(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118451078 A
(43)申请公布日 2024.08.06

(21)申请号 202280082680.9
(22)申请日 2022.10.13
(66)本国优先权数据
PCT/CN2021/123848 2021.10.14 CN
PCT/CN2021/133363 2021.11.26 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.06.13
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2022/125080 2022.10.13
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/061440 EN 2023.04.20
(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幢第1层,第2层,第3层
(72)发明人 刘京 迈克尔·布鲁诺·普勒韦 韩笑然 张成伟 杨婷 陈立群 马修·伦道夫·李 周晶 丁洁 王佳亮
(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 王玉桂 武晶晶
(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 409/14(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 495/14(2006.01)
C07D 487/14(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

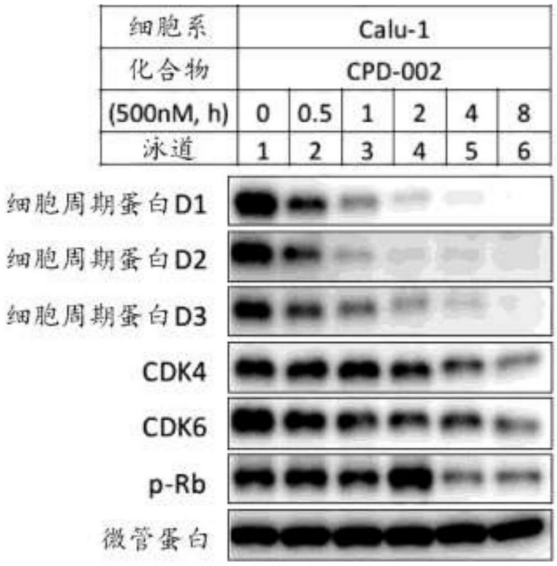
权利要求书16页 说明书490页
序列表（电子公布） 附图13页

(54)发明名称

经修饰的蛋白质和蛋白质降解剂

(57)摘要

本文提供了用于结合或降解靶蛋白的化合物、药物组合物和方法。本文还提供了具有DNA损伤结合蛋白1(DDB1)结合部分、接头和靶结合部分的双功能化合物。



CN 118451078 A

1.一种式(I)的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐:



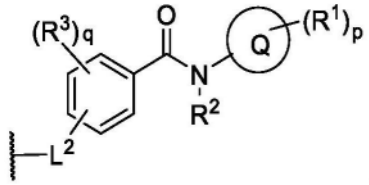
式(I),

其中,

A是靶蛋白结合部分;

L^1是接头;并且

B是具有式(II)的结构的DDB1结合部分:



式(II),

其中,

环Q是苯基或5或6元单环杂芳基;

L^2是键、-O-、$-NR^{4A}-$、$-NR^{4B}-C(=O)-$、$-NR^{4B}-C(=O)-(C_1-C_3$亚烷基$)-NR^{4A}-$、$-NR^{4B}-C(=O)-(C_1-C_3$亚烷基$)-O-$、$-(C_1-C_3$亚烷基$)-NR^{4B}-C(=O)-$、$-C(=O)NR^{4A}-$、$-C_1-C_3$亚烷基-、$-C_2-C_3$亚烯基-、$-C_2-C_3$亚炔基-、C_3-C_8环亚烷基或C_2-C_8杂亚环基;

各R^1独立地是氢、卤素、-CN、NO_2、$-OR^{4A}$、$-NR^{4A}R^{4B}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

两个R^1与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_3-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基;

R^2是氢、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、OH或$O-C_1-C_4$烷基;

各R^3独立地是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、$-OR^{4A}$、$-NR^{4A}R^{4B}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、$-OC(=O)R^{4A}$、$-N(R^{4A})C(=O)R^{4B}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

两个R^3与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基;

各R^{4A}和R^{4B}独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

R^{4A}和R^{4B}与它们所连接的原子一起任选地形成C_2-C_{12}杂环基;

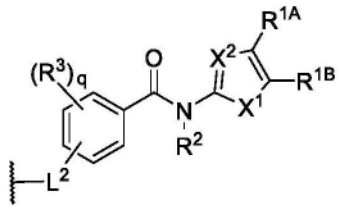
p是1、2或3;并且

q是1、2或3。

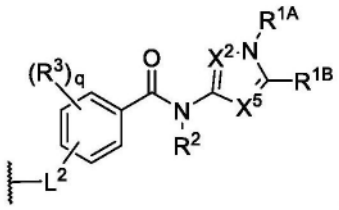
2.根据权利要求1所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中环Q是5元单环杂芳基。

3.根据权利要求2所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述5元单环杂芳基是吡咯基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基或四唑基。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述式(II)的DDB1结合部分具有式(III-1)或(III-2)的结构:



式(III-1)或



式(III-2),

其中,

X^1是O、S或NR^5;

X^2和X^5独立地是N或CH;

R^5是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基;并且

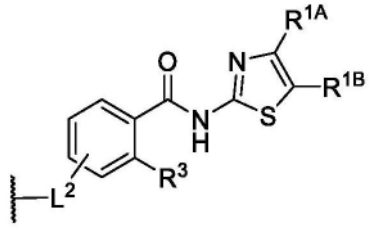
R^{1A}和R^{1B}独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、-OR^{4A}、-$NR^{4B}R^{4A}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

R^{1A}和R^{1B}与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基。

5.根据权利要求4所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中X^1是O或S;并且X^2是N。

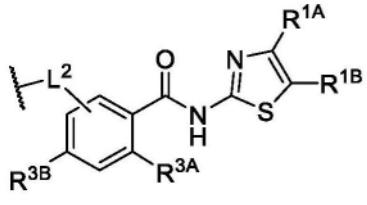
6.根据权利要求1-5中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2是H。

7.根据权利要求4所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述式(II)的DDB1结合部分具有式(IV-1)的结构:



式(IV-1)。

8.根据权利要求4所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述式(II)的DDB1结合部分具有式(IV-4)的结构:



式(IV-4),

其中,

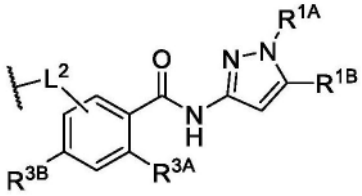
R^{3A}和R^{3B}各自独立地是氢、卤素、-CN、-NO_2、-OR^{4A}、-$NR^{4A}R^{4B}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、-OC(=O)R^{4A}、-N(R^{4A})C(=O)R^{4B}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;并且

各R^{4A}和R^{4B}独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、

C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

R^{4A}和R^{4B}与它们所连接的原子一起任选地形成C_2-C_{12}杂环基。

9.根据权利要求4所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述式(II)的DDB1结合部分具有式(IV-5)的结构:



式(IV-5),

其中,

R^{3A}和R^{3B}各自独立地是氢、卤素、-CN、-NO_2、-OR^{4A}、-$NR^{4A}R^{4B}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、-OC(=O)R^{4A}、-N(R^{4A})C(=O)R^{4B}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;并且

各R^{4A}和R^{4B}独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

R^{4A}和R^{4B}与它们所连接的原子一起任选地形成C_2-C_{12}杂环基。

10.根据权利要求4-9中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{1A}选自氢、卤素、-OCH_3、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)CH_3、-C(=O)OCH_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)$NHCH_3$、-C(=O)$N(CH_3)_2$、-CH_3、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或苯基。

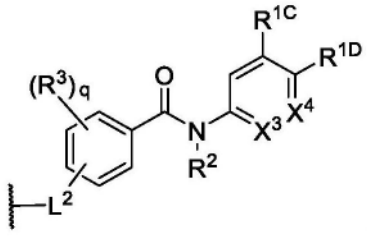
11.根据权利要求4-9中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{1B}选自氢、卤素、-OCH_3、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-C(=O)CH_3、-C(=O)OCH_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)$NHCH_3$、-C(=O)$N(CH_3)_2$、-CHF_2、-CF_3或苯基。

12.根据权利要求4-9中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{1B}选自-CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

13.根据权利要求1所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中环Q是苯基或6元单环杂芳基。

14.根据权利要求13所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述6元单环杂芳基是吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基或三嗪基。

15.根据权利要求13或14所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述式(II)的DDB1结合部分具有式(V-1)的结构:



式(V-1)

其中,

X^3是N或CH;

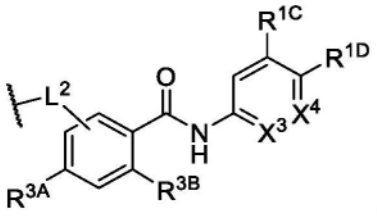
X^4是CR^{1E}或N;并且

R^{1C}、R^{1D}和R^{1E}中的每一个独立地选自氢、卤素、CN、-NO_2、-OR^{4A}、-$NR^{4B}R^{4A}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

R^{1C}和R^{1D},或R^{1D}和R^{1E}与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基。

16.根据权利要求15所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2是氢。

17.根据权利要求15所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述式(II)的DDB1结合部分具有式(V-2)的结构:



式(V-2),

其中,

R^{3A}和R^{3B}各自独立地是氢、卤素、-CN、-NO_2、-OR^{4A}、-$NR^{4A}R^{4B}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、-OC(=O)R^{4A}、-N(R^{4A})C(=O)R^{4B}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;并且

各R^{4A}和R^{4B}独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

R^{4A}和R^{4B}与它们所连接的原子一起任选地形成C_2-C_{12}杂环基。

18.根据权利要求15-17中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中X^3是N。

19.根据权利要求18所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中X^4是N。

20.根据权利要求18所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中X^4是CR^{1E}。

21.根据权利要求15-17中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中X^3是CH。

22.根据权利要求15-17中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中X^4是N。

23.根据权利要求15-22中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{1C}和R^{1E}各自是氢;并且R^{1D}是氢、卤素、-CN、-OR^{4A}、-$NR^{4B}R^{4A}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、4至7元杂环烷基、芳基或杂芳基。

24.根据权利要求23所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{1D}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基或4至7元杂环烷基。

25.根据权利要求23所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{1D}是氢、-$NR^{4B}R^{4A}$或OR^{4A}。

26.根据权利要求1-25中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中各R^3独立地是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基氨基、C_1-C_6环烷氧基、C_1-C_6环烷基氨基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。

27.根据权利要求26所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^3是F、Cl、Br、CH_3、CHF_2、CF_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、环丙基、CN、$-NH_2$、$NH(CH_3)$、NH(i-Pr)、NH(n-Bu)、NH(t-Bu)或$N(CH_3)_2$。

28.根据权利要求1-27中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中p是1或2。

29.根据权利要求1-28中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中L^2是$-C(=O)NR^{4B}-$、-(C_1-C_3亚烷基)-、$-C_2$-C_3亚炔基-、$-NR^{4A}-$(C_1-C_3亚烷基)-、$-NR^{4A}-$(C_1-C_3亚烷基)$-C(=O)NR^{4B}$、-O-(C_1-C_3亚烷基)-或-O-(C_1-C_3亚烷基)$-C(=O)NR^{4B}-$。

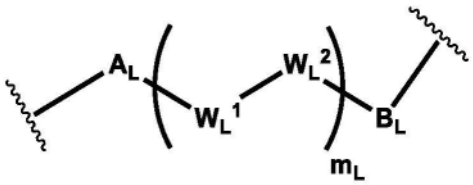
30.根据权利要求29所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中L^2是$-C(=O)NH-$、$-CH_2-$、$-C\equiv C-$、-NH-(CH_2)-、-NH-(CH_2)$-C(=O)NH-$、-O-(CH_2)-或-O-(CH_2)$-C(=O)NH-$。

31.根据权利要求1-28中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中L^2是$-NR^{4A}-$或-O-。

32.根据权利要求1-28中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中L^2是-NH-。

33.根据权利要求1-28中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中L^2是-O-。

34.根据权利要求1-33中任一项所述的异双功能化合物,其中接头L^1是具有式(L)的结构的二价部分,或其药学上可接受的盐:



式(L),

其中,

A_L、W_L^1、W_L^2和B_L在每次出现时是独立地选自以下的二价部分:键、$R_L^a-R_L^b$、$R_L^aCOR_L^b$、$R_L^aC(O)OR_L^b$、$R_L^aC(O)N(R_L^1)R_L^b$、$R_L^aC(S)N(R_L^1)R_L^b$、$R_L^aOR_L^b$、$R_L^aSR_L^b$、$R_L^aSOR_L^b$、$R_L^aSO_2R_L^b$、$R_L^aSO_2N(R_L^1)R_L^b$、$R_L^aN(R_L^1)R_L^b$、$R_L^aN(R_L^1)COR_L^b$、$R_L^aN(R_L^1)CON(R_L^2)R_L^b$、$R_L^aN(R_L^1)C(S)R_L^b$、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1-8元杂亚烷基、任选取代的2-8元杂亚烯基、任选取代的2-8元杂亚炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_3-C_{13}环亚烷基、任选取代的3-13元杂亚环基、任选取代的亚芳基和任选取代的杂亚芳基,其中

各R_L^a和R_L^b独立地是键、R_L^r、任选取代的(C_1-C_8亚烷基)-R_L^r、任选取代的R_L^r-(C_1-C_8亚烷基)、任选取代的(C_1-C_8亚烷基)-R_L^r-(C_1-C_8亚烷基)或包含以下的二价部分: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1-8元杂亚烷基、任选取代的2-8元杂亚烯基、任选取代的2-8元杂亚炔基、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C_3-C_{13}环亚烷基、任选取代的3-13元杂亚环基、任选取代的亚芳基或任选取代的杂亚芳基;

各R_L^r独立地选自任选取代的C_3-C_{10}环亚烷基、任选取代的3-10元杂亚环基、任选取代的亚芳基和任选取代的杂亚芳基;

各R_L^1和R_L^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;或

R_L^a和R_L^b、R_L^1和R_L^2、R_L^a和R_L^1、R_L^a和R_L^2、R_L^b和R_L^1,或R_L^b和R_L^2与它们所附接的原子一起任选地形成C_3-C_{20}碳环基或3-20元杂环基环;并且

m_L是选自1至15的整数。

35.根据权利要求34所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中A_L是键、-C(=O)-、-C(=O)NH-、-NH-、-NH-C(=O)-、-O-、-(C_1-C_8亚烷基)-C(=O)NH-、-(C_1-C_8亚烷基)-C(=O)-、-(C_1-C_8亚烷基)NH-、-(C_1-C_8亚烷基)-NH-C(=O)-、-(C_1-C_8亚烷基)-O-、-C_1-C_8亚烷基-或-C_2-C_8亚炔基。

36.根据权利要求34或35所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中B_L是键、-C(=O)-、-C(=O)NH-、-NH-、-NH-C(=O)-、-O-、-(C_1-C_8亚烷基)-、-C_2-C_8亚炔基-、-NH-(C_1-C_8亚烷基)-、-O-(C_1-C_8亚烷基)-、-C(=O)-(C_1-C_8亚烷基)-、-C(=O)NH-(C_1-C_8亚烷基)-或-NH-C(=O)-(C_1-C_8亚烷基)-。

37.根据权利要求34-36中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中各W_L^1独立地是R_L^r或C_1-C_3亚烷基;并且各W_L^2独立地是键、O或NH。

38.根据权利要求34-36中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中各W_L^1独立地是键、O或NH;并且各W_L^2独立地是R_L^r或C_1-C_3亚烷基。

39.根据权利要求34-36中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中各W_L^1独立地是C_1-C_3亚烷基;并且各W_L^2独立地是键或O。

40.根据权利要求34-36中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中各W_L^1独立地是键或O;并且各W_L^2独立地是C_1-C_3亚烷基。

41.根据权利要求34-36中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中各-W_L^1-W_L^2-独立地是-CH_2CH_2O-或-CH_2-。

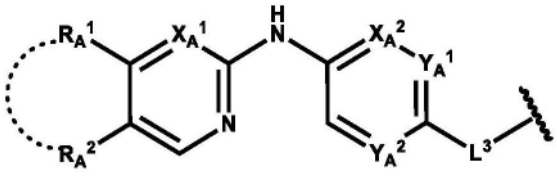
42.根据权利要求34-41中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中m_L是选自1-10的整数。

43.根据权利要求1-33中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中接头L^1是-$(CH_2)_{p1}$C(=O)NH$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-、-$(CH_2)_{p1}$C(=O)NH$(CH_2)_{p2}$-、-$(CH_2)_{p1}$NHC(=O)-$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-、-$(CH_2)_{p1}$NHC(=O)-$(CH_2)_{p2}$-、-$(CH_2)_{p1}$C(=O)-$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-、-$(CH_2)_{p1}$C(=O)-$(CH_2)_{p2}$-、-$(CH_2)_{p1}$NH$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-、-$(CH_2)_{p1}$NH$(CH_2)_{p2}$-、-$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-或-$(CH_2)_{p2}$-;其中p1是选自0至8的整数;p2是选自1至15的整数;并且p3是选自0至8的整数。

44.根据权利要求1-43中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中A是包含细胞周期蛋白依赖性激酶4(CDK4)结合部分和/或细胞周期蛋白依赖性激酶6(CDK6)结合部分的靶蛋白结合部分。

45.根据权利要求1-44中任一项所述的异双功能化合物,其中A是式(A)的结构的靶蛋

白结合部分,或其药学上可接受的盐:



式(A),

其中,

X_A^1、X_A^2、Y_A^1和Y_A^2各自独立地是CR_A^4或N;

R_A^1是$NR_A^5R_A^6$、$N(R_A^5)C(O)R_A^6$、芳基或杂芳基;

R_A^2是氢、卤素、CN、NO_2、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基,或

R_A^1和R_A^2与它们所附接的原子一起任选地形成任选取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

L^3是选自R_A^{3A} R_A^{3B}-的二价基团,其中R_A^{3A}和R_A^{3B}各自独立地是键、-O-、-S-、-NR_A^7-、-C(=O)-、-C(=O)NR_A^7-、-S(=O)-、-S(=O)NR_A^7-、-S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2NR_A^7$-、C_1-C_8亚烷基、C_2-C_8亚烯基、C_2-C_8亚炔基、C_1-C_8杂亚烷基、C_2-C_8杂亚烯基、C_1-C_8卤代亚烷基、C_3-C_{13}环亚烷基、C_2-C_{12}杂亚环基、亚芳基或杂亚芳基;

各R_A^4独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、$NR_A^8R_A^9$、-C(=O)R_A^{10}、-C(=O)OR_A^{10}、-C(=O)$NR_A^8R_A^9$、-NR_A^8C(=O)R_A^{10}、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;

R_A^5和R_A^6独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

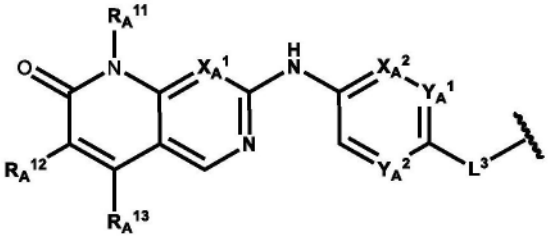
R_A^5和R_A^6与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元杂环基环;并且

R_A^7、R_A^8、R_A^9和R_A^{10}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

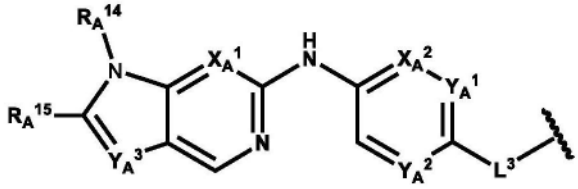
R_A^8和R_A^9与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元杂环基环。

46.根据权利要求45所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_A^1和R_A^2与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基或杂芳基。

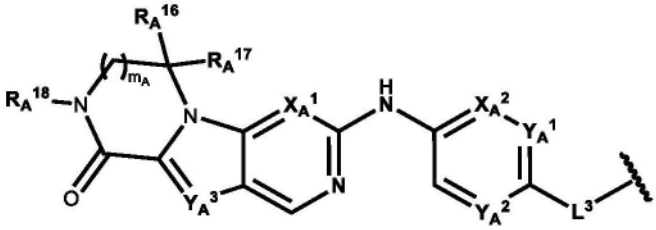
47.根据权利要求45或46所述的异双功能化合物,其中所述式(A)的靶蛋白结合部分具有式(A1)、(A2)或(A3)的结构,或其药学上可接受的盐:



式(A1)、



式(A2)或



式(A3),

其中

Y_A^3是CR_A^{19}或N;

R_A^{11}、R_A^{14}和R_A^{18}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8羟基烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;

R_A^{12}和R_A^{15}各自独立地选自R_A^{20}、COR_A^{20}、$CO_2R_A^{20}$或$CONR_A^{20}R_A^{21}$,其中R_A^{20}和R_A^{21}独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8羟基烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基氨基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基,或R_A^{20}和R_A^{21}与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元杂环基环;

R_A^{13}选自氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基氨基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基;

R_A^{16}和R_A^{17}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8羟基烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

R_A^{16}和R_A^{17}与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元环烷基或3-8元杂环基;

R_A^{19}独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8羟基烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基氨基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基;并且

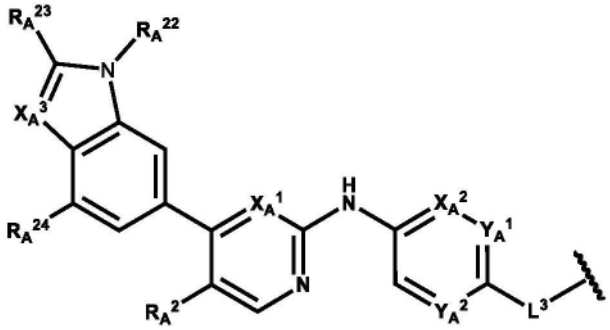
m_A是0、1或2。

48.根据权利要求47所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中m_A是1。

49.根据权利要求45所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_A^1是芳基或杂芳基。

50.根据权利要求45或49所述的异双功能化合物,其中所述式(A)的靶蛋白结合部分具

有式(A4)的结构,或其药学上可接受的盐:



式(A4),

其中

X_A^3是CR_A^{25}或N;

R_A^{22}选自氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8羟基烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;并且

R_A^{23}、R_A^{24}和R_A^{25}各自独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8羟基烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基氨基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。

51.根据权利要求45-50中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中X_A^1、X_A^2和X_A^3各自是N。

52.根据权利要求45-50中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y_A^1、Y_A^2和Y_A^3各自是CH。

53.根据权利要求45-50中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_A^2、R_A^4、R_A^{13}、R_A^{19}、R_A^{23}和R_A^{24}各自独立地选自氢、卤素、C_1-C_3烷基或C_3-C_6环烷基。

54.根据权利要求53所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_A^2、R_A^4、R_A^{13}、R_A^{19}、R_A^{23}和R_A^{24}各自独立地选自氢、F、Cl、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、CF_3、CHF_2、环丙基或环丁基。

55.根据权利要求47-54中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_A^{11}和R_A^{14}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。

56.根据权利要求55所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_A^{11}和R_A^{14}各自独立地选自C_1-C_8烷基或C_3-C_8环烷基。

57.根据权利要求47-56中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_A^{12}和R_A^{15}各自独立地选自R_A^{20}、COR_A^{20}或$CONR_A^{20}R_A^{21}$,其中R_A^{20}和R_A^{21}各自独立地选自C_1-C_8烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。

58.根据权利要求57所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_A^{12}和R_A^{15}各自独立地选自COR_A^{20}或$CONR_A^{20}R_A^{21}$,其中R_A^{20}和R_A^{21}各自独立地选自C_1-C_8烷基。

59.根据权利要求47-58中任一项所述的异双功能化合物,其中R_A^{16}和R_A^{17}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。

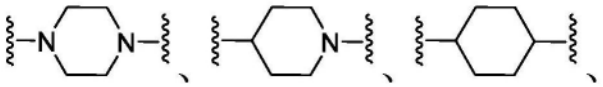
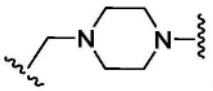
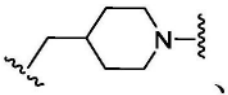
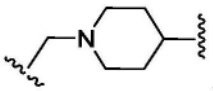
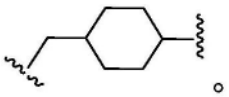
60.根据权利要求47-58中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_A^{16}和R_A^{17}与它们所连接的原子一起任选地形成3-6元环烷基或3-6元杂环基环。

61.根据权利要求47-60中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其

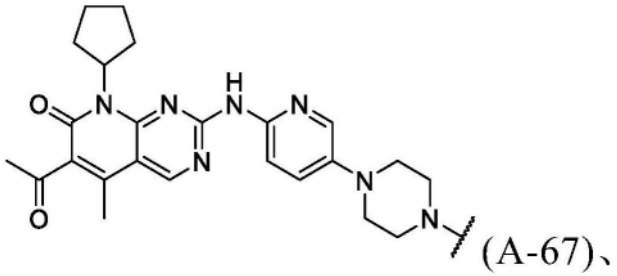
中R_A^{18}和R_A^{22}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。

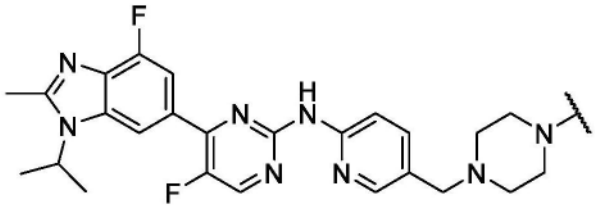
62.根据权利要求61所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_A^{18}和R_A^{22}各自独立地选自H、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、CF_3、CHF_2、环丙基或环丁基。

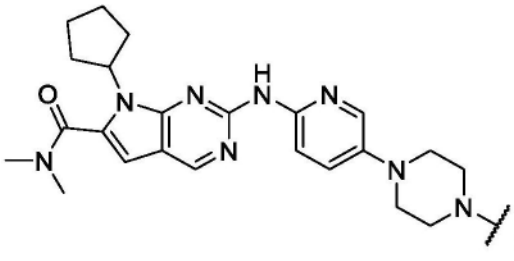
63.根据权利要求45-62中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中L^3是键、C_1-C_3亚烷基、C_3-C_8环亚烷基、C_2-C_8杂亚烷基、C_2-C_8杂环基、-(C_1-C_3亚烷基)-(C_3-C_8环亚烷基)-、-(C_1-C_3亚烷基)-(C_2-C_8杂环基)-或-(C_1-C_3亚烷基)-(C_2-C_8杂亚烷基)-。

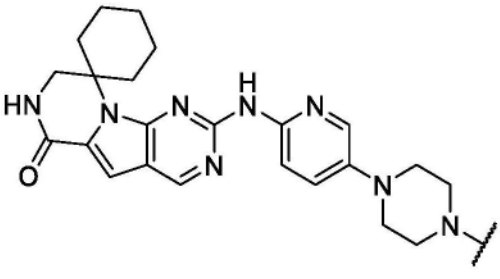
64.根据权利要求45-63中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中L^3是键、  、、、  、  、  或  。

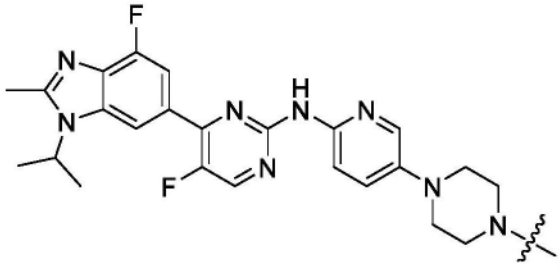
65.根据权利要求45-64中任一项所述的异双功能化合物,其中所述靶蛋白结合部分选自:

 (A-67)、


(A-70)、


(A-71)、

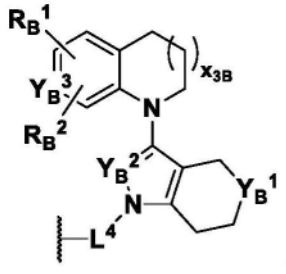

(A-72)、


或 (A-73),

或其药学上可接受的盐。

66.根据权利要求1-43中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中A是包含CBP和/或p300结合部分的靶蛋白结合部分。

67.根据权利要求1-43中任一项所述的异双功能化合物,其中A是具有式(B-1)的结构的靶蛋白结合部分,或其药学上可接受的盐:


式(B-1),

其中,

Y_B^1是CHR_B^4或NR_B^4;

Y_B^2是CH或N;

Y_B^3是CR_B^2或N;

R_B^1是任选取代的5-6元杂芳基;

各R_B^2独立地是氢、卤素、CN、NO_2、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基；

R_B^4是-C(=O)R_B^8、-C(=O)OR_B^8、-C(=O)N$R_B^6R_B^7$或-NR_B^6C(=O)R_B^8；

L^4是选自-R_B^{3A}-R_B^{3B}-的二价基团，其中

R_B^{3A}和R_B^{3B}各自独立地是键、-O-、-S-、-NR_B^5-、-C(=O)-、-C(=O)NR_B^5-、-S(=O)-、-S(=O)NR_B^5-、-S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$NR_B^5-、C_1-C_8亚烷基、C_2-C_8亚烯基、C_2-C_8亚炔基、C_1-C_8杂亚烷基、C_2-C_8杂亚烯基、C_1-C_8卤代亚烷基、C_3-C_{13}环亚烷基、C_2-C_{12}杂亚环基、亚芳基或杂亚芳基；

R_B^5、R_B^6、R_B^7和R_B^8各自独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，或

R_B^6和R_B^7与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元杂环基环；并且

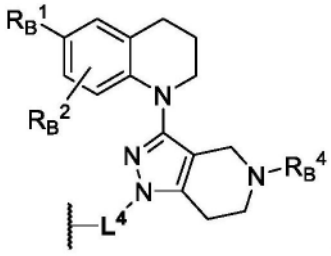
x_{3B}是0、1或2。

68.根据权利要求67所述的异双功能化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y_B^2是N；并且x_{3B}是1。

69.根据权利要求67或68所述的异双功能化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y_B^1是NR_B^4。

70.根据权利要求67或68所述的异双功能化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y_B^3是CR_B^2。

71.根据权利要求67-70中任一项所述的异双功能化合物，其中A是具有式(B-2)的结构的靶蛋白结合部分，或其药学上可接受的盐：



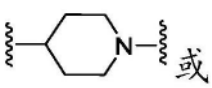
式(B-2)。

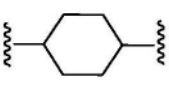
72.根据权利要求67-71中任一项所述的异双功能化合物，或其药学上可接受的盐，其中R_B^4是-C(=O)R_B^8或-C(=O)NHR_B^8，其中R_B^8是C_1-C_8烷基。

73.根据权利要求67-72中任一项所述的异双功能化合物，或其药学上可接受的盐，其中R_B^2是卤素、CN、NO_2、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基或C_1-C_8烷氧基。

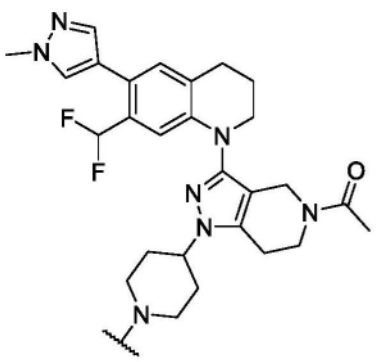
74.根据权利要求67-73中任一项所述的异双功能化合物，或其药学上可接受的盐，其中R_B^1是任选取代的选自吡咯基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基或四唑基的5元杂芳基。

75.根据权利要求67-74中任一项所述的异双功能化合物，或其药学上可接受的盐，其中L^4是键、C_1-C_3亚烷基、C_3-C_8环亚烷基、C_2-C_8杂亚烷基、C_2-C_8杂亚环基、-(C_1-C_3亚烷基)-(C_3-C_8环亚烷基)-、-(C_1-C_3亚烷基)-(C_2-C_8杂亚环基)-或-(C_1-C_3亚烷基)-(C_2-C_8杂亚烷基)-。

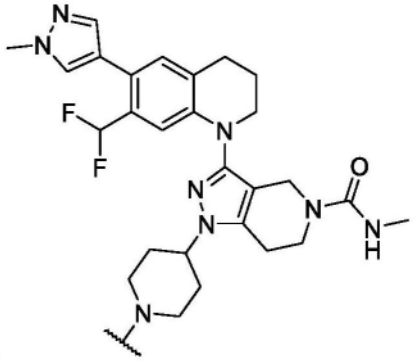
76.根据权利要求67-75中任一项所述的异双功能化合物，或其药学上可接受的盐，其中L^4是键、 

或  。

77.根据权利要求67-76中任一项所述的异双功能化合物,其中所述靶蛋白结合部分是:



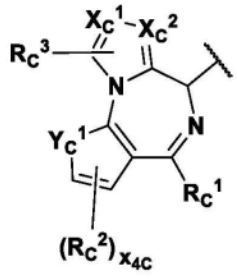
式(B-3)或



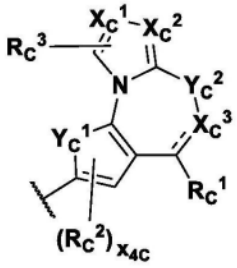
式(B-4),

或其药学上可接受的盐。

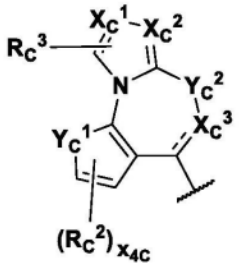
78.根据权利要求1-43中任一项所述的异双功能化合物,其中A是具有式(C-1)、(C-2)、(C-3)、(C-4)、(C-5)或(C-6)的结构的靶蛋白结合部分,或其药学上可接受的盐:



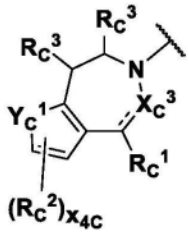
式(C-1)、



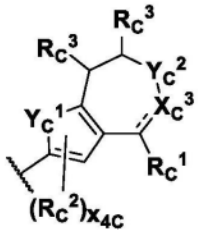
式(C-2)、



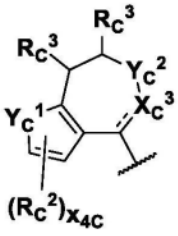
式(C-3)、



式(C-4)、

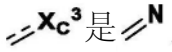


式(C-5)或



式(C-6),

其中,


是

或

;

X_C^1和X_C^2各自独立地是CR_C^3或N;

Y_C^1是O、S或$-C(R_C^2)=C(R_C^2)-$;

Y_C^2是$C(R_C^7)_2$或NR_C^7;

R_C^1是氢或任选取代的C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基;

各R_C^2独立地是氢、卤素、CN、NO_2、$NR_C^4R_C^5$、$-C(=O)R_C^6$、$-C(=O)OR_C^4$、$-C(=O)NR_C^4R_C^5$、-OC

(=O)R_C^6、-N(R_C^4)C(=O)R_C^6、C_1-C_8烷基、C_1-C_8杂烷基、C_2-C_8炔基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷氧基烷基或C_1-C_8烷基芳基;

各R_C^3独立地是氢、卤素、CN、NO_2、$NR_C^4R_C^5$、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷氧基烷基、芳基或杂芳基;

R_C^4、R_C^5和R_C^6各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

R_C^4和R_C^5与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元杂环基环;

各R_C^7独立地是氢、$NR_C^4R_C^5$、OR_C^4、-C(=O)R_C^6、-C(=O)OR_C^6、-C(=O)$NR_C^4R_C^5$、-(C_1-C_8烷基)-C(=O)$NR_C^4R_C$、-OC(=O)R_C^6、-N(R_C^8)C(=O)R_C^6、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基,或

两个R_C^7与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基;并且

x_{4C}是1、2或3。

79.根据权利要求78所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中X_C^1和X_C^2各自独立地是N。

80.根据权利要求78或79所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y_C^1是S。

81.根据权利要求78-80中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_C^3是氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基或C_1-C_8烷氧基烷基。

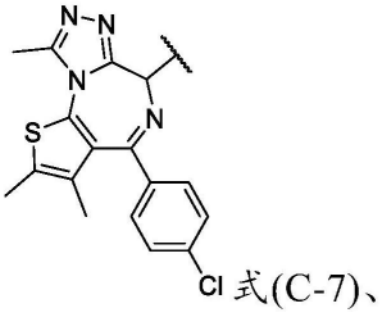
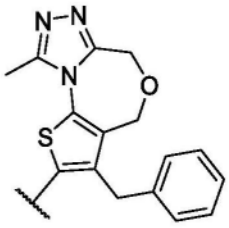
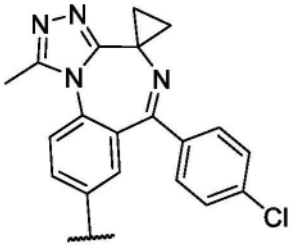
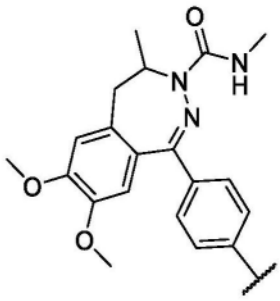
82.根据权利要求78-81中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中各R_C^2独立地是氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_2-C_8炔基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷氧基烷基、芳基或杂芳基。

83.根据权利要求78-82中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中x_{4C}是2;并且各R_C^2独立地是C_1-C_8烷基或C_1-C_8烷氧基。

84.根据权利要求78-83中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_C^1是任选取代的C_6-C_{10}芳基,其任选地经1-4个卤素、CN、NO_2、$NR_C^4R_C^5$、-C(=O)R_C^6、-C(=O)OR_C^6、-C(=O)$NR_C^4R_C^5$、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基或C_1-C_8烷氧基烷基取代。

85.根据权利要求84所述的异双功能化合物或其药学上可接受的盐,其中R_C^1是任选取代的C_6芳基,其任选地经1-4个卤素、CN、NO_2、$NR_C^4R_C^5$、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基或C_1-C_8烷氧基烷基取代。

86.根据权利要求78-85中任一项所述的异双功能化合物,其中所述靶蛋白结合部分是:


式(C-7)、

式(C-8)、

式(C-9)或

式(C-10),

或其药学上可接受的盐。

87.根据权利要求1-86中任一项所述的异双功能化合物,其中所述化合物是表4的化合物,或其药学上可接受的盐。

88.根据权利要求1-87中任一项所述的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述DDB1结合部分结合至所述DDB1蛋白上的结合区域,其中所述结合区域包含β螺旋桨结构域。

89.根据权利要求88所述的异双功能化合物或其药学上可接受的盐,其中所述β螺旋桨结构域包含β螺旋桨C(BPC)结构域。

90.根据权利要求88或89所述的异双功能化合物或其药学上可接受的盐,其中所述结合区域包含以下DDB1残基的一个或多个:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。

91.一种体内经修饰的蛋白质,其包含直接与DDB1配体结合的DNA损伤结合蛋白1(DDB1),其中所述DDB1配体包含根据权利要求1-86中任一项所述的异双功能化合物或其药学上可接受的盐。

92.一种降解靶蛋白的方法,包括将所述靶蛋白与根据权利要求1-86中任一项所述的异双功能化合物或其药学上可接受的盐接触。

93.一种用于在有需要的对象中治疗癌症的方法,包括向所述对象施用治疗有效量的根据权利要求1-86中任一项所述的异双功能化合物或其药学上可接受的盐。

94.一种用于在有需要的对象中治疗癌症的方法,包括向所述对象施用治疗有效量的根据权利要求44-65中任一项所述的异双功能化合物或其药学上可接受的盐。

95.根据权利要求93或94所述的方法,其中所述癌症选自乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、子宫内膜癌、子宫癌、前列腺癌、肺癌、食管癌、头颈癌、结肠直肠癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、甲状腺癌和黑素瘤。

96.根据权利要求93-95中任一项所述的方法,其中所述癌症是细胞周期蛋白D介导的癌症。

97.根据权利要求93-96中任一项所述的方法,其中所述癌症特征在于细胞周期蛋白D(CCND)、CDK4和/或CDK6的扩增或超表达。

98.根据权利要求93-97中任一项所述的方法,其中所述癌症特征在于对用CDK4和/或CDK6抑制剂的治疗或对内分泌疗法的原发性或获得性抗性。

经修饰的蛋白质和蛋白质降解剂

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2021年10月14日提交的PCT申请第PCT/CN2021/123848号和2021年11月26日提交的PCT申请第PCT/CN2021/133363号的权益,这些申请通过引用全文并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包含以XML文件格式电子提交的序列表,并且在此通过引用全文并入。所述XML副本创建于2022年10月5日,命名为54922_715_603_SL.xml,且大小为1727个字节。

背景技术

[0005] 通过细胞周期的进展是单细胞受精卵发育为成熟生物体的一部分。此类进展涉及一系列细胞事件,包括DNA复制和细胞分裂成子细胞。细胞增殖在细胞周期的G1期被控制,其在哺乳动物细胞中主要通过CDK4及其密切相关的旁系同源物CDK6进一步调控。CDK4/6本身无催化活性并且通过细胞周期蛋白D蛋白的结合活化。人类细胞表达三种细胞周期蛋白D蛋白——D1、D2和D3,它们在非分裂细胞中以低水平表达。各种有丝分裂信号可转录活化细胞周期蛋白D蛋白,导致CDK4/6活化。活化的CDK4/6催化视网膜母细胞瘤(RB)蛋白RB1、p107(RBL1)和p130(RBL2)的磷酸化。在它们的低磷酸化状态下,RB蛋白结合并抑制E2F家族中的转录因子的功能。CDK4/6对RB蛋白的磷酸化使其与E2F解离,并允许E2F激活DNA复制中涉及的多个基因的表达。诸如INK4的CDK4/6抑制剂以RB依赖性方式负调控CDK4/6和细胞增殖。INK4、细胞周期蛋白D、CDK4/6和RB是控制G1到S转变途径的一部分。

[0006] 细胞周期是许多癌症的核心。INK4-细胞周期蛋白D-CDK4/6-RB通路的失调对于细胞转化以及大多数癌症的起始是重要的第一步。癌症基因组研究进一步证实INK4-细胞周期蛋白D-CDK4/6-RB通路在癌症发展中的重要性:该通路上的所有基因在各种类型的癌症中经常发生突变,包括乳腺癌、成胶质细胞瘤(GBM)、卵巢癌、肺癌、食管鳞状细胞癌(ESCC)、肝癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)、皮肤皮肤黑素瘤(SKCM)。

[0007] 在INK4-细胞周期蛋白D-CDK4/6-RB通路上的基因中,细胞周期蛋白D代表高价值的癌症靶标。作为第一鉴定的细胞周期癌基因,细胞周期蛋白D经常在大范围的人类癌症中通过基因组扩增或超表达的机制进行扩增,包括23%-57% ESCC、26%-39% HNSCC、5%-30%NSCLC、25%胰腺癌、15%-20%乳腺癌、26%子宫内膜癌。除了其作为CDK4/6活化剂的功能之外,细胞周期蛋白D具有CDK4/6-和RB-非依赖性功能。例如,细胞周期蛋白D与转录因子相互作用并调控它们的活性。此外,通过蛋白质组学筛选分析细胞周期蛋白D相互作用物揭示其在DNA修复中的功能。另一项研究证明了细胞周期蛋白D在染色体不稳定性中的激酶非依赖性的作用。细胞周期蛋白D最近通过功能性癌症依赖性图(DepMap)项目被鉴定为顶级癌症治疗靶标。然而,缺乏功能性活性位点已使得细胞周期蛋白D先前无成药性。

[0008] 三种CDK4/6抑制剂帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)和阿贝西利(abemaciclib)已批准用于具有激素受体阳性(HR+)、人表皮生长因子受体2阴性(HER2-)转移性乳腺癌的患者,与内分泌疗法(ET)诸如雌激素受体(ER)抑制剂和芳香酶抑制剂(AI)组合。还批准了阿贝西利作为在ET之后和转移性治疗中的既往化疗之后具有疾病进展的男性

和女性中的单一疗法。当与内分泌疗法组合时,每种药剂已显示出显著改善无进展生存(PFS)。然而,在用CDK4/6抑制剂治疗2至3年后,33%-70%的患者发展出获得性抗性。

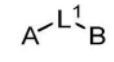
[0009] 对CDK4/6抑制剂的大部分抗性与活性位点突变无关,如用其他激酶抑制剂看到的,这可以通过开发下一代抑制剂来克服。相反,细胞周期蛋白D上游基因诸如RTK、RAS、AKT、YAP的突变似乎是常见主题,并与上调的细胞周期蛋白D表达相关。因此,抑制细胞周期蛋白D可以潜在地实现比单独的CDK4/6抑制剂更高的效力,克服对CDK4/6抑制剂的抗性和细胞周期蛋白D的靶CDK4/6非依赖性致癌功能。

[0010] 在医药领域存在用于选择性降解包括细胞周期蛋白D的靶蛋白的化合物和方法的需要。

发明内容

[0011] 本文公开了包含通过二价接头将DDB1(DNA损伤结合蛋白1)E3连接酶结合部分连接至靶蛋白结合部分的异双功能化合物和组合物,以及制造和使用此类化合物和组合物的方法。

[0012] 在一个方面,本文公开了式(I)的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

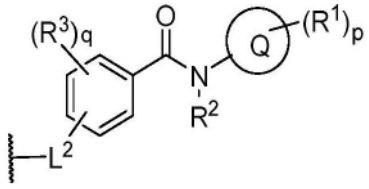
[0013] 
式(I),

[0014] 其中,

[0015] A是靶蛋白结合部分;

[0016] L^1是接头;并且

[0017] B是具有式(II)的结构的DDB1结合部分:

[0018] 
式(II),

[0019] 其中,

[0020] 环Q是苯基或5或6元单环杂芳基;

[0021] L^2是键、-O-、$-NR^{4A}-$、$-NR^{4B}-C(=O)-$、$-NR^{4B}-C(=O)-(C_1-C_3$亚烷基$)-NR^{4A}-$、$-NR^{4B}-C(=O)-(C_1-C_3$亚烷基$)-O-$、$-(C_1-C_3$亚烷基$)-NR^{4B}-C(=O)-$、$-C(=O)NR^{4A}-$、$-C_1-C_3$亚烷基-、$-C_2-C_3$亚烯基-、$-C_2-C_3$亚炔基-、C_3-C_8环亚烷基或C_2-C_8杂亚环基;

[0022] 各R^1独立地是氢、卤素、-CN、NO_2、$-OR^{4A}$、$-NR^{4A}R^{4B}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0023] 两个R^1与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基;

[0024] R^2是氢、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、OH或$O-C_1-C_4$烷基;

[0025] 各R^3独立地是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、$-OR^{4A}$、$-NR^{4A}R^{4B}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=$

O)$NR^{4B}R^{4A}$、-OC(=O)R^{4A}、-N(R^{4A})C(=O)R^{4B}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0026] 两个R^3与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基;

[0027] 各R^{4A}和R^{4B}独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

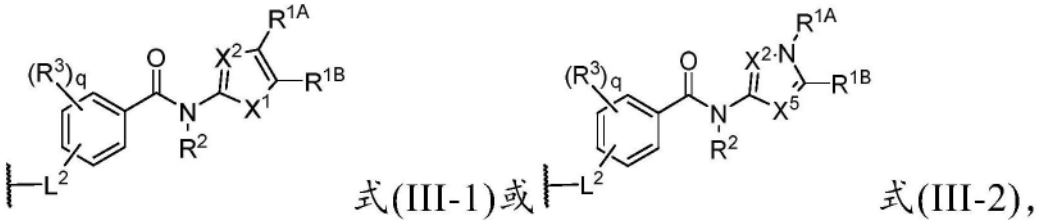
[0028] R^{4A}和R^{4B}与它们所连接的原子一起任选地形成C_2-C_{12}杂环基;

[0029] p是1、2或3;并且

[0030] q是1、2或3。

[0031] 在一些实施方案中,环Q是5元单环杂芳基。在一些实施方案中,5元单环杂芳基是吡咯基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基或四唑基。

[0032] 在一些实施方案中,式(II)的DDB1结合部分具有式(III-1)或(III-2)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0033] 
式(III-1)或

式(III-2),

[0034] 其中,

[0035] X^1是O、S或NR^5;

[0036] X^2和X^5独立地是N或CH;

[0037] R^5是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基;并且

[0038] R^{1A}和R^{1B}独立地选自氢、卤素、CN、-NO_2、-OR^{4A}、-$NR^{4B}R^{4A}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0039] R^{1A}和R^{1B}与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基。

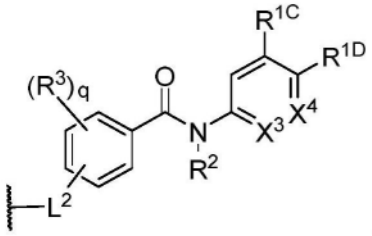
[0040] 在一些实施方案中,X^1是O或S;并且X^2是N。在一些实施方案中,R^2是H。在一些实施方案中,X^5是CH。

[0041] 在一些实施方案中,R^{1A}选自氢、卤素、NO_2、-OCH_3、-C(=O)CH_3、-C(=O)OCH_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)$NHCH_3$、-C(=O)$N(CH_3)_2$、-CH_3、-CF_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或苯基。在一些实施方案中,R^{1A}选自氢、卤素、-OCH_3、-C(=O)CH_3、-C(=O)OCH_3、-CH_3、-CF_3、-CH_2CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或苯基。在一些实施方案中,R^{1B}选自氢、卤素、NO_2、-OCH_3、-C(=O)CH_3、-C(=O)OCH_3、-C(=O)NH_2、-C(=O)$NHCH_3$、-C(=O)$N(CH_3)_2$、-CF_3或苯基。在一些实施方案中,R^{1B}选自氢、卤素、-OCH_3、-C(=O)CH_3、-C(=O)OCH_3、-CF_3或苯基。在一些实施方案中,R^{1B}选自-CH_3、-$CH(CH_3)_2$、-$C(CH_3)_3$、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0042] 在一些实施方案中,环Q是苯基或6元单环杂芳基。在一些实施方案中,6元单环杂

芳基是吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基或三嗪基。

[0043] 在一些实施方案中,式(II)的DDB1结合部分具有式(V-1)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0044] 

式(V-1),

[0045] 其中,

[0046] X^3是N或CH;

[0047] X^4是CR^{1E}或N;并且

[0048] R^{1C}、R^{1D}和R^{1E}中的每一个独立地选自氢、卤素、CN、$-NO_2$、$-OR^{4A}$、$-NR^{4B}R^{4A}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0049] R^{1C}和R^{1D},或R^{1D}和R^{1E}与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基。

[0050] 在一些实施方案中,R^2是氢。在一些实施方案中,X^3是N。在一些实施方案中,X^3是CH。在一些实施方案中,R^{1C}和R^{1E}各自是氢;并且R^{1D}是氢、卤素、$-NO_2$、CN、$-OR^{4A}$、$-NR^{4B}R^{4A}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,R^{1C}和R^{1E}各自是氢;并且R^{1D}是氢、卤素、$-OR^{4A}$、$-NR^{4B}R^{4A}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、4-7元杂环烷基、芳基或杂芳基。

[0051] 在一些实施方案中,X^3和X^4是N;R^{1C}是氢;并且R^{1D}是氢、卤素、$-NO_2$、CN、$-OR^{4A}$、$-NR^{4B}R^{4A}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,X^3和X^4是N;R^{1C}是氢;并且R^{1D}是氢、卤素、$-OR^{4A}$、$-NR^{4B}R^{4A}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、4-7元杂环烷基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,X^3和X^4是N;R^{1C}是氢;并且R^{1D}是$-OR^{4A}$、$-NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基。在一些实施方案中,X^3和X^4是N;R^{1C}是氢;并且R^{1D}是$-NR^{4B}R^{4A}$。在一些实施方案中,X^3和X^4是N;R^{1C}是氢;并且R^{1D}是$-N(CH_3)_2$。

[0052] 在一些实施方案中,X^3是N;X^4是CR^{1E};R^{1C}是氢;并且R^{1D}和R^{1E}独立地选自氢、卤素、$-OR^{4A}$、$-NR^{4B}R^{4A}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、4-7元杂环烷基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,X^3是N;X^4是CR^{1E};R^{1C}是氢;并且R^{1D}和R^{1E}独立地选自氢、卤素、$-OR^{4A}$、$-NR^{4B}R^{4A}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、4-7元杂环烷基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,X^3是N;X^4是CR^{1E};R^{1C}是氢;并且R^{1D}和R^{1E}独立地选自氢、卤素、$-OR^{4A}$、$-NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基或4-7元杂环烷基。

[0053] 在一些实施方案中,X^3是N;X^4是CR^{1E};R^{1C}是氢;并且R^{1D}和R^{1E}与它们所连接的原子一

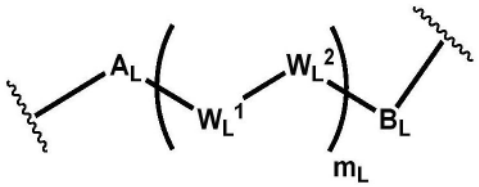
起形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基。

[0054] 在一些实施方案中,各R^3独立地是卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基氨基、C_3-C_6环烷氧基、C_3-C_6环烷基氨基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。在一些实施方案中,各R^3独立地是卤素、CN、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基氨基、C_1-C_6烷基酰氨基、C_3-C_6环烷氧基、C_3-C_6环烷基氨基、C_3-C_6环烷基酰氨基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。在一些实施方案中,R^3是卤素。在一些实施方案中,R^3是F或Cl。在一些实施方案中,R^3是C_1-C_6卤代烷基。在一些实施方案中,R^3是CHF_2或CF_3。在一些实施方案中,R^3是CN。在一些实施方案中,R^3是C_1-C_6烷基氨基。在一些实施方案中,R^3是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^3是CH_3。在一些实施方案中,R^3是CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_3$或环丙基。

[0055] 在一些实施方案中,两个R^3与它们所连接的原子一起形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,两个R^3与它们所连接的原子一起形成C_5-C_6环烷基、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基。在一些实施方案中,两个R^3与它们所连接的原子一起形成环戊基、环己基、吡咯、吡唑或咪唑。

[0056] 在一些实施方案中,p是1或2。在一些实施方案中,L^2是键。在一些实施方案中,L^2是-C(=O)NR^{4B}-、-NR^{4A}-(C_1-C_3亚烷基)-C(=O)NR^{4B}-或-O-(C_1-C_3亚烷基)-C(=O)NR^{4B}-。在一些实施方案中,L^2是-C(=O)NH-、-NH-(CH_2)-C(=O)NH-或-O-(CH_2)-C(=O)NH-。在一些实施方案中,L^2是-NR^{4A}-或-O-。在一些此类实施方案中,L^2是-NH-。在一些此类实施方案中,L^2是-O-。

[0057] 在一些实施方案中,接头L^1是具有式(L)的结构的二价部分,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0058] 

式(L),

[0059] 其中,

[0060] A_L、W_L^1、W_L^2和B_L在每次出现时是独立地选自以下的二价部分:键(即无基团)、R_L^a-R_L^b、R_L^aCOR_L^b、R_L^aC(O)OR_L^b、R_L^aC(O)N(R_L^1)R_L^b、R_L^aC(S)N(R_L^1)R_L^b、R_L^aOR_L^b、R_L^aSR_L^b、R_L^aSOR_L^b、$R_L^a$$SO_2$$R_L^b$、$R_L^a$$SO_2$N($R_L^1$)$R_L^b$、$R_L^a$N($R_L^1$)$R_L^b$、$R_L^a$N($R_L^1$)C$OR_L^b$、$R_L^a$N($R_L^1$)CON($R_L^2$)$R_L^b$、$R_L^a$N($R_L^1$)C(S)$R_L^b$、任选取代的$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1-8元杂亚烷基、任选取代的2-8元杂亚烯基、任选取代的2-8元杂亚炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_3-C_{13}环亚烷基、任选取代的3-13元杂亚环基、任选取代的亚芳基和任选取代的杂亚芳基,其中

[0061] 各R_L^a和R_L^b独立地是键(即无基团)、R_L^r、任选取代的(C_1-C_8亚烷基)-R_L^r、任选取代的R_L^r-(C_1-C_8亚烷基)、任选取代的(C_1-C_8亚烷基)-R_L^r-(C_1-C_8亚烷基)或包含以下的二价部分: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

1-8元杂亚烷基、任选取代的2-8元杂亚烯基、任选取代的2-8元杂亚炔基、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C_3-C_{13}环亚烷基、任选取代的3-13元杂亚环基、任选取代的亚芳基或任选取代的杂亚芳基;

[0062] 各R_L^r独立地选自任选取代的C_3-C_{10}环亚烷基、任选取代的3-10元杂亚环基、任选取代的亚芳基和任选取代的杂亚芳基;

[0063] 各R_L^1和R_L^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;或

[0064] R_L^a和R_L^b、R_L^1和R_L^2、R_L^a和R_L^1、R_L^a和R_L^2、R_L^b和R_L^1,或R_L^b和R_L^2与它们所附接的原子一起任选地形成C_3-C_{20}碳环基或3-20元杂环基环;并且

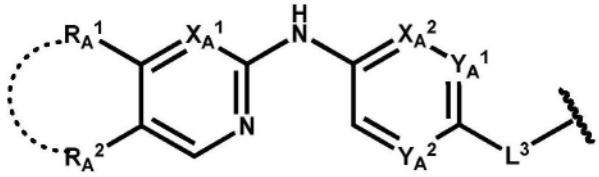
[0065] m_L是1至15的整数。

[0066] 在一些实施方案中,A_L是键、-C(=O)-、-C(=O)NH-、-NH-、-NH-C(=O)-、-O-、-(C_1-C_8亚烷基)-C(=O)NH-、-(C_1-C_8亚烷基)-C(=O)-、-(C_1-C_8亚烷基)NH-、-(C_1-C_8亚烷基)-NH-C(=O)-、-(C_1-C_8亚烷基)-O-、-C_1-C_8亚烷基-或-C_2-C_8亚炔基-。在一些实施方案中,B_L是键、-C(=O)-、-C(=O)NH-、-NH-、-NH-C(=O)-、-O-、-(C_1-C_8亚烷基)-、-NH-(C_1-C_8亚烷基)-、-O-(C_1-C_8亚烷基)-、-C(=O)-(C_1-C_8亚烷基)-、-C(=O)NH-(C_1-C_8亚烷基)-、-NH-C(=O)-(C_1-C_8亚烷基)-或-C_2-C_8亚炔基-。在一些实施方案中,各W_L^1独立地是R_L^r或C_1-C_3亚烷基;并且各W_L^2独立地是键、O或NH。在一些实施方案中,各W_L^1独立地是键、O或NH;并且各W_L^2独立地是R_L^r或C_1-C_3亚烷基。在一些实施方案中,各W_L^1独立地是C_1-C_3亚烷基;并且各W_L^2独立地是键或O。在一些实施方案中,各W_L^1独立地是键或O;并且各W_L^2独立地是C_1-C_3亚烷基。在一些实施方案中,各-W_L^1-W_L^2-独立地是-CH_2CH_2O-或-CH_2-。在一些实施方案中,m_L选自1-10。

[0067] 在一些实施方案中,接头L^1是-$(CH_2)_{p1}$C(=O)NH$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-、-$(CH_2)_{p1}$C(=O)NH$(CH_2)_{p2}$-、-$(CH_2)_{p1}$NHC(=O)-$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-、-$(CH_2)_{p1}$NHC(=O)-$(CH_2)_{p2}$-、-$(CH_2)_{p1}$C(=O)-$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-、-$(CH_2)_{p1}$C(=O)-$(CH_2)_{p2}$-、-$(CH_2)_{p1}$NH$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-、-$(CH_2)_{p1}$NH$(CH_2)_{p2}$-、-$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-或-$(CH_2)_{p2}$-;其中p1是0至8的整数;p2是1至15的整数;并且p3是0至8的整数。

[0068] 在一些实施方案中,A是包含细胞周期蛋白依赖性激酶4(CDK4)结合部分或细胞周期蛋白依赖性激酶6(CDK6)结合部分的靶蛋白结合部分。

[0069] 在一些实施方案中,靶蛋白结合部分具有式(A)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0070] 

式(A),

[0071] 其中,

[0072] X_A^1、X_A^2、Y_A^1和Y_A^2各自独立地是CR_A^4或N;

[0073] R_A^1是$NR_A^5R_A^6$、$N(R_A^5)C(O)R_A^6$、芳基或杂芳基；

[0074] R_A^2是氢、卤素、CN、NO_2、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基，或

[0075] R_A^1和R_A^2与它们所附接的原子一起任选地形成任选取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

[0076] L^3是选自R_A^{3A}_R_A^{3B}-的二价基团，其中R_A^{3A}和R_A^{3B}各自独立地是键(即无基团)、-O-、-S-、-NR_A^7-、-C(=O)-、-C(=O)NR_A^7-、-S(=O)-、-S(=O)NR_A^7-、-S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2NR_A^7$-、C_1-C_8亚烷基、C_2-C_8亚烯基、C_2-C_8亚炔基、C_1-C_8杂亚烷基、C_2-C_8杂亚烯基、C_1-C_8卤代亚烷基、C_3-C_{13}环亚烷基、C_2-C_{12}杂亚环基、亚芳基或杂亚芳基；

[0077] 各R_A^4独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、$NR_A^8R_A^9$、-C(=O)R_A^{10}、-C(=O)OR_A^{10}、-C(=O)$NR_A^8R_A^9$、-NR_A^8C(=O)R_A^{10}、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基；

[0078] R_A^5和R_A^6独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，或

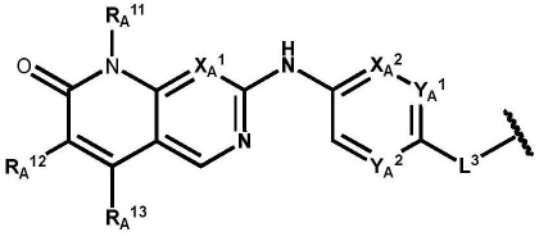
[0079] R_A^5和R_A^6与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元杂环基环；并且

[0080] R_A^7、R_A^8、R_A^9和R_A^{10}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，或

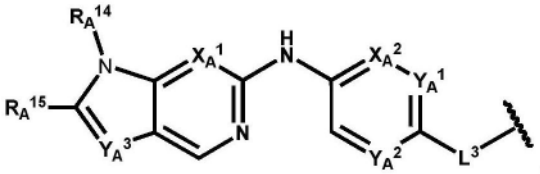
[0081] R_A^8和R_A^9与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元杂环基环。

[0082] 在一些实施方案中，式(A)的靶蛋白结合部分具有式(A1)、(A2)或(A3)的结构，或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

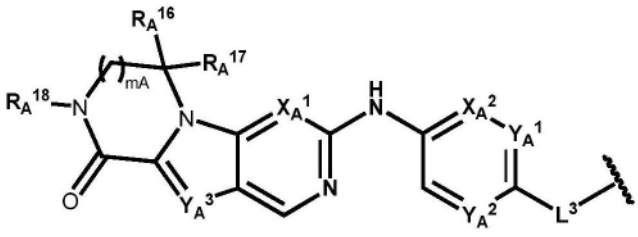
[0083]



式(A1)、



式(A2)或



式(A3)，

[0084] 其中，

[0085] Y_A^3是CR_A^{19}或N；

[0086] R_A^{11}、R_A^{14}和R_A^{18}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8羟基烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳

基;

[0087] R_A^{12}和R_A^{15}各自独立地选自R_A^{20}、COR_A^{20}、$CO_2R_A^{20}$或$CONR_A^{20}R_A^{21}$,其中R_A^{20}和R_A^{21}独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8羟基烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基氨基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基,或R_A^{20}和R_A^{21}与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元杂环基环;

[0088] R_A^{13}选自氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基氨基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基;

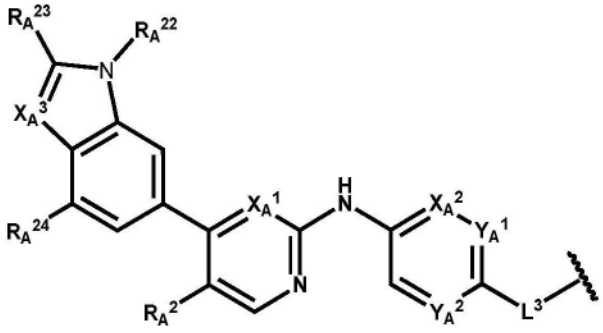
[0089] R_A^{16}和R_A^{17}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8羟基烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0090] R_A^{16}和R_A^{17}与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元环烷基或3-8元杂环基;

[0091] R_A^{19}独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8羟基烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基氨基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基;并且

[0092] m_A是0、1或2。

[0093] 在一些实施方案中,式(A)的靶蛋白结合部分具有式(A4)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0094] 

式(A4),

[0095] 其中,

[0096] X_A^3是CR_A^{25}或N;

[0097] R_A^{22}选自氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8羟基烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;并且

[0098] R_A^{23}、R_A^{24}和R_A^{25}各自独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8羟基烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基氨基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。

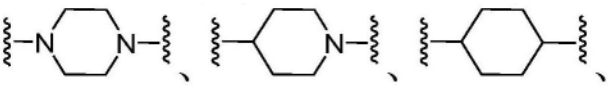
[0099] 在一些实施方案中,X_A^1、X_A^2和X_A^3各自是N。在一些实施方案中,Y_A^1、Y_A^2和Y_A^3各自是CH。

[0100] 在一些实施方案中,m_A是1。在一些实施方案中,R_A^1选自芳基或杂芳基。在一些实施方案中,R_A^2、R_A^4、R_A^{13}、R_A^{19}、R_A^{23}和R_A^{24}各自独立地选自氢、卤素、C_1-C_3烷基或C_3-C_6环烷基。

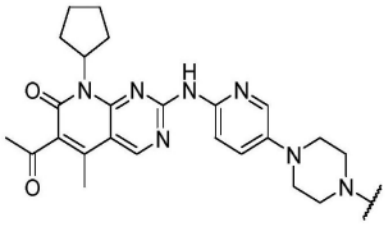
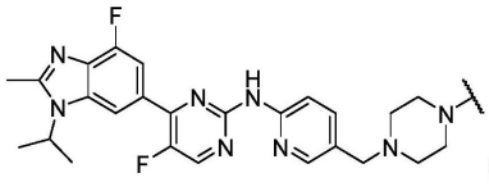
[0101] 在一些实施方案中,R_A^2、R_A^4、R_A^{13}、R_A^{19}、R_A^{23}和R_A^{24}各自独立地选自氢、F、Cl、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、CF_3、CH_2F、CHF_2、环丙基或环丁基。在一些实施方案中,R_A^{11}和R_A^{14}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。在一些实施方案中,R_A^{11}和R_A^{14}各自独立地

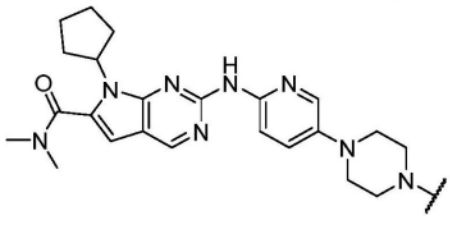
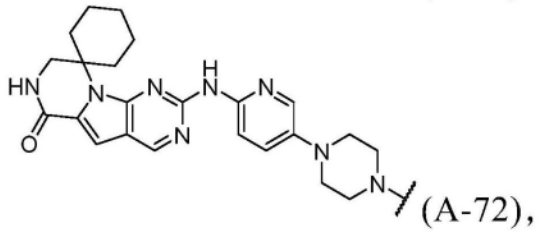
选自C_1-C_8烷基或C_3-C_8环烷基。在一些实施方案中,R_A^{12}和R_A^{15}各自独立地选自R_A^{20}、COR_A^{20}或$CONR_A^{20}R_A^{21}$,其中R_A^{20}和R_A^{21}各自独立地选自C_1-C_8烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。在一些实施方案中,R_A^{12}和R_A^{15}各自独立地选自COR_A^{20}或$CONR_A^{20}R_A^{21}$,其中R_A^{20}和R_A^{21}各自独立地选自C_1-C_8烷基。在一些实施方案中,R_A^{16}和R_A^{17}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。在一些实施方案中,R_A^{16}和R_A^{17}与它们所连接的原子一起形成3-6元环烷基或3-6元杂环基环。在一些实施方案中,R_A^{18}和R_A^{22}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。在一些实施方案中,R_A^{18}和R_A^{22}各自独立地选自H、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、CF_3、CHF_2、环丙基或环丁基。

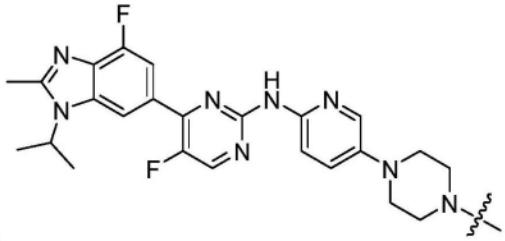
[0102] 在一些实施方案中,L^3是键、C_1-C_3亚烷基、C_3-C_8环亚烷基、C_2-C_8杂亚烷基、C_2-C_8杂环基、-(C_1-C_3亚烷基)-(C_3-C_8环亚烷基)-、-(C_1-C_3亚烷基)-(C_2-C_8杂亚环基)-或-(C_1-C_3亚烷基)-(C_2-C_8杂亚烷基)-。

[0103] 在一些实施方案中,L^3是键、  、  或。

[0104] 在一些实施方案中,式(A)的靶蛋白结合部分选自:

 (A-67)、  (A-70)、

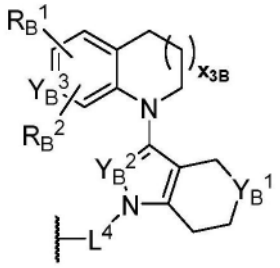
[0105]  (A-71)、  (A-72),

 或(A-73),

[0106] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0107] 在一些实施方案中,A是包含CBP和/或p300结合部分的靶蛋白结合部分。

[0108] 在一些实施方案中,靶蛋白结合部分具有式(B-1)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0109] 

式(B-1),

[0110] 其中,

[0111] Y_B^1是CHR_B^4或NR_B^4;

[0112] Y_B^2是CH或N;

[0113] Y_B^3是CR_B^2或N;

[0114] R_B^1是任选取代的5-6元杂芳基;

[0115] 各R_B^2独立地是氢、卤素、CN、NO_2、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基;

[0116] R_B^4是-C(=O)R_B^8、-C(=O)OR_B^8、-C(=O)$NR_B^6R_B^7$或-NR_B^6C(=O)R_B^8;

[0117] L^4是选自-R_B^{3A}_R_B^{3B}-的二价基团,其中

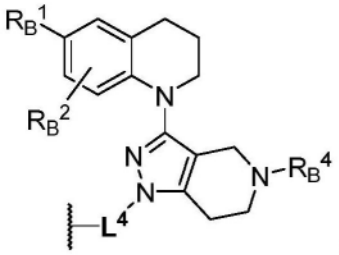
[0118] R_B^{3A}和R_B^{3B}各自独立地是键、-O-、-S-、-NR_B^5-、-C(=O)-、-C(=O)NR_B^5-、-S(=O)-、-S(=O)NR_B^5-、-S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2NR_B^5$-、C_1-C_8亚烷基、C_2-C_8亚烯基、C_2-C_8亚炔基、C_1-C_8杂亚烷基、C_2-C_8杂亚烯基、C_1-C_8卤代亚烷基、C_3-C_{13}环亚烷基、C_2-C_{12}杂亚环基、亚芳基或杂亚芳基;

[0119] R_B^5、R_B^6、R_B^7和R_B^8各自独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0120] R_B^6和R_B^7与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元杂环基环;并且

[0121] x_{3B}是0、1或2。

[0122] 在一些实施方案中,式(B-1)的靶蛋白结合部分具有式(B-2)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

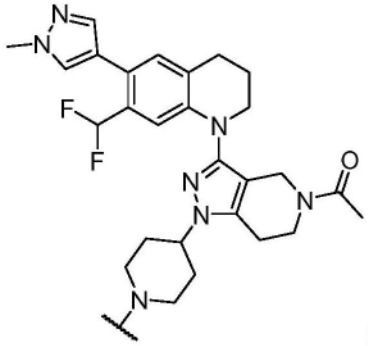
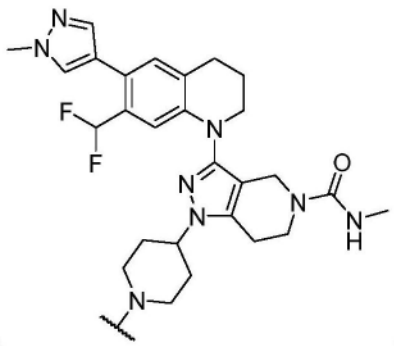
[0123] 

式(B-2)。

[0124] 在一些实施方案中,R_B^4是-C(=O)R_B^8或-C(=O)NHR_B^8,其中R_B^8是C_1-C_8烷基。在一些实施方案中,R_B^4是-C(=O)R_B^8或-C(=O)NHR_B^8,其中R_B^8是CH_3。在一些实施方案中,R_B^2是卤素、CN、NO_2、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基或C_1-C_8烷氧基。在一些实施方案中,R_B^2是$CHCF_2$。在一些实施方案中,R_B^1是任选取代的选自吡咯基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基或四唑基的5元杂芳基。在一些实施方案中,R_B^1是任选取代的吡唑基。在一些实施方案中,R_B^1是甲基取代的吡唑基。在一些实施方案中,L^4是键、C_1-C_3亚烷基、C_3-C_8环亚烷基、C_2-C_8杂亚烷基、C_2-C_8杂亚环基、-(C_1-C_3亚烷基)-(C_3-C_8环亚烷基)-、-(C_1-C_3亚烷基)-(C_2-C_8杂亚环基)-或-(C_1-C_3亚烷基)-(C_2-C_8杂亚烷

基)-。

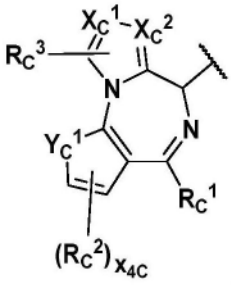
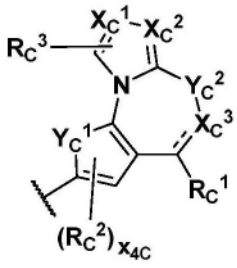
[0125] 在一些实施方案中,式(B-1)的靶蛋白结合部分是:

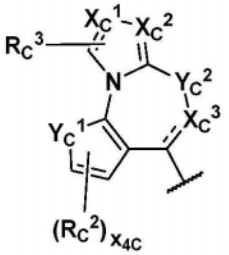
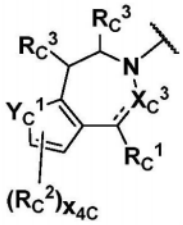
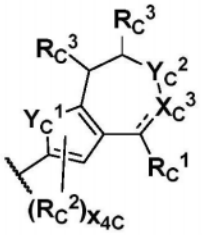
[0126]  (B-3)或  式(B-4),

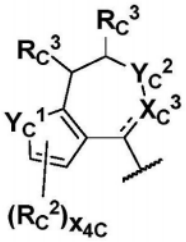
[0127] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0128] 在一些实施方案中,A是包含含BET溴结构域蛋白结合部分的靶蛋白结合部分。

[0129] 在一些实施方案中,靶蛋白结合部分具有式(C-1)、(C-2)、(C-3)、(C-4)、(C-5)或(C-6)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0130]  式(C-1)、  式(C-2)、

[0131]  式(C-3)、  式(C-4)、  式(C-5)或

 式(C-6),

[0132] 其中,

[0133] $=X_C^3$是$=N$或$-O$;

[0134] X_C^1和X_C^2各自独立地是CR_C^3或N;

[0135] Y_C^1是O、S或$-C(R_C^2)=C(R_C^2)-$;

[0136] Y_C^2是$C(R_C^7)_2$或NR_C^7;

[0137] R_C^1是氢或任选取代的C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基;

[0138] 各R_C^2独立地是氢、卤素、CN、NO_2、$NR_C^4R_C^5$、-C(=O)R_C^6、-C(=O)OR_C^4、-C(=O)$NR_C^4R_C^5$、-OC(=O)R_C^6、-N(R_C^4)C(=O)R_C^6、C_1-C_8烷基、C_1-C_8杂烷基、C_2-C_8炔基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷氧基烷基或C_1-C_8烷基芳基;

[0139] 各R_C^3独立地是氢、卤素、CN、NO_2、$NR_C^4R_C^5$、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷氧基烷基、芳基或杂芳基;

[0140] R_C^4、R_C^5和R_C^6各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0141] R_C^4和R_C^5与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元杂环基环;

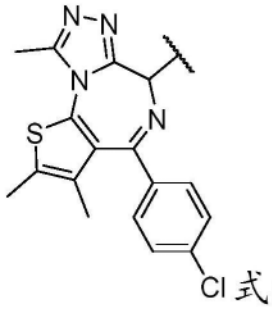
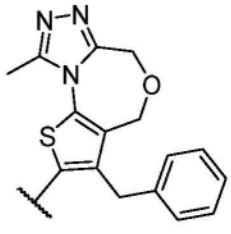
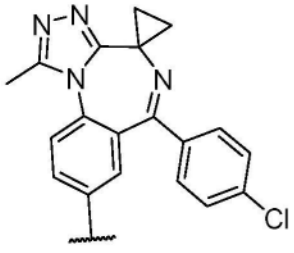
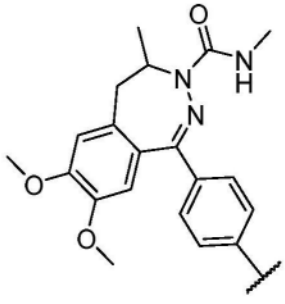
[0142] 各R_C^7独立地是氢、$NR_C^4R_C^5$、OR_C^4、-C(=O)R_C^6、-C(=O)OR_C^6、-C(=O)$NR_C^4R_C^5$、-(C_1-C_8烷基)-C(=O)$NR_C^4R_C$、-OC(=O)R_C^6、-N(R_C^8)C(=O)R_C^6、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基,或

[0143] 两个R_C^7与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基;并且

[0144] x_{4C}是1、2或3。

[0145] 在一些实施方案中,  是  。在一些实施方案中,是。在一些实施方案中,X_C^1和X_C^2各自独立地是N。在一些实施方案中,Y_C^1是S。在一些实施方案中,Y_C^1是-C(R_C^2)=C(R_C^2)-。在一些实施方案中,Y_C^2是C(R_C^7)$_2$。在一些实施方案中,Y_C^2是NR_C^7。在一些实施方案中,R_C^3是氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基或C_1-C_8烷氧基烷基。在一些实施方案中,各R_C^2独立地是氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_2-C_8炔基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷氧基烷基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,R_C^1是任选取代的C_6-C_{10}芳基,其任选地经1-4个卤素、CN、NO_2、$NR_C^4R_C^5$、-C(=O)R_C^6、-C(=O)OR_C^6、-C(=O)$NR_C^4R_C^5$、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基或C_1-C_8烷氧基烷基取代。在一些实施方案中,x_{4C}是2;并且各R_C^2独立地是C_1-C_8烷基。在一些实施方案中,x_{4C}是2;并且各R_C^2独立地是C_1-C_8烷氧基。

[0146] 在一些实施方案中,靶蛋白结合部分是:

[0147]  式(C-7 或 A-76)、  式(C-8)、  式(C-9)或  式(C-10),

[0148] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0149] 在一些实施方案中,DDB1结合部分结合至DDB1蛋白上的结合区域。在一些实施方

案中,DDB1结合部分非共价地结合至结合区域。在一些实施方案中,结合区域包含β螺旋桨结构域。在一些实施方案中,β螺旋桨结构域包含β螺旋桨C(BPC)结构域。在一些实施方案中,结合区域包含BPC结构域的顶面。

[0150] 在一些实施方案中,结合区域包含以下DDB1残基中的一个或多个:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。

[0151] 在一些实施方案中,DDB1结合部分与结合区域之间的结合包含平衡解离常数(Kd)低于100μM、Kd低于90μM、Kd低于80μM、Kd低于70μM、Kd低于60μM、低于50μM、Kd低于45μM、Kd低于40μM、Kd低于35μM、Kd低于30μM、Kd低于25μM、Kd低于20μM、Kd低于15μM、Kd低于14μM、Kd低于13μM、Kd低于12μM、Kd低于11μM、Kd低于10μM、Kd低于9μM、Kd低于8μM、Kd低于7μM、Kd低于6μM、Kd低于5μM、Kd低于4μM、Kd低于3μM、Kd低于2μM或Kd低于1μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1结合部分与结合区域之间的结合包含Kd<20μM、Kd为20-100μM或Kd>100μM的结合亲和力。

[0152] 在另一方面,本文提供了包含直接结合至DDB1配体的DNA损伤结合蛋白1(DDB1)的体内经修饰蛋白,其中DDB1配体包含本文所述的异双功能化合物。

[0153] 在另一方面,本文提供了降解靶蛋白的方法,包括将靶蛋白与本文所述的异双功能化合物接触。

[0154] 在一些实施方案中,将靶蛋白与异双功能化合物接触包括将包含靶蛋白的细胞与本文所述的异双功能化合物接触。在一些实施方案中,将靶蛋白与异双功能化合物接触包括向包含细胞的对象施用异双功能化合物。在一些实施方案中,接触导致靶蛋白降解。在一些实施方案中,降解通过免疫测定确定。在一些实施方案中,降解是泛素介导的。在一些实施方案中,通过蛋白酶体降解。

[0155] 本文描述了经修饰的蛋白质和蛋白质-配体复合物。一些实施方案的经修饰的蛋白质和蛋白质-配体复合物可用于生物技术应用,诸如靶蛋白、分子胶或抗微生物药物的选择性降解。

[0156] 援引并入

[0157] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请都通过引用并入本文,用于本文确定的特定目的。

附图说明

[0158] 图1示出了结合至DDB1的异双功能化合物CPD-004(A)和CPD-031(B)的SPR传感图。

[0159] 图2示出了用一定剂量范围的CDK4/6抑制剂帕博西尼或异双功能化合物CPD-002或CPD-004处理16小时后,由Calu-1细胞(A)表达的细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2、细胞周期蛋白D3、CDK4、CDK6、裂解的半胱天冬酶-3和p-Rb蛋白的免疫印迹或由BT-549细胞(B)表达的细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D3、CDK4和CDK6蛋白的免疫印迹。

[0160] 图3示出了用一定剂量范围的异双功能化合物CPD-031处理16小时后,由Calu-1细胞表达的细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2、细胞周期蛋白D3、CDK4、CDK6和p-Rb蛋白的免

疫印迹。

[0161] 图4示出了用异双功能化合物CPD-002(A)或CPD-031(B)在不同时间点处理后,由Calu-1细胞表达的细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2、细胞周期蛋白D3、CDK4、CDK6和p-Rb蛋白的免疫印迹。

[0162] 图5示出了在MLN4924(MLN)、MG-132(MG)或TAK-243(TAK)存在或不存在的情况下,用异双功能化合物CPD-002和CPD-004(A)或CPD-031(B)处理后,由Calu-1细胞表达的细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2和细胞周期蛋白D3的免疫印迹,以及用异双功能化合物CPD-031以所指示浓度处理4小时(C)后,在亲本细胞或DDB1敲除Hs578T细胞表达的细胞周期蛋白D1蛋白的免疫印迹。

[0163] 图6示出了用一定剂量范围的对照化合物CPD-042(A)或CPD-049(B)处理16小时后,由Calu-1细胞表达的细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2、细胞周期蛋白D3和CDK4蛋白的免疫印迹,以及在CPD-002和CPD-042(C)或CPD-031和CPD-049(D)存在的情况下Calu-1细胞的抗生存力曲线。

[0164] 图7示出了在帕博西尼、瑞博西尼、阿贝西利、CPD-002或CPD-031存在的情况下,Calu-1、NCI-H522、BT-549、Hs578T或MIA PaCa-2细胞的抗生存力曲线。

[0165] 图8示出了用一定剂量范围的异双功能化合物CPD-191处理8小时后,由LNCaP、Calu-1、NCI-H1703或MM.1R细胞表达的P300和CBP蛋白的免疫印迹。

[0166] 图9示出了用一定剂量范围的异双功能化合物CPD-253处理8小时后,由Daudi、SU-DHL-4或MDA-MB-231细胞表达的BRD4蛋白的免疫印迹。

[0167] 图10A-图10B示出了用一定剂量范围的异双功能化合物CPD-343或它的对照化合物CPD-380处理48小时后由T47D细胞表达的细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D3、CDK4、p-Rb、FoxM1和细胞周期蛋白A2蛋白的免疫印迹(图10A),以及在CPD-343或CPD-380存在6天的情况下T47D细胞的抗生存力曲线(图10B)。

[0168] 图11A-图11B示出了用一定剂量范围的异双功能参考化合物CP-10或BSJ-03-123处理8小时后,由Calu-1细胞表达的细胞周期蛋白D1、CDK4和CDK6蛋白的免疫印迹(图11A),以及在CP-10或BSJ-03-123存在3天的情况下Calu-1细胞的抗生存力曲线(图11B)。

[0169] 图12示出了用DMSO、帕博西尼、异双功能化合物CPD-343或对照化合物CPD-380以所指示浓度处理6天后,膜联蛋白V/7-AAD染色的T47D细胞的流式细胞术分析。

[0170] 图13示出了在帕博西尼或异双功能化合物CPD-343存在6天的情况下,T47D亲本细胞或帕博西尼抗性细胞的抗生存力曲线。

具体实施方式

[0171] DNA损伤结合蛋白1(DDB1)首先被鉴定为涉及DNA修复的异二聚体复合物的亚基。后来,发现DDB1作为接头蛋白将底物受体蛋白与CUL4连接,以组装多个CUL4-RING E3连接酶(ligase)复合物(CRL4)。可能是由于CRL连接酶的固有灵活性,E3连接酶的CRL家族经常被各种病毒强行控制去降解不同宿主限制因子。尤其是,DDB1在最经常被强行控制的E3因子当中。DDB1与HBx或SV5-V H-Box模体复合的结构分析提供了DDB1结合位点的关键见解。

[0172] 本文公开了调节细胞周期蛋白D、P300/CBP或BRD4蛋白质水平的异双功能化合物。这些抑制剂通过募集DDB1 E3泛素连接酶开发,其方法允许与诸如基因敲除或短发夹RNA

(shRNA)介导的基因敲减的技术相比时更灵活控制体外和体内蛋白质水平。不同于基因敲除或shRNA基因敲减,小分子方法进一步提供了在疾病模型中通过调节相应异双功能小分子化合物的施用途径、浓度和施用频率来研究剂量和时间依赖性的机会。这些化合物通过合并三个部分:DDB1配体、接头和CDK4/6、P300/CBP或BRD4结合剂来设计。

[0173] 本文描述的化合物可用于多种目的,包括但不限于用作:1)抗病毒药物;2)DDB1蛋白水平调节剂(例如增加或降低DDB1蛋白水平);3)DDB1功能调节剂(例如DDB1活化剂或抑制剂);4)分子胶(例如增加DDB1与第二蛋白之间的蛋白-蛋白相互作用);或5)靶向蛋白质降解剂。分子胶或靶向蛋白质降解剂功能可用于影响第二蛋白的活性或蛋白水平。

[0174] 定义

[0175] 除非上下文另有明确规定,否则如本文和所附权利要求中所使用的,单数形式“一”、“和”及“该”包括复数指示物。因此,例如,提及“一药剂”包括多种此类试剂,且提及“该细胞”包括提及一个或多个细胞(或多个细胞)以及本领域技术人员已知的等同物,等等。

[0176] 当范围在本文中用于物理性质(如分子量)或化学性质(如化学式)时,范围的所有组合和子组合以及其中的具体实施方案都旨在包括在内。当提及数字或数值范围时,术语“约”是指所提及的数字或数值范围是实验可变性内(或统计实验误差内)的近似值,且因此在一些情况下,该数字或数值范围将在所述数字或数值范围的1%与15%之间变化。

[0177] 术语“包括”(以及相关术语,诸如“包含”或“具有”)不旨在排除在其他某些实施方案例如本文所述的物质、组合物、方法或过程等的任何组成的实施方案中,“由”所述特征组成或“基本上由”所述特征组成。

[0178] 如在说明书和所附权利要求中所使用的,除非有相反的说明,否则以下术语具有下文所指示的含义。

[0179] “氨基”是指-NH_2自由基。

[0180] “氰基”是指-CN自由基。

[0181] “硝基”是指-NO_2自由基。

[0182] “氧杂”是指-O-自由基。

[0183] “氧代”是指=O自由基。

[0184] “硫代”是指=S自由基。

[0185] “亚氨基”是指=N-H自由基。

[0186] “肟基”是指=N-OH自由基。

[0187] “肼基”是指=N-NH_2自由基。

[0188] “烷基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃自由基,不含不饱和度,具有一至十五个碳原子(例如C_1-C_{15}烷基)。在某些实施方案中,烷基包含一至十三个碳原子(例如,C_1-C_{13}烷基)。在某些实施方案中,烷基包含一至八个碳原子(例如,C_1-C_8烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至五个碳原子(例如,C_1-C_5烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至四个碳原子(例如,C_1-C_4烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至三个碳原子(例如,C_1-C_3烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至两个碳原子(例如,C_1-C_2烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一个碳原子(例如,C_1烷基)。在其他实施方案中,烷基包含五至十五个碳原子(例如,C_5-C_{15}烷基)。在其他实施方案中,烷基包含五至八个碳原子(例如,C_5-C_8烷基)。在其他实

施方案中,烷基包含两个至五个碳原子(例如,C_2-C_5烷基)。在其他实施方案中,烷基包含三至五个碳原子(例如,C_3-C_5烷基)。在其他实施方案中,烷基基团选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基通过单键附接至分子的其余部分。除非说明书中另有具体说明,否则烷基基团任选被以下取代基中的一个或多个取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、R^a、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)$C(O)OR^a、-OC(O)-$N(R^a)_2$、-$N(R^a)$C(O)R^a、-$N(R^a)$S(O)$_tR^a$(其中t是1或2)、-S(O)$_tOR^a$(其中t是1或2)、-S(O)$_tR^a$(其中t是1或2)和-S(O)$_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),其中各R^a独立地是氢、烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0189] "烷氧基"是指式-O-烷基的通过氧原子键合的基团,其中烷基是如上定义的烷基链。

[0190] "卤代烷基"是指被一个或多个卤素取代的烷基。示例性卤代烷基包括三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2三氟乙基、1,2二氟乙基、3溴2氟丙基和1,2二溴乙基。

[0191] "杂烷基"、"杂烯基"和"杂炔基"是指取代或未取代的烷基、烯基和炔基,它们分别具有选自除碳原子以外的一个或多个主链原子。选自除碳以外的原子的示例性主链原子包括例如O、N、P、Si、S或其组合,其中氮、磷和硫原子可任选被氧化,且氮杂原子可任选被季铵化。如果给出,则数值范围是指总的链长。例如,1至8元杂烷基具有1至8个原子的链长,包括碳原子和杂原子两者。此类杂烷基链在本文中可以称为"C_1-C_8杂烷基"。相同的杂烷基链又可以称为1至8元杂烷基。与分子其余部分的连接可以通过杂烷基、杂烯基或杂炔基链中的杂原子或碳进行。除非说明书中另有具体说明,否则杂烷基、杂烯基或杂炔基任选被一个或多个取代基如本文所述的那些取代基取代。二价杂烷基、杂烯基和杂炔基部分可以分别称为杂亚烷基、杂亚烯基和杂亚炔基部分。可以理解的是,在饱和或不饱和杂烷基链中,杂原子的数字和位置被限制为此类化合物是化学稳定(即排除过氧化物部分等)的程度。

[0192] "烯基"是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链自由基,含有至少一个碳-碳双键,并具有二至十二个碳原子。在某些实施方案中,烯基包含二至八个碳原子。在其他实施方案中,烯基包含二至四个碳原子。烯基通过单键附接至分子的其余部分,例如乙烯基(etheny1)(即,乙烯基(viny1))、丙-1-烯基(即,烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。二价烯基部分可以称为亚烯基部分。除非说明书中另有具体说明,否则烯基基团任选被以下取代基中的一个或多个取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、R^a、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)$C(O)OR^a、-OC(O)-$N(R^a)_2$、-$N(R^a)$C(O)R^a、-$N(R^a)$S(O)$_tR^a$(其中t是1或2)、-S(O)$_tOR^a$(其中t是1或2)、-S(O)$_tR^a$(其中t是1或2)和-S(O)$_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),其中各R^a独立地是氢、烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地经卤素、羟基、甲氧基

