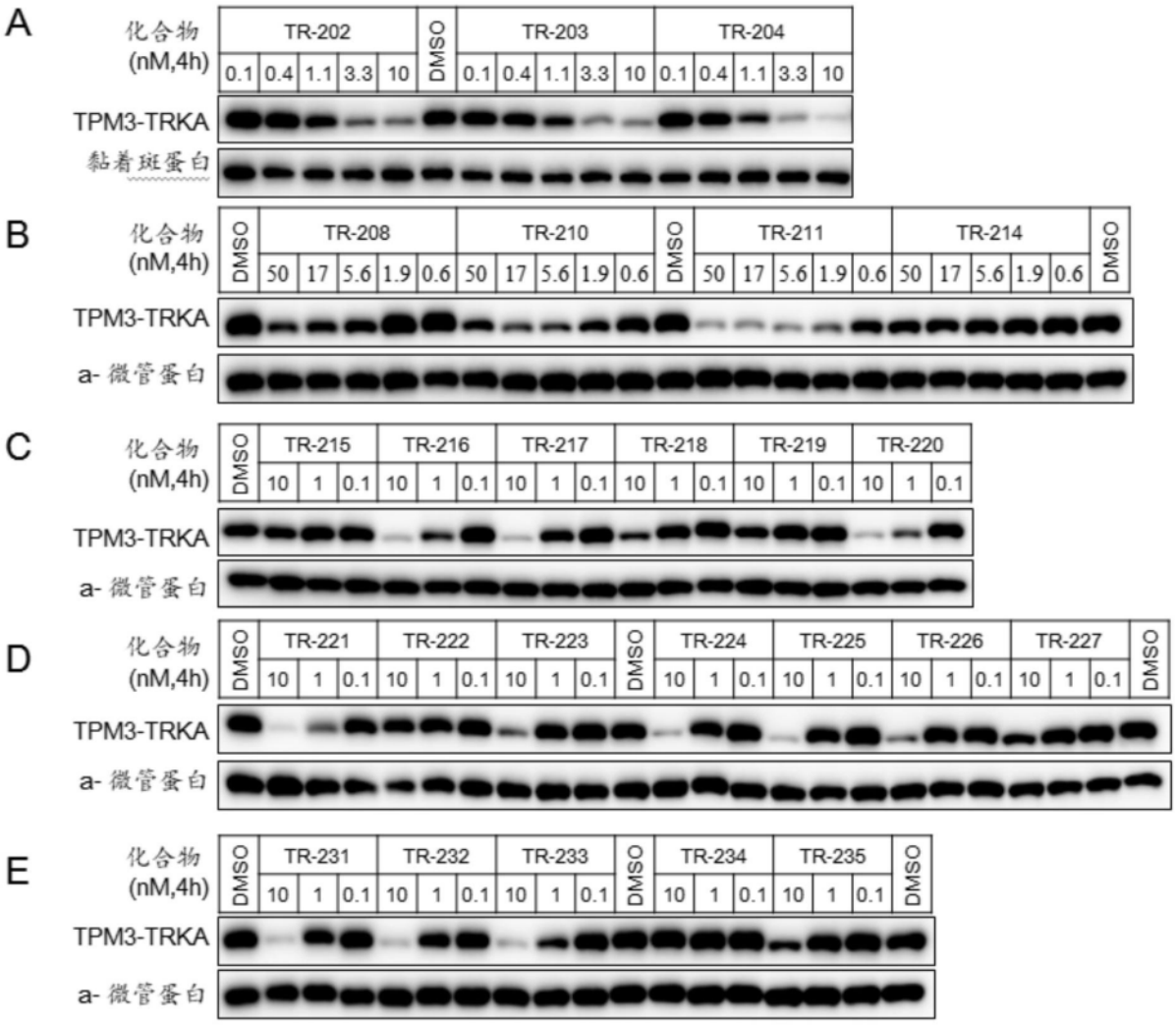

A
化合物
(nM,4h)
TR-202
0.1 0.4 1.1 3.3 10
DMSO
TR-203
0.1 0.4 1.1 3.3 10
TR-204
0.1 0.4 1.1 3.3 10
TPM3-TRKA
黏着斑蛋白
B
化合物
(nM,4h)
DMSO
TR-208
50 17 5.6 1.9 0.6
TR-210
50 17 5.6 1.9 0.6
DMSO
TR-211
50 17 5.6 1.9 0.6
TR-214
50 17 5.6 1.9 0.6
DMSO
TPM3-TRKA
a-微管蛋白
C
化合物
(nM,4h)
DMSO
TR-215
10 1 0.1
TR-216
10 1 0.1
TR-217
10 1 0.1
TR-218
10 1 0.1
TR-219
10 1 0.1
TR-220
10 1 0.1
TPM3-TRKA
a-微管蛋白