或三氟甲基取代)、碳环烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0193] "炔基"是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链自由基,含有至少一个碳-碳三键,具有二至十二个碳原子。在某些实施方案中,炔基包含二至八个碳原子。在其他实施方案中,炔基包含二至六个碳原子。在其他实施方案中,炔基包含二至四个碳原子。炔基通过单键附接至分子的其余部分,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。二价炔基部分可以称为亚炔基部分。除非说明书中另有具体说明,否则炔基基团任选被以下取代基中的一个或多个取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、R^a、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-OC(O)-$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tR^a$(其中t是1或2)和-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),其中各R^a独立地是氢、烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0194] "亚烷基"或"亚烷基链"是指将分子的其余部分连接到仅由碳和氢组成的自由基基团上的直链或支链二价烃链,不含不饱和度,且具有一至十二个碳原子,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基等。亚烷基链通过单键附接至分子的其余部分,并通过单键附接至自由基。亚烷基链与分子其余部分和自由基的附接点是通过亚烷基链中的一个碳或通过该链中的任意两个碳进行。在某些实施方案中,亚烷基包含一至八个碳原子(例如,C_1-C_8亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一至五个碳原子(例如,C_1-C_5亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一至四个碳原子(例如,C_1-C_4亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一至三个碳原子(例如,C_1-C_3亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一至两个碳原子(例如,C_1-C_2亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一个碳原子(例如,C_1亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含五至八个碳原子(例如,C_5-C_8亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含二至五个碳原子(例如,C_2-C_5亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含三至五个碳原子(例如,C_3-C_5亚烷基)。除非说明书中另有具体说明,否则亚烷基链任选被以下取代基中的一个或多个取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、R^a、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-OC(O)-$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tR^a$(其中t是1或2)和-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),其中各R^a独立地是氢、烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地经卤素、羟基、

甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0195] "芳基"是指通过从环碳原子上除去氢原子而衍生自芳族单环或多环烃环系统的自由基。二价芳基部分可以称为亚芳基部分。芳族单环或多环烃环系统仅包含氢和五至十八个碳原子的碳,其中环系统中的环中的至少一个是完全不饱和的,即,根据Hückel理论,它包含环状、离域(4n+2)π-电子系统。衍生芳基的环系统包括但不限于诸如苯、茚、茚满、茚、四氢化萘和萘等基团。除非说明书中另有具体说明,否则术语"芳基"或前缀"芳(ar-)"(如在"芳烷基"中)意指包括任选被独立地选自以下的一个或多个取代基取代的芳基自由基:烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、R^a、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),其中各R^a独立地是氢、烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),各R^b独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且R^c是直链或支链亚烷基或亚烯基链,且其中除非另有说明,否则上述取代基中的每一个是未取代的。

[0196] "芳烷基"是指式$-R^c-$芳基的自由基,其中R^c是如上定义的亚烷基链,例如,亚甲基、亚乙基等。芳烷基自由基的亚烷基链部分任选如上针对亚烷基链所述被取代。芳烷基自由基的芳基部分任选如上针对芳基基团所述被取代。

[0197] "碳环基"或"环烷基"是指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非-芳族单环或多环烃基,其包括具有三至十五个碳原子的稠环或桥环系统(即"C_3-C_{15}环烷基")。此类环烷基环系统又可以称为3-15元环烷基。在某些实施方案中,碳环基包含三到十个碳原子(即"C_3-C_{10}环烷基")。在其他实施方案中,碳环基包含三至八个碳原子(即"C_3-C_8环烷基")或五至七个碳原子(即"C_5-C_7环烷基")。碳环基可以通过单键或环外双键附接到分子的其余部分。碳环基可以是完全饱和的(即仅含有单一的C-C键)或部分不饱和的(即含有一个或多个双键或三键)。完全饱和的碳环基自由基也称为"环烷基"。部分不饱和的碳环基环可以称为环-烯基或环炔基部分。二价环烷基可以称为环亚烷基部分。

[0198] 单环环烷基的实例包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。不饱和碳环基也称为"环烯基"。单环环烯基的实例包括例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。多环碳环基自由基包括例如金刚烷基、降冰片基(即双环[2.2.1]庚基)、降冰片烯基、十氢化萘基、7,7-二甲基双环[2.2.1]庚基等。除非说明书中另有具体说明,否则术语"碳环基"意指包括任选被独立地选自以下的一个或多个取代基取代的碳环基自由基:烷

基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、R^a、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),其中各R^a独立地是氢、烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),各R^b独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且R^c是直链或支链亚烷基或亚烯基链,且其中除非另有说明,否则上述取代基中的每一个是未取代的。

[0199] "碳环基烷基"是指式$-R^c-$碳环基的自由基,其中R^c是如上定义的亚烷基链。亚烷基链和碳环基任选如上所定义被取代。

[0200] "卤代"或"卤素"是指溴、氯、氟或碘取代基。

[0201] "氟烷基"是指被一个或多个如上定义的氟自由基取代的如上定义的烷基,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。在一些实施方案中,氟烷基自由基的烷基部分任选如上针对烷基基团所定义被取代。

[0202] "杂环基"或"杂环烷基"是指稳定的3至20元非芳环自由基,其包含二至十四个碳原子和选自氮、氧和硫的一至六个杂原子(即N、O和$S(O)_z$,其中z是0、1或2)。此类环系统本文中可以称为"C_2-C_{14}杂环基"或又称为3-20元杂环基。类似地,"C_2-C_8杂环基"是指含有2-8个碳原子和1-6个杂原子并且优选1-3个杂原子的环系统,其中环系统又可以称为3-14元杂环基。在本文中一些实施方案中,杂环基环系统包括5-6元杂环基、3-8元杂环基、3-10元杂环基或3-13元杂环基,其中每个此类杂环基优选含有1-3个杂原子。二价杂环烷基部分可以称为杂亚环基部分。除非说明书中另有具体说明,否则杂环基自由基是单环、双环、三环或四环系统,其任选包括稠环或桥环系统。可以理解的是,在杂环的环中,杂原子的数字和位置被限制为此类化合物是化学稳定的程度。杂环基自由基中的杂原子任选被氧化。一个或多个氮原子,如果存在的话,任选被季铵化。杂环基自由基是部分或完全饱和的。杂环基通过环的任何原子附接到分子的其余部分。此类杂环基自由基的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫吗啉基和1,1-二氧代-硫吗啉基。除非说明书中另有具体说明,否则术语"杂环基"意指包括如上所定义任选被选自以下的一个或多个取代基取代的杂环基自由基:烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂

芳基、任选取代的杂芳基烷基、R^a、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),其中各R^a独立地是氢、烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),各R^b独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且R^c是直链或支链亚烷基或亚烯基链,且其中除非另有说明,否则上述取代基中的每一个是未取代的。

[0203] "N-杂环基"或"N-附接的杂环基"是指如上所定义含有至少一个氮的杂环基自由基,且其中杂环基自由基与分子其余部分的附接点是通过杂环基自由基中的氮原子。N-杂环基自由基任选如上针对杂环基自由基所述被取代。此类N-杂环基自由基的实例包括但不限于1-吗啉基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑啉基和咪唑烷基。

[0204] "C-杂环基"或"C-附接的杂环基"是指如上所定义含有至少一个杂原子的杂环基自由基,且其中杂环基自由基与分子其余部分的附接点是通过杂环基自由基中的碳原子。C-杂环基自由基任选如上针对杂环基自由基所述被取代。此类C-杂环基的实例包括但不限于2-吗啉基、2-或3-或4-哌啶基、2-哌嗪基、2-或3-吡咯烷基等。

[0205] "杂芳基"是指衍生自包含二至十七个碳原子及选自氮、氧和硫的一至六个杂原子的3至18元芳环自由基的自由基。二价杂芳基部分可以指杂亚芳基部分。如本文所用,杂芳基自由基是单环、双环、三环或四环系统,其中环系统中的环中的至少一个是完全不饱和的,即根据Hückel理论,它包含环状、离域(4n+2)π-电子系统。杂芳基包括稠环或桥环系统。杂芳基自由基中的杂原子任选被氧化。一个或多个氮原子,如果存在的话,任选被季铵化。杂芳基通过环的任何原子附接到分子的其余部分。

[0206] 杂芳基的实例包括,但不限于氮杂苯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚三烯基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二氧杂环己烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl)(苯并噻吩基(benzothiopheny1))、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、环戊烷并[d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氢苯并[h]噌啉基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异喹啉基、中氮茚基、异噁唑基、5,8-桥亚甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基、噁二唑基、2-

氧代氮杂䓬基、噁唑基、环氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]-噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基和噻吩基(thiophenyl)(即噻吩基(thienyl))。

[0207] 除非说明书中另有具体说明,否则术语“杂芳基”意指包括如上所定义任选被选自以下的一个或多个取代基取代的杂芳基自由基:烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、R^a、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),其中各R^a独立地是氢、烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),各R^b独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且R^c是直链或支链亚烷基或亚烯基链,且其中除非另有说明,否则上述取代基中的每一个是未取代的。

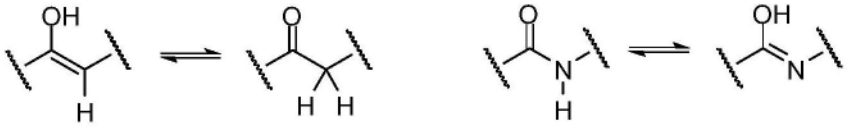
[0208] “N-杂芳基”是指如上所定义含有至少一个氮的杂芳基自由基,且其中杂芳基自由基与分子其余部分的附接点是通过杂芳基自由基中的氮原子。N-杂芳基自由基任选如上针对杂芳基自由基所述被取代。

[0209] “C-杂芳基”是指如上所定义的杂芳基自由基,且其中杂芳基自由基与分子其余部分的附接点是通过杂芳基自由基中的碳原子。C-杂芳基自由基任选如上针对杂芳基自由基所述被取代。

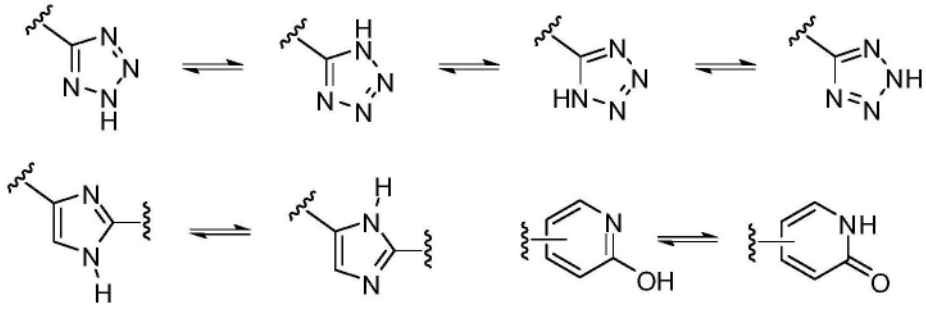
[0210] 在一些实施方案中,本文公开的化合物包含一个或多个不对称中心,且因此产生对映异构体、非对映异构体和其他立体异构形式,其根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-。除非另有说明,否则本文公开的化合物的所有立体异构形式均被本公开所涵盖。当本文所述的化合物包含烯烃双键时,且除非另有说明,否则本公开旨在包括E和Z几何异构体(例如,顺式或反式)。同样,所有可能的异构体,以及它们的外消旋和光学纯形式,以及所有互变异构形式也旨在被包括在内。术语“几何异构体”是指烯烃双键的E或Z几何异构体(例如顺式或反式)。术语“位置异构体”是指中心环周围的结构异构体,如苯环周围的邻位、间位和对位异构体。

[0211] “互变异构体”是指一种分子,其中质子从分子的一个原子转移到同一分子的另一

个原子是可能的。在某些实施方案中,本文所述的化合物以互变异构体的形式存在。在可能发生互变异构的情况下,将存在互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比例取决于几个因素,包括物理状态、温度、溶剂和pH。互变异构平衡的一些实例包括:



[0212]



[0213] 在一些实施方案中,本文公开的化合物以不同的富集同位素形式使用,例如,富集^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C和/或^{14}C的含量。在一个实施方案中,该化合物在至少一个位置被氘化。此类氘化形式可以通过美国专利第5,846,514和6,334,997号中描述的方法制备。如美国专利第5,846,514和6,334,997号中所述,氘化可以改善代谢稳定性和/或功效,从而增加药物的作用持续时间。

[0214] 除非另有说明,否则本文所描绘的结构旨在包括仅在一个或多个同位素富集的原子存在下不同的化合物。例如,除了氢被氘或氚置换,或者碳被富含^{13}C或^{14}C的碳置换之外,具有本发明结构的化合物在本公开的范围内。

[0215] 本公开的化合物任选地在构成此类化合物的一个或多个原子处包含非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用同位素标记,诸如例如,氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)。经以下进行同位素取代均被设想到:^{2}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}C、^{12}N、^{13}N、^{15}N、^{16}N、^{16}O、^{17}O、^{14}F、^{15}F、^{16}F、^{17}F、^{18}F、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{35}Cl、^{37}Cl、^{79}Br、^{81}Br、^{125}I。本发明化合物的所有同位素变型,无论是否是放射性的,都囊括在本发明的范围内。

[0216] 在某些实施方案中,本文公开的化合物所具有的一些或全部^{1}H原子被^{2}H原子置换。含氘化合物的合成方法是本领域已知的,且仅作为非限制性实例,包括以下合成方法。

[0217] 使用各种方法合成氘取代的化合物,如描述于:Dean,Dennis C.;编辑.Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development[在Curr.,Pharm.Des.,2000;6(10)中]2000,110pp;George W.;Varma,Rajender S.The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates,Tetrahedron,1989,45(21),6601-21;和Evans,E.Anthony.Synthesis of radiolabeled compounds,J.Radioanal.Chem.,1981,64(1-2),9-32。

[0218] 氘化起始物料容易获得,并经过本文所述的合成方法以提供含氘化合物的合成。大量的含氘试剂和结构单元可从化学品供应商处,如Aldrich Chemical公司购得。

[0219] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。本文所述化合物中任一种的药学上可接受的盐旨在包括任何和所有药学上合适的盐形式。本文所述化合物的优选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。

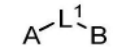
[0220] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留了游离碱的生物有效性和性质的那些盐,它们不是生物学上或其他方面不需要的,并且是用无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等形成的。还包括用有机酸形成的盐,有机酸诸如脂族一元和二元羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂族和芳香磺酸等,且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对-甲苯磺酸、水杨酸等。因此,示例性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、一氢磷酸盐、二氢磷酸盐、偏磷酸盐、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。还设想到氨基酸的盐,如精氨酸盐、葡萄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))。在一些实施方案中,碱性化合物的酸加成盐通过使游离碱形式与足够量的所需酸接触来制备,从而根据熟练技术人员熟悉的方法和技术产生盐。

[0221] “药学上可接受的碱加成盐”是指那些保留了游离酸的生物有效性和性质的盐,其不是生物学上或其他方面不期望的。这些盐是通过向游离酸中加入无机碱或有机碱来制备的。在一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐由金属或胺,如碱金属和碱土金属或有机胺形成。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐:伯胺、仲胺和叔胺,取代的胺包括天然存在的取代的胺、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、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因(procaine)、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、乙二苯胺、N-甲基葡糖胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。参见Berge等人,同上。

[0222] 异双功能化合物

[0223] 本文在一些实施方案中提供了异双功能化合物和包含所述化合物的药物组合物。在一些实施方案中,本文所述的异双功能化合物包含DNA损伤结合蛋白1(DDB1)结合部分、接头和/或靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,本文所述的异双功能化合物包含DDB1结合部分和靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,异双功能化合物包含通过接头共价连接到靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。在一些实施方案中,DDB1结合部分是天然产物。在一些实施方案中,DDB1结合部分是合成产物。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分被配置为结合靶蛋白。

[0224] 在一方面,本文提供了式(I)的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0225] 
式(I),

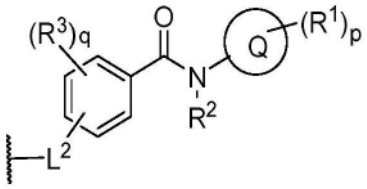
[0226] 其中,A是靶蛋白结合部分;L^1是接头;并且B是DDB1结合部分。

[0227] 在另一方面,本文描述了包含DNA损伤结合蛋白1(DDB1)结合部分的化合物。在一些实施方案中,化合物包含DDB1结合部分,但是不包含接头和/或靶蛋白结合部分。此类DDB1结合化合物的代表性实例在表1中示出。在一些实施方案中,化合物包含DDB1结合部分和接头,但是不包含靶蛋白。此类化合物的代表性实例在表2中示出。

[0228] DDB1结合分子

[0229] 在一些实施方案中,本文公开了包含DDB1结合部分的化合物。化合物可以由DDB1结合部分组成或可以包含异双功能分子,该异双功能分子包含DDB1结合部分。在一些实施方案中,化合物仅包含DDB1部分。化合物可以对本文公开的任何方面有用。

[0230] 在优选实施方案中,DDB1结合部分具有式(II)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0231] 
式(II),

[0232] 其中,

[0233] 环Q是苯基或5或6元单环杂芳基;

[0234] L^2是键、-O-、$-NR^{4A}-$、$-NR^{4B}-C(=O)-$、$-NR^{4B}-C(=O)-(C_1-C_3$亚烷基$)-NR^{4A}-$、$-NR^{4B}-C(=O)-(C_1-C_3$亚烷基$)-O-$、$-(C_1-C_3$亚烷基$)-NR^{4B}-C(=O)-$、$-C(=O)NR^{4A}-$、$-C_1-C_3$亚烷基-、$-C_2-C_3$亚烯基-、$-C_2-C_3$亚炔基-、C_3-C_8环亚烷基或C_2-C_8杂亚环基;

[0235] 各R^1独立地是氢、卤素、-CN、NO_2、$-OR^{4A}$、$-NR^{4A}R^{4B}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0236] 两个R^1与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基;

[0237] R^2是氢、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、OH或$O-C_1-C_4$烷基;

[0238] 各R^3独立地是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、$-OR^{4A}$、$-NR^{4A}R^{4B}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、$-OC(=O)R^{4A}$、$-N(R^{4A})C(=O)R^{4B}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0239] 两个R^3与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基;

[0240] 各R^{4A}和R^{4B}独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

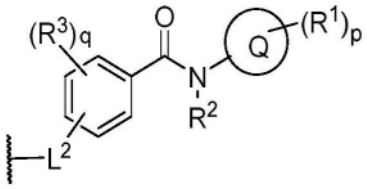
[0241] R^{4A}和R^{4B}与它们所连接的原子一起任选地形成C_2-C_{12}杂环基;

[0242] p是1、2或3;并且

[0243] q是1、2或3。

[0244] 在式(II)的一些实施方案中,L^2是甲酰氨基部分的对位。在式(II)的一些实施方案中,L^2是甲酰氨基部分的间位。在式(II)的一些实施方案中,L^2是甲酰氨基部分的邻位。

[0245] 在一些实施方案中,DDB1结合部分具有式(II′)的结构。在一些实施方案中,DDB1结合部分具有式(II′)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0246] 

式(II'),

[0247] 其中,

[0248] 环Q是苯基或5或6元单环杂芳基;

[0249] L^2是无、-O-、$-NR^{4A}-$、$-NR^{4B}-C(=O)-$、$-NR^{4B}-C(=O)-(C_1-C_3$亚烷基$)-NR^{4A}-$、$-NR^{4B}-C(=O)-(C_1-C_3$亚烷基$)-O-$、$-(C_1-C_3$亚烷基$)-NR^{4B}-C(=O)-$、$-C(=O)NR^{4A}-$、$-C_1-C_3$亚烷基-、$-C_2-C_3$亚烯基-、$-C_2-C_3$亚炔基-、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基;

[0250] R^1是氢、卤素、-CN、NO_2、$-OR^{4A}$、$-NR^{4A}R^{4B}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0251] 两个R^1与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基;

[0252] R^2是氢或C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、OH或OR;

[0253] 各R^3独立地是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、$-OR^{4A}$、$-NR^{4A}R^{4B}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0254] 两个R^3与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基;

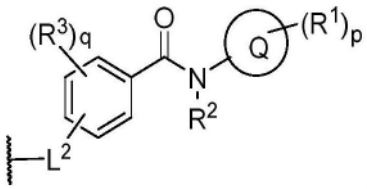
[0255] 各R^{4A}和R^{4B}独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0256] R^{4A}和R^{4B}与它们所连接的原子一起任选地形成C_2-C_{12}杂环基;

[0257] p是1、2或3;并且

[0258] q是1、2或3。

[0259] 在一些实施方案中,DDB1结合部分具有式(II″)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0260] 

式(II''),

[0261] 其中,

[0262] 环Q是苯基或5或6元单环杂芳基;

[0263] L^2是无、-O-、-NR^{4A}-、-NR^{4B}-C(=O)-、-NR^{4B}-C(=O)-(C_1-C_3亚烷基)-NR^{4A}-、-NR^{4B}-C(=O)-(C_1-C_3亚烷基)-O-、-(C_1-C_3亚烷基)-NR^{4B}-C(=O)-、-C(=O)NR^{4A}-、-C_1-C_3亚烷基-、-C_2-C_3亚烯基-、-C_2-C_3亚炔基-、C_3-C_8环烷基或4至7元杂环基;

[0264] R^1是氢、卤素、-CN、-OR^{4A}、-$NR^{4A}R^{4B}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、4至7元杂环基、芳基或杂芳基;

[0265] R^2是氢、C_1-C_6烷基或C_3-C_8环烷基;

[0266] R^3是氢、卤素、-CN、-OR^{4A}、-$NR^{4A}R^{4B}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;

[0267] 各R^{4A}和R^{4B}独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;

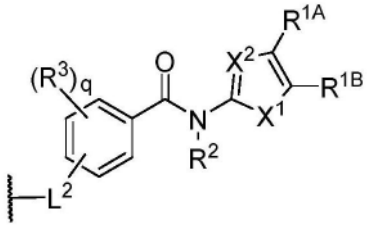
[0268] p是1、2或3;并且

[0269] q是1、2或3。

[0270] 本文所述的式(II)的每个实施方案也适用于式(II′)或式(II″),至实施方案与式(II′)或式(II″)的定义不一致的程度。式(II)的描述可以由式(II′)或式(II″)的描述代替。

[0271] 在式(II)的DDB1结合部分的一些实施方案中,环Q是5元单环杂芳基。在一些实施方案中,环Q是包含至少一个N原子的5元单环杂芳基。在一些实施方案中,环Q选自吡咯基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基或四唑基。在一些实施方案中,环Q选自呋喃、噻吩基、噁唑或噻唑。在一些实施方案中,环Q选自咪唑基或吡唑基。在一些实施方案中,环Q选自吡唑基或噻唑基。

[0272] 在一些实施方案中,式(II)的DDB1结合部分具有式(III-1)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0273] 

[0274] 式(III-1),

[0275] 其中,

[0276] X^1是O、S或NR^5;

[0277] X^2是N或CH;

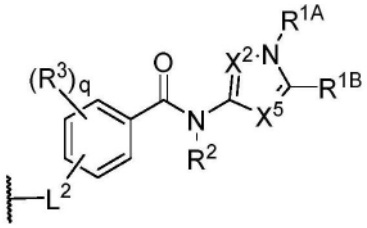
[0278] R^5是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基;并且

[0279] R^{1A}和R^{1B}独立地选自氢、卤素、CN、-NO_2、-OR^{4A}、-$NR^{4B}R^{4A}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0280] R^{1A}和R^{1B}与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基。

[0281] 在一些实施方案中,式(II)的DDB1结合部分具有式(III-2)的结构,或其药学上可

接受的盐或溶剂化物：

[0282] 

式(III-2)

[0283] 其中，

[0284] X^2和X^5独立地是N或CH；

[0285] 并且

[0286] R^{1A}和R^{1B}独立地选自氢、卤素、CN、$-NO_2$、$-OR^{4A}$、$-NR^{4B}R^{4A}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，或

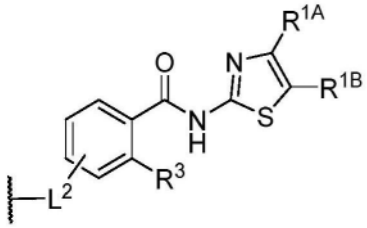
[0287] R^{1A}和R^{1B}与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基。

[0288] 在本文式(III-1)的一些实施方案中，X^1是O或S；并且X^2是N。在一些实施方案中，X^1是O或S；并且X^2是CH。在一些实施方案中，X^1是O；并且X^2是N。在一些实施方案中，X^1是S；并且X^2是N。

[0289] 在本文式(III-2)的一些实施方案中，X^5是CH。在本文式(III-2)的一些实施方案中，X^5是CH；并且X^2是N。在本文式(III-2)的一些实施方案中，X^5是CH；并且X^2是CH。在一些实施方案中，X^5是N。在一些实施方案中，X^5是N；并且X^2是N。在一些实施方案中，X^5是N；并且X^2是CH。

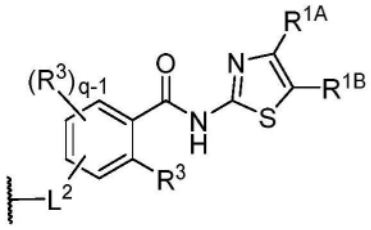
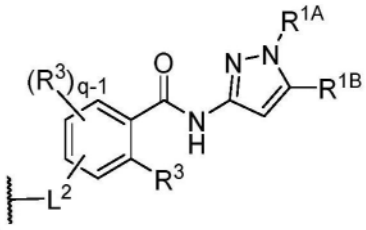
[0290] 在本文式(II)、(III-1)或(III-2)的一些实施方案中，R^2是H。在一些实施方案中，R^2是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R^2是甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施方案中，R^2可以包括OH或O-C_1-C_4烷基。

[0291] 在一些实施方案中，式(II)的DDB1结合部分具有式(IV-1)的结构，或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

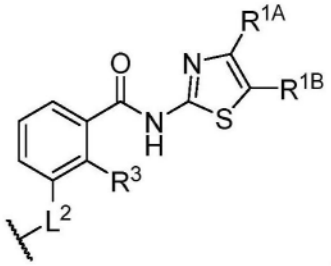
[0292] 

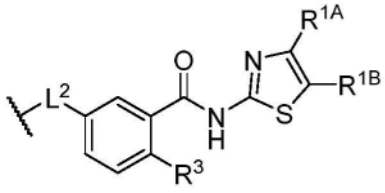
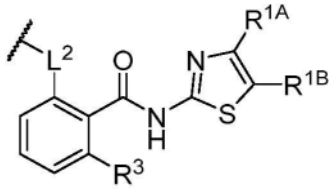
式(IV-1)。

[0293] 在一些实施方案中，式(II)的DDB1结合部分具有式(IV-2)或(IV-3)的结构，或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

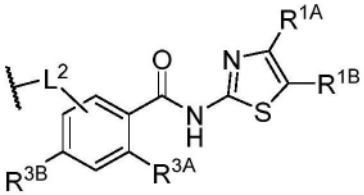
[0294]  式(IV-2)或  式(IV-3)。

[0295] 在一些实施方案中,式(II)的DDB1结合部分具有式(IVa)、(IVb)、(IVc)或(IVd)的结构,其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0296]  式(IVa)、  式(IVb)、

[0297]  式(IVc)或  式(IVd)。

[0298] 在一些实施方案中,式(II)的DDB1结合部分具有式(IV-4)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0299]  式(IV-4),

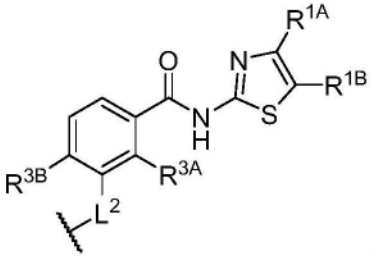
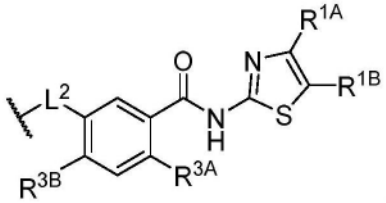
[0300] 其中,

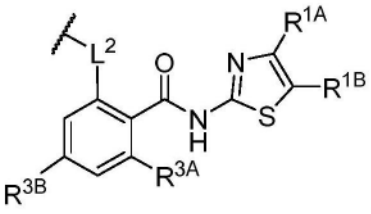
[0301] R^{3A}和R^{3B}各自独立地是氢、卤素、-CN、-NO_2、-OR^{4A}、-$NR^{4A}R^{4B}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、-OC(=O)R^{4A}、-N(R^{4A})C(=O)R^{4B}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;并且

[0302] 各R^{4A}和R^{4B}独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

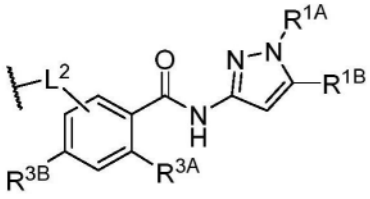
[0303] R^{4A}和R^{4B}与它们所连接的原子一起任选地形成C_2-C_{12}杂环基;

[0304] 在一些实施方案中,式(II)的DDB1结合部分具有式(IVe)、(IVf)或(IVg)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0305]  式(IVe)、  式(IVf)或

 式(IVg)。

[0306] 在一些实施方案中,式(II)的DDB1结合部分具有式(IV-5)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0307]  式(IV-5),

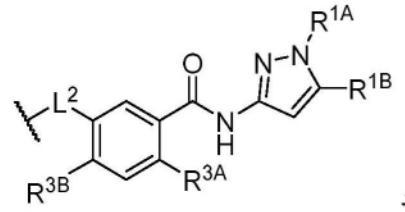
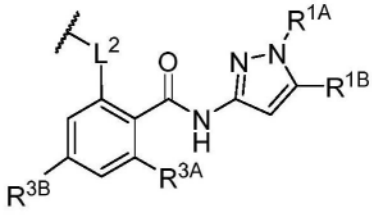
[0308] 其中,

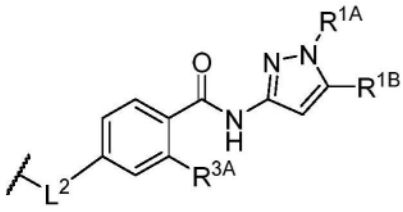
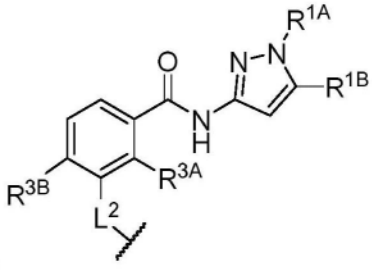
[0309] R^{3A}和R^{3B}各自独立地是氢、卤素、-CN、-NO_2、-OR^{4A}、-$NR^{4A}R^{4B}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、-OC(=O)R^{4A}、-N(R^{4A})C(=O)R^{4B}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;并且

[0310] 各R^{4A}和R^{4B}独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0311] R^{4A}和R^{4B}与它们所连接的原子一起任选地形成C_2-C_{12}杂环基。

[0312] 在一些实施方案中,式(II)的DDB1结合部分具有式(IVh)、(IVi)、(IVj)或(IVk)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0313]  式(IVh)、  式(IVi)、

 式(IVj)或  式(IVk)。

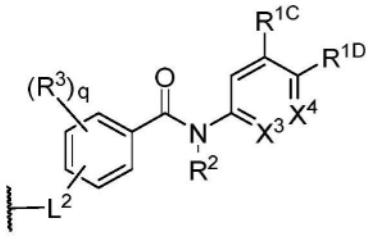
[0314] 在式(IV-1)至(IV-5)或(IVa)至(IVk)的一些实施方案中,R^{1A}选自氢、卤素、-

OCH_3、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)OCH_3$、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NHCH_3$、$-C(=O)N(CH_3)_2$、$-CH_3$、$-CHCF_2$、$-CF_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或苯基。在一些实施方案中,R^{1A}选自氢、卤素、$-OCH_3$、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)OCH_3$、$-CH_3$、$-CF_3$、CH_2CH_3、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或苯基。在一些实施方案中,R^{1A}选自氢、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)OCH_3$、$-CH_3$或苯基。

[0315] 在一些实施方案中,R^{1B}选自氢、卤素、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)OCH_3$、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NHCH_3$、$-C(=O)N(CH_3)_2$、$-CHCF_2$、$-CF_3$或苯基。在一些实施方案中,^{1B}选自$-CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中,R^{1B}选自氢、卤素、$-OCH_3$、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)OCH_3$、$-CF_3$或苯基。在一些实施方案中,^{1B}选自$-CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0316] 在一些实施方案中,环Q是苯基或6元单环杂芳基。在一些实施方案中,环Q是苯基。在一些实施方案中,环Q是6元杂芳基。在一些实施方案中,6元杂芳基包含1至2个N原子。在一些实施方案中,环Q是5元杂芳基。在一些实施方案中,5元杂芳基包含1至2个N原子。在一些实施方案中,环Q选自吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基或三嗪基。在一些实施方案中,环Q是吡啶基、吡嗪基或三嗪基。在一些实施方案中,环Q是吡啶基。在一些实施方案中,环Q是吡嗪基。

[0317] 在一些实施方案中,式(II)的DDB1结合部分具有式(V-1)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0318] 

式(V-1),

[0319] 其中,

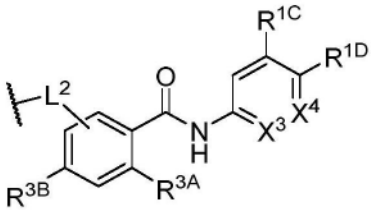
[0320] X^3是N或CH;

[0321] X^4是N或CR^{1E};并且

[0322] R^{1C}、R^{1D}和R^{1E}中的每一个独立地选自氢、卤素、CN、$-NO_2$、$-OR^{4A}$、$-NR^{4B}R^{4A}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0323] R^{1C}和R^{1D},或R^{1D}和R^{1E}与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基。

[0324] 在一些实施方案中,式(II)的DDB1结合部分具有式(V-2)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0325] 

式(V-2),

[0326] 其中,

[0327] X^3、X^4、R^{1C}、R^{1D}和R^{1E}是如式(V-1)中所定义的;

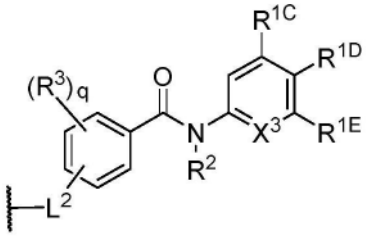
[0328] R^{3A}和R^{3B}各自独立地是氢、卤素、-NO_2、-CN、-OR^{4A}、-$NR^{4A}R^{4B}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、-OC(=O)R^{4A}、-N(R^{4A})C(=O)R^{4B}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;并且

[0329] 各R^{4A}和R^{4B}独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0330] R^{4A}和R^{4B}与它们所连接的原子一起任选地形成C_2-C_{12}杂环基。

[0331] 在一些实施方案中,X^4是N。在一些实施方案中,X^4是CR^{1E}。

[0332] 在一些实施方案中,式(II)的DDB1结合部分具有式(V-3)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

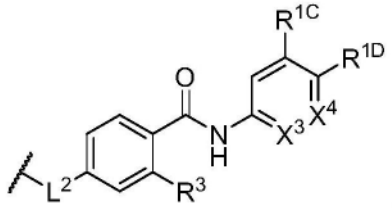
[0333] 

式(V-3),

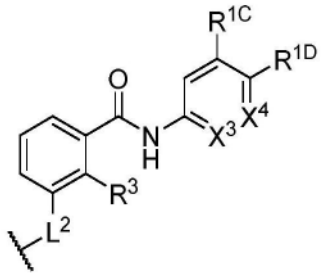
[0334] 其中,

[0335] X^3、R^{1C}、R^{1D}和R^{1E}是如式(V-1)中所定义的。

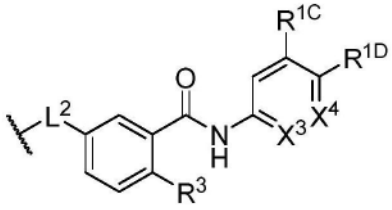
[0336] 在一些实施方案中,式(II)的DDB1结合部分具有式(VIa)、(VIb)、(VIc)或(VId)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0337] 

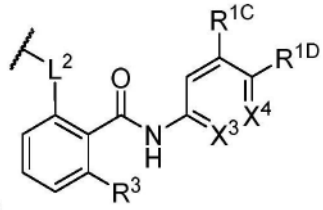
式(VIa)、



式(VIb)、



式(VIc)或

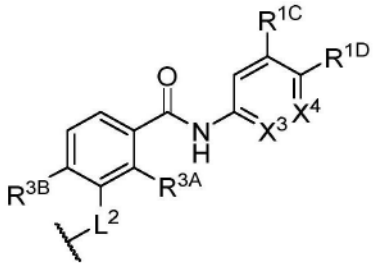
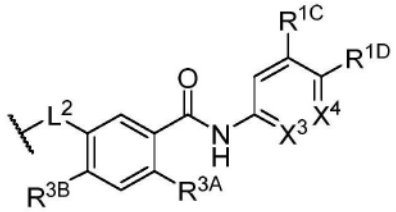


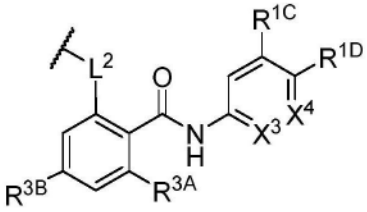
式(VId),

[0338] 其中,

[0339] X^3、X^4、R^{1C}、R^{1D}和R^{1E}是如式(V-1)中所定义的。

[0340] 在一些实施方案中,式(II)的DDB1结合部分具有式(VIe)、(VIf)或(VIg)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0341]  式(VIe)、  式(VIf)或

 式(VIg),

[0342] 其中,

[0343] X^3、X^4、R^{1C}、R^{1D}和R^{1E}是如式(V-1)中所定义的;并且

[0344] R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}和R^{4B}是如式(V-2)中所定义的。

[0345] 在本文式(V-1)、(V-2)、(V-3)或(VIa)至(VIg)的一些实施方案中,X^3是N。在其他此类实施方案中,X^3是CH。

[0346] 在本文式(V-1)、(V-2)、(V-3)或(VIa)至(VIg)的一些实施方案中,R^{1C}和R^{1E}各自是氢;并且R^{1D}是氢、卤素、CN、-OR^{4A}、-$NR^{4B}R^{4A}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基。在一些此类实施方案中,R^{1C}和R^{1E}各自是氢;并且R^{1D}是卤素、-OR^{4A}、-$NR^{4B}R^{4A}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基。

[0347] 在一些实施方案中,X^3和X^4是N;R^{1C}是氢;并且R^{1D}是氢、卤素、-NO_2、CN、-OR^{4A}、-$NR^{4B}R^{4A}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,X^3和X^4是N;R^{1C}是氢;并且R^{1D}是卤素、-OR^{4A}、-$NR^{4B}R^{4A}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、4-7元杂环烷基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,X^3和X^4是N;R^{1C}是氢;并且R^{1D}是-OR^{4A}、-$NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基。在一些实施方案中,X^3和X^4是N;R^{1C}是氢;并且R^{1D}是-$NR^{4B}R^{4A}$。在一些实施方案中,X^3和X^4是N;R^{1C}是氢;并且R^{1D}是-$N(CH_3)_2$。

[0348] 在一些实施方案中,X^3是N;X^4是CR^{1E};R^{1C}是氢;并且R^{1D}和R^{1E}独立地选自氢、卤素、-OR^{4A}、-$NR^{4B}R^{4A}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、4-7元杂环烷基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,X^3是N;X^4是CR^{1E};R^{1C}是氢;并且R^{1D}和R^{1E}独立地选自氢、卤素、-OR^{4A}、-$NR^{4B}R^{4A}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、4-7元杂环烷基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,X^3是N;X^4是CR^{1E};R^{1C}是氢;并且R^{1D}和R^{1E}独立地选自氢、卤素、-OR^{4A}、-$NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基或4-7元杂环烷基。

[0349] 在一些实施方案中,X^3是N;X^4是CR^{1E};R^{1C}是氢;并且R^{1D}和R^{1E}与它们所连接的原子一起形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基。

[0350] 在一些实施方案中,R^{1D}是C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。在一些实施方案中,R^{1D}是甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基或叔丁基。在一些实施方案中,R^{1D}是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^{1D}是甲基、乙基、正丙基、异丙基或叔丁基。在一些实施方案中,R^{1D}是甲基。在一些实施方案中,R^{1D}是氢。在一些实施方案中,R^{1D}是-$NR^{4B}R^{4A}$。在一些实施方案中,R^{1D}是-NH_2、$NH(CH_3)$、-$N(CH_3)_2$。在一些实施方案中,R^{1D}是-$N(CH_3)_2$。在一些实施方案中,R^{1D}是-OR^{4A}。在一些实施方案中,R^{1D}是-OH、-OCH_3、-$OCHF_2$、-OCF_3、-$OCH(CH_3)_2$、-O-环丙基。在一些实施方案中,R^{1D}是-OCH_3。在一些实施方案中,R^{1D}是H。

[0351] 在一些实施方案中,各R^3独立地是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基氨基、C_1-C_6环烷氧基、C_1-C_6环烷基氨基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。在一些实施方案中,R^3是F、Cl、Br、CH_3、CHF_2、CF_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、环丙基、CN、-NH_2、$NH(CH_3)$、NH(i-Pr)、NH(n-Bu)、NH(t-Bu)或$N(CH_3)_2$。在一些实施方案中,R^3是CH_3。在一些实施方案中,R^3是$NH(CH_3)$。

[0352] 在一些实施方案中,R^{3A}和R^{3B}独立地是氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基氨基、C_1-C_6环烷氧基、C_1-C_6环烷基氨基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。

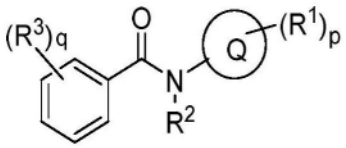
[0353] 在一些实施方案中,p是1。在一些实施方案中,p是2。在一些实施方案中,p是3。

[0354] 在一些实施方案中,L^2是键。在一些实施方案中,L^2是-C(=O)NR^{4B}-、-C_1-C_3亚烷基-、-C_2-C_3亚炔基-、-NR^{4A}-(C_1-C_3亚烷基)-、-NR^{4A}-(C_1-C_3亚烷基)-C(=O)NR^{4B}、-O-(C_1-C_3亚烷基)-或-O-(C_1-C_3亚烷基)-C(=O)NR^{4B}-。在一些实施方案中,L^2是-C(=O)NH-、-CH_2-、-C≡C-、-NH-(CH_2)-、-NH-(CH_2)-C(=O)NH、-O-(CH_2)-或-O-(CH_2)-C(=O)NH-。在一些实施方案中,L^2是-C(=O)NR^{4B}-、-NR^{4A}-(C_1-C_3亚烷基)-C(=O)NR^{4B};或-O-(C_1-C_3亚烷基)-C(=O)NR^{4B}-。在一些实施方案中,L^2是-C(=O)NH-、-NH-(CH_2)-C(=O)NH或-O-(CH_2)-C(=O)NH-。在一些实施方案中,L^2是-NR^{4A}-或-O-。

[0355] 在一些实施方案中,L^2是-NH-。在一些实施方案中,L^2是-O-。

[0356] 在一些实施方案中,DDB1结合部分B不与配体A和/或接头L^1连接。

[0357] 在另一方面,DDB1配体包含式(L-II)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0358] 

式(L-II),

[0359] 其中,

[0360] 环Q是苯基或5或6元单环杂芳基;

[0361] 各R^1独立地是氢、卤素、-CN、NO_2、-OR^{4A}、-$NR^{4A}R^{4B}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)$NR^{4B}R^{4A}$、-OC(=O)R^{4A}、-N(R^{4A})C(=O)R^{4B}、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0362] 两个R^1与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基;

[0363] R^2是氢、C_1-C_6烷基或C_3-C_8环烷基;

[0364] 各R^3独立地是氢、卤素、-CN、-NO_2、-OR^{4A}、-$NR^{4A}R^{4B}$、-C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=

O)$NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0365] 两个R^3与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基;

[0366] 各R^{4A}和R^{4B}独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

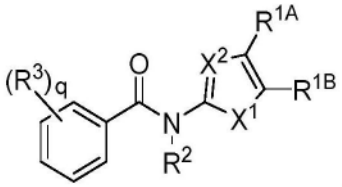
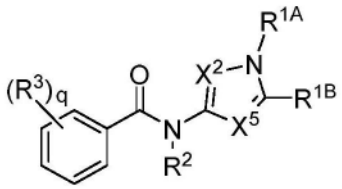
[0367] R^{4A}和R^{4B}与它们所连接的原子一起任选地形成C_2-C_{12}杂环基;

[0368] p是1、2、3、4或5;并且

[0369] q是1、2、3、4或5。

[0370] 在一些实施方案中,环Q是5元单环杂芳基。在一些实施方案中,环Q是选自吡咯基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基或四唑基的5元单环杂芳基。

[0371] 在一些实施方案中,式(L-II)的DDB1结合部分具有式(L-III-1)或(L-III-2)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0372]  式(L-III-1)或  式(L-III-2),

[0373] 其中,

[0374] X^1是O、S或NR^5;

[0375] X^2和X^5独立地是N或CH;

[0376] R^5是氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基;并且

[0377] R^{1A}和R^{1B}独立地选自氢、卤素、CN、$-NO_2$、$-OR^{4A}$、$-NR^{4B}R^{4A}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

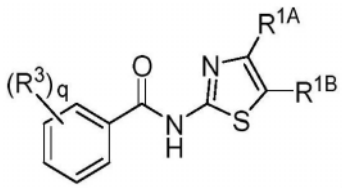
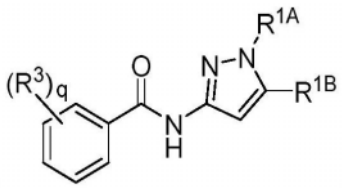
[0378] R^{1A}和R^{1B}与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基。

[0379] 在一些实施方案中,X^1是O或S;并且X^2是N。在一些实施方案中,R^2是H。

[0380] 在一些实施方案中,X^5是CH。在一些实施方案中,X^5是N。

[0381] 在一些实施方案中,X^2是N。

[0382] 在一些实施方案中,式(L-II)的DDB1结合部分具有式(L-IV-1)或(L-IV-2)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

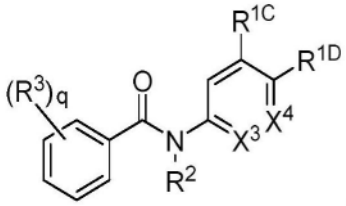
[0383]  式(L-IV-1)或  式(L-IV-2)。

[0384] 在一些实施方案中,R^{1A}选自氢、卤素、$-NO_2$、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)OCH_3$、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NHCH_3$、$-C(=O)N(CH_3)_2$、$-CH_3$、$-CF_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH$

$(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或苯基。在一些实施方案中，R^{1B}选自氢、卤素、$-NO_2$、$-OCH_3$、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)OCH_3$、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)NHCH_3$、$-C(=O)N(CH_3)_2$、$-CHF_2$、$-CF_3$或苯基。在一些实施方案中，R^{1B}选自$-CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0385] 在一些实施方案中，环Q是苯基或6元单环杂芳基。在一些实施方案中，环Q是选自吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基或三嗪基的6元单环杂芳基。

[0386] 在一些实施方案中，式(L-II)的DDB1结合部分具有式(L-V-A)的结构，或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

[0387]  式(L-V-A)，

[0388] 其中，

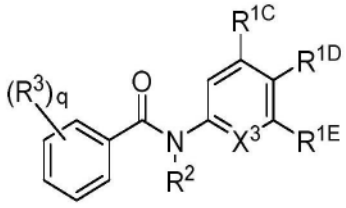
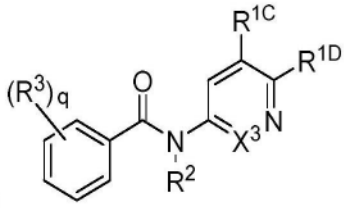
[0389] X^3是N或CH；

[0390] X^4是CR^{1E}或N；并且

[0391] R^{1C}、R^{1D}和R^{1E}中的每一个独立地选自氢、卤素、CN、$-NO_2$、$-OR^{4A}$、$-NR^{4B}R^{4A}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，或

[0392] R^{1C}和R^{1D}，或R^{1D}和R^{1E}与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基。

[0393] 在一些实施方案中，式(L-II)的DDB1结合部分具有式(L-V-1)或(L-V-2)的结构，或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

[0394]  式(L-V-1)或  式(L-V-2)。

[0395] 在一些实施方案中，R^2是氢。在一些实施方案中，X^3是N。在一些实施方案中，X^3是CH。在一些实施方案中，R^{1C}和R^{1E}各自是氢；并且R^{1D}是氢、卤素、CN、$-OR^{4A}$、$-NR^{4B}R^{4A}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中，各R^3独立地是卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基氨基、C_1-C_6环烷氧基、C_1-C_6环烷基氨基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。在一些实施方案中，R^3是C_1-C_6烷基氨基。在一些实施方案中，R^3是C_1-C_6烷基酰氨基。在一些实施方案中，R^3是C_1-C_6环烷基酰氨基。在一些实施方案中，R^3是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R^3是CH_3。在一些实施方案中，R^3是F、Cl、Br、CH_3、CHF_2、CF_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、环丙基、CN、$-NH_2$、$NH(CH_3)$、NH(i-Pr)、NH(n-Bu)、NH(t-Bu)或$N(CH_3)_2$。在一些实施方案中，R^3是$NH(CH_3)$。在一些实施方案中，p是1、2或3。在一些实施方案中，q是1、2或3。R^{1D}可以包括-H。R^{1D}可以包括$-NH_2$。R^{1D}可以包括$-NH(CH_3)$。R^{1D}可以包括$-N(CH_3)_2$。R^3可以包括CN、$-NH_2$。

[0396] 在另一方面,DDB1配体包含表1中的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0397] 在一些实施方案中,DDB1蛋白与DDB1结合部分之间的结合包含平衡解离常数(Kd)低于100μM、Kd低于90μM、Kd低于80μM、Kd低于70μM、Kd低于60μM、低于50μM、Kd低于45μM、Kd低于40μM、Kd低于35μM、Kd低于30μM、Kd低于25μM、Kd低于20μM、Kd低于15μM、Kd低于14μM、Kd低于13μM、Kd低于12μM、Kd低于11μM、Kd低于10μM、Kd低于9μM、Kd低于8μM、Kd低于7μM、Kd低于6μM、Kd低于5μM、Kd低于4μM、Kd低于3μM、Kd低于2μM或Kd低于1μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DDB1结合部分之间的结合包含Kd值为约100μM、约90μM、约80μM、约70μM、约60μM、约50μM、约45μM、约40μM、约35μM、约30μM、约25μM、约20μM、约15μM、约14μM、约13μM、约12μM、约11μM、约10μM、约9μM、约8μM、约7μM、约6μM、约5μM、约4μM、约3μM、约2μM或约1μM或由上述Kd值中的任何两个定义的一系列Kd值的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DDB1结合部分之间的结合包含Kd值为100μM、90μM、80μM、70μM、60μM、50μM、45μM、40μM、35μM、30μM、25μM、20μM、15μM、14μM、13μM、12μM、11μM、10μM、9μM、8μM、7μM、6μM、5μM、4μM、3μM、2μM或1μM或由上述Kd值中的任何两个定义的一系列Kd值的结合亲和力。

[0398] 在一些实施方案中,DDB1蛋白与DDB1结合部分(DBM)之间的结合包含Kd低于100μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于90μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于80μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于70μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于60μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于50μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于45μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于40μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于35μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与DBM之间的结合包含Kd低于30μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于25μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于20μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与DBM之间的结合包含Kd低于15μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于14μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于13μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与DBM之间的结合包含Kd低于12μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于11μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于10μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与DBM之间的结合包含Kd低于9μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于8μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于7μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与DBM之间的结合包含Kd低于6μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于5μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于4μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与DBM之间的结合包含Kd低于3μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于2μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DBM之间的结合包含Kd低于1μM的结合亲和力。

[0399] 在一些实施方案中,DDB1蛋白与DDB1结合部分之间的结合包含Kd<20μM、Kd 20-100μM或Kd>100μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DDB1结合部分之间的结合

包含Kd<20μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DDB1结合部分之间的结合包含Kd 20-100μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与DDB1结合部分之间的结合包含Kd>100μM的结合亲和力。

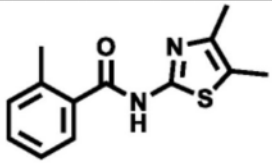
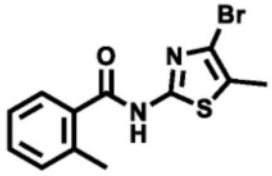
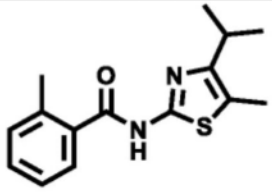
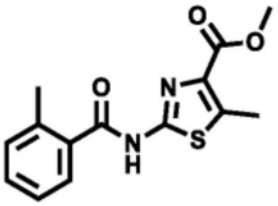
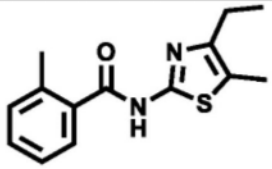
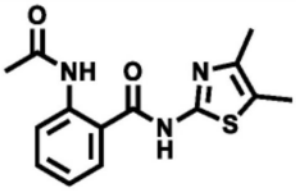
[0400] 在一些实施方案中,DDB1结合部分与DDB1之间的结合是非共价的。在一些实施方案中,DDB1结合部分与DDB1之间的结合是共价的。

[0401] 在一些实施方案中,本文公开了DDB1结合部分。在一些实施方案中,DDB1结合部分结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中,DDB1结合部分结合至DDB1蛋白上的结合区域。在一些实施方案中,DDB1结合部分与DDB1蛋白结合。在一些实施方案中,DDB1结合部分与DDB1蛋白上的结合区域结合。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含β螺旋桨结构域。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含β螺旋桨C(BPC)结构域。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含BPC结构域的顶面。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含以下DDB1蛋白残基中的一个或多个:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006和/或VAL1033。在一些实施方案中,以下DDB1蛋白残基中的一个或多个参与DDB1蛋白与DDB1结合部分之间的非共价结合:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006和/或VAL1033。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含本文中,如在标题为“经修饰的蛋白质”部分所述的氨基酸残基。

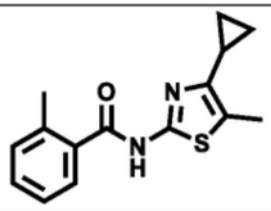
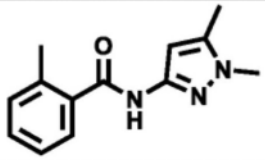
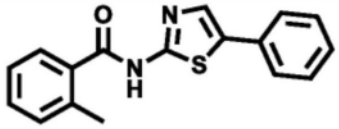
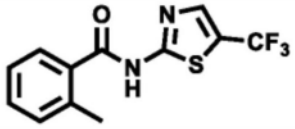
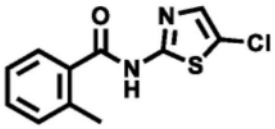
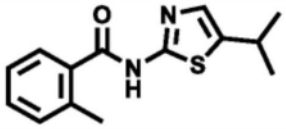
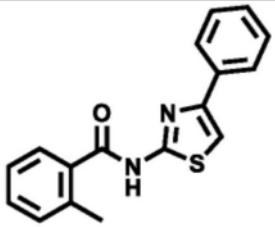
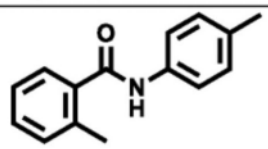
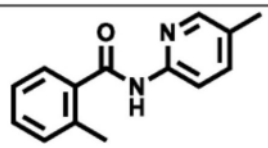
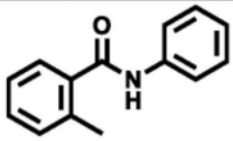
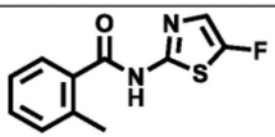
[0402] 在一些实施方案中,DDB1结合部分选自表1,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0403] 表1:代表性DDB1结合部分

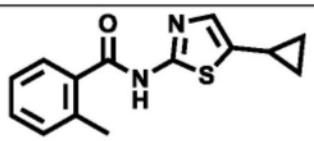
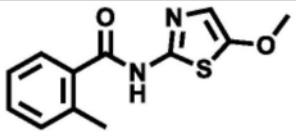
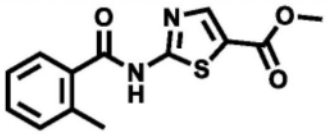
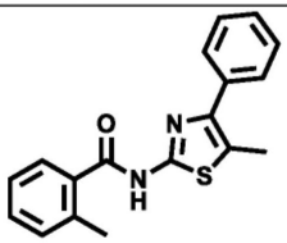
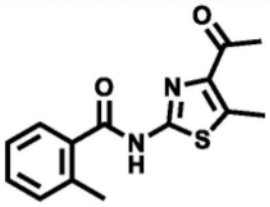
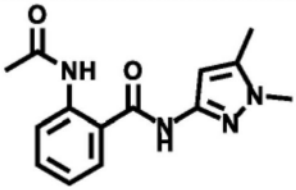
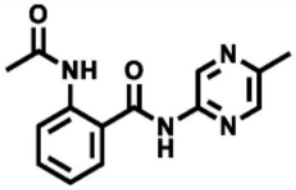
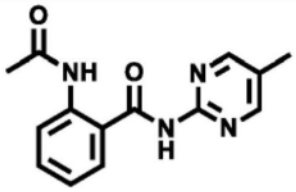
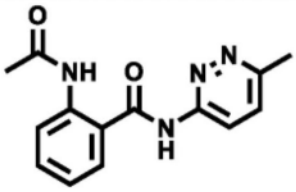
[0404]

化合物No.	结构	化学名称
B1-1		*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
B1-2		*N*-(4-溴-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
B1-3		*N*-(4-异丙基-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
B1-4		5-甲基-2-(2-甲基苯甲酰氨基)噻唑-4-甲酸甲酯
B1-5		*N*-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
B1-6		2-乙酰氨基-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

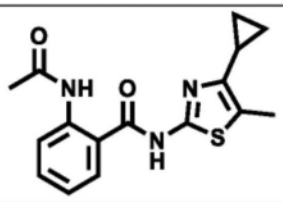
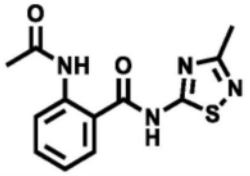
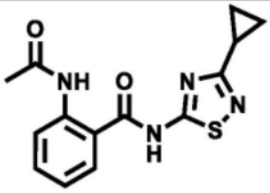
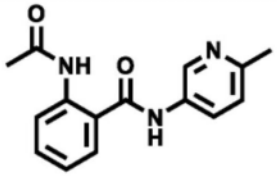
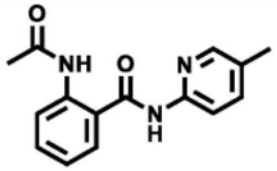
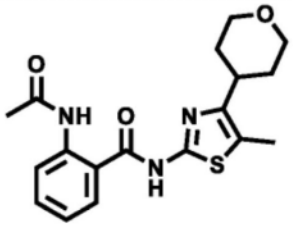
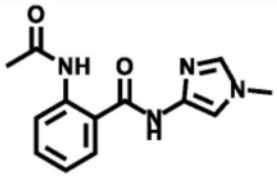
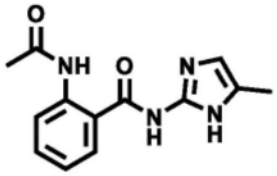
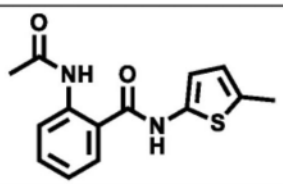
[0405]

B1-7		*N*-(4-环丙基-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
B1-8		*N*-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酰胺
B1-9		2-甲基-*N*-(5-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-10		2-甲基-*N*-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-11		*N*-(5-氯噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
B1-12		*N*-(5-异丙基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
B1-13		2-甲基-*N*-(4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-14		2-甲基-*N*-(对甲苯基)苯甲酰胺
B1-15		2-甲基-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺
B1-16		2-甲基-*N*-苯基苯甲酰胺
B1-17		*N*-(5-氟噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺

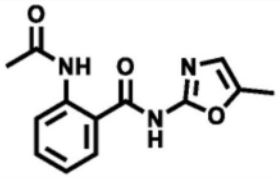
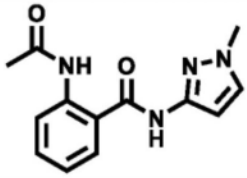
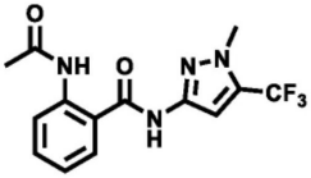
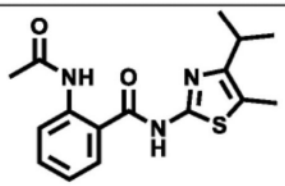
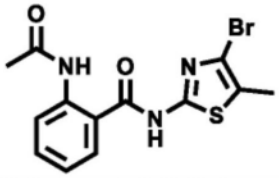
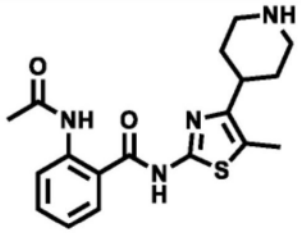
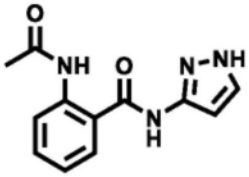
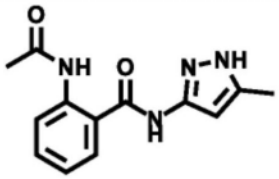
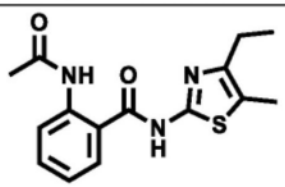
[0406]

B1-18		*N*-(5-环丙基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
B1-19		*N*-(5-甲氧基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
B1-20		2-(2-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-甲酸甲酯
B1-21		2-甲基-*N*-(5-甲基-4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-22		*N*-(4-乙酰基-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
B1-23		2-乙酰氨基-*N*-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺
B1-24		2-乙酰氨基-*N*-(5-甲基吡嗪-2-基)苯甲酰胺
B1-25		2-乙酰氨基-*N*-(5-甲基嘧啶-2-基)苯甲酰胺
B1-26		2-乙酰氨基-*N*-(6-甲基哒嗪-3-基)苯甲酰胺

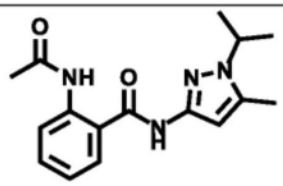
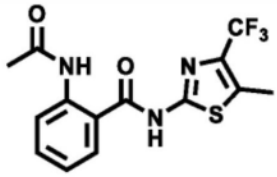
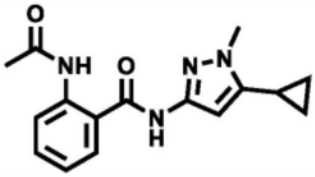
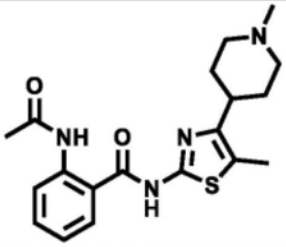
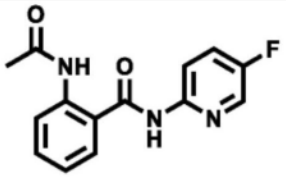
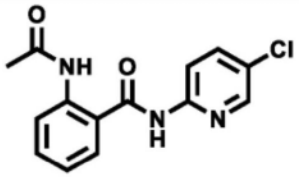
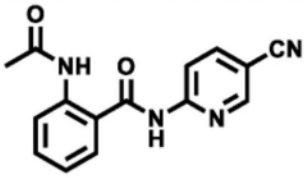
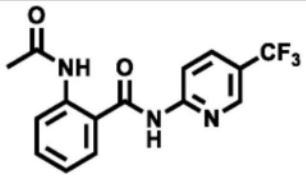
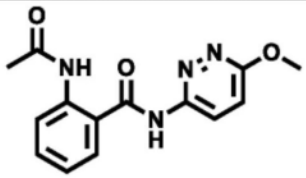
[0407]

B1-27		2-乙酰氨基-*N*-(4-环丙基-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-28		2-乙酰氨基-*N*-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺
B1-29		2-乙酰氨基-*N*-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺
B1-30		2-乙酰氨基-*N*-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺
B1-31		2-乙酰氨基-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺
B1-32		2-乙酰氨基-*N*-(5-甲基-4-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-33		2-乙酰氨基-*N*-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲酰胺
B1-34		2-乙酰氨基-*N*-(5-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苯甲酰胺
B1-35		2-乙酰氨基-*N*-(5-甲基噻吩-2-基)苯甲酰胺

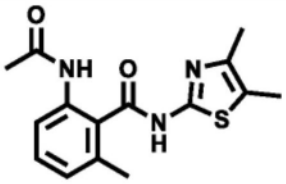
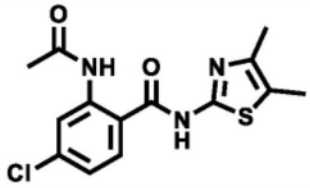
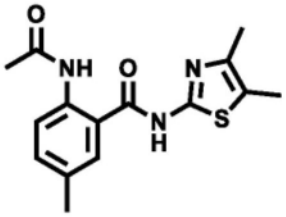
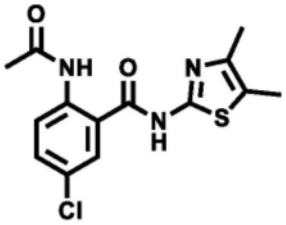
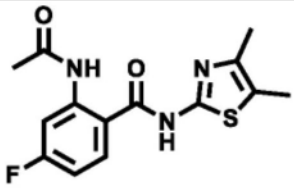
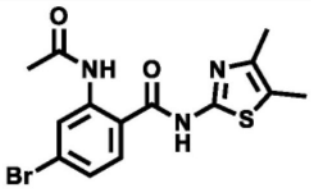
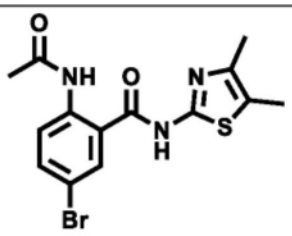
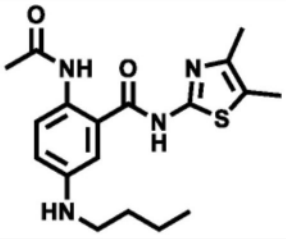
[0408]

B1-36		2-乙酰氨基-*N*-(5-甲基噁唑-2-基)苯甲酰胺
B1-37		2-乙酰氨基-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺
B1-38		2-乙酰氨基-*N*-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺
B1-39		2-乙酰氨基-*N*-(4-异丙基-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-40		2-乙酰氨基-*N*-(4-溴-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-41		2-乙酰氨基-*N*-(5-甲基-4-(哌啶-4-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-42		2-乙酰氨基-*N*-(1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺
B1-43		2-乙酰氨基-*N*-(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺
B1-44		2-乙酰氨基-*N*-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

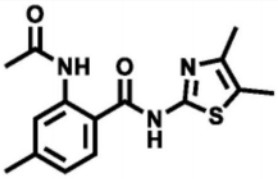
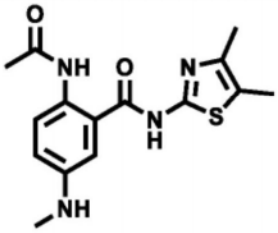
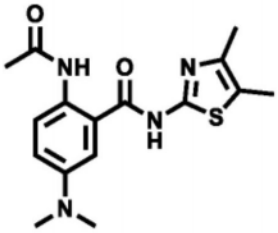
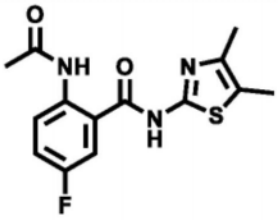
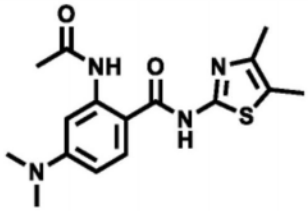
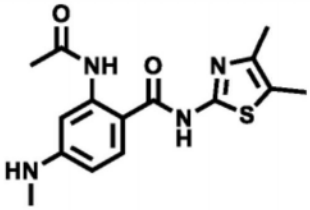
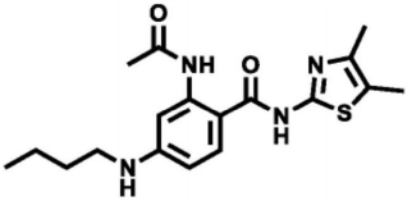
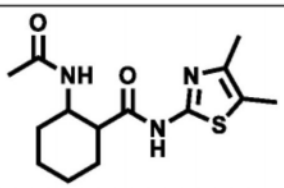
[0409]

B1-45		2-乙酰氨基-*N*-(1-异丙基-5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺
B1-46		2-乙酰氨基-*N*-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-47		2-乙酰氨基-*N*-(5-环丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺
B1-48		2-乙酰氨基-*N*-(5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-49		2-乙酰氨基-*N*-(5-氟吡啶-2-基)苯甲酰胺
B1-50		2-乙酰氨基-*N*-(5-氯吡啶-2-基)苯甲酰胺
B1-51		2-乙酰氨基-*N*-(5-氰基吡啶-2-基)苯甲酰胺
B1-52		2-乙酰氨基-*N*-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺
B1-53		2-乙酰氨基-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺

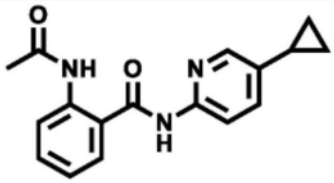
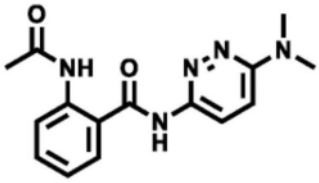
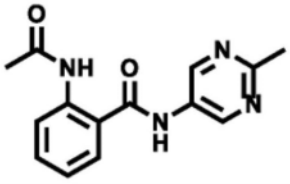
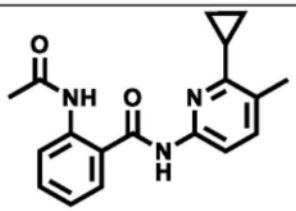
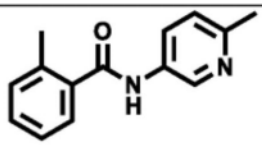
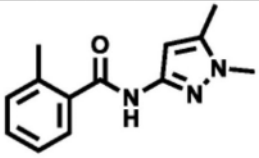
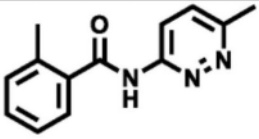
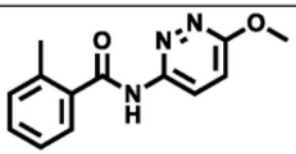
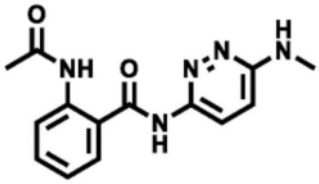
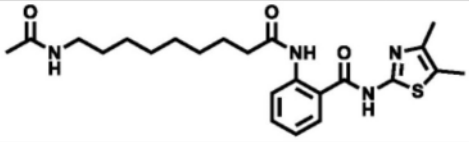
[0410]

B1-54		2-乙酰氨基-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基苯甲酰胺
B1-55		2-乙酰氨基-4-氯-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-56		2-乙酰氨基-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-甲基苯甲酰胺
B1-57		2-乙酰氨基-5-氯-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-58		2-乙酰氨基-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-氟苯甲酰胺
B1-59		2-乙酰氨基-4-溴-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-60		2-乙酰氨基-5-溴-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-61		2-乙酰氨基-5-(丁基氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

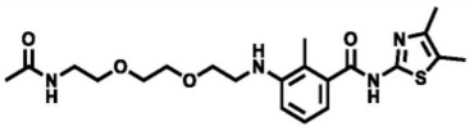
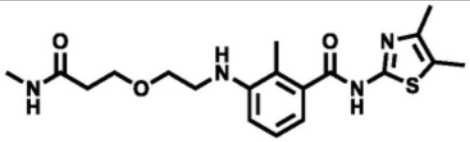
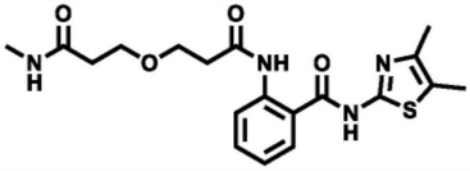
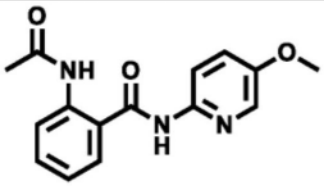
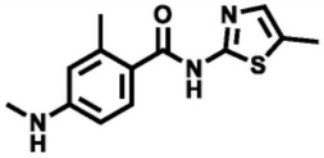
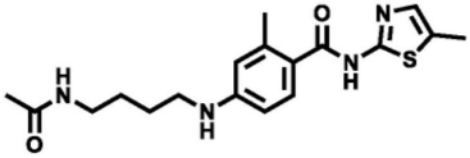
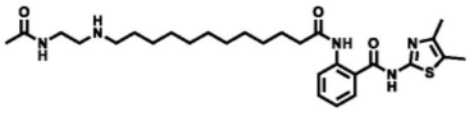
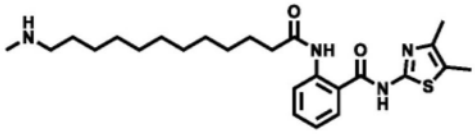
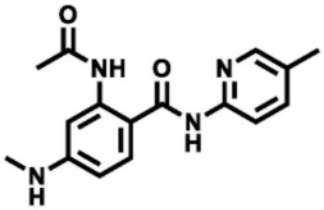
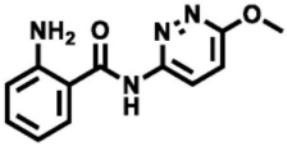
[0411]

B1-62		2-乙酰氨基-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-甲基苯甲酰胺
B1-63		2-乙酰氨基-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(甲基氨基)苯甲酰胺
B1-64		2-乙酰氨基-5-(二甲基氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-65		2-乙酰氨基-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-氟苯甲酰胺
B1-66		2-乙酰氨基-4-(二甲基氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-67		2-乙酰氨基-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺
B1-68		2-乙酰氨基-4-(丁基氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-69		2-乙酰氨基-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)环己烷-1-甲酰胺

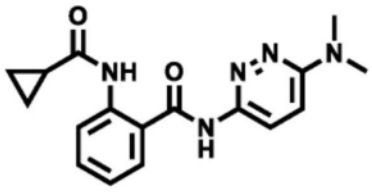
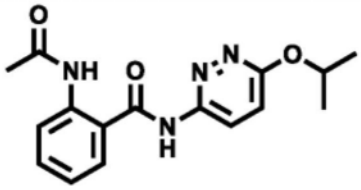
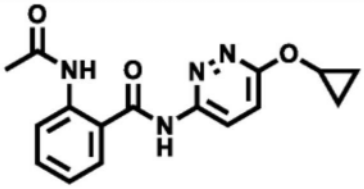
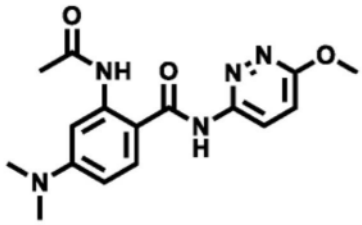
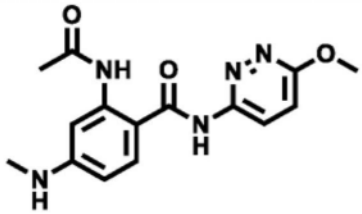
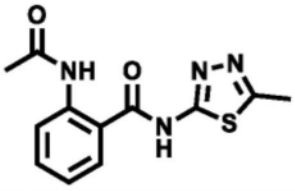
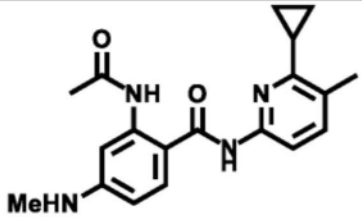
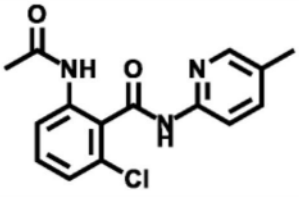
[0412]

B1-70		2-乙酰氨基-*N*-(5-环丙基吡啶-2-基)苯甲酰胺
B1-71		2-乙酰氨基-*N*-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺
B1-72		2-乙酰氨基-*N*-(2-甲基嘧啶-5-基)苯甲酰胺
B1-73		2-乙酰氨基-*N*-(6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺
B1-74		2-甲基-*N*-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺
B1-75		*N*-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酰胺
B1-76		2-甲基-*N*-(6-甲基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
B1-77		*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2-甲基苯甲酰胺
B1-78		2-乙酰氨基-*N*-(6-(甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺
B1-79		2-(9-乙酰氨基壬酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

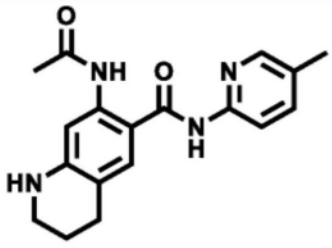
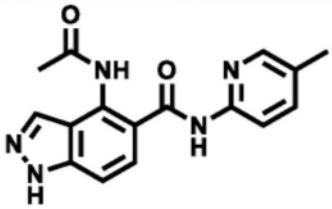
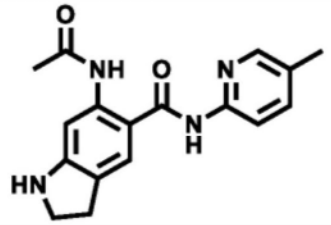
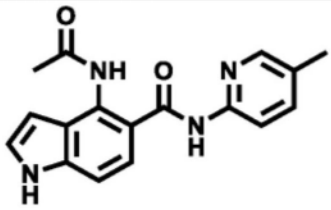
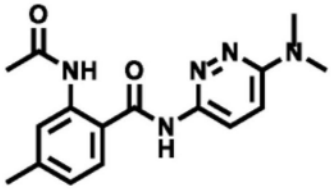
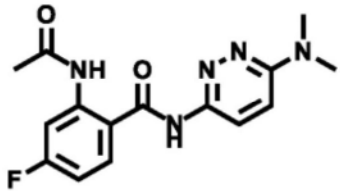
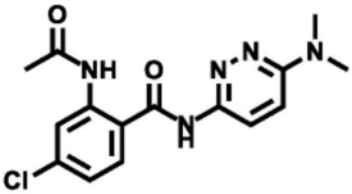
[0413]

B1-80		3-((2-(2-(2-乙酰氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
B1-81		*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基-3-((2-(3-(甲基氨基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)苯甲酰胺
B1-82		*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(3-(甲基氨基)-3-氧代丙氧基)丙酰氨基)苯甲酰胺
B1-83		2-乙酰氨基-*N*-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯甲酰胺
B1-84		2-甲基-4-(甲基氨基)-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-85		4-((4-乙酰氨基丁基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-86		2-(12-((2-乙酰氨基乙基)氨基)十二烷酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B1-87		*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(12-(甲基氨基)十二烷酰氨基)苯甲酰胺
B1-88		2-乙酰氨基-4-(甲基氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺
B1-89		2-氨基-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺

[0414]

B1-90		2-(环丙烷甲酰氨基)-*N*-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺
B1-91		2-乙酰氨基-*N*-(6-异丙氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
B1-92		2-乙酰氨基-*N*-(6-环丙氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
B1-93		2-乙酰氨基-4-(二甲基氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
B1-94		2-乙酰氨基-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺
B1-95		2-乙酰氨基-*N*-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺
B1-96		2-乙酰氨基-*N*-(6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺
B1-97		2-乙酰氨基-6-氯-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺

[0415]

B1-98		7-乙酰氨基-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酰胺
B1-99		4-乙酰氨基-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)-1*H*-吲唑-5-甲酰胺
B1-100		6-乙酰氨基-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)吲哚啉-5-甲酰胺
B1-101		4-乙酰氨基-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)-1*H*-吲哚-5-甲酰胺
B1-102		2-乙酰氨基-*N*-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-4-甲基苯甲酰胺
B1-103		2-乙酰氨基-*N*-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-4-氟苯甲酰胺
B1-104		2-乙酰氨基-4-氯-*N*-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺

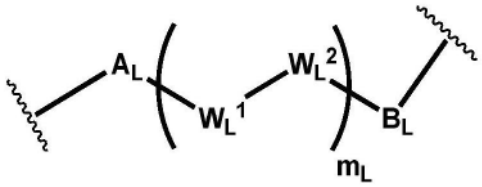
[0416] 接头

[0417] 本文描述了包含接头的化合物。在一些实施方案中,接头连接到本文所述的DDB1结合部分。在一些实施方案中,接头连接到本文所述的靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,接头连接到DDB1结合部分和靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,连接是共价的。在一些实施方案中,接头被并入本文所述的配体中。

[0418] 本文描述了包含DDB1结合部分和接头的化合物。在一些实施方案中,接头包含任

选取代的聚乙二醇(PEG)。在一些实施方案中,接头包含任选取代的烷基链。在一些实施方案中,接头是直链烷烃。在一些实施方案中,接头包含任选取代的C_2-C_{30}、C_2-C_{25}、C_3-C_{25}、C_4-C_{10}、C_6-C_{12}、C_6-C_{18}或C_4-C_{20}烷基单元。在一些实施方案中,接头包含任选取代的碳环式环。在一些实施方案中,接头包含任选取代的杂环式环。在一些实施方案中,接头包含任选取代的芳基环。在一些实施方案中,接头包含任选取代的杂芳基环。在一些实施方案中,接头包含醚。在一些实施方案中,接头包含一个或多个C_2-C_{30}、C_2-C_{25}、C_3-C_{25}、C_4-C_{10}、C_6-C_{12}、C_6-C_{18}或C_4-C_{20}烷基醚单元。在一些实施方案中,PEG的长度是任选取代的1-5、2-7、2-10、2-20、5-25或4-30个-(O-CH_2CH_2)-单元。在一些实施方案中,接头包含胺。在一些实施方案中,接头包含一个或多个C_2-C_{30}、C_2-C_{25}、C_3-C_{25}、C_4-C_{10}、C_6-C_{12}、C_6-C_{18}或C_4-C_{20}烷基氨基单元。在一些实施方案中,接头包含任选取代的1-5、2-7、2-10、2-20、5-25或4-30个-(NH-CH_2CH_2)-单元。在一些实施方案中,接头包含酰胺。在一些实施方案中,接头包含磺酰胺。在一些实施方案中,接头包含尿素。在一些实施方案中,接头包含氨基甲酸酯。在一些实施方案中,接头包含碳酸酯。在一些实施方案中,化合物包含DDB1结合部分、接头和/或靶蛋白结合部分。

[0419] 在一些实施方案中,接头L^1是具有式(L)的结构的二价部分,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0420] 

式(L),

[0421] 其中,

[0422] A_L、W_L^1、W_L^2和B_L在每次出现时是独立地选自以下的二价部分:键、R_L^a-R_L^b、$R_L^aCOR_L^b$、$R_L^aC(O)OR_L^b$、$R_L^aC(O)N(R_L^1)R_L^b$、$R_L^aC(S)N(R_L^1)R_L^b$、$R_L^aOR_L^b$、$R_L^aSR_L^b$、$R_L^aSOR_L^b$、$R_L^aSO_2R_L^b$、$R_L^aSO_2N(R_L^1)R_L^b$、$R_L^aN(R_L^1)R_L^b$、$R_L^aN(R_L^1)COR_L^b$、$R_L^aN(R_L^1)CON(R_L^2)R_L^b$、$R_L^aN(R_L^1)C(S)R_L^b$、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1-8元杂亚烷基、任选取代的2-8元杂亚烯基、任选取代的2-8元杂亚炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_3-C_{13}环亚烷基、任选取代的3-13元杂亚环基、任选取代的亚芳基和任选取代的杂亚芳基,其中

[0423] 各R_L^a和R_L^b独立地是键、R_L^r、任选取代的(C_1-C_8亚烷基)-R_L^r、任选取代的R_L^r-(C_1-C_8亚烷基)、任选取代的(C_1-C_8亚烷基)-R_L^r-(C_1-C_8亚烷基)或包含以下的二价部分: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1-8元杂亚烷基、任选取代的2-8元杂亚烯基、任选取代的2-8元杂亚炔基、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C_3-C_{13}环亚烷基、任选取代的3-13元杂亚环基、任选取代的亚芳基或任选取代的杂亚芳基;

[0424] 各R_L^r独立地选自任选取代的C_3-C_{10}环亚烷基、任选取代的3-10元杂亚环基、任选取代的亚芳基和任选取代的杂亚芳基;

[0425] 各R_L^1和R_L^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;或

[0426] R_L^a和R_L^b、R_L^1和R_L^2、R_L^a和R_L^1、R_L^a和R_L^2、R_L^b和R_L^1,或R_L^b和R_L^2与它们所附接的原子一起任选地形成C_3-C_{20}碳环基或3-20元杂环基环;并且

[0427] m_L是1至15的整数。

[0428] 在一些实施方案中,A_L、W_L^1、W_L^2和B_L在每次出现时是独立地选自以下的二价部分:键、R_L^a-R_L^b、$R_L^aCOR_L^b$、$R_L^aC(O)OR_L^b$、$R_L^aC(O)N(R_L^1)R_L^b$、$R_L^aC(S)N(R_L^1)R_L^b$、$R_L^aOR_L^b$、$R_L^aSR_L^b$、$R_L^aSOR_L^b$、$R_L^aSO_2R_L^b$、$R_L^aSO_2N(R_L^1)R_L^b$、$R_L^aN(R_L^1)R_L^b$、$R_L^aN(R_L^1)COR_L^b$、$R_L^aN(R_L^1)CON(R_L^2)R_L^b$、$R_L^aN(R_L^1)C(S)R_L^b$、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1-8元杂亚烷基、任选取代的2-8元杂亚烯基、任选取代的2-8元杂亚炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_3-C_{13}环亚烷基、任选取代的3-13元杂亚环基、任选取代的亚芳基和任选取代的杂亚芳基。

[0429] 在一些实施方案中,A_L、W_L^1、W_L^2和B_L在每次出现时是独立地选自以下的二价部分:键、R_L^a-R_L^b、$R_L^aCOR_L^b$、$R_L^aC(O)OR_L^b$、$R_L^aC(O)N(R_L^1)R_L^b$、$R_L^aC(S)N(R_L^1)R_L^b$、$R_L^aOR_L^b$、$R_L^aSR_L^b$、$R_L^aSOR_L^b$、$R_L^aSO_2R_L^b$、$R_L^aSO_2N(R_L^1)R_L^b$、$R_L^aN(R_L^1)R_L^b$、$R_L^aN(R_L^1)COR_L^b$、$R_L^aN(R_L^1)CON(R_L^2)R_L^b$或$R_L^aN(R_L^1)C(S)R_L^b$。在一些实施方案中,$A_L$、$W_L^1$、$W_L^2$和$B_L$在每次出现时是独立地选自以下的二价部分: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1-8元杂亚烷基、任选取代的2-8元杂亚烯基、任选取代的2-8元杂亚炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_3-C_{13}环亚烷基、任选取代的3-13元杂亚环基、任选取代的亚芳基和任选取代的杂亚芳基。在一些实施方案中,A_L、W_L^1、W_L^2和B_L在每次出现时独立地选自任选取代的C_1-C_8亚烷基。在一些实施方案中,A_L、W_L^1、W_L^2和B_L在每次出现时独立地选自任选取代的C_2-C_8亚烯基。在一些实施方案中,A_L、W_L^1、W_L^2和B_L在每次出现时独立地选自任选取代的1-8元杂亚烷基。在一些实施方案中,A_L、W_L^1、W_L^2和B_L在每次出现时独立地选自任选取代的2-8元杂亚烯基。在一些实施方案中,A_L、W_L^1、W_L^2和B_L在每次出现时独立地选自任选取代的2-8元杂亚炔基。在一些实施方案中,A_L、W_L^1、W_L^2和B_L在每次出现时独立地选自任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基。在一些实施方案中,A_L、W_L^1、W_L^2和B_L在每次出现时独立地选自任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基。在一些实施方案中,A_L、W_L^1、W_L^2和B_L在每次出现时独立地选自任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基。在一些实施方案中,A_L、W_L^1、W_L^2和B_L在每次出现时独立地选自任选取代的C_3-C_{13}环亚烷基。在一些实施方案中,A_L、W_L^1、W_L^2和B_L在每次出现时独立地选自任选取代的3-13元杂亚环基。

[0430] 在一些实施方案中,各R_L^a和R_L^b独立地是R_L^r、任选取代的(C_1-C_8亚烷基)-R_L^r、任选取代的R_L^r-(C_1-C_8亚烷基)、任选取代的(C_1-C_8亚烷基)-R_L^r-(C_1-C_8亚烷基)或包含以下的二价部分: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1-8元杂亚烷基、任选取代的2-8元杂亚烯基、任选取代的2-8元杂亚炔基、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C_3-C_{13}环亚烷基、任选取代的3-13元杂亚环基、任选取代的亚芳基或任选取代的杂亚芳基。在一些实施方案中,各R_L^a和R_L^b独立地是键、

R_L^r、任选取代的(C_1-C_8亚烷基)-R_L^r、任选取代的R_L^r-(C_1-C_8亚烷基)、任选取代的(C_1-C_8亚烷基)-R_L^r-(C_1-C_8亚烷基)。在一些实施方案中,各R_L^a和R_L^b是独立地选自包含以下的二价部分: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1-8元杂亚烷基、任选取代的2-8元杂亚烯基、任选取代的2-8元杂亚炔基、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C_3-C_{13}环亚烷基、任选取代的3-13元杂亚环基、任选取代的亚芳基或任选取代的杂亚芳基。

[0431] 在一些实施方案中,A_L是键、-C(=O)-、-C(=O)NH-、-NH-、-NH-C(=O)-、-O-、-(C_1-C_8亚烷基)-C(=O)NH-、-(C_1-C_8亚烷基)-C(=O)-、-(C_1-C_8亚烷基)NH-、-(C_1-C_8亚烷基)-NH-C(=O)-、-(C_1-C_8亚烷基)-O-、-C_1-C_8亚烷基-或-C_2-C_8亚炔基-。在一些实施方案中,A_L是键、-(C_1-C_8亚烷基)-C(=O)NH-、-(C_1-C_8亚烷基)-C(=O)-、-(C_1-C_8亚烷基)NH-、-(C_1-C_8亚烷基)-NH-C(=O)-、-(C_1-C_8亚烷基)-O-或-C_1-C_8亚烷基-。在一些实施方案中,A_L是键。在一些实施方案中,A_L是-C(=O)-。在一些实施方案中,A_L是-C(=O)NH-。在一些实施方案中,A_L是-NH-。在一些实施方案中,A_L是-NH-C(=O)-。在一些实施方案中,A_L是-O-。在一些实施方案中,A_L是-(C_1-C_8亚烷基)-C(=O)NH-。在一些实施方案中,A_L是-(C_1-C_8亚烷基)-C(=O)-。在一些实施方案中,A_L是-(C_1-C_8亚烷基)NH-。在一些实施方案中,A_L是-(C_1-C_8亚烷基)-NH-C(=O)-。在一些实施方案中,A_L是-(C_1-C_8亚烷基)-O-。在一些实施方案中,A_L是-C_1-C_8亚烷基-。在一些实施方案中,A_L是-C_2-C_8亚炔基-。

[0432] 在一些实施方案中,B_L是键、-C(=O)-、-C(=O)NH-、-NH-、-NH-C(=O)-、-O-、-(C_1-C_8亚烷基)-、-C_2-C_8亚炔基-、-NH-(C_1-C_8亚烷基)-、-O-(C_1-C_8亚烷基)-、-C(=O)-(C_1-C_8亚烷基)-、-C(=O)NH-(C_1-C_8亚烷基)-或-NH-C(=O)-(C_1-C_8亚烷基)-。在一些实施方案中,B_L是键、-(C_1-C_8亚烷基)-、-NH-(C_1-C_8亚烷基)-、-O-(C_1-C_8亚烷基)-、-C(=O)-(C_1-C_8亚烷基)-、-C(=O)NH-(C_1-C_8亚烷基)-或-NH-C(=O)-(C_1-C_8亚烷基)-。

[0433] 在一些实施方案中,B_L是键。在一些实施方案中,B_L是-C(=O)-。在一些实施方案中,B_L是-C(=O)NH-。在一些实施方案中,B_L是-NH-。在一些实施方案中,B_L是-NH-C(=O)-。在一些实施方案中,B_L是-O-。在一些实施方案中,B_L是-(C_1-C_8亚烷基)-。在一些实施方案中,B_L是-C_2-C_8亚炔基-。在一些实施方案中,B_L是-NH-(C_1-C_8亚烷基)-。在一些实施方案中,B_L是-O-(C_1-C_8亚烷基)-。在一些实施方案中,B_L是-C(=O)-(C_1-C_8亚烷基)-。在一些实施方案中,B_L是-C(=O)NH-(C_1-C_8亚烷基)-。在一些实施方案中,B_L是-NH-C(=O)-(C_1-C_8亚烷基)-。

[0434] 在一些实施方案中,各W_L^1独立地是R_L^r或C_1-C_3亚烷基;并且各W_L^2独立地是键、O或NH。在一些实施方案中,各W_L^1独立地是C_1、C_2或C_3亚烷基;并且各W_L^2独立地是键、O或NH。在一些实施方案中,各W_L^1独立地是C_1、C_2或C_3亚烷基;并且各W_L^2独立地是O或NH。在一些实施方案中,各W_L^1独立地是C_1、C_2或C_3亚烷基;并且各W_L^2独立地是O。在一些实施方案中,各W_L^1独立地是C_1、C_2或C_3亚烷基;并且各W_L^2独立地是NH。

[0435] 在一些实施方案中,各W_L^1独立地是键、O或NH;并且各W_L^2独立地是R_L^r或C_1-C_3亚烷基。在一些实施方案中,各W_L^1独立地是键、O或NH;并且各W_L^2独立地是C_1、C_2或C_3亚烷基。在一些实施方案中,各W_L^1独立地是键或O;并且各W_L^2独立地是C_1、C_2或C_3亚烷基。在一些实施方案中,各W_L^1独立地是O;并且各W_L^2独立地是C_1、C_2或C_3亚烷基。在一些实施方案中,各W_L^1独立地

是NH;并且各W_L^2独立地是C_1、C_2或C_3亚烷基。

[0436] 在一些实施方案中,各-W_L^1-W_L^2-独立地是-CH_2CH_2O-或-CH_2-。在一些实施方案中,各-W_L^1-W_L^2-独立地是-CH_2CH_2O-。在一些实施方案中,各-W_L^1-W_L^2-独立地是-CH_2-。

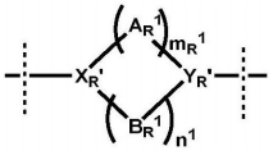
[0437] 在一些实施方案中,各R_L^r独立地选自任选取代的C_3-C_{10}环亚烷基或任选取代的3-10元杂亚环基。

[0438] 在一些实施方案中,各R_L^r独立地选自任选取代的C_3-C_{10}环亚烷基。在一些实施方案中,各R_L^r独立地选自任选取代的C_3-C_8环亚烷基。在一些实施方案中,各R_L^r独立地选自任选取代的C_4-C_6环亚烷基。在一些实施方案中,各R_L^r独立地选自任选取代的3-10元杂亚环基。在一些实施方案中,各R_L^r独立地选自任选取代的3-8元杂亚环基。在一些实施方案中,各R_L^r独立地选自任选取代的4-6元杂亚环基。在一些实施方案中,各R_L^r独立地选自任选取代的亚芳基。在一些实施方案中,各R_L^r独立地选自任选取代的杂亚芳基。

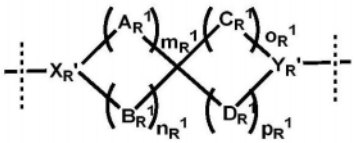
[0439] 在一些实施方案中,m_L选自1-14、1-13、1-12、1-11、1-10、1-9、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3或1-2。在一些实施方案中,m_L选自1-13。在一些实施方案中,m_L选自1-12。在一些实施方案中,m_L选自1-11。在一些实施方案中,m_L选自1-10。在一些实施方案中,m_L选自1-9。在一些实施方案中,m_L选自1-8。在一些实施方案中,m_L选自1-7。在一些实施方案中,m_L选自1-6。在一些实施方案中,m_L选自1-5。在一些实施方案中,m_L选自1-4。在一些实施方案中,m_L选自1-3。在一些实施方案中,m_L是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。

[0440] 在一些实施方案中,接头L^1包含选自式(L-1)、式(L-2)、式(L-3)、式(L-4)和式(L-5)的一个或多个环:

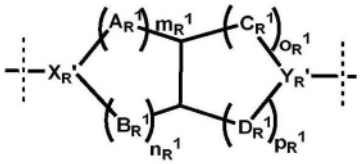
[0441]



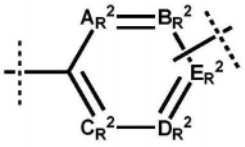
式(L-1)、



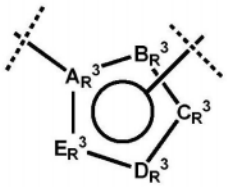
式(L-2)、



式(L-3)、



式(L-4)



和式(L-5),

[0442] 其中,

[0443] X_R'和Y_R'独立地选自N、CR_R^b;

[0444] A_R^1、B_R^1、C_R^1和D_R^1在每次出现时独立地选自无、O、CO、SO、SO_2、NR_R^b和$CR_R^bR_R^c$;

[0445] A_R^2、B_R^2、C_R^2、D_R^2和E_R^2在每次出现时独立地选自N和CR_R^b;

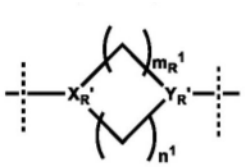
[0446] A_R^3、B_R^3、C_R^3、D_R^3和E_R^3在每次出现时独立地选自N、O、S、NR_R^b和CR_R^b;

[0447] R_R^b和R_R^c在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_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杂烷基、任选取代的C_2-C_8杂烯基、任选取代的C_2-C_8杂炔基、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;并且

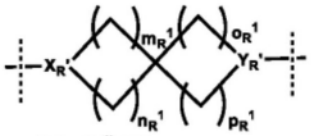
[0448] m_R^1、n_R^1、o_R^1和p_R^1独立地选自0、1、2、3、4和5。

[0449] 在一些实施方案中,接头L^1包含选自式(L-1')、式(L-2')、式(L-3')、式(L-4')和式(L-5')的一个或多个环:



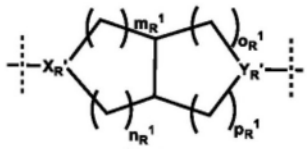
X_R' = N 或 CH;
Y_R' = N 或 CH;
m_R^1 = 0、1、2、3、4 或 5;并且
n_R^1 = 0、1、2、3、4 或 5。

式(L-1')、



X_R' = N 或 CH;
Y_R' = N 或 CH;
m_R^1 = 0、1、2、3、4 或 5;
n_R^1 = 0、1、2、3、4 或 5;
o_R^1 = 0、1、2、3、4 或 5;并且
p_R^1 = 0、1、2、3、4 或 5。

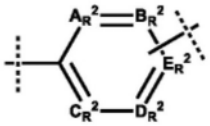
式(L-2')、



X_R' = N 或 CH;
Y_R' = N 或 CH;
m_R^1 = 0、1、2、3、4 或 5;
n_R^1 = 0、1、2、3、4 或 5;
o_R^1 = 0、1、2、3、4 或 5;并且
p_R^1 = 0、1、2、3、4 或 5。

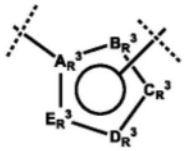
式(L-3')、

[0450]



A_R^2 = CH、C(卤素)、C(C_1-C_3 烷基)、C(C_3-C_6 环烷基)或N;
B_R^2 = CH、C(卤素)、C(C_1-C_3 烷基)、C(C_3-C_6 环烷基)或N;
C_R^2 = CH、C(卤素)、C(C_1-C_3 烷基)、C(C_3-C_6 环烷基)或N;并且
D_R^2 = CH、C(卤素)、C(C_1-C_3 烷基)、C(C_3-C_6 环烷基)或N。
E_R^2 = CH、C(卤素)、C(C_1-C_3 烷基)、C(C_3-C_6 环烷基)或N。

式(L-4')

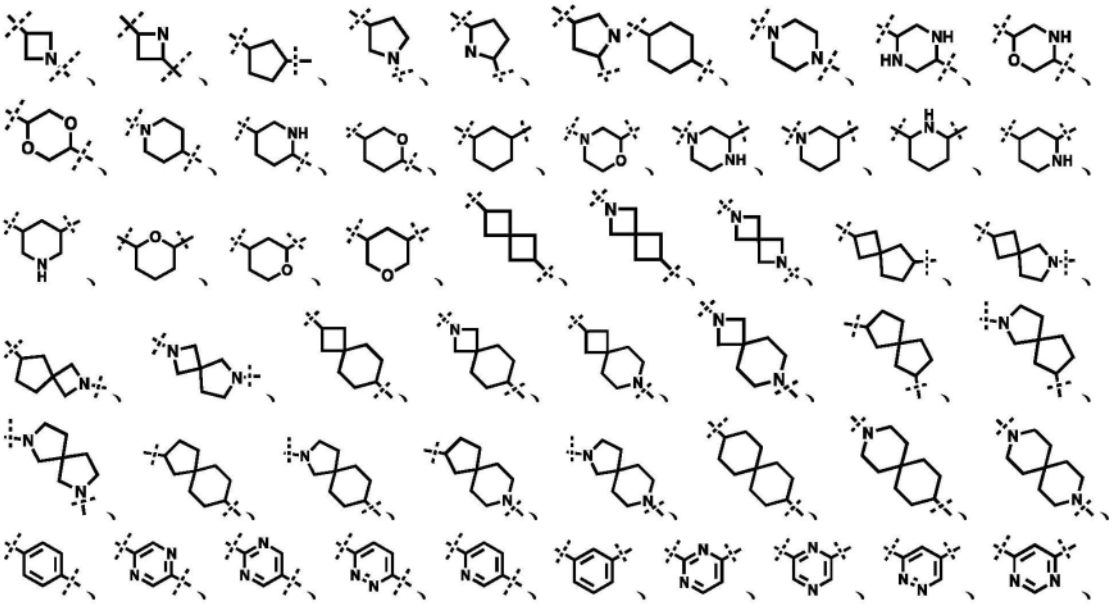


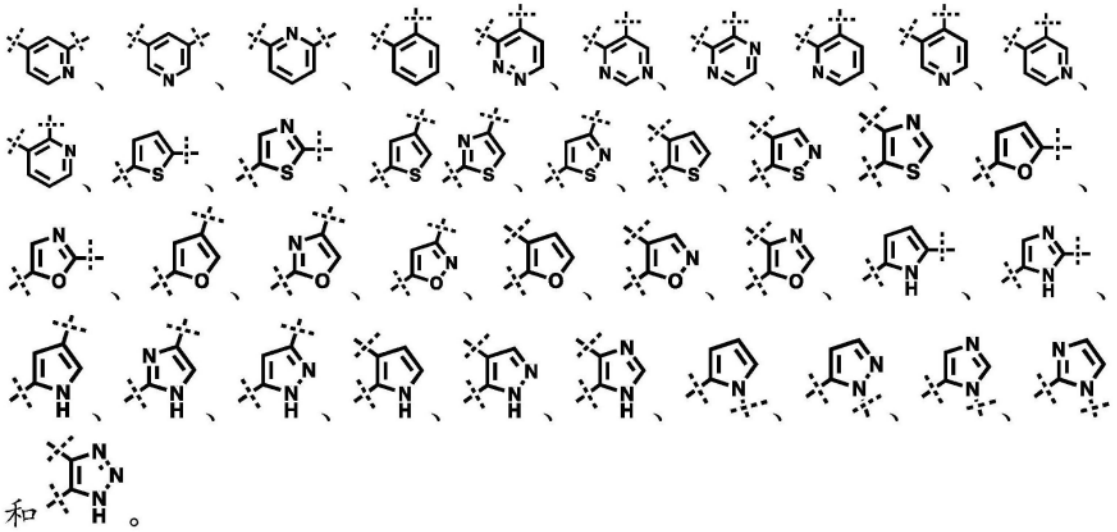
A_R^3 = C、CH、C(卤素)、C(C_1-C_3 烷基)、C(C_3-C_6 环烷基)、N、NH、N(C_1-C_3 烷基)、N(C_3-C_6 环烷基)、O或S;
B_R^3 = C、CH、C(卤素)、C(C_1-C_3 烷基)、C(C_3-C_6 环烷基)、N、NH、N(C_1-C_3 烷基)、N(C_3-C_6 环烷基)、O或S;
C_R^3 = C、CH、C(卤素)、C(C_1-C_3 烷基)、C(C_3-C_6 环烷基)、N、NH、N(C_1-C_3 烷基)、N(C_3-C_6 环烷基)、O或S;
D_R^3 = C、CH、C(卤素)、C(C_1-C_3 烷基)、C(C_3-C_6 环烷基)、N、NH、N(C_1-C_3 烷基)、N(C_3-C_6 环烷基)、O或S;并且
E_R^3 = C、CH、C(卤素)、C(C_1-C_3 烷基)、C(C_3-C_6 环烷基)、N、NH、N(C_1-C_3 烷基)、N(C_3-C_6 环烷基)、O或S。

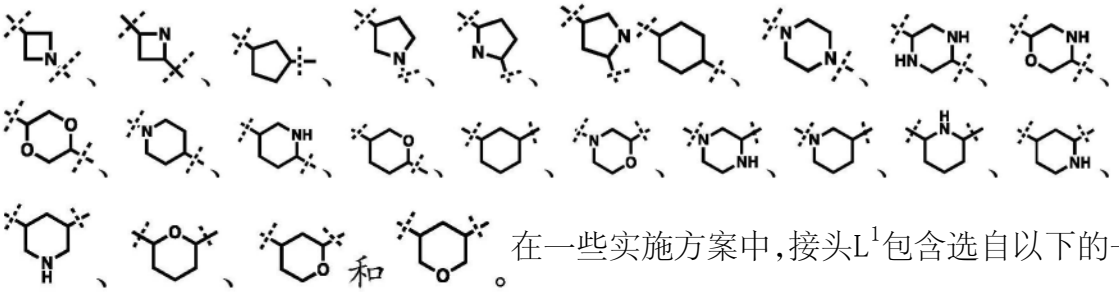
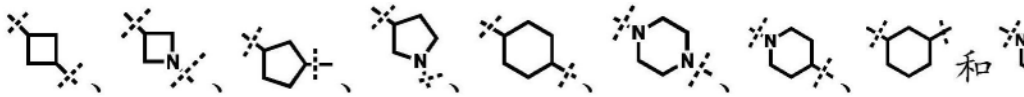
和式(L-5'),

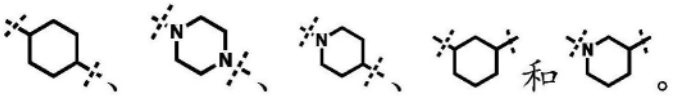
[0451] 在一些实施方案中,接头L^1包含选自以下的一个或多个环:





[0452] 

[0453] 在一些实施方案中，接头L^1包含选自以下的一个或多个环：  、  、、、和。在一些实施方案中，接头L^1包含选自以下的一个或多个环：  。在一些实施方案中，接头L^1包含选自以下的一个或多个环：



[0454] 在一些实施方案中，接头L^1是-$(CH_2)_{p1}$C(=O)NH$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-、-$(CH_2)_{p1}$C(=O)NH$(CH_2)_{p2}$-、-$(CH_2)_{p1}$NHC(=O)-$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-、-$(CH_2)_{p1}$NHC(=O)-$(CH_2)_{p2}$-、-$(CH_2)_{p1}$C(=O)-$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-、-$(CH_2)_{p1}$C(=O)-$(CH_2)_{p2}$-、-$(CH_2)_{p1}$NH$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-、-$(CH_2)_{p1}$NH$(CH_2)_{p2}$-、-$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-或-$(CH_2)_{p2}$-；其中p1是选自0至8的整数；p2是选自1至15的整数；并且p3是选自0至8的整数。在一些实施方案中，接头L^1是-$(CH_2)_{p1}$C(=O)NH$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-、-$(CH_2)_{p1}$C(=O)NH$(CH_2)_{p2}$-、-$(CH_2)_{p1}$NH$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-、-$(CH_2)_{p1}$NH$(CH_2)_{p2}$-、-$(CH_2)_{p1}$C(=O)-$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-、-$(CH_2)_{p1}$C(=O)-$(CH_2)_{p2}$-、-$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-或-$(CH_2)_{p2}$-；其中p1是选自0至8的整数；p2是选自1至15的整数；并且p3是选自0至8的整数。在一些实施方案中，接头L^1是-$(CH_2)_{p1}$C(=O)NH$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-、-$(CH_2)_{p1}$C(=O)NH$(CH_2)_{p2}$-、-$(CH_2)_{p1}$NH$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-、-$(CH_2)_{p1}$C(=O)-$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-或-$(CH_2)_{p1}$C(=O)-$(CH_2)_{p2}$-；其中p1是选自0至8的整数；p2是选自1至15的整数；并且p3是选自0至8的整数。在一些实施方案中，接头是-$(CH_2)_{p1}$C(=O)NH$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-。在一些实施方案中，接头是$(CH_2)_{p1}$NHC(=O)-$(CH_2CH_2O)_{p2}$-$(CH_2)_{p3}$-。在

一些实施方案中,接头是$(CH_2)_{p1}NHC(=O)-(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$。在一些实施方案中,接头是$-(CH_2)_{p1}NHC(=O)-(CH_2)_{p2}-$。在一些实施方案中,接头是$-(CH_2)_{p1}C(=O)-(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$。在一些实施方案中,接头是$-(CH_2)_{p1}C(=O)-(CH_2)_{p2}-$。在一些实施方案中,接头是$-(CH_2)_{p1}NH(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$。在一些实施方案中,接头是$-(CH_2)_{p1}NH(CH_2)_{p2}-$。在一些实施方案中,接头是$-(CH_2CH_2O)_{p2}-(CH_2)_{p3}-$。在一些实施方案中,接头是$-(CH_2)_{p2}-$。

[0455] 在一些实施方案中,接头L^1是$-C(=O)-(CH_2)_{1-8}-$、$-(CH_2)_{1-9}-$、$-(CH_2)_{1-2}-C(=O)-NH-(CH_2)_{2-9}-$、$-(CH_2)_{1-2}-C(=O)-NH-(CH_2)_{1-3}-(OCH_2CH_2)_{1-7}-$、$-(CH_2)_{0-1}-C(=O)-(CH_2)_{1-3}-(OCH_2CH_2)_{1-7}-$、$-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-$(亚烯基)$-(CH_2)_{0-3}-$、$-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-$(亚炔基)$-(CH_2)_{0-3}-$、$-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-$(3-8元碳环基)$-(CH_2)_{0-3}-$、$-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-$(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)$-(CH_2)_{0-3}-$或$-(CH_2)_{0-3}-$(3-8元杂碳环基)$-(CH_2)_{0-3}-$。在一些实施方案中,接头$L^1$是$-C(=O)-(CH_2)_{1-8}-$、$-(CH_2)_{1-9}-$、$-(CH_2)_{1-2}-C(=O)-NH-(CH_2)_{2-9}-$、$-(CH_2)_{1-2}-C(=O)-NH-(CH_2)_{1-3}-(OCH_2CH_2)_{1-7}-$、$-(CH_2)_{0-1}-C(=O)-(CH_2)_{1-3}-(OCH_2CH_2)_{1-7}-$、$-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-$(3-8元碳环基)$-(CH_2)_{0-3}-$、$-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-$(3-8元杂碳环基)$-(CH_2)_{0-3}-$、$-(CH_2)_{0-3}-$(3-8元碳环基)$-(CH_2)_{0-3}-$或$-(CH_2)_{0-3}-$(3-8元杂碳环基)$-(CH_2)_{0-3}-$。在一些实施方案中,接头$L^1$是$-C(=O)-(CH_2)_{1-8}-$、$-(CH_2)_{1-9}-$、$-(CH_2)_{1-2}-C(=O)-NH-(CH_2)_{2-9}-$、$-(CH_2)_{1-2}-C(=O)-NH-(CH_2)_{1-3}-(OCH_2CH_2)_{1-7}-$、$-(CH_2)_{0-1}-C(=O)-(CH_2)_{1-3}-(OCH_2CH_2)_{1-7}-$、$-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-$(3-6元碳环基)$-(CH_2)_{0-3}-$、$-C(=O)-(CH_2)_{0-3}-$(3-6元杂碳环基)$-(CH_2)_{0-3}-$、$-(CH_2)_{0-3}-$(3-8元碳环基)$-(CH_2)_{0-3}-$或$-(CH_2)_{0-3}-$(3-6元杂碳环基)$-(CH_2)_{0-3}-$。

[0456] 在一些实施方案中,接头具有结构$-(CH_2)_{1-12}-$。

[0457] 在一些实施方案中,接头具有结构$-(CH_2)_1-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_7-$、$-(CH_2)_8-$、$-(CH_2)_9-$、$-(CH_2)_{10}-$、$-(CH_2)_{11}-$或$-(CH_2)_{12}-$。

[0458] 在一些实施方案中,接头具有结构$-C(=O)(CH_2)_{1-12}-$。

[0459] 在一些实施方案中,接头具有结构$-C(=O)(CH_2)-$、$-C(=O)(CH_2)_2-$、$-C(=O)(CH_2)_3-$、$-C(=O)(CH_2)_4-$、$-C(=O)(CH_2)_5-$、$-C(=O)(CH_2)_6-$、$-C(=O)(CH_2)_7-$、$-C(=O)(CH_2)_8-$、$-C(=O(CH_2)_9-$、$C(=O)(CH_2)_{10}-$、$-C(=O)(CH_2)_{11}-$或$-C(=O)(CH_2)_{12}-$。

[0460] 在一些实施方案中,接头具有结构$-(CH_2)_{0-12}NH(CH_2)_{1-12}-$。

[0461] 在一些实施方案中,接头具有结构$-(CH_2)_{0-2}NH(CH_2)_{1-12}-$。

[0462] 在一些实施方案中,接头具有结构$-NH(CH_2)-$、$-NH(CH_2)_2-$、$-NH(CH_2)_3-$、$-NH(CH_2)_4-$、$-NH(CH_2)_5-$、$-NH(CH_2)_6-$、$-NH(CH_2)_7-$、$-NH(CH_2)_8-$、$-NH(CH_2)_9-$、$-NH(CH_2)_{10}-$、$-NH(CH_2)_{11}-$或$-NH(CH_2)_{12}-$。

[0463] 在一些实施方案中,接头具有结构$-(CH_2)NH(CH_2)-$、$-(CH_2)NH(CH_2)_2-$、$-(CH_2)NH(CH_2)_3-$、$-(CH_2)NH(CH_2)_4-$、$-(CH_2)NH(CH_2)_5-$、$-(CH_2)NH(CH_2)_6-$、$-(CH_2)NH(CH_2)_7-$、$-(CH_2)NH(CH_2)_8-$、$-(CH_2)NH(CH_2)_9-$、$-(CH_2)NH(CH_2)_{10}-$、$-(CH_2)NH(CH_2)_{11}-$或$-(CH_2)NH(CH_2)_{12}-$。

[0464] 在一些实施方案中,接头具有结构$-(CH_2)_2NH(CH_2)-$、$-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_2NH(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_2NH(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_2NH(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_2NH(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_2NH(CH_2)_7-$、$-(CH_2)_2NH(CH_2)_8-$、$-(CH_2)_2NH(CH_2)_9-$、$-(CH_2)_2NH(CH_2)_{10}-$、$-(CH_2)_2NH(CH_2)_{11}-$或$-(CH_2)_2NH(CH_2)_{12}-$。

[0465] 在一些实施方案中,接头具有结构$-(CH_2)_{0-12}NHC(=O)(CH_2)_{1-12}-$。

[0466] 在一些实施方案中,接头具有结构$-NHC(=O)(CH_2)-$、$-NHC(=O)(CH_2)_2-$、$-NHC(=$

0)$(CH_2)_3$-、-NHC(=0)$(CH_2)_4$-、-NHC(=0)$(CH_2)_5$-、-NHC(=0)$(CH_2)_6$-、-NHC(=0)$(CH_2)_7$-、-NHC(=0)$(CH_2)_8$-、-NHC(=0)$(CH_2)_9$-、-NHC(=0)$(CH_2)_{10}$-、-NHC(=0)$(CH_2)_{11}$-或-NHC(=0)$(CH_2)_{12}$-。

[0467] 在一些实施方案中,接头具有结构-(CH_2)NHC(=0)(CH_2)-、-(CH_2)NHC(=0)$(CH_2)_2$-、-(CH_2)NHC(=0)$(CH_2)_3$-、-(CH_2)NHC(=0)$(CH_2)_4$-、-(CH_2)NHC(=0)$(CH_2)_5$-、-(CH_2)NHC(=0)$(CH_2)_6$-、-(CH_2)NHC(=0)$(CH_2)_7$-、-(CH_2)NHC(=0)$(CH_2)_8$-、-(CH_2)NHC(=0)$(CH_2)_9$-、-(CH_2)NHC(=0)$(CH_2)_{10}$-、-(CH_2)NHC(=0)$(CH_2)_{11}$-或-(CH_2)NHC(=0)$(CH_2)_{12}$-。

[0468] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2)_2$NHC(=0)(CH_2)-、-$(CH_2)_2$NHC(=0)$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NHC(=0)$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_2$NHC(=0)$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2$NHC(=0)$(CH_2)_5$-、-$(CH_2)_2$NHC(=0)$(CH_2)_6$-、-$(CH_2)_2$NHC(=0)$(CH_2)_7$-、-$(CH_2)_2$NHC(=0)$(CH_2)_8$-、-$(CH_2)_2$NHC(=0)$(CH_2)_9$-、-$(CH_2)_2$NHC(=0)$(CH_2)_{10}$-、-$(CH_2)_2$NHC(=0)$(CH_2)_{11}$-或-$(CH_2)_2$NHC(=0)$(CH_2)_{12}$-。

[0469] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2)_{0-12}$C(=0)NH$(CH_2)_{1-12}$-。

[0470] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2)_{0-3}$C(=0)NH$(CH_2)_{1-12}$-。

[0471] 在一些实施方案中,接头具有结构-C(=0)NH(CH_2)-、-C(=0)NH$(CH_2)_2$-、-C(=0)NH$(CH_2)_3$-、-C(=0)NH$(CH_2)_4$-、-C(=0)NH$(CH_2)_5$-、-C(=0)NH$(CH_2)_6$-、-C(=0)NH$(CH_2)_7$-、-C(=0)NH$(CH_2)_8$-、-C(=0)NH$(CH_2)_9$-、-C(=0)NH$(CH_2)_{10}$-、-C(=0)NH$(CH_2)_{11}$-或-C(=0)NH$(CH_2)_{12}$-。

[0472] 在一些实施方案中,接头具有结构-(CH_2)C(=0)NH-(CH_2)-、-(CH_2)C(=0)NH-$(CH_2)_2$-、-(CH_2)C(=0)NH$(CH_2)_3$-、-(CH_2)C(=0)NH$(CH_2)_4$-、-(CH_2)C(=0)NH$(CH_2)_5$-、-(CH_2)C(=0)NH$(CH_2)_6$-、-(CH_2)C(=0)NH$(CH_2)_7$-、-(CH_2)C(=0)NH$(CH_2)_8$-、-(CH_2)C(=0)NH$(CH_2)_9$-、-(CH_2)C(=0)NH$(CH_2)_{10}$-、-(CH_2)C(=0)NH$(CH_2)_{11}$-或-(CH_2)C(=0)NH$(CH_2)_{12}$-。

[0473] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2)_2$C(=0)NH(CH_2)-、-$(CH_2)_2$C(=0)NH$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$C(=0)NH$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_2$C(=0)NH$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2$C(=0)NH$(CH_2)_5$-、-$(CH_2)_2$C(=0)NH$(CH_2)_6$-、-$(CH_2)_2$C(=0)NH$(CH_2)_7$-、-$(CH_2)_2$C(=0)NH$(CH_2)_8$-、-$(CH_2)_2$C(=0)NH$(CH_2)_9$-、-$(CH_2)_2$C(=0)NH$(CH_2)_{10}$-、-$(CH_2)_2$C(=0)NH$(CH_2)_{11}$-或-$(CH_2)_2$C(=0)NH$(CH_2)_{12}$-。

[0474] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2)_3$C(=0)NH(CH_2)-、-$(CH_2)_3$C(=0)NH$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3$C(=0)NH$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_3$C(=0)NH$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_3$C(=0)NH$(CH_2)_5$-、-$(CH_2)_3$C(=0)NH$(CH_2)_6$-、-$(CH_2)_3$C(=0)NH$(CH_2)_7$-、-$(CH_2)_3$C(=0)NH$(CH_2)_8$-、-$(CH_2)_3$C(=0)NH$(CH_2)_9$-、-$(CH_2)_3$C(=0)NH$(CH_2)_{10}$-、-$(CH_2)_3$C(=0)NH$(CH_2)_{11}$-或-$(CH_2)_3$C(=0)NH$(CH_2)_{12}$-。

[0475] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2)_{0-12}(CH_2CH_2O)_{1-12}(CH_2)_{0-}$12-。

[0476] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2CH_2O)_{1-12}(CH_2)_{0-12}$-。

[0477] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2CH_2O)_{1-12}(CH_2)_2$-。

[0478] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2CH_2O)(CH_2)_2$-、-$(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2$-、-$(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2$-、-$(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2$-、-$(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2$-、-$(CH_2CH_2O)_6(CH_2)_2$-、-$(CH_2CH_2O)_7(CH_2)_2$-、-$(CH_2CH_2O)_8(CH_2)$2-、-$(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_2$-、-$(CH_2CH_2O)_{10}(CH_2)_2$-、-$(CH_2CH_2O)_{11}(CH_2)_2$-或-$(CH_2CH_2O)_{12}(CH_2)_2$-。

[0479] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2)_{0-12}$C(=0)$(CH_2CH_2O)_{1-12}(CH_2)_{0-12}$-。

[0480] 在一些实施方案中,接头具有结构-C(=0)$(CH_2CH_2O)_{1-12}(CH_2)_{0-12}$-。

[0481] 在一些实施方案中,接头具有结构-C(=0)$(CH_2CH_2O)_{1-12}(CH_2)_2$-。

[0482] 在一些实施方案中,接头具有结构-C(=O)$(CH_2CH_2O)(CH_2)_2$-、-C(=O)$(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2$-、-C(=O)$(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2$-、-C(=O)$(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2$-、-C(=O)$(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2$-、-C(=O)$(CH_2CH_2O)_6(CH_2)_2$-、-C(=O)$(CH_2CH_2O)_7(CH_2)_2$-、-C(=O)$(CH_2CH_2O)_8(CH_2)_2$-、-C(=O)$(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_2$-、-C(=O)$(CH_2CH_2O)_{10}(CH_2)_2$-、-C(=O)$(CH_2CH_2O)_{11}(CH_2)_2$-或-C(=O)$(CH_2CH_2O)_{12}(CH_2)_2$-。

[0483] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2)_{0-12}NH(CH_2CH_2O)_{1-12}(CH_2)_2$-。

[0484] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2)_{0-2}NH(CH_2CH_2O)_{1-12}(CH_2)_2$-。

[0485] 在一些实施方案中,接头具有结构-NH$(CH_2CH_2O)(CH_2)_2$-、-NH$(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2$-、-NH$(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2$-、-NH$(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2$-、-NH$(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2$-、-NH$(CH_2CH_2O)_6(CH_2)_2$-、-NH$(CH_2CH_2O)_7(CH_2)_2$-、-NH$(CH_2CH_2O)_8(CH_2)_2$-、-NH$(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_2$-、-NH$(CH_2CH_2O)_{10}(CH_2)_2$-、-NH$(CH_2CH_2O)_{11}(CH_2)_2$-或-NH$(CH_2CH_2O)_{12}(CH_2)_2$-。

[0486] 在一些实施方案中,接头具有结构-(CH_2)NH$(CH_2CH_2O)(CH_2)_2$-、-(CH_2)NH$(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2$-、-(CH_2)NH$(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2$-、-(CH_2)NH$(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2$-、-(CH_2)NH$(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2$-、-(CH_2)NH$(CH_2CH_2O)_6(CH_2)_2$-、-(CH_2)NH$(CH_2CH_2O)_7(CH_2)_2$-、-(CH_2)NH$(CH_2CH_2O)_8(CH_2)_2$-、-(CH_2)NH$(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_2$-、-(CH_2)NH$(CH_2CH_2O)_{10}(CH_2)_2$-、-(CH_2)NH$(CH_2CH_2O)_{11}(CH_2)_2$-或-(CH_2)NH$(CH_2CH_2O)_{12}(CH_2)_2$-。

[0487] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2)_2$NH$(CH_2CH_2O)(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NH$(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NH$(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NH$(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NH$(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NH$(CH_2CH_2O)_6(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NH$(CH_2CH_2O)_7(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NH$(CH_2CH_2O)_8(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NH$(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NH$(CH_2CH_2O)_{10}(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NH$(CH_2CH_2O)_{11}(CH_2)_2$-或-$(CH_2)_2$NH$(CH_2CH_2O)_{12}(CH_2)_2$-。

[0488] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2)_{0-12}$NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_{1-12}(CH_2)_2$-。

[0489] 在一些实施方案中,接头具有结构-NHC(=O)$(CH_2CH_2O)(CH_2)_2$-、-NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2$-、-NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2$-、-NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2$-、-NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2$-、-NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_6(CH_2)_2$-、-NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_7(CH_2)_2$-、-NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_8(CH_2)_2$-、-NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_2$-、-NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_{10}(CH_2)_2$-、-NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_{11}(CH_2)_2$-或-NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_{12}(CH_2)_2$-。

[0490] 在一些实施方案中,接头具有结构-(CH_2)NHC(=O)$(CH_2CH_2O)(CH_2)_2$-、-(CH_2)NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2$-、-(CH_2)NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2$-、-(CH_2)NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2$-、-(CH_2)NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2$-、-(CH_2)NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_6(CH_2)_2$-、-(CH_2)NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_7(CH_2)_2$-、-(CH_2)NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_8(CH_2)_2$-、-(CH_2)NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_2$-、-(CH_2)NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_{10}(CH_2)_2$-、-(CH_2)NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_{11}(CH_2)_2$-或-(CH_2)NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_{12}(CH_2)_2$-。

[0491] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2)_2$NHC(=O)$(CH_2CH_2O)(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_6(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_7(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_8(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_{10}(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_{11}(CH_2)_2$-或-$(CH_2)_2$NHC(=O)$(CH_2CH_2O)_{12}(CH_2)_2$-。

[0492] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2)_{0-12}C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{1-12}(CH_2)_2$-。

[0493] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2)_{0-2}C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{1-12}(CH_2)_2$-。

[0494] 在一些实施方案中,接头具有结构-$C(=O)NH(CH_2CH_2O)(CH_2)_2$-、-$C(=O)NH(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2$-、-$C(=O)NH(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2$-、-$C(=O)NH(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2$-、-$C(=O)NH(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2$-、-$C(=O)NH(CH_2CH_2O)_6(CH_2)_2$-、-$C(=O)NH(CH_2CH_2O)_7(CH_2)_2$-、-$C(=O)NH(CH_2CH_2O)_8(CH_2)_2$-、-$C(=O)NH(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_2$-、-$C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{10}(CH_2)_2$-、-$C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{11}(CH_2)_2$-或-$C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{12}(CH_2)_2$-。

[0495] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)(CH_2)_2$-、-$(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2$-、-$(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2$-、-$(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2$-、-$(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2$-、-$(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_6(CH_2)_2$-、-$(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_7(CH_2)_2$-、-$(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_8(CH_2)2$-、-$(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_2$-、-$(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{10}(CH_2)_2$-、-$(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{11}(CH_2)_2$-或$(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{12}(CH_2)_2$-。

[0496] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_6(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_7(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_8(CH_2)2$-、-$(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{10}(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{11}(CH_2)_2$-或-$(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{12}(CH_2)_2$-。

[0497] 在一些实施方案中,接头具有结构-$(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_6(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_7(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_8(CH_2)2$-、-$(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{10}(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{11}(CH_2)_2$-或-$(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{12}(CH_2)_2$-。

[0498] 在一些实施方案中,该接头L^1具有结构-$(CH_2)_{0-12}NH(CH_2)_{2-12}NH$-。在一些实施方案中,该接头具有结构-$NH(CH_2)_2NH$-、-$NH(CH_2)_3NH$-、-$NH(CH_2)_4NH$-、-$NH(CH_2)_5NH$-、-$NH(CH_2)_6NH$-、-$NH(CH_2)_7NH$-、-$NH(CH_2)_8NH$-、-$NH(CH_2)_9NH$-、-$NH(CH_2)_{10}NH$-、-$NH(CH_2)_{11}NH$-或-$NH(CH_2)_{12}NH$-。在一些实施方案中,该接头具有结构-$(CH_2)_{0-12}NHC(=O)(CH_2)_{2-12}NH$-。在一些实施方案中,该接头具有结构-$NHC(=O)(CH_2)_2NH$-、-$NHC(=O)(CH_2)_3NH$-、-$NHC(=O)(CH_2)_4NH$-、-$NHC(=O)(CH_2)_5NH$-、-$NHC(=O)(CH_2)_6NH$-、-$NHC(=O)(CH_2)_7NH$-、-$NHC(=O)(CH_2)_8NH$-、-$NHC(=O)(CH_2)_9NH$-、-$NHC(=O)(CH_2)_{10}NH$-、-$NHC(=O)(CH_2)_{11}NH$-或-$NHC(=O)(CH_2)_{12}NH$-。在一些实施方案中,该接头具有结构-$(CH_2)_{0-12}NH(CH_2)_{2-12}C(=O)NH$-。在一些实施方案中,该接头具有结构-$NH(CH_2)_2C(=O)NH$-、-$NH(CH_2)_3C(=O)NH$-、-$NH(CH_2)_4C(=O)NH$-、-$NH(CH_2)_5C(=O)NH$-、-$NH(CH_2)_6C(=O)NH$-、-$NH(CH_2)_7C(=O)NH$-、-$NH(CH_2)_8C(=O)NH$-、-$NH(CH_2)_9C(=O)NH$-、-$NH(CH_2)_{10}C(=O)NH$-、-$NH(CH_2)_{11}C(=O)NH$-或-$NH(CH_2)_{12}(=O)NH$-。在一些实施方案中,该接头具有结构-$(CH_2)_{0-12}C(=O)NH(CH_2)_{2-12}C(=O)NH$-,在一些实施方案中,该接头具有结构-$C(=O)NH(CH_2)_2C(=O)NH$-、-$C(=O)NH(CH_2)_3C(=O)NH$-、-$C(=O)NH(CH_2)_4C(=O)NH$-、-$C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH$-、-$C(=O)NH(CH_2)_6C(=O)NH$-、-$C(=O)NH$

$(CH_2)_7C(=O)NH-$、$-C(=O)NH(CH_2)_8C(=O)NH-$、$-C(=O)NH(CH_2)_9C(=O)NH-$、$-C(=O)NH(CH_2)_{10}C(=O)NH-$、$-C(=O)NH(CH_2)_{11}C(=O)NH-$或$-C(=O)NH(CH_2)_{12}(=O)NH-$。在一些实施方案中,该接头具有结构$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_3C(=O)NH-$、$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_4C(=O)NH-$、$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH-$、$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_6C(=O)NH-$、$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_7C(=O)NH-$、$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_8C(=O)NH-$、$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_9C(=O)NH-$、$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_{10}C(=O)NH-$、$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_{11}C(=O)NH-$或$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2)_{12}(=O)NH-$。在一些实施方案中,该接头具有结构$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_3C(=O)NH-$、$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_4C(=O)NH-$、$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH-$、$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_6C(=O)NH-$、$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_7C(=O)NH-$、$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_8C(=O)NH-$、$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_9C(=O)NH-$、$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_{10}C(=O)NH-$、$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_{11}C(=O)NH-$或$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2)_{12}(=O)NH-$。在一些实施方案中,该接头具有结构$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_3C(=O)NH-$、$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_4C(=O)NH-$、$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH-$、$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_6C(=O)NH-$、$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_7C(=O)NH-$、$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_8C(=O)NH-$、$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_9C(=O)NH-$、$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_{10}C(=O)NH-$、$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_{11}C(=O)NH-$或$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2)_{12}(=O)NH-$。

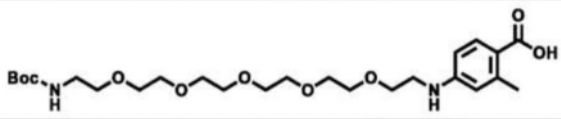
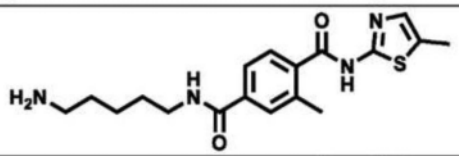
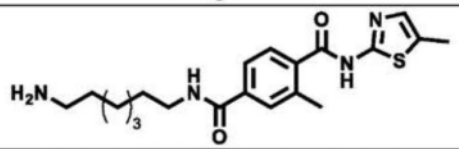
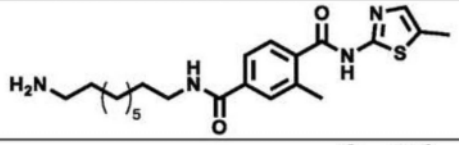
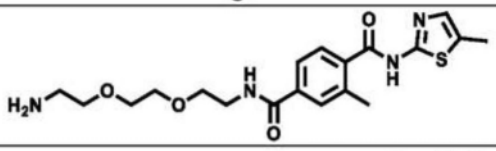
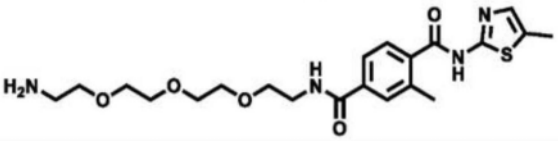
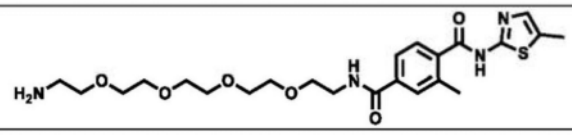
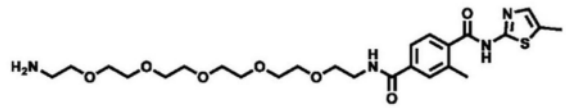
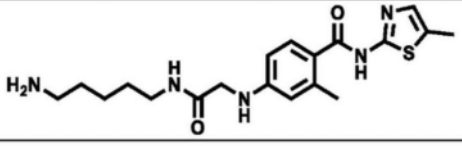
[0499] 在一些实施方案中,该接头L^1具有结构$-(CH_2)_{0-12}NH(CH_2CH_2O)_{1-12}(CH_2)_2NH-$。在一些实施方案中,该接头具有结构$-NH(CH_2CH_2O)(CH_2)_2NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_6(CH_2)_2NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_7(CH_2)_2NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_8(CH_2)_2NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_2NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_{10}(CH_2)_2NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_{11}(CH_2)_2NH-$或$-NH(CH_2CH_2O)_{12}(CH_2)_2NH-$。在一些实施方案中,该接头具有结构$-(CH_2)_{0-12}NHC(=O)(CH_2CH_2O)_{1-12}(CH_2)_2NH-$。在一些实施方案中,该接头具有结构$-(CH_2)_{0-12}NH(CH_2CH_2O)_{1-12}(CH_2)_2C(=O)NH-$。在一些实施方案中,该接头具有结构$-NH(CH_2CH_2O)(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_6(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_7(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_8(CH_2)2C(=O)NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_{10}(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-NH(CH_2CH_2O)_{11}(CH_2)_2C(=O)NH-$或$-NH(CH_2CH_2O)_{12}(CH_2)_2C(=O)NH-$。在一些实施方案中,该接头具有结构$-(CH_2)_{0-12}C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{1-12}(CH_2)_2C(=O)NH-$。在一些实施方案中,该接头具有结构$-C(=O)NH(CH_2CH_2O)(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-C(=O)NH(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-C(=O)NH(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-C(=O)NH(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-C(=O)NH(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-C(=O)NH(CH_2CH_2O)_6(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-C(=O)NH(CH_2CH_2O)_7(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-C(=O)NH(CH_2CH_2O)_8(CH_2)2C(=O)NH-$、$-C(=O)NH(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{10}(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{11}(CH_2)_2C(=O)NH-$或$-C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{12}(CH_2)_2C(=O)NH-$。在一些实施方案中,该接头具有结构$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_6(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)C(=O)NH$

$(CH_2CH_2O)_7(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_8(CH_2)2C(=O)NH-$、$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{10}(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{11}(CH_2)_2C(=O)NH-$或$-(CH_2)C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{12}(CH_2)_2C(=O)NH-$。在一些实施方案中,该接头具有结构$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_6(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_7(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_8(CH_2)2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{10}(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{11}(CH_2)_2C(=O)NH-$或$-(CH_2)_2C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{12}(CH_2)_2C(=O)NH-$。在一些实施方案中,该接头具有结构$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_2(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_3(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_4(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_5(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_6(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_7(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_8(CH_2)2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_9(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{10}(CH_2)_2C(=O)NH-$、$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{11}(CH_2)_2C(=O)NH-$或$-(CH_2)_3C(=O)NH(CH_2CH_2O)_{12}(CH_2)_2C(=O)NH-$。

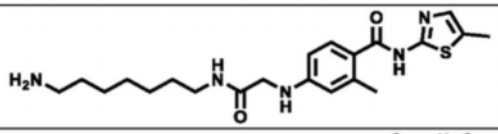
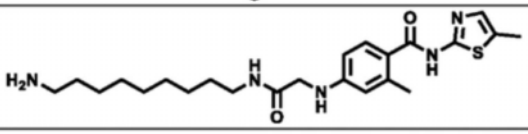
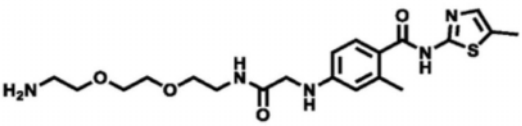
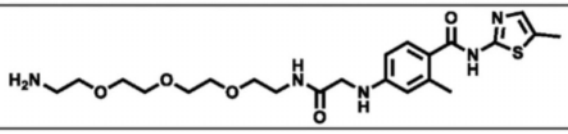
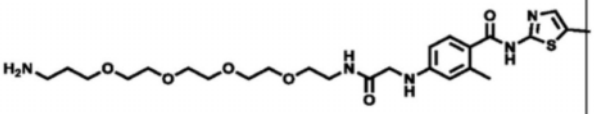
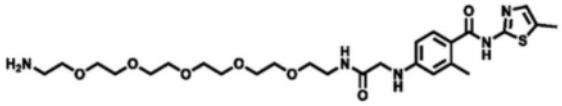
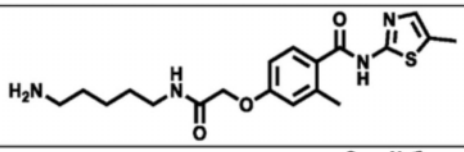
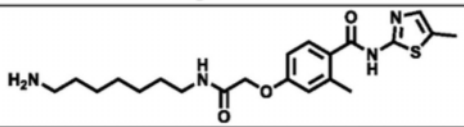
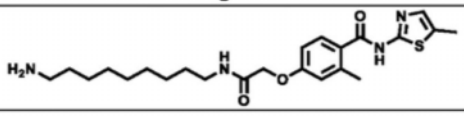
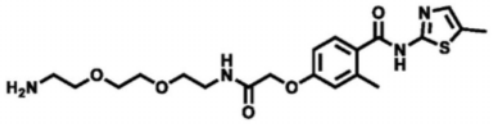
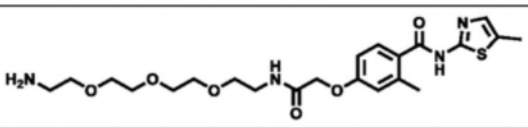
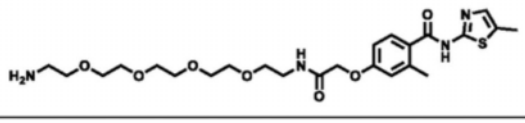
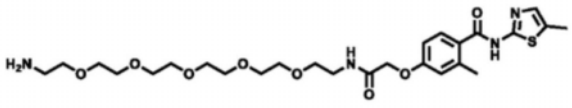
[0500] 在一些实施方案中,具有接头组分的代表性DDB1结合部分是表2中所述的。

[0501] 表2.包含DDB1结合部分和接头的代表性化合物片段

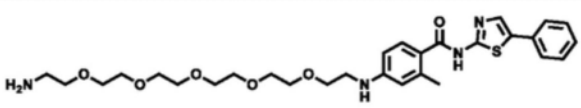
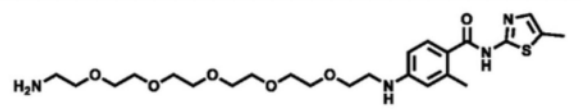
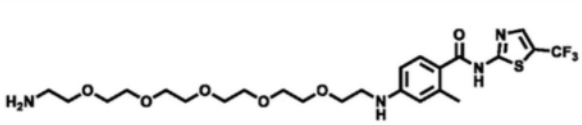
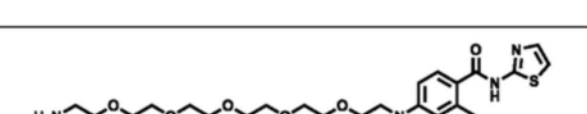
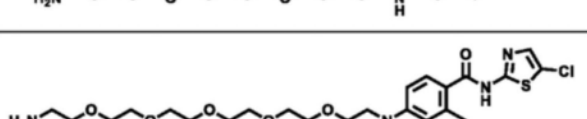
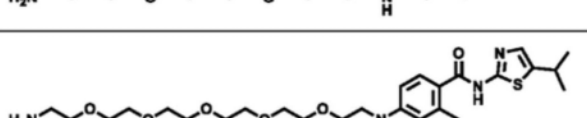
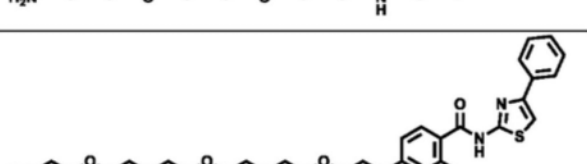
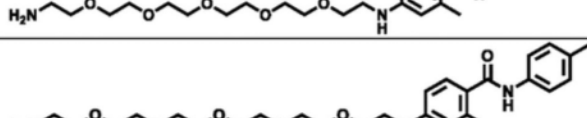
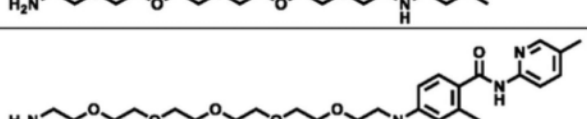
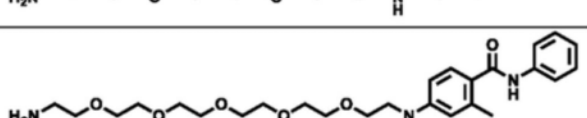
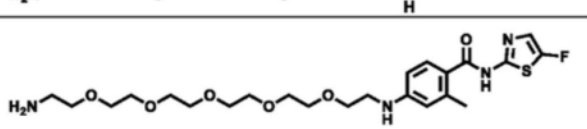
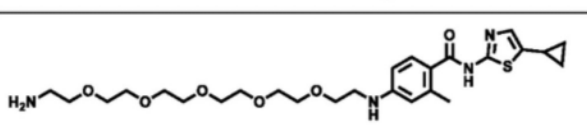
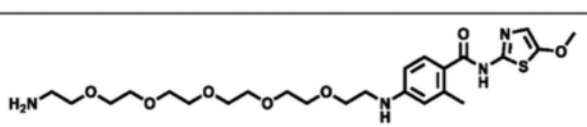
[0502]

化合物No.	结构	化学名称
BL1-1		4-((2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11,14,17,20-六氧杂-5-氮杂二十二烷-22-基)氨基)-2-甲基苯甲酸
BL1-2		N^4-(5-氨基戊基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺
BL1-3		N^4-(7-氨基庚基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺
BL1-4		N^4-(9-氨基壬基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺
BL1-5		N^4-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺
BL1-6		N^4-(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺
BL1-7		N^4-(14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺
BL1-8		N^4-(17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺
BL1-9		4-((2-((5-氨基戊基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

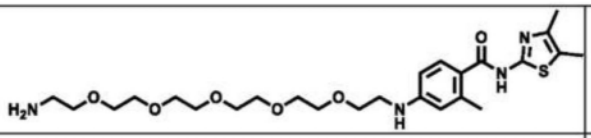
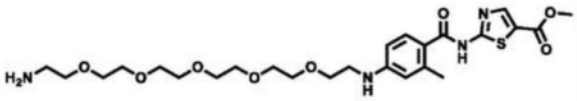
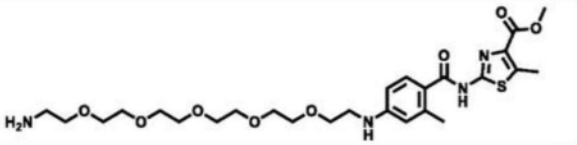
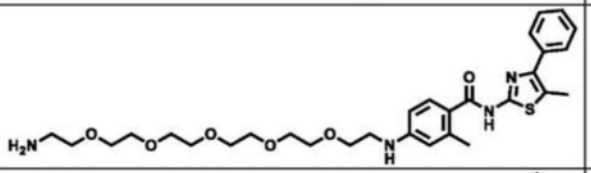
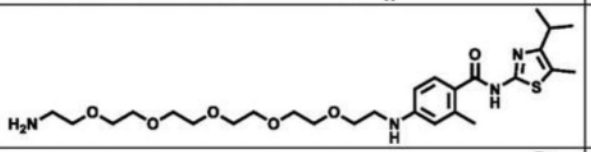
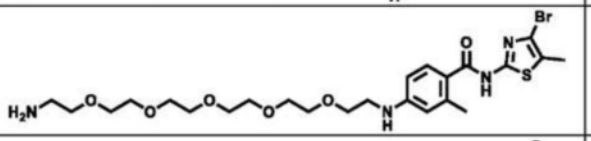
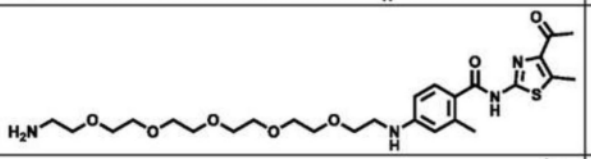
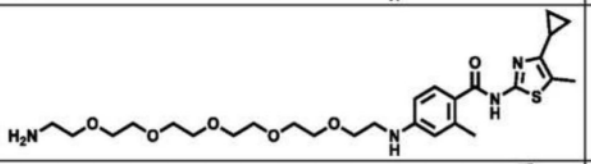
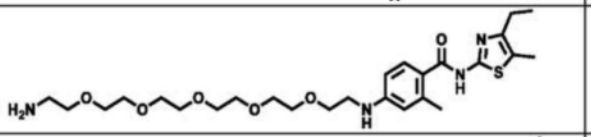
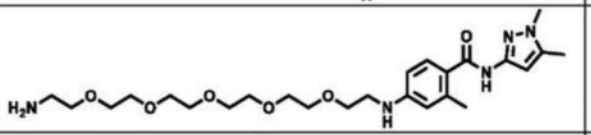
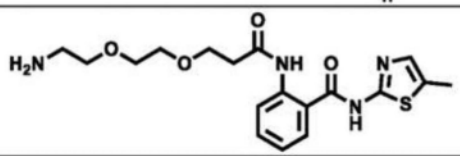
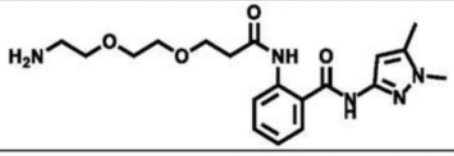
[0503]

BL1-10		4-((2-((7-氨基庚基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-11		4-((2-((9-氨基壬基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-12		4-((2-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-13		4-((14-氨基-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-14		4-((18-氨基-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十八烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-15		4-((20-氨基-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-16		4-(2-((5-氨基戊基)氨基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-17		4-(2-((7-氨基庚基)氨基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-18		4-(2-((9-氨基壬基)氨基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-19		4-(2-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-20		4-((14-氨基-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷基)氧基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-21		4-((17-氨基-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷基)氧基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-22		4-((20-氨基-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)氧基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

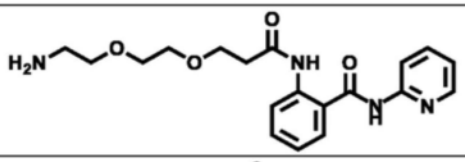
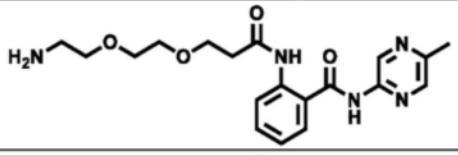
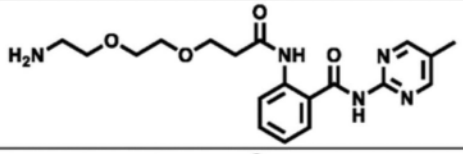
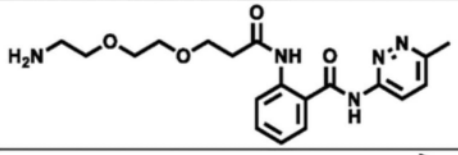
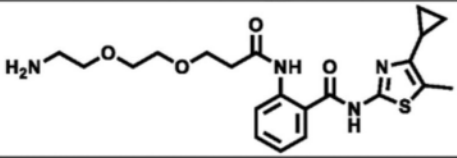
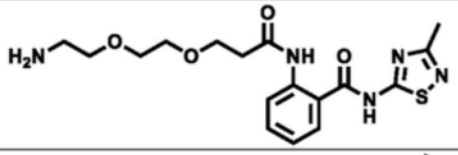
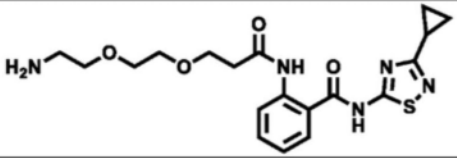
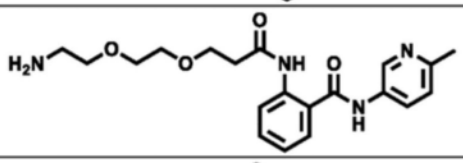
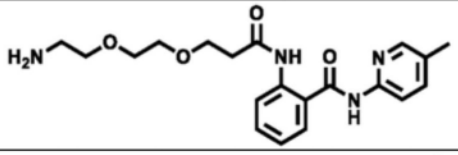
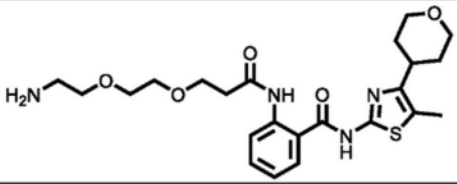
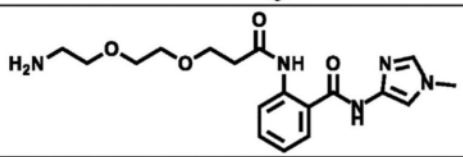
[0504]

BL1-23		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-24		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-25		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-26		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-27		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-*N*-(5-氯噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-28		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-*N*-(5-异丙基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-29		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-30		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(对甲苯基)苯甲酰胺
BL1-31		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺
BL1-32		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-甲基-*N*-苯基苯甲酰胺
BL1-33		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-*N*-(5-氟噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-34		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-*N*-(5-环丙基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-35		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-*N*-(5-甲氧基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺

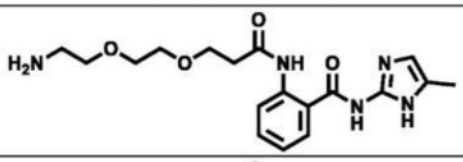
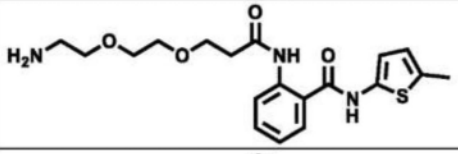
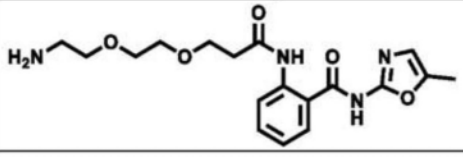
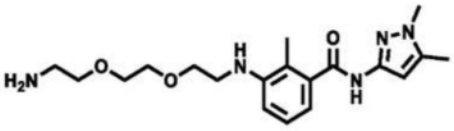
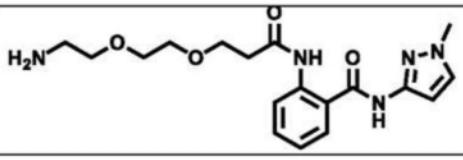
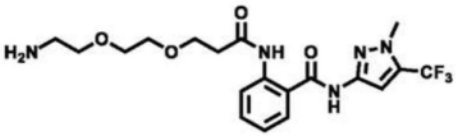
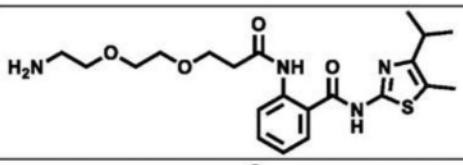
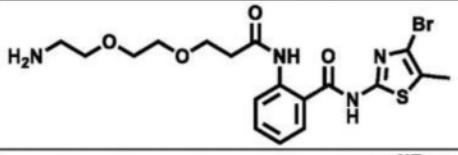
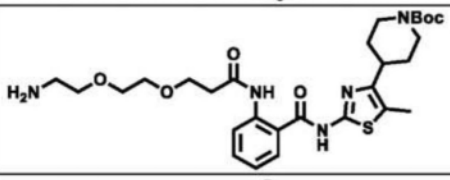
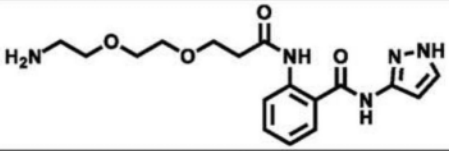
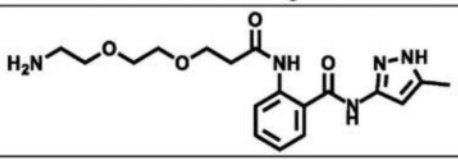
[0505]

BL1-36		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-37		2-(4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-甲酸甲酯
BL1-38		2-(4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-甲基苯甲酰氨基)-5-甲基噻唑-4-甲酸甲酯
BL1-39		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基-4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-40		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-*N*-(4-异丙基-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-41		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-*N*-(4-溴-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-42		*N*-(4-乙酰基-5-甲基噻唑-2-基)-4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-43		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-*N*-(4-环丙基-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-44		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-*N*-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-45		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-*N*-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-46		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-47		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺

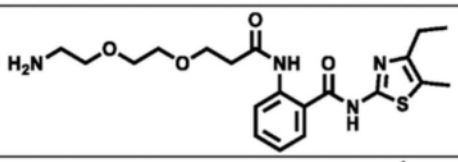
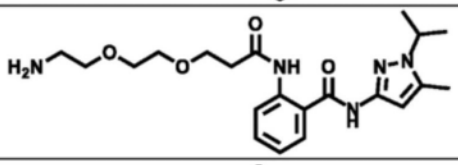
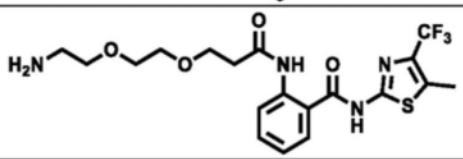
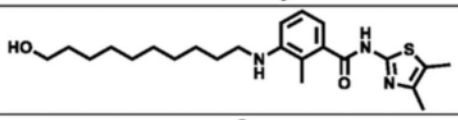
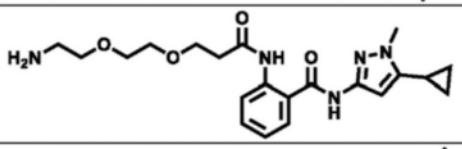
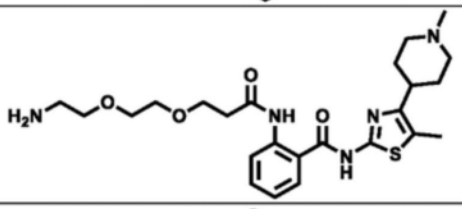
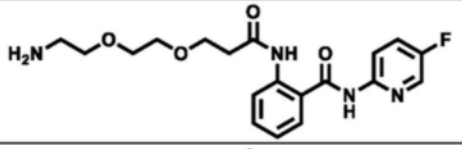
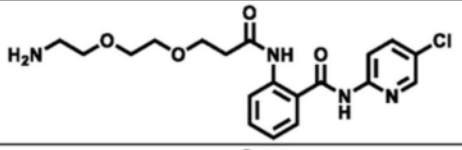
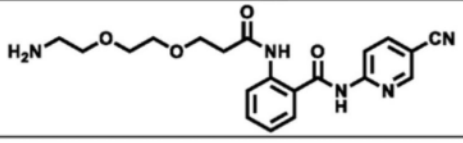
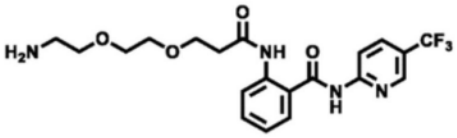
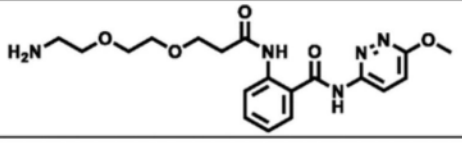
[0506]

BL1-48		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(吡啶-2-基)苯甲酰胺
BL1-49		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基吡嗪-2-基)苯甲酰胺
BL1-50		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基嘧啶-2-基)苯甲酰胺
BL1-51		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-甲基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
BL1-52		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4-环丙基-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-53		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺
BL1-54		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺
BL1-55		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺
BL1-56		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺
BL1-57		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基-4-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-58		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲酰胺

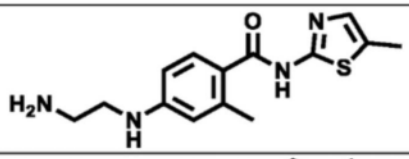
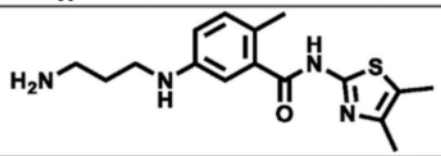
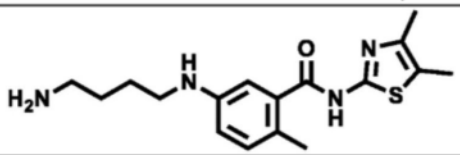
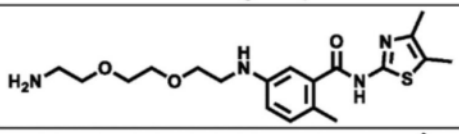
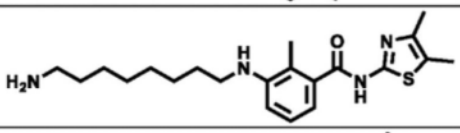
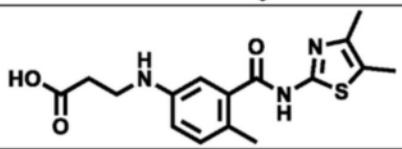
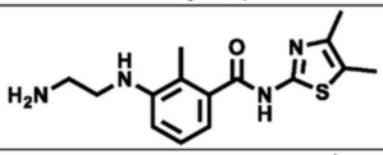
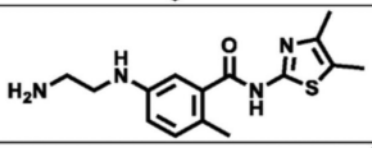
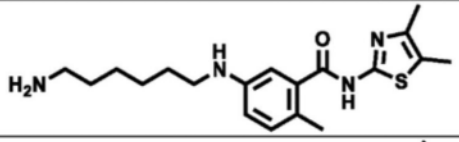
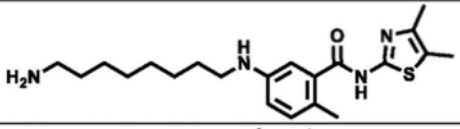
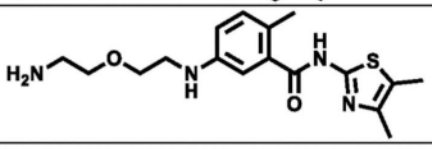
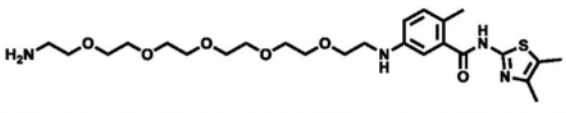
[0507]

BL1-59		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-60		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基噻吩-2-基)苯甲酰胺
BL1-61		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基噁唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-62		3-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-63		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺
BL1-64		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺
BL1-65		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4-异丙基-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-66		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4-溴-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-67		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基-4-(哌啶-4-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-68		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺
BL1-69		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺

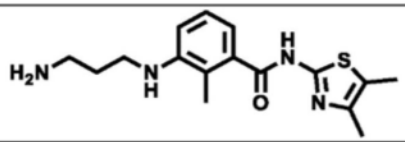
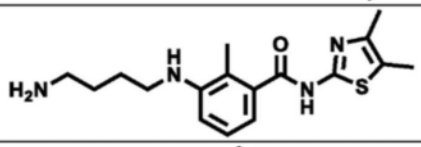
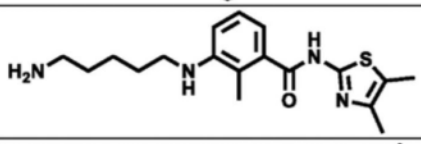
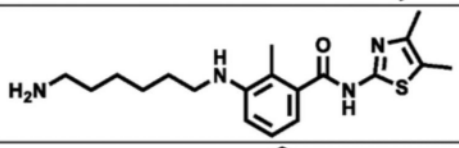
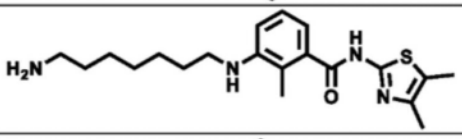
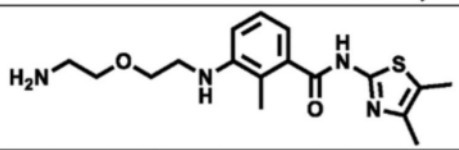
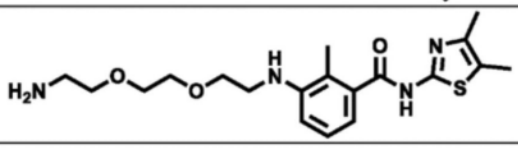
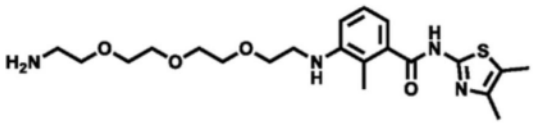
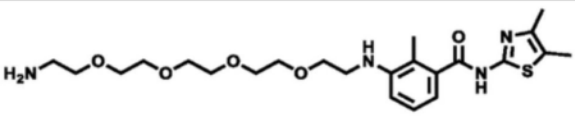
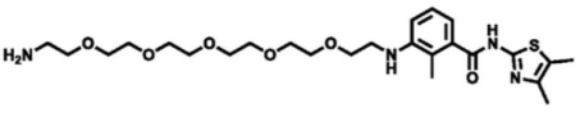
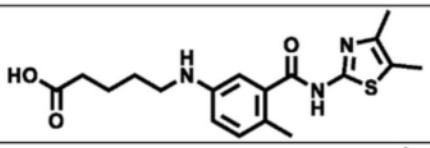
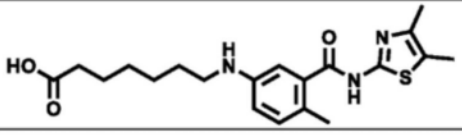
[0508]

BL1-70		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-71		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(1-异丙基-5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺
BL1-72		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-73		*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-3-((10-羟基癸基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-74		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-环丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺
BL1-75		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-76		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-氟吡啶-2-基)苯甲酰胺
BL1-77		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-氯吡啶-2-基)苯甲酰胺
BL1-78		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-氰基吡啶-2-基)苯甲酰胺
BL1-79		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺
BL1-80		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺

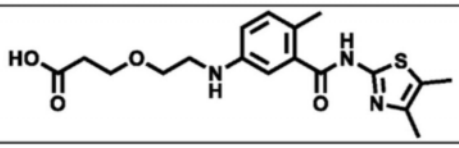
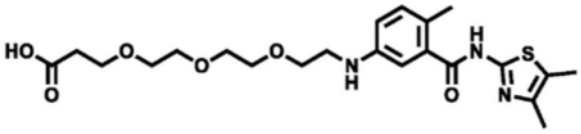
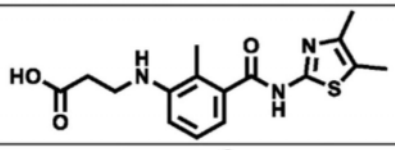
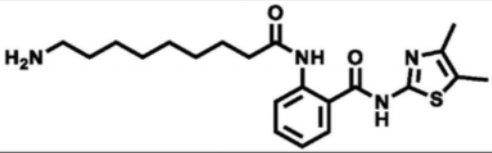
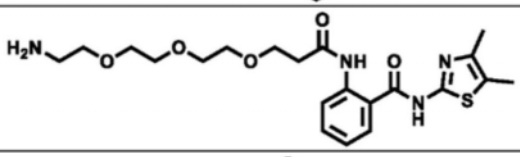
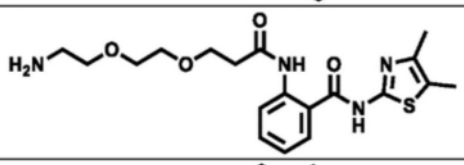
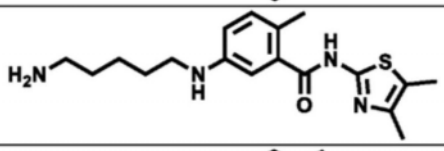
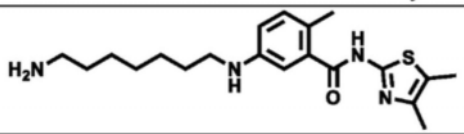
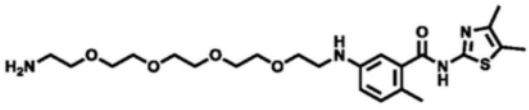
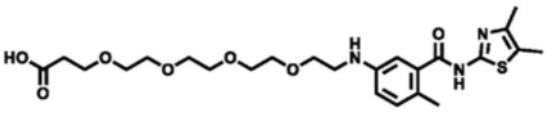
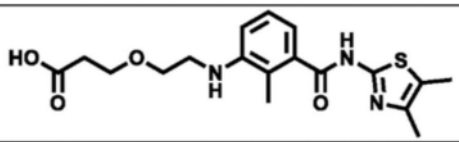
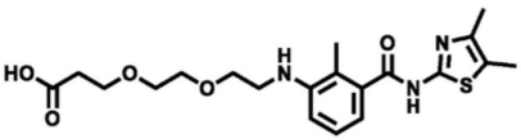
[0509]

BL1-81		4-((2-氨基乙基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-82		5-((3-氨基丙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-83		5-((4-氨基丁基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-84		5-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-85		3-((8-氨基辛基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-86		3-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)丙酸
BL1-87		3-((2-氨基乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-88		5-((2-氨基乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-89		5-((6-氨基己基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-90		5-((8-氨基辛基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-91		5-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-92		5-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺

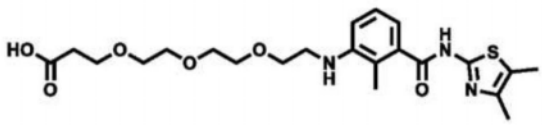
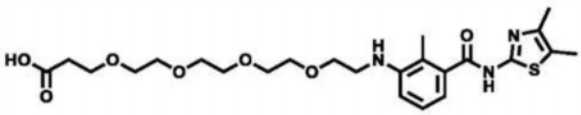
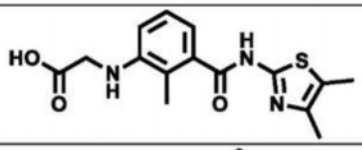
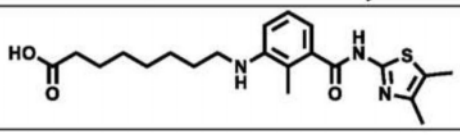
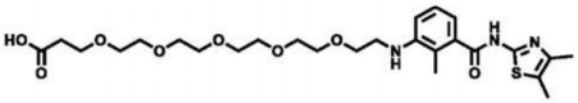
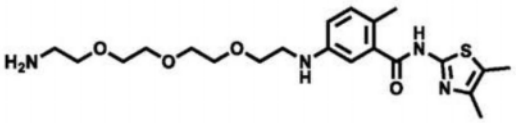
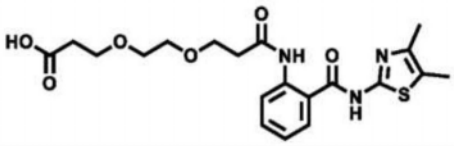
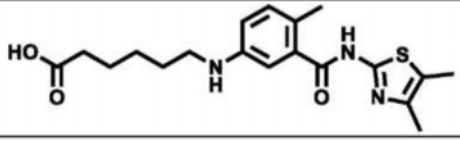
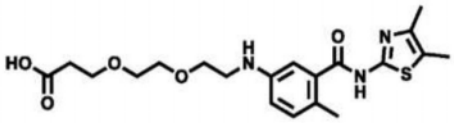
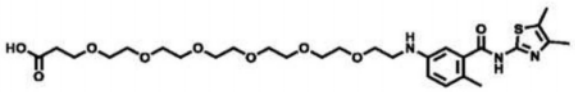
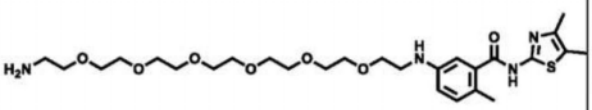
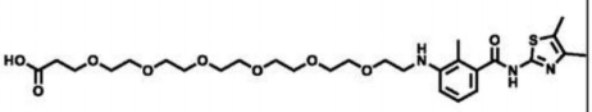
[0510]

BL1-93		3-((3-氨基丙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-94		3-((4-氨基丁基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-95		3-((5-氨基戊基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-96		3-((6-氨基己基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-97		3-((7-氨基庚基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-98		3-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-99		3-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-100		3-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-101		3-((14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-102		3-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-103		5-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)戊酸
BL1-104		7-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)庚酸

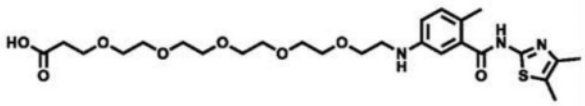
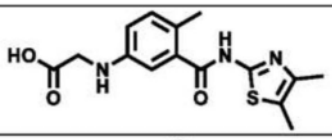
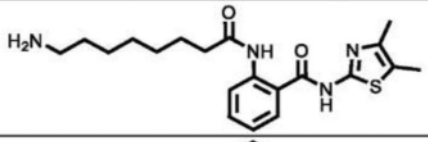
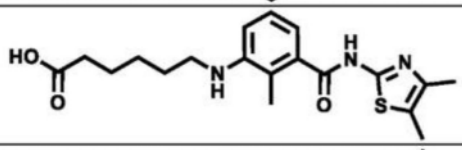
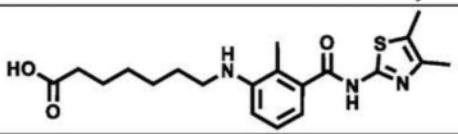
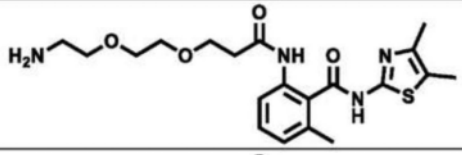
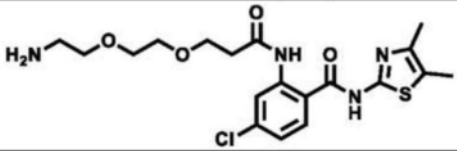
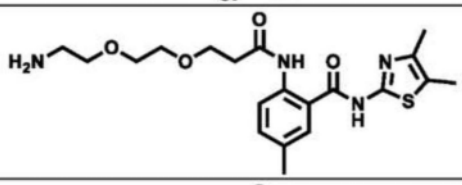
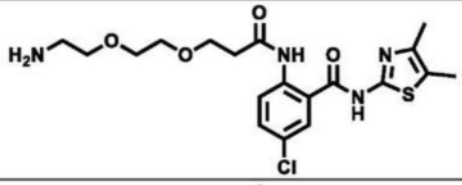
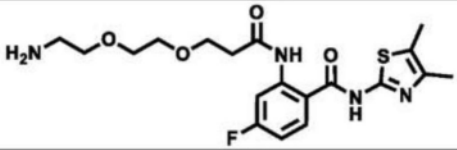
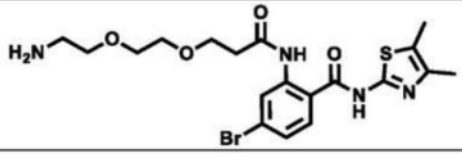
[0511]

BL1-105		3-(2-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)乙氧基)丙酸
BL1-106		3-(2-(2-(2-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸
BL1-107		3-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)丙酸
BL1-108		2-(9-氨基壬酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-109		2-(3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-110		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-111		5-((5-氨基戊基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-112		5-((7-氨基庚基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-113		5-((14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-114		1-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸
BL1-115		3-(2-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)乙氧基)丙酸
BL1-116		3-(2-(2-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸

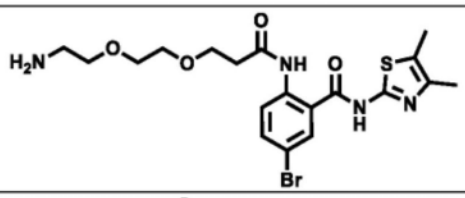
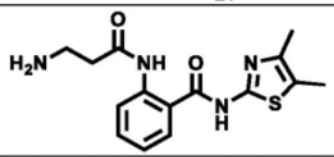
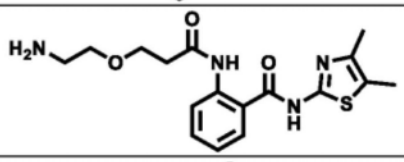
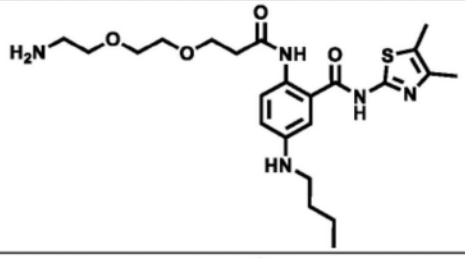
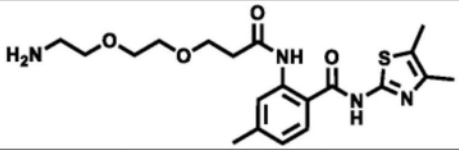
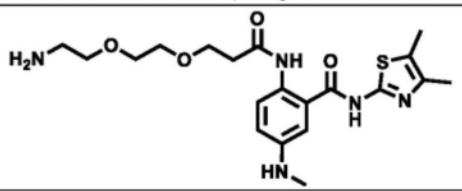
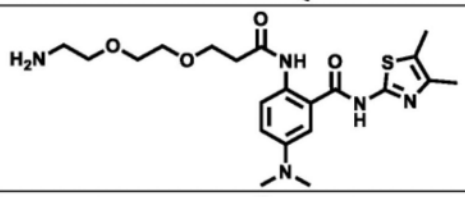
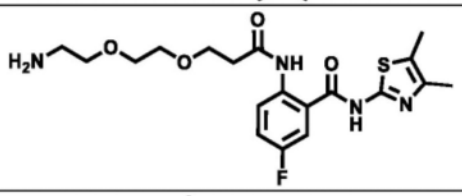
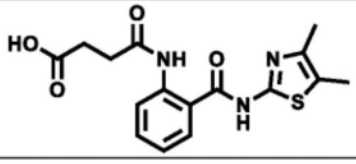
[0512]

BL1-117		3-(2-(2-(2-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸
BL1-118		1-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸
BL1-119		(3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)甘氨酸
BL1-120		8-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)辛酸
BL1-121		1-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸
BL1-122		5-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-123		3-(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酸
BL1-124		6-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)己酸
BL1-125		3-(2-(2-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸
BL1-126		1-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷-21-酸
BL1-127		5-((20-氨基-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-128		1-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷-21-酸

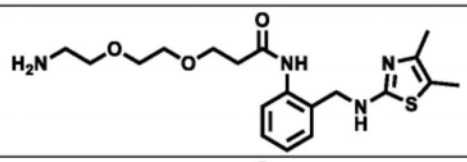
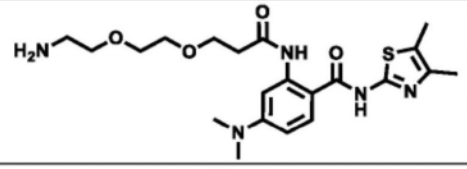
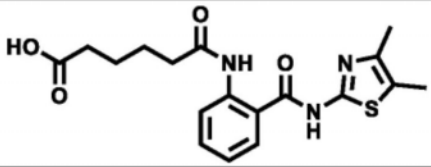
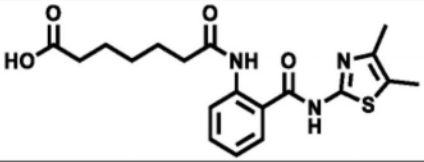
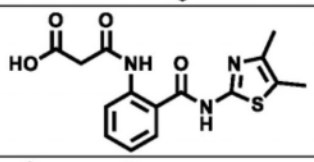
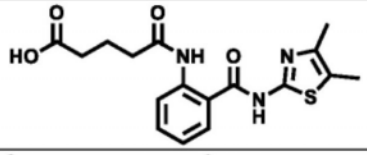
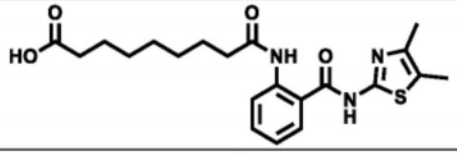
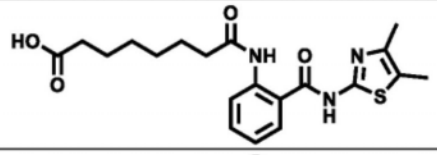
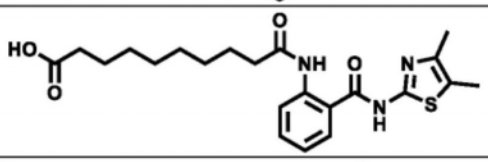
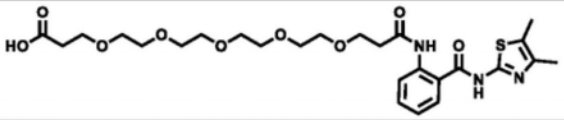
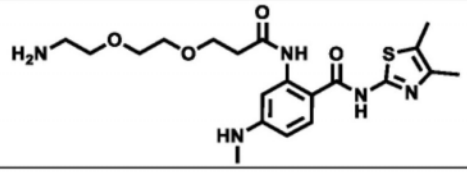
[0513]

BL1-129		1-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸
BL1-130		(3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)甘氨酸
BL1-131		2-(8-氨基辛酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-132		6-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)己酸
BL1-133		7-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)庚酸
BL1-134		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基苯甲酰胺
BL1-135		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-氯-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-136		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-甲基苯甲酰胺
BL1-137		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-5-氯-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-138		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-氟苯甲酰胺
BL1-139		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-溴-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

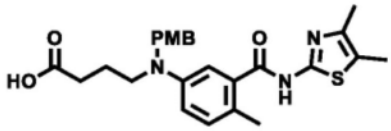
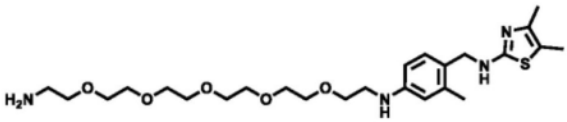
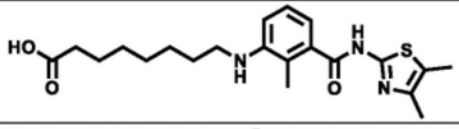
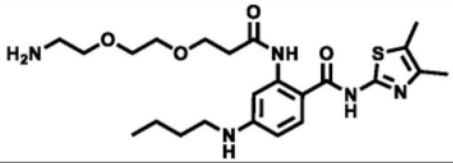
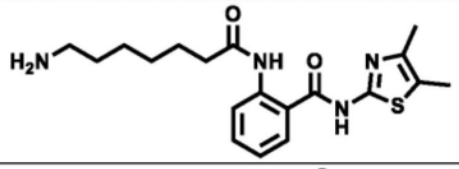
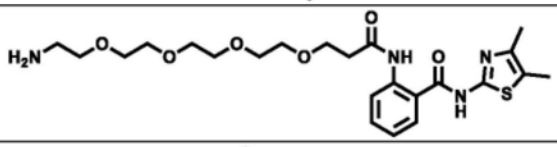
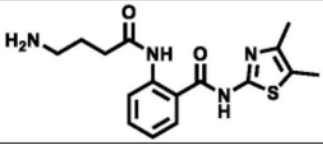
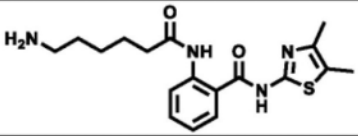
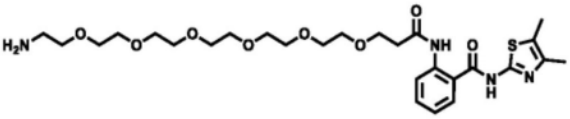
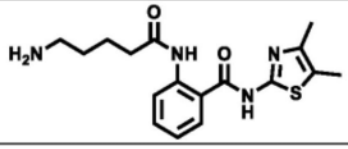
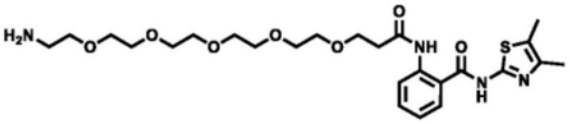
[0514]

BL1-140		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-5-溴-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-141		2-(3-氨基丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-142		2-(3-(2-氨基乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-143		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-5-(丁基氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-144		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-甲基苯甲酰胺
BL1-145		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(甲基氨基)苯甲酰胺
BL1-146		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-5-(二甲基氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-147		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-氟苯甲酰胺
BL1-148		4-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-4-氧代丁酸