D
化合物
(nM,4h)
DMSO
TR-221
10 1 0.1
TR-222
10 1 0.1
TR-223
10 1 0.1
DMSO
TR-224
10 1 0.1
TR-225
10 1 0.1
TR-226
10 1 0.1
TR-227
10 1 0.1
DMSO
TPM3-TRKA
a-微管蛋白
E
化合物
(nM,4h)
DMSO
TR-231
10 1 0.1
TR-232
10 1 0.1
TR-233
10 1 0.1
DMSO
TR-234
10 1 0.1
TR-235
10 1 0.1
DMSO
TPM3-TRKA
a-微管蛋白

图13

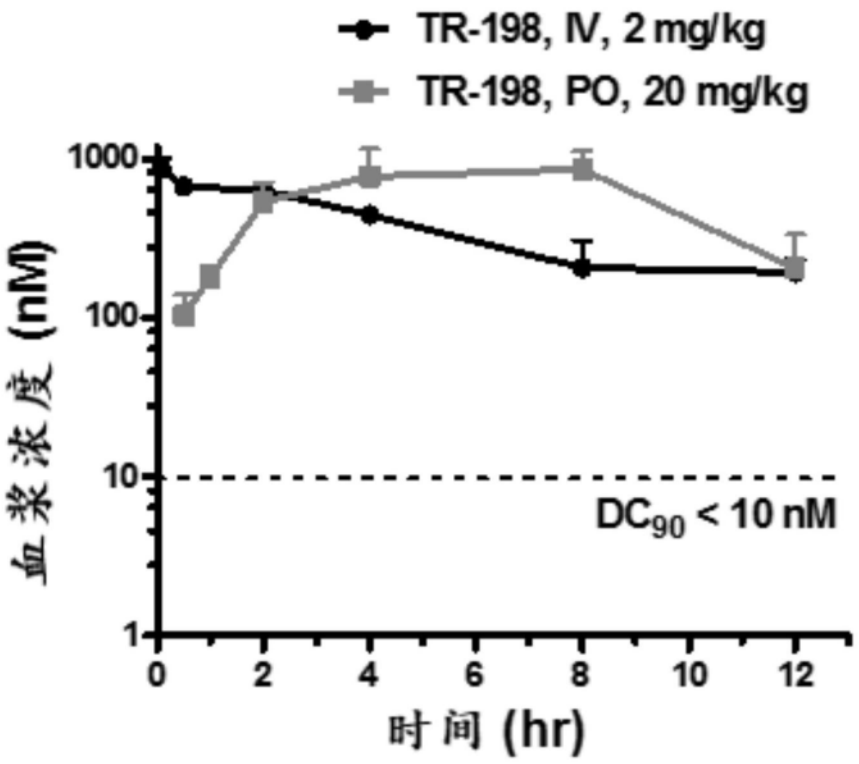

TR-198, IV, 2 mg/kg
TR-198, PO, 20 mg/kg
血浆浓度 (nM)
1000
100
10
1
DC90 < 10 nM
0
2
4
6
8
10
12
时间 (hr)