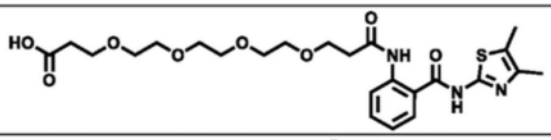
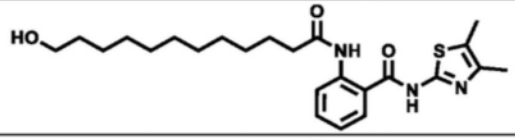
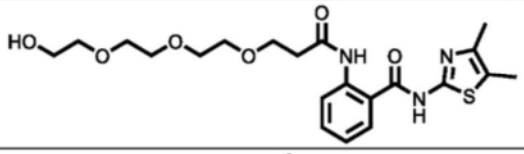
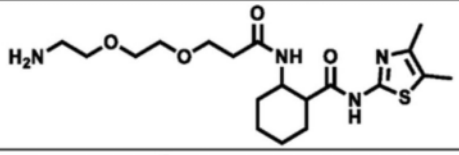
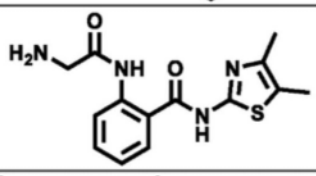
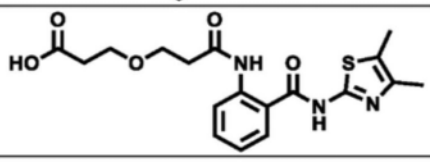
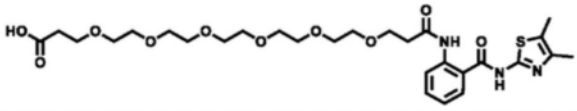
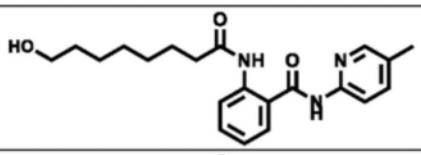
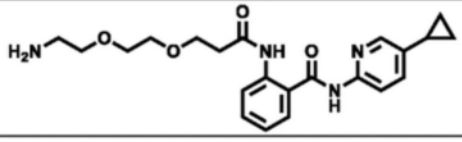
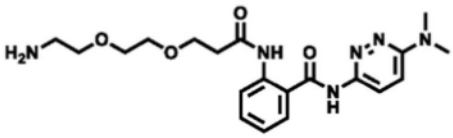
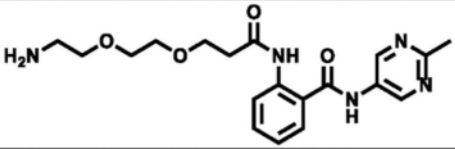
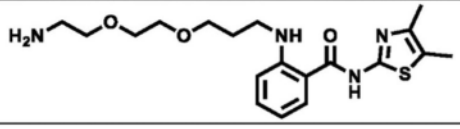
[0515]

BL1-149		3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)-*N*-(2-(((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基)甲基)苯基)丙酰胺
BL1-150		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-(二甲基氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-151		6-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-6-氧代己酸
BL1-152		7-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-7-氧代庚酸
BL1-153		3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙酸
BL1-154		5-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-氧代戊酸
BL1-155		9-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-9-氧代壬酸
BL1-156		8-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-8-氧代辛酸
BL1-157		10-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-10-氧代癸酸
BL1-158		19-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-19-氧代-4,7,10,13,16-五氧杂十九烷酸
BL1-159		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺

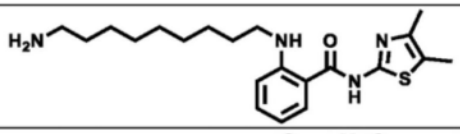
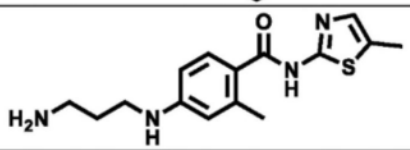
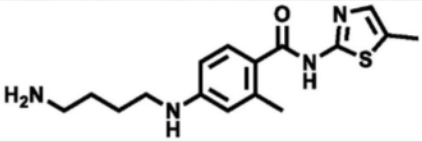
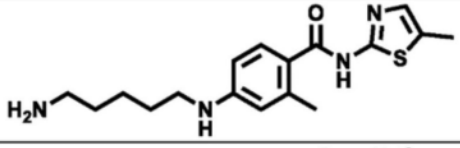
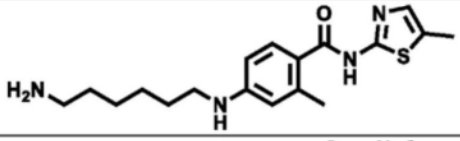
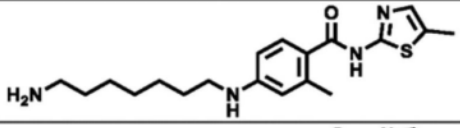
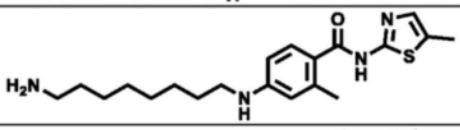
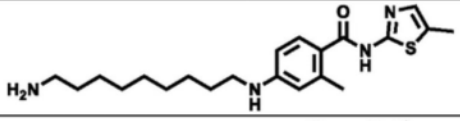
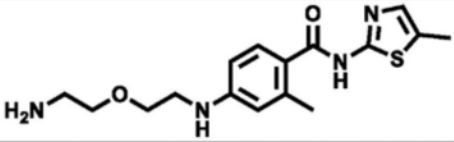
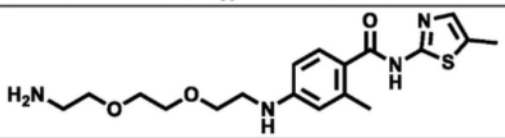
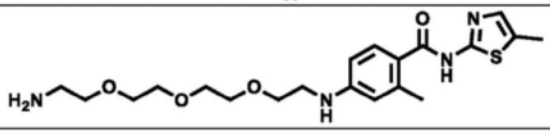
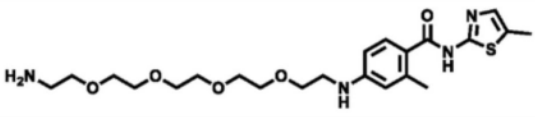
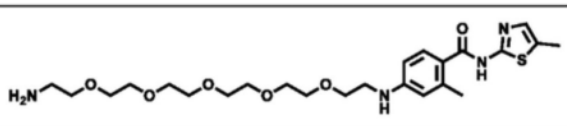
[0516]

BL1-160		4-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)(4-甲氧基苄基)氨基)丁酸
BL1-161		*N*¹-(4-(((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基)甲基)-3-甲基苯基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1,17-二胺
BL1-162		8-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)辛酸
BL1-163		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-(丁基氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-164		2-(7-氨基庚酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-165		1-氨基-*N*-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰胺
BL1-166		2-(4-氨基丁酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-167		2-(6-氨基己酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-168		1-氨基-*N*-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷-21-酰胺
BL1-169		2-(5-氨基戊酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-170		1-氨基-*N*-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰胺

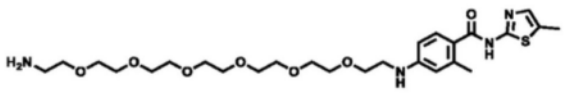
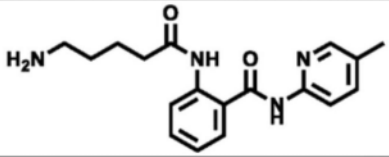
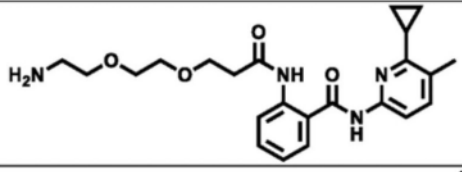
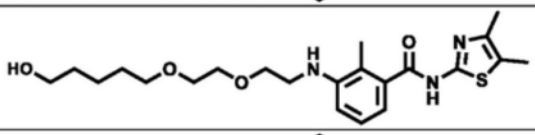
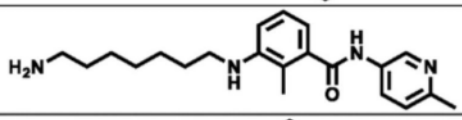
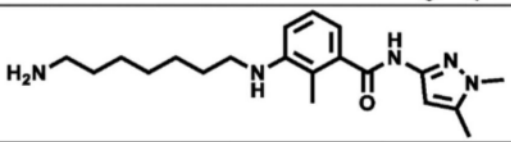
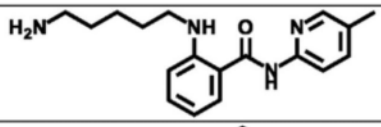
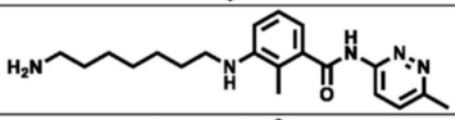
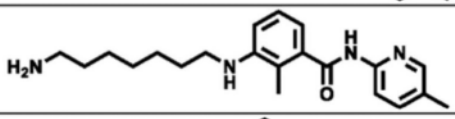
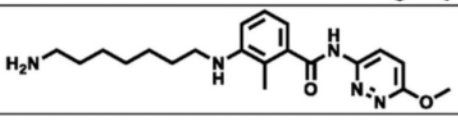
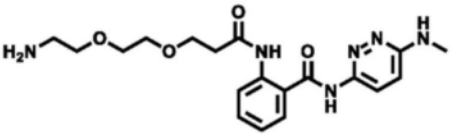
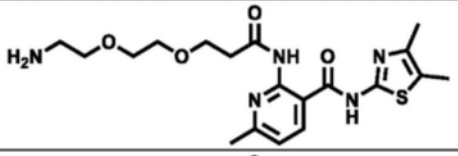
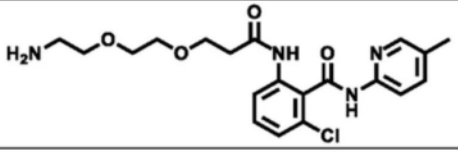
[0517]

BL1-171		16-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂十六烷酸
BL1-172		*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(12-羟基十二烷酰氨基)苯甲酰胺
BL1-173		*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰胺
BL1-174		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)环己烷-1-甲酰胺
BL1-175		2-(2-氨基乙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-176		3-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)丙酸
BL1-177		22-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-22-氧代-4,7,10,13,16,19-六氧杂二十二烷酸
BL1-178		2-(8-羟基辛酰氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺
BL1-179		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-环丙基吡啶-2-基)苯甲酰胺
BL1-180		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺
BL1-181		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(2-甲基嘧啶-5-基)苯甲酰胺
BL1-182		2-((3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

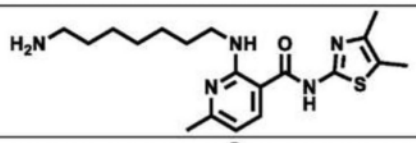
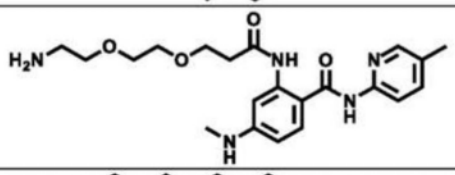
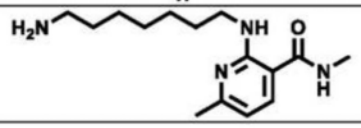
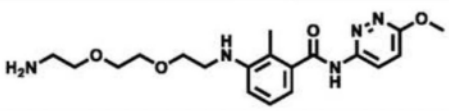
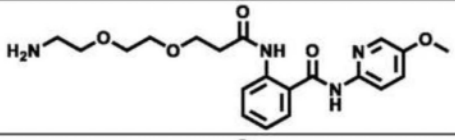
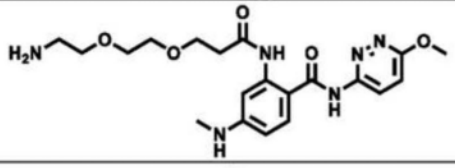
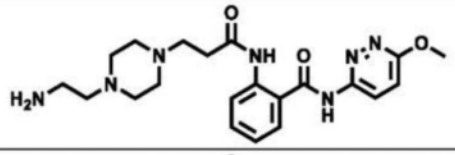
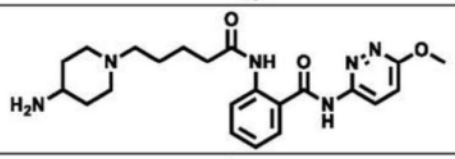
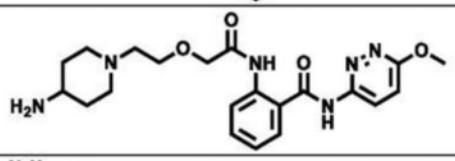
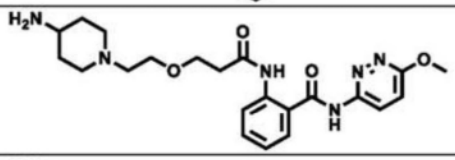
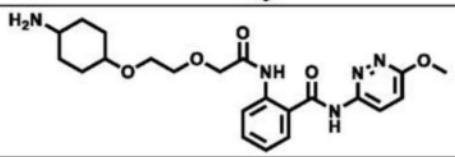
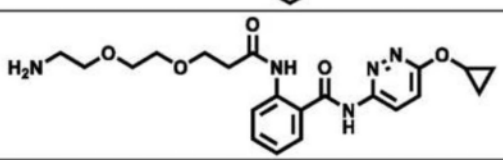
[0518]

BL1-183		2-((9-氨基壬基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-184		4-((3-氨基丙基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-185		4-((4-氨基丁基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-186		4-((5-氨基戊基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-187		4-((6-氨基己基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-188		4-((7-氨基庚基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-189		4-((8-氨基辛基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-190		4-((9-氨基壬基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-191		4-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-192		4-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-193		4-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-194		4-((14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-195		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

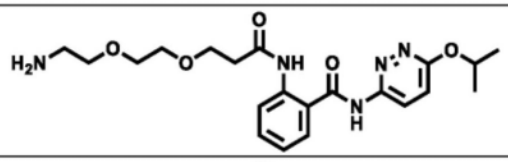
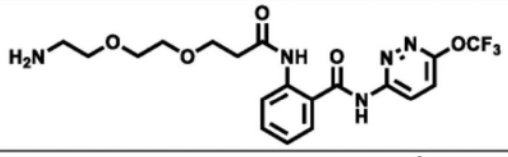
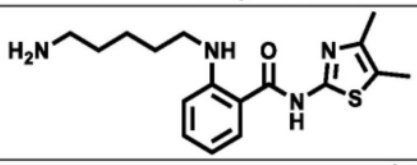
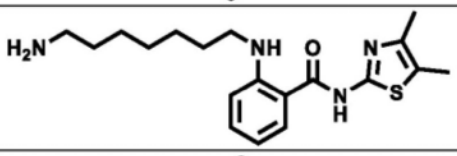
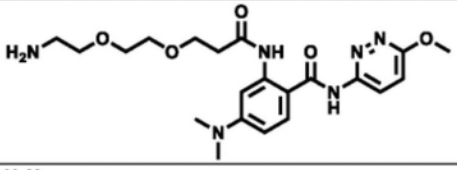
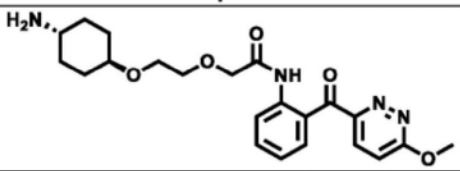
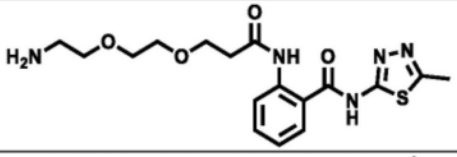
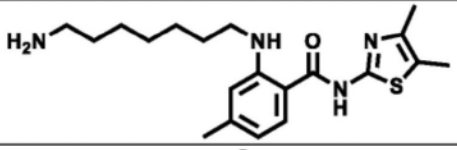
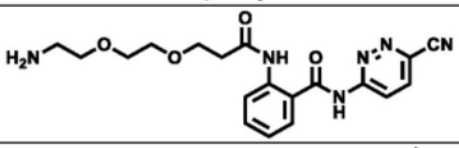
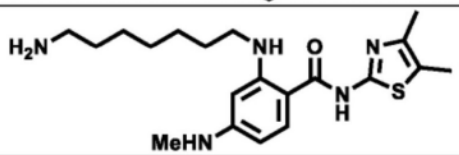
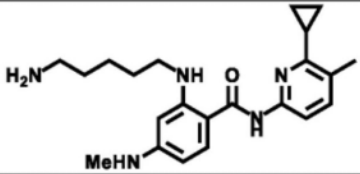
[0519]

BL1-196		4-((20-氨基-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-197		2-(5-氨基戊酰氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺
BL1-198		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺
BL1-199		*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-3-((2-(2-((5-羟基戊基)氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-200		3-((7-氨基庚基)氨基)-2-甲基-*N*-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺
BL1-201		3-((7-氨基庚基)氨基)-*N*-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-202		2-((5-氨基戊基)氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺
BL1-203		3-((7-氨基庚基)氨基)-2-甲基-*N*-(6-甲基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
BL1-204		3-((7-氨基庚基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺
BL1-205		3-((7-氨基庚基)氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-206		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-(甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺
BL1-207		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基烟酰胺
BL1-208		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-6-氯-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺

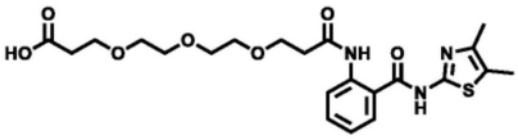
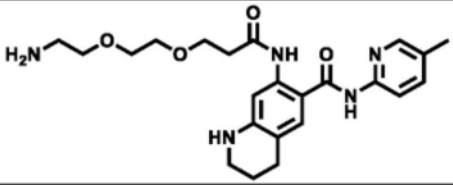
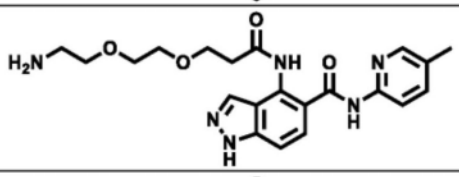
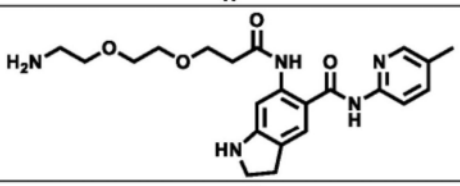
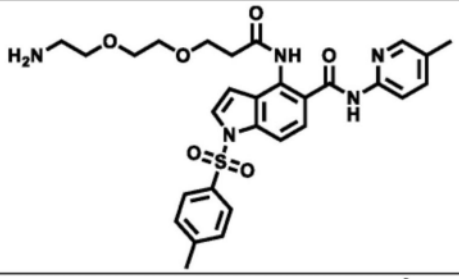
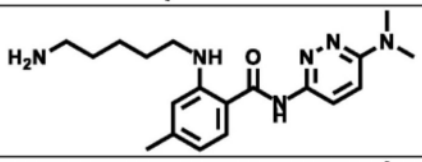
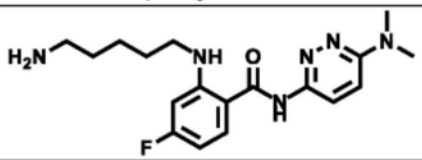
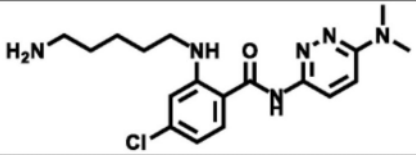
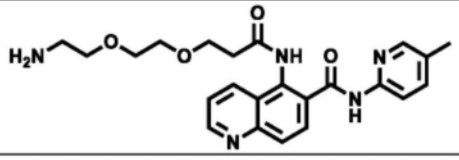
[0520]

BL1-209		2-((7-氨基庚基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基烟酰胺
BL1-210		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-(甲基氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺
BL1-211		2-((7-氨基庚基)氨基)-*N*,6-二甲基烟酰胺
BL1-212		3-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2-甲基苯甲酰胺
BL1-213		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯甲酰胺
BL1-214		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺
BL1-215		2-(3-(4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-基)丙酰氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
BL1-216		2-(5-(4-氨基哌啶-1-基)戊酰氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
BL1-217		2-(2-(2-(4-氨基哌啶-1-基)乙氧基)乙酰氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
BL1-218		2-(3-(2-(4-氨基哌啶-1-基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
BL1-219		2-(2-(2-((4-氨基环己基)氧基)乙氧基)乙酰氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
BL1-220		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-环丙氧基哒嗪-3-

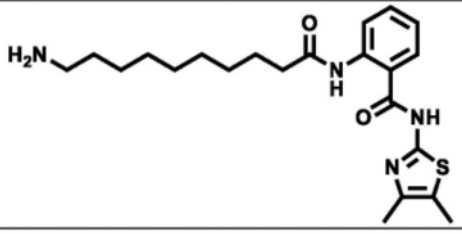
[0521]

		基)苯甲酰胺
BL1-221		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-异丙氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
BL1-222		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-(三氟甲氧基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺
BL1-223		2-((5-氨基戊基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-224		2-((7-氨基庚基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-225		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-(二甲基氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
BL1-226		2-(2-((反式-4-氨基环己基)氧基)乙氧基)-*N*-(2-(6-甲氧基哒嗪-3-羰基)苯基)乙酰胺
BL1-227		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺
BL1-228		2-((7-氨基庚基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-甲基苯甲酰胺
BL1-229		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-氰基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
BL1-230		2-((7-氨基庚基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺
BL1-231		2-((5-氨基戊基)氨基)-*N*-(6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺

[0522]

BL1-232		3-(2-(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸
BL1-233		7-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酰胺
BL1-234		4-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)-1*H*-吲唑-5-甲酰胺
BL1-235		6-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)吲哚啉-5-甲酰胺
BL1-236		4-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吲哚-5-甲酰胺
BL1-237		2-((5-氨基戊基)氨基)-*N*-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-4-甲基苯甲酰胺
BL1-238		2-((5-氨基戊基)氨基)-*N*-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-4-氟苯甲酰胺
BL1-239		2-((5-氨基戊基)氨基)-4-氯-*N*-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺
BL1-240		5-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)喹啉-6-甲酰胺

[0523]

BL1-241		2-(10-氨基癸酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0524] 靶蛋白结合部分

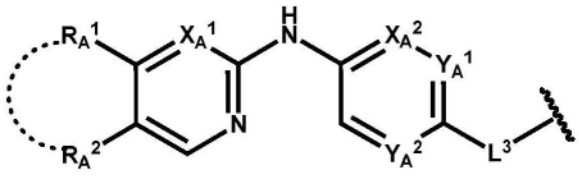
[0525] 在一些实施方案中,本文公开了包含靶蛋白结合部分的化合物。化合物可以包含异双功能分子,该异双功能分子包含靶蛋白结合部分。

[0526] 在一些实施方案中,本文公开了靶蛋白。在一些实施方案中,靶蛋白包含激酶。在一些实施方案中,靶蛋白包含细胞周期蛋白依赖性激酶。在一些实施方案中,靶蛋白包含细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)。在一些实施方案中,靶蛋白包含细胞周期蛋白依赖性激酶4(CDK4)或细胞周期蛋白依赖性激酶6(CDK6)。在一些实施方案中,靶蛋白包含CDK4。在一些实施方案中,靶蛋白包含CDK6。在一些实施方案中,靶蛋白包含CDK9。在一些实施方案中,靶蛋白包含CDK、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK11、CDK12或CDK13。

[0527] 在一些实施方案中,A是包含细胞周期蛋白依赖性激酶4(CDK4)结合部分或细胞周期蛋白依赖性激酶6(CDK6)结合部分的靶蛋白结合部分。

[0528] 在一些实施方案中,A是包含CBP和/或p300结合部分或BRD4结合部分的靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,A是包含CBP和/或p300结合部分的靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,A是包含BRD4结合部分的靶蛋白结合部分。

[0529] 在一些实施方案中,A是具有式(A)的结构的靶蛋白结合部分,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0530] 

式(A),

[0531] 其中,

[0532] X_A^1、X_A^2、Y_A^1和Y_A^2各自独立地是CR_A^4或N;

[0533] R_A^1是$NR_A^5R_A^6$、$N(R_A^5)C(O)R_A^6$、芳基或杂芳基;

[0534] R_A^2是氢、卤素、CN、NO_2、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基,或

[0535] R_A^1和R_A^2与它们所附接的原子一起任选地形成任选取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

[0536] L^3是选自R_A^{3A} R_A^{3B}-的二价基团,其中R_A^{3A}和R_A^{3B}各自独立地是键、-O-、-S-、-NR_A^7-、-C(=O)-、-C(=O)NR_A^7-、-S(=O)-、-S(=O)NR_A^7-、-S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2NR_A^7$-、C_1-C_8亚烷基、C_2-C_8亚烯基、C_2-C_8亚炔基、C_1-C_8杂亚烷基、C_2-C_8杂亚烯基、C_1-C_8卤代亚烷基、C_3-C_{13}环亚烷基、C_2-C_{12}杂亚环基、亚芳基或杂亚芳基;

[0537] 各R_A^4独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、$NR_A^8R_A^9$、-C(=O)R_A^{10}、-C(=O)OR_A^{10}、-C(=O)$NR_A^8R_A^9$、-NR_A^8C(=O)R_A^{10}、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;

[0538] R_A^5和R_A^6独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0539] R_A^5和R_A^6与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元杂环基环;并且

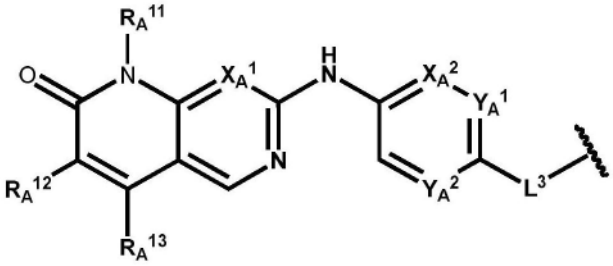
[0540] R_A^7、R_A^8、R_A^9和R_A^{10}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、

C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂、芳基或杂芳基,或

[0541] R_A^8和R_A^9与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元杂环基环。

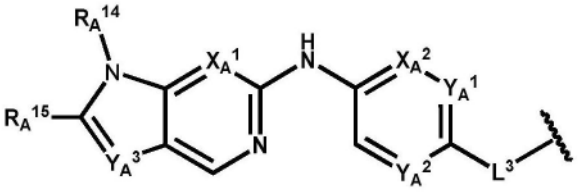
[0542] 在一些实施方案中,R_A^1和R_A^2与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基或杂芳基。

[0543] 在一些实施方案中,式(A)的靶蛋白结合部分具有式(A1)、(A2)或(A3)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

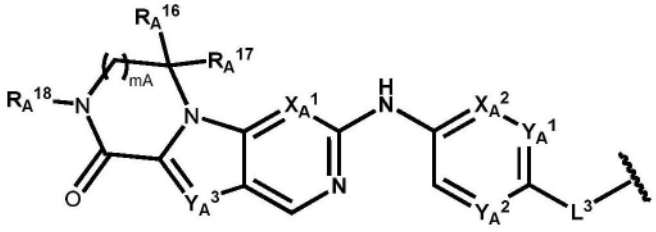


式(A1)、

[0544]



式(A2)、



式(A3),

[0545] 其中,

[0546] Y_A^3是CR_A^{19}或N;

[0547] R_A^{11}、R_A^{14}和R_A^{18}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8羟基烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;

[0548] R_A^{12}和R_A^{15}各自独立地选自R_A^{20}、COR_A^{20}、$CO_2R_A^{20}$或$CONR_A^{20}R_A^{21}$,其中R_A^{20}和R_A^{21}独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8羟基烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基氨基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基,或R_A^{20}和R_A^{21}与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元杂环基环;

[0549] R_A^{13}选自氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基氨基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基;

[0550] R_A^{16}和R_A^{17}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8羟基烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0551] R_A^{16}和R_A^{17}与它们所连接的原子一起任选地形成3-8元环烷基或3-8元杂环基;

[0552] R_A^{19}独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8羟基烷基、C_1-C_8

烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基氨基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基;并且

[0553] m_A是0、1或2。

[0554] 在一些实施方案中,式(A)的靶蛋白结合部分具有式(A1)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

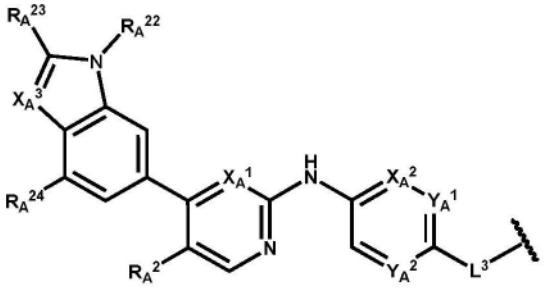
[0555] 在一些实施方案中,式(A)的靶蛋白结合部分具有式(A2)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0556] 在一些实施方案中,式(A)的靶蛋白结合部分具有式(A3)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0557] 在一些实施方案中,m_A是1。

[0558] 在一些实施方案中,R_A^1是芳基或杂芳基。

[0559] 在一些实施方案中,式(A)的靶蛋白结合部分具有式(A4)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0560] 

式(A4),

[0561] 其中

[0562] X_A^3是CR_A^{25}或N;

[0563] R_A^{22}选自氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8羟基烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;并且

[0564] R_A^{23}、R_A^{24}和R_A^{25}各自独立地选自氢、卤素、CN、NO_2、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8羟基烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷基氨基、C_2-C_8烯基、C_2-C_8炔基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。

[0565] 在一些实施方案中,X_A^1、X_A^2和X_A^3各自是N。在一些实施方案中,X_A^1是N。在一些实施方案中,X_A^2是N。在一些实施方案中,X_A^3是N。

[0566] 在一些实施方案中,X_A^1是CR_A^4。在一些实施方案中,X_A^2是CR_A^4。在一些实施方案中,X_A^3是CR_A^4。在一些实施方案中,X_A^1是CH。在一些实施方案中,X_A^2是CH。在一些实施方案中,X_A^3是CH。

[0567] 在一些实施方案中,Y_A^1、Y_A^2和Y_A^3各自是N。在一些实施方案中,Y_A^1是N。在一些实施方案中,Y_A^2是N。在一些实施方案中,Y_A^3是N。

[0568] 在一些实施方案中,Y_A^1是CR_A^4。在一些实施方案中,Y_A^2是CR_A^4。在一些实施方案中,Y_A^3是CR_A^4。在一些实施方案中,Y_A^1、Y_A^2和Y_A^3各自是CH。

[0569] 在一些实施方案中,R_A^2、R_A^4、R_A^{13}、R_A^{19}、R_A^{23}和R_A^{24}各自独立地选自氢、卤素、C_1-C_3烷基或C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中,R_A^2、R_A^4、R_A^{13}、R_A^{19}、R_A^{23}和R_A^{24}各自独立地选自氢、F、Cl、

CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、CF_3、CHF_2、环丙基或环丁基。

[0570] 在一些实施方案中，R_A^{11}和R_A^{14}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。在一些实施方案中，R_A^{11}和R_A^{14}各自独立地选自C_1-C_8烷基或C_3-C_8环烷基。在一些实施方案中，R_A^{11}和R_A^{14}各自独立地选自C_1-C_8烷基。在一些实施方案中，R_A^{11}和R_A^{14}各自独立地选自C_3-C_8环烷基。

[0571] 在一些实施方案中，R_A^{12}和R_A^{15}各自独立地选自R_A^{20}、COR_A^{20}或$CONR_A^{20}R_A^{21}$，其中R_A^{20}和R_A^{21}各自独立地选自C_1-C_8烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。在一些实施方案中，R_A^{12}和R_A^{15}各自独立地选自COR_A^{20}或$CONR_A^{20}R_A^{21}$，其中R_A^{20}和R_A^{21}各自独立地选自C_1-C_8烷基。

[0572] 在一些实施方案中，R_A^{16}和R_A^{17}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。在一些实施方案中，R_A^{16}和R_A^{17}各自独立地选自C_1-C_8烷基。在一些实施方案中，R_A^{16}和R_A^{17}各自独立地选自C_3-C_8环烷基。在一些实施方案中，R_A^{16}和R_A^{17}各自独立地选自C_2-C_8杂环基。

[0573] 在一些实施方案中，R_A^{16}和R_A^{17}与它们所连接的原子一起任选地形成3-6元环烷基或3-6元杂环基环。在一些实施方案中，R_A^{16}和R_A^{17}与它们所连接的原子一起任选地形成3-6元环烷基。在一些实施方案中，R_A^{16}和R_A^{17}与它们所连接的原子一起任选地形成3-6元杂环基环。在一些实施方案中，R_A^{18}和R_A^{22}各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基。在一些实施方案中，R_A^{18}和R_A^{22}各自独立地选自H、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、CF_3、CHF_2、环丙基或环丁基。

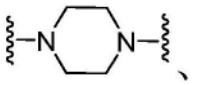
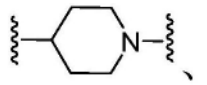
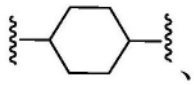
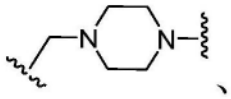
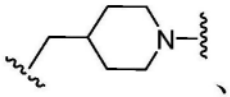
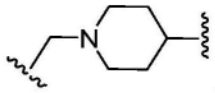
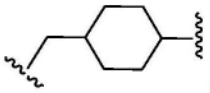
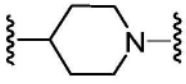
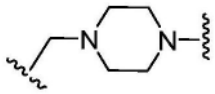
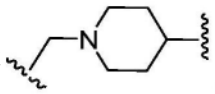
[0574] 在一些实施方案中，L^3是选自-R_A^{3A}_R_A^{3B}-的二价基团，其中R_A^{3A}和R_A^{3B}各自独立地是键、-O-、-S-、-NR_A^7-、-C(=O)-、-C(=O)NR_A^7-、-S(=O)-、-S(=O)NR_A^7-、-S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2NR_A^7$-、C_1-C_8亚烷基、C_2-C_8亚烯基、C_2-C_8亚炔基、C_1-C_8杂亚烷基、C_2-C_8杂亚烯基、C_1-C_8卤代亚烷基、C_3-C_{13}环亚烷基、C_2-C_{12}杂亚环基、亚芳基或杂亚芳基。在一些实施方案中，R_A^{3A}和R_A^{3B}各自独立地是键、-O-、-S-、-NR_A^7-、-C(=O)-、-C(=O)NR_A^7-、-S(=O)-、-S(=O)NR_A^7-、-S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2NR_A^7$-。在一些实施方案中，R_A^{3A}和R_A^{3B}各自独立地是C_1-C_8亚烷基、C_2-C_8亚烯基、C_2-C_8亚炔基、C_1-C_8杂亚烷基、C_2-C_8杂亚烯基、C_1-C_8卤代亚烷基、C_3-C_{13}环亚烷基、C_3-C_{13}杂亚环基、亚芳基或杂亚芳基。

[0575] 在一些实施方案中，R_A^{3A}选自键、-O-、-S-、-NR_A^7-、-C(=O)-、-C(=O)NR_A^7-、-S(=O)-、-S(=O)NR_A^7-、-S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2NR_A^7$-；并且R_A^{3B}选自C_1-C_8亚烷基、C_2-C_8亚烯基、C_2-C_8亚炔基、C_1-C_8杂亚烷基、C_2-C_8杂亚烯基、C_1-C_8卤代亚烷基、C_3-C_{13}环亚烷基、C_3-C_{13}杂亚环基、亚芳基或杂亚芳基。在一些实施方案中，R_A^{3B}选自键、-O-、-S-、-NR_A^7-、-C(=O)-、-C(=O)NR_A^7-、-S(=O)-、-S(=O)NR_A^7-、-S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2NR_A^7$-；并且R_A^{3A}选自C_1-C_8亚烷基、C_2-C_8亚烯基、C_2-C_8亚炔基、C_1-C_8杂亚烷基、C_2-C_8杂亚烯基、C_1-C_8卤代亚烷基、C_3-C_{13}环亚烷基、C_3-C_{13}杂亚环基、亚芳基或杂亚芳基。

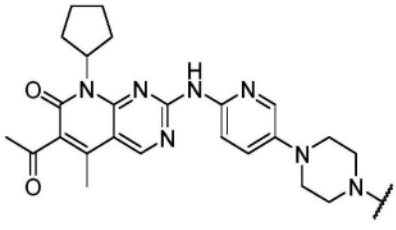
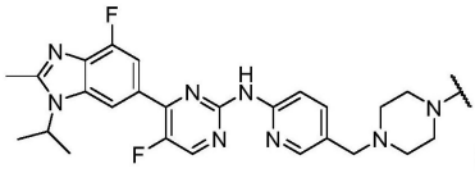
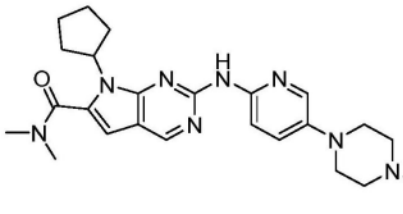
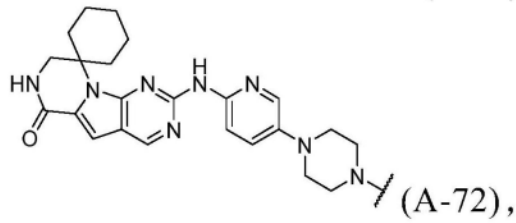
[0576] 在一些实施方案中，L^3是键、C_1-C_3亚烷基、C_3-C_8环亚烷基、C_2-C_8杂亚烷基、C_2-C_8杂亚环基、-(C_1-C_3亚烷基)-(C_3-C_8环亚烷基)-、-(C_1-C_3亚烷基)-(C_2-C_8杂亚环基)-或-(C_1-C_3亚烷基)-(C_2-C_8杂亚烷基)。

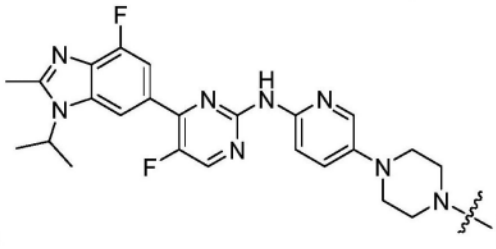
[0577] 在一些实施方案中，L^3是键。在一些实施方案中，L^3是C_1-C_3亚烷基。在一些实施方案中，L^3是C_3-C_8环亚烷基。在一些实施方案中，L^3是C_2-C_8杂亚烷基。在一些实施方案中，L^3是C_2-C_8杂亚环基。在一些实施方案中，L^3是-(C_1-C_3亚烷基)-(C_3-C_8环亚烷基)-。在一些实施方

案中,L^3是-(C_1-C_3亚烷基)-(C_2-C_8杂亚环基)-。在一些实施方案中,L^3是-(C_1-C_3亚烷基)-(C_2-C_8杂亚烷基)。

[0578] 在一些实施方案中,L^3是键、  、  、  、  、  、  或  。在一些实施方案中,L^3是  。在一些实施方案中,L^3是  。在一些实施方案中,L^3是  。在一些实施方案中,L^3是  。

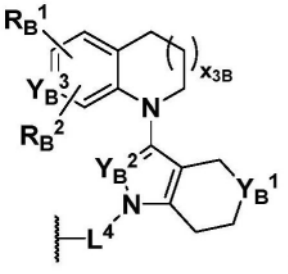
[0579] 在一些实施方案中,式(A)的靶蛋白结合部分选自:

[0580]  (A-67)、  (A-70)、  (A-71)、  (A-72),

或  (A-73),

[0581] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0582] 在一些实施方案中,A是具有式(B-1)的结构的靶蛋白结合部分,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0583]  式(B-1),

[0584] 其中,

[0585] Y_B^1是CHR_B^4或NR_B^4;

[0586] Y_B^2是CH或N;

[0587] Y_B^3是CR_B^2或N;

[0588] R_B^1是任选取代的5-6元杂芳基;

[0589] 各R_B^2独立地是氢、卤素、CN、NO_2、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基;

[0590] R_B^4是-C(=O)R_B^8、-C(=O)OR_B^8、-C(=O)$NR_B^6R_B^7$或-NR_B^6C(=O)R_B^8;

[0591] L^4是选自-R_B^{3A}_R_B^{3B}-的二价基团,其中

[0592] R_B^{3A}和R_B^{3B}各自独立地是无、键、-O-、-S-、-NR_B^5-、-C(=O)-、-C(=O)NR_B^5-、-S(=O)-、-S(=O)NR_B^5-、-S(=O)$_2$-、-S(=O)$_2NR_B^5$-、C_1-C_8亚烷基、C_2-C_8亚烯基、C_2-C_8亚炔基、C_1-C_8杂亚烷基、C_2-C_8杂亚烯基、C_1-C_8卤代亚烷基、C_3-C_{13}环亚烷基、C_2-C_{12}杂亚环基、亚芳基或杂亚芳基;

[0593] R_B^5、R_B^6、R_B^7和R_B^8各自独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0594] R_B^6和R_B^7与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元杂环基环;并且

[0595] x_{3B}是0、1或2。

[0596] 在一些实施方案中,Y_B^2是CH。在一些实施方案中,Y_B^2是N。

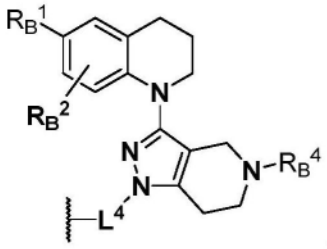
[0597] 在一些实施方案中,x_{3B}是1或2。在一些实施方案中,x_{3B}是0。在一些实施方案中,x_{3B}是1。在一些实施方案中,x_{3B}是2。

[0598] 在一些实施方案中,Y_B^2是N;并且x_{3B}是1。

[0599] 在一些实施方案中,Y_B^1是C(R_B^4)$_2$。在一些实施方案中,Y_B^1是NR_B^4。

[0600] 在一些实施方案中,Y_B^3是CR_B^2。在一些实施方案中,Y_B^3是N。

[0601] 在一些实施方案中,A是具有式(B-2)的结构的靶蛋白结合部分,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0602] 

式(B-2)。

[0603] 在一些实施方案中,R_B^4是-C(=O)R_B^8或-C(=O)OR_B^8或-C(=O)$NR_B^6R_B^7$。

[0604] 在一些实施方案中,R_B^4是-C(=O)R_B^8,其中R_B^8是C_1-C_8烷基。

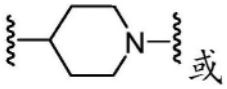
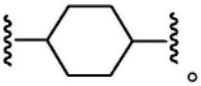
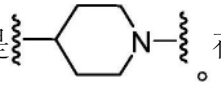
[0605] 在一些实施方案中,R_B^4是-C(=O)NHR_B^8其中R_B^8是C_1-C_8烷基。

[0606] 在一些实施方案中,R_B^2是卤素、CN、NO_2、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基或C_1-C_8烷氧基。在一些实施方案中,R_B^2是卤素、C_1-C_8烷基或C_1-C_8卤代烷基。在一些实施方案中,R_B^2是Cl、F、Br、CH_3、CF_3或CHF_2。

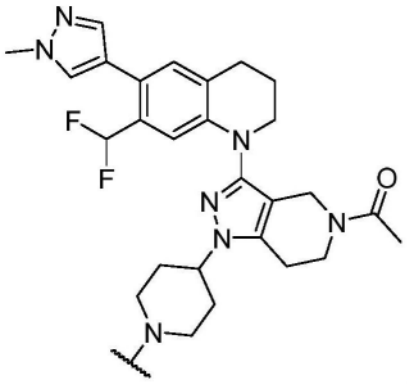
[0607] 在一些实施方案中,R_B^1是任选取代的选自吡咯基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基或四唑基的5元杂芳基。在一些实施方案中,R_B^1是咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基或四唑基。在一些实施方案中,R_B^1是任选取代的吡唑基。在一些实施方案中,R_B^1是甲基取代的吡唑基。

[0608] 在一些实施方案中,L^4是键、C_1-C_3亚烷基、C_3-C_8环亚烷基、C_2-C_8杂亚烷基、C_2-C_8杂

亚环基、-(C_1-C_3亚烷基)-(C_3-C_8环亚烷基)-、-(C_1-C_3亚烷基)-(C_2-C_8杂亚环基)-或-(C_1-C_3亚烷基)-(C_2-C_8杂亚烷基)。

[0609] 在一些实施方案中,L^4是键、  或  。在一些实施方案中,L^4是  。在一些实施方案中,L^4是键。

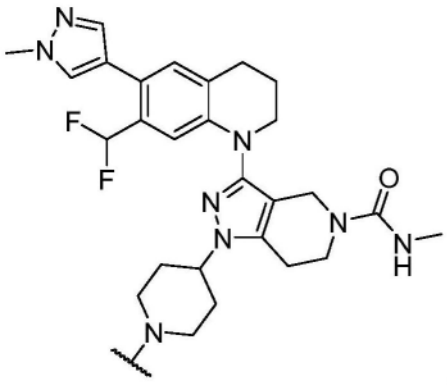
[0610] 在一些实施方案中,靶蛋白结合部分是:

[0611] 

式(B-3),

[0612] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

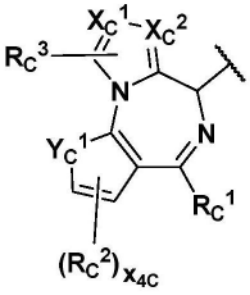
[0613] 在一些实施方案中,靶蛋白结合部分是:

[0614] 

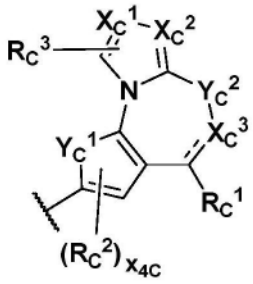
式(B-4),

[0615] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

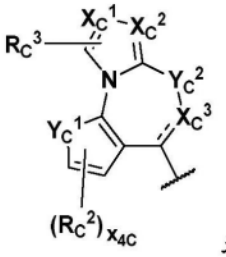
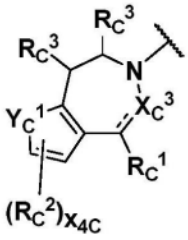
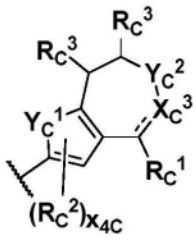
[0616] 在一些实施方案中,A是具有式(C-1)、(C-2)、(C-3)、(C-4)、(C-5)、(C-6)的结构的靶蛋白结合部分,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

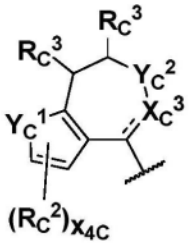
[0617] 

式(C-1)、

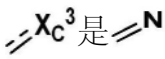


式(C-2)、

[0618]  式(C-3)、  式(C-4)、  式(C-5)或

 式(C-6)。

[0619] 其中,

[0620]  是  或  ;

[0621] X_C^1和X_C^2各自独立地是CR_C^3或N;

[0622] Y_C^1是O、S或-C(R_C^2)=C(R_C^2)-;

[0623] Y_C^2是C(R_C^7)$_2$或NR_C^7;

[0624] R_C^1是氢或任选取代的C_6-C_{10}芳基或5至10元杂芳基;

[0625] 各R_C^2独立地是氢、卤素、CN、NO_2、$NR_C^4R_C^5$、-C(=O)R_C^6、-C(=O)OR_C^4、-C(=O)$NR_C^4R_C^5$、-OC(=O)R_C^6、-N(R_C^4)C(=O)R_C^6、C_1-C_8烷基、C_1-C_8杂烷基、C_2-C_8炔基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷氧基烷基或C_1-C_8烷基芳基;

[0626] 各R_C^3独立地是氢、卤素、CN、NO_2、$NR_C^4R_C^5$、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷氧基烷基、芳基或杂芳基;

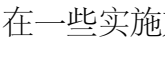
[0627] R_C^4、R_C^5和R_C^6各自独立地选自氢、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基烷基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0628] R_C^4和R_C^5与它们所连接的原子一起任选地形成3-20元杂环基环;

[0629] 各R_C^7独立地是氢、$NR_C^4R_C^5$、OR_C^4、-C(=O)R_C^6、-C(=O)OR_C^6、-C(=O)$NR_C^4R_C^5$、-(C_1-C_8烷基)-C(=O)$NR_C^4R_C$、-OC(=O)R_C^6、-N(R_C^8)C(=O)R_C^6、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基,或

[0630] 两个R_C^7与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_8环烷基或C_2-C_8杂环基;并且

[0631] x_{4C}是1、2或3。

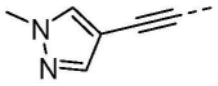
[0632] 在一些实施方案中,  是  。在一些实施方案中,是  。

[0633] 在一些实施方案中,X_C^1和X_C^2各自独立地是N。在一些实施方案中,X_C^1和X_C^2各自独立地是CR_C^3。在一些实施方案中,X_C^1是N并且X_C^2是CR_C^3。在一些实施方案中,X_C^2是N并且X_C^1是CR_C^3。

[0634] 在一些实施方案中,Y_C^1是S。在一些实施方案中,Y_C^1是O。在一些实施方案中,Y_C^1是-C=C-。在一些实施方案中,Y_C^1是-C(R_C^2)=C(R_C^2)-。在一些实施方案中,Y_C^2是C(R_C^7)$_2$。在一些实施方案中,Y_C^2是NR_C^7。在一些实施方案中,R_C^3是氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8

烷氧基或C_1-C_8烷氧基烷基。在一些实施方案中,各R_C^2独立地是氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_2-C_8炔基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷氧基烷基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,R_C^1是H。在一些实施方案中,R_C^1是任选取代的C_6-C_{10}芳基,其任选地经1-4个氢、CN、NO_2、$NR_C^4R_C^5$、-C(=O)R_C^6、-C(=O)OR_C^6、-C(=O)$NR_C^4R_C^5$、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基或C_1-C_8烷氧基烷基取代。在一些实施方案中,x_{4C}是2;并且各R_C^2独立地是C_1-C_8烷基。在一些实施方案中,x_{4C}是2;并且各R_C^2独立地是C_1-C_8烷氧基。

[0635] 在一些实施方案中,各R_C^2独立地是卤素、C_1-C_8烷基、C_2-C_8炔基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8烷氧基烷基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,各R_C^2独立地是卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基或C_1-C_8烷氧基烷基。在一些实施方案中,各R_C^2独立地是卤素。在一些实施方案中,各R_C^2独立地是CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_3$、$CH(CH_2)_2$、CH_2Ph。在一些实施方案中,各R_C^2独立地是C_1-C_8烷氧基。在一些实施方案中,各R_C^2独立地是OCH_3、OCH_2CH_3、$OCH(CH_3)_2$、$OC(CH_3)_3$、$OCH(CH_2)_2$。在一些实施方案中,各R_C^2独立地是C_2-C_8炔基。

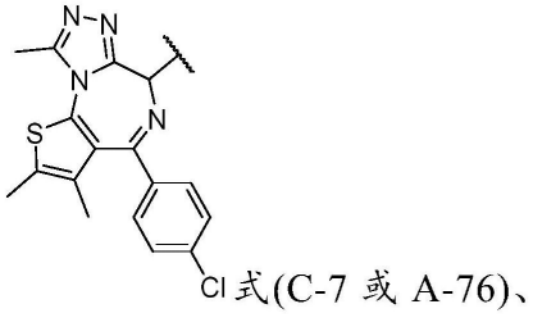
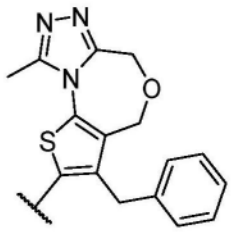
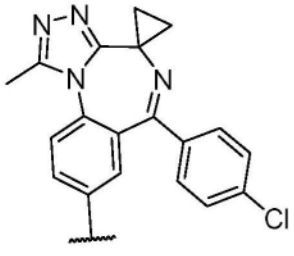
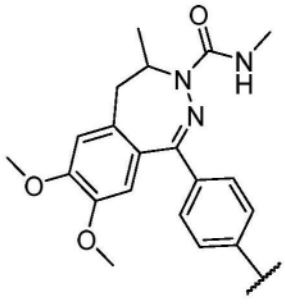
[0636] 在一些实施方案中,各R_C^2独立地是-C≡C-或  。在一些实施方案中,各R_C^2独立地是杂芳基。在一些实施方案中,各R_C^2独立地是5元杂芳基。在一些实施方案中,各R_C^2独立地是吡咯基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基或四唑基。在一些实施方案中,各R_C^2独立地是6元杂芳基。在一些实施方案中,各R_C^2独立地是吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基或三嗪基。在一些实施方案中,x_4是2;并且各R_C^2独立地是C_1-C_8烷基。在一些实施方案中,x_4是2;并且各R_C^2独立地是C_1-C_8烷氧基。在一些实施方案中,各R_C^2独立地是C_1-C_8烷基。在一些实施方案中,各R_C^2独立地是CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_3$。

[0637] 在一些实施方案中,R_C^3是卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基或C_1-C_8烷氧基烷基。在一些实施方案中,各R_C^3独立地是卤素。在一些实施方案中,各R_C^3独立地是C_1-C_8烷基。在一些实施方案中,各R_C^3独立地是CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、$C(CH_3)_3$。

[0638] 在一些实施方案中,R_C^1是H。在一些实施方案中,R_C^1是任选取代的C_6-C_{10}芳基,其任选地经1-4个卤素、CN、NO_2、$NR_C^4R_C^5$、-C(=O)R_C^6、-C(=O)OR_C^6、-C(=O)$NR_C^4R_C^5$、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基或C_1-C_8烷氧基烷基取代。在一些实施方案中,R_C^1是任选取代的C_6芳基,其任选地经1-4个卤素、CN、NO_2、$NR_C^4R_C^5$、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基或C_1-C_8烷氧基烷基取代。

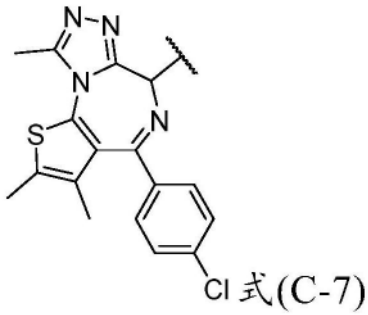
[0639] 在一些实施方案中,R_C^1是任选取代的5至10元杂芳基,其任选地经1-4个卤素、CN、NO_2、$NR_C^4R_C^5$、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷氧基或C_1-C_8烷氧基烷基取代。

[0640] 在一些实施方案中,靶蛋白结合部分是

[0641] 
式(C-7 或 A-76)、 
式(C-8)、 
式(C-9)、 
式(C-10),

[0642] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0643] 在一些实施方案中,靶蛋白结合部分是

[0644] 
式(C-7)

[0645] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0646] 在一些实施方案中,靶蛋白在WO2020173440A1中描述,其通过引用全文并入本文。

[0647] 在一些实施方案中,靶蛋白包含细胞周期蛋白D。在一些实施方案中,靶蛋白是细胞周期蛋白D1。在一些实施方案中,靶蛋白是细胞周期蛋白D2。在一些实施方案中,靶蛋白是细胞周期蛋白D3。

[0648] 在一些实施方案中,靶蛋白包含视网膜母细胞瘤(RB)蛋白。在一些实施方案中,靶蛋白是RB1。在一些实施方案中,靶蛋白是p107(RBL1)。在一些实施方案中,靶蛋白是p130(RBL2)。

[0649] 靶蛋白结合部分的其他实例可以包括卤代烷烃卤代酶抑制剂、Hsp90抑制剂、激酶抑制剂、MDM2抑制剂、靶向含人BET溴结构域的蛋白质的化合物、HDAC抑制剂、人赖氨酸甲基转移酶抑制剂、血管生成抑制剂、免疫抑制化合物和靶向芳烃受体(AHR)的化合物。一些组合物包括小分子靶蛋白结合部分。此类小分子靶蛋白结合部分还包括这些组合物的药学上可接受的盐、对映体、溶剂化物和多晶型物,以及可以靶向感兴趣的蛋白质的其他小分子。

[0650] 在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括热休克蛋白(HSP;例如,HSP90)结合剂或抑制剂。本文所用的HSP90抑制剂包括但不限于:N-[4-(3H-咪唑并[4,5-C]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]-琥珀酰胺、8-[(2,4-二甲基苯基)硫烷基]-3-戊-4-炔-1-基-3H-嘌呤-6-胺、5-

[2,4-二羟基-5-(1-甲基乙基)苯基]-N-乙基-4-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]异噁唑-3-甲酰胺、PU3或(4E,6Z,8S,9S,10E,12S,13R,14S,16R)-13-羟基-8,14,19-三甲氧基-4,10,12,16-四甲基-3,20,22-三氧代-2-氮杂双环[16.3.1]或其衍生物中的任一者(例如,17-烷基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素)。

[0651] 在一些实施方案中,N-[4-(3H-咪唑并[4,5-C]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]-琥珀酰胺通过其末端酰胺基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,8-[(2,4-二甲基苯基)硫烷基]-3-戊-4-炔-1-基-3H-嘌呤-6-胺通过其末端乙炔基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,5-[2,4-二羟基-5-(1-甲基乙基)苯基]-N-乙基-4-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]异噁唑-3-甲酰胺通过其酰胺基团(例如在胺处或在胺上的烷基基团上)附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,PU3通过其丁基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,(4E,6Z,8S,9S,10E,12S,13R,14S,16R)-13-羟基-8,14,19-三甲氧基-4,10,12,16-四甲基-3,20,22-三氧代-2-氮杂双环[16.3.1]或其衍生物中的任一种通过酰胺基团附接到本文所述的接头。

[0652] 在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括激酶抑制剂或磷酸酶抑制剂。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括激酶抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂是酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂是VEGFR3抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂是极光激酶抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂是ALK抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂是JAK2抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂是Alk抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂是Met抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂是Abl抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂是B-Raf/Mek抑制剂。

[0653] 激酶抑制剂的非限制性实例包括以下中的任一种:埃罗替尼(erlotinib)、舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、达沙替尼(dasatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、U09-CX-5279、Y1W、Y1X、1-乙基-3-(2-{[3-(1-甲基乙基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]硫烷基}苄基)脲、2,6-萘啶、07U、YCF、XK9、NXP、N-{4-[(1E)-N-(N-羟基甲脒基)乙脒酰]苯基}-7-硝基-1H-吲哚-2-甲酰胺、阿法替尼(afatinib)、福他替尼(fostamatinib)、吉非替尼(gefitinib)、乐伐替尼(lenvatinib)、凡德他尼(vandetanib)、维莫非尼(vemurafenib)、格列卫(gleevec)、帕唑帕尼(pazopanib)、AT-9283、TAE684、尼罗替尼(nilotinib)、NVP-BSK805、克唑替尼(crizotinib)、JNJ FMX或福瑞替尼(foretinib)。

[0654] 在一些实施方案中,埃罗替尼通过其醚基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,舒尼替尼通过其吡咯部分附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,索拉非尼通过其苯基部分附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,达沙替尼通过其嘧啶附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,拉帕替尼通过其磺酰基甲基基团的末端甲基附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,U09-CX-5279通过其胺(苯胺)、羧酸或胺α-环丙基基团或环丙基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,1-乙基-3-(2-{[3-(1-甲基乙基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]硫烷基}苄基)脲通过其丙基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,Y1W通过其丙基或丁基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,6TP通过与酰胺部分结合的末端甲基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,07U通过其仲胺或末端氨基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,YCF通过其末端羟基基团中的任一个附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,XK9通过其末端羟基

基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,NXP通过其末端脲基团(NXP)附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,阿法替尼通过其脂肪胺基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,福他替尼通过其甲氧基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,吉非替尼通过其甲氧基团或其醚基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,乐伐替尼通过其环丙基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,凡德他尼通过其甲氧基团或羟基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,维莫非尼通过其磺酰基丙基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,格列卫通过其酰胺基团或其苯胺基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,帕唑帕尼通过其苯基部分或通过其苯胺胺基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,AT-9283通过其苯基部分附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,TAE684通过其苯基部分附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,尼罗替尼通过其苯基部分或通过其苯胺胺基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,克唑替尼通过其苯基部分或二唑基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,克唑替尼通过其苯基部分或二唑基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,JNJ FMX通过其苯基部分附接到本文所述的接头。

[0655] 在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括磷酸酶抑制剂。在一些实施方案中,磷酸酶抑制剂是蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂。在一些实施方案中,磷酸酶抑制剂是酪氨酸磷酸酶的SHP-2结构域的抑制剂。磷酸酶抑制剂的非限制性实例包括PTP1B。

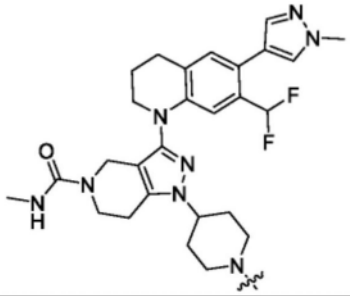
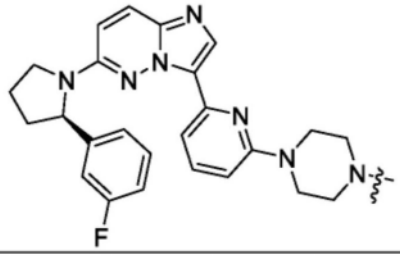
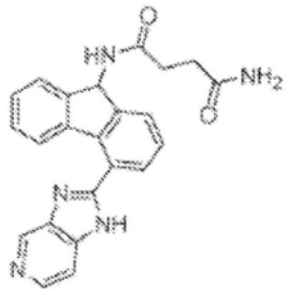
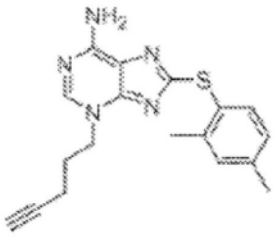
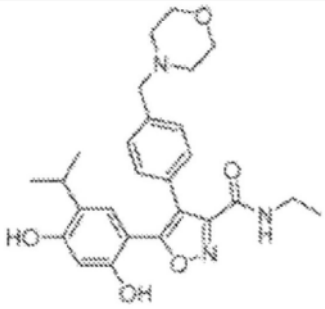
[0656] 在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括MDM抑制剂。在一些实施方案中,MDM抑制剂是MDM2抑制剂。MDM2抑制剂的非限制性实例包括nutlin-3、nutlin-2、nutlin-1或反式-4-碘-4'-硼烷基-查尔酮中的任一种。在一些实施方案中,nutlin-3、nutlin-2或nutlin-1通过甲氧基团或羟基基团附接至本文所述的接头。在一些实施方案中,反式-4-碘-4'-硼烷基-查尔酮通过其羟基基团附接到本文所述的接头。

[0657] 在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括靶向含人BET溴结构域的蛋白质的化合物。在一些实施方案中,靶向含人BET溴结构域的蛋白质的化合物是3,5-二甲基异噁唑。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括抑制HDAC的化合物。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括抑制甲基转移酶如赖氨酸甲基转移酶的化合物。在一些实施方案中,甲基转移酶是人赖氨酸甲基转移酶。在一些实施方案中,赖氨酸甲基转移酶抑制剂是氮杂胞苷。在一些实施方案中,氮杂胞苷通过羟基或氨基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,赖氨酸甲基转移酶抑制剂是地西他滨(decitabine)。在一些实施方案中,地西他滨通过羟基或氨基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括血管生成抑制剂。血管生成抑制剂的非限制性实例包括GA-1、雌二醇、睾酮、DHT、卵假散囊菌素或烟曲霉素。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括免疫抑制化合物。免疫抑制化合物的非限制性实例包括AP21998、糖皮质激素(例如,氢化可的松(hydrocortisone)、泼尼松(prednisone)、泼尼松龙(prednisolone)或甲基泼尼松龙(methylprednisolone))、二丙酸倍氯米松、甲氨蝶呤、环孢素、他克莫司(tacrolimus)、雷帕霉素或放线菌素。在一些实施方案中,糖皮质激素通过羟基附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,二丙酸倍氯米松通过丙酸酯附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,甲氨蝶呤通过其末端羟基中的任一个附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,环孢素通过丁基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,他克莫司通过甲氧基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案

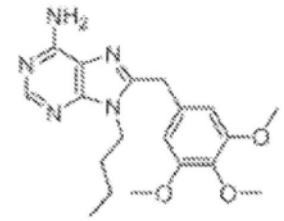
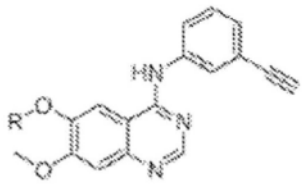
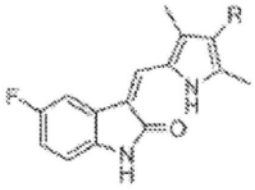
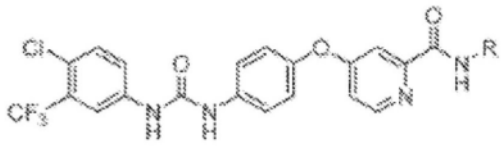
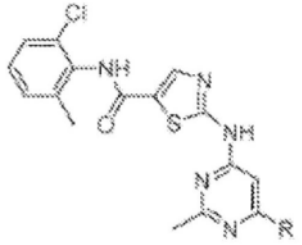
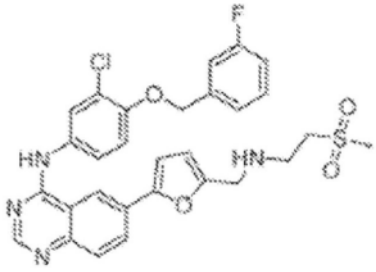
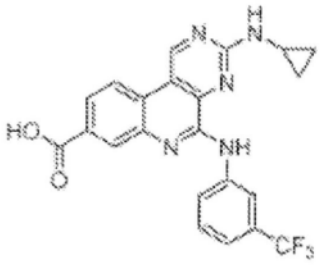
中,雷帕霉素通过其甲氧基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,放线菌素通过异丙基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括靶向芳烃受体(AHR)的化合物。靶向AHR的化合物的非限制性实例包括芹黄素、SR1或LGC006。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括靶向RAF受体的化合物。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括靶向FKBP的化合物。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括靶向雄激素受体的化合物。靶向雄激素受体的化合物的非限制性实例包括RU59063、SARM、DHT、MDV3100、ARN-509、六氢苯并异噁唑或四甲基环丁烷中的任一种。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括靶向雌激素受体的化合物。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括靶向甲状腺激素受体的化合物。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括抑制HIV的化合物。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括抑制HIV整合酶的化合物。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括靶向HCV蛋白酶的化合物。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括靶向酰基-蛋白硫酯酶-1和/或-2的化合物。靶蛋白结合部分的一些实例在表3中示出。在表中,“R”或波浪线表示与接头或其他分子如DDB1结合部分的任选附接点。

[0658] 表3:靶蛋白结合部分

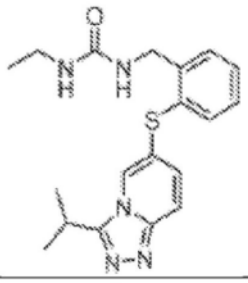
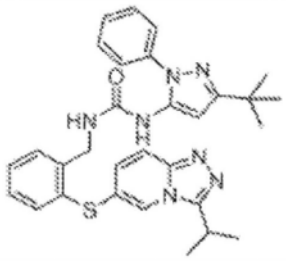
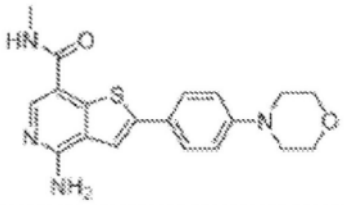
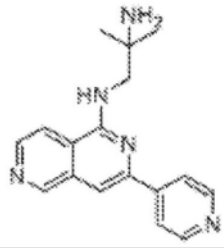
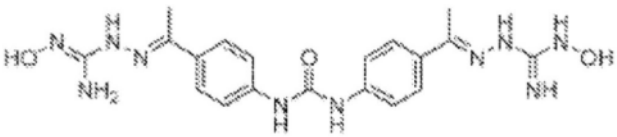
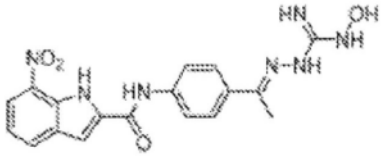
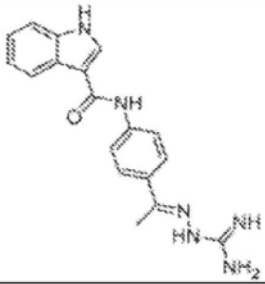
[0659]

化合物	结构	注释(例如其可以结合至何靶蛋白)
A-1		结合CBP和/或p300
A-2		结合TrkA、TrkB、TrkC
A-3		结合HSP90
A-4		结合HSP90
A-5		结合HSP90

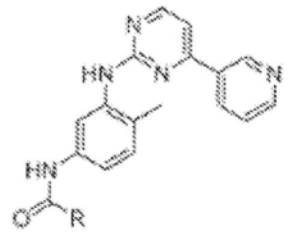
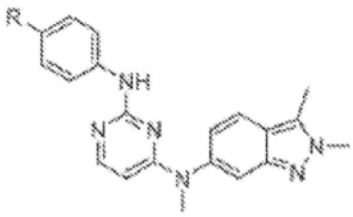
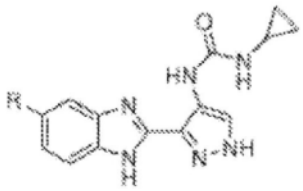
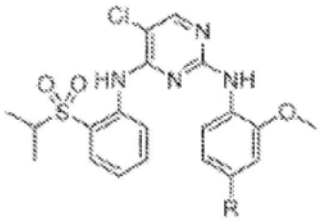
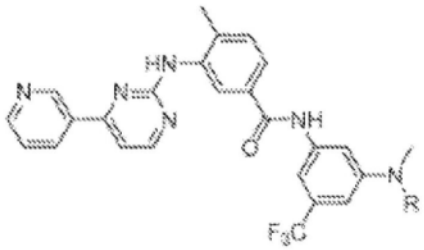
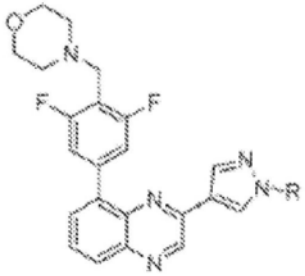
[0660]

A-6		结合 HSP90
A-7		结合酪氨酸激酶
A-8		结合激酶
A-9		结合激酶
A-10		结合激酶
A-11		结合激酶
A-12		结合激酶

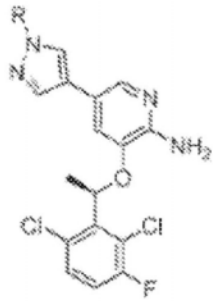
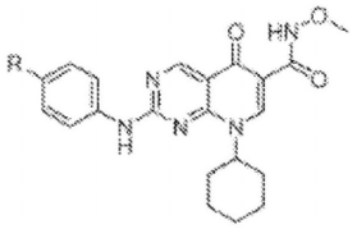
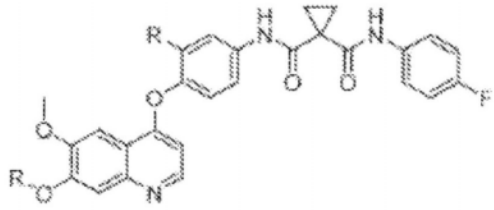
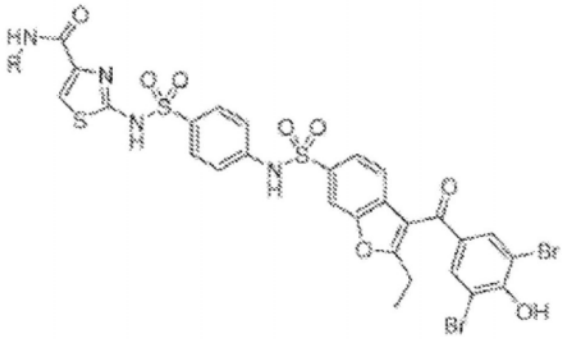
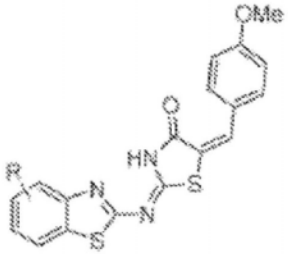
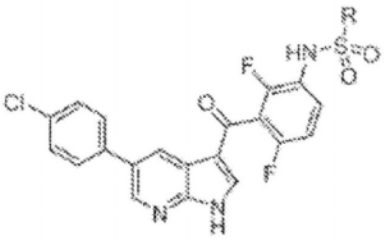
[0661]

A-13		结合激酶
A-14		结合激酶
A-15		结合激酶
A-16		结合激酶
A-17		结合激酶
A-18		结合激酶
A-19		结合激酶

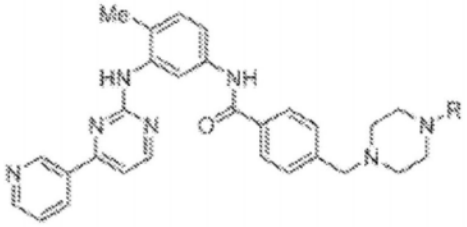
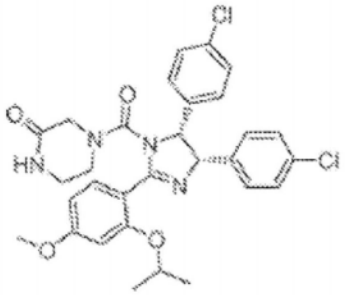
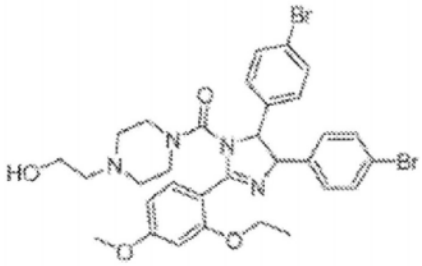
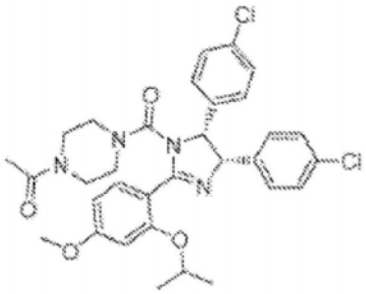
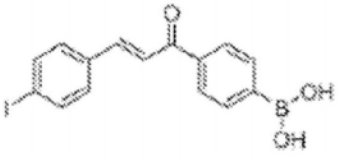
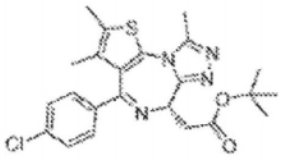
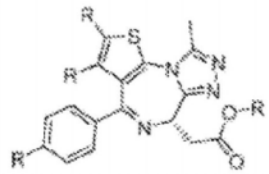
[0662]

A-20		结合激酶
A-21		结合 VEGFR3
A-22		结合极光激酶
A-23		结合 ALK
A-24		结合 Abl
A-25		结合 JAK2

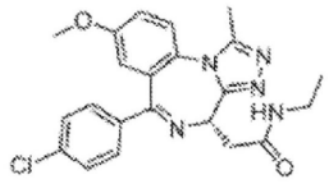
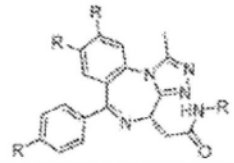
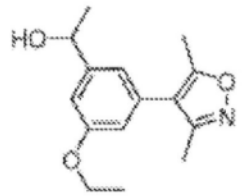
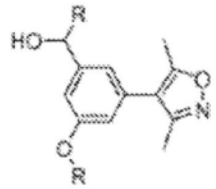
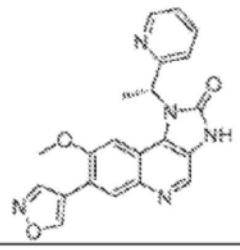
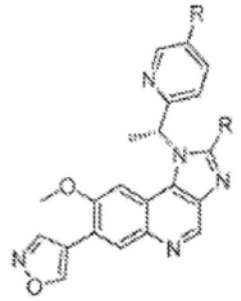
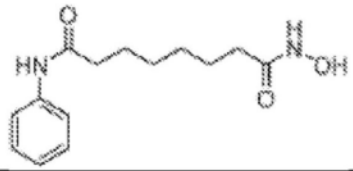
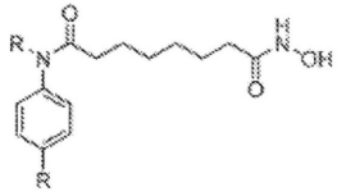
[0663]

A-26		结合 Alk
A-27		结合激酶
A-28		结合 Met
A-29		结合酪氨酸磷酸酶
A-30		结合酪氨酸磷酸酶和/或 SHP-2结构域
A-31		结合B-Raf 和/或 Mek

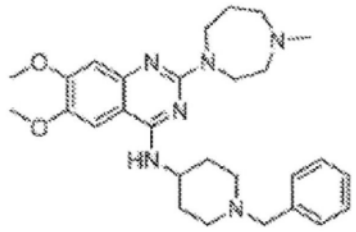
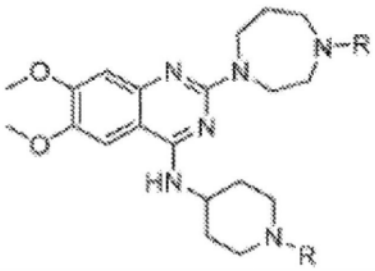
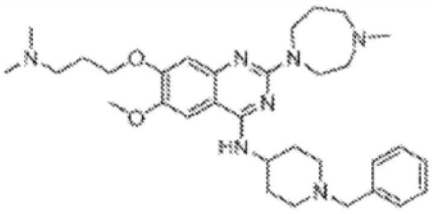
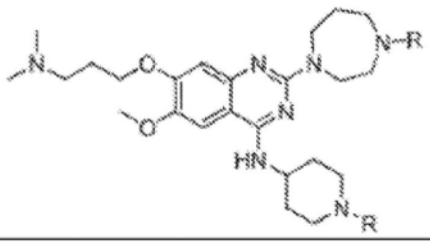
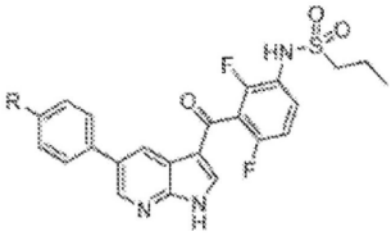
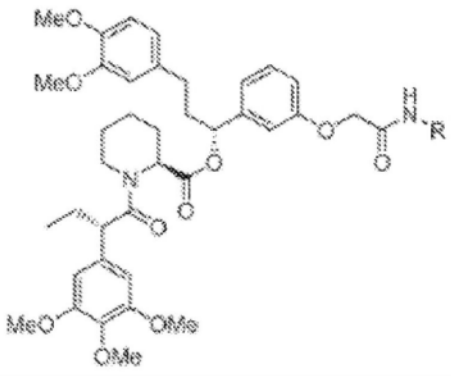
[0664]

A-32		结合 ABL
A-33		结合 MDM2
A-34		结合 MDM2
A-35		结合 MDM2
A-36		结合 MDM2
A-37		结合含人BET溴结构域的蛋白
A-38		结合含人BET溴结构域的蛋白

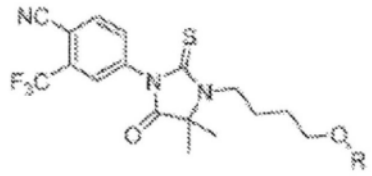
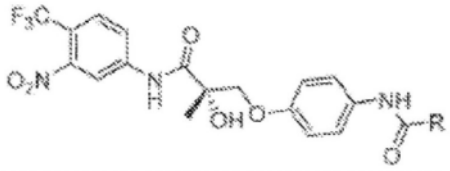
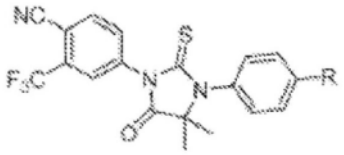
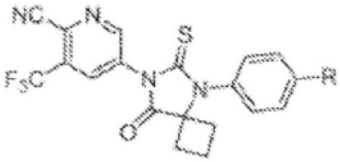
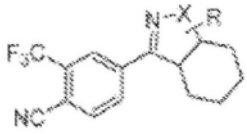
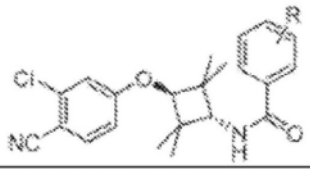
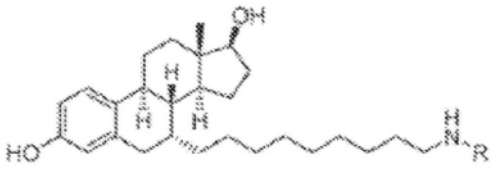
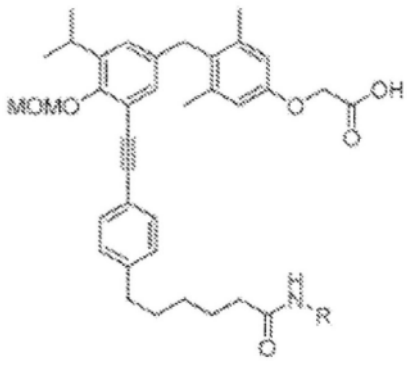
[0665]

A-39		结合含人BET溴结构域的蛋白
A-40		结合含人BET溴结构域的蛋白
A-41		结合含人BET溴结构域的蛋白
A-42		结合含人BET溴结构域的蛋白
A-43		结合含人BET溴结构域的蛋白
A-44		结合含人BET溴结构域的蛋白
A-45		结合 HDAC
A-46		结合 HDAC

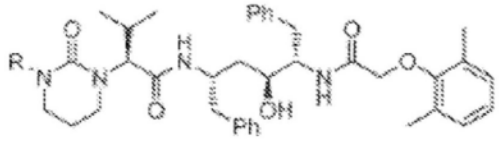
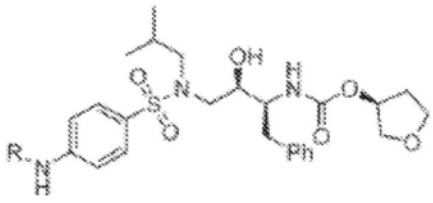
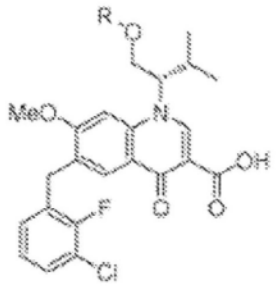
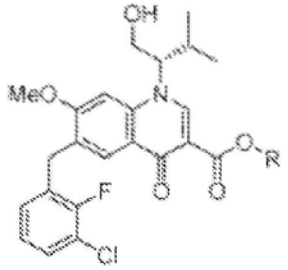
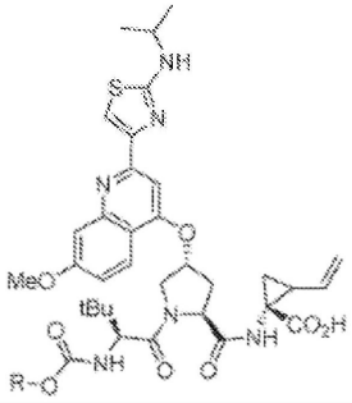
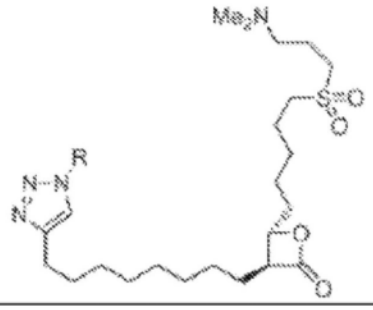
[0666]

A-47		结合赖氨酸甲基转移酶
A-48		结合赖氨酸甲基转移酶
A-49		结合赖氨酸甲基转移酶
A-50		结合赖氨酸甲基转移酶
A-51		结合RAF受体
A-52		结合FKBP

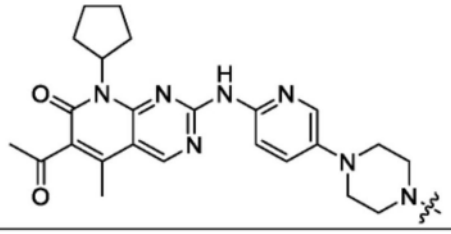
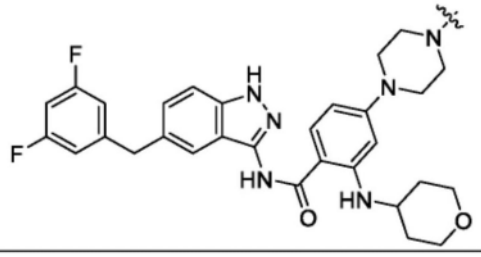
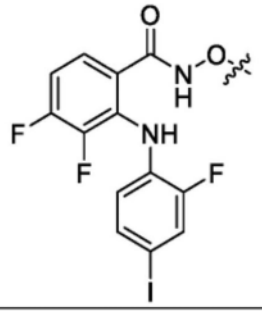
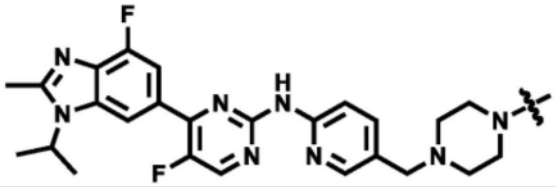
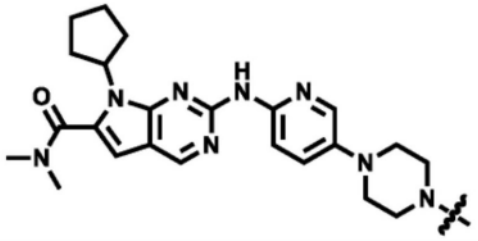
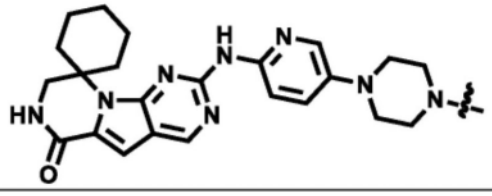
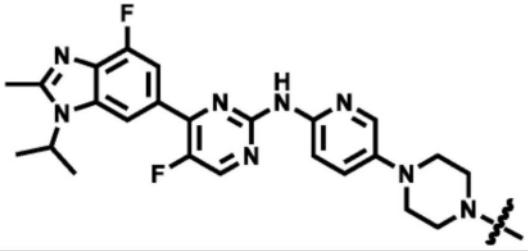
[0667]

A-53		结合雄激素受体
A-54		结合雄激素受体
A-55		结合雄激素受体
A-56		结合雄激素受体
A-57		结合雄激素受体
A-58		结合雄激素受体
A-59		结合雌激素受体
A-60		结合甲状腺激素受体；MOMO表示甲氧基甲氧基基团

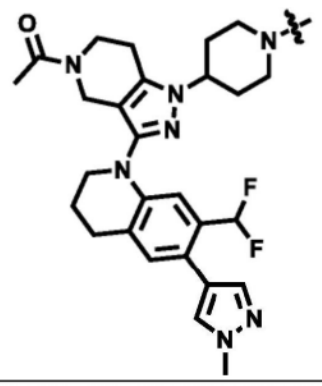
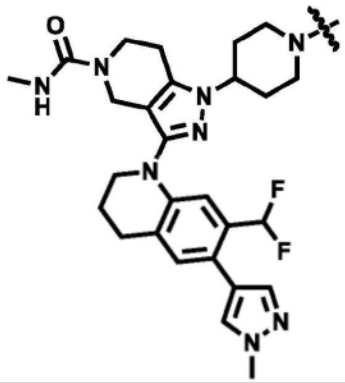
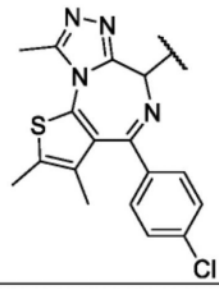
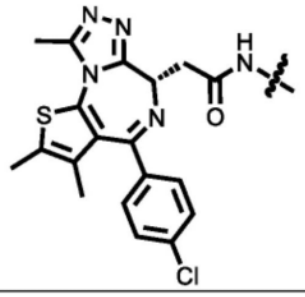
[0668]

A-61		结合HIV蛋白酶
A-62		结合HIV蛋白酶
A-63		结合HIV整合酶
A-64		结合HIV整合酶
A-65		结合HCV蛋白酶
A-66		结合酰基-蛋白硫脂酶-1或-2

[0669]

A-67		结合 CDK4/6
A-68		结合 TrkA、TrkB、和/或 TrkC
A-69		结合 MEK1 和/或 MEK2
A-70		结合 CDK4/6
A-71		结合 CDK4/6
A-72		结合 CDK4/6
A-73		结合 CDK4/6

[0670]

A-74		结合 p300 和/或 CBP
A-75		结合 p300 和/或 CBP
A-76		结合含BET 溴结构域的蛋白
A-77		结合含BET 溴结构域的蛋白

[0671] 化合物

[0672] 在一方面,本文公开了式(I)的异双功能化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

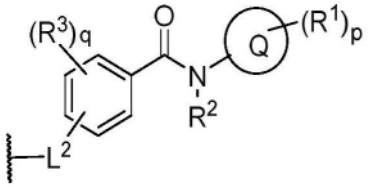
[0673] $A-L^1-B$ 式(I),

[0674] 其中,

[0675] A是靶蛋白结合部分;

[0676] L^1是接头;并且

[0677] B是具有式(II)的结构的DDB1结合部分:

[0678] 

式(II),

[0679] 其中,

[0680] 环Q是苯基或5或6元单环杂芳基;

[0681] L^2是键、-O-、$-NR^{4A}-$、$-NR^{4B}-C(=O)-$、$-NR^{4B}-C(=O)-(C_1-C_3$亚烷基$)-NR^{4A}-$、$-NR^{4B}-C(=O)-(C_1-C_3$亚烷基$)-O-$、$-(C_1-C_3$亚烷基$)-NR^{4B}-C(=O)-$、$-C(=O)NR^{4A}-$、$-C_1-C_3$亚烷基-、$-C_2-C_3$亚烯基-、$-C_2-C_3$亚炔基-、C_3-C_8环亚烷基或C_2-C_8杂亚环基;

[0682] R^1是氢、卤素、-CN、NO_2、$-OR^{4A}$、$-NR^{4A}R^{4B}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0683] 两个R^1与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基;

[0684] R^2是氢、C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基、OH或$O-C_1-C_4$烷基;

[0685] 各R^3独立地是氢、卤素、-CN、$-NO_2$、$-OR^{4A}$、$-NR^{4A}R^{4B}$、$-C(=O)R^{4A}$、$-C(=O)OR^{4A}$、$-C(=O)NR^{4B}R^{4A}$、$-OC(=O)R^{4A}$、$-N(R^{4A})C(=O)R^{4B}$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0686] 两个R^3与它们所连接的原子一起任选地形成C_3-C_{13}环烷基、C_2-C_{12}杂环基、芳基或杂芳基;

[0687] 各R^{4A}和R^{4B}独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8环烷基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,或

[0688] R^{4A}和R^{4B}与它们所连接的原子一起任选地形成C_2-C_{12}杂环基;

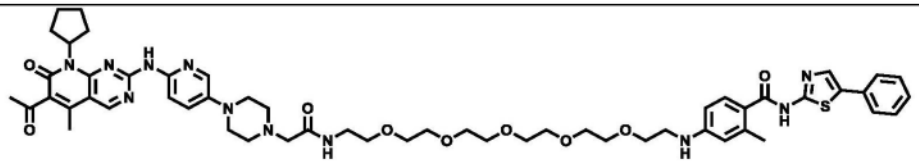
[0689] p是1、2或3;并且

[0690] q是1、2或3。

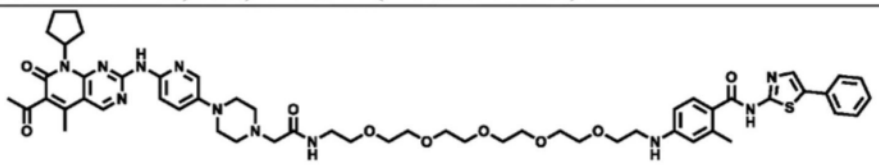
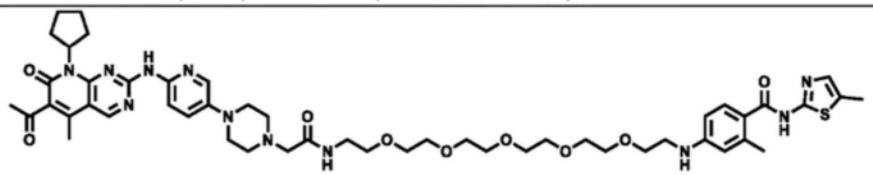
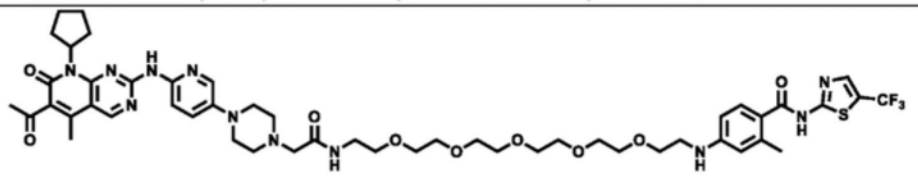
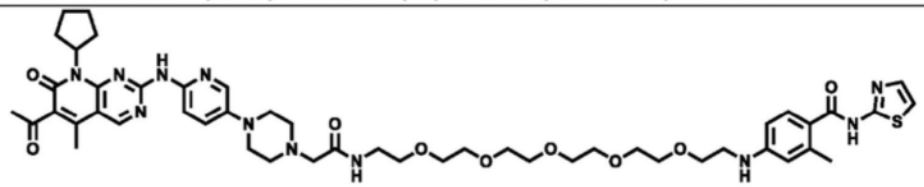
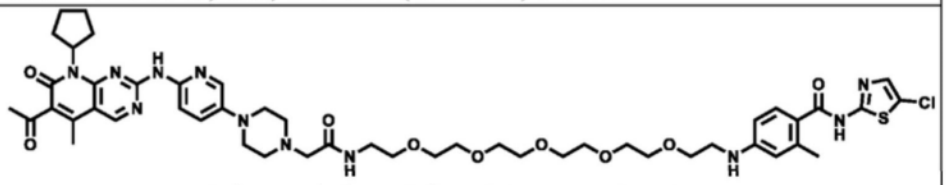
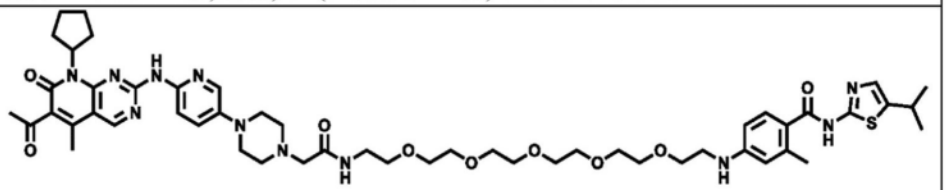
[0691] 在一些实施方案中,化合物包含异双功能化合物。在一些实施方案中,异双功能化合物是表4中所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0692] 表4.代表性异双功能化合物。

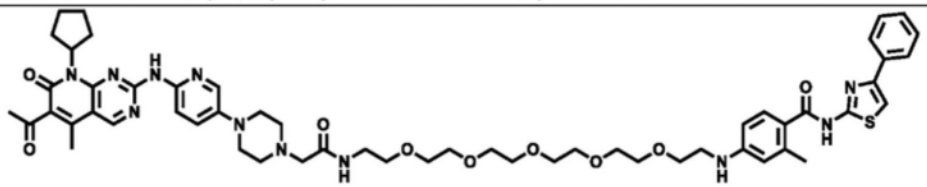
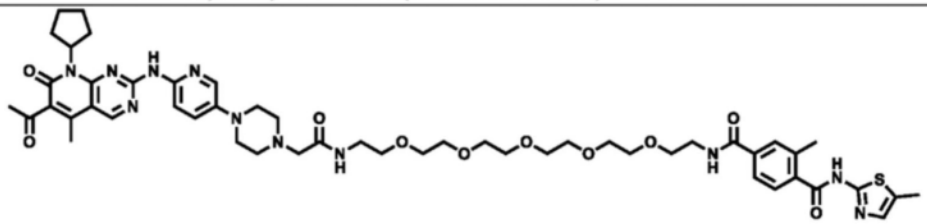
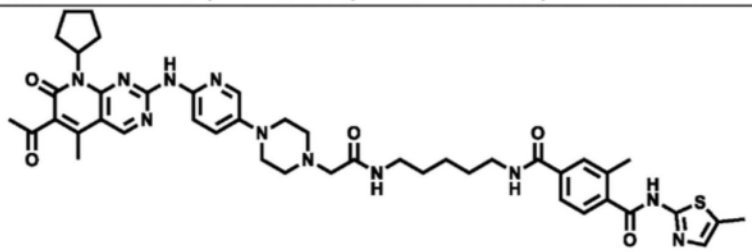
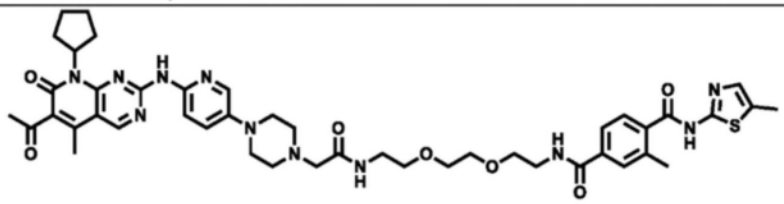
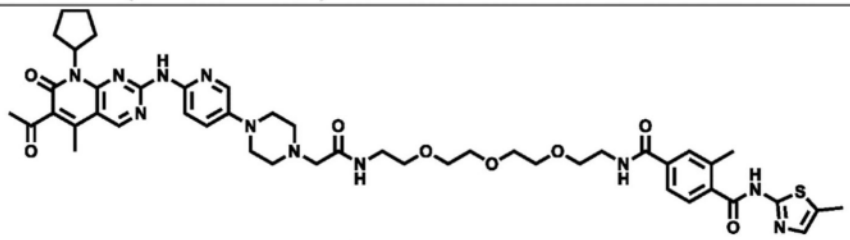
[0693]

化合物No.	结构和化学名称
CPD-001	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-

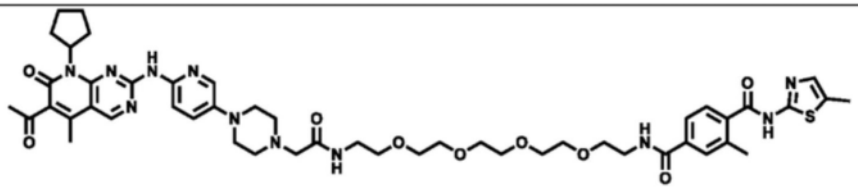
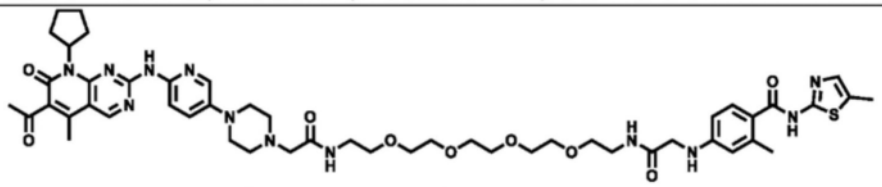
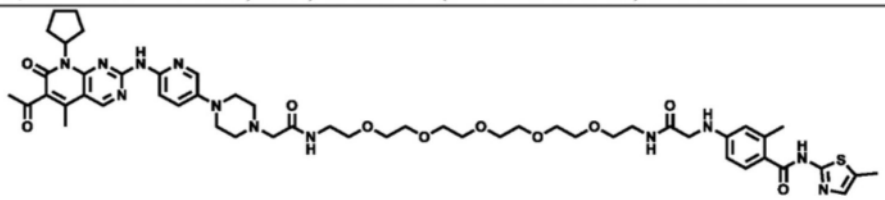
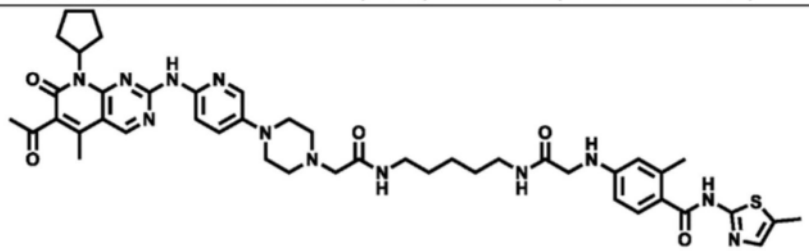
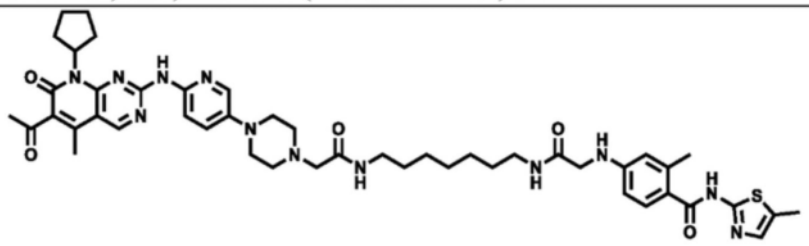
[0694]

	氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-001	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-002	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-003	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-004	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-*N*-(噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-005	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-*N*-(5-氯噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-006	

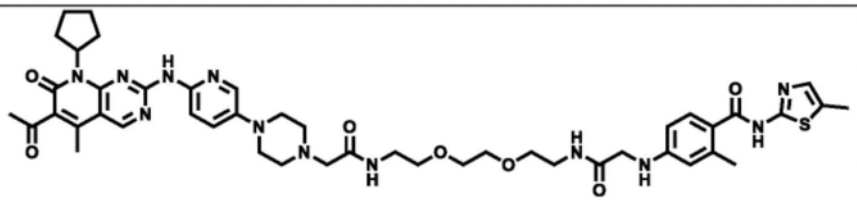
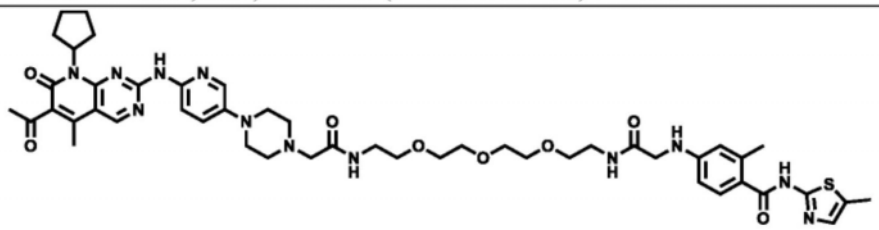
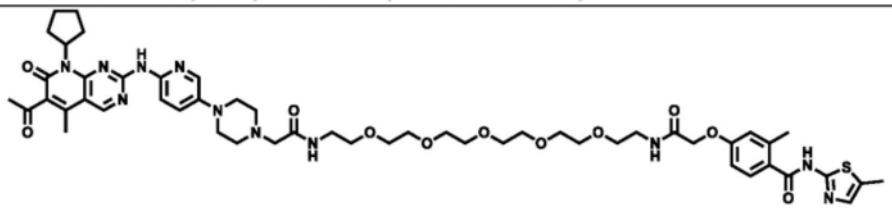
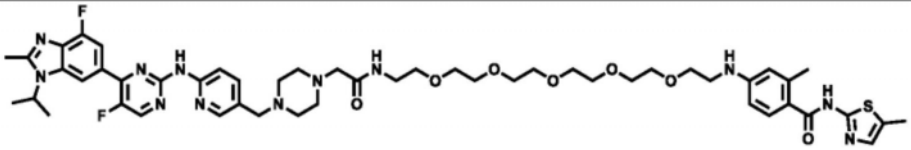
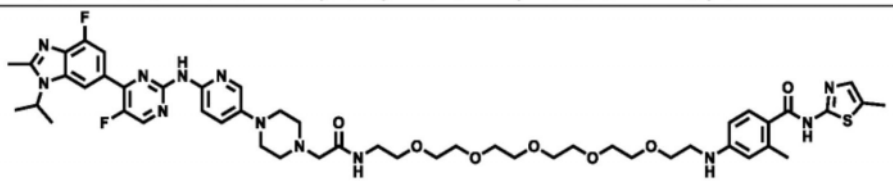
[0695]

	4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-*N*-(5-异丙基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-007	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-*N*-(4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-008	 N^4-(1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺
CPD-009	 N^4-(5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺
CPD-010	 N^4-(2-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺
CPD-011	 N^4-(1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺

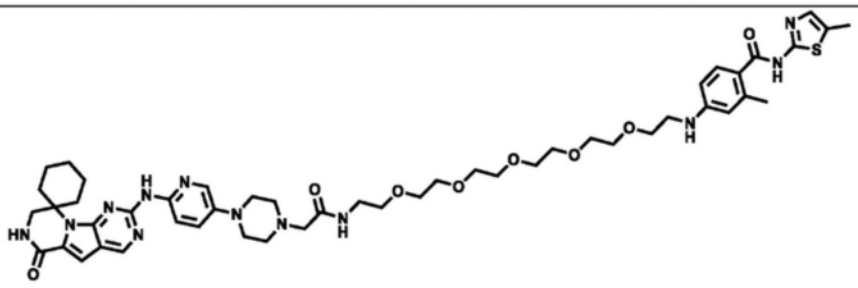
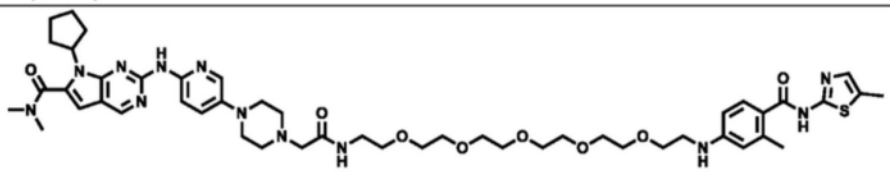
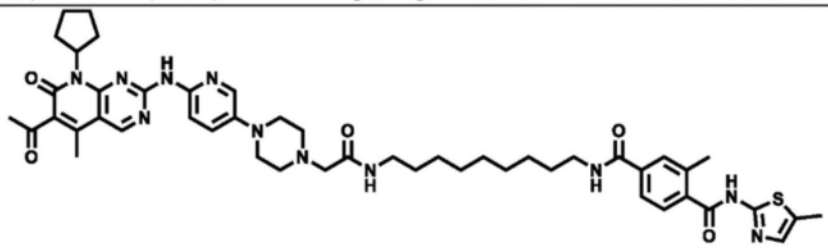
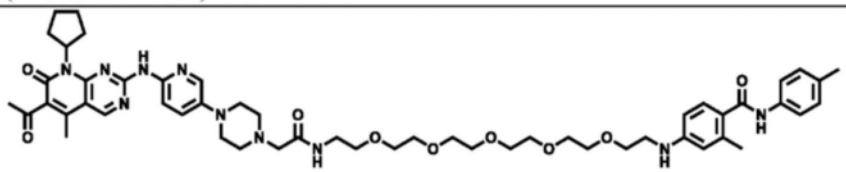
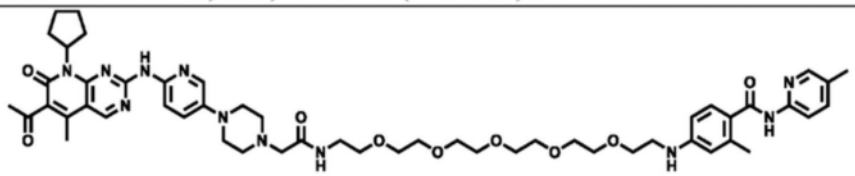
[0696]

CPD-012	 N^4-(1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺
CPD-013	 4-((20-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2,19-二氧代-6,9,12,15-四氧杂-3,18-二氮杂二十烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-014	 4-((23-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2,22-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3,21-二氮杂二十三烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-015	 4-((2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-016	 4-((2-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

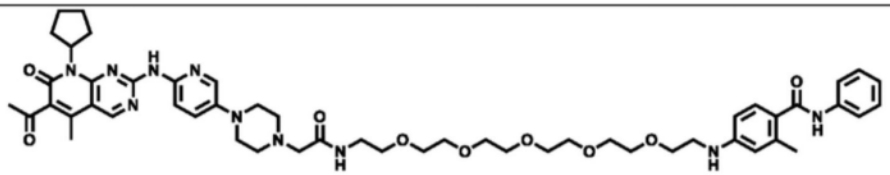
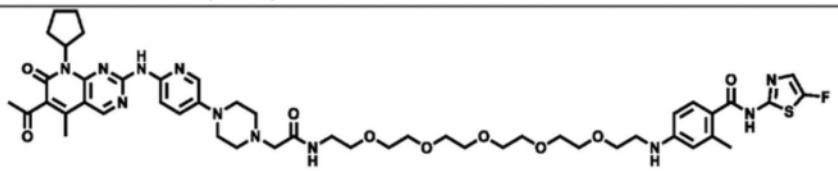
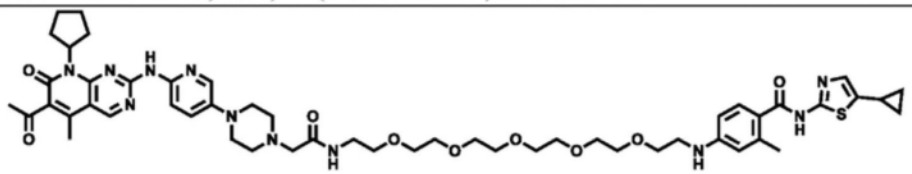
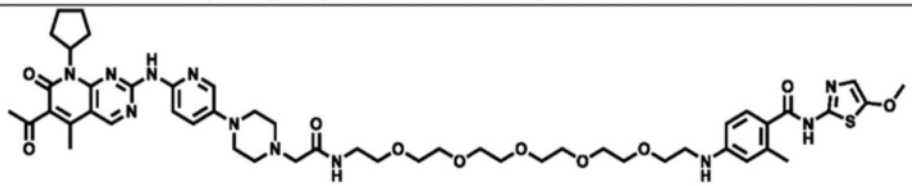
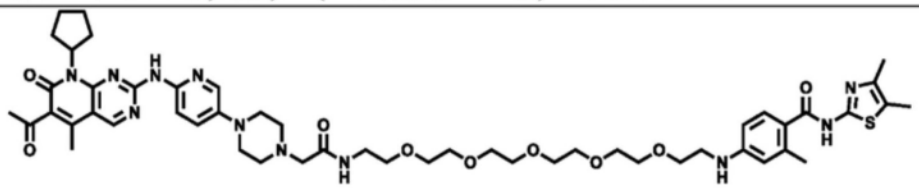
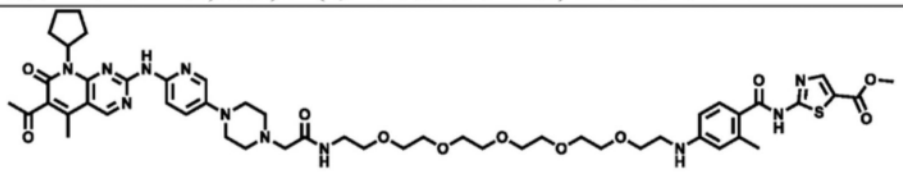
[0697]

CPD-017	 4-((14-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2,13-二氧代-6,9-二氧杂-3,12-二氮杂十四烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-018	 4-((17-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2,16-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,15-二氮杂十七烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-019	 4-((23-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2,22-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3,21-二氮杂二十三烷基)氧基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-020	 4-((1-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-021	 4-((1-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

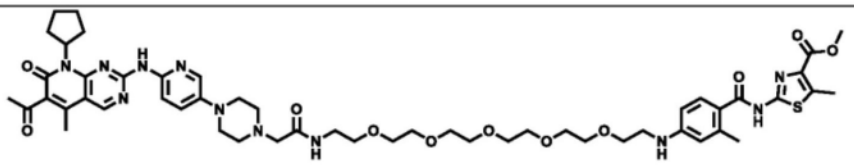
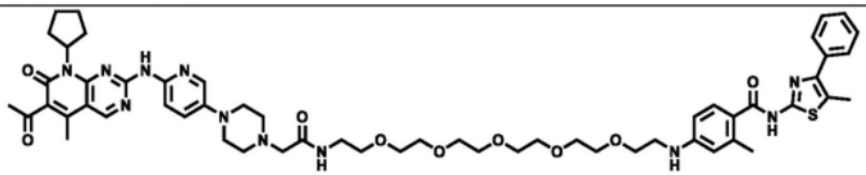
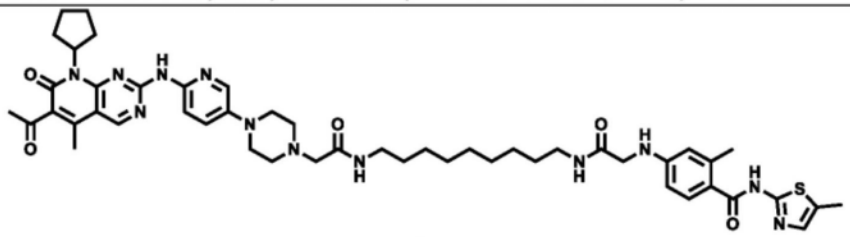
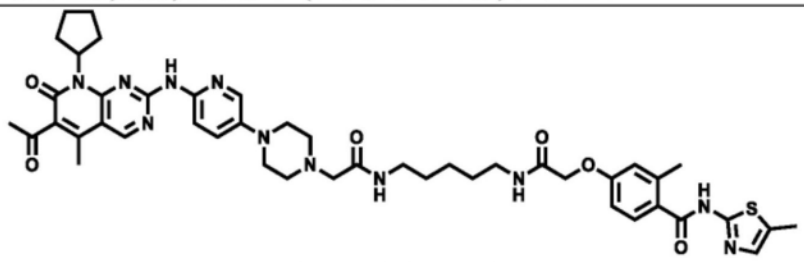
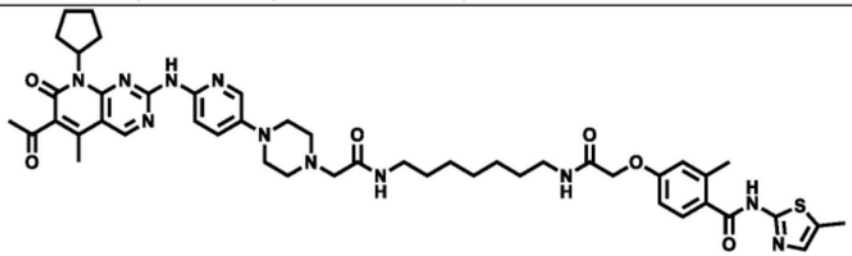
[0698]

CPD-022	 2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)-4-((2-氧代-1-(4-(6-(((6'-氧代-7',8'-二氢-6'*H*-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)苯甲酰胺
CPD-023	 7-环戊基-*N*,*N*-二甲基-2-((5-(4-(20-((3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酰胺
CPD-024	 N^4-(9-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)壬基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺
CPD-025	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-*N*-(对甲苯基)苯甲酰胺
CPD-026	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺

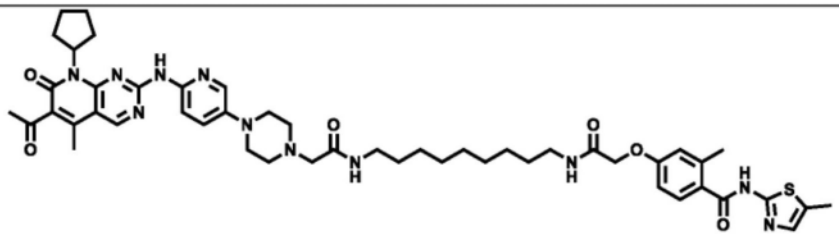
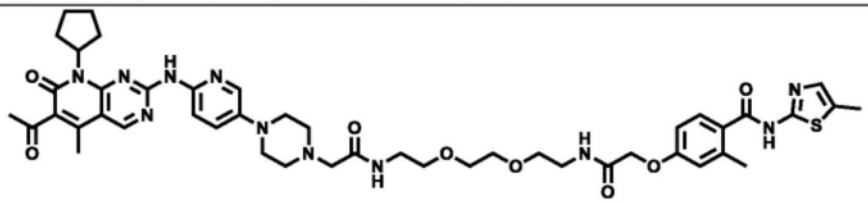
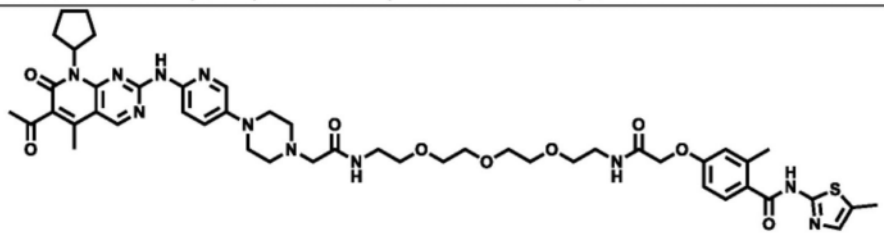
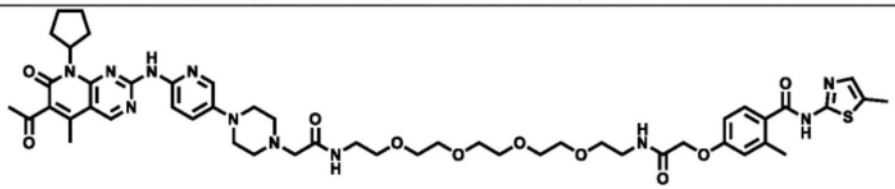
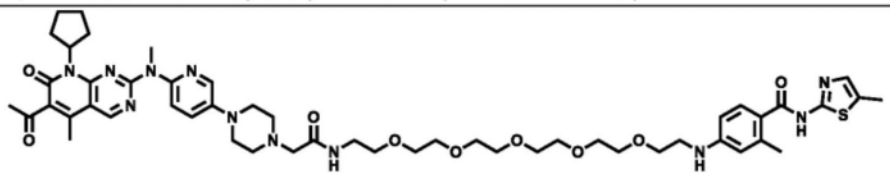
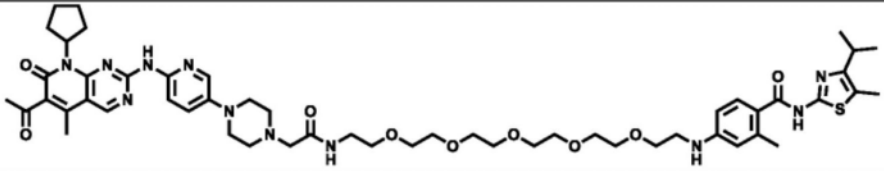
[0699]

CPD-027	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-*N*-苯基苯甲酰胺
CPD-028	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-*N*-(5-氟噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-029	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-*N*-(5-环丙基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-030	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-*N*-(5-甲氧基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-031	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-*N*-(4,5-甲氧基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-032	 2-(4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-甲酸甲酯

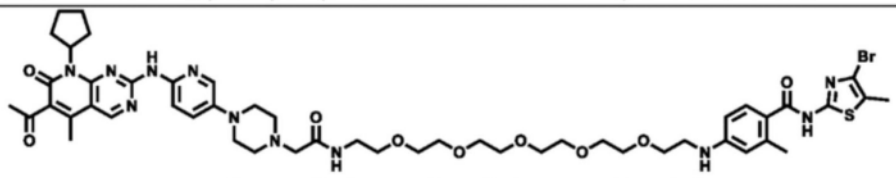
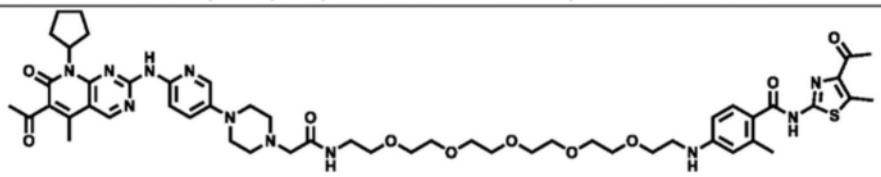
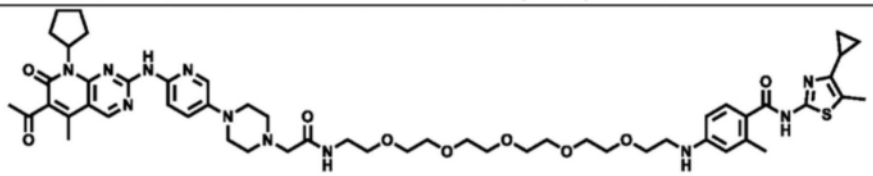
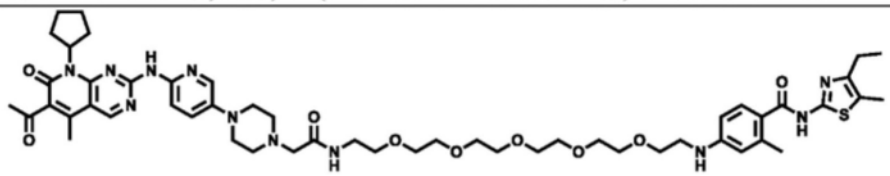
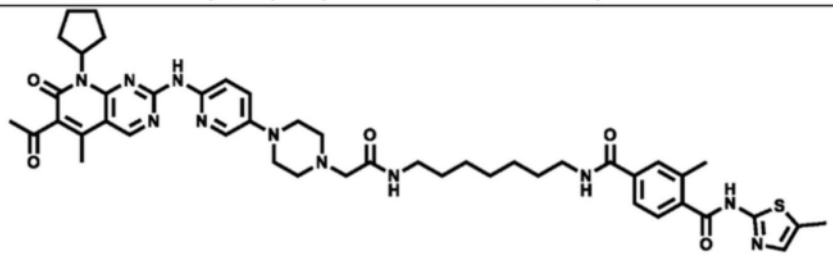
[0700]

CPD-033	 2-(4-((1-(4-(6-(((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基苯甲酰氨基)-5-甲基噻唑-4-甲酸甲酯
CPD-034	 4-((1-(4-(6-(((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基-4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-035	 4-((2-((9-(2-(4-(6-(((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)壬基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-036	 4-(2-((5-(2-(4-(6-(((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-037	 4-(2-((7-(2-(4-(6-(((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

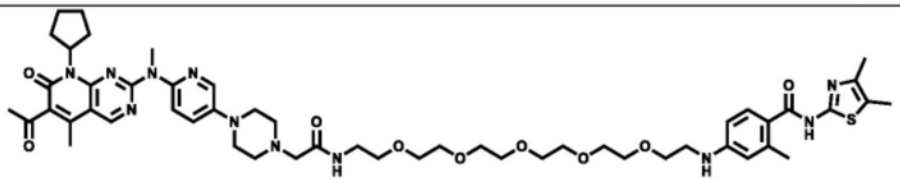
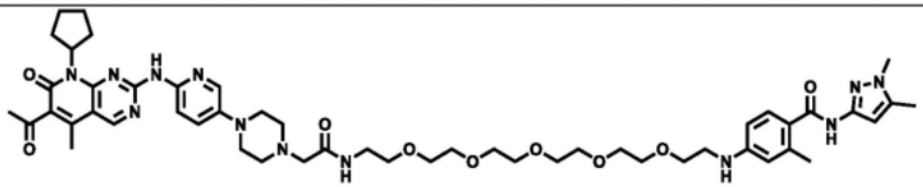
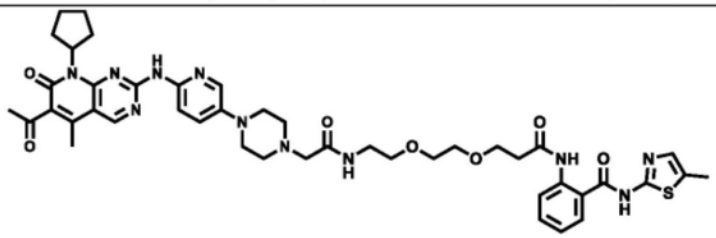
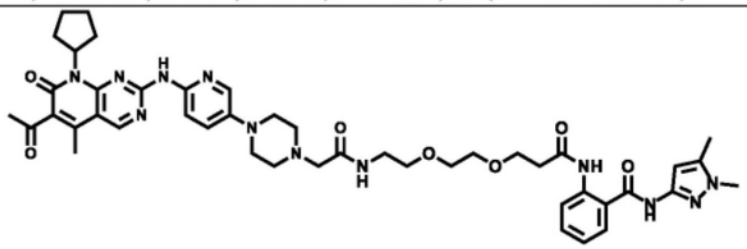
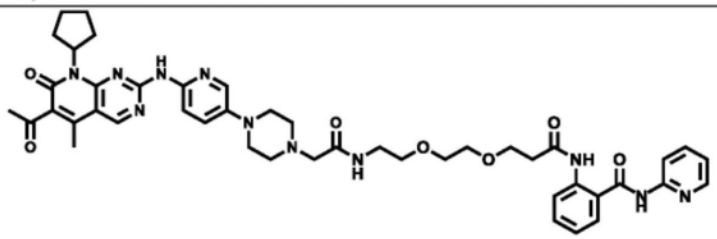
[0701]

CPD-038	 4-(2-((9-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)壬基)氨基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-039	 4-((14-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2,13-二氧代-6,9-二氧杂-3,12-二氮杂十四烷基)氧基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-040	 4-((17-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2,16-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,15-二氮杂十七烷基)氧基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-041	 4-((20-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2,19-二氧代-6,9,12,15-四氧杂-3,18-二氮杂二十烷基)氧基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-042	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-043	

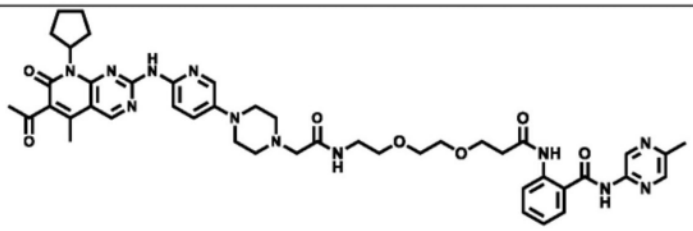
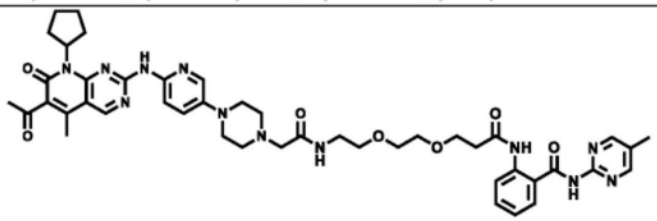
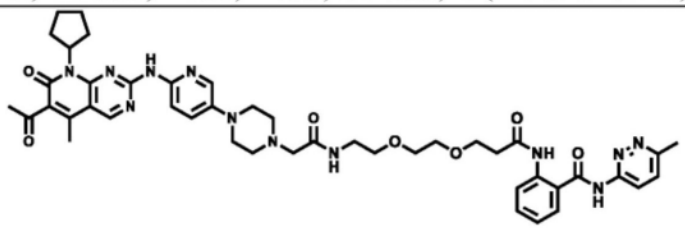
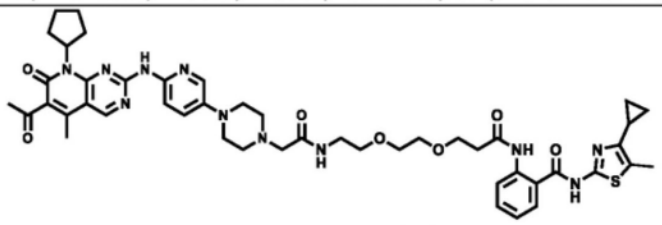
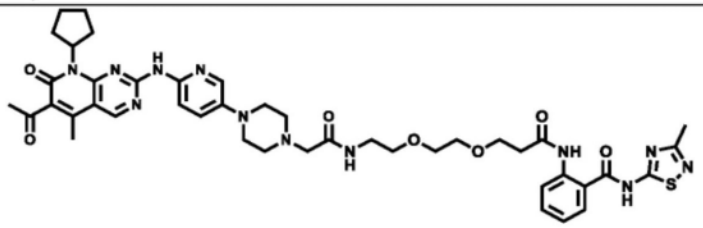
[0702]

	4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-*N*-(4-异丙基-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-044	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-*N*-(4-溴-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-045	 *N*-(4-乙酰基-5-甲基噻唑-2-基)-4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-046	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-*N*-(4-环丙基-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-047	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-*N*-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-048	 N^4-(7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺

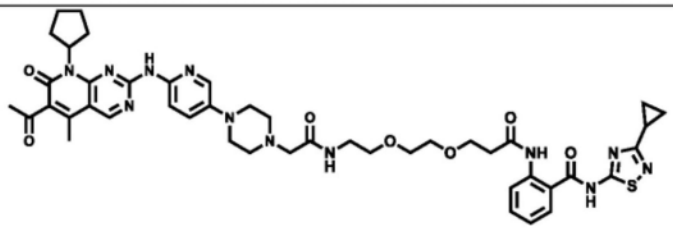
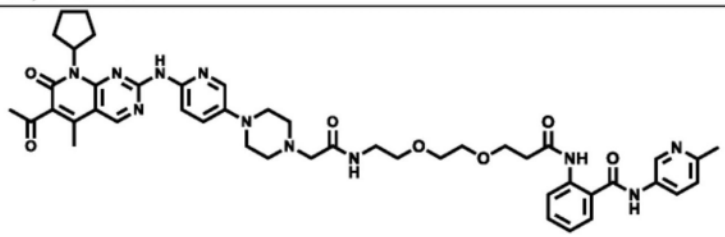
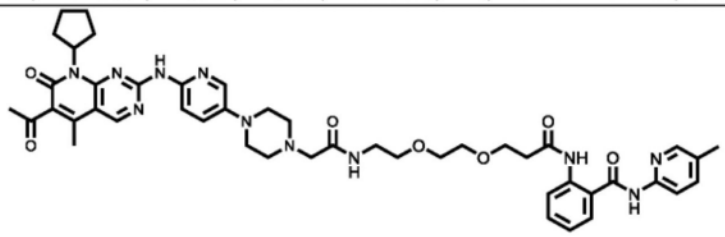
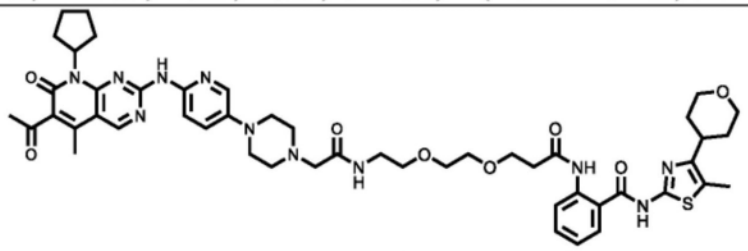
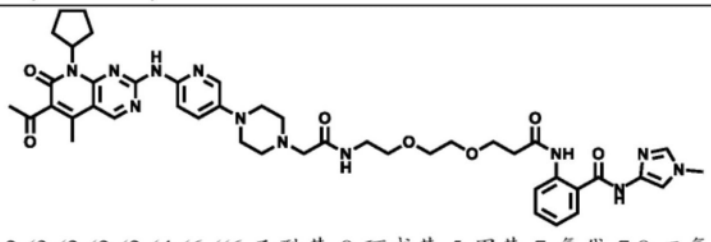
[0703]

CPD-049	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-050	 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-*N*-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-051	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-052	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺
CPD-053	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(吡啶-2-基)苯甲酰胺

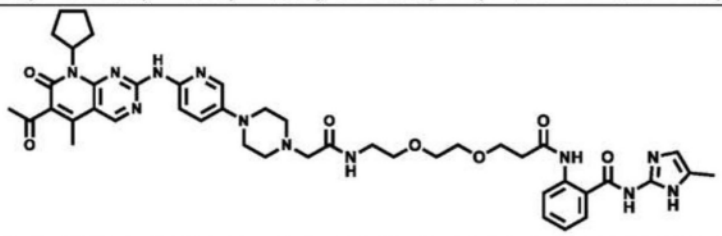
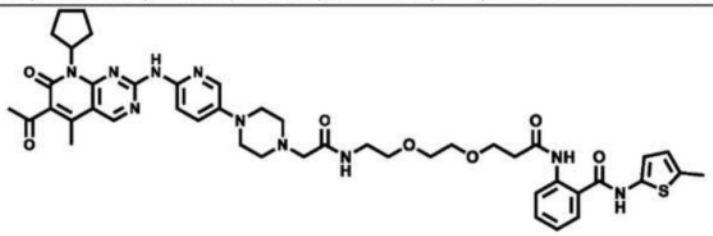
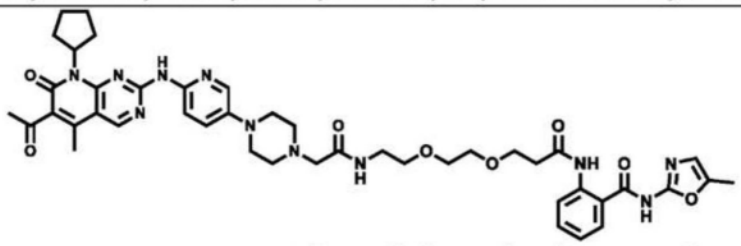
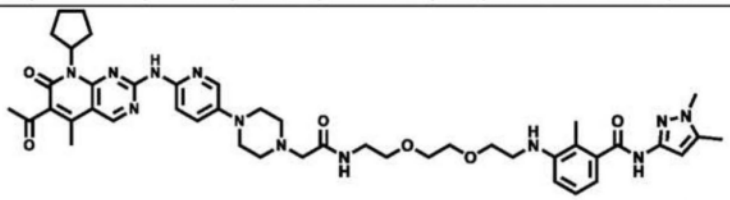
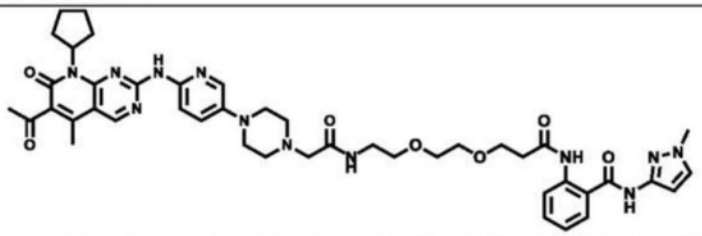
[0704]

CPD-054	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基吡嗪-2-基)苯甲酰胺
CPD-055	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基嘧啶-2-基)苯甲酰胺
CPD-056	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-甲基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
CPD-057	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4-环丙基-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-058	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺

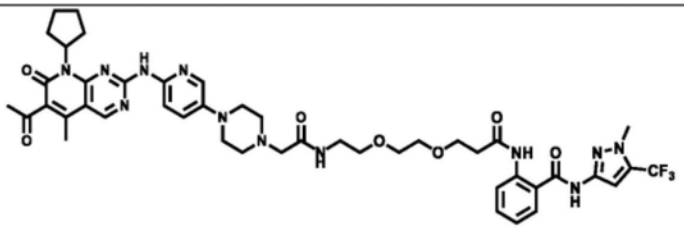
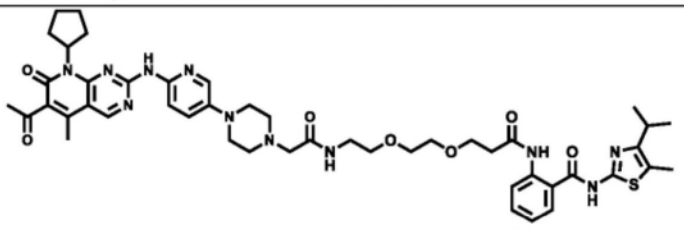
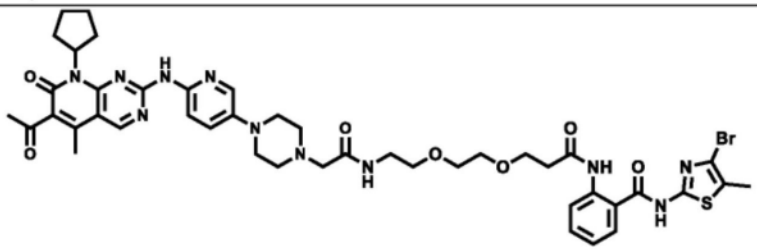
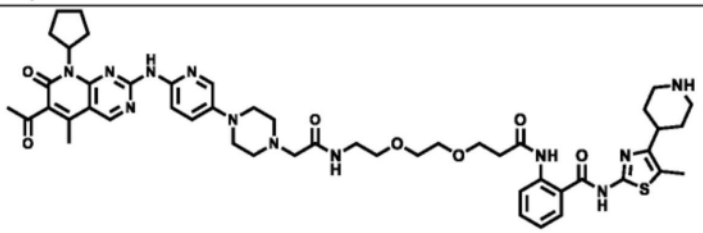
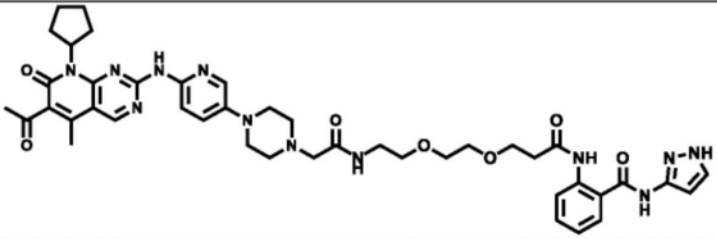
[0705]

CPD-059	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺
CPD-060	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺
CPD-061	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺
CPD-062	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基-4-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-063	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-

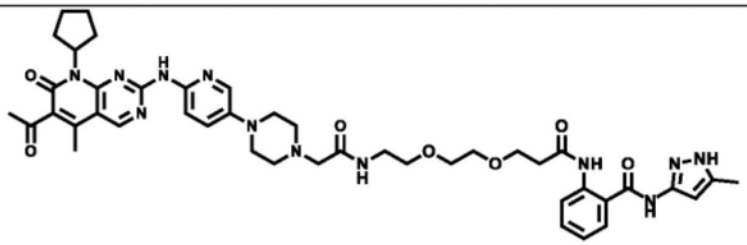
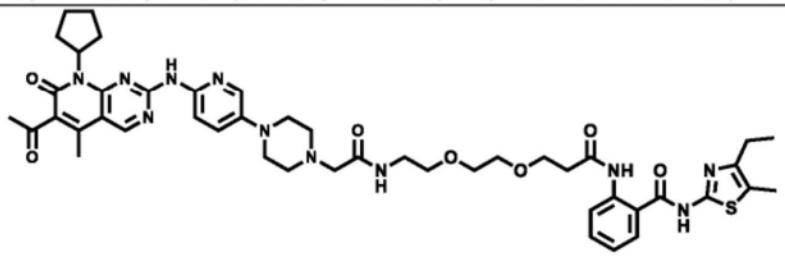
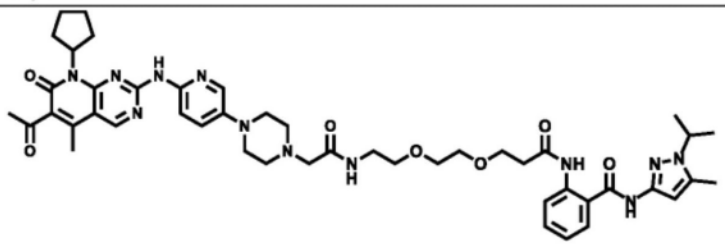
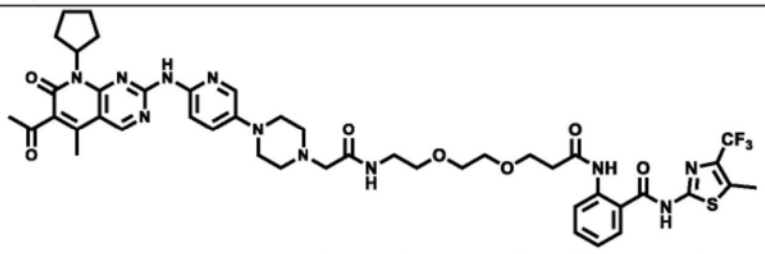
[0706]

	基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)苯甲酰胺
CPD-064	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基-1*H*-咪唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-065	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基噻吩-2-基)苯甲酰胺
CPD-066	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基噁唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-067	 3-((2-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-068	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺

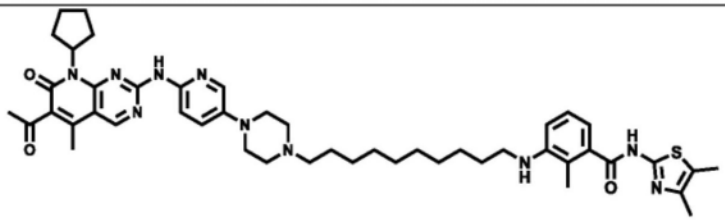
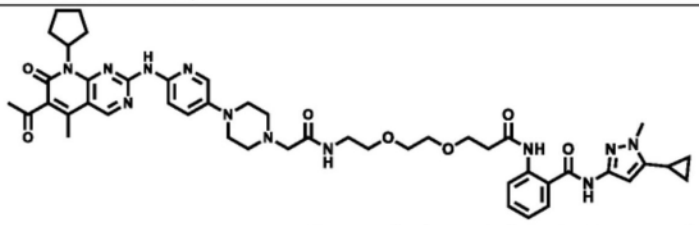
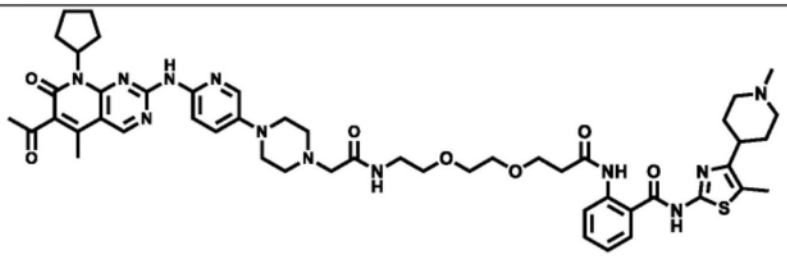
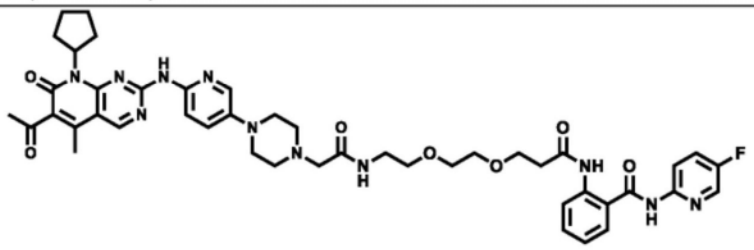
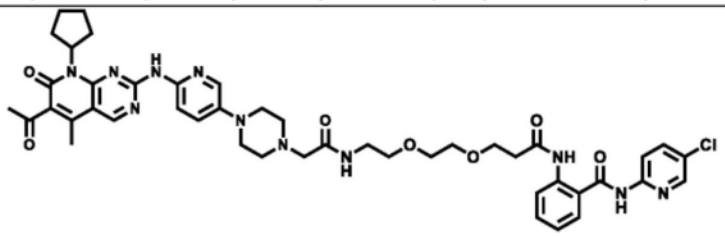
[0707]

CPD-069	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺
CPD-070	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4-异丙基-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-071	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4-溴-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-072	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基-4-(哌啶-4-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-073	

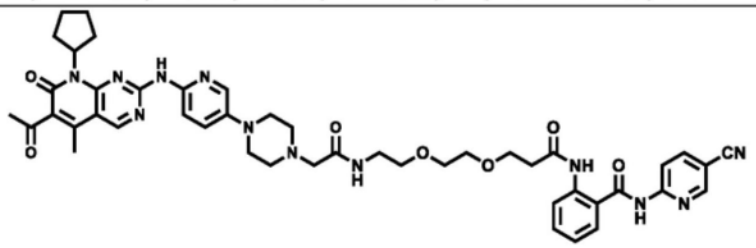
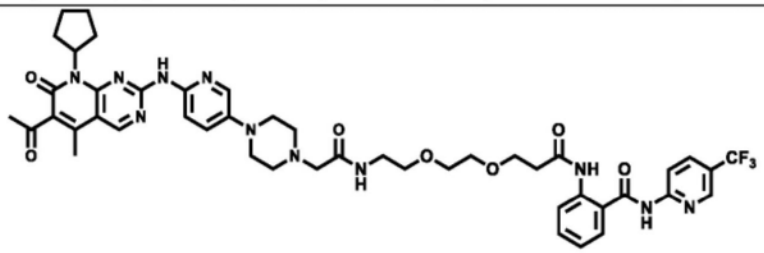
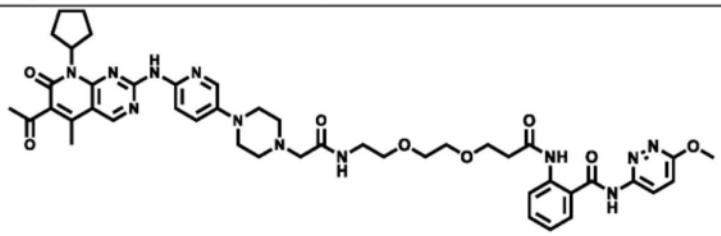
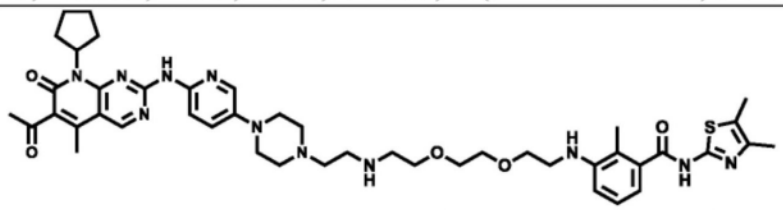
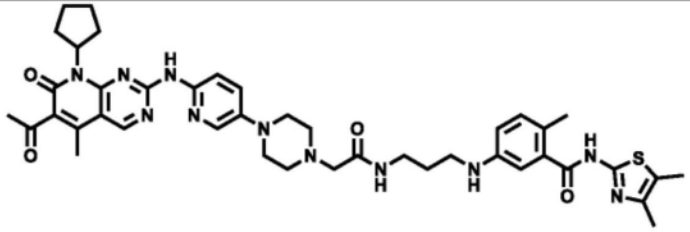
[0708]

	2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺
CPD-074	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺
CPD-075	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-076	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(1-异丙基-5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺
CPD-077	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺

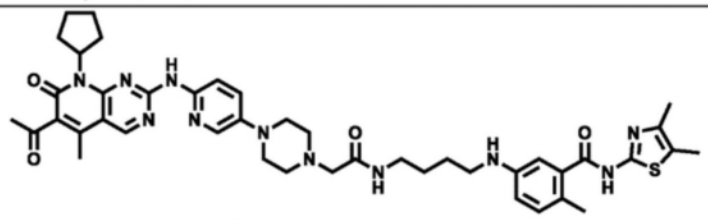
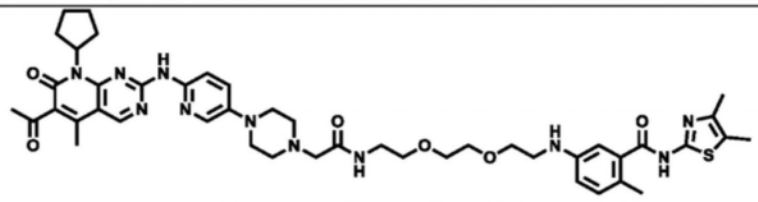
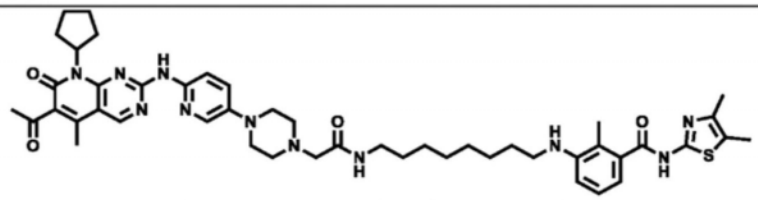
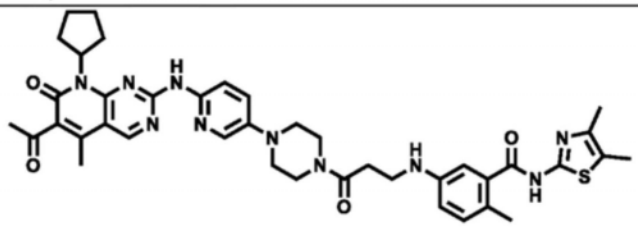
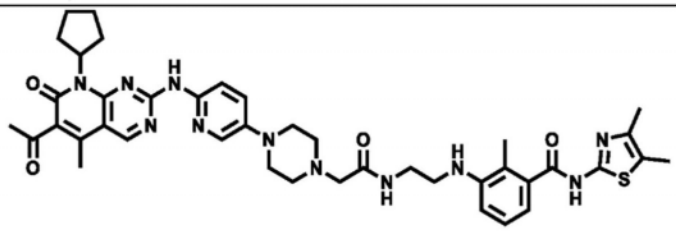
[0709]

CPD-078	 3-((10-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)癸基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-079	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-环丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯甲酰胺
CPD-080	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-081	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-氟吡啶-2-基)苯甲酰胺
CPD-082	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-

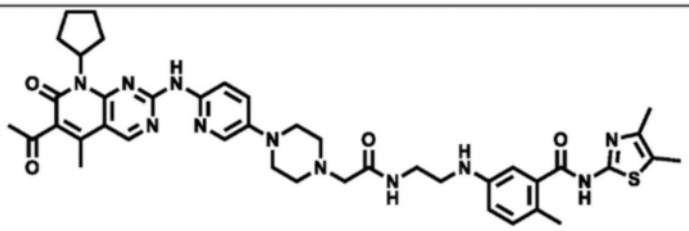
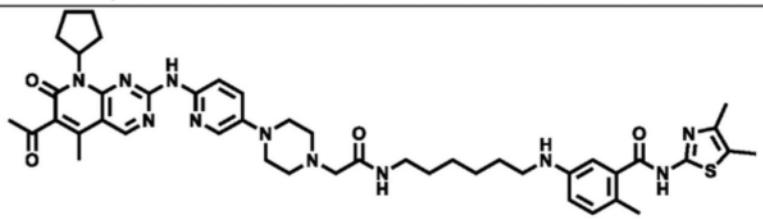
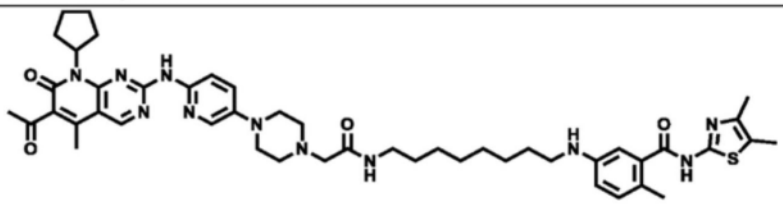
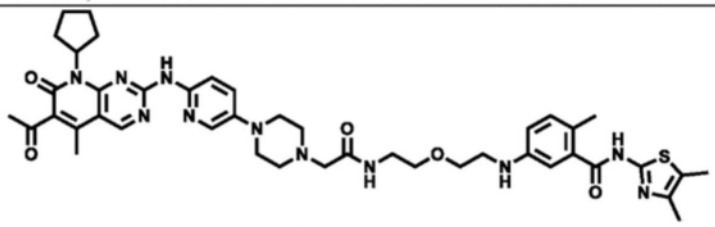
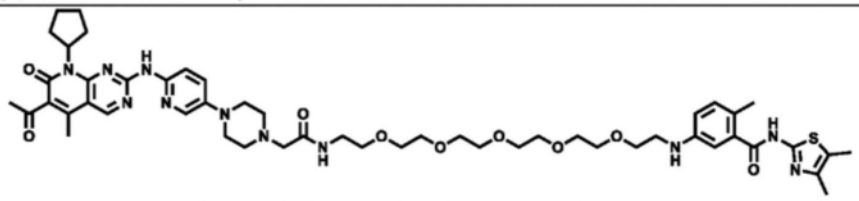
[0710]

	基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-氯吡啶-2-基)苯甲酰胺
CPD-083	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-氰基吡啶-2-基)苯甲酰胺
CPD-084	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺
CPD-085	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
CPD-086	 3-((2-(2-(2-((2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-087	 5-((3-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-

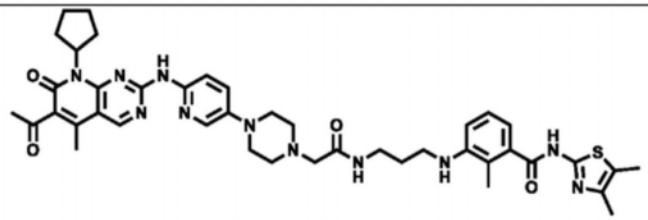
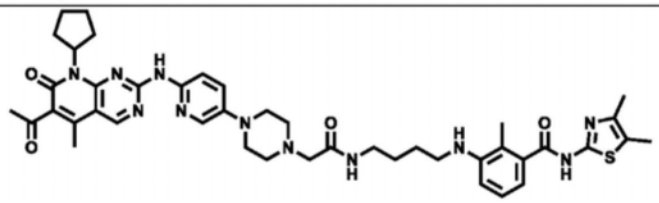
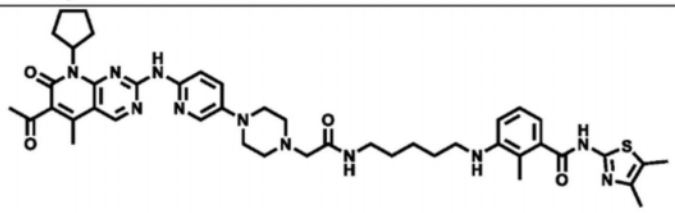
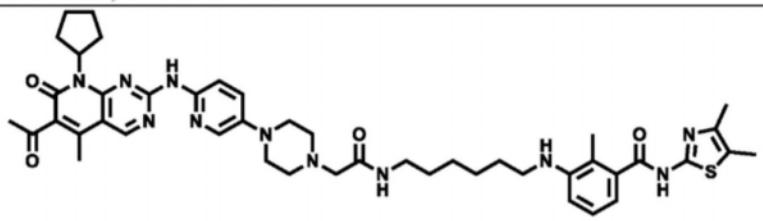
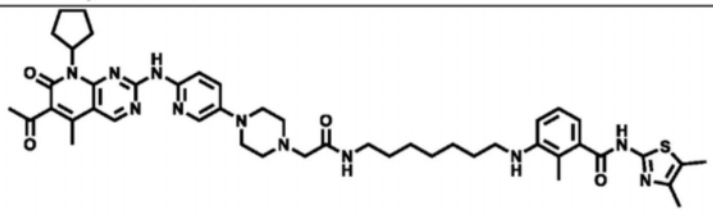
[0711]

	d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-088	 5-((4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丁基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-089	 5-((2-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-090	 3-((8-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)辛基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-091	 5-((3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-092	 3-((2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺

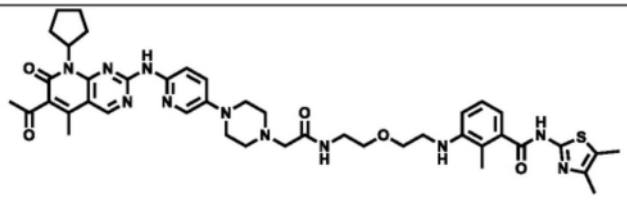
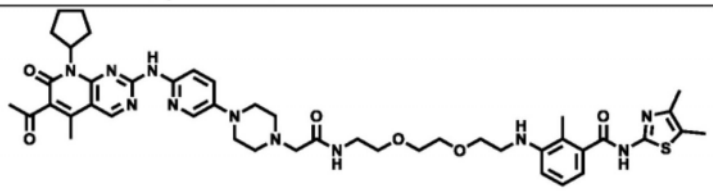
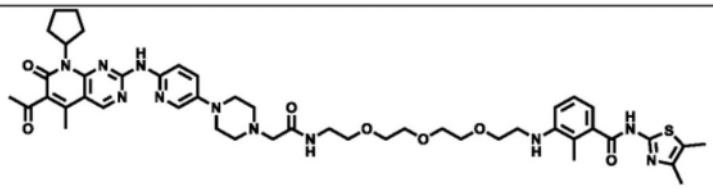
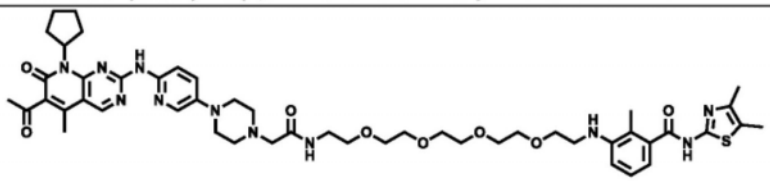
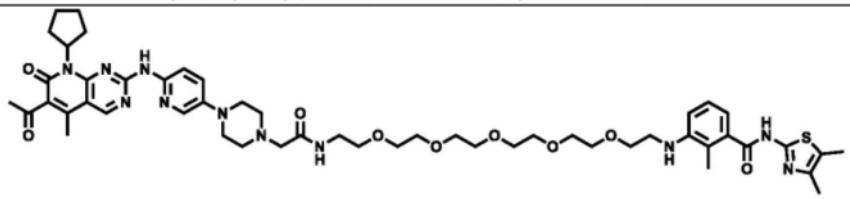
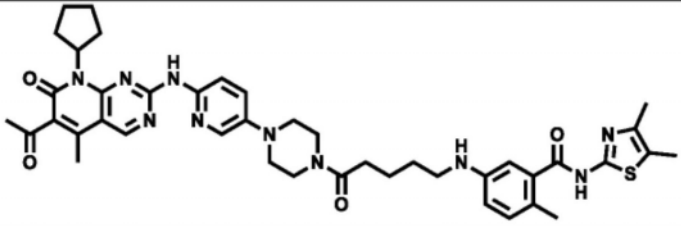
[0712]

CPD-093	 5-((2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-094	 5-((6-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)己基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-095	 5-((8-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)辛基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-096	 5-((2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-097	 5-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺

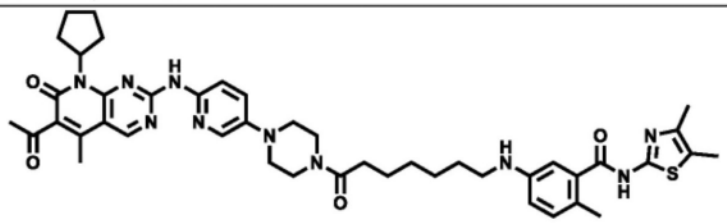
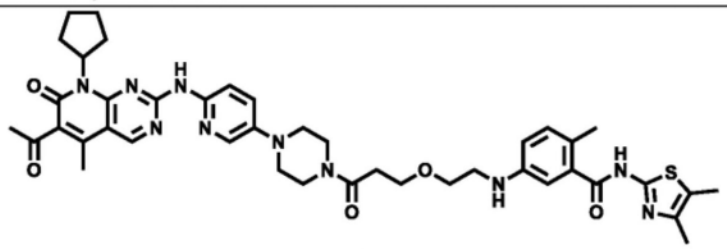
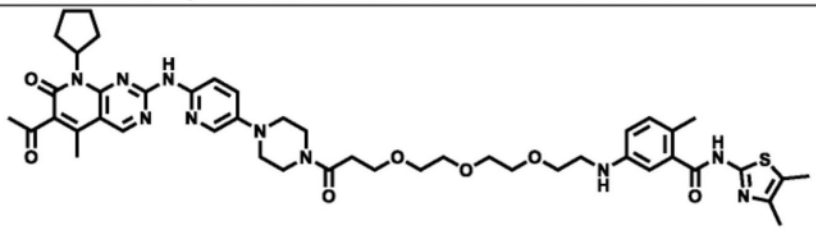
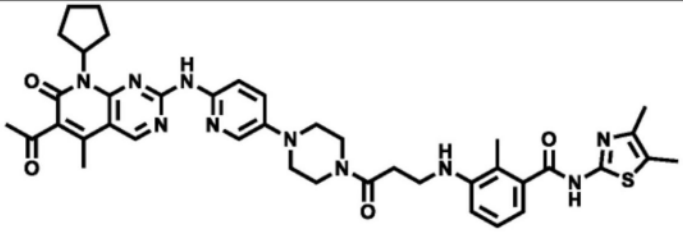
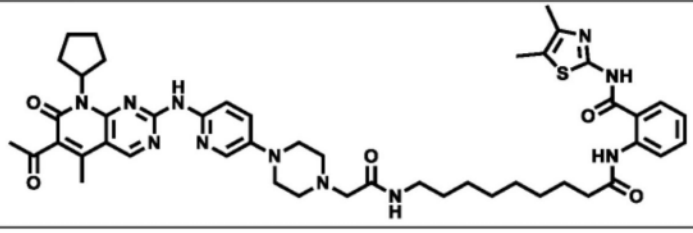
[0713]

CPD-098	 3-((3-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-099	 3-((4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丁基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-100	 3-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-101	 3-((6-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)己基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-102	 3-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺

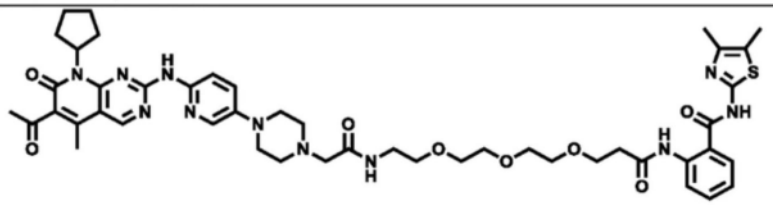
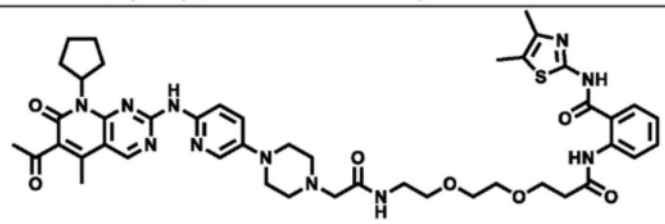
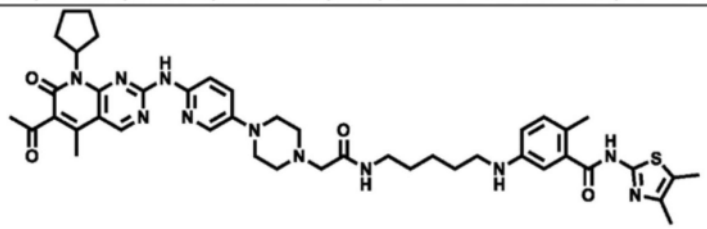
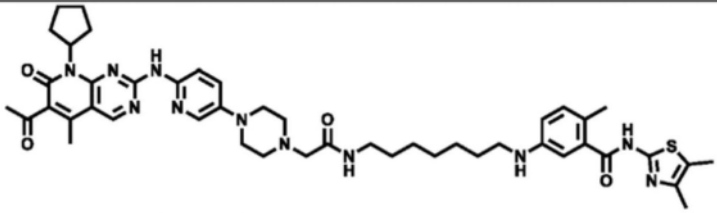
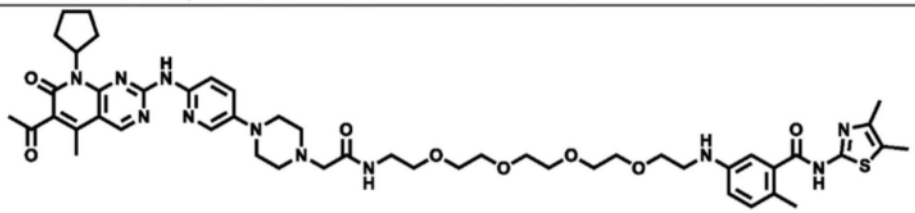
[0714]

CPD-103	 3-((2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-104	 3-((2-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-105	 3-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-106	 3-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-107	 3-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-108	

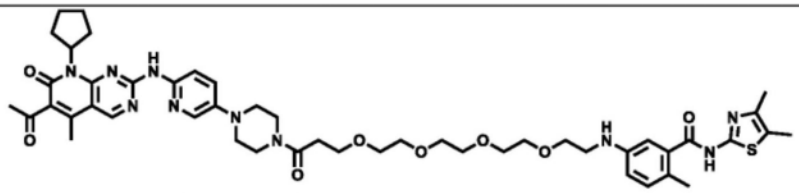
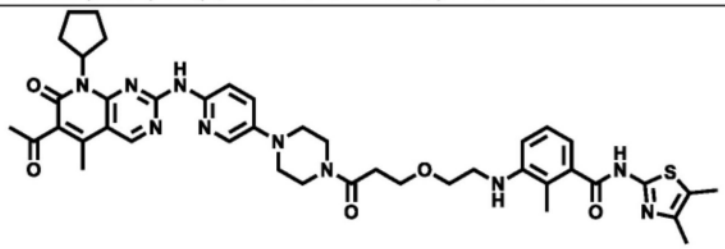
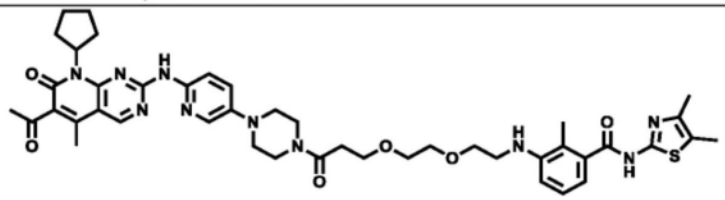
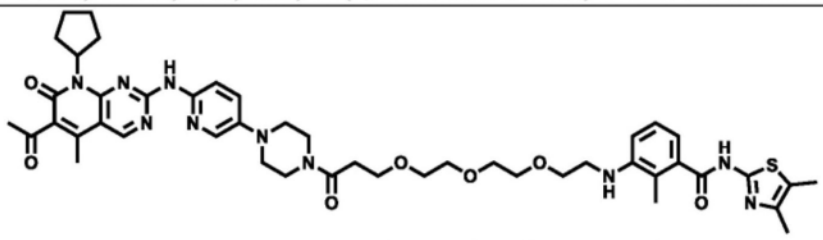
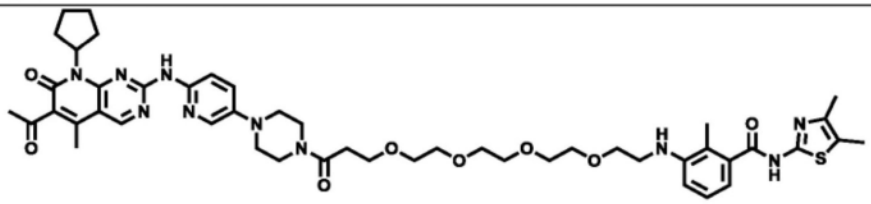
[0715]

	5-((5-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-109	 5-((7-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-110	 5-((2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-111	 5-((2-(2-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-112	 3-((3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-113	

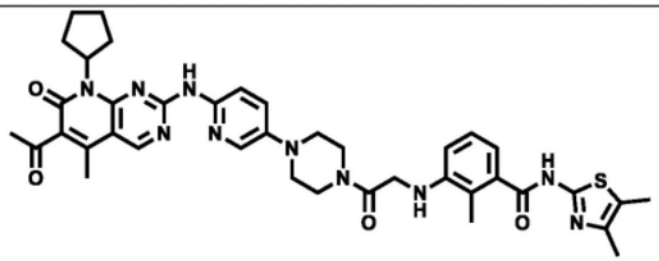
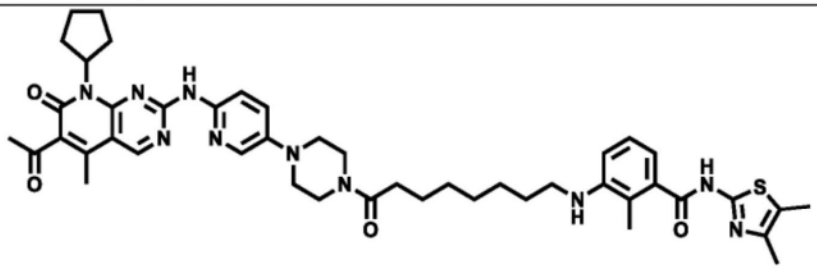
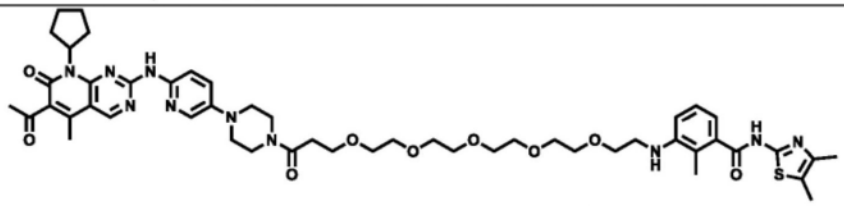
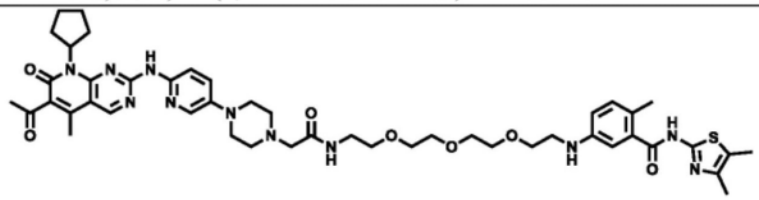
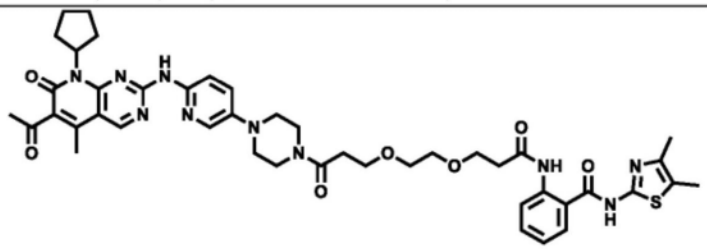
[0716]

	2-(9-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)壬酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-114	 2-(1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十五烷-15-酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-115	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-116	 5-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-117	 5-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-118	 5-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺

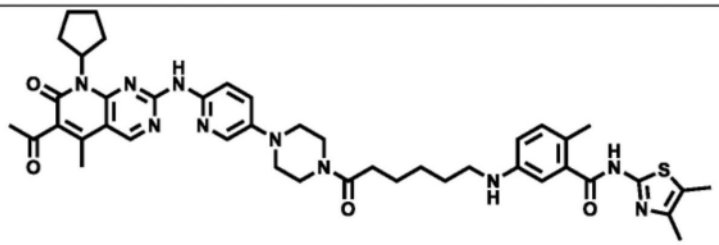
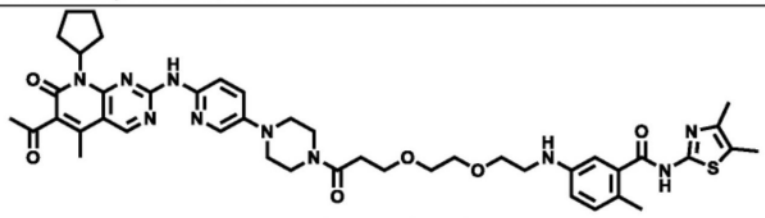
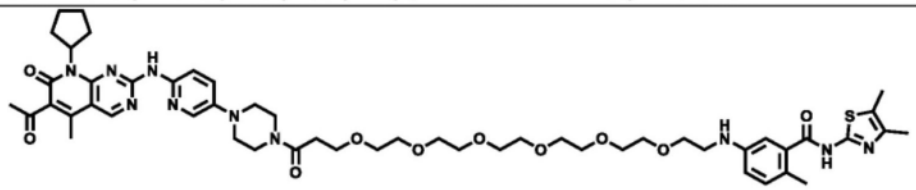
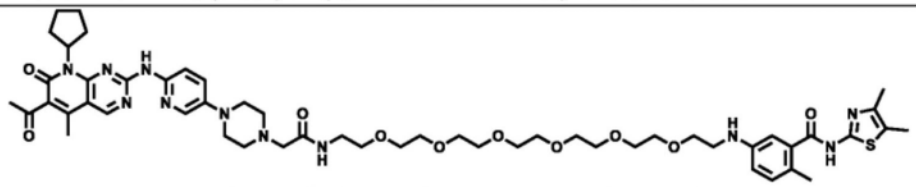
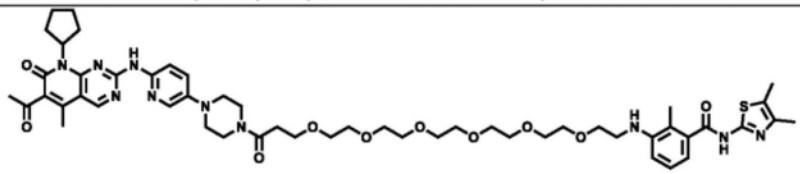
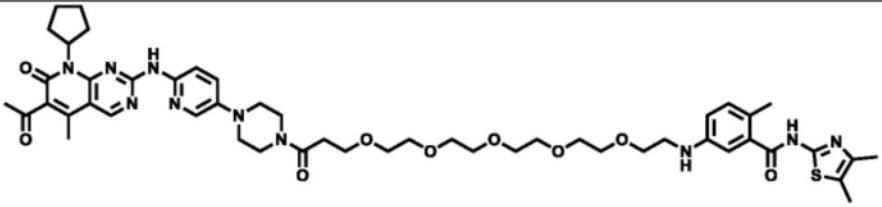
[0717]

CPD-119	 5-((15-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-120	 3-((2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-121	 3-((2-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-122	 3-((2-(2-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-123	 3-((15-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺

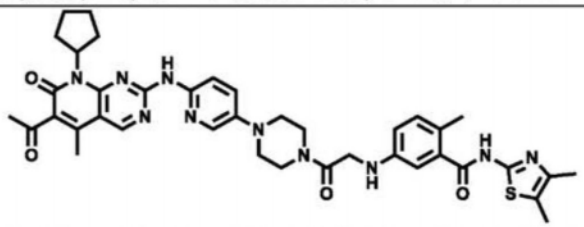
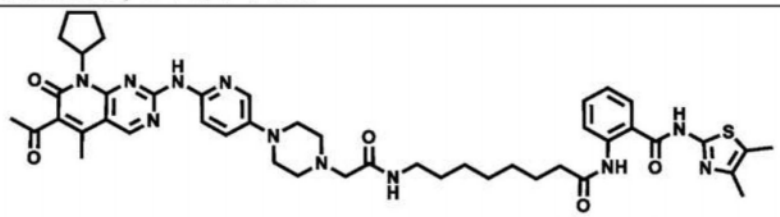
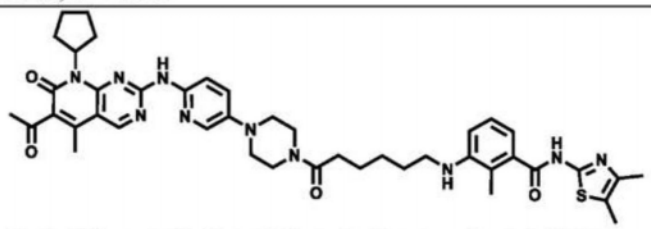
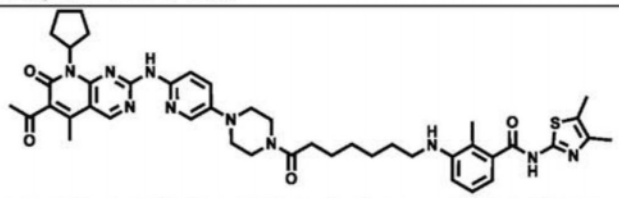
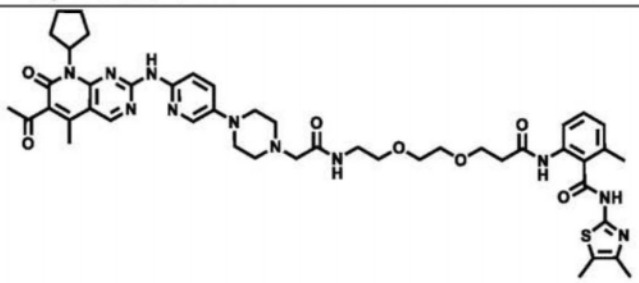
[0718]

CPD-124	 3-((2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-125	 3-((8-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-126	 3-((18-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-127	 5-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-128	 2-(3-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

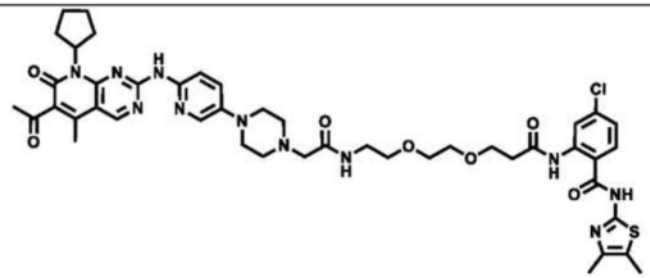
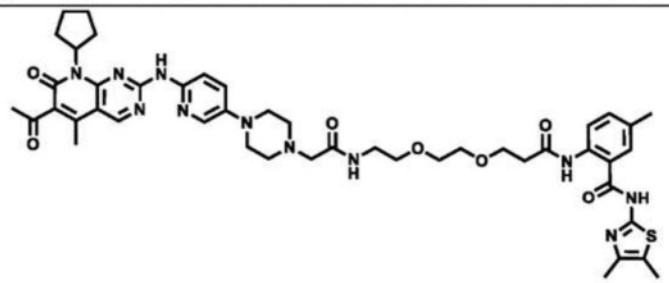
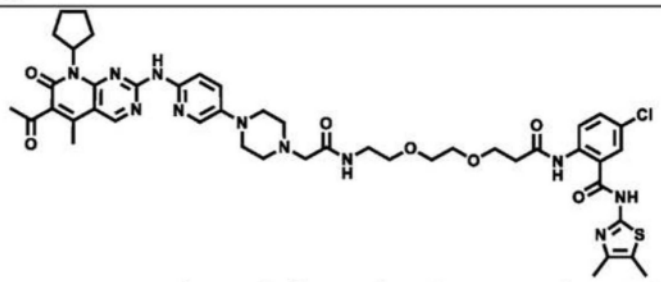
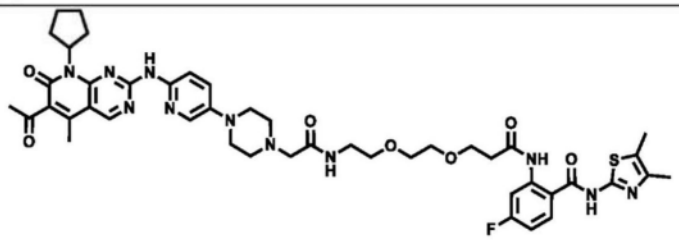
[0719]

CPD-129	 5-((6-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-130	 5-((2-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-131	 5-((21-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-21-氧代-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-132	 5-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十三烷-23-基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-133	 3-((21-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-21-氧代-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-134	

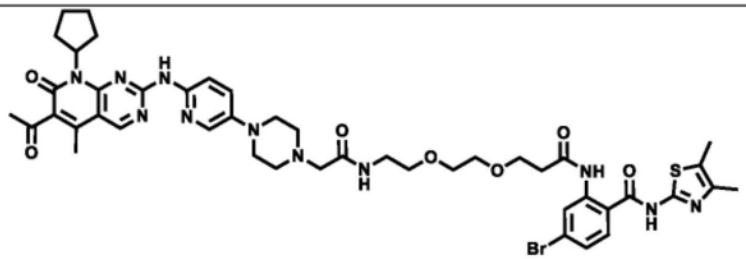
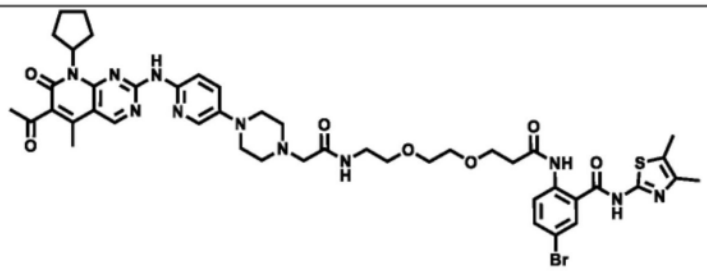
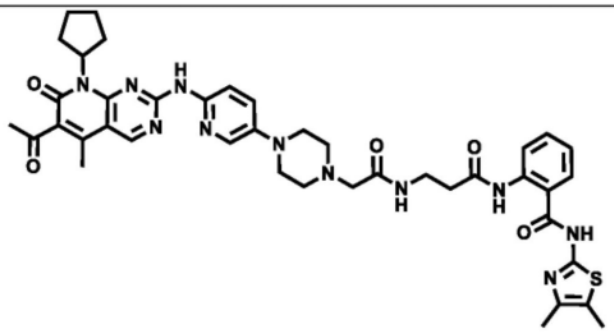
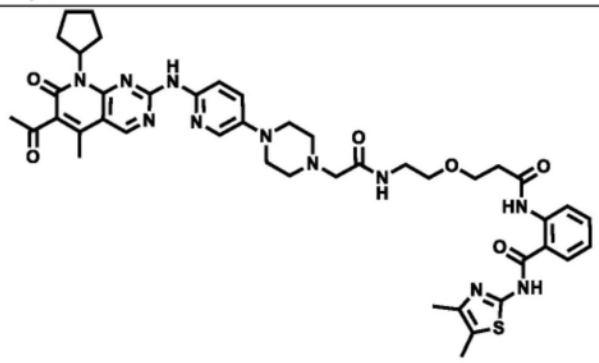
[0720]

	5-((18-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-135	 5-((2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-136	 2-(8-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)辛酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-137	 3-((6-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-138	 3-((7-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-139	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-

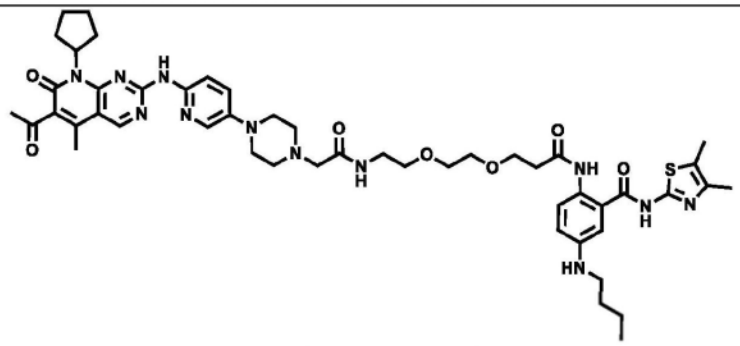
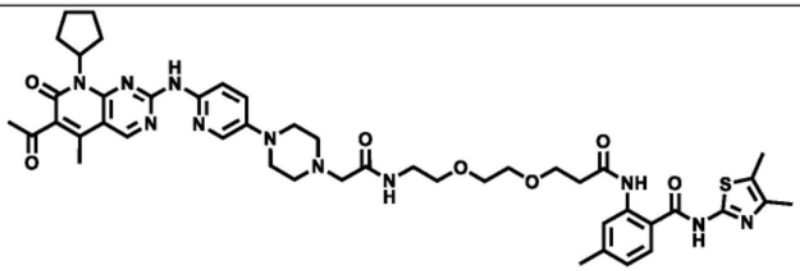
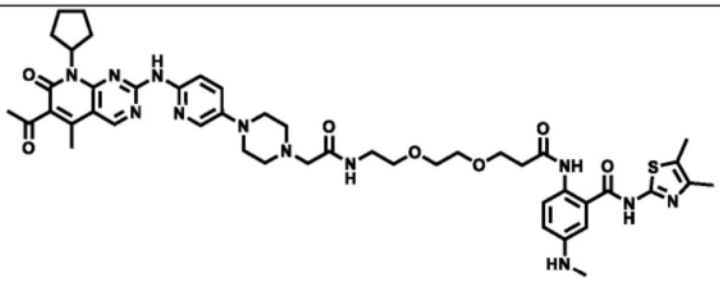
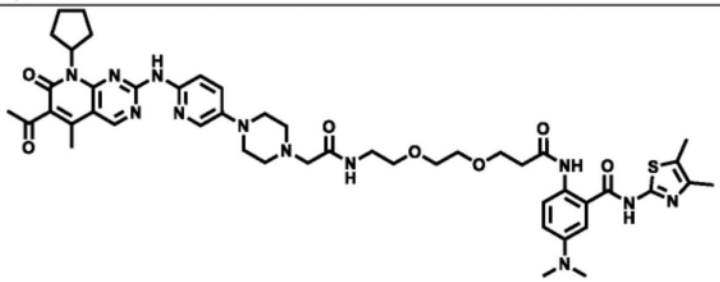
[0721]

	基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基苯甲酰胺
CPD-140	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-氟-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-141	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-甲基苯甲酰胺
CPD-142	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-5-氟-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-143	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-氟苯甲酰胺