图14

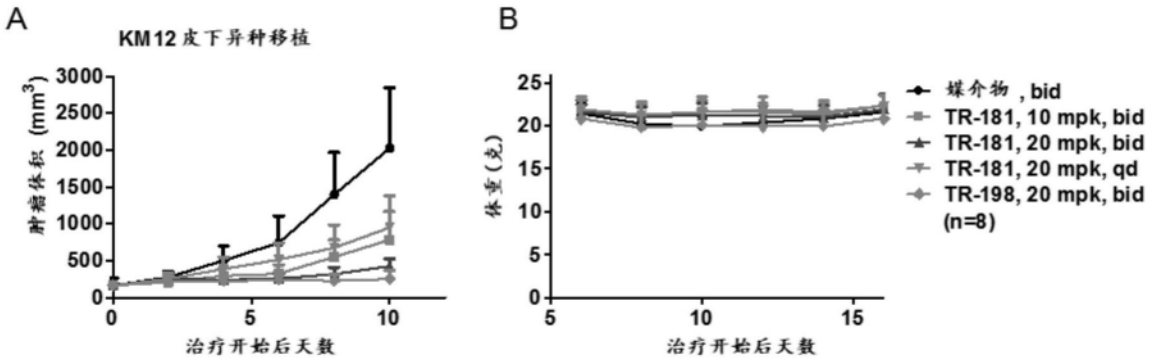

A
KM12 皮下异种移植
肿瘤体积 (mm3)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
治疗开始后天数
B
体重 (克)
25
20
15
10
5
0
5
10
15
治疗开始后天数
媒介物 , bid
TR-181, 10 mpk, bid
TR-181, 20 mpk, bid
TR-181, 20 mpk, qd
TR-198, 20 mpk, bid
(n=8)

图15

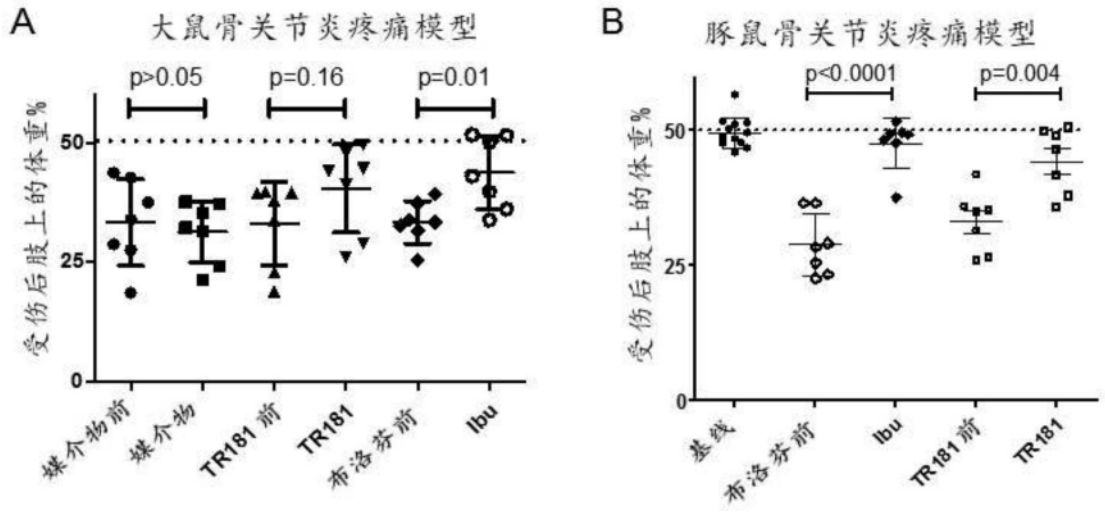

A
大鼠骨关节炎疼痛模型
p>0.05
p=0.16
p=0.01
受伤后肢上的体重%
50
25
0
塞尔昔布前
塞尔昔布
TR181前
TR181
布洛芬前
Ibu
B
豚鼠骨关节炎疼痛模型
p<0.0001
p=0.004
受伤后肢上的体重%
50
25
0
基线
布洛芬前
Ibu
TR181前
TR181

图16