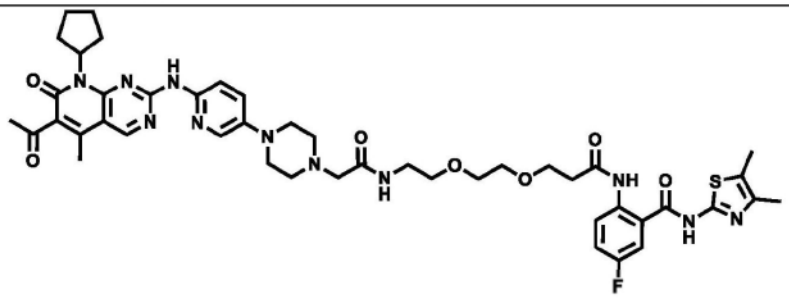
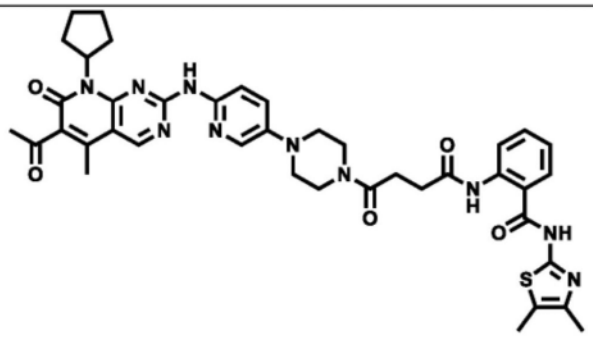
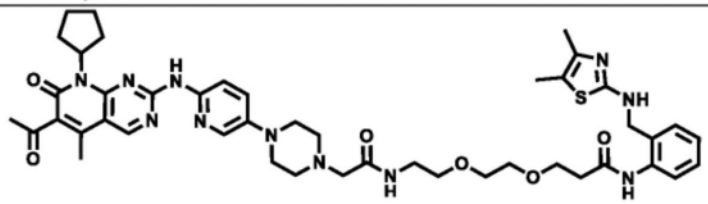
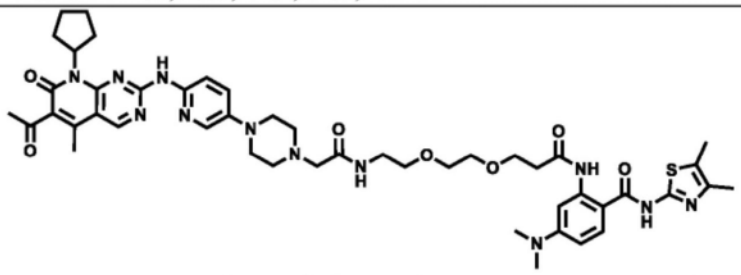
[0722]

CPD-144	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-溴-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-145	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-5-溴-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-146	 2-(3-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-147	 2-(3-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

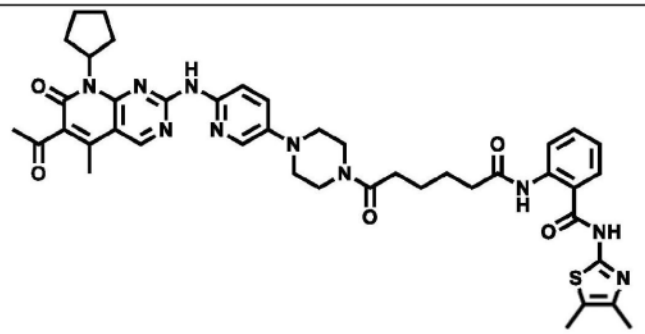
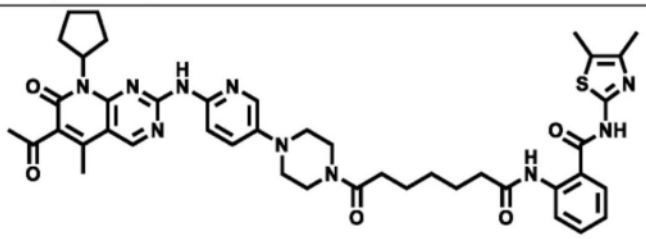
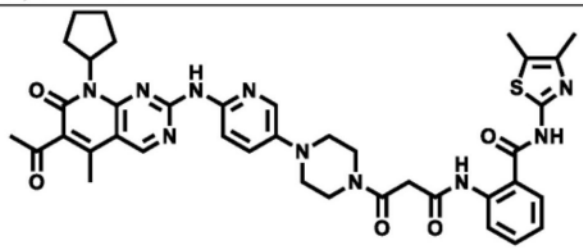
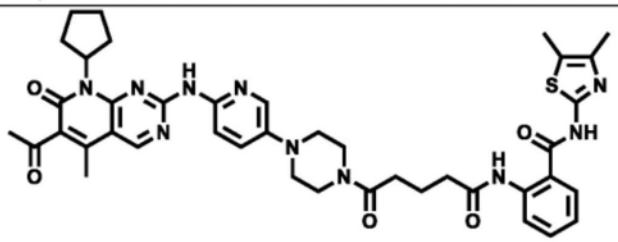
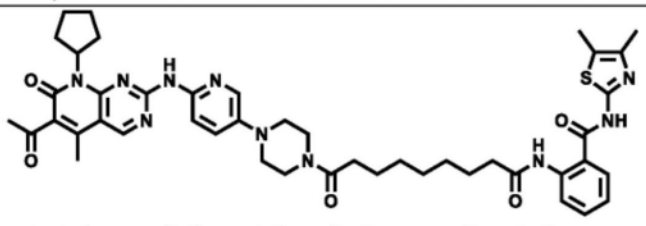
[0723]

CPD-148	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-5-(丁基氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-149	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-甲基苯甲酰胺
CPD-150	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(甲基氨基)苯甲酰胺
CPD-151	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-5-(二甲基氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

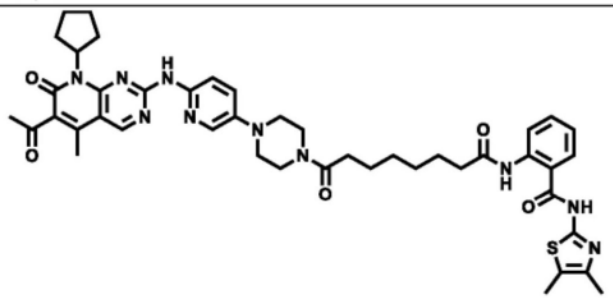
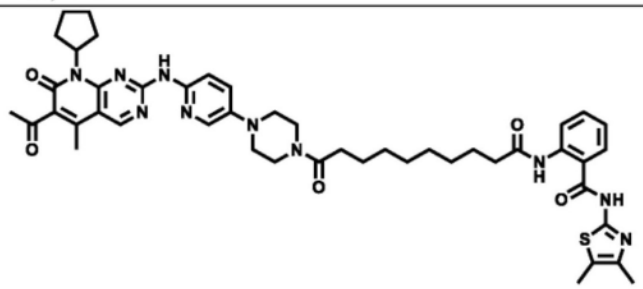
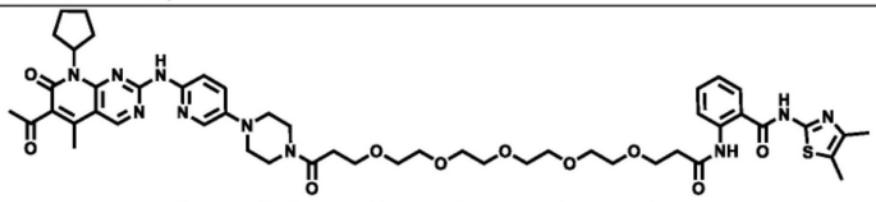
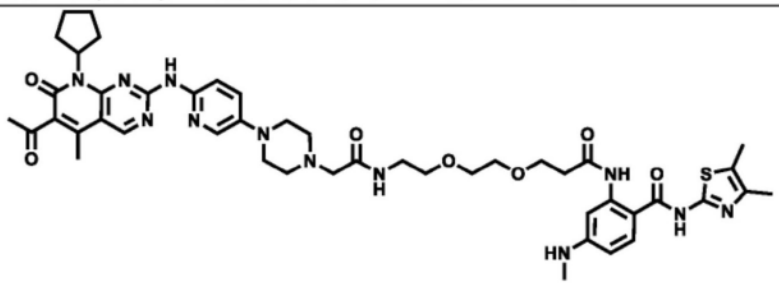
[0724]

CPD-152	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-氟苯甲酰胺
CPD-153	 2-(4-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-154	 3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)-*N*-(2-(((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基)甲基)苯基)丙酰胺
CPD-155	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-(二甲基氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

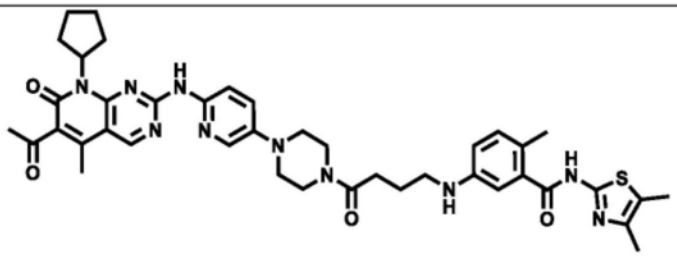
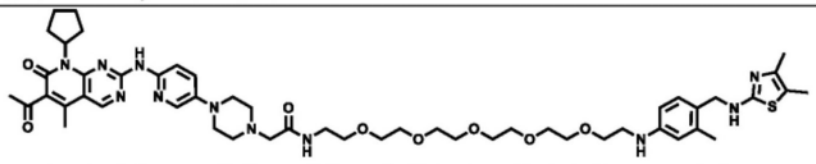
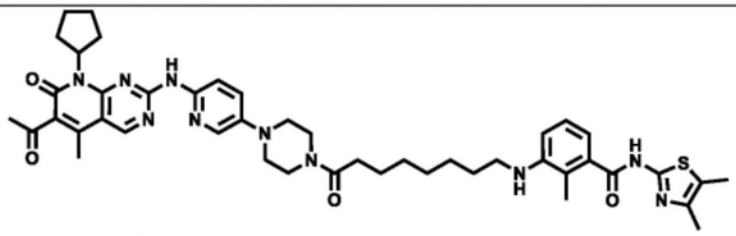
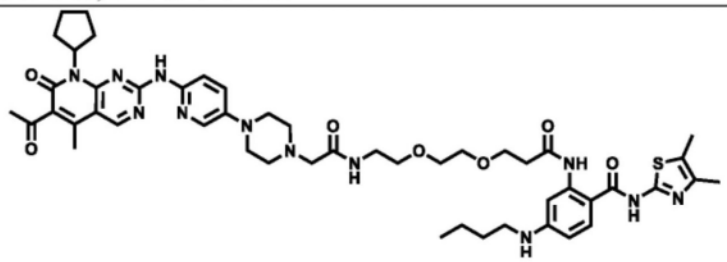
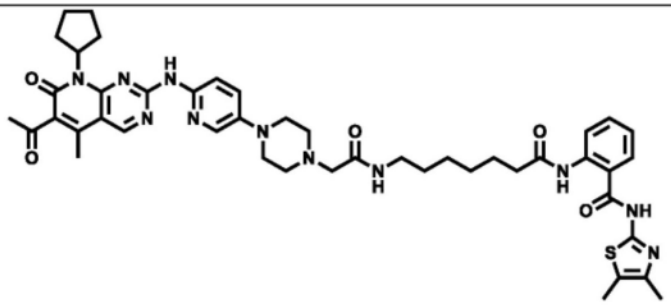
[0725]

CPD-156	 2-(6-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-157	 2-(7-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-158	 2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-159	 2-(5-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-160	 2-(9-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-

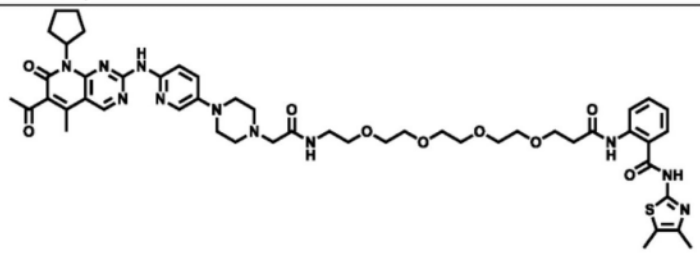
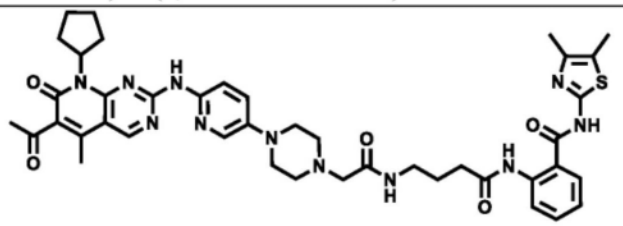
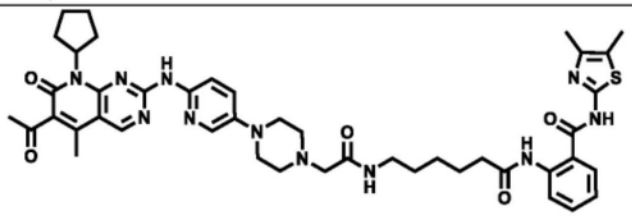
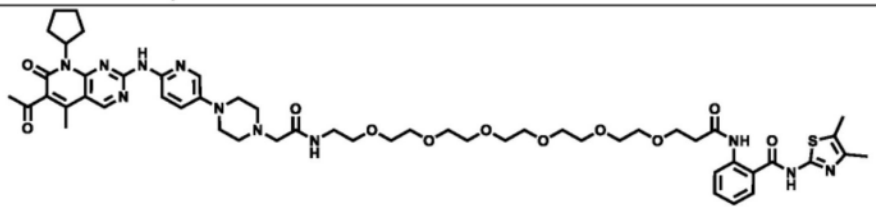
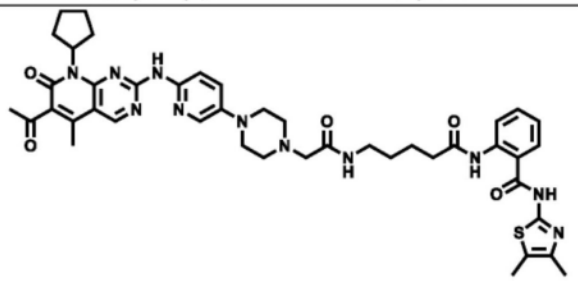
[0726]

	d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-9-氧代壬酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-161	 2-(8-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-162	 2-(10-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-10-氧代癸酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-163	 19-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-*N*-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)-19-氧代-4,7,10,13,16-五氧杂十九烷酰胺
CPD-164	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺

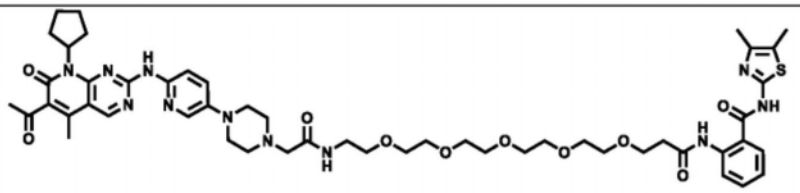
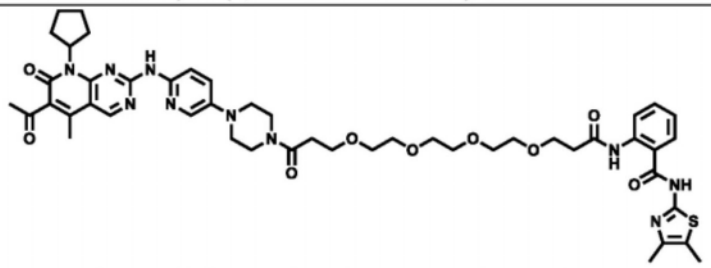
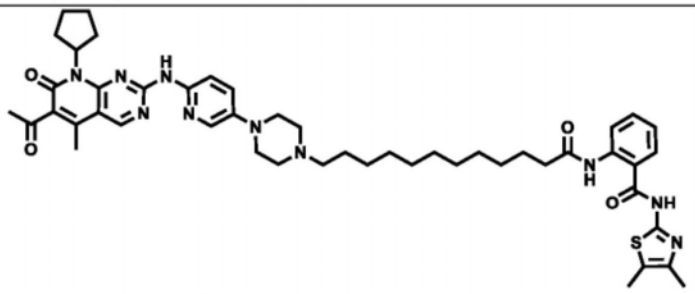
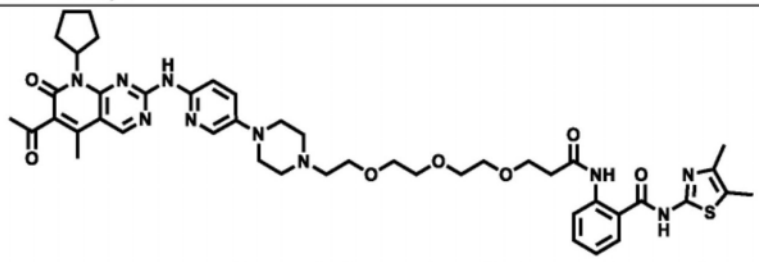
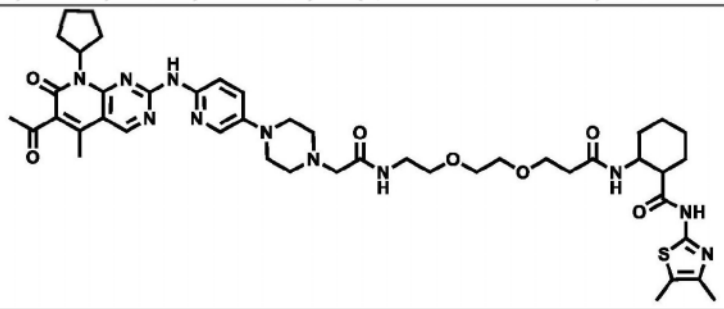
[0727]

CPD-165	 5-((4-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-166	 2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-*N*-(17-((4-(((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基)甲基)-3-甲基苯基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)乙酰胺
CPD-167	 3-((8-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-168	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-(丁基氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-169	 2-(7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚酰氨基)-*N*-(4,5-

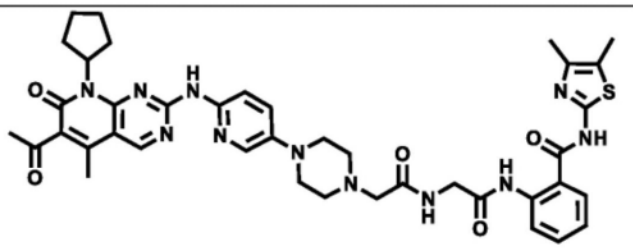
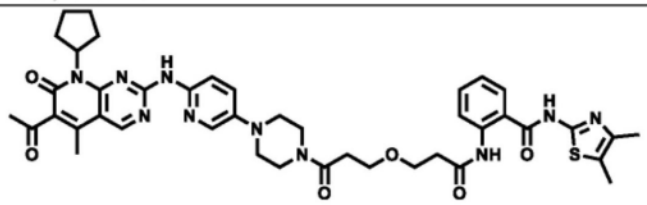
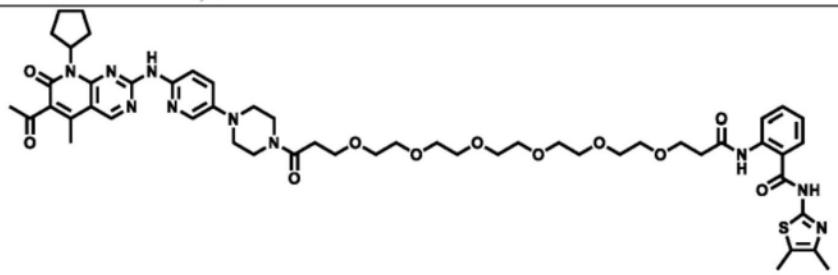
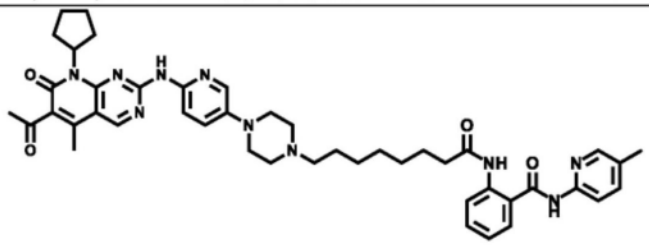
[0728]

	二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-170	 2-(1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十八烷-18-酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-171	 2-(4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丁酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-172	 2-(6-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)己酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-173	 2-(1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十四烷-24-酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-174	 2-(5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

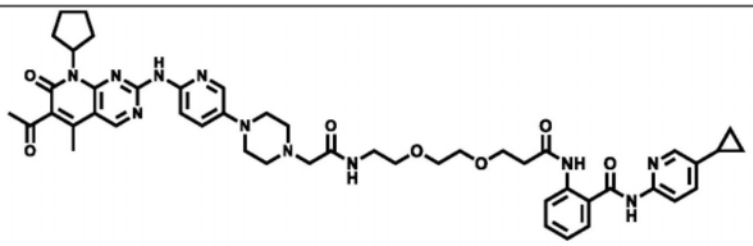
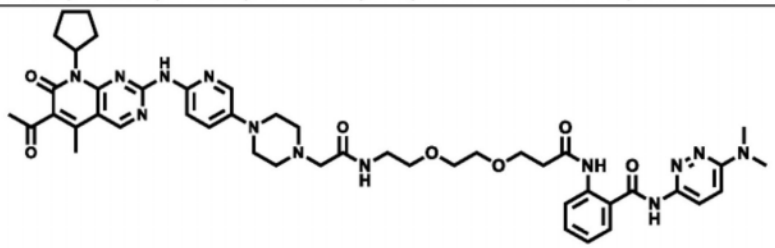
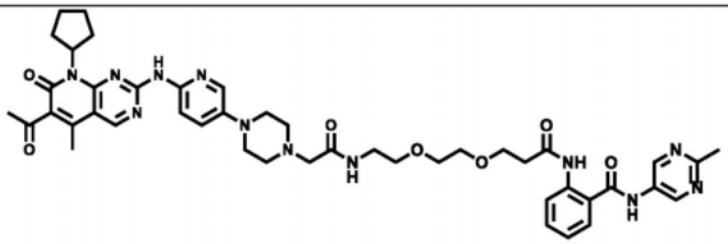
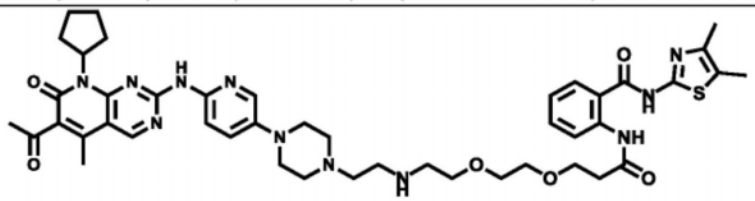
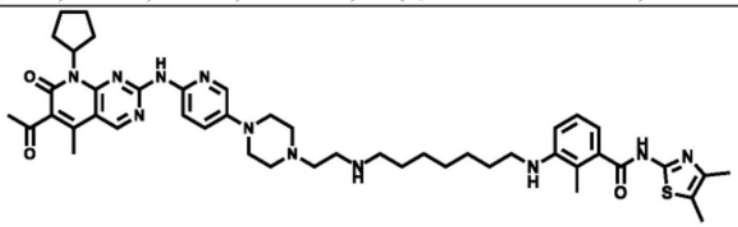
[0729]

CPD-175	 2-(1-(4-(6-(((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十一烷-21-酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-176	 16-(4-(6-(((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-*N*-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂十六烷酰胺
CPD-177	 2-(12-(4-(6-(((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)十二烷酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-178	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-(((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-179	

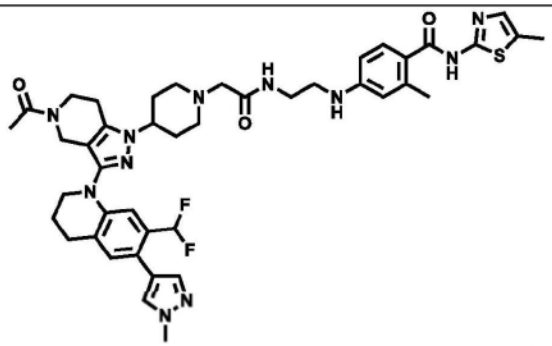
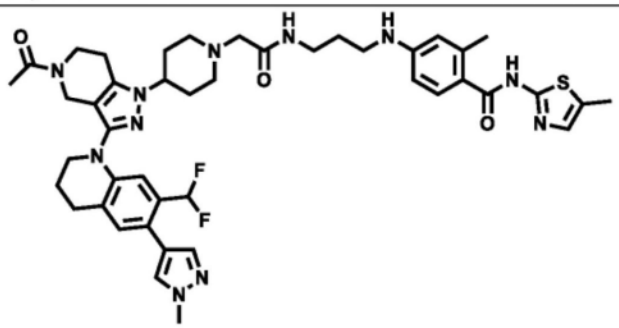
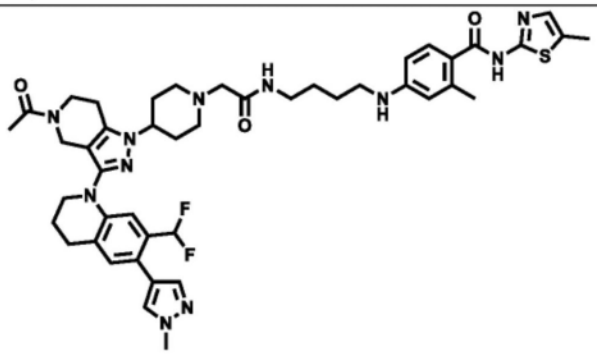
[0730]

	2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)环己烷-1-甲酰胺
CPD-180	 2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-181	 2-(3-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-182	 22-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-*N*-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)-22-氧代-4,7,10,13,16,19-六氧杂二十二烷酰胺
CPD-183	 2-(8-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)辛酰氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺

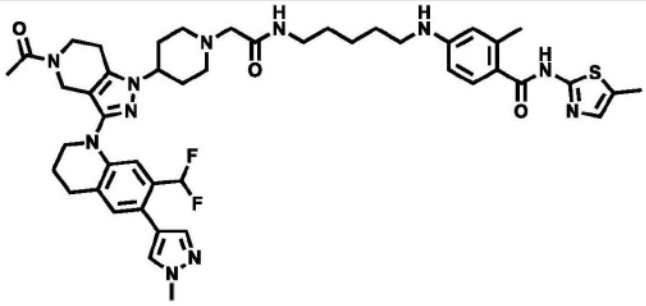
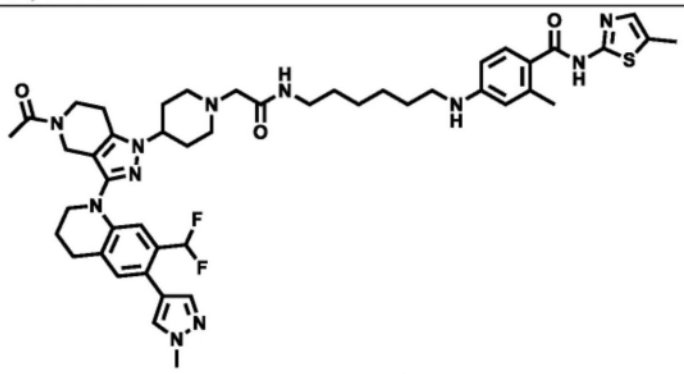
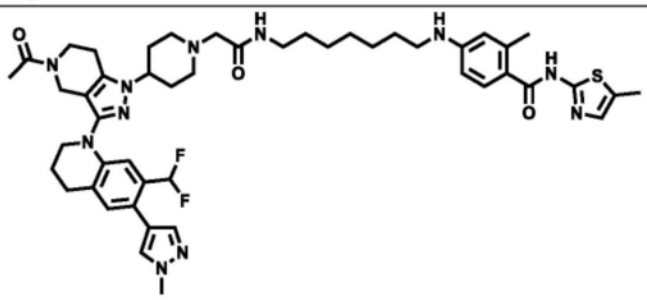
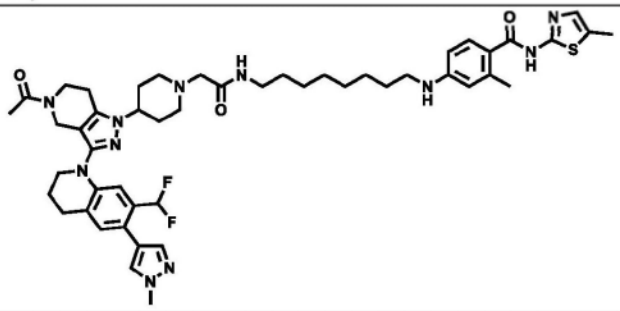
[0731]

CPD-184	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-环丙基吡啶-2-基)苯甲酰胺
CPD-185	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺
CPD-186	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(2-甲基嘧啶-5-基)苯甲酰胺
CPD-187	 2-(3-(2-(2-((2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-188	 3-((7-((2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)庚基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺

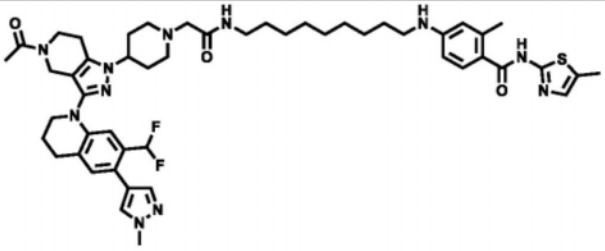
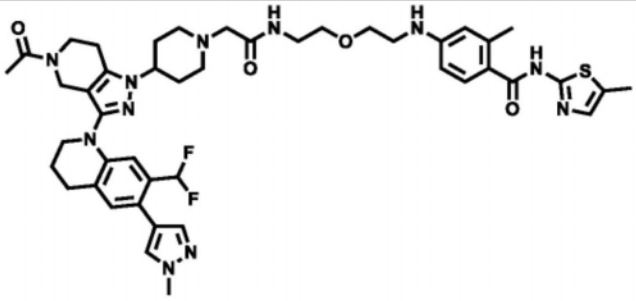
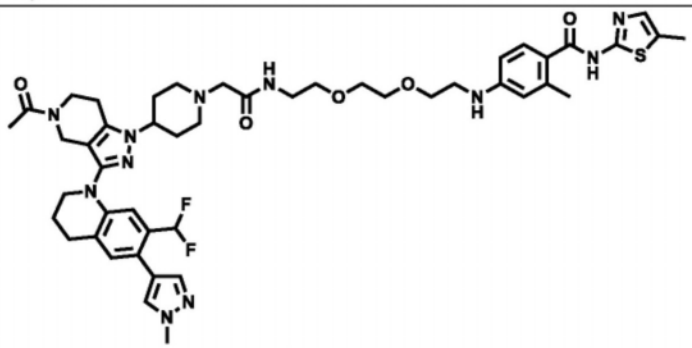
[0732]

CPD-189	 4-((2-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)乙基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-190	 4-((3-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)丙基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-191	 4-((4-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)丁基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

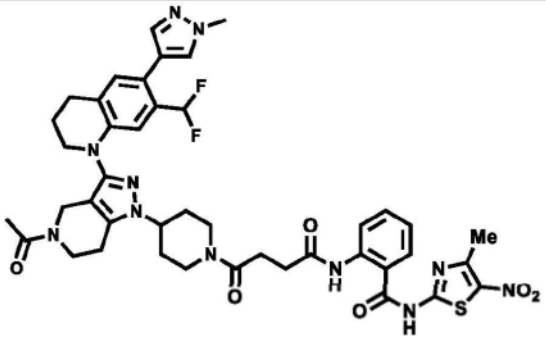
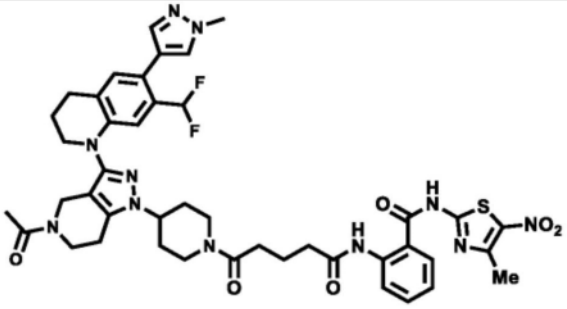
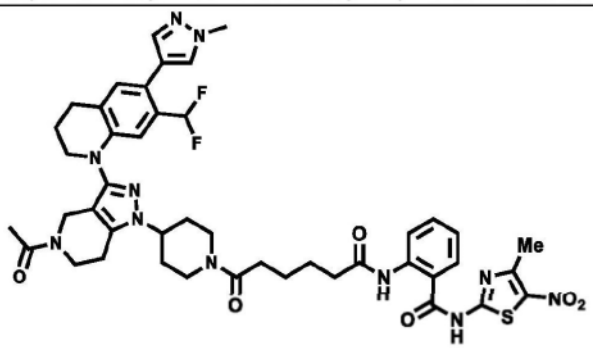
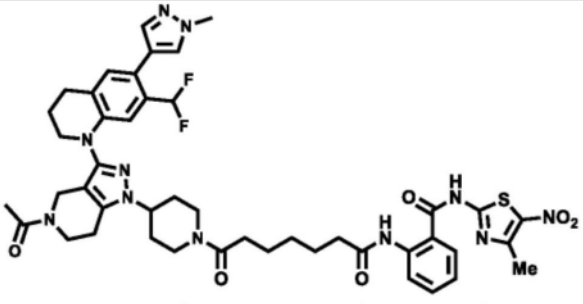
[0733]

CPD-192	 4-((5-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-193	 4-((6-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)己基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-194	 4-((7-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-195	

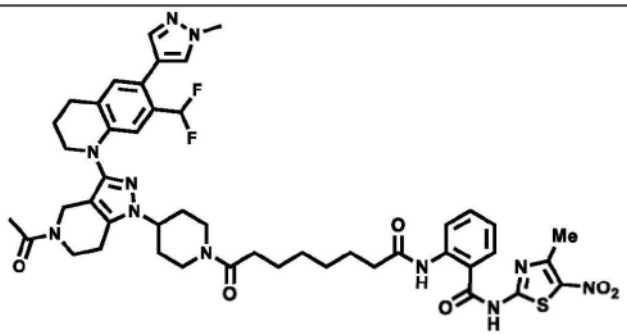
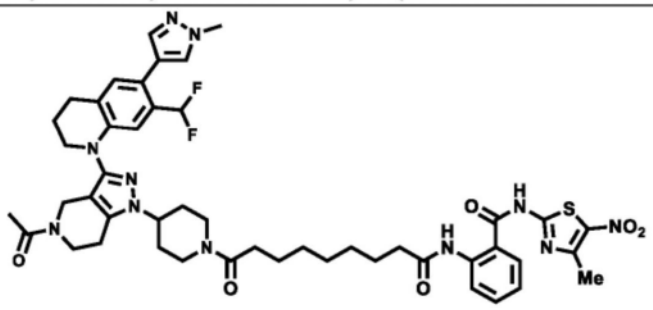
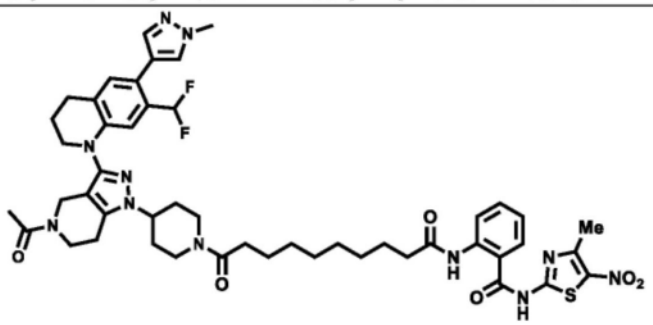
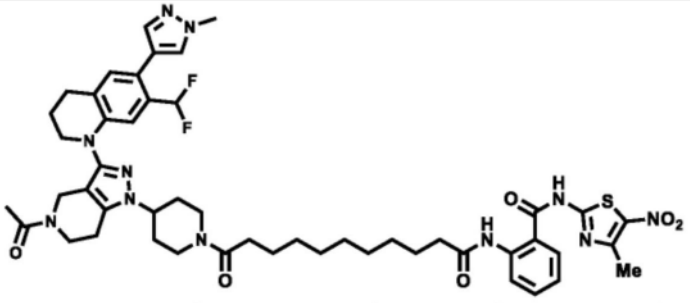
[0734]

	4-((8-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)辛基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-196	 4-((9-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)壬基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-197	 4-((2-(2-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-198	 4-((2-(2-(2-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

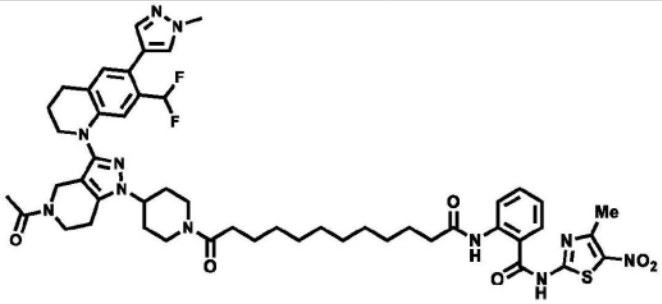
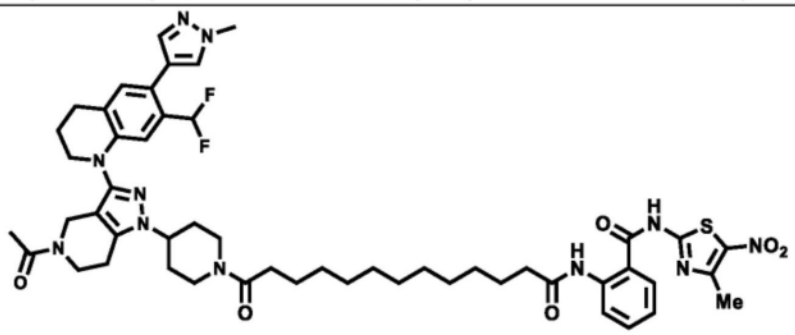
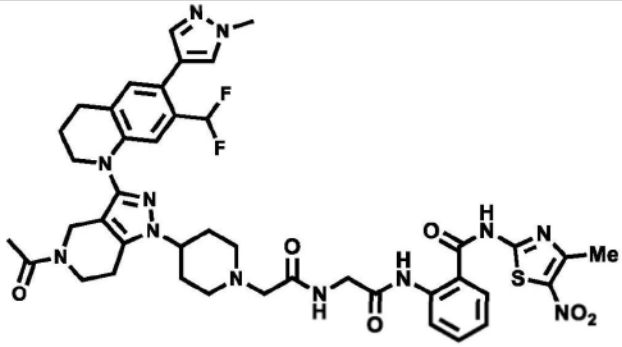
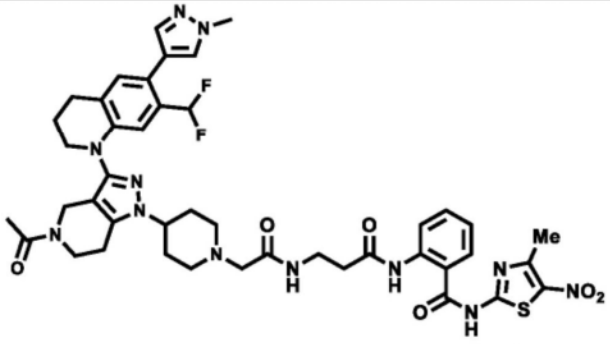
[0735]

CPD-199	 2-(4-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-4-氧代丁酰氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-200	 2-(5-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-5-氧代戊酰氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-201	 2-(6-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-6-氧代己酰氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-202	 2-(7-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-7-氧代庚酰氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

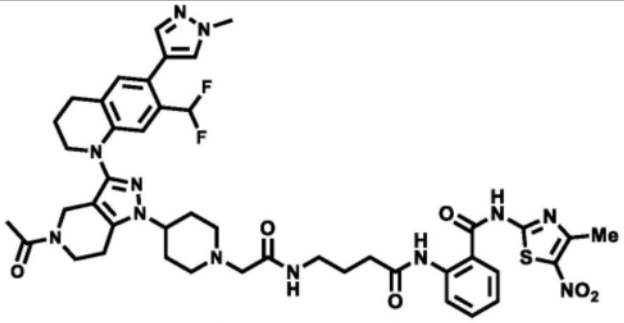
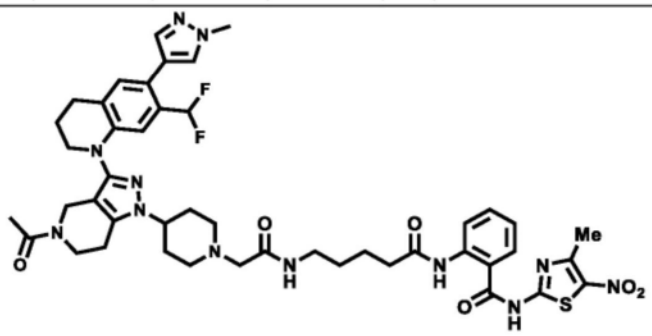
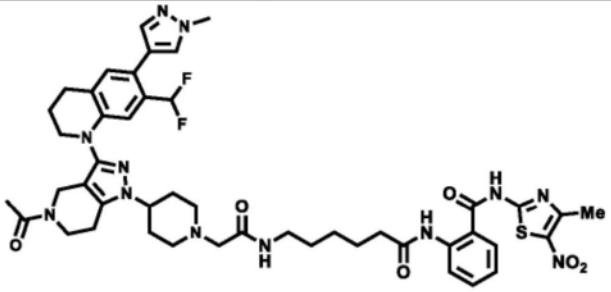
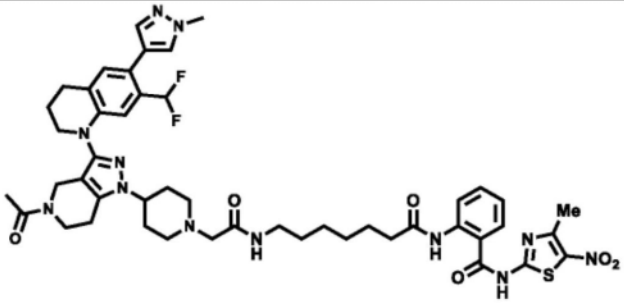
[0736]

CPD-203	 2-(8-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-8-氧代辛酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-204	 2-(9-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-9-氧代壬酰氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-205	 2-(10-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-10-氧代癸酰氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-206	 2-(11-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-11-氧代十一烷酰氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

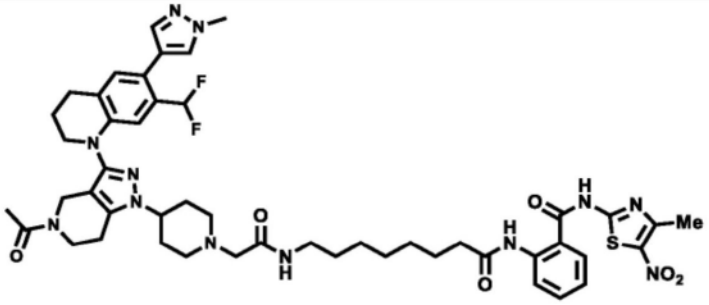
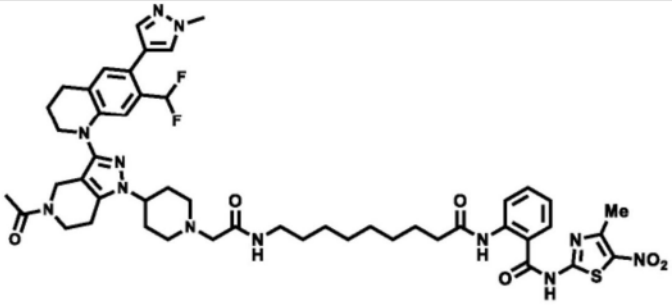
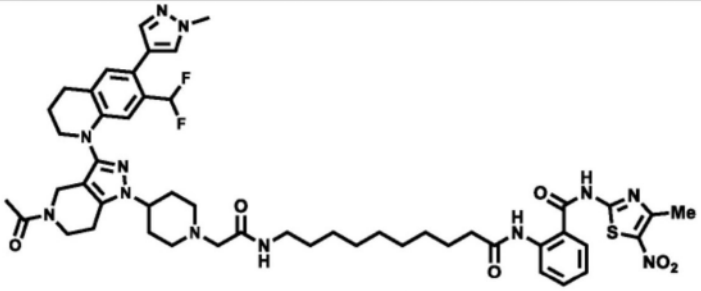
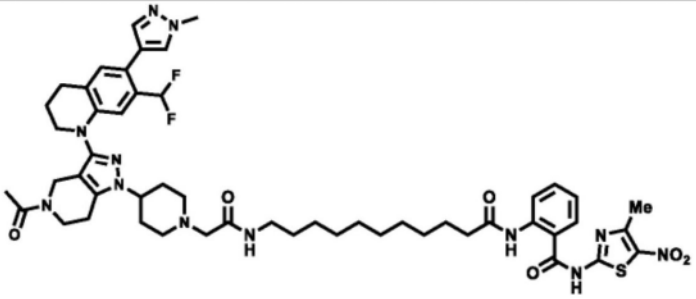
[0737]

CPD-207	 2-(12-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-12-氧代十二烷酰氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-208	 2-(13-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-13-氧代十三烷酰氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-209	 2-(2-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)乙酰氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-210	 2-(3-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-

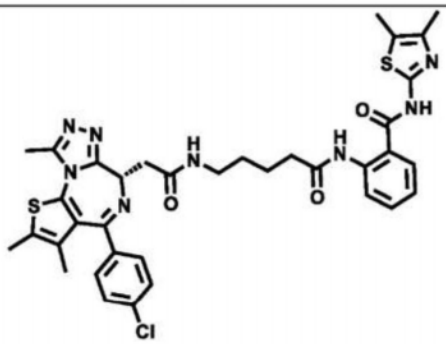
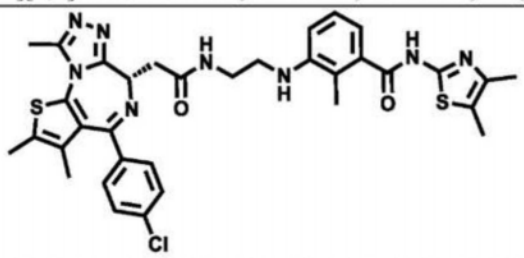
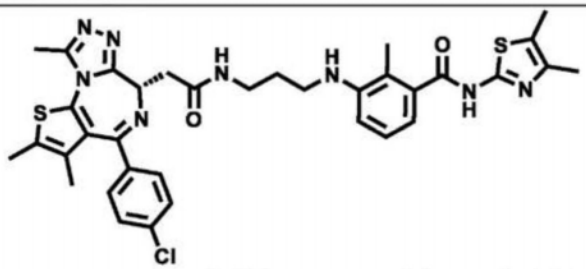
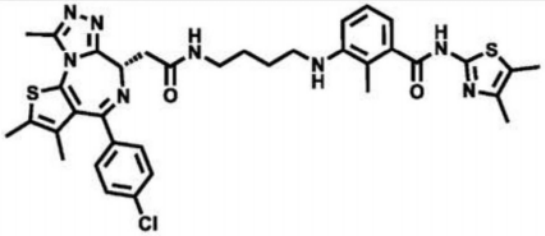
[0738]

	基)哌啶-1-基)乙酰氨基)丙酰氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-211	 2-(4-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)丁酰氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-212	 2-(5-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)戊酰氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-213	 2-(6-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)己酰氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-214	 2-(7-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-

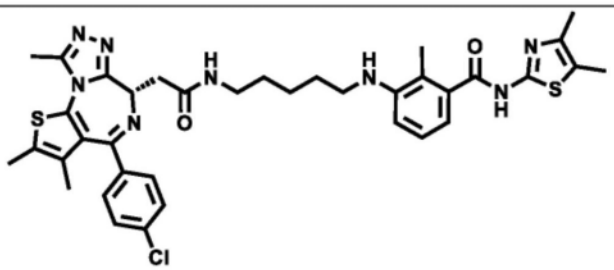
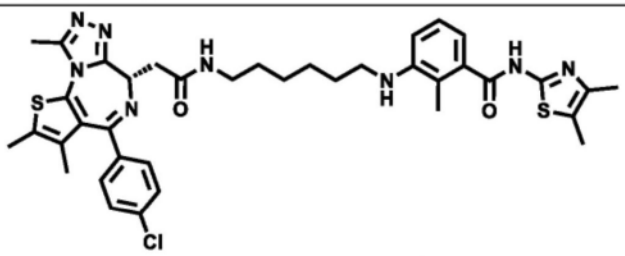
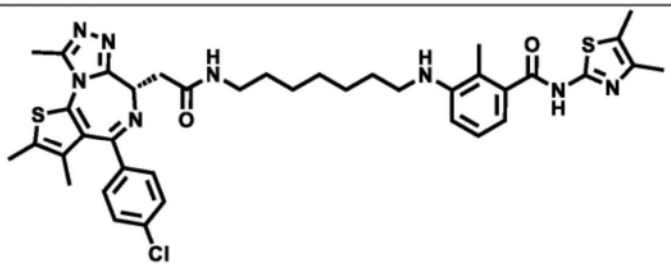
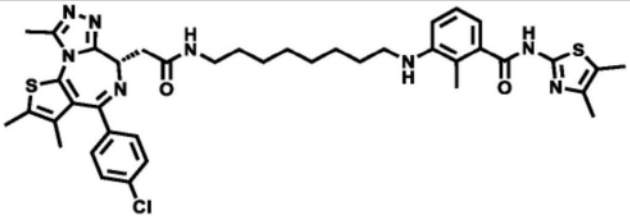
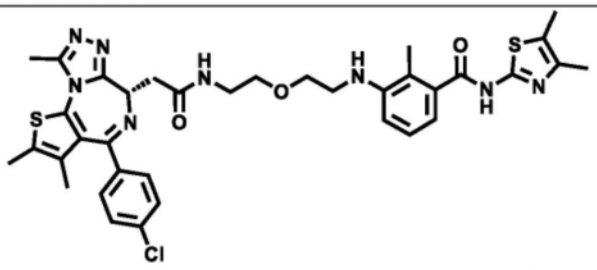
[0739]

	基)哌啶-1-基)乙酰氨基)庚酰氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-215	 2-(8-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)辛酰氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-216	 2-(9-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)壬酰氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-217	 2-(10-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)癸酰氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-218	 2-(11-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2*H*)-基)-4,5,6,7-四氢-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)十一烷酰氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

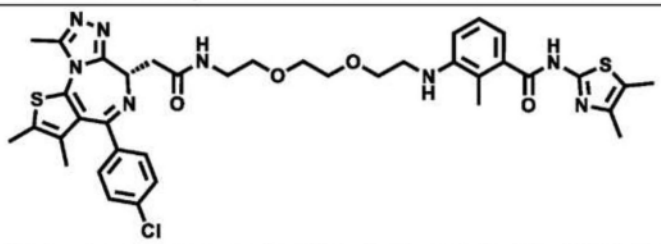
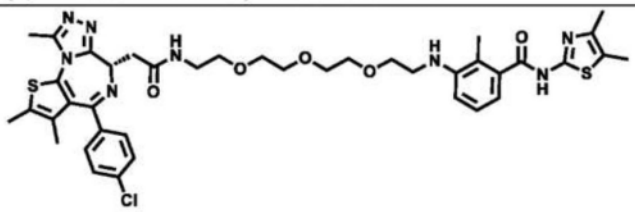
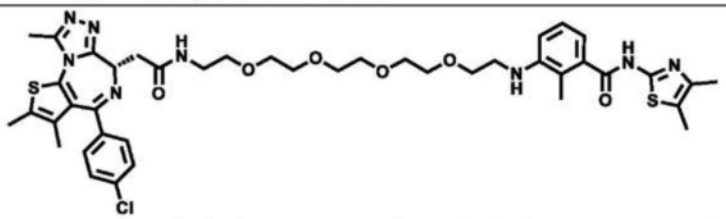
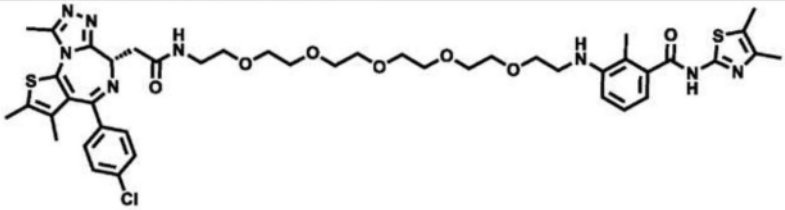
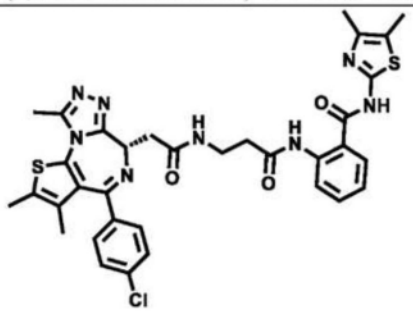
[0740]

CPD-219	 (*S*)-2-(5-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)戊酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-220	 (*S*)-3-((2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-221	 (*S*)-3-((3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)丙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-222	 (S)-3-((4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)丁基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺

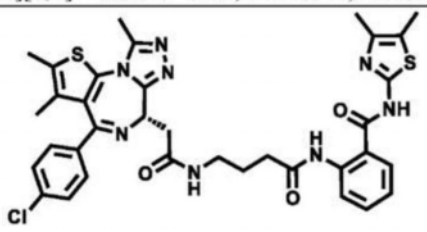
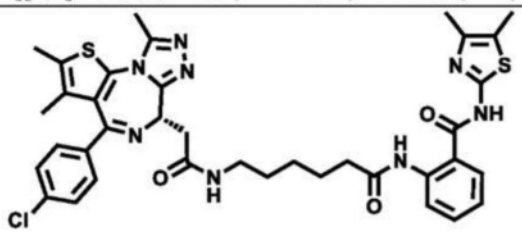
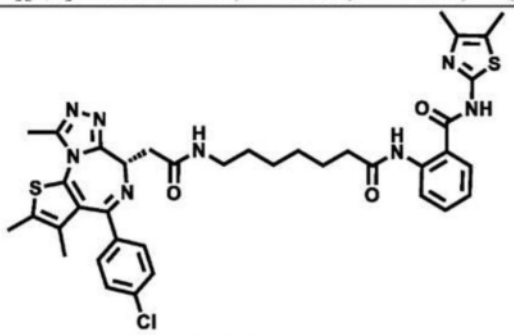
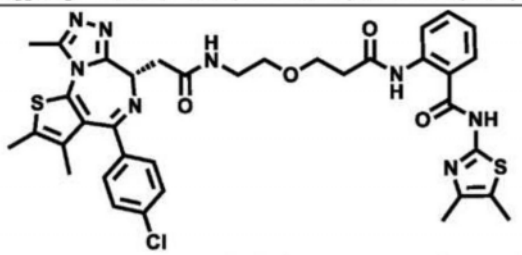
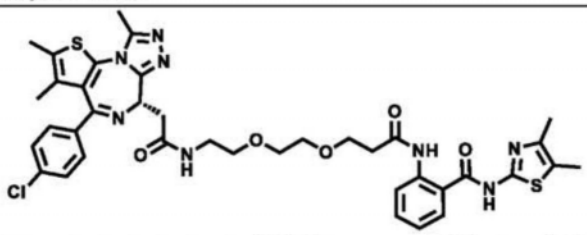
[0741]

CPD-223	 (*S*)-3-((5-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-224	 (*S*)-3-((6-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)己基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-225	 (*S*)-3-((7-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-226	 (*S*)-3-((8-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)辛基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-227	 (*S*)-3-((2-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-

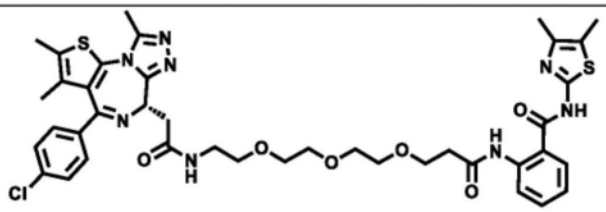
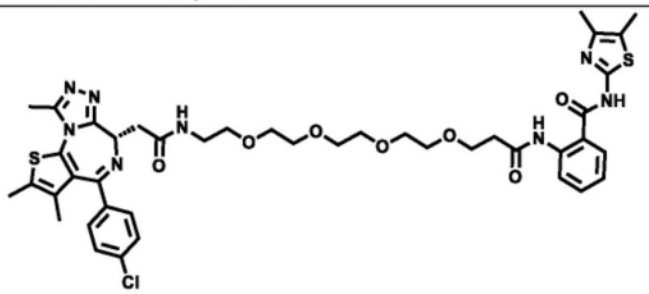
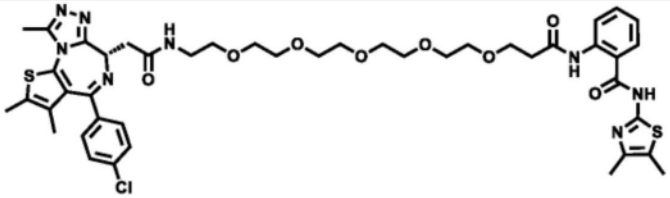
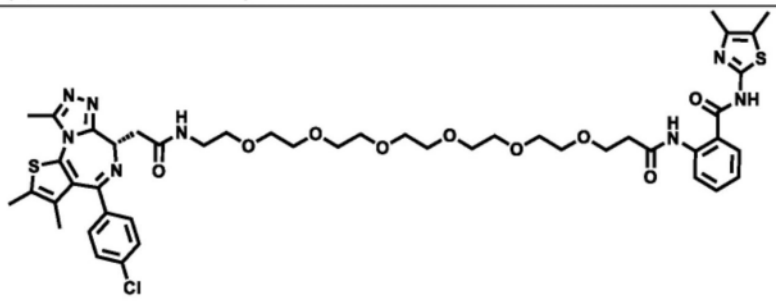
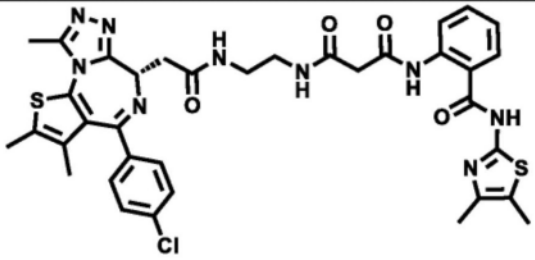
[0742]

	f][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-228	 (*S*)-3-((2-(2-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-229	 (*S*)-3-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-230	 (*S*)-3-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-231	 (*S*)-3-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-232	 (*S*)-3-(3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-

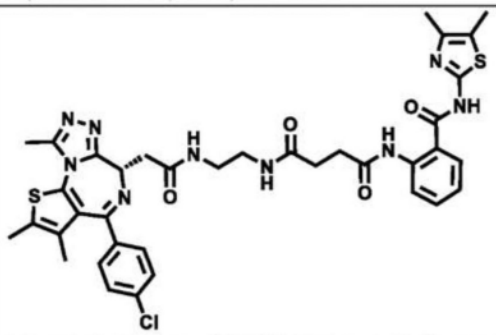
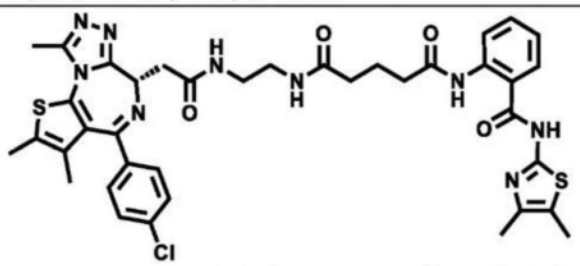
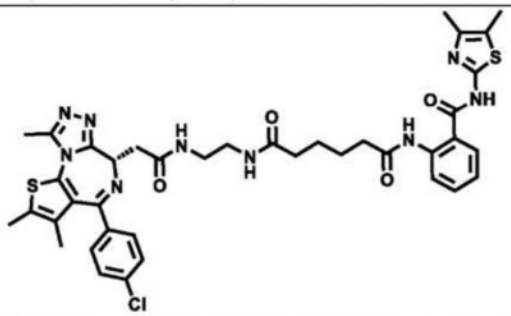
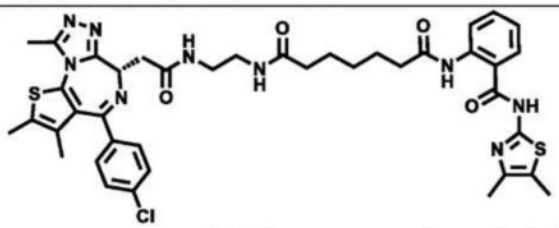
[0743]

	a][1,4]二氮杂萘-6-基)乙酰氨基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-233	 (*S*)-2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂萘-6-基)乙酰氨基)丁酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-234	 (*S*)-2-(6-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂萘-6-基)乙酰氨基)己酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-235	 (*S*)-2-(7-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂萘-6-基)乙酰氨基)庚酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-236	 (*S*)-2-(3-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂萘-6-基)乙酰氨基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-237	 (*S*)-2-(3-(2-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂萘-6-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

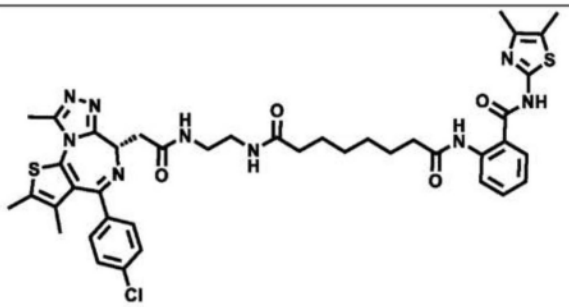
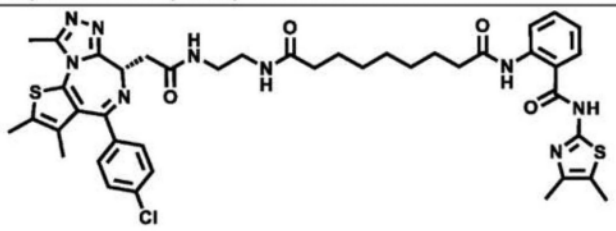
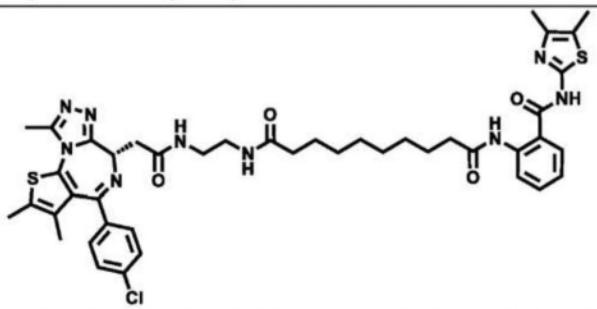
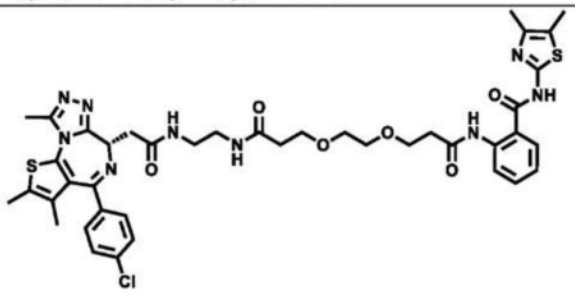
[0744]

CPD-238	 (*S*)-2-(1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十五烷-15-酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-239	 (*S*)-2-(1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十八烷-18-酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-240	 (*S*)-2-(1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十一烷-21-酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-241	 (*S*)-2-(1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十四烷-24-酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-242	 (*S*)-*N*^{1}-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-

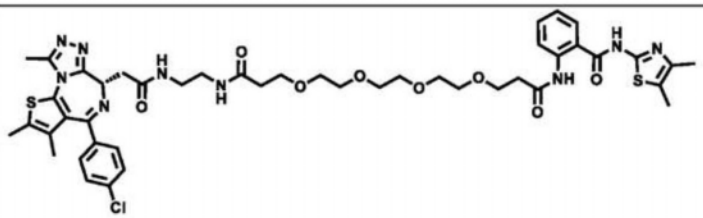
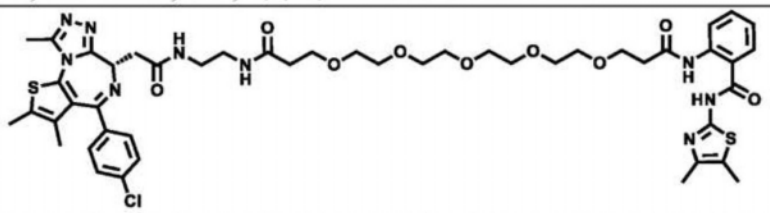
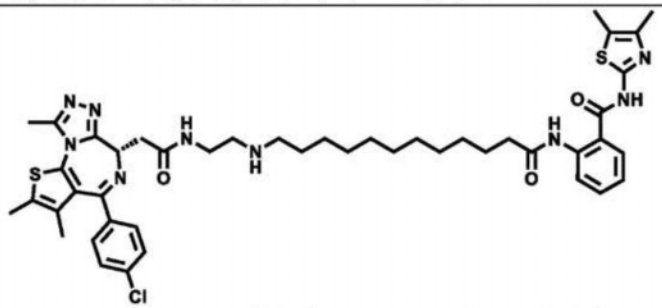
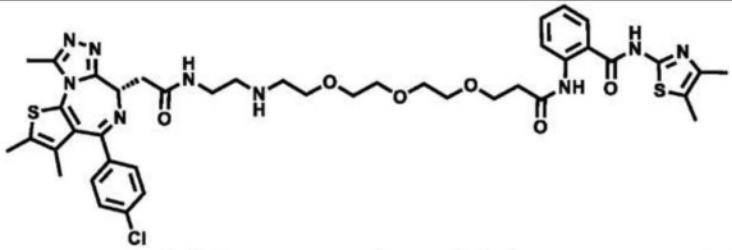
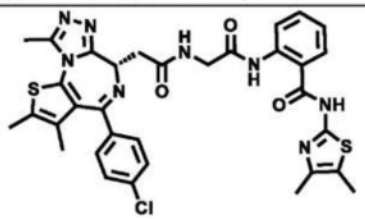
[0745]

	a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^5-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)丙二酰胺
CPD-243	 (*S*)-N^1-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^4-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)琥珀酰胺
CPD-244	 (*S*)-N^1-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^5-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)戊二酰胺
CPD-245	 (*S*)-N^1-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^6-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)己二酰胺
CPD-246	 (*S*)-N^1-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^7-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)庚二酰胺

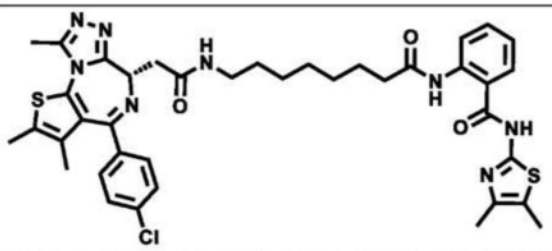
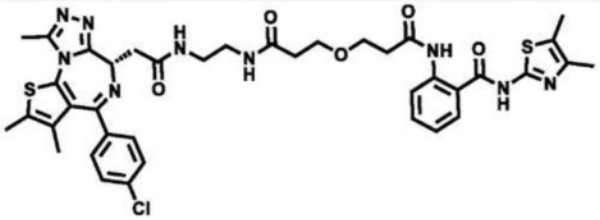
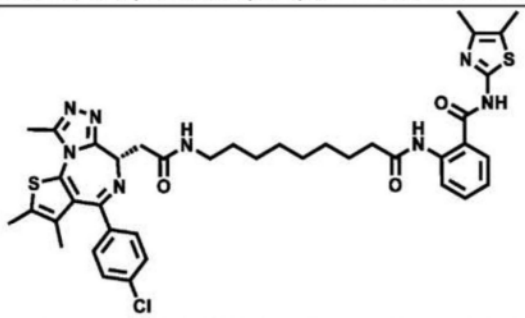
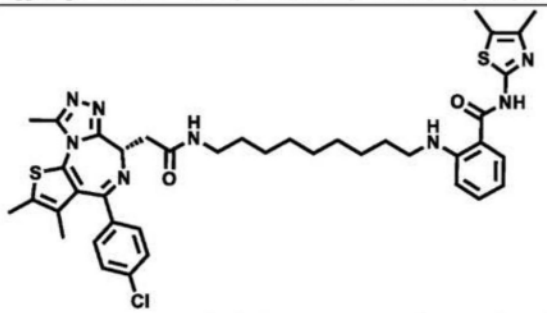
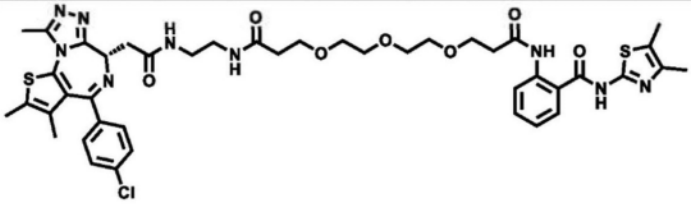
[0746]

CPD-247	 (*S*)-N^1-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^8-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)辛二酰胺
CPD-248	 (*S*)-N^1-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^9-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)壬二酰胺
CPD-249	 (*S*)-N^1-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^{10}-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)癸二酰胺
CPD-250	 (*S*)-2-(1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2,7-二氧代-10,13-二氧杂-3,6-二氮杂十六烷-16-酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

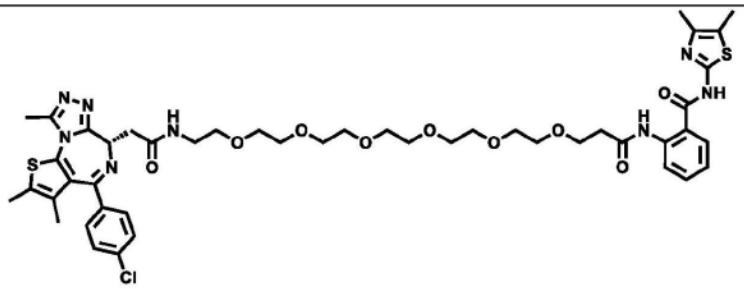
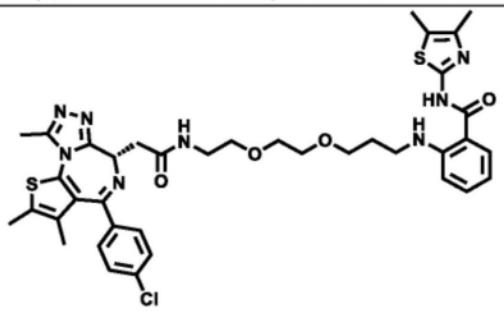
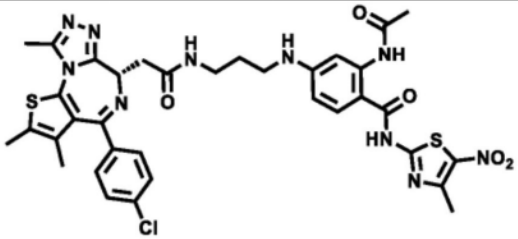
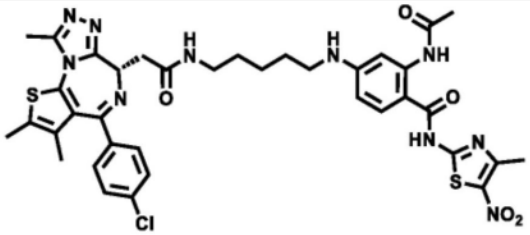
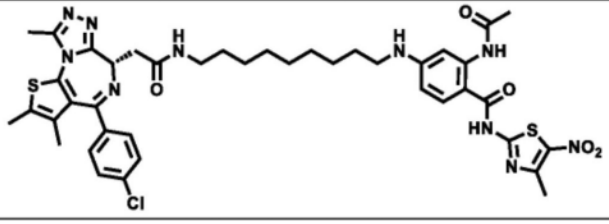
[0747]

CPD-251	 (*S*)-N^{1}-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^{16}-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)-4,7,10,13-四氧杂十六烷二酰胺
CPD-252	 (*S*)-N^{1}-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^{19}-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)-4,7,10,13,16-五氧杂十九烷二酰胺
CPD-253	 (*S*)-2-(12-((2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基)十二烷酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-254	 (*S*)-2-(1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-9,12,15-三氧杂-3,6-二氮杂十八烷-18-酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-255	 (*S*)-2-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

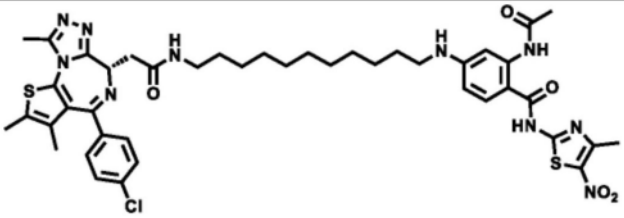
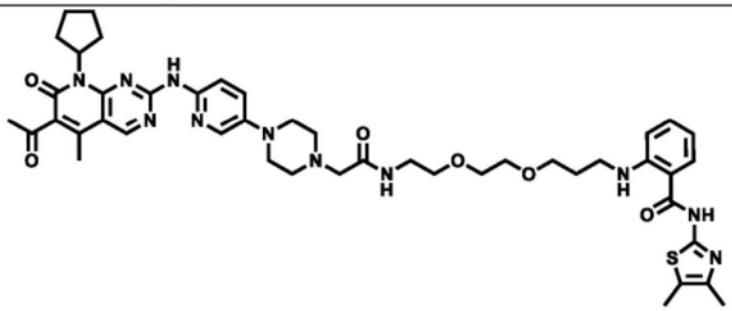
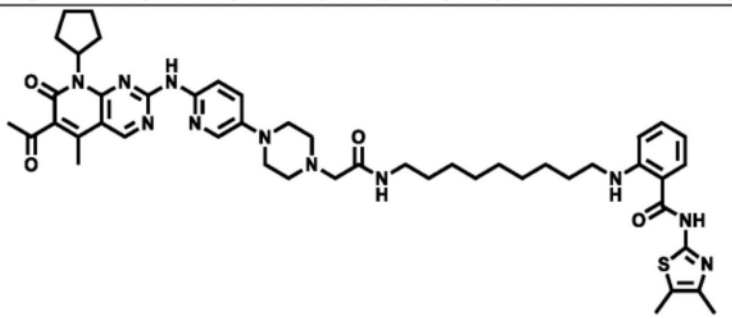
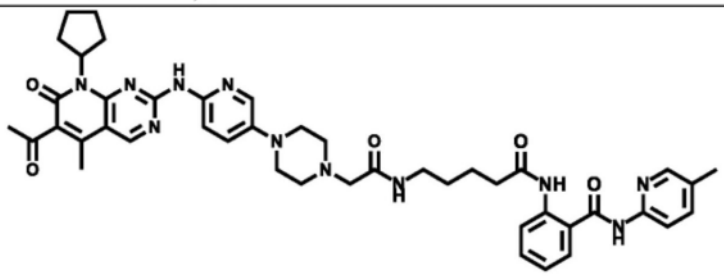
[0748]

CPD-256	 (*S*)-2-(8-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)辛酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-257	 (*S*)-2-(3-(3-((2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基)-3-氧代丙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-258	 (*S*)-2-(9-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)壬酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-259	 (*S*)-2-((9-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)壬基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-260	 (*S*)-2-(1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2,7-二氧代-10,13,16-三氧杂-3,6-二氮杂十九烷-19-酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

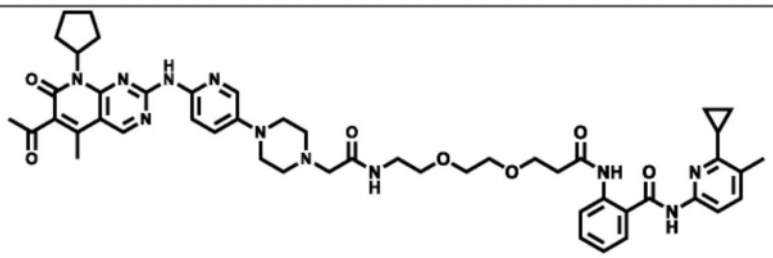
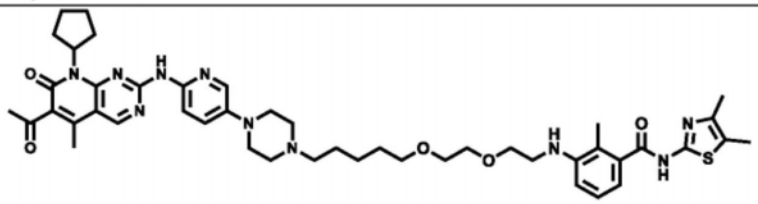
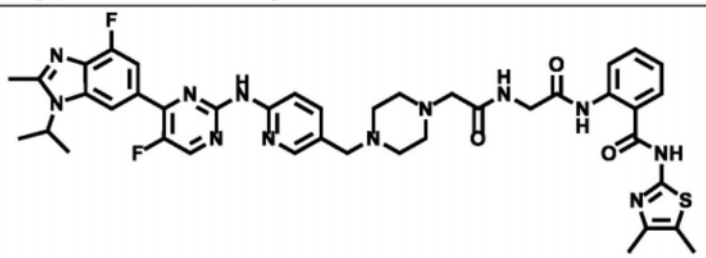
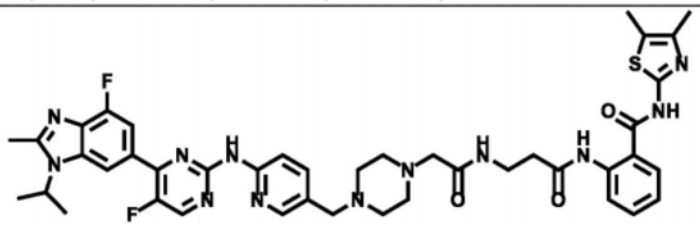
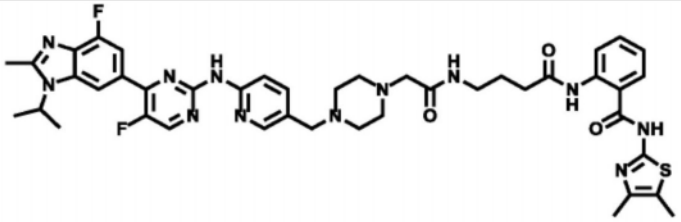
[0749]

CPD-261	 (*S*)-2-(1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十四烷-24-酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-262	 (*S*)-2-((3-(2-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-263	 (*S*)-2-乙酰氨基-4-((3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)丙基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-264	 (*S*)-2-乙酰氨基-4-((5-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-265	

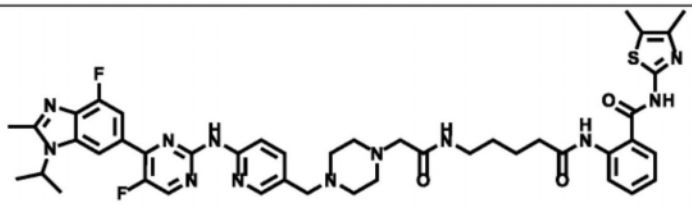
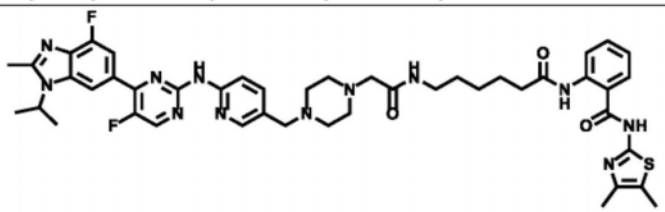
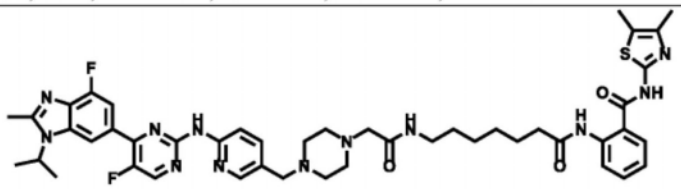
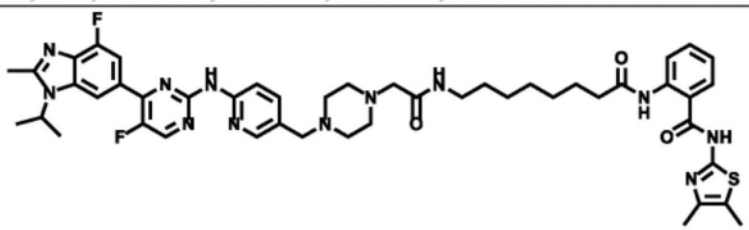
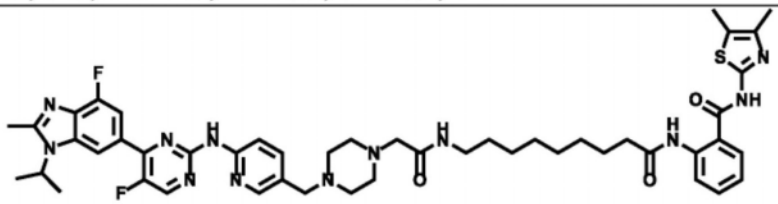
[0750]

	(*S*)-2-乙酰氨基-4-((9-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)壬基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-266	 (*S*)-2-乙酰氨基-4-((11-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)十一烷基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-267	 2-((3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-268	 2-((9-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)壬基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-269	 2-(5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊酰氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺

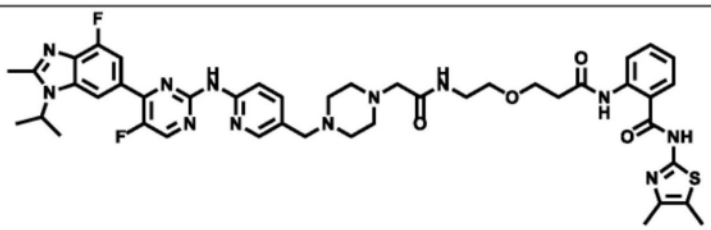
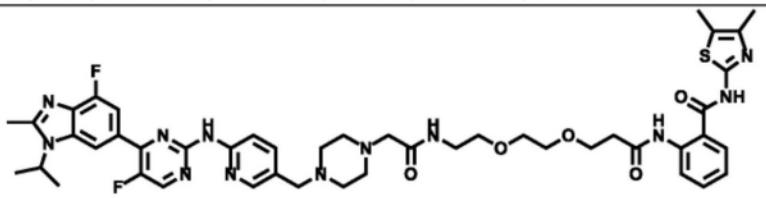
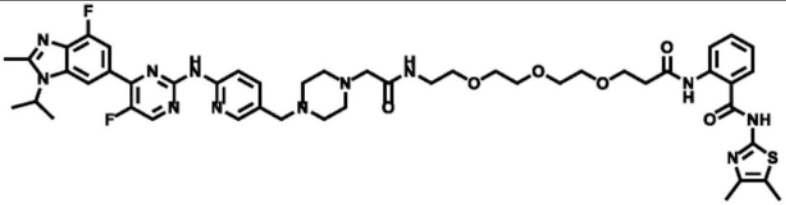
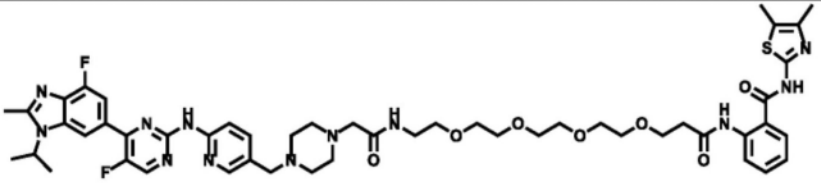
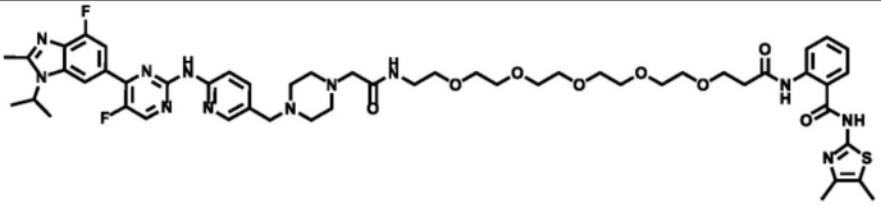
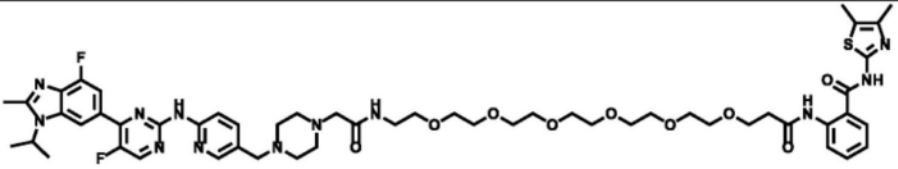
[0751]

CPD-270	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺
CPD-271	 3-((2-(2-((5-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)戊基)氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-272	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(2-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙酰氨基)苯甲酰胺
CPD-273	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丙酰氨基)苯甲酰胺
CPD-274	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(4-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丁酰氨基)苯甲酰胺

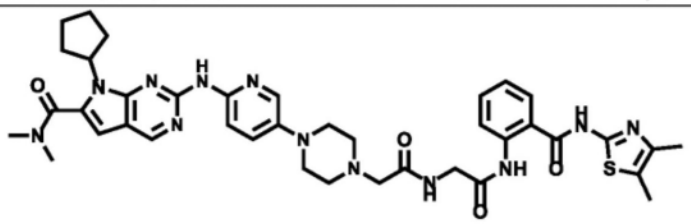
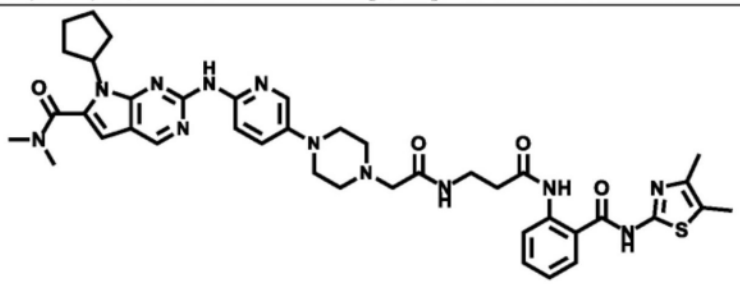
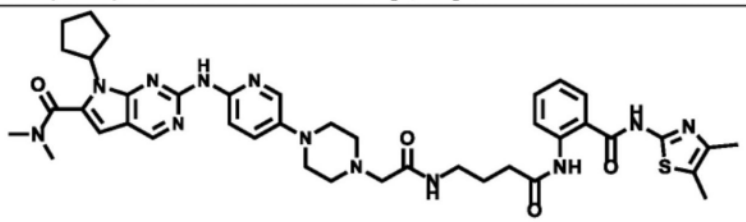
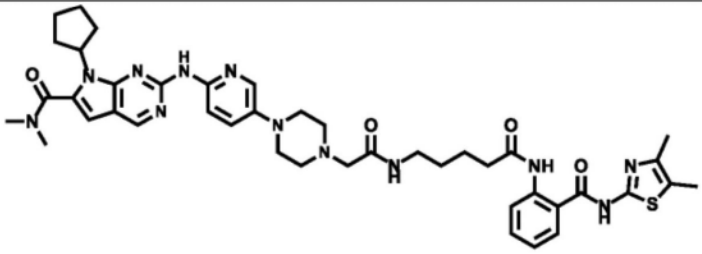
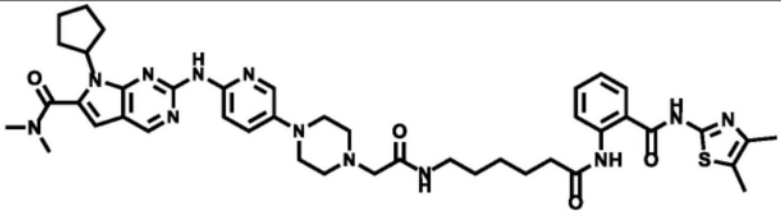
[0752]

CPD-275	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(5-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊酰氨基)苯甲酰胺
CPD-276	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(6-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)己酰氨基)苯甲酰胺
CPD-277	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(7-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚酰氨基)苯甲酰胺
CPD-278	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(8-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)辛酰氨基)苯甲酰胺
CPD-279	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(9-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)壬酰氨基)苯甲酰胺

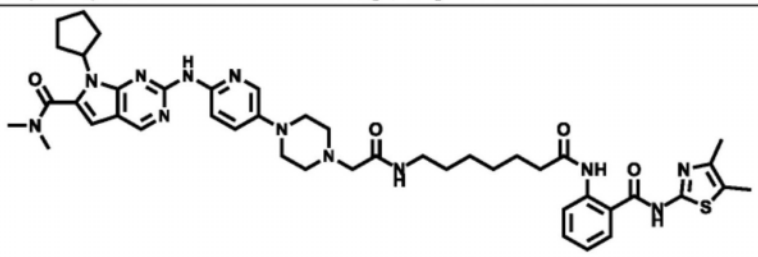
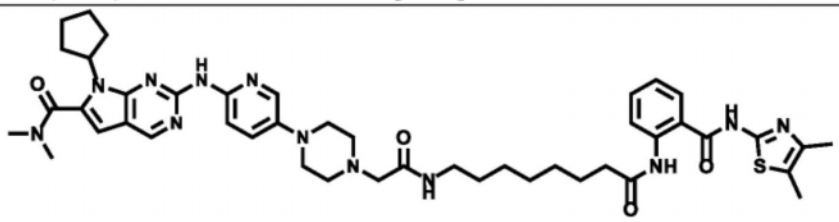
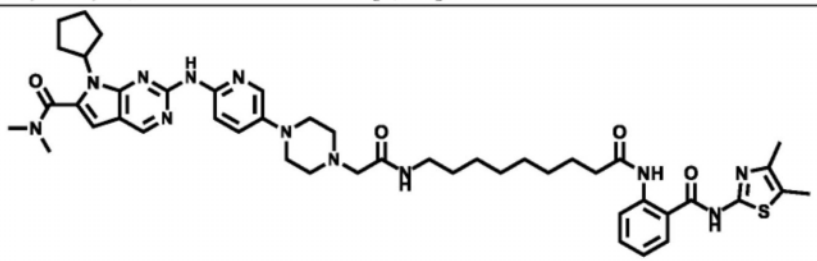
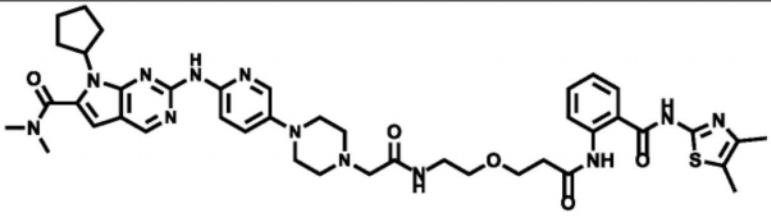
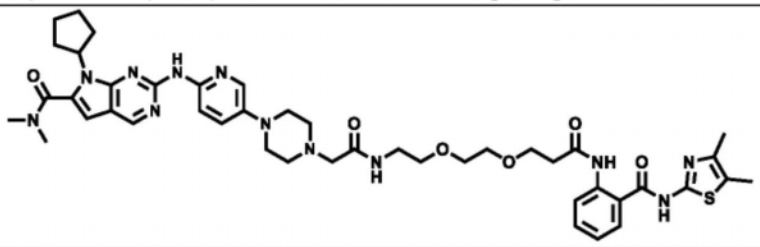
[0753]

CPD-280	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰胺
CPD-281	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(2-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰胺
CPD-282	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(1-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十五烷-15-酰氨基)苯甲酰胺
CPD-283	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(1-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十八烷-18-酰氨基)苯甲酰胺
CPD-284	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(1-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十一烷-21-酰氨基)苯甲酰胺
CPD-285	

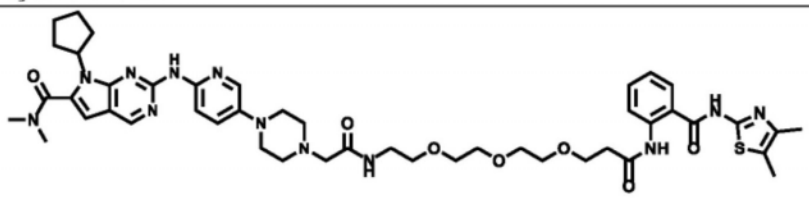
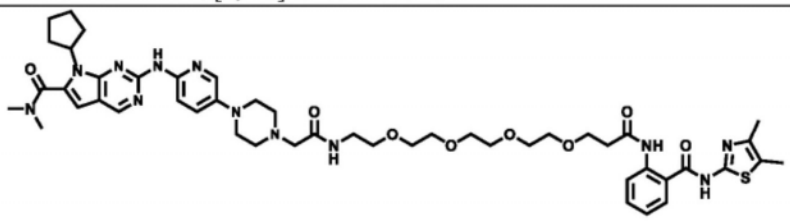
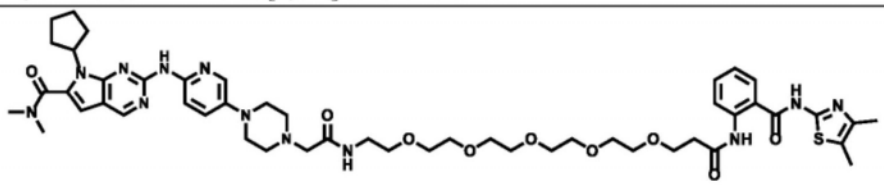
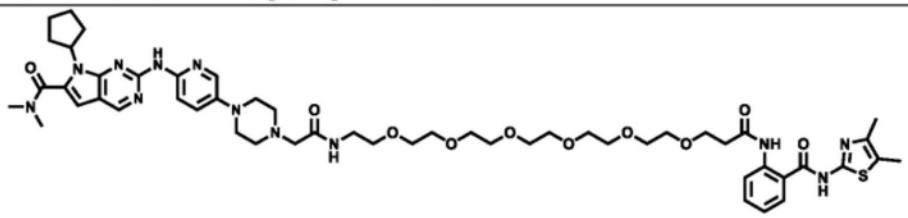
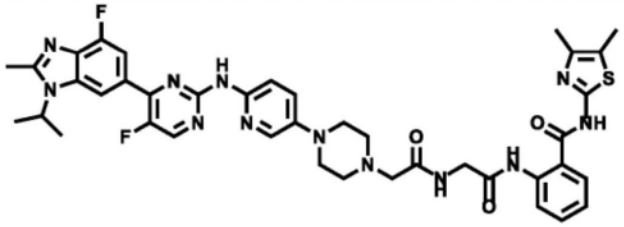
[0754]

	N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(1-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十四烷-24-酰氨基)苯甲酰胺
CPD-286	 7-环戊基-2-((5-(4-(2-((2-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-*N*,*N*-二甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酰胺
CPD-287	 7-环戊基-2-((5-(4-(2-((3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-*N*,*N*-二甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酰胺
CPD-288	 7-环戊基-2-((5-(4-(2-((4-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-4-氧代丁基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-*N*,*N*-二甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酰胺
CPD-289	 7-环戊基-2-((5-(4-(2-((5-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-氧代戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-*N*,*N*-二甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酰胺
CPD-290	

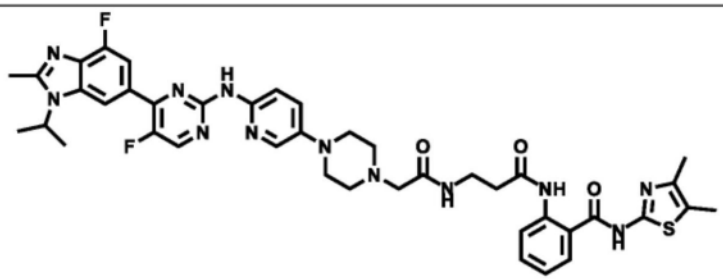
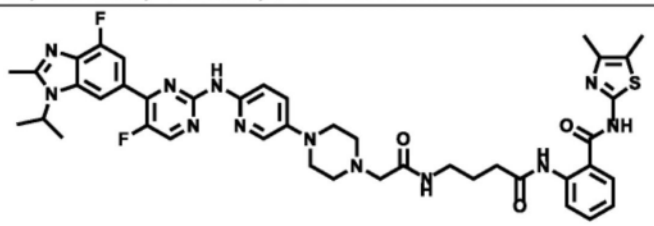
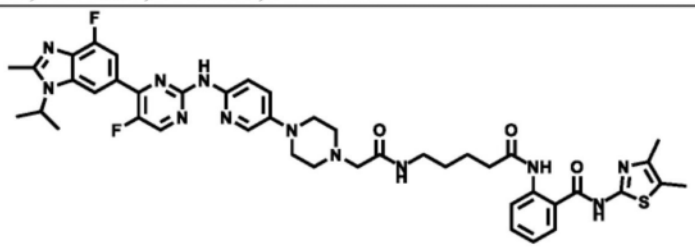
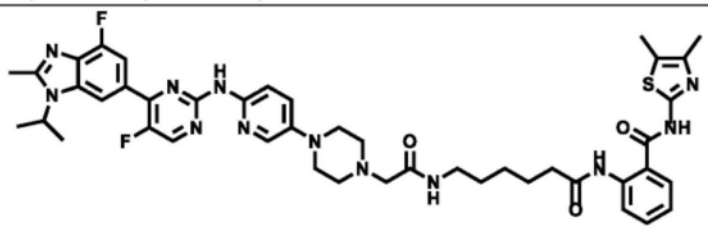
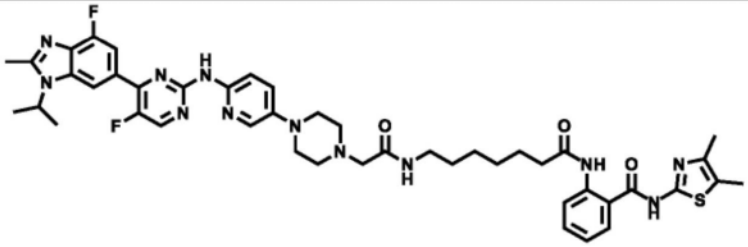
[0755]

	7-环戊基-2-((5-(4-(2-((6-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-6-氧代己基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-*N*,*N*-二甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酰胺
CPD-291	 7-环戊基-2-((5-(4-(2-((7-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-7-氧代庚基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-*N*,*N*-二甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酰胺
CPD-292	 7-环戊基-2-((5-(4-(2-((8-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-8-氧代辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-*N*,*N*-二甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酰胺
CPD-293	 7-环戊基-2-((5-(4-(2-((9-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-9-氧代壬基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-*N*,*N*-二甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酰胺
CPD-294	 7-环戊基-2-((5-(4-(2-((2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-*N*,*N*-二甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酰胺
CPD-295	

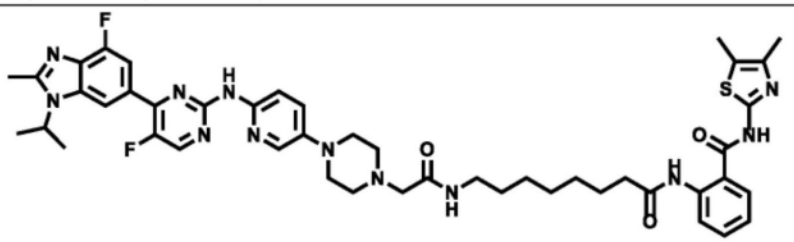
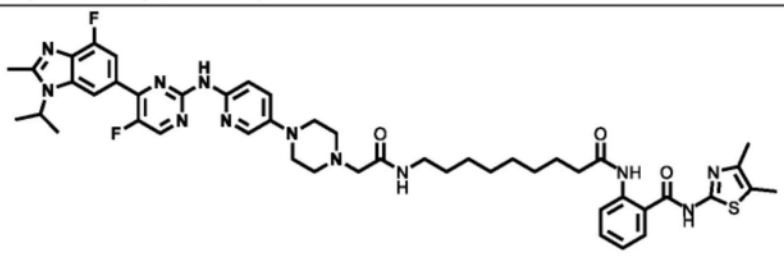
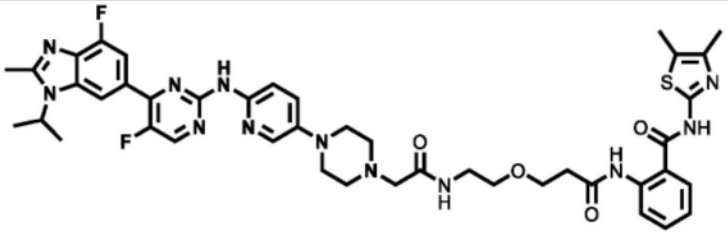
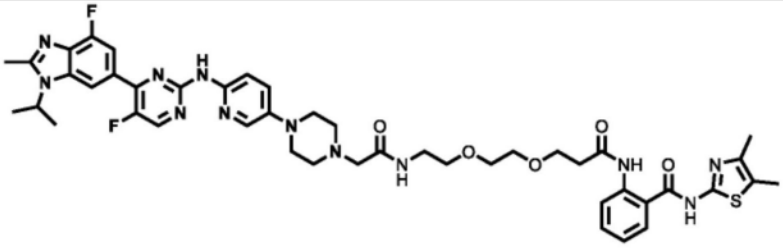
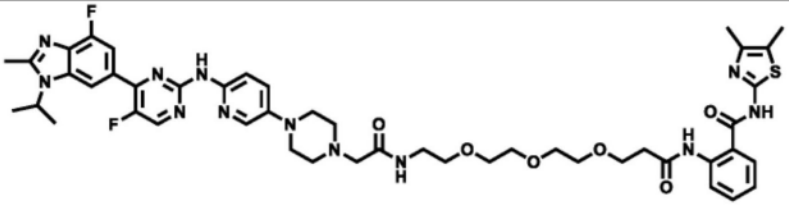
[0756]

	7-环戊基-2-((5-(4-(2-((2-(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-*N*,*N*-二甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酰胺
CPD-296	 7-环戊基-2-((5-(4-(15-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-2,15-二氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十五烷基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-*N*,*N*-二甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酰胺
CPD-297	 7-环戊基-2-((5-(4-(18-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-2,18-二氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十八烷基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-*N*,*N*-二甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酰胺
CPD-298	 7-环戊基-2-((5-(4-(21-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-2,21-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十一烷基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-*N*,*N*-二甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酰胺
CPD-299	 7-环戊基-2-((5-(4-(24-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-2,24-二氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十四烷基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-*N*,*N*-二甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-甲酰胺
CPD-300	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(2-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙酰氨基)苯甲酰胺

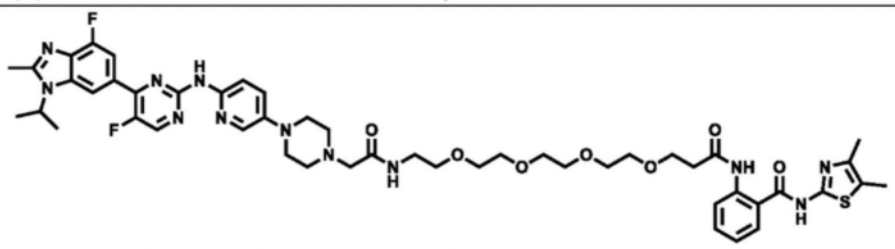
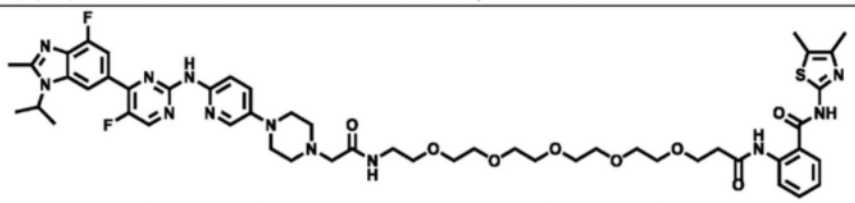
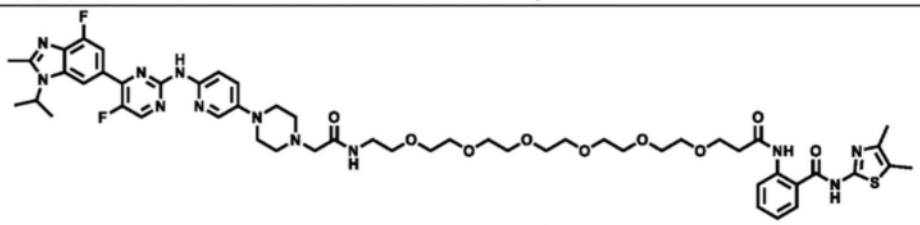
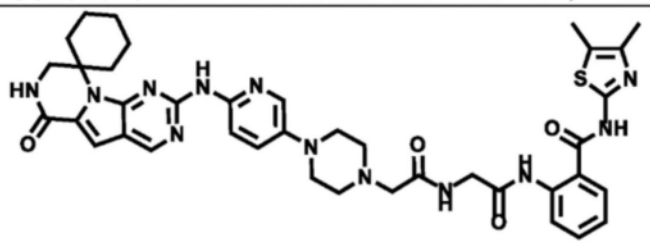
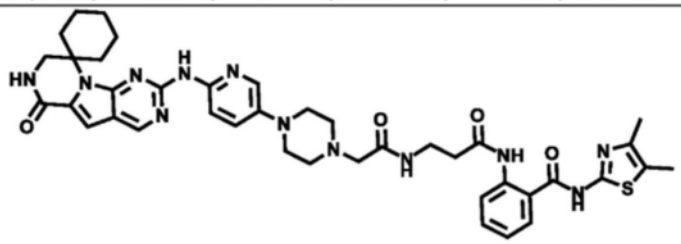
[0757]

CPD-301	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丙酰氨基)苯甲酰胺
CPD-302	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(4-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丁酰氨基)苯甲酰胺
CPD-303	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(5-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊酰氨基)苯甲酰胺
CPD-304	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(6-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)己酰氨基)苯甲酰胺
CPD-305	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(7-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-

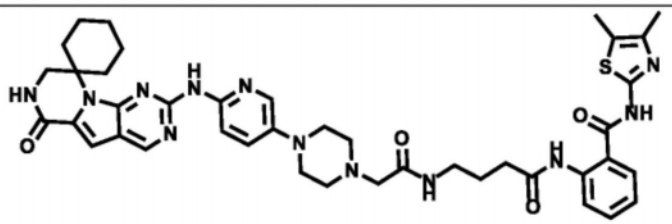
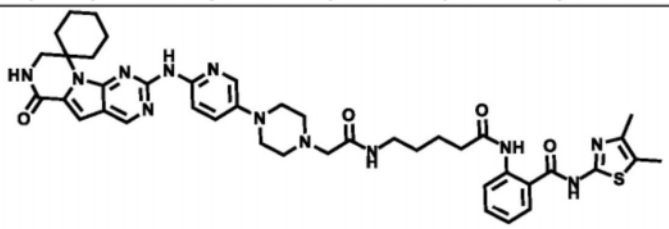
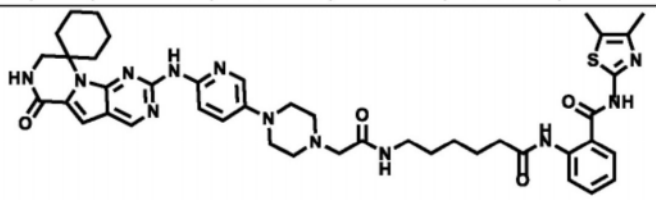
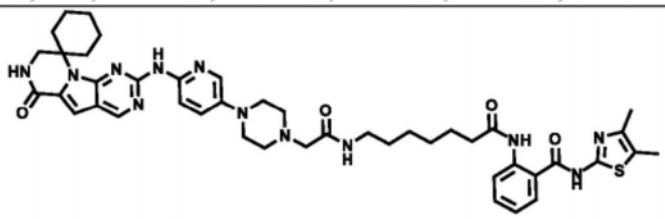
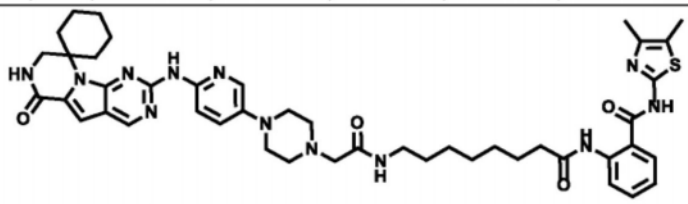
[0758]

	基)乙酰氨基)庚酰氨基)苯甲酰胺
CPD-306	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(8-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)辛酰氨基)苯甲酰胺
CPD-307	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(9-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)壬酰氨基)苯甲酰胺
CPD-308	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰胺
CPD-309	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰胺
CPD-310	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(1-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-

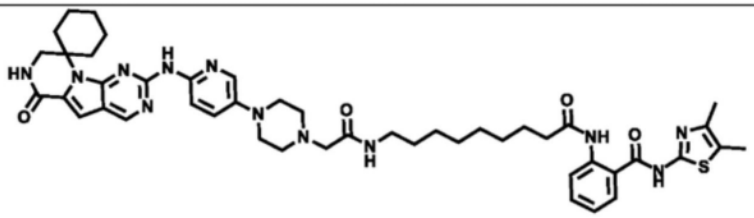
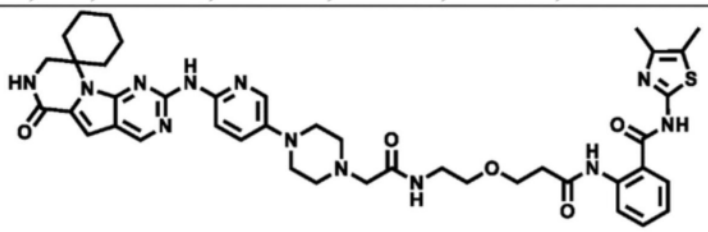
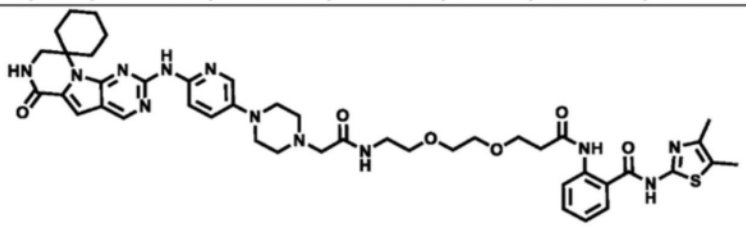
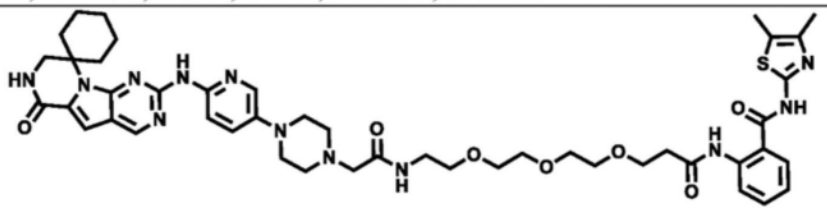
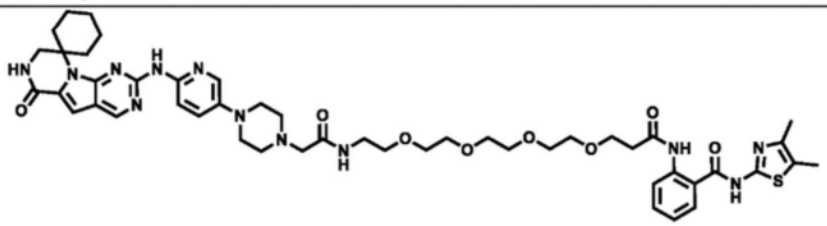
[0759]

	6,9,12-三氧杂-3-氮杂十五烷-15-酰氨基)苯甲酰胺
CPD-311	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(1-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十八烷-18-酰氨基)苯甲酰胺
CPD-312	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(1-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十一烷-21-酰氨基)苯甲酰胺
CPD-313	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(1-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十四烷-24-酰氨基)苯甲酰胺
CPD-314	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(2-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'*H*-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙酰氨基)苯甲酰胺
CPD-315	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'*H*-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丙酰氨基)苯甲酰胺

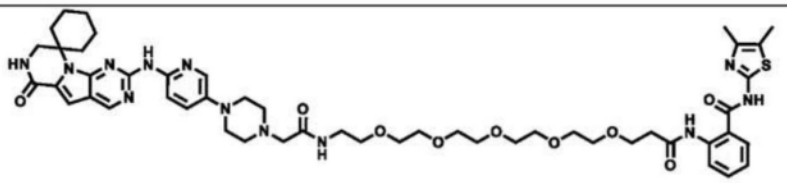
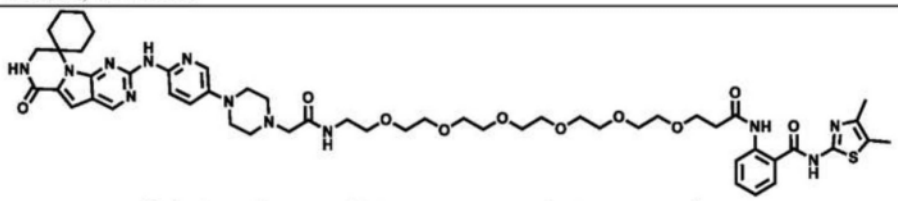
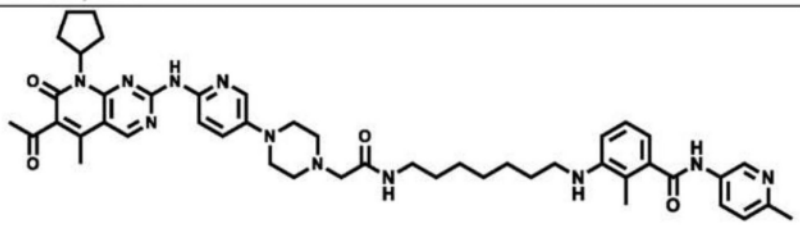
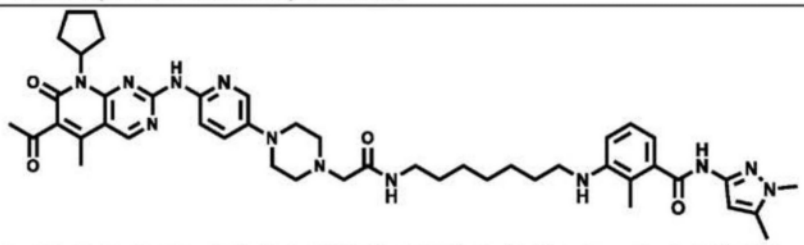
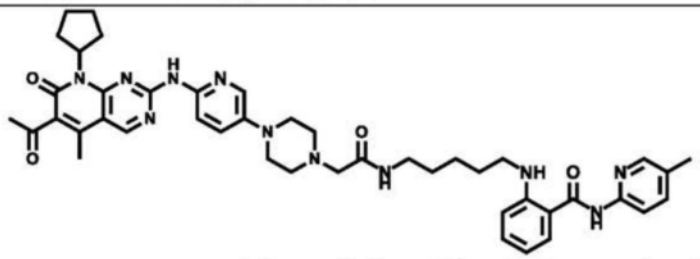
[0760]

CPD-316	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(4-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'*H*-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丁酰氨基)苯甲酰胺
CPD-317	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(5-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'*H*-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊酰氨基)苯甲酰胺
CPD-318	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(6-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'*H*-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)己酰氨基)苯甲酰胺
CPD-319	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(7-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'*H*-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚酰氨基)苯甲酰胺
CPD-320	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(8-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'*H*-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)辛酰氨基)苯甲酰胺

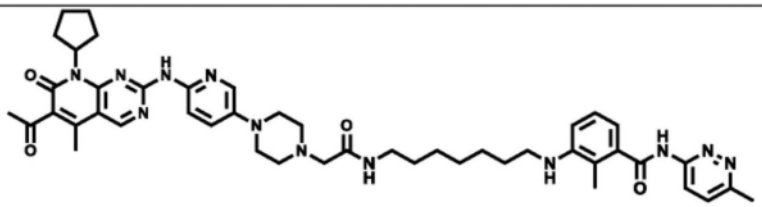
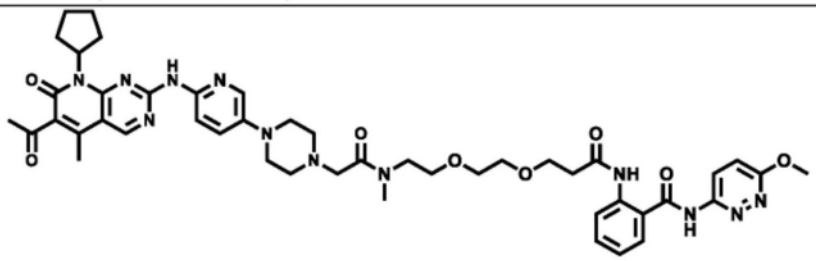
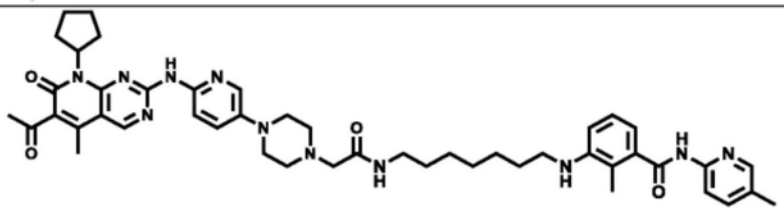
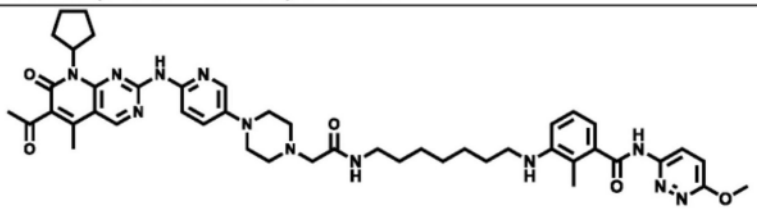
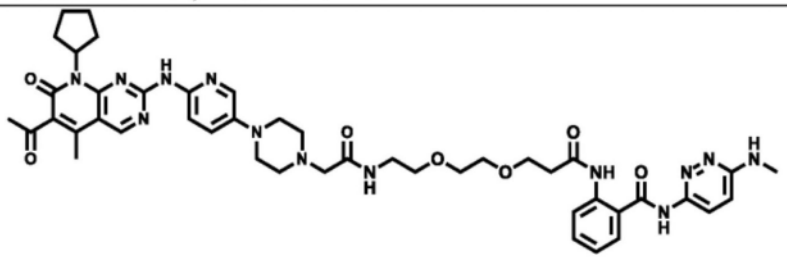
[0761]

CPD-321	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(9-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'*H*-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)壬酰氨基)苯甲酰胺
CPD-322	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'*H*-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰胺
CPD-323	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'*H*-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰胺
CPD-324	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(2-氧代-1-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'*H*-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十五烷-15-酰氨基)苯甲酰胺
CPD-325	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(2-氧代-1-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'*H*-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十八烷-18-酰氨基)苯甲酰胺

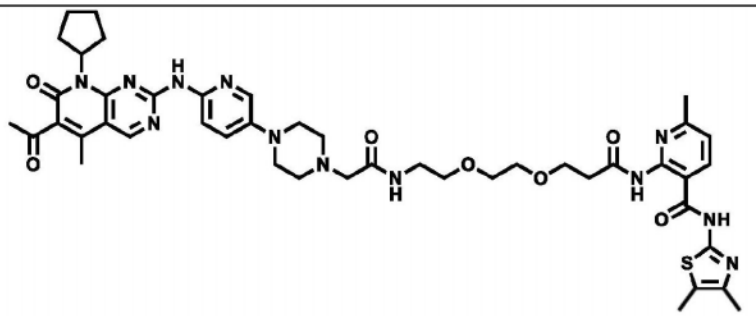
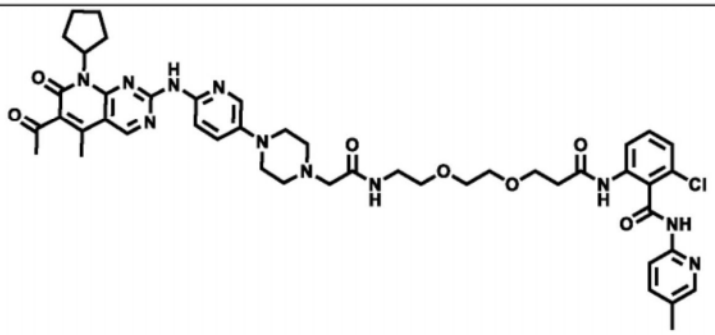
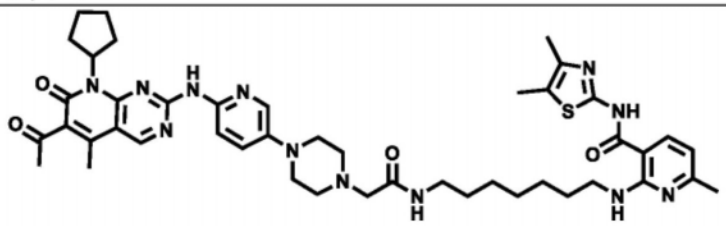
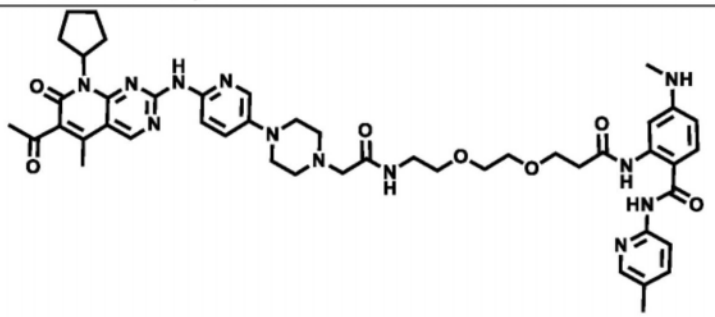
[0762]

CPD-326	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(2-氧代-1-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'*H*-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十一烷-21-酰氨基)苯甲酰胺
CPD-327	 *N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(2-氧代-1-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'*H*-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-*d*]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十四烷-24-酰氨基)苯甲酰胺
CPD-328	 3-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-2-甲基-*N*-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺
CPD-329	 3-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-*N*-(1,5-二甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-330	 2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺

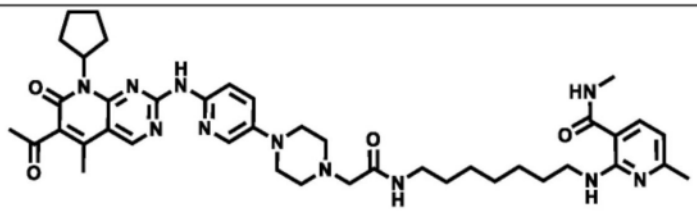
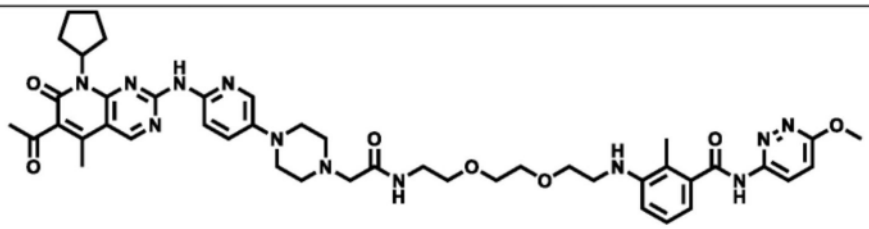
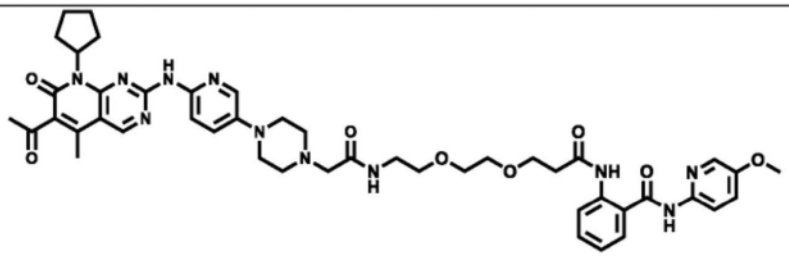
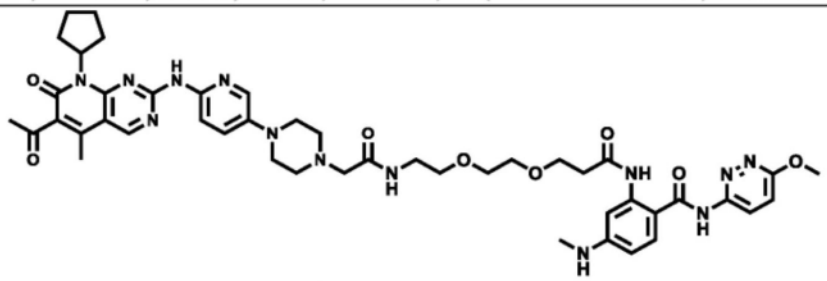
[0763]

CPD-331	 3-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-2-甲基-*N*-(6-甲基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
CPD-332	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-*N*-甲基乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
CPD-333	 3-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺
CPD-334	 3-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-335	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-(甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺

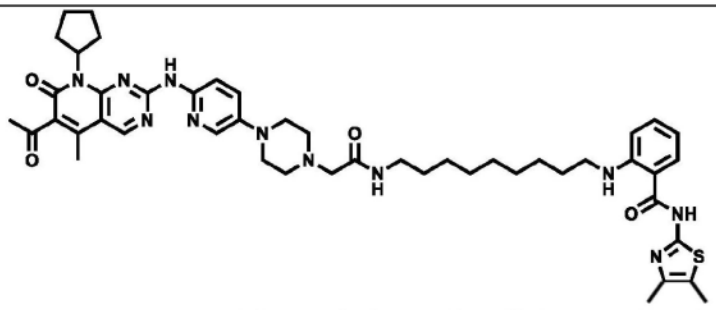
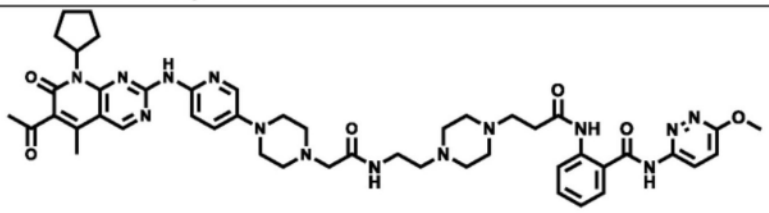
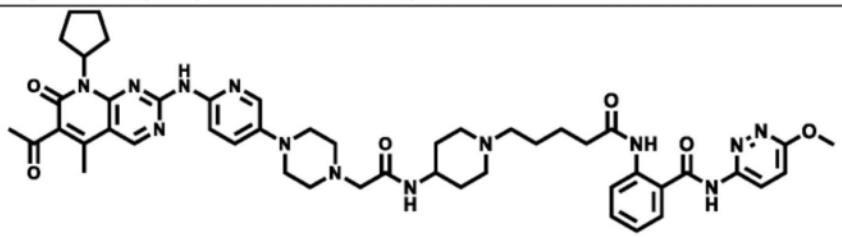
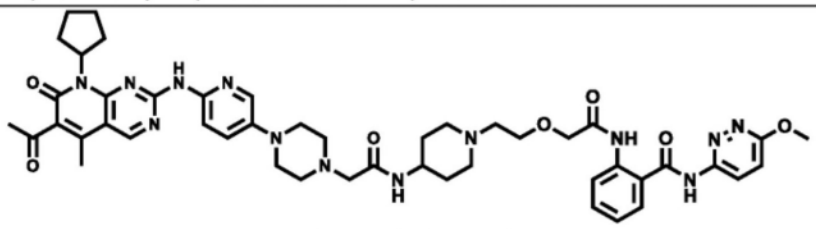
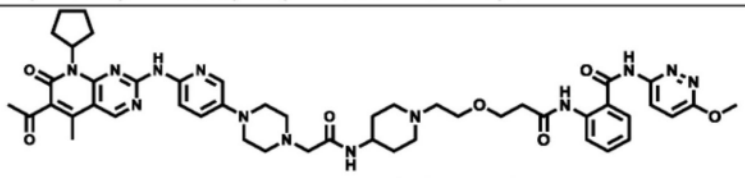
[0764]

CPD-336	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基烟酰胺
CPD-337	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-6-氯-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺
CPD-338	 2-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基烟酰胺
CPD-339	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-(甲基氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺

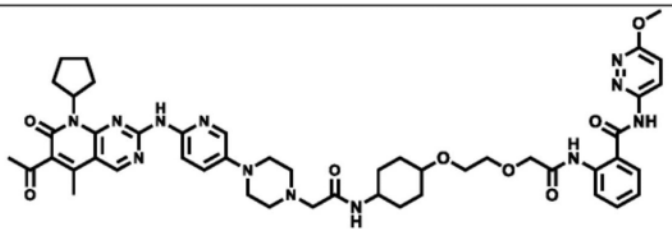
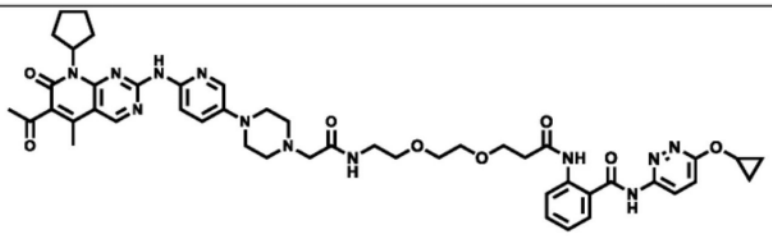
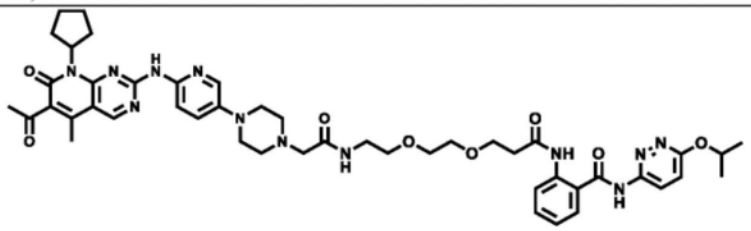
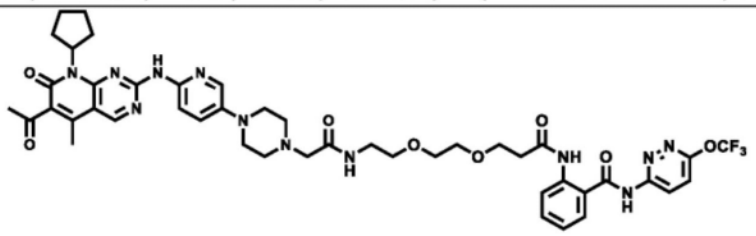
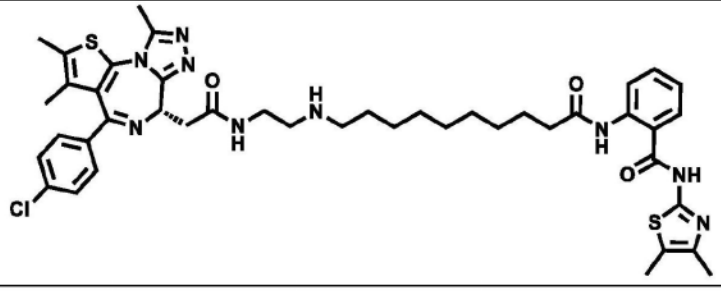
[0765]

CPD-340	 2-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-*N*,6-二甲基烟酰胺
CPD-341	 3-((2-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2-甲基苯甲酰胺
CPD-342	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯甲酰胺
CPD-343	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺

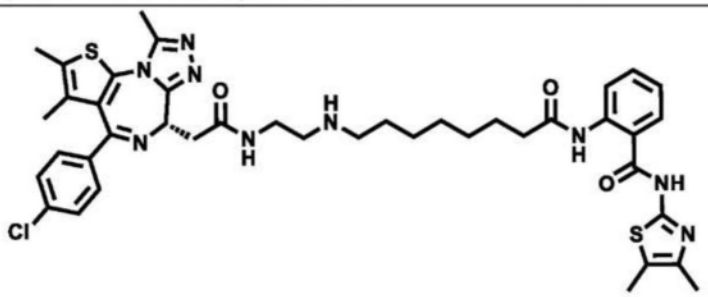
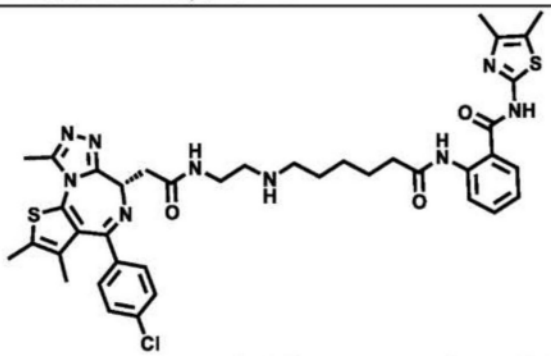
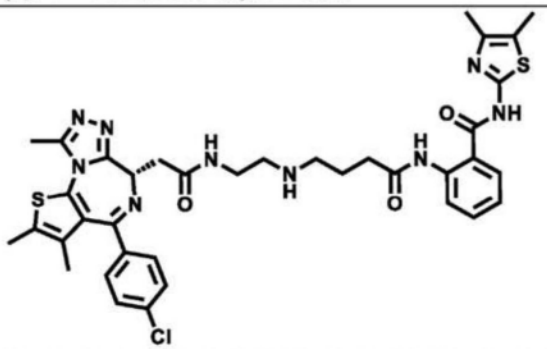
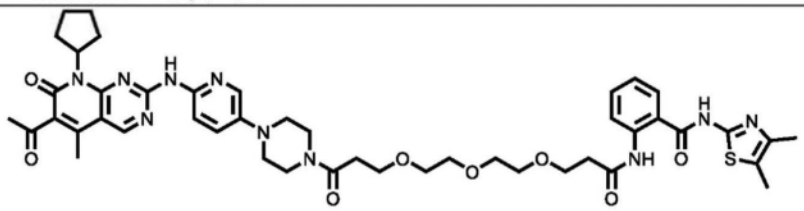
[0766]

CPD-344	 2-((9-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)壬基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-345	 2-(3-(4-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙基)哌嗪-1-基)丙酰氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
CPD-346	 2-(5-(4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)哌啶-1-基)戊酰氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
CPD-347	 2-(2-(2-(4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)哌啶-1-基)乙氧基)乙酰氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
CPD-348	 2-(3-(2-(4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)哌啶-1-基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺

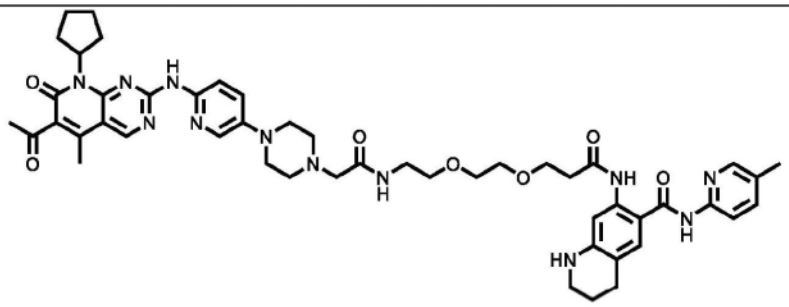
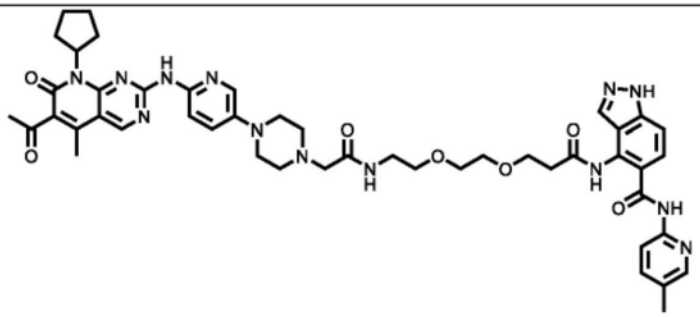
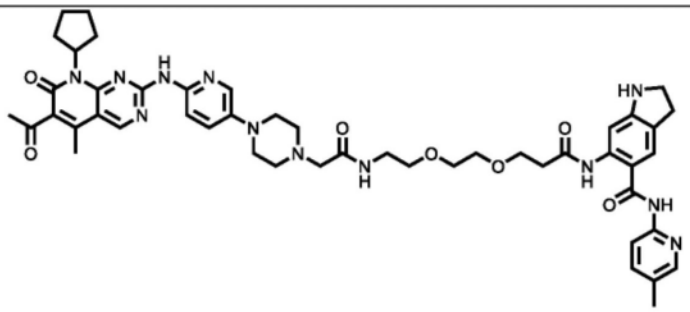
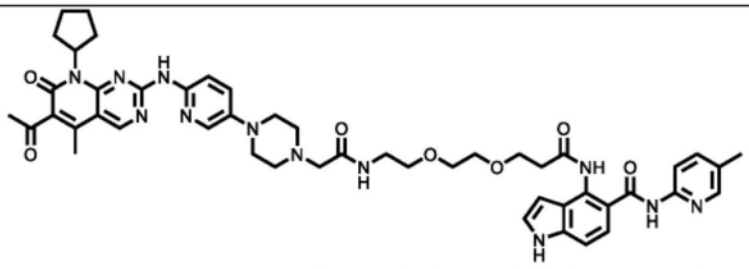
[0767]

CPD-349	 2-(2-(2-((4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)环己基)氧基)乙氧基)乙酰氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
CPD-350	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-环丙氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
CPD-351	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-异丙氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
CPD-352	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-(三氟甲氧基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺
CPD-353	

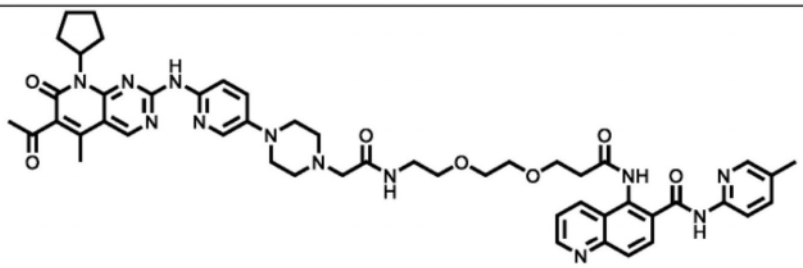
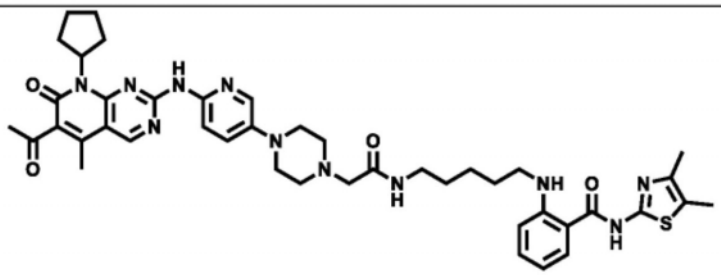
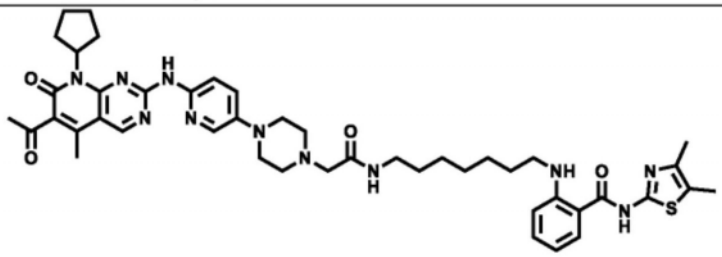
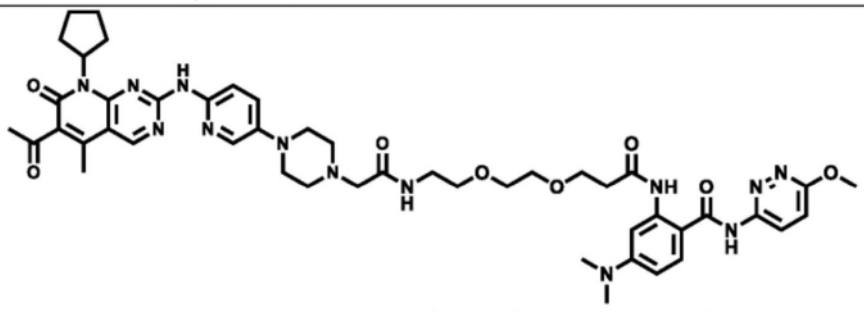
[0768]

	(*S*)-2-(10-((2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基)癸酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-354	 (*S*)-2-(8-((2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基)辛酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-355	 (*S*)-2-(6-((2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基)己酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-356	 (*S*)-2-(4-((2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基)丁酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-357	 2-(3-(2-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

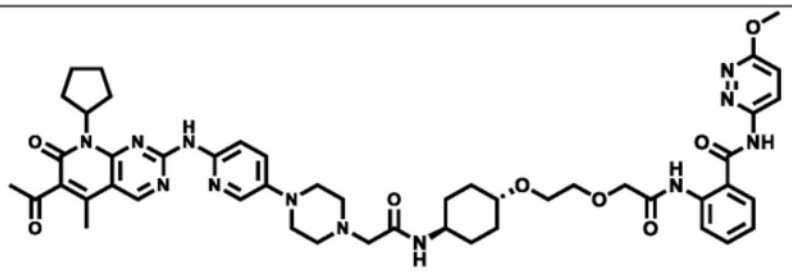
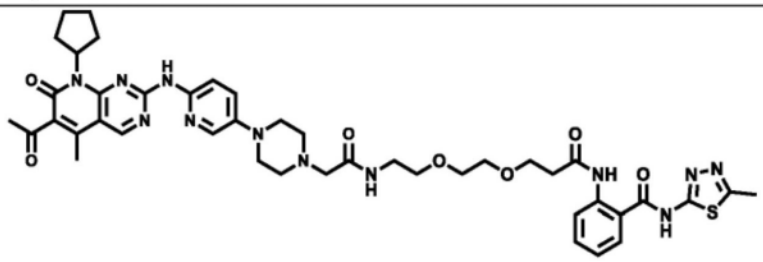
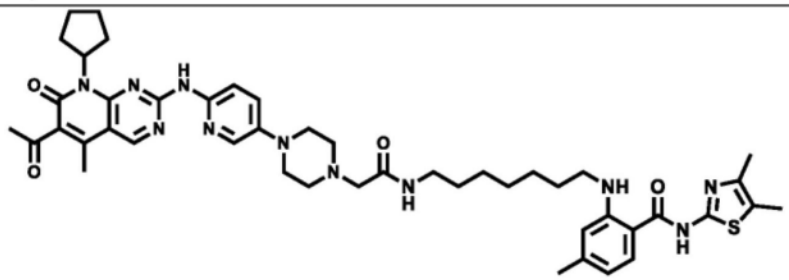
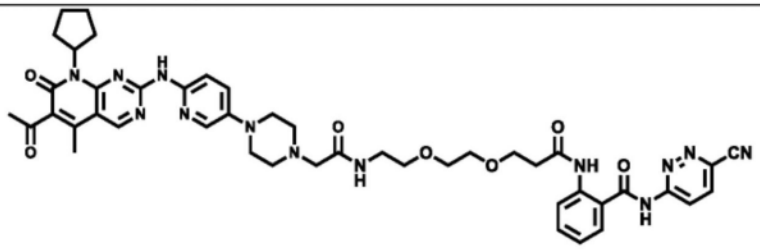
[0769]

CPD-358	 7-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酰胺
CPD-359	 4-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)-1*H*-吲唑-5-甲酰胺
CPD-360	 6-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)吲哚啉-5-甲酰胺
CPD-361	 4-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)-1*H*-吲哚-5-

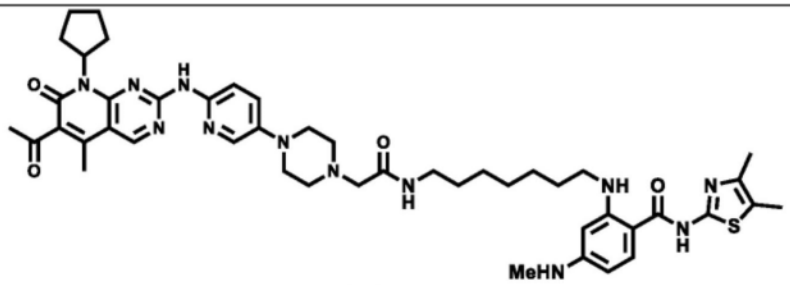
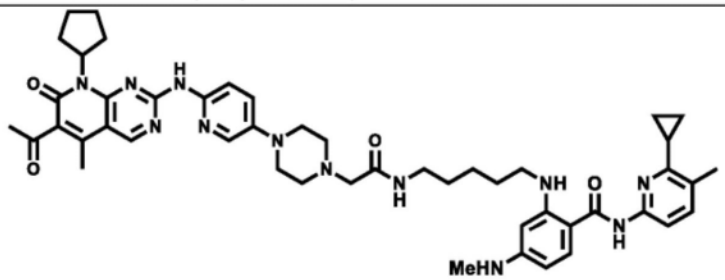
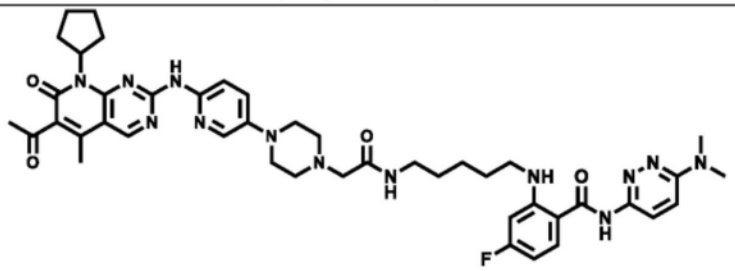
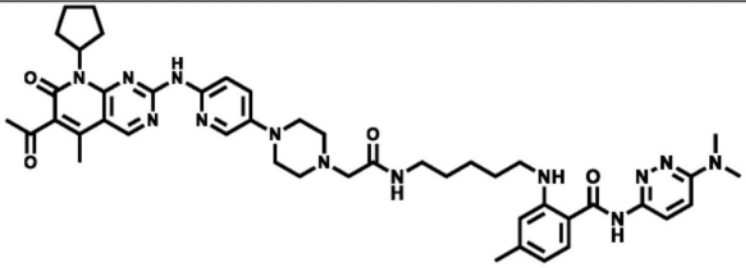
[0770]

	甲酰胺
CPD-362	 5-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基吡啶-2-基)喹啉-6-甲酰胺
CPD-363	 2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-364	 2-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-365	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-(二甲基氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺

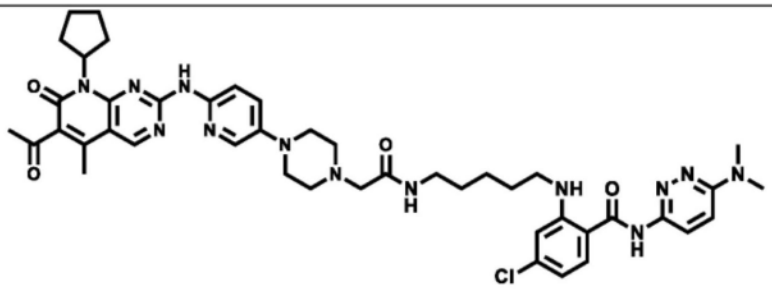
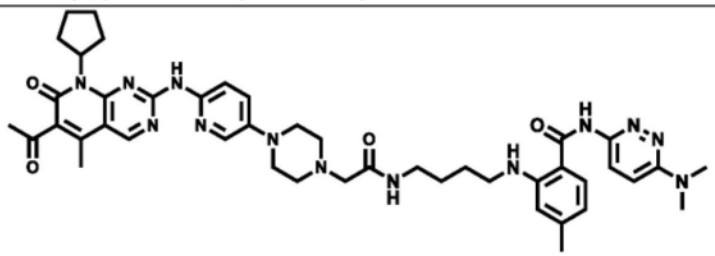
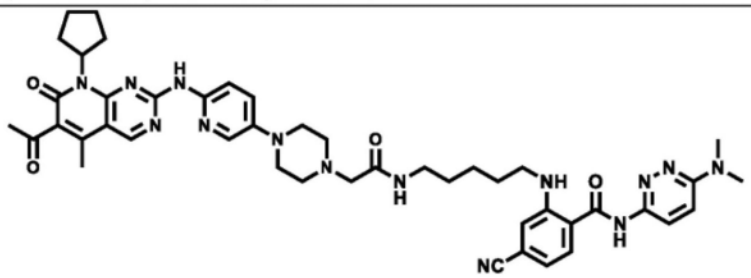
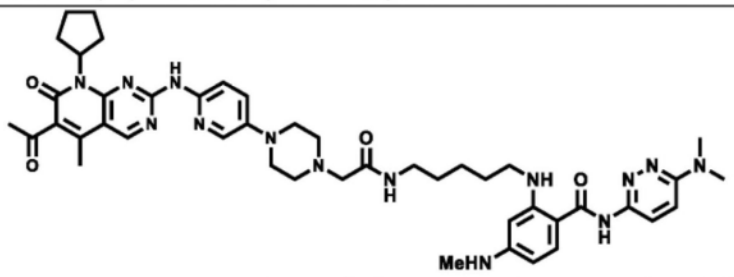
[0771]

CPD-366	 2-(2-(2-((反式-4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)环己基)氧基)乙氧基)乙酰氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺
CPD-367	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺
CPD-368	 2-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-甲基苯甲酰胺
CPD-369	 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-*N*-(6-氰基哒嗪-3-基)苯甲酰胺

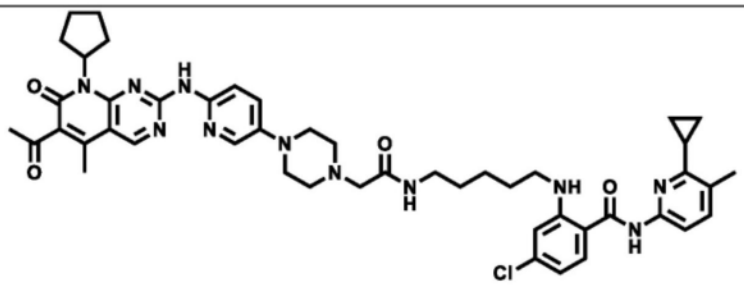
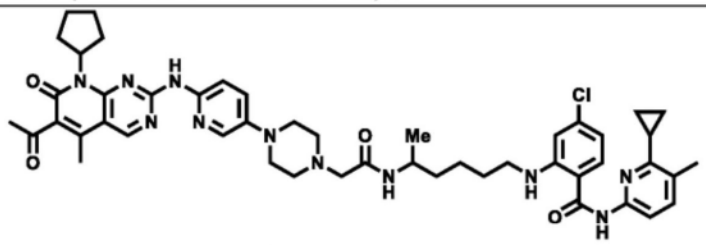
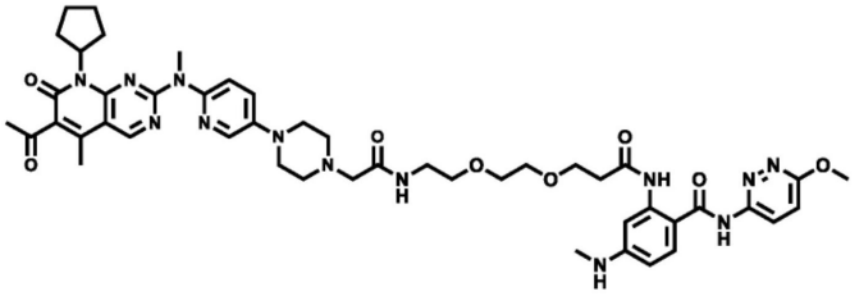
[0772]

CPD-370	 2-((7-(2-(4-(6-(((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-*N*-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺
CPD-371	 2-((5-(2-(4-(6-(((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-*N*-(6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺
CPD-372	 2-((5-(2-(4-(6-(((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-*N*-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-4-氟苯甲酰胺
CPD-373	 2-((5-(2-(4-(6-(((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-*N*-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-4-甲基苯甲酰胺

[0773]

CPD-374	 2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-4-氯-*N*-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺
CPD-375	 2-((4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丁基)氨基)-*N*-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-4-甲基苯甲酰胺
CPD-376	 2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-4-氰基-*N*-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺
CPD-377	 2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-*N*-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺

[0774]

CPD-378	 2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-4-氯-*N*-(6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺
CPD-379	 2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)己基)氨基)-4-氯-*N*-(6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺
CPD-380	 3-((2-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2-甲基苯甲酰胺

[0775] 在一些实施方案中,式(I)的异双功能化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,通过DDB1结合部分结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,经由DDB1结合部分与DDB1蛋白结合。在一些实施方案中,异双功能化合物或DDB1结合部分不抑制DDB1功能。例如,在一些实施方案中,DDB1与DDB1结合部分的结合可能不会防止或减少DDB1与滞蛋白蛋白质诸如滞蛋白4A或滞蛋白4B之间的关联。在一些实施方案中,DDB1结合部分是小分子。

[0776] 经修饰或工程化的蛋白质

[0777] 在一些实施方案中,本文公开了经修饰的蛋白质,如体内修饰的蛋白质。在一些实施方案中,体内修饰的蛋白质包含DNA损伤结合蛋白1(DDB1)蛋白。在一些实施方案中,DDB1蛋白结合至配体。在一些实施方案中,配体是DDB1配体。在一些实施方案中,DDB1蛋白直接结合至配体。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合是非共价的。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合是共价的。配体可以是本文所述的任何配体。在一些实施方案中,配体包含本文所述的化合物,或其盐或变体。在一些实施方案中,配体包含DDB1结合

部分,如本文所述的DDB1结合部分。在一些实施方案中,DDB1配体是异双功能化合物,该异双功能化合物包含通过接头共价连接至本文所述的靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。在一些实施方案中,DDB1蛋白通过结合至向对象施用的配体而被体内修饰。

[0778] 经修饰的蛋白质可以包括工程化蛋白。在一些实施方案中,本文公开了工程化DDB1蛋白,如体内工程化DDB1蛋白。工程化DDB1蛋白可结合至配体。工程化DDB1蛋白可体内结合至配体。例如,可将配体施用于对象,并在体内结合至DDB1蛋白或工程化DDB1蛋白。

[0779] 在一些实施方案中,本文公开了体内修饰的蛋白质。在一些实施方案中,体内修饰的蛋白质包含直接结合到配体的DDB1蛋白,该配体包含DDB1结合部分。在一些实施方案中,体内修饰的蛋白质包含直接结合到配体的DDB1蛋白,该配体包含DDB1结合部分。在一些实施方案中,体内修饰的蛋白质包含直接结合至异双功能化合物的DDB1蛋白,该异双功能化合物包含通过接头共价连接到靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。

[0780] 在一些实施方案中,本文公开了体内修饰的蛋白质。在一些实施方案中,配体包含DDB1结合部分。在一些实施方案中,配体包含接头。在一些实施方案中,配体包含靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,DDB1结合部分共价连接至接头。在一些实施方案中,接头进一步连接至靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,DDB1结合部分通过接头共价连接至靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,DDB1结合部分共价连接至靶蛋白结合部分,而无需接头。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分结合至靶蛋白,如本文所述的靶蛋白。在一些实施方案中,配体包含本文所述的化合物。例如,配体可包含本文公开的DDB1结合部分,或配体可包含本文公开的接头,或配体可包含本文公开的靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,接头是键。在一些实施方案中,接头不仅仅是键。在一些实施方案中,配体是小分子。在一些实施方案中,该配体是异双功能化合物,该异双功能化合物包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。

[0781] 在一些实施方案中,本文公开了体内修饰的蛋白质。在一些实施方案中,DDB1结合部分结合至DDB1蛋白上的结合区域。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含β螺旋桨结构域。在一些实施方案中,β螺旋桨结构域包含β螺旋桨C(BPC)结构域。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含BPC结构域。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含BPC结构域的顶面。在一些实施方案中,本文公开了体内修饰的蛋白质。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含以下DDB1残基中的一个或多个:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。在一些实施方案中,以下DDB1残基中的一个或多个参与DDB1蛋白与配体之间的非共价结合:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。体内工程化DDB1蛋白可包括在上述残基中的任一个处结合至配体的DDB1蛋白。

[0782] 在一些实施方案中,本文公开了体内修饰的蛋白质。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的ARG327。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含

DDB1蛋白的LEU328。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的PRO358。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的ILE359。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的VAL360。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的ASP361。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的GLY380。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的ALA381。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的PHE382。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的SER720。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的ARG722。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的LYS723。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的SER738。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的ILE740。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的GLU787。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的TYR812。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的LEU814。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的SER815。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的ALA834。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的VAL836。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的ALA841。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的ALA869。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的TYR871。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的SER872。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的MET910。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的LEU912。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的TYR913。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的LEU926。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的TRP953。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的SER955。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的ALA956。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的ASN970。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的ALA971。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的PHE972。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的PHE1003。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的ASN1005。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的VAL1006。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的VAL1033。

[0783] 在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含盐桥、库仑相互作用、氢键、立体电子相互作用和分散接触中的一种或多种。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含盐桥。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含库仑相互作用。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含一个或多个氢键。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含立体电子相互作用。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含分散接触。

[0784] 在一些实施方案中,DDB1蛋白包含含有中央空腔的BPC结构域。在一些实施方案中,配体在BPC结构域的中央空腔中结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中,DDB1蛋白包含WD40基序。一些实施方案中,WD40基序包含中心。在一些实施方案中,配体锚定在WD40基序的中心。在一些实施方案中,配体通过盐桥锚定在WD40基序的中心。在一些实施方案中,配体包括硝基基团。在一些实施方案中,盐桥位于DDB1蛋白的氨基酸的伯胺与配体的硝基基

团之间。在一些实施方案中,盐桥位于DDB1蛋白的赖氨酸(例如LYS723)的伯胺与配体的硝基基团之间。

[0785] 在一些实施方案中,配体通过库仑相互作用锚定在WD40基序的中心。在一些实施方案中,配体包括缺电子氮。在一些实施方案中,硝基基团包括缺电子氮。在一些实施方案中,库仑相互作用发生在缺电子氮与附近水的孤对电子之间。在一些实施方案中,附近的水在DDB1蛋白的一个或多个氨基酸的骨架羰基氧原子之间有序。在一些实施方案中,附近的水在DDB1蛋白质的精氨酸(例如,ARG722)的骨架羰基氧原子之间有序。在一些实施方案中,附近的水在DDB1蛋白的缬氨酸(例如,VAL360)的骨架羰基氧原子之间有序。在一些实施方案中,附近的水在赖氨酸如LYS723的伯胺之间有序。在一些实施方案中,附近的水在精氨酸的骨架羰基氧原子、及缬氨酸的骨架羰基氧原子和/或赖氨酸的伯胺之间有序。在一些实施方案中,附近的水在ARG722和VAL360的骨架羰基氧原子以及LYS723的伯胺之间有序。在一些实施方案中,配体通过库仑相互作用和盐桥锚定在WD40基序的中心。

[0786] 在一些实施方案中,配体包括噻唑。在一些实施方案中,配体包括酰胺。在一些实施方案中,配体包括乙酸酯。在一些实施方案中,配体包括一个或多个π面。在一些实施方案中,配体包括噻唑的π面。在一些实施方案中,配体包括酰胺的π面。在一些实施方案中,噻唑和酰胺的π-面位于氨基酸侧链上。在一些实施方案中,噻唑和酰胺的π-面位于缬氨酸(例如,VAL360)侧链上。在一些实施方案中,酰胺与DDB1蛋白质的氨基酸侧链形成分子间氢键。在一些实施方案中,酰胺与DDB1蛋白质的天冬氨酸(例如,ASN1005)的侧链形成氢键。在一些实施方案中,酰胺与乙酸酯形成分子内氢键。在一些实施方案中,酰胺与天冬酰胺的侧链形成分子间氢键,且与乙酸酯形成分子内氢键。在一些实施方案中,配体包括含硫的噻吩。在一些实施方案中,噻吩的硫通过与DDB1蛋白的氨基酸侧链的立体电子相互作用而几何稳定。在一些实施方案中,噻吩的硫通过与天冬氨酸(例如,ASN1005)的侧链的立体电子相互作用而几何稳定。在一些实施方案中,乙酸酯包含甲基基团,其与有序水形成分散接触。在一些实施方案中,乙酸酯包含甲基基团,其与DDB1蛋白的氨基酸侧链形成分散接触。在一些实施方案中,乙酸酯包含甲基基团,其与DDB1蛋白的精氨酸(例如,ARG722)侧链形成分散接触。在一些实施方案中,乙酸酯包含甲基基团,其与DDB1蛋白的精氨酸侧链和有序水形成分散接触。在一些实施方案中,配体包括苯环。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的氨基酸侧链形成分散接触。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的丙氨酸(例如,ALA381)侧链形成分散接触。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的亮氨酸(例如,LEU328)侧链形成分散接触。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的脯氨酸(例如,PRO358)侧链形成分散接触。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的缬氨酸(例如,VAL1033)侧链形成分散接触。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的丙氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸侧链形成分散接触。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的ALA381、LEU328、PRO358和VAL1033侧链形成分散接触。

[0787] 在一些实施方案中,本文公开了体内修饰的蛋白质。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含平衡解离常数(Kd)低于100μM、Kd低于90μM、Kd低于80μM、Kd低于70μM、Kd低于60μM、低于50μM、Kd低于45μM、Kd低于40μM、Kd低于35μM、Kd低于30μM、Kd低于25μM、Kd低于20μM、Kd低于15μM、Kd低于14μM、Kd低于13μM、Kd低于12μM、Kd低于11μM、Kd低于10μM、Kd低于9μM、Kd低于8μM、Kd低于7μM、Kd低于6μM、Kd低于5μM、Kd低于4μM、Kd低于3μM、Kd低于2μM或Kd低于1μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd<

20μM、Kd为20-100μM或Kd>100μM的结合亲和力。体内工程化DDB1蛋白可包括以上述结合亲和力中的任一个结合至配体的DDB1蛋白。

[0788] 在一些实施方案中,本文公开了体内修饰的蛋白质。在一些实施方案中,DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是非共价的。该结合可以包括非共价键。该结合可以包括多于一个非共价键。非共价键的一些非限制性实例包括盐桥、库仑相互作用、氢键、立体电子相互作用或分散接触。该结合可以包括非共价键的组合。在一些实施方案中,DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是共价的。

[0789] 配体-蛋白质复合物

[0790] 在一些实施方案中,本文公开了配体-蛋白质复合物。在一些实施方案中,配体-蛋白质复合物包含配体-DNA损伤结合蛋白1(DDB1)复合物。在一些实施方案中,配体-DDB1复合物通过将DDB1蛋白结合至配体而形成。在一些实施方案中,配体是DDB1配体。在一些实施方案中,结合是在DDB1蛋白与配体之间直接进行。在一些实施方案中,DDB1蛋白直接结合至配体。在一些实施方案中,结合是非共价的。在一些实施方案中,结合是共价的。在一些实施方案中,DDB1直接结合至配体。在一些实施方案中,配体包含本文所述的化合物,或其盐或变体。配体可以是本文所述的任何配体。在一些实施方案中,配体包含DDB1结合部分,如本文所述的DDB1结合部分。在一些实施方案中,DDB1配体是异双功能化合物,该异双功能化合物包含通过接头共价连接至本文所述的靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。

[0791] 在一些实施方案中,本文公开了配体-蛋白质复合物。在一些实施方案中,配体-DDB1复合物通过将DDB1蛋白直接非共价结合至配体而形成,该配体包含DDB1结合部分。在一些实施方案中,配体-DDB1复合物通过将DDB1蛋白直接共价结合至配体而形成,该配体包含DDB1结合部分。在一些实施方案中,配体-DDB1复合物通过将DDB1蛋白直接非共价结合至异双功能化合物而形成,该异双功能化合物包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。在一些实施方案中,配体-DDB1复合物通过将DDB1蛋白直接共价结合至异双功能化合物而形成,该异双功能化合物包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。

[0792] 在一些实施方案中,本文公开了配体-蛋白质复合物。在一些实施方案中,配体包含DDB1结合部分。在一些实施方案中,配体包含接头。在一些实施方案中,配体包含靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,DDB1结合部分共价连接至接头。在一些实施方案中,接头进一步连接至靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,DDB1结合部分通过接头共价连接至靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,DDB1结合部分共价连接至靶蛋白结合部分,而无需接头。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分结合至靶蛋白,如本文所述的靶蛋白。在一些实施方案中,配体包含本文所述的化合物。例如,配体可包含本文公开的DDB1结合部分,或配体可包含本文公开的接头,或配体可包含本文公开的靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,配体是小分子。在一些实施方案中,该配体是异双功能化合物,该异双功能化合物包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。

[0793] 在一些实施方案中,本文公开了配体-蛋白质复合物。在一些实施方案中,DDB1结合部分结合至DDB1蛋白上的结合区域。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含β螺旋桨结构域。在一些实施方案中,β螺旋桨结构域包含β螺旋桨C(BPC)结构域。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含BPC结构域。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域

包含BPC结构域的顶面。

[0794] 在一些实施方案中,本文公开了配体-蛋白质复合物。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含以下DDB1残基中的一个或多个:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。在一些实施方案中,以下DDB1残基中的一个或多个参与DDB1蛋白与配体之间的非共价结合:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含本文中,如在标题为“经修饰的蛋白质”的部分中所述的氨基酸残基。

[0795] 在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含盐桥、库仑相互作用、氢键、立体电子相互作用和分散接触中的一种或多种。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含盐桥。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含库仑相互作用。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含一个或多个氢键。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含立体电子相互作用。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含分散接触。

[0796] 在一些实施方案中,DDB1蛋白包含含有中央空腔的BPC结构域。在一些实施方案中,配体在BPC结构域的中央空腔中结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中,DDB1蛋白包含WD40基序。一些实施方案中,WD40基序包含中心。在一些实施方案中,配体锚定在WD40基序的中心。在一些实施方案中,配体通过盐桥锚定在WD40基序的中心。在一些实施方案中,配体包括硝基基团。在一些实施方案中,盐桥位于DDB1蛋白的氨基酸的伯胺与配体的硝基基团之间。在一些实施方案中,盐桥位于DDB1蛋白的赖氨酸(例如LYS723)的伯胺与配体的硝基基团之间。

[0797] 在一些实施方案中,配体通过库仑相互作用锚定在WD40基序的中心。在一些实施方案中,配体包括缺电子氮。在一些实施方案中,硝基基团包括缺电子氮。在一些实施方案中,库仑相互作用发生在缺电子氮与附近水的孤对电子之间。在一些实施方案中,附近的水在DDB1蛋白的一个或多个氨基酸的骨架羰基氧原子之间有序。在一些实施方案中,附近的水在DDB1蛋白质的精氨酸(例如,ARG722)的骨架羰基氧原子之间有序。在一些实施方案中,附近的水在DDB1蛋白的缬氨酸(例如,VAL360)的骨架羰基氧原子之间有序。在一些实施方案中,附近的水在赖氨酸如LYS723的伯胺之间有序。在一些实施方案中,附近的水在精氨酸的骨架羰基氧原子、及缬氨酸的骨架羰基氧原子和/或赖氨酸的伯胺之间有序。在一些实施方案中,附近的水在ARG722和VAL360的骨架羰基氧原子以及LYS723的伯胺之间有序。在一些实施方案中,配体通过库仑相互作用和盐桥锚定在WD40基序的中心。

[0798] 在一些实施方案中,配体包括噻唑。在一些实施方案中,配体包括酰胺。在一些实施方案中,配体包括乙酸酯。在一些实施方案中,配体包括一个或多个π面。在一些实施方案中,配体包括噻唑的π面。在一些实施方案中,配体包括酰胺的π面。在一些实施方案中,噻唑

和酰胺的π-面位于氨基酸侧链上。在一些实施方案中,噻唑和酰胺的π-面位于缬氨酸(例如,VAL360)侧链上。在一些实施方案中,酰胺与DDB1蛋白质的氨基酸侧链形成分子间氢键。在一些实施方案中,酰胺与DDB1蛋白质的天冬氨酸(例如,ASN1005)的侧链形成氢键。在一些实施方案中,酰胺与乙酸酯形成分子内氢键。在一些实施方案中,酰胺与天冬酰胺的侧链形成分子间氢键,且与乙酸酯形成分子内氢键。在一些实施方案中,配体包括含硫的噻吩。在一些实施方案中,噻吩的硫通过与DDB1蛋白的氨基酸侧链的立体电子相互作用而几何稳定。在一些实施方案中,噻吩的硫通过与天冬氨酸(例如,ASN1005)的侧链的立体电子相互作用而几何稳定。在一些实施方案中,乙酸酯包含甲基基团,其与有序水形成分散接触。在一些实施方案中,乙酸酯包含甲基基团,其与DDB1蛋白的氨基酸侧链形成分散接触。在一些实施方案中,乙酸酯包含甲基基团,其与DDB1蛋白的精氨酸(例如,ARG722)侧链形成分散接触。在一些实施方案中,乙酸酯包含甲基基团,其与DDB1蛋白的精氨酸侧链和有序水形成分散接触。在一些实施方案中,配体包括苯环。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的氨基酸侧链形成分散接触。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的丙氨酸(例如,ALA381)侧链形成分散接触。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的亮氨酸(例如,LEU328)侧链形成分散接触。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的脯氨酸(例如,PRO358)侧链形成分散接触。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的缬氨酸(例如,VAL1033)侧链形成分散接触。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的丙氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸侧链形成分散接触。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的ALA381、LEU328、PRO358和VAL1033侧链形成分散接触。

[0799] 在一些实施方案中,本文公开了配体-蛋白质复合物。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含平衡解离常数(Kd)低于100μM、Kd低于90μM、Kd低于80μM、Kd低于70μM、Kd低于60μM、低于50μM、Kd低于45μM、Kd低于40μM、Kd低于35μM、Kd低于30μM、Kd低于25μM、Kd低于20μM、Kd低于15μM、Kd低于14μM、Kd低于13μM、Kd低于12μM、Kd低于11μM、Kd低于10μM、Kd低于9μM、Kd低于8μM、Kd低于7μM、Kd低于6μM、Kd低于5μM、Kd低于4μM、Kd低于3μM、Kd低于2μM或Kd低于1μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd<20μM、Kd为20-100μM或Kd>100μM的结合亲和力。

[0800] 在一些实施方案中,本文公开了配体-蛋白质复合物。在一些实施方案中,DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是非共价的。在一些实施方案中,DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是共价的。

[0801] 在一些实施方案中,本文公开了配体-蛋白质复合物。在一些实施方案中,复合物在体内形成。在一些实施方案中,复合物在体外形成。

[0802] IV.治疗方法和药物组合物

[0803] 在一些实施方案中,本文公开了异双功能化合物(例如式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)在诸如治疗方法的方法中的用途。一些实施方案包括异双功能化合物在降解、抑制或调节蛋白或靶蛋白(例如细胞周期蛋白或细胞周期蛋白依赖性激酶)的方法中的用途。一些实施方案包括异双功能化合物在治疗由靶蛋白(例如细胞周期蛋白或细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK))调节的疾病或病症,特别是癌症的方法中的用途。

[0804] 在某些实施方案中,本文所述的化合物用于治疗对象。在某些实施方案中,本文所述的化合物用于降解靶蛋白。一些实施方案包括向对象施用本文所述的化合物。一些实施方案包括向对象施用包含本文所述的异双功能化合物的药物组合物。一些实施方案包括提

供本文所述的异双功能化合物或药物组合物以施用于对象。

[0805] 在一个方面,本文提供了用于在有需要的对象中治疗异常细胞生长(例如癌症)的方法,该方法包括向对象施用治疗有效量的如本文所述的异双功能化合物或其药学上可接受的盐。该异双功能化合物可作为单一药剂或与其他治疗剂(特别是适于疾病或病症的标准护理剂)组合施用。

[0806] 在另一方面,本文提供了如本文所述的异双功能化合物或其药学上可接受的盐,以用于治疗异常细胞生长(例如癌症)。在另一方面,本文提供了如本文所述的异双功能化合物或其药学上可接受的盐在用于治疗异常细胞生长(例如癌症)中的用途。在另一方面,本文提供了如本文所述的异双功能化合物或其药学上可接受的盐,以用于制造用于治疗异常细胞生长(例如癌症)的药物。

[0807] 在另一方面,本文提供了用于在有需要的对象中治疗由细胞周期蛋白D介导的病症(特别是癌症)的方法,该方法包括向对象施用治疗有效量的如本文所述的异双功能化合物或其药学上可接受的盐。

[0808] 在一些实施方案中,本文提供了用于在有需要的对象中治疗癌症的方法,该方法包括向对象施用治疗有效量的如本文所述的异双功能化合物或其药学上可接受的盐。

[0809] 在本文的每种方法和用途的一些实施方案中,癌症选自:乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、子宫内膜癌、子宫癌、前列腺癌、肺癌(包括NSCLC、SCLC、鳞状细胞癌或腺癌)、食管癌、头颈癌、结肠直肠癌、肾癌(包括RCC)、肝癌(包括HCC)、胰腺癌、胃(即胃部的)癌、甲状腺癌和黑素瘤。

[0810] 在一些实施方案中,治疗的方法包括向需要其的对象施用有效量的式(I)的异双功能化合物,其中靶蛋白结合部分结合至CDK,优选CDK4和/或CDK6。在一些此类实施方案中,异双功能化合物包含式(A)、(A1)、(A2)、(A3)或(A4)的结构。在优选实施方案中,异双功能化合物包含式(A-67)、(A-70)、(A-71)或(A72)的结构。

[0811] 在本文的每种方法和用途的一些实施方案中,癌症是癌症是细胞周期蛋白D介导的癌症。在一些此类实施方案中,癌症特征在于细胞周期蛋白D(CCND)、CDK4和/或CDK6的扩增或超表达。在一些此类实施方案中,癌症特征在于细胞周期蛋白D(CCND)的扩增或超表达。在一些实施方案中,癌症特征在于CDK4的扩增或超表达。在一些实施方案中,癌症特征在于CDK6的扩增或超表达。在一些实施方案中,癌症特征在于CCND和CDK4的扩增或超表达。

[0812] 在本文的每种方法和用途的一些实施方案中,癌症的特征在于对用CDK4和/或CDK6抑制剂的治疗或对内分泌疗法的原发性或获得性抗性。在一些实施方案中,癌症是展现出此类原发性或获得性抗性的乳腺癌。在一些此类实施方案中,乳腺癌是晚期或转移性乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是激素受体阳性(HR+)、HER2阴性乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是HR+、HER2阴性晚期或转移性乳腺癌。在一些此类实施方案中,乳腺癌是三阴性乳腺癌(TNBC)。在一些实施方案中,对象的癌症已在用CDK4/6抑制剂既往治疗和/或内分泌疗法上进展。在一些实施方案中,对象的癌症显示出对用CDK4/6抑制剂治疗和/或内分泌疗法的原发性或获得性抗性。

[0813] 在本文方法和用途的一些实施方案中,将异双功能化合物作为第一线疗法施用。在其他实施方案中,将异双功能化合物作为第二(或之后的)线疗法施用。在一些实施方案中,用内分泌治疗剂和/或CDK4/6抑制剂治疗后,将异双功能化合物作为第二(或之后的)线

疗法施用。在一些实施方案中,用内分泌治疗剂(例如芳香酶抑制剂、SERM或SERD)治疗后,将异双功能化合物作为第二(或之后的)线疗法施用。在一些实施方案中,用CDK4/6抑制剂治疗后,将异双功能化合物作为第二(或之后的)线疗法施用。在一些实施方案中,用一种或多种化疗方案(例如,包括紫杉烷或铂剂)治疗后,将异双功能化合物作为第二(或之后的)线疗法施用。

[0814] 可以以一次或多次施用来施用有效剂量。为了本发明的目的,药物、化合物或药物组合物的有效剂量是足以直接或间接完成预防性或治疗性治疗的量。如在临床背景中所理解的,药物、化合物或药物组合物的有效剂量可以或可以不与另一种药物、化合物或药物组合物联合实现。

[0815] 在本文的化合物、组合物、方法和用途的常见实施方案中,方法和用途提供了以下作用中的一种或多种结果:(1)抑制癌细胞增殖;(2)抑制癌细胞侵袭力;(3)诱导癌细胞凋亡;(4)抑制癌细胞转移;或(5)抑制血管生成。

[0816] 在一些实施方案中,在将异双功能化合物或药物组合物施用于对象后,本文公开的经修饰的蛋白质在体内形成。在一些实施方案中,配体-蛋白质复合物通过向对象施用异双功能化合物或药物组合物而形成。

[0817] 在某些实施方案中,本文所述的异双功能化合物以纯化学品的形式施用。在其他实施方案中,本文所述的异双功能化合物与药学上合适的或可接受的载体(本文也称为药学上合适的(或可接受的)赋形剂、生理学上合适的(或可接受的)赋形剂或生理学上合适的(或可接受的)载体)组合,该载体基于所选的施用途径和所述的标准药学实践来选择,例如在Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro,第21版.Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))中所述。一个实施方案提供了包含本文所述化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0818] 本文提供了一种药物组合物,其包含至少一种本文所述的异双功能化合物或其立体异构物、药学上可接受的盐或N-氧化物,以及一种或多种药学上可接受的载体。如果载体与组合物的其他成分相容并且对组合物的接受者(即,对象或患者)无害,则载体(或赋形剂)是可接受的或合适的。在一些实施方案中,赋形剂包含缓冲剂或溶液。

[0819] 在某些实施方案中,本文所述的异双功能化合物基本上是纯的,因为它含有少于约5%、优选少于约1%、或更优选少于约0.1%的其他有机小分子,如在例如合成方法的步骤中的一个或多个中产生的未反应的中间物或合成副产物。

[0820] 一些实施方案包括化合物,如本文所述的配体的用途、配体-DDB1复合物的用途或体内修饰的DDB1蛋白的用途。该用途可以包括用作抗病毒药物。该用途可以包括用作分子胶。该用途可以包括用作所靶向蛋白质降解剂。在一些实施方案中,该用途包含向对象施用化合物。在一些实施方案中,该用途包含使样品与化合物接触。

[0821] 在一些实施方案中,本文提供了用于降解对象中的靶蛋白的方法。一些实施方案包括向对象施用本文所述的配体。一些实施方案包括向对象施用配体,该配体包含通过接头共价连接到靶蛋白结合部分的DNA损伤结合蛋白1(DDB1)结合部分。在一些实施方案中,对象是需要施用配体的对象,或需要用配体治疗的对象。一些实施方案包括调节靶蛋白的方法,其包含向有需要的对象施用治疗有效量的本文所述化合物(例如异双功能化合物)。在一些实施方案中,相对于基线测量值,对象中的靶蛋白减少。在向对象施用本文所述的异

双功能化合物后,相对于来自对象的第一组织样品或液体样品中的基线靶蛋白测量值,来自对象的组织样品或液体样品中的靶蛋白测量值可能降低。一些实施方案包括在施用后测量CDK的降低。

[0822] 一些实施方案包括激活细胞凋亡的方法,其包括向有需要的对象施用治疗有效量的本文所述的化合物(例如异双功能化合物)。一些实施方案包括激活诸如半胱天冬酶-3的半胱天冬酶。

[0823] 一些实施方案包括获得靶蛋白的基线测量值。基线测量值可以在将本文所述化合物施用于对象之前获得的第一样品中获得。第一样品可以包含流体样品。第一样品可以包含组织样品。基线测量值可以直接在对象中获得。基线测量值可以包括浓度。基线测量值可以被归一化,例如相对于样品重量、样品体积、总样品蛋白测量值或管家蛋白测量值归一化。

[0824] 一些实施方案包括获得靶蛋白的测量值。该测量值可以在向对象施用本文所述的化合物后获得的第二样品中获得。该测量值可以在向对象施用本文所述化合物期间获得的第二样品中获得。第二样品可以包含流体样品。第二样品可以包含组织样品。测量值可以直接在对象中获得。测量值可以被归一化,例如相对于样品重量、样品体积、总样品蛋白测量值或管家蛋白测量值归一化。

[0825] 靶蛋白的测量值或基线测量值可以包括本领域已知的任何方法例如,可以使用测定诸如免疫测定、比色测定、侧流测定、荧光测定、蛋白质组测定或基于细胞的测定来获得测量值或基线测量值。免疫测定可包括免疫印迹,如蛋白质印迹或斑点印迹、酶联免疫吸附测定或免疫染色。蛋白质组测定可以包括质谱分析。可以使用流式细胞仪获得测量值或基线测量值。可以使用色谱法,例如高效液相色谱法获得测量值或基线测量值。

[0826] 靶蛋白可以是或包括本文所包括的任何靶蛋白,以及其他未命名的靶蛋白。一些实施方案包括降解细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的方法。一些实施方案包括降解包含CDK的靶蛋白的方法。此类细胞周期蛋白依赖性激酶的一些实例包括但不限于CDK4或CDK6。一些实施方案包括调节CDK的方法,其包含向有需要的对象施用治疗有效量的本文所述化合物(例如异双功能化合物)。在一些实施方案中,相对于基线测量值,对象中的CDK减少。一些实施方案包括在施用后测量CDK的降低。

[0827] 一些实施方案包括降解细胞周期蛋白的方法。一些实施方案包括降解包含细胞周期蛋白的靶蛋白的方法。此类细胞周期蛋白的一些实例包括细胞周期蛋白D,如细胞周期蛋白D1、或细胞周期蛋白D2、细胞周期蛋白D3、或细胞周期蛋白E。一些实施方案包括调节CDK的方法,其包含向有需要的对象施用治疗有效量的本文所述的化合物(例如异双功能化合物)。一些实施方案包括调节细胞周期蛋白D的方法,其包含向有需要的对象施用治疗有效量的本文所述化合物(例如异双功能化合物)。在一些实施方案中,相对于基线测量值,对象中的细胞周期蛋白减少。一些实施方案包括在施用后测量细胞周期蛋白的降低。

[0828] 一些实施方案包括降解转录因子的方法。转录因子的非限制性实例包括CBP和P300。一些实施方案包括降解包含CBP或P300的靶蛋白的方法。一些实施方案包括降解包含CBP的靶蛋白的方法。一些实施方案包括降解包含P300的靶蛋白的方法。一些实施方案包括调节转录因子的方法,其包含向有需要的对象施用治疗有效量的本文所述的化合物(例如异双功能化合物)。在一些实施方案中,相对于基线测量值,对象中的转录因子减少。一些实

施方案包括测量施用后转录因子的减少。靶蛋白的其他实例包括在本文中。

[0829] 对象的实例包括脊椎动物、动物、哺乳动物、狗、猫、牛、啮齿动物、小鼠、大鼠、灵长类动物、猴子和人。在一些实施方案中,对象是哺乳动物。在一些实施方案中,对象是人。

[0830] 在一些实施方案中,向对象施用配体包含施用足以降解靶蛋白的有效量的配体。在一些实施方案中,在向对象施用配体后,靶蛋白被泛素化以形成泛素化的靶蛋白。在一些实施方案中,施用是静脉内施用。在一些实施方案中,施用包含注射。在一些实施方案中,施用包括皮肤施用。在一些实施方案中,施用包括皮下施用。在一些实施方案中,施用包括腹膜内施用。在一些实施方案中,施用包括口服施用。在一些实施方案中,施用途径是静脉内、口服、皮下、腹膜内、眼部、眼内、肌内、间质、动脉内、颅内、心室内、滑膜内、经上皮、透皮、吸入、眼睛、舌下、口腔、局部、皮肤、直肠、经鼻、吹入或雾化。在一些实施方案中,施用是肌内施用。在一些实施方案中,施用是鞘内施用。在一些实施方案中,施用是皮下施用。在一些实施方案中,施用是口服施用。在一些实施方案中,施用是舌下施用。在一些实施方案中,施用是口腔施用。在一些实施方案中,施用是直肠施用。在一些实施方案中,施用是阴道施用。在一些实施方案中,施用是眼部施用。在一些实施方案中,施用是耳部施用。在一些实施方案中,施用是经鼻施用。在一些实施方案中,施用是吸入施用。在一些实施方案中,施用是雾化施用。在一些实施方案中,施用是皮肤施用。在一些实施方案中,施用是局部施用。在一些实施方案中,施用是透皮施用。在一些实施方案中,施用是全身施用。

[0831] 在一些实施方案中,本文提供了用于降解样品中的靶蛋白的方法。一些实施方案包括使靶蛋白与本文所述的配体接触。一些实施方案包括使靶蛋白与配体接触,该配体包含通过接头共价连接到靶蛋白结合部分的DNA损伤结合蛋白1(DDB1)结合部分。

[0832] 在一些实施方案中,样品是生物样品。在一些实施方案中,生物样品包含组织、细胞或生物流体。在一些实施方案中,接触是体外接触。在一些实施方案中,接触是体内接触。在一些实施方案中,在与配体接触后,靶蛋白被泛素化以形成泛素化的靶蛋白。

[0833] 在一些实施方案中,在施用或接触时,泛素化的靶蛋白被降解。在一些实施方案中,泛素化的靶蛋白被降解。在一些实施方案中,靶蛋白的降解对靶蛋白是特异的。在一些实施方案中,靶蛋白包含蛋白酶体降解。在一些实施方案中,靶蛋白被蛋白酶体降解。

[0834] 在一些实施方案中,在施用或接触时,配体结合至DDB1蛋白以形成配体-DDB1复合物。在一些实施方案中,配体通过配体的DDB1结合部分直接结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中,DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是非共价的。在一些实施方案中,DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是共价的。在一些实施方案中,靶蛋白被包含DDB1蛋白的泛素E3连接酶复合物泛素化。在一些实施方案中,配体(例如DDB1配体)通过DDB1结合部分将泛素E3连接酶复合物募集至靶蛋白。在一些实施方案中,配体是小分子。在一些实施方案中,配体包含靶向蛋白质降解剂。在一些实施方案中,配体是合成的。在一些实施方案中,配体包含本文所述的配体。

[0835] 使用本文所述方法降解的靶蛋白可以是或包括本文所述的任何靶蛋白。在一些实施方案中,靶蛋白包含以下中的任一个:转录因子、CBP、p300、激酶、受体、TRK、TrkA、TrkB、TrkC、细胞周期蛋白依赖性激酶、CDK4、CDK6、B7.1、B7、TINFRlm、TNFR2、NADPH氧化酶、凋亡途径中的配偶体、BclIBax、C5a受体、HMG-CoA还原酶、PDE V磷酸二酯酶型、PDE IV磷酸二酯酶4型、PDE I、PDEII、PDEII、鲨烯环化酶抑制剂、CXCR1、CXCR2、一氧化氮合酶、环加氧酶1、

环加氧酶2、受体、5HT受体、多巴胺受体、G蛋白、Gq、组胺受体、5-脂氧合酶、类胰蛋白酶丝氨酸蛋白酶、胸苷酸合酶、嘌呤核苷磷酸化酶、GAPDH、锥虫蛋白、糖原磷酸化酶、碳酸酐酶、趋化因子受体、JAK、STAT、RXR、RAR、HIV 1蛋白酶、HIV 1整合酶、流感、神经氨酸酶、乙型肝炎逆转录酶、钠通道、多药抗性、蛋白P-糖蛋白、MRP、酪氨酸激酶、CD23、CD124、酪氨酸激酶p56 lck、CD4、CD5、IL-2受体、IL-1受体、TNF-αR、ICAM1、Ca+通道、VCAM、整合蛋白、VLA-4整合蛋白、选择蛋白、CD40、CD40L、神经激肽、神经激肽受体、肌苷单磷酸脱氢酶、p38 MAP激酶、Ras、Raf、Mek、Erk、白细胞介素-1转化酶、半胱天冬酶、HCV、NS3蛋白酶、HCV NS3 RNA解旋酶、甘氨酰胺核糖核苷酸甲酰基转移酶、鼻病毒3C蛋白酶、单纯疱疹病毒-1、蛋白酶、巨细胞病毒蛋白酶、聚ADP-核糖聚合酶、血管内皮生长因子、催产素受体、微粒体转运蛋白抑制剂、胆汁酸转运抑制剂、5α还原酶抑制剂、血管紧缩素II、甘氨酸受体、去甲肾上腺素再摄取受体、内皮素受体、神经肽Y、神经肽Y受体、雌激素受体、雄激素受体、腺苷受体、腺苷激酶、AMP脱氨酶、嘌呤能受体、P2Y1、P2Y2、P2Y4、P2Y6、P2X1-7、法呢基转移酶、香叶基香叶基转移酶、NGF受体、β-淀粉样蛋白、酪氨酸激酶、Flk-IIKDR、玻连蛋白受体、整合蛋白受体、Her2 neu、端粒酶抑制、胞质磷脂酶A2、EGF受体酪氨酸激酶、蜕皮素20-单加氧酶、GABA门控氯离子通道的离子通道、乙酰胆碱酯酶、电压敏感性钠通道蛋白、钙释放通道、氯离子通道、乙酰辅酶A羧化酶、腺苷酸琥珀酸合成酶、原卟啉原氧化酶或烯醇丙酮酰莽草酸-磷酸合酶。一些实施方案包括多种靶蛋白,如本文公开的靶蛋白中的任何两种或更多种的组合。

[0836] 本文所述的异双功能化合物(如包含DDB1结合部分的化合物)可以对若干目的有用,包括但不限于:1)用作抗病毒药物;2)用作DDB1蛋白水平调节剂(例如,增加或降低DDB1蛋白水平);3)用作DDB1功能调节剂(例如,激活或抑制DDB1);4)用作分子胶(例如,增加DDB1与第二种蛋白如靶蛋白之间的蛋白-蛋白相互作用);5)用于通过分子胶功能影响第二蛋白的活性或蛋白水平(例如,通过作为靶向蛋白降解剂起作用);6)通过分子胶功能降低第二蛋白的蛋白水平;7)用于通过分子胶功能增加第二蛋白的蛋白水平;8)用于通过分子胶功能降低第二蛋白的活性;或9)用于通过分子胶功能增加第二蛋白的活性。

[0837] 在一些实施方案中,本文所述的异双功能化合物可以与一种或多种病毒蛋白或衍生自病毒的肽对结合至DDB1竞争。在一些实施方案中,异双功能化合物竞争性地结合至与病毒蛋白或衍生自病毒的肽在DDB1上相同的结合位点。此类竞争性结合可以用竞争结合测定测量,并且用于鉴定和表征包含异双功能化合物的DDB1结合位点的残基。

[0838] 本文描述的异双功能化合物可用于治疗疾病或病症。例如,可以将化合物施用于患有疾病或病症的对象。相对于基线测量值,施用可以降低对象中疾病或病症的严重程度。该化合物可以结合参与疾病或病症的靶蛋白,导致靶蛋白的抑制或降解。该化合物可以是异双功能化合物,并且包含DDB1结合部分和靶蛋白结合部分,其中靶蛋白参与疾病或病症。靶蛋白可能加剧疾病或病症。靶蛋白可以防止或降低对疾病或病症的抑制。

[0839] 在一些实施方案中,本文描述的化合物用作抗微生物药物。例如,可以将该化合物施用于患有微生物感染的对象。相对于基线测量值,施用可以降低对象中微生物感染的严重程度。该化合物可以结合参与微生物感染的靶蛋白,导致靶蛋白的抑制或降解。微生物感染可以包括病毒感染。微生物感染可以包括细菌感染。该化合物可以是异双功能化合物,并且包含DDB1结合部分和靶蛋白结合部分,其中靶蛋白是微生物蛋白。微生物蛋白可以包括病毒蛋白。微生物蛋白可以包括细菌蛋白。靶蛋白可以是加剧微生物感染的非微生物蛋白。

靶蛋白可以是防止或降低微生物感染抑制的非微生物蛋白。在一些实施方案中,化合物进入对象的细胞,通过其靶蛋白结合部分结合细胞中的微生物蛋白,通过其DDB1结合部分结合DDB1,并诱导泛素介导的微生物蛋白降解。此类作用可用于对抗感染或驻留在细胞内的微生物,如细菌或病毒。

[0840] 本文描述的化合物可用于调节DDB1蛋白水平。例如,该化合物可用于增加或降低DDB1蛋白水平。在一些实施方案中,包含本文所述DDB1结合部分的化合物用于增加DDB1蛋白水平。例如,该化合物可以结合至DDB1并防止其降解。在一些实施方案中,包含本文所述DDB1结合部分的化合物用于降低DDB1蛋白水平。例如,该化合物可以结合至DDB1并增加其降解。该化合物可以是异双功能化合物,并且包括与第二部分偶联(直接或通过接头)的DDB1结合部分,该第二部分增加DDB1蛋白的降解,或减少DDB1蛋白的降解。第二部分可以通过结合至靶蛋白来实现。在一些此类实施方案中,靶蛋白可以包括增强DDB1蛋白降解的E3泛素连接酶蛋白。在一些实施方案中,该异双功能化合物包含DDB1结合部分或由其组成。在一些实施方案中,该异双功能化合物包含式(I)的结构或其药学上可接受的盐或溶剂化物、表4中提供的化合物或其药学上可接受的盐,或由其组成。在一些实施方案中,将异双功能化合物施用于对象以增加对象中的DDB1蛋白水平。相对于基线测量值,施用可以增加对象中的DDB1活性。在一些实施方案中,将化合物施用于对象以降低对象中的DDB1蛋白水平。相对于基线测量值,施用可以降低对象中的DDB1活性。

[0841] 本文描述的异双功能化合物可用于调节DDB1功能。例如,该化合物可用于激活或抑制DDB1。在一些实施方案中,包含本文所述DDB1结合部分的化合物用于增加DDB1活性。例如,该化合物可以与DDB1结合并激活DDB1。该化合物可以别构地活化DDB1。该化合物可以通过结合至DDB1上的蛋白结合位点来活化DDB1。在一些实施方案中,包含本文所述DDB1结合部分的异双功能化合物用于降低DDB1活性。例如,该化合物可以结合至DDB1并抑制DDB1。该化合物可以别构地抑制DDB1。该化合物可以通过结合至DDB1的活性位点来抑制DDB1。该化合物可以通过结合至DDB1上的蛋白结合位点来抑制DDB1。该化合物可以是异双功能化合物,并且包括与第二部分偶联(直接或通过接头)的DDB1结合部分,该第二部分增加DDB1蛋白的活性,或降低DDB1蛋白的活性。第二部分可以通过结合至靶蛋白来实现。在一些实施方案中,将化合物施用于对象以增加对象中的DDB1活性。相对于基线测量值,施用可以增加对象中的DDB1活性。在一些实施方案中,将化合物施用于对象以降低对象中的DDB1活性。相对于基线测量值,施用可以降低对象中的DDB1活性。

[0842] 本文描述的异双功能化合物可用作分子胶。例如,该化合物可以结合多个分子并将它们结合在一起。在一些实施方案中,分子胶结合DDB1和靶蛋白。该化合物可以作为包含DDB1结合部分和靶蛋白结合部分的异双功能化合物来实现这一点。该化合物可以增加DDB1与靶蛋白之间的蛋白-蛋白相互作用。该化合物可以充当分子胶来调节靶蛋白的活性或量。作为分子胶,该化合物可以减少靶蛋白的量。作为分子胶,该化合物可以增加靶蛋白的量。作为分子胶,该化合物可以降低靶蛋白的活性。作为分子胶,该化合物可以增加靶蛋白的活性。

[0843] 在一些实施方案中,本文公开了用于降解细胞中靶蛋白的方法。该方法可以包括通过与靶蛋白相互作用的中间蛋白质(例如第一蛋白质)的直接结合来降解靶蛋白。这可以被称为桥接降解。一些实施方案包括向细胞施用结合分子。结合分子可以包括本文公开的

配体或化合物。配体可以是异双官能化合物。结合分子可以结合与靶蛋白相互作用的第一蛋白质。靶蛋白可以在第一蛋白质之前降解。在一些实施方案中,第一蛋白质没有被降解。一些实施方案包括向细胞施用结合分子,该结合分子结合与靶蛋白相互作用的第一蛋白质,从而降解靶蛋白,其中靶蛋白在第一蛋白质之前降解,或者其中第一蛋白质不降解。一些实施方案包括测量细胞中的靶蛋白。一些实施方案包括测量细胞中的第一蛋白质。在一些实施方案中,靶蛋白与第一蛋白质之间的相互作用是结合。在一些实施方案中,靶蛋白与第一蛋白质之间的相互作用是二聚化。靶蛋白可以包括本文所述的靶蛋白。第一蛋白质可以包括本文所述的另一种靶蛋白。在一些实施方案中,靶蛋白包含细胞周期蛋白。在一些实施方案中,靶蛋白包含细胞周期蛋白D。在一些实施方案中,细胞周期蛋白D包含细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2或细胞周期蛋白D3。细胞周期蛋白D可以包括细胞周期蛋白D1。细胞周期蛋白D可以包括细胞周期蛋白D2。细胞周期蛋白D可以包括细胞周期蛋白D3。在一些实施方案中,第一蛋白质包含细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)。CDK可以包括CDK4。CDK可以包括CDK6。在一些实施方案中,第一蛋白质包含CDK4或CDK6。在一些实施方案中,结合分子降低细胞的生存力。在一些实施方案中,细胞是真核细胞。在一些实施方案中,细胞是哺乳动物细胞。在一些实施方案中,细胞是人细胞。在一些实施方案中,细胞是癌细胞。在一些实施方案中,向细胞施用结合分子包含向包含该细胞的对象施用结合分子。在一些实施方案中,结合分子募集将靶蛋白泛素化的泛素E3连接酶。在一些实施方案中,E3泛素连接酶包含DNA损伤结合蛋白1(DDB1)。在一些实施方案中,结合分子包含异双功能化合物,该异双功能化合物包含通过接头共价连接至第一蛋白质结合部分的E3泛素连接酶结合部分。第一蛋白质结合部分可以包括本文公开的靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,结合分子包含本文公开的结构。

[0844] 在一些实施方案中,本文公开了方法(例如桥接降解方法),其包含向细胞施用结合细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的结合分子,从而降解与CDK相互作用的细胞周期蛋白。在一些实施方案中,细胞周期蛋白在CDK之前被降解,或者其中CDK不被降解。在一些实施方案中,细胞周期蛋白在CDK之前被降解。在一些实施方案中,CDK没有被降解。

[0845] 在一些实施方案中,式(I)的化合物相对于CDK4选择性地降解细胞周期蛋白D。在一些此类实施方案中,CDK4比细胞周期蛋白D降解得更慢。在一些此类实施方案中,CDK4降解程度低于细胞周期蛋白D。在一些实施方案中,式(I)的化合物降解细胞周期蛋白D同时不降解CDK4。

[0846] 一些实施方案包括测量细胞中的细胞周期蛋白。一些实施方案包括测量细胞中的CDK。在一些实施方案中,细胞周期蛋白与CDK之间的相互作用包含结合或二聚化。相互作用可以包括结合。相互作用可以包括二聚化。在一些实施方案中,细胞周期蛋白包含细胞周期蛋白D。在一些实施方案中,细胞周期蛋白D包含细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2或细胞周期蛋白D3。细胞周期蛋白D可以包括细胞周期蛋白D1。细胞周期蛋白D可以包括细胞周期蛋白D2。细胞周期蛋白D可以包括细胞周期蛋白D3。在一些实施方案中,CDK包含CDK4或CDK6。CDK可以包括CDK4。CDK可以包括CDK6。在一些实施方案中,结合分子降低细胞的生存力。在一些实施方案中,细胞是真核细胞。在一些实施方案中,细胞是哺乳动物细胞。在一些实施方案中,细胞是人细胞。在一些实施方案中,细胞是癌细胞。在一些实施方案中,向细胞施用结合分子包含向包含该细胞的对象施用结合分子。在一些实施方案中,结合分子募集将细

胞周期蛋白泛素化的泛素E3连接酶。在一些实施方案中,E3泛素连接酶包含DNA损伤结合蛋白1(DDB1)。在一些实施方案中,结合分子包含异双功能化合物,该异双功能化合物包含通过接头共价连接至CDK结合部分的E3泛素连接酶结合部分。在一些实施方案中,E3泛素连接酶结合部分包含本文公开的化学结构。在一些实施方案中,CDK结合部分包含本文公开的靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,结合分子包含本文公开的配体。

[0847] 化合物的制备

[0848] 根据本领域技术人员已知的有机合成技术,从市售化学品和/或化学文献中描述的化合物开始,制备本文所述化学反应中使用的化合物。"市售化学品"得自标准商业来源,包括Acros Organics(Pittsburgh,PA)、Aldrich Chemical(Milwaukee,WI,包括Sigma Chemical和Fluka)、Apin Chemicals Ltd.(Milton Park,UK)、Avocado Research(Lancashire,U.K.)、BDH Inc.(Toronto,Canada)、Bionet(Cornwall,U.K.)、Chemservice Inc.(West Chester,PA)、Crescent Chemical Co.(Hauppauge,NY)、Eastman Organic Chemicals,Eastman Kodak Company(Rochester,NY)、Fisher Scientific Co.(Pittsburgh,PA)、Fisons Chemicals(Leicestershire,UK)、Frontier Scientific(Logan,UT)、ICN Biomedicals,Inc.(Costa Mesa,CA)、Key Organics(Cornwall,U.K.)、Lancaster Synthesis(Windham,NH)、Maybridge Chemical Co.Ltd.(Cornwall,U.K.)、Parish Chemical Co.(Orem,UT)、Pfaltz&Bauer,Inc.(Waterbury,CN)、Polyorganix(Houston,TX)、Pierce Chemical Co.(Rockford,IL)、Riedel de Haen AG(Hanover,Germany)、Spectrum Quality Product,Inc.(New Brunswick,NJ)、TCI America(Portland,OR)、Trans World Chemicals,Inc.(Rockville,MD)和Wako Chemicals USA,Inc.(Richmond,VA)。

[0849] 合适的参考书和论文详述了用于制备本文所述化合物的反应物的合成,或提供了描述该制备的文章的参考文献,这些参考书和论文包括例如"Synthetic Organic Chemistry",John Wiley&Sons,Inc.,New York;S.R.Sandler等人,"Organic Functional Group Preparations,"第二版,Academic Press,New York,1983;H.O.House,"Modern Synthetic Reactions",第二版,W.A.Benjamin,Inc.Menlo Park,Calif.1972;T.L.Gilchrist,"Heterocyclic Chemistry",第二版,John Wiley&Sons,New York,1992;J.March,"Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms and Structure",第四版,Wiley-Interscience,New York,1992。其他合适的参考书和论文详述了可用于制备本文所述化合物的反应物的合成,或提供了描述该制备的文章的参考文献,这些参考书和论文包括例如Fuhrhop,J.Penzlin G."Organic Synthesis:Concepts,Methods,Starting Materials",第二修订和扩增版(1994)John Wiley&Sons ISBN:3-527-29074-5;Hoffman,R.V."Organic Chemistry,An Intermediate Text"(1996)Oxford University Press,ISBN 0-19-509618-5;Larock,R.C."Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations"第二版(1999)Wiley-VCH,ISBN:0-471-19031-4;March,J."Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure"第四版(1992)John Wiley&Sons,ISBN:0-471-60180-2;Otera,J.(编辑)"Modern Carbonyl Chemistry"(2000)Wiley-VCH,ISBN:3-527-29871-1;Patai,S."Patai's 1992Guide to the Chemistry of Functional Groups"(1992)Interscience ISBN:0-471-93022-9;

Solomons,T.W.G."Organic Chemistry"第七版(2000)John Wiley&Sons,ISBN:0-471-19095-0;Stowell,J.C.,"Intermediate Organic Chemistry"第二版(1993)Wiley-Interscience,ISBN:0-471-57456-2;"Industrial Organic Chemicals:Starting Materials and Intermediates:An Ullmann's Encyclopedia"(1999)John Wiley&Sons,ISBN:3-527-29645-X,8卷;"Organic Reactions"(1942-2000)John Wiley&Sons,超过55卷;以及"Chemistry of Functional Groups"John Wiley&Sons,73卷。

[0850] 替代地,可以通过可以在大多数公共和大学图书馆中获得的由美国化学学会(American Chemical Society)化学文摘服务社(Chemical Abstract Service)编制的已知化学物质和反应的索引来鉴定特定和类似的反应物,且可以通过在线数据库来鉴定(更多详情,请联系华盛顿特区的美国化学学会)。已知的但在目录中没有市售的化学品任选地由定制化学品合成公司制备,其中许多标准化学品供应公司(例如,上面列出的那些)提供定制合成服务。本文所述化合物的药用盐的制备和选择的参考文献是P.H.Stahl&C.G.Wermuth"Handbook of Pharmaceutical Salts",Verlag Helvetica Chimica Acta,Zurich,2002。如实施例部分所述,使用有机合成领域的通用方法制备本文所述的化合物。替代合成方法也用于产生本文所述的化合物。一些实施方案包括制备本文公开的异双功能化合物的方法。

[0851] 异双功能化合物的实例的表征

[0852] 本文公开了异双功能化合物,其调节细胞周期蛋白D、P300/CBP或BRD4的蛋白水平。这些化合物通过合并三个部分来设计和合成:DDB1配体、接头和CDK4/6、P300/CBP或BRD4结合剂。

[0853] 为确定向DDB1配体添加接头和靶结合剂是否影响与DDB1 E3连接酶的结合,使用表面等离子体共振(SPR)测定来评估异双功能化合物对DDB1的结合亲和力。将纯化的DDB1ΔBPB蛋白固定在CM5传感器芯片上并且以多循环动力学形式注射一定剂量范围的化合物溶液。将数据拟合至稳态模型并且给出等效的解离常数(Kd)。如图1A-图1B中所示,示例性异双功能化合物CPD-004和CPD-031以浓度依赖性方式结合至DDB1,并且它们的结合亲和力(Kd)分别是9.4μM和5.7μM(图1A-图1B)。另外的示例性异双功能化合物显示小于20μM的结合亲和力(Kd),如表5所示。

[0854] 具体的示例性异双功能化合物在Calu-1、BT-549和其他细胞中表征。以所指示浓度的本文公开的异双功能化合物处理表达细胞周期蛋白D1-3和CDK4/6蛋白的细胞16小时。将细胞收集,裂解并使用对细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2、细胞周期蛋白D3、CDK4、CDK6或磷酸化Rb蛋白特异性的抗体对其进行免疫印迹。微管蛋白或GAPDH用作加载控制。使用DMSO处理作为阴性对照。如表6A和6B所示,在以所指示浓度用各种异双功能化合物处理16小时后,Calu-1细胞中的细胞周期蛋白D1和CDK4蛋白水平显著降低。

[0855] 发现由CPD-002、CPD-004和CPD-031例示的异双功能化合物特别有效地以浓度依赖性方式降低细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2和细胞周期蛋白D3蛋白水平(图2A-图2B和图3;对于CPD-002,DC_{50}<50nM,对于CPD-031,DC_{50}<20nM)。CDK4/6抑制剂帕博西尼对细胞周期蛋白D和CDK4/6蛋白水平没有显著影响(图2A-图2B)。异双功能化合物还以浓度依赖性方式在Calu-1细胞中抑制下游Rb磷酸化和诱导裂解的半胱天冬酶-3(细胞凋亡标记)(图2A-图2B)。在时间-过程研究中,在免疫印迹之前,将Calu-1细胞用500nM CPD-002或100nM

CPD-031处理指定时间段(图4A-图4B)。在0.5小时内观察到细胞周期蛋白D蛋白的显著降解,并且在CPD-002处理后2小时内实现完全的蛋白降解,同时CDK4和CDK6的降解发生得慢得多(图4A)。有趣的是,CPD-031显示相比细胞周期蛋白D1和D2降解更慢的细胞周期蛋白D3降解(图4B)。

[0856] 异双功能化合物介导的降解依赖于泛素-蛋白酶体系统和滞蛋白E3连接酶。用蛋白酶体抑制剂MG-132、滞蛋白E3连接酶抑制剂MLN4924或泛素活化酶(UAE)抑制剂TAK-243预处理Calu-1细胞,完全减弱CPD-002或CPD-031的细胞周期蛋白D下调作用(图5A-图5B)。此外,DDB1 E3连接酶对于降解剂诱导的细胞周期蛋白D下调是关键的。使用CRISPR-Cas9技术损耗DDB1减弱由CPD-031诱导的细胞周期蛋白D降解(图5C)。总之,这些发现证明,这些异双功能化合物经由DDB1、滞蛋白E3连接酶和蛋白酶体介导的机制下调细胞周期蛋白D蛋白。

[0857] 为验证异双功能化合物介导的降解依赖于与CDK4-细胞周期蛋白D复合物的结合,我们设计了三种阴性对照化合物CPD-042、CPD-049和CPD-380,其分别衍生自CPD-002、CPD-031和CPD-343。这三种对照化合物携带与它们相应的活性异双功能化合物相同的DDB1配体和接头,但具有修饰的弹头以削弱对照化合物与CDK4的结合。如图6A-图6D和图10所示,与相应的活性异双功能化合物相比,阴性对照化合物显示弱得多的降解效力(对于CPD-042,>10倍降低;对于CPD-049,>100倍降低;对于CPD-380,>15倍降低)以及细胞抗增殖活性(对于CPD-042,>20倍的降低;对于CPD-049,>100倍的降低;对于CPD-380,>20倍的降低)。这些结果证实异双功能化合物介导的细胞周期蛋白D和CDK4/6降解依赖于它们与CDK4的直接结合。然而,与CDK4结合不足以降解细胞周期蛋白D。在Calu-1细胞中分析两种cereblon(CRBN)-募集参考异双功能化合物CP-10(Su,J Med Chem,2019;CAS No.:2366268-80-4)和BSJ-03-123(Brand,Cell Chem Biol,2019;CAS No.:2361493-16-3)。根据报告的数据,这两种参考异双功能化合物显著降低CDK4和CDK6蛋白水平,但不影响细胞周期蛋白D1蛋白水平(图11A)或抑制Calu-1细胞生长(图11B)。

[0858] 为证实我们的细胞周期蛋白D降解剂在抑制癌细胞生长方面超过FDA批准的CDK4/6药物的优势,将Calu-1、NCI-H522、BT-549、Hs578T、MIA PaCa-2或其他细胞接种于96孔板中,并且在3d处理后,在9点连续稀释后用CDK4/6抑制剂帕博西尼、瑞博西尼或阿贝西利,或异双功能化合物CPD-002、CPD-031、CPD-043或CPD-044处理。如图7和表7所示,CPD-002、CPD-031在抑制多种癌细胞系方面比帕博西尼、瑞博西尼和阿贝西利显著更强效。

[0859] 此外,膜联蛋白V/7-AAD染色的T47D细胞的流式细胞术分析表明,我们的细胞周期蛋白D降解剂通过与CDK4/6抑制剂不同的MoA(作用机制)抑制了肿瘤细胞生长。将ER^+乳腺癌T47D细胞用DMSO、帕博西尼、异双功能化合物CPD-343或阴性对照化合物CPD-380在接近图10A和图13中确定的IC_{50}和IC_{90}浓度的剂量下处理6天。通过胰蛋白酶化收获细胞,使用膜联蛋白V细胞凋亡检测试剂盒进行染色。早期凋亡细胞(膜联蛋白$V^+7\text{-}AAD^-$,右下象限)、晚期凋亡细胞(膜联蛋白$V^+7\text{-}AAD^+$,右上象限)和坏死细胞(膜联蛋白$V^-7\text{-}AAD^+$,左上象限)的百分比显示在点图上。如图12所示,与DMSO处理的细胞相比,发现异双功能化合物CPD-343在T47D细胞中在接近IC_{50}和IC_{90}浓度的两个剂量引起显著的细胞凋亡(膜联蛋白V^+群体,在10nM26.9%;在200nM 52.6%),而CDK4/6抑制剂帕博西尼("palbo")或阴性对照化合物CPD-380即使在高至1μM的浓度也显示出对细胞凋亡的影响小得多(palbo:在100nM 15.9%;在1μM 26.1%;CPD-380:在10nM 7.1%;在200nM 28.6%)。此外,我们开发了一种

ER^+乳腺癌T47D模型,在用1μM帕博西尼(超过IC_{90})长期治疗后具有获得性抗性。当palbo存在,以与亲本细胞相同的速率生长时,细胞被认为是抗性的。通过CellTiter-Lumi细胞生存力测定确定palbo抗性。发现与亲本细胞相比,异双功能化合物CPD-343在T47D palbo抗性模型中保持有效(图13)。

[0860] 总之,这些结果表明细胞周期蛋白D蛋白的降解可以治疗地靶向乳腺癌之外的多种癌症类型,并且表现出比CDK4/6抑制剂更强效的能力。

[0861] 设计另外的示例性异双功能化合物以调节P300/CBP或BRD4的蛋白质水平,并且在多种细胞系中进行表征。如图8所示,异双功能化合物CPD-191以浓度依赖性方式在LNCaP、Calu-1、NCI-H1703或MM.1R细胞系中显著降低了P300和CBP蛋白水平(DC_{50}<10nM)。此外,发现特定的异双功能化合物CPD-253在Daudi、SU-DHL-4或MDA-MB-231细胞系中剧烈地降低BRD4蛋白水平(图9)。总之,DDB1配体与不同靶配体联合可以调节细胞周期蛋白D、CDK4/6、P300/CBP和BRD4的细胞靶蛋白水平。数据表明在靶向蛋白降解技术中DDB1配体的广泛有用性。

[0862] 实施例

[0863] 阐述以下实施例以向本领域技术人员更清楚地说明本文公开的实施例的原理和实践,并且不应被解释为限制任何要求保护的实施例的范围。除非另有说明,否则所有份数和百分比都是基于重量得到。

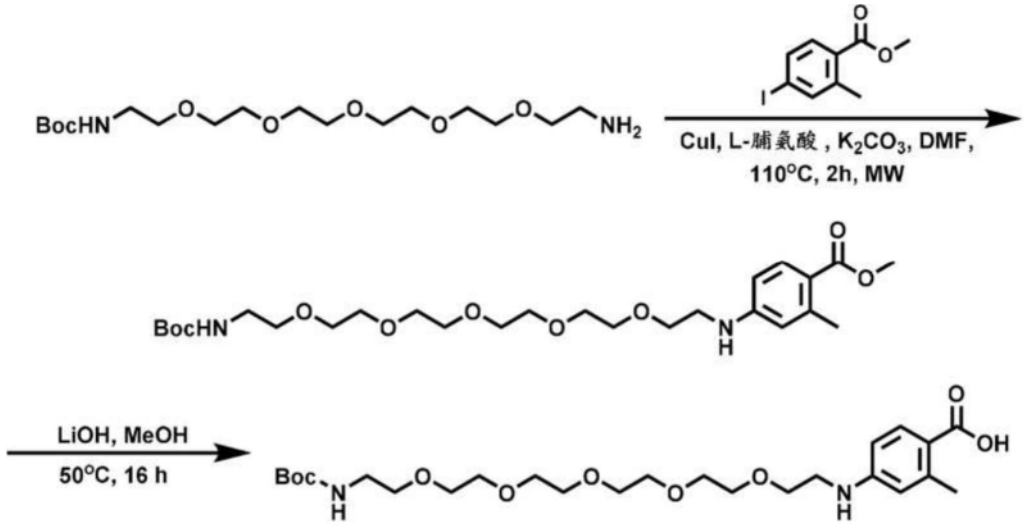
[0864] 一般化学方法

[0865] 所有化学品和试剂均购自商业供应商并且不经进一步纯化而使用。使用Waters LC-MS AcQuity H UPLC类系统获得所有化合物的LCMS光谱。Waters LC-MS AcQuity H UPLC类系统包括具有脱气器的泵(四元溶剂管理器)、自动进样器(FTN)、柱温箱(40℃,除非另外指出)、光电二极管阵列PDA检测器。在AcQuity UPLC BEH C18(1.7μm,2.1×50mm)上,用含有0.1%甲酸的水作为溶剂A以及含有0.1%甲酸的乙腈作为溶剂B,以0.6mL/min的流速进行色谱法。将来自柱的流分至MS光谱仪。MS检测器配置有电喷雾电离源。使用氮气作为喷雾器气体。用MassLynx数据系统进行数据获取。核磁共振光谱在Bruker AvanceⅢ400光谱仪上记录。化学位移以百万分率(ppm)表示并且报告为δ值(化学位移δ)。耦合常数以赫兹为单位报告(J值,Hz;集成和拆分模式:其中s=单峰,d=双峰,t=三重峰,q=四重峰,brs=宽单峰,m=多重峰)。中间体或最终产物的纯化在Agilent Prep1260系列上用设置为254nm或220nm的UV检测器进行。将样品在室温注射到Phenomenex Luna C18柱(5μm,30×75mm)上。流速为40mL/min。使用在H_2O中的10%或50% MeOH(含有0.1% TFA)作为溶剂A和100% MeOH作为溶剂B的线性梯度。可替代地,将产物在CombiFlash®NextGen 300系统上纯化,并将UV检测器设置为254nm、220nm或280nm。流速为40mL/min。使用含有0.05% TFA的H_2O作为溶剂A以及含有0.05% TFA的100% MeOH作为溶剂B的线性梯度。使用以上描述的LCMS方法,所有化合物显示出>95%的纯度。

[0866] 以下是配体合成的非限制性实施例。

[0867] 实施例001. 4-((2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11,14,17,20-六氧杂-5-氮杂二十二烷-22-基)氨基)-2-甲基苯甲酸(BL1-1)

[0868] 方案1

[0869] 

[0870] 步骤1. 4-((2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11,14,17,20-六氧杂-5-氮杂二十二烷-22-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯的合成

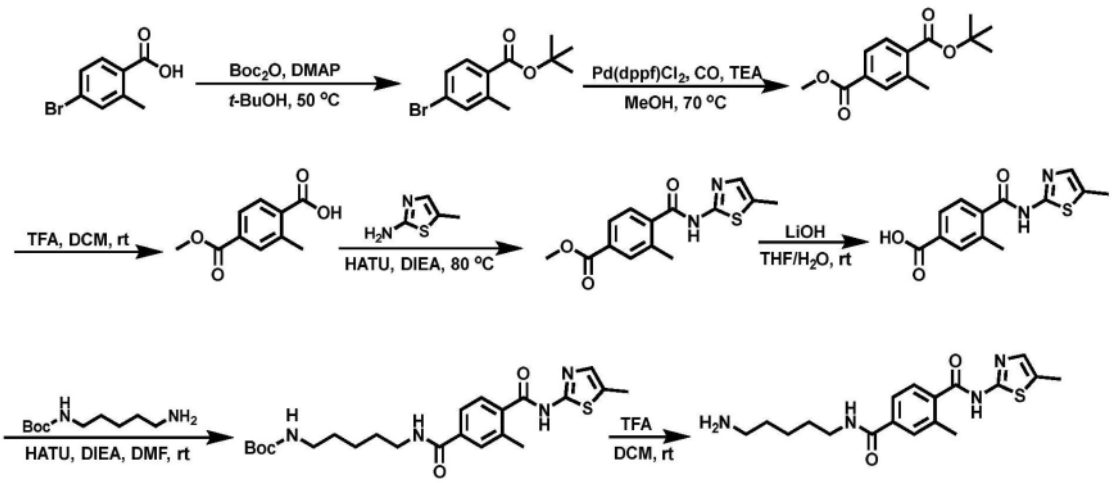
[0871] 在微波辐射下氩气氛中,将(17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基甲酸叔丁酯(2.00g,5.26mmol)、L-脯氨酸(605mg,5.26mmol)、K_2CO_3(1.45g,10.5mmol)、CuI(1.00g,5.26mmol)和4-碘-2-甲基苯甲酸甲酯(1.74g,6.31mmol)在DMF(20mL)中的溶液在110℃搅拌2h。在冷却至室温(rt)后,将混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=5:1)纯化残余物以提供无色油状的期望产物(1.20g,43%产率)。MS(ESI)m/z=529.2$[M+H]^+$。

[0872] 步骤2. 4-((2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11,14,17,20-六氧杂-5-氮杂二十二烷-22-基)氨基)-2-甲基苯甲酸的合成

[0873] 将4-((2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11,14,17,20-六氧杂-5-氮杂二十二烷-22-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(1.20g,2.27mmol)和LiOH·H_2O(477mg,11.4mmol)在MeOH(10ml)和H_2O(1ml)中的溶液在50℃搅拌16h。在冷却至室温后,将混合物用水(50mL)稀释,并用1N HCl将pH调整至4。将混合物用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2×50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩以提供棕色油状的粗品标题化合物(1.05g,90%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.77(s,1H),7.66(d,J=8.4Hz,1H),6.74(t,J=5.2Hz,1H),6.43-6.41(m,2H),6.25(t,J=5.6Hz,1H),3.56-3.48(m,18H),3.36(t,J=6.0Hz,2H),3.23(q,J=5.6Hz,2H),3.05(q,J=5.6Hz,2H),2.43(s,3H),1.36(s,9H)。MS(ESI)m/z=515.3$[M+H]^+$。

[0874] 实施例002. N^4-(5-氨基戊基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺(BL1-2)

[0875] 方案2

[0876] 

[0877] 步骤1. 4-溴-2-甲基苯甲酸叔丁酯的合成

[0878] 将4-溴-2-甲基苯甲酸(10g,46.5mmol)、DMAP(567mg,4.65mmol)和Boc_2O(15.2g,69.8mmol)在t-BuOH(100mL)中的溶液在50℃搅拌过夜。在冷却至室温后,将混合物浓缩并通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1)纯化以提供无色油状的标题化合物(8.0g,64%产率)。

[0879] 步骤2. 1-(叔丁基)4-甲基2-甲基对苯二甲酸酯的合成

[0880] 在一氧化碳气氛(15psi)下,将4-溴-2-甲基苯甲酸叔丁酯(8.00g,29.5mmol)、Pd(dppf)Cl_2(2.16g,2.95mmol)和TEA(5.96g,59.0mmol)在MeOH(80mL)中的溶液在70℃加热过夜。在冷却至室温后,将混合物在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯(100mL)稀释并用盐水(2×30mL)洗涤。将有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1)纯化以提供无色油状的期望产物(6.0g,81%产率)。

[0881] 步骤3. 4-(甲氧羰基)-2-甲基苯甲酸的合成

[0882] 将1-(叔丁基)4-甲基2-甲基对苯二甲酸酯(6.00g,24.0mmol)在DCM(20mL)和TFA(20mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩并冻干以提供白色固体状的标题化合物(4.20g,90%产率)。MS(ESI)m/z=193.0$[M-H]^-$。

[0883] 步骤4. 3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酸甲酯的合成

[0884] 将4-(甲氧羰基)-2-甲基苯甲酸(4.20g,21.6mmol)、5-甲基噻唑-2-胺(3.69g,32.4mmol)、HATU(12.3g,32.4mmol)和DIEA(8.36g,64.8mmol)在DMF(50mL)中的溶液在80℃搅拌2h。在冷却至室温后,将混合物用水(200mL)稀释并用1N HCl酸化至pH=5。将混合物过滤并将滤饼用MeOH(100mL)洗涤。将固体在高真空下干燥以提供浅黄色固体状的标题化合物(3.00g,48%产率)。MS(ESI)m/z=291.1$[M+H]^+$。

[0885] 步骤5. 3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酸的合成

[0886] 将3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酸甲酯(3.00g,10.3mmol)和$LiOH \cdot H_2O$(2.16g,51.5mmol)在THF(50mL)和H_2O(20mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将混合物在真空下浓缩以移除THF。将残余物用水(100mL)稀释并用1N HCl酸化至pH=2。将混合物过滤并将滤饼冻干以提供白色固体状的标题化合物(2.50g,88%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.8(brs,2H),7.87(s,1H),7.83(dd,J=8.0,0.8Hz,1H),7.61(d,J=8.0Hz,1H),7.20(d,J=1.2Hz,1H),2.42(s,3H),2.38(s,3H)。MS(ESI)m/z=277.0$[M+H]^+$。

[0887] 步骤6.(5-(3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酰氨基)戊基)氨基

甲酸叔丁酯的合成

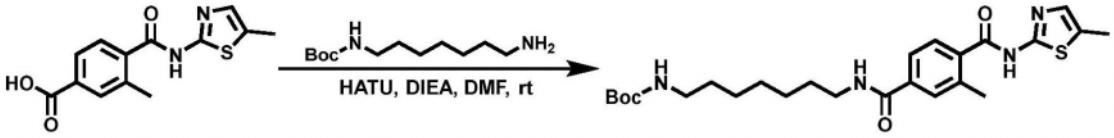
[0888] 将3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酸(200mg,0.725mmol)、(5-氨基戊基)氨基甲酸叔丁酯(184mg,0.906mmol)、HATU(413mg,1.09mmol)和DIEA(280mg,2.18mmol)在DMF(8mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以提供黄色油状的标题化合物(150mg,45%产率)。MS(ESI)m/z=461.2$[M+H]^+$。

[0889] 步骤7.N^4-(5-氨基戊基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺的合成

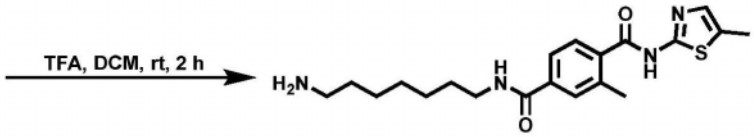
[0890] 将(5-(3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯甲酰氨基)戊基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.326mmol)在DCM(5mL)和TFA(2mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物浓缩并冻干以提供黄色固体状的标题化合物(130mg,TFA盐,84%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.39(brs,1H),8.54(t,J=5.2Hz,1H),7.76-7.67(m,4H),7.59(d,J=8.0Hz,1H),7.20(d,J=1.2Hz,1H),3.29-3.25(m,2H),2.81-2.77(m,2H),2.42(s,3H),2.38(s,3H),1.59-1.53(m,4H),1.37-1.33(m,2H)。MS(ESI)m/z=361.2$[M+H]^+$。

[0891] 实施例003.N^4-(7-氨基庚基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺(BL1-3)

[0892] 方案3



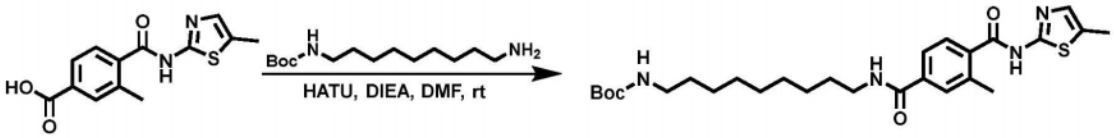
[0893]



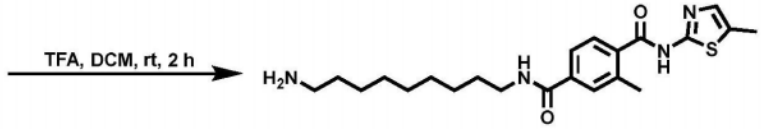
[0894] 按照制备BL1-2的标准程序合成BL1-3(120mg,经两步的产率为36%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.39(brs,1H),8.54(t,J=5.2Hz,1H),7.76(s,1H),7.71-7.70(m,1H),7.65-7.56(m,3H),7.20(d,J=1.2Hz,1H),3.27-3.24(m,2H),2.79-2.74(m,2H),2.42(s,3H),2.38(s,3H),1.54-1.51(m,4H),1.31-1.28(m,6H)。MS(ESI)m/z=389.1$[M+H]^+$。

[0895] 实施例004.N^4-(9-氨基壬基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺(BL1-4)

[0896] 方案4



[0897]

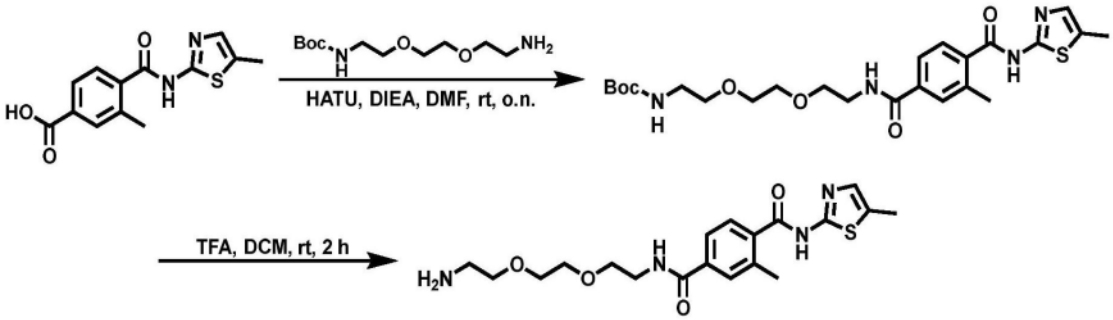


[0898] 按照制备BL1-2的标准程序合成BL1-4(150mg,经两步的产率为41%)。^{1}HNMR

(400MHz,DMSO-d_6)δ12.42(brs,1H),8.53(t,J＝5.6Hz,1H),7.75(s,1H),7.72-7.70(m,1H),7.64-7.58(m,3H),7.20(d,J＝1.2Hz,1H),3.28-3.23(m,2H),2.79 -2.74(m,2H),2.41(s,3H),2.38(s,3H),1.52-1.49(m,4H),1.28-1.22(m,10H)。MS(ESI)m/z＝417.2[M+H]$^+$。

[0899] 实施例005.N^4-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺(BL1-5)

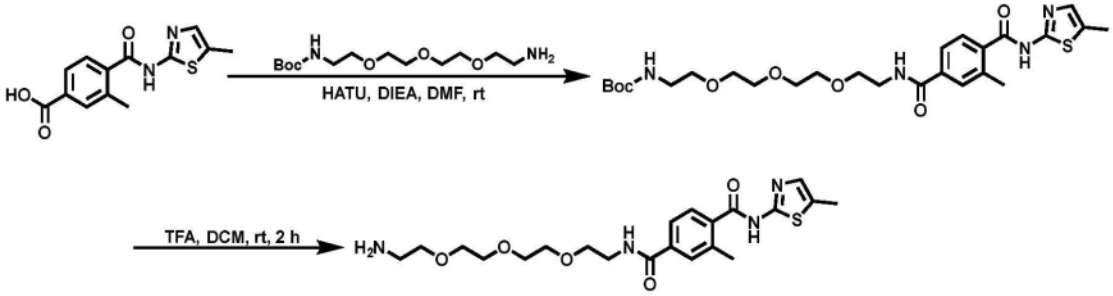
[0900] 方案5

[0901] 

[0902] 按照制备BL1-2的标准程序合成BL1-5(65mg,经两步的产率为23%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.44(brs,1H),8.63(t,J＝5.6Hz,1H),7.79-7.72(m,4H),7.60(d,J＝8.0Hz,1H),7.21(d,J＝1.2Hz,1H),3.60-3.56(m,8H),3.46-3.42(m,2H),2.98-2.95(m,2H),2.42(s,3H),2.38(s,3H)。MS(ESI)m/z＝407.2[M+H]$^+$。

[0903] 实施例006.N^4-(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺(BL1-6)

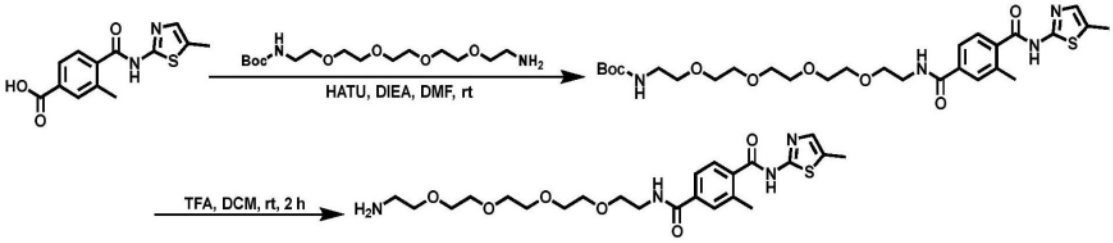
[0904] 方案6

[0905] 

[0906] 按照制备BL1-2的标准程序合成BL1-6(140mg,经两步的产率为34%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.42(brs,1H),8.62(t,J＝5.2Hz,1H),7.70-7.68(m,4H),7.60(d,J＝8.0Hz,1H),7.20(d,J＝1.2Hz,1H),3.59-3.54(m,12H),3.46-3.43(m,2H),2.99-2.95(m,2H),2.42(s,3H),2.38(s,3H)。MS(ESI)m/z＝451.3[M+H]$^+$。

[0907] 实施例007.N^4-(14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺(BL1-7)

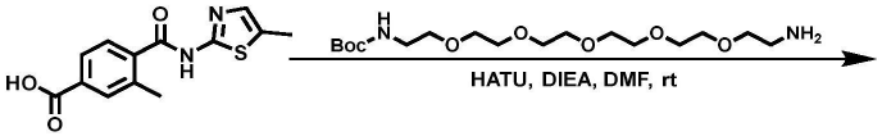
[0908] 方案7

[0909] 

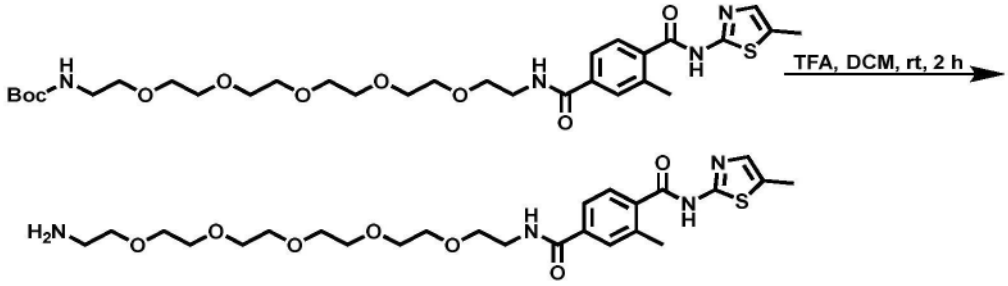
[0910] 按照制备BL1-2的标准程序合成BL1-7(91mg,经两步的产率为21%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.39(brs,1H),8.61(t,J=5.6Hz,1H),7.77-7.61(m,4H),7.60(d,J=8.0Hz,1H),7.20(d,J=1.2Hz,1H),3.60-3.52(m,16H),3.45-3.41(m,2H),2.99-2.96(m,2H),2.42(s,3H),2.38(s,3H)。MS(ESI)m/z=495.2[M+H]$^+$。

[0911] 实施例008.N^4-(17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺(BL1-8)

[0912] 方案8



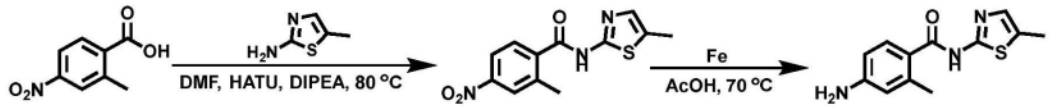
[0913]



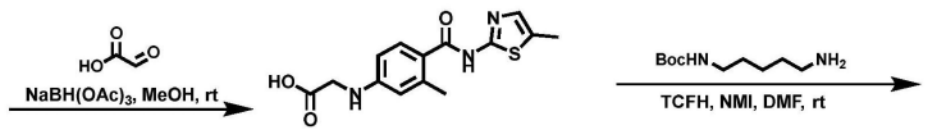
[0914] 按照制备BL1-2的标准程序合成BL1-8(240mg,经两步的产率为51%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.4(brs,1H),8.62(t,J=5.6Hz,1H),7.78-7.72(m,4H),7.59(d,J=8.0Hz,1H),7.21(s,1H),3.60-3.50(m,20H),3.46-3.41(m,2H),2.99-2.95(m,2H),2.42(s,3H),2.38(s,3H)。MS(ESI)m/z=539.3[M+H]$^+$。

[0915] 实施例009. 4-((2-((5-氨基戊基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-9)

[0916] 方案9



[0917]





[0918] 步骤1. 2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)-4-硝基苯甲酰胺的合成

[0919] 向2-甲基-4-硝基苯甲酸(5.00g,27.6mmol)在DMF(100mL)中的溶液中,加入5-甲基噻唑-2-胺(3.20g,28.0mmol)、HATU(11.4g,30.0mmol)和DIPEA(7.74g,60.0mmol)。将反应混合物在80℃搅拌2h。在冷却至室温后,将溶液倒入冰水中(500mL)。将固体通过过滤收集,用H_2O洗涤,并经真空干燥以得到黄色固体状的标题化合物(7.0g,92%产率)。MS(ESI)m/z=278.0[M+H]$^+$。

[0920] 步骤2. 4-氨基-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[0921] 向2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)-4-硝基苯甲酰胺(7.00g,25.2mmol)在AcOH(50mL)中的溶液中加入铁粉(11.2g,200mmol)。在70℃搅拌2h后,将反应混合物用H_2O(20mL)稀释,过滤并在减压下浓缩。将残余物用$NaHCO_3$水溶液调节至pH=6。将固体通过过滤收集并用H_2O洗涤,经真空干燥以得到黄色固体状的标题化合物(6.00g,96%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.17(s,1H),7.38-7.36(m,1H),7.14(s,1H),6.40(s,2H),5.62(s,2H),2.36(s,6H)。MS(ESI)m/z=248.0$[M+H]^+$。

[0922] 步骤3.(3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)甘氨酸的合成

[0923] 向4-氨基-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(2.5g,7.20mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(3.04g,14.4mmol)和2-氧代乙酸(50%,2ml)。在室温搅拌过夜后,将固体通过过滤收集,用MeOH洗涤,并经真空干燥以得到黄色固体状的标题化合物(1.7g,77%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.58(brs,1H),11.86(brs,1H),7.45-7.44(m,1H),7.14(s,1H),6.45-6.44(m,3H),3.87(s,2H),2.36(s,6H)。MS(ESI)m/z=306.0$[M+H]^+$。

[0924] 步骤4.(5-(2-((3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)乙酰氨基)戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成

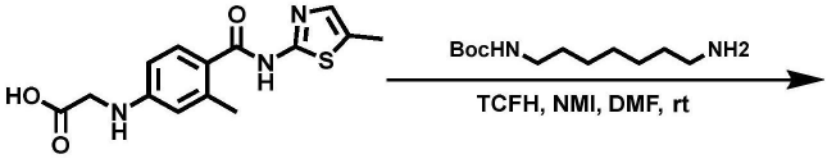
[0925] 向(3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)甘氨酸(200mg,0.656mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入N,N,N′,N′-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(TCFH)(277mg,0.984mmol)、N-甲基咪唑(81mg,0.984mmol)和(5-氨基戊基)氨基甲酸叔丁酯(74mg,0.722mmol)。将混合物在室温搅拌3h后,将其用水(20mL)稀释并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以提供棕色油状的标题化合物(310mg,粗品)。

[0926] 步骤5. 4-((2-((5-氨基戊基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

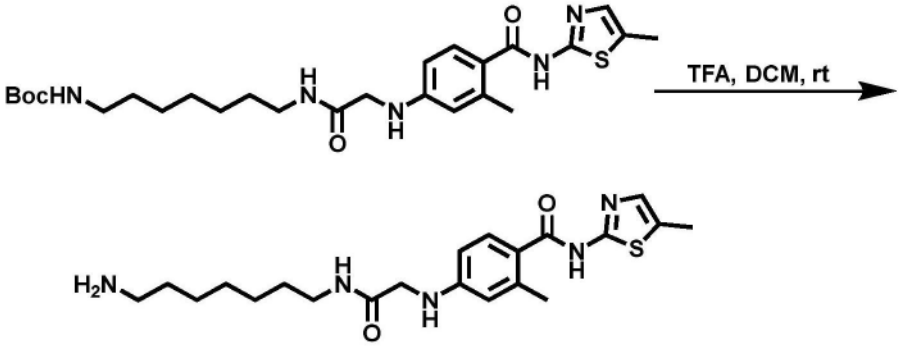
[0927] 向(5-(2-((3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)乙酰氨基)戊基)氨基甲酸叔丁酯(310mg,粗品)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。在室温搅拌反应混合物5h后,将其浓缩并通过制备型HPLC(0.1% TFA)纯化以提供白色固体状的标题化合物(74.8mg,TFA盐,经两步的产率为29%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.87(brs,1H),7.96(t,J=11.6Hz,1H),7.75(brs,3H),7.45(d,J=8.4Hz 1H),7.14(d,J=1.2Hz,1H),6.41-6.38(m,2H),3.67(s,2H),3.10-3.05(m,2H),2.76-2.71(m,2H),2.36(s,3H),2.35(s,3H),1.53-1.49(m,2H),1.42-1.37(m,2H),1.30-1.24(m,2H)。MS(ESI)m/z=390.2$[M+H]^+$。

[0928] 实施例010. 4-((2-((7-氨基庚基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-10)

[0929] 方案10



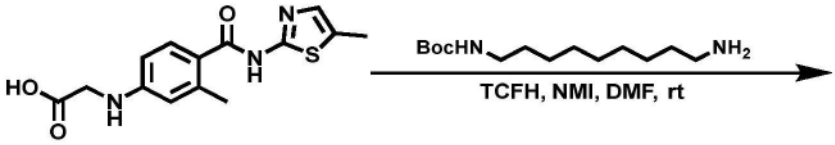
[0930]



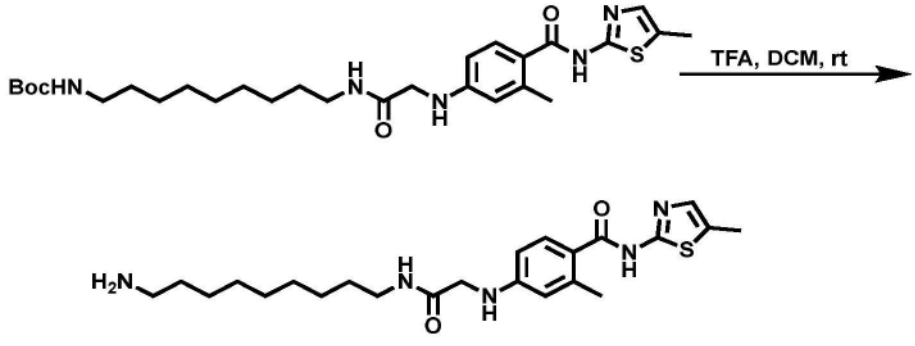
[0931] 按照制备BL1-9的标准程序合成BL1-10(130mg,经两步的产率为37%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.85(brs,1H),7.90(t,J=11.6Hz,1H),7.61(brs,3H),7.44(d,J=8.4Hz,1H),7.14(d,J=1.2Hz,1H),6.40-6.38(m,2H),3.86(s,2H),3.09-3.05(m,2H),2.77-2.72(m,2H),2.36(s,3H),2.35(s,3H),1.53-1.49(m,2H),1.42-1.37(m,2H),1.30-1.24(m,6H)。MS(ESI)m/z=418.2$[M+H]^+$。

[0932] 实施例011. 4-((2-((9-氨基壬基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-11)

[0933] 方案11



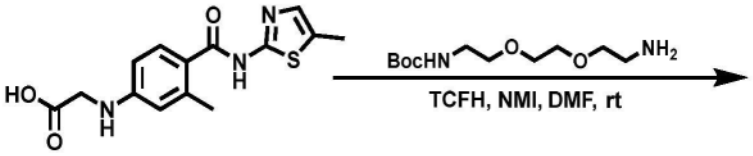
[0934]



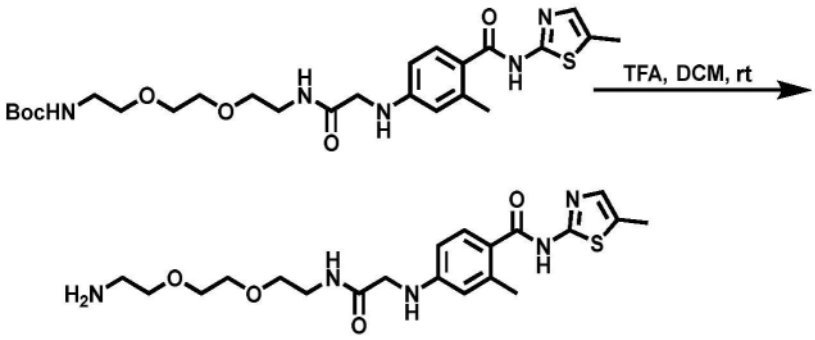
[0935] 按照制备BL1-9的标准程序合成BL1-11(48mg,经两步的产率为14%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.85(brs,1H),7.88(t,J=11.6Hz,1H),7.63(brs,3H),7.44(d,J=8.4Hz,1H),7.14(d,J=1.2Hz,1H),6.40-6.38(m,2H),3.66(s,2H),3.09-3.05(m,2H),2.77-2.72(m,2H),2.36(s,3H),2.34(s,3H),1.53-1.47(m,2H),1.42-1.37(m,2H),1.36-1.24(m,10H)。MS(ESI)m/z=446.2$[M+H]^+$。

[0936] 实施例012. 4-((2-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-12)

[0937] 方案12



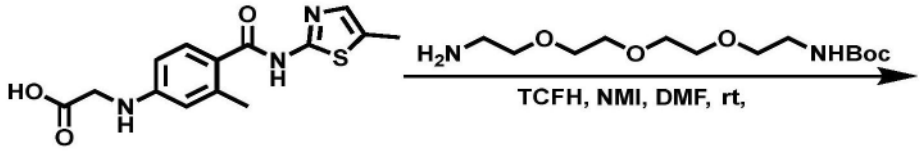
[0938]



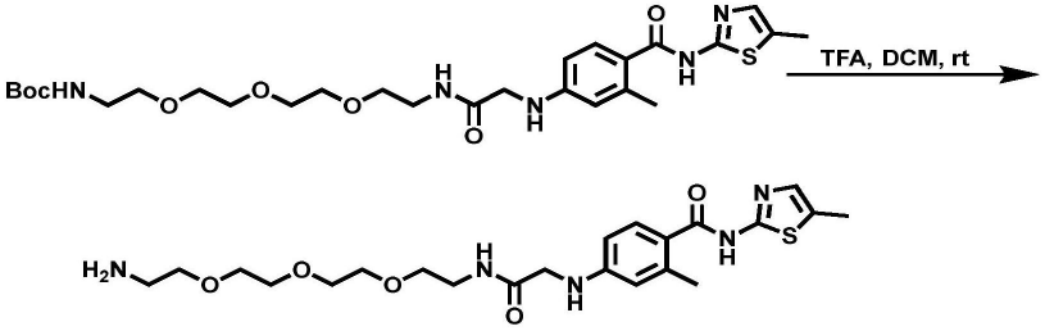
[0939] 按照制备BL1-9的标准程序合成BL1-12(168mg,经两步的产率为59%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.86(brs,1H),7.95(t,J=5.6Hz,1H),7.77(brs,3H),7.44(d,J=8.4Hz,1H),7.14(s,1H),6.41-6.37(m,2H),3.69(s,2H),3.58-3.52(m,6H),3.42-3.39(m,2H),3.27-3.22(m,2H),2.98-2.96(m,2H),2.36(s,3H),2.34(s,3H)。MS(ESI)m/z=480.2[M+H]$^+$。

[0940] 实施例013. 4-((14-氨基-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-13)

[0941] 方案13



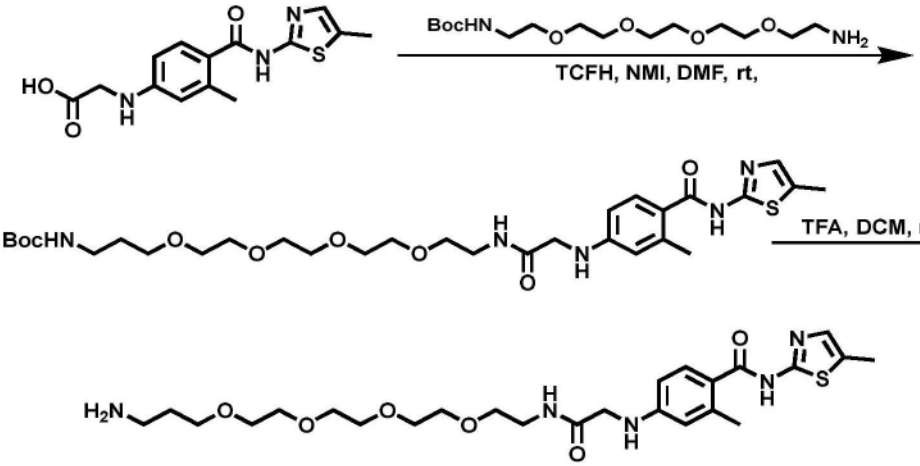
[0942]



[0943] 按照制备BL1-9的标准程序合成BL1-13(130mg,经两步的产率为44%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.86(brs,1H),7.95(t,J=5.6Hz,1H),7.77(brs,3H),7.44(d,J=8.4Hz,1H),7.14(s,1H),6.41-6.37(m,2H),3.69(s,2H),3.58-3.52(m,6H),3.49(s,4H),3.42-3.39(m,2H),3.27-3.22(m,2H),2.98-2.96(m,2H),2.36(s,3H),2.34(s,3H)。MS(ESI)m/z=480.2[M+H]$^+$。

[0944] 实施例014. 4-((18-氨基-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十八烷基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-14)

[0945] 方案14

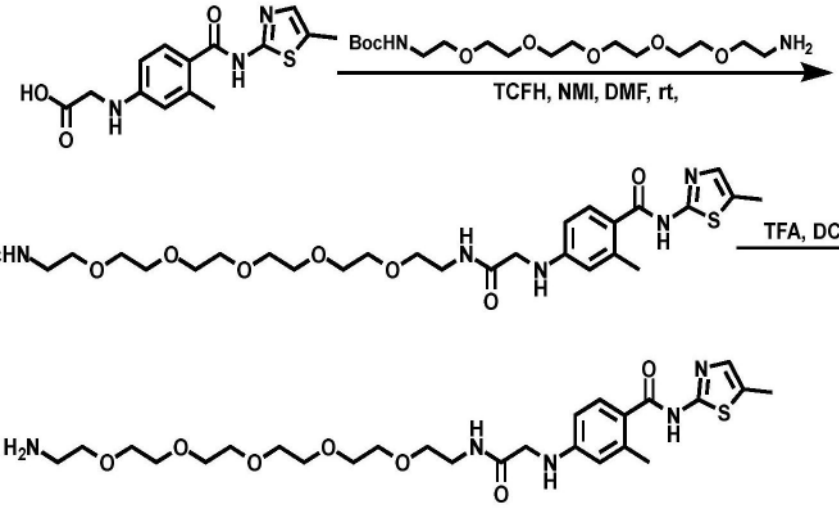


[0946]

[0947] 按照制备BL1-9的标准程序合成BL1-14(320mg,经两步的产率为55%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.88(brs,1H),7.96(t,J=5.4Hz,1H),7.75(brs,3H),7.46-7.44(d,1H),7.14(d,J=1.2Hz,1H),6.42-6.38(m,2H),3.70(s,2H),3.59-3.48(m,14H),3.42-3.39(m,2H),3.27-3.22(m,2H),2.99-2.95(m,2H),2.37(s,3H),2.35(s,3H)。MS(ESI)m/z=524.2$[M+H]^+$。

[0948] 实施例015. 4-((20-氨基-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-15)

[0949] 方案15

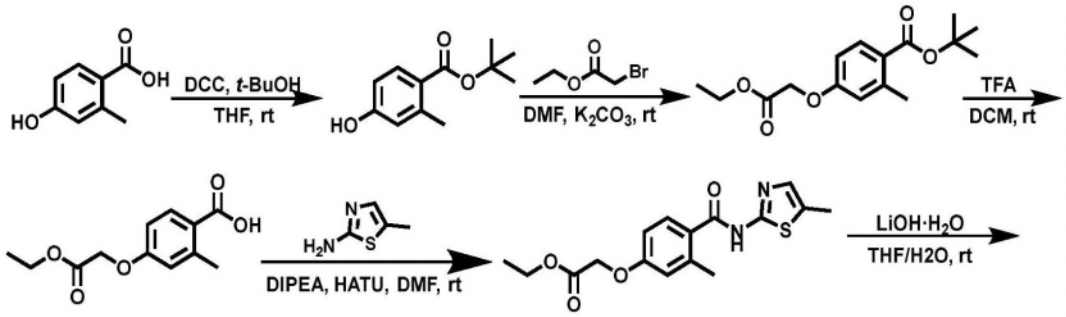


[0950]

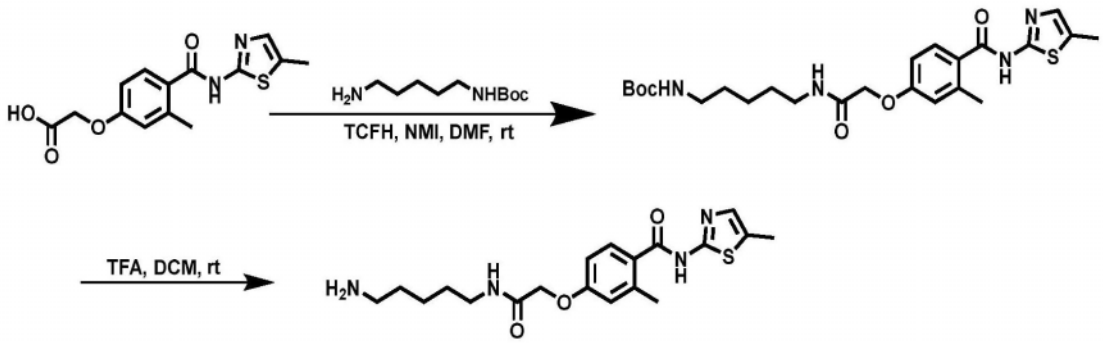
[0951] 按照制备BL1-9的标准程序合成BL1-15(248mg,经两步的产率为55%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.86(brs,1H),7.95(t,J=5.4Hz,1H),7.75(brs,3H),7.46-7.44(d,J=8.4Hz,1H),7.14(d,J=1.2Hz,1H),6.42-6.38(m,2H),3.69(s,2H),3.59-3.48(m,18H),3.42-3.39(m,2H),3.26-3.22(m,2H),2.99-2.95(m,2H),2.36(s,3H),2.34(s,3H)。MS(ESI)m/z=568.3$[M+H]^+$。

[0952] 实施例016. 4-(2-((5-氨基戊基)氨基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-16)

[0953] 方案16



[0954]



[0955] 步骤1. 4-羟基-2-甲基苯甲酸叔丁酯的合成

[0956] 向4-羟基-2-甲基苯甲酸(3.00g,19.6mmol)在THF(15mL)和t-BuOH(15mL)中的溶液中加入DCC(4.06g,19.6mmol)。将混合物在室温搅拌12h。接着将混合物过滤,并将滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=5:1)纯化残余物以提供黄色固体状的标题化合物(1.5g,37%产率)。

[0957] 步骤2. 4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-2-甲基苯甲酸叔丁酯的合成

[0958] 向4-羟基-2-甲基苯甲酸叔丁酯(1.50g,7.20mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入2-溴乙酸乙酯(1.20g,7.20mmol)和K_2CO_3(1.20g,7.20mmol)。将反应混合物在25℃搅拌12h。接着将溶液倒入水(50mL)中并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=5:1)纯化以提供白色固体状的标题化合物(1.00g,48%产率)。MS(ESI)m/z=295.1[M+H]$^+$。

[0959] 步骤3. 4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-2-甲基苯甲酸的合成

[0960] 向2-乙氧基-6-甲基苯甲酸(1.0g,3.3mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入TFA(10mL)。将反应混合物在室温搅拌2h,之后将其在真空下浓缩以提供黄色固体状的标题化合物(950mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z=239.1[M+H]$^+$。

[0961] 步骤4. 2-(3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯氧基)乙酸乙酯的合成

[0962] 向4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-2-甲基苯甲酸(950mg,粗品)在DMF(10mL)中的溶液中加入5-甲基噻唑-2-胺(910mg,8.00mmol)、HATU(1.52g,4.00mmol)和DIPEA(1.00g,8.00mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16h,之后将其倒入水(50mL)中并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以提供白色固体状的标题化合物(800mg,62%产率)。MS(ESI)m/z=335.1[M+H]$^+$。

[0963] 步骤5. 2-(3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯氧基)乙酸的合成

[0964] 向2-(3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯氧基)乙酸乙酯(900mg,

2.69mmol)在THF(5mL)和H_2O(5mL)中的溶液中加入LiOH·H_2O(220.09mg,5.39mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16h,之后将其在真空下浓缩并用1N HCl酸化至pH=5。将固体收集,用MeOH洗涤,并经真空干燥以提供棕色固体状的标题化合物(760mg,92%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.17(brs,1H),7.52(d,J=8.4Hz,1H),7.16(s,1H),6.88(s,1H),6.86-6.85(m,1H),4.72(s,2H),2.51(s,3H),2.37(s,3H)。MS(ESI)m/z=307.2$[M+H]^+$。

[0965] 步骤6.(5-(2-(3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯氧基)乙酰氨基)戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成

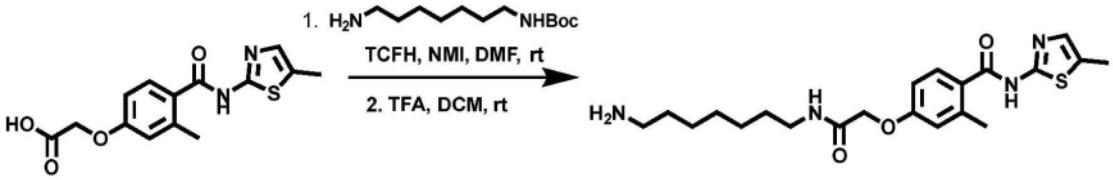
[0966] 将2-(3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯氧基)乙酸(250mg,0.82mmol)、(5-氨基戊基)氨基甲酸叔丁酯(266.4mg,1.23mmol)、TCFH(229.6mg,0.82mmol)和N-甲基咪唑(100.8mg,1.23mmol)在DMF(10mL)中的溶液在室温搅拌16h。将混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(3×50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩以提供棕色固体状的标题化合物(260mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。

[0967] 步骤7. 4-(2-((5-氨基戊基)氨基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[0968] 向(7-(2-(3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯氧基)乙酰氨基)庚基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,粗品)在DCM(10mL)中的溶液中加入TFA(10mL)。将反应混合物室温搅拌12h,之后将其浓缩并通过制备型HPLC纯化以提供棕色固体状的标题化合物(89.8mg,经两步的产率为18%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.17(s,1H),8.13(t,J=5.6Hz,1H),7.73(brs,2H),7.17(d,J=1.6Hz,1H),7.54(d,J=8.4Hz,1H),6.90(d,J=2.4Hz,1H),6.85(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),4.54(s,2H),3.16-3.10(m,2H),2.79-2.71(m,2H),2.40(s,3H),2.36(s,3H),1.57-1.52(m,2H),1.49-1.41(m,2H),1.30-1.14(m,2H)。MS(ESI)m/z=391.2$[M+H]^+$。

[0969] 实施例017. 4-(2-((7-氨基庚基)氨基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-17)

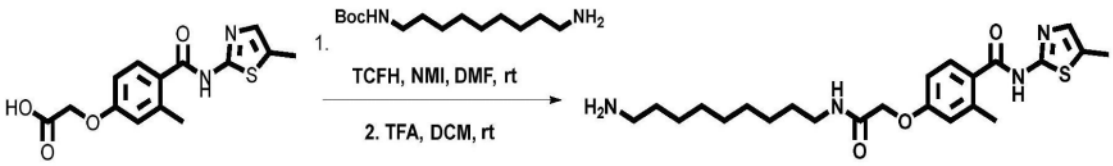
[0970] 方案17

[0971] 

[0972] 按照制备BL1-16的标准程序合成BL1-17(26mg,经两步的产率为8%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.16(brs,1H),8.10(t,J=6.0Hz,1H),7.60(brs,2H),7.54(d,J=8.4Hz,1H),7.17(d,J=1.6Hz,1H),6.89(d,J=2.0Hz,1H),6.84(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),4.51(s,2H),3.16-3.19(m,2H),2.80-2.72(m,2H),2.40(s,3H),2.32(s,3H),1.52-1.42(m,4H),1.26-1.19(m,6H)。MS(ESI)m/z=419.1$[M+H]^+$。

[0973] 实施例018. 4-(2-((9-氨基壬基)氨基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-18)

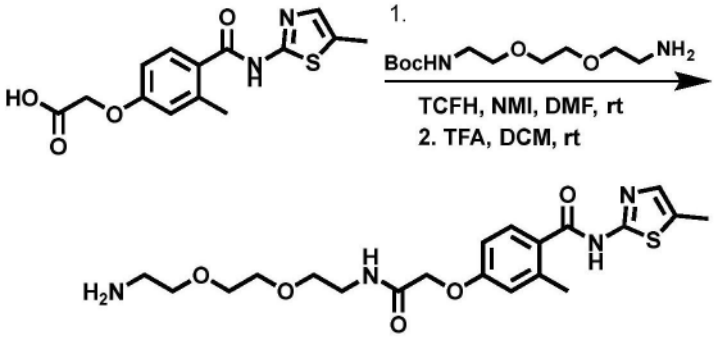
[0974] 方案18

[0975] 

[0976] 按照制备BL1-16的标准程序合成BL1-18(90mg,经两步的产率为40%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.20(brs,1H),8.10(t,J=6.0Hz,1H),7.71(brs,2H),7.58(d,J=8.4Hz,1H),7.17(d,J=1.2Hz,1H),6.89(d,J=2.4Hz,1H),6.84(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),4.52(s,2H),3.14-3.10(m,2H),3.10-3.08(m,2H),2.73(s,3H),2.71(s,3H),1.52-1.43(m,4H),1.16-1.14(m,10H)。MS(ESI)m/z=447.5[M+H]$^+$。

[0977] 实施例019. 4-(2-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-19)

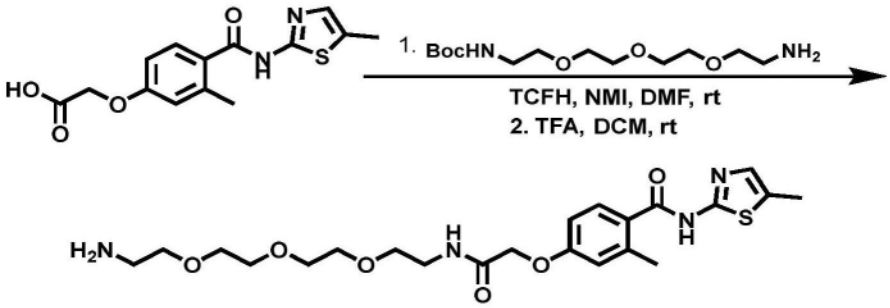
[0978] 方案19

[0979] 

[0980] 按照制备BL1-16的标准程序合成BL1-19(50mg,经两步的产率为23%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.20(brs,1H),8.13(t,J=6.0Hz,1H),7.75(brs,2H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.18(d,J=1.2Hz,1H),6.90(d,J=2.4Hz,1H),6.85(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),4.54(s,2H),3.47-3.44(m,6H),3.38-3.36(m,2H),3.32-2.28(m,2H),3.30-2.96(m,2H),2.40(s,3H),2.37(s,3H)。MS(ESI)m/z=437.2[M+H]$^+$。

[0981] 实施例020. 4-((14-氨基-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷基)氧基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-20)

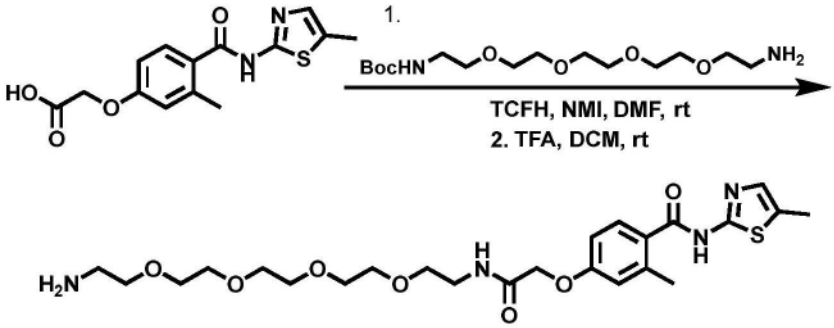
[0982] 方案20

[0983] 

[0984] 按照制备BL1-16的标准程序合成BL1-20(138mg,经两步的产率为57%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.18(brs,1H),8.13(t,J=5.6Hz,1H),7.78(brs,2H),7.56(d,J=8.8Hz,1H),7.17(d,J=1.2Hz,1H),6.90(d,J=2.4Hz,1H),6.85(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),4.55(s,2H),3.59-3.55(m,10H),3.52-3.49(m,2H),3.32-2.29(m,2H),3.30-2.96(m,2H),2.40(s,3H),2.37(s,3H)。MS(ESI)m/z=481.2[M+H]$^+$。

[0985] 实施例021. 4-((17-氨基-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷基)氧基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-21)

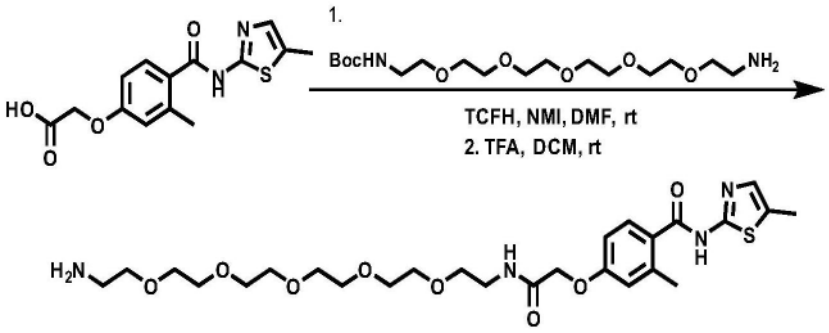
[0986] 方案21

[0987] 

[0988] 按照制备BL1-16的标准程序合成BL1-21(61mg,经两步的产率为28%)。^{1}HNMR(400MHz,MeOD)δ8.21(s,1H),7.56(d,J=8.8Hz,1H),7.14(s,1H),6.96(s,1H),6.92(d,J=8.4Hz,1H),4.59(s,2H),3.64-3.61(m,16H),3.48-3.46(m,2H),3.13-3.11(m,2H),2.45(s,3H),2.42(s,3H)。MS(ESI)m/z=525.3[M+H]$^+$。

[0989] 实施例022. 4-((20-氨基-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)氧基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-22)

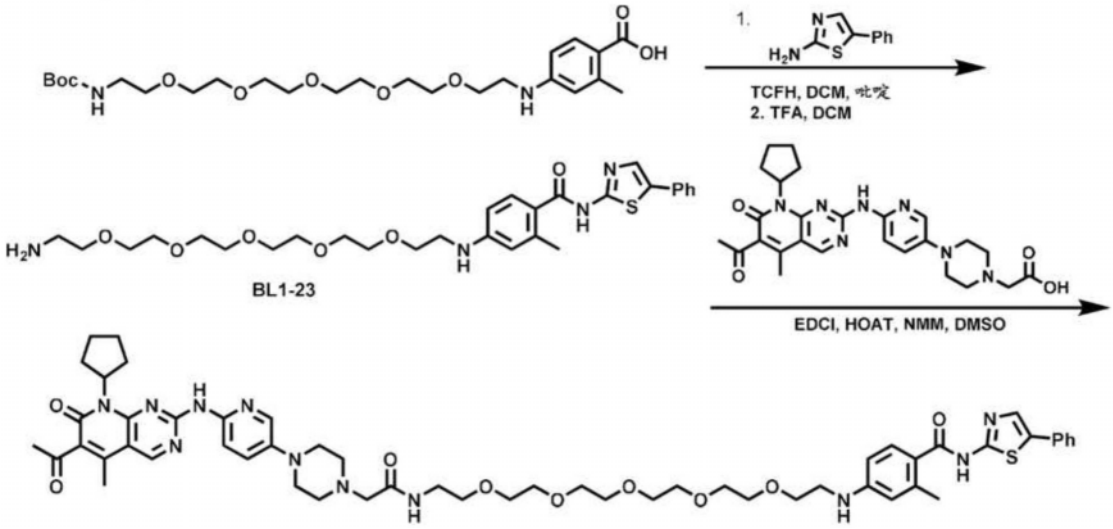
[0990] 方案22

[0991] 

[0992] 按照制备BL1-16的标准程序合成BL1-22(98mg,经两步的产率为35%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.20(brs,1H),8.13(t,J=6.0Hz,1H),7.75(brs,2H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.18(d,J=1.2Hz,1H),6.90(d,J=2.4Hz,1H),6.85(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),4.54(s,2H),3.47-3.44(m,16H),3.38-3.36(m,4H),3.32-2.28(m,2H),3.30-2.96(m,2H),2.40(s,3H),2.37(s,3H)。MS(ESI)m/z=569.3[M+H]$^+$。

[0993] 实施例023. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-N-(5-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-001)

[0994] 方案23

[0995] 

[0996] 步骤1.(17-((3-甲基-4-((5-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0997] 向4-((2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11,14,17,20-六氧杂-5-氮杂二十烷-22-基)氨基)-2-甲基苯甲酸(10mg,0.02mmol)在DCM(1mL)中的溶液中加入TCFH(11mg,0.04mmol)在DCM(1mL)的溶液。将反应在室温搅拌30min后,向上述混合物加入5-苯基噻唑-2-胺(3.5mg,0.02mmol)和吡啶(0.1mL)。将反应混合物在室温搅拌另外16h,之后将其用DCM(5mL)稀释,用1N HCl(5mL)和盐水(5mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。此残余物不经进一步纯化即直接用于下一步。MS(ESI)m/z=673.4[M+H]$^+$。

[0998] 步骤2. 4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-甲基-N-(5-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

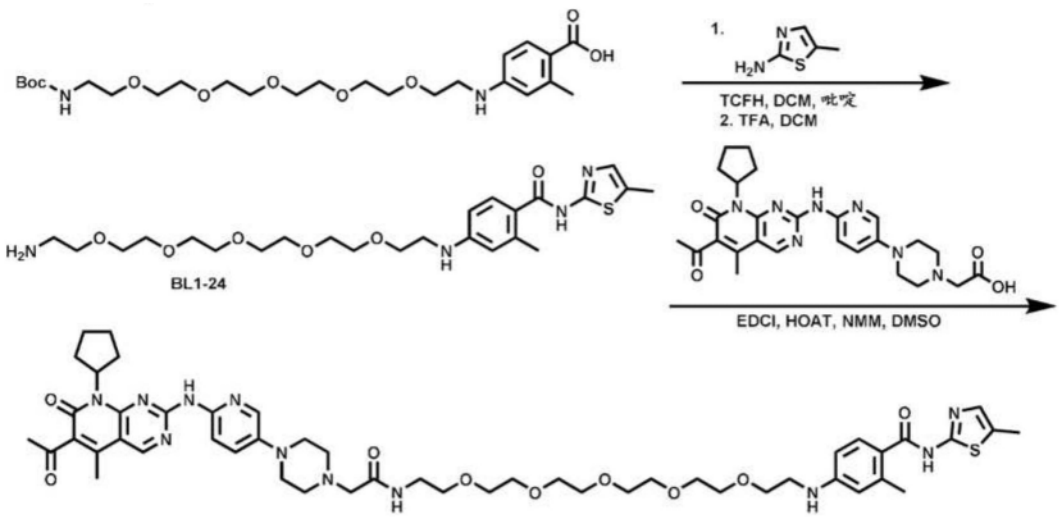
[0999] 将(17-((3-甲基-4-((5-苯基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,0.17mmol)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的混合物在室温搅拌1h。将所得混合物浓缩以提供淡黄色油状的粗产物。此化合物不经进一步纯化即直接用于下一步。MS(ESI)m/z=573.4[M+H]$^+$。

[1000] 步骤3. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-N-(5-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1001] 将4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-甲基-N-(5-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺(10mg,0.02mmol)、2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸(10mg,0.02mmol)、EDCI(5.7mg,0.03mmol)、HOAt(4.1mg,0.03mmol)和NMM(10.1mg,0.10mmol)在DMSO(2mL)中的溶液在室温搅拌16h。将反应混合物通过反相色谱法纯化以得到黄色固体状的期望产物(3.6mg,经3步的产率为17%)。MS(ESI)m/z=1060.6[M+H]$^+$。

[1002] 实施例024. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-002)

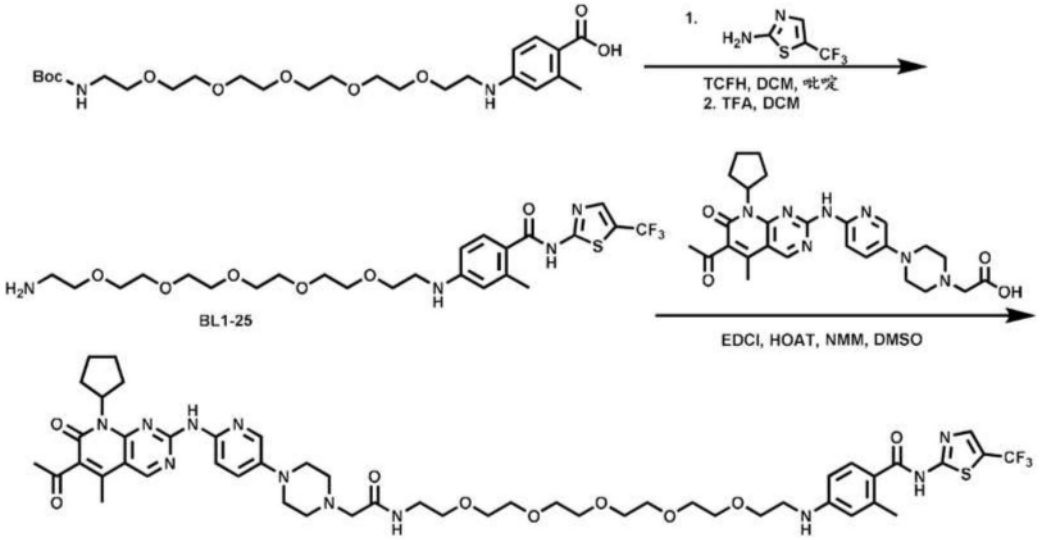
[1003] 方案24

[1004] 

[1005] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-002(3.3mg,经3步的产率为17%)。MS(ESI)m/z＝998.5[M+H]$^+$。

[1006] 实施例025. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-N-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-003)

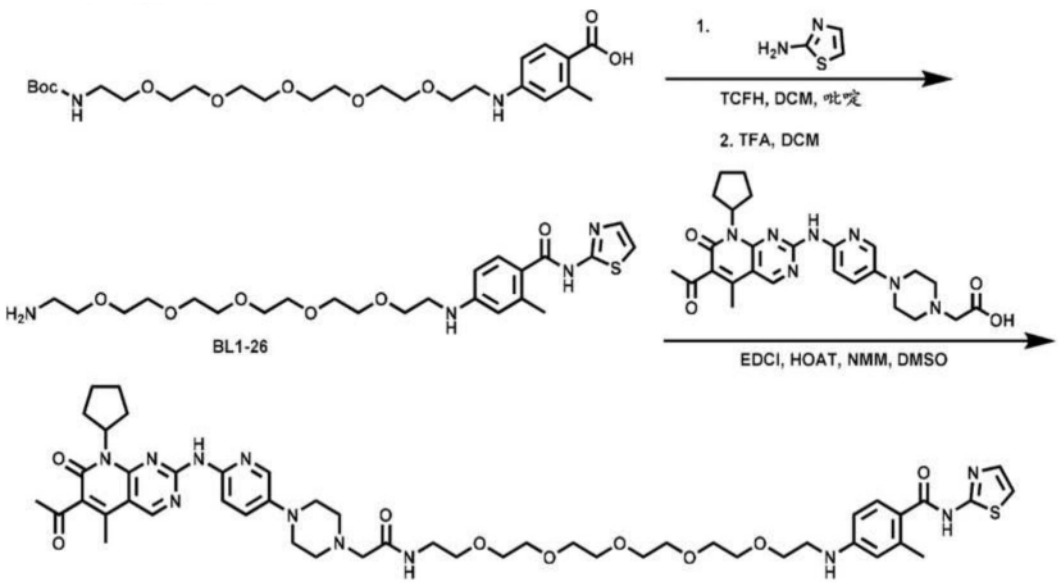
[1007] 方案25

[1008] 

[1009] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-003(1.6mg,经3步的产率为8%)。MS(ESI)m/z＝1052.5[M+H]$^+$。

[1010] 实施例026. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-N-(噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-004)

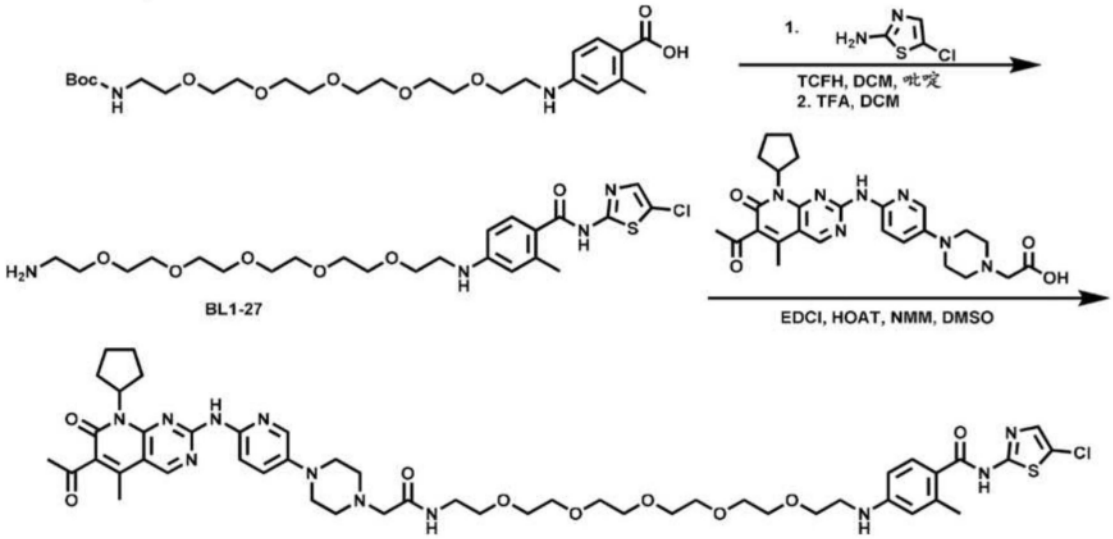
[1011] 方案26

[1012] 

[1013] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-004(1.4mg,经3步的产率为7%)。MS(ESI) m/z＝984.5[M+H]$^+$。

[1014] 实施例027. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(5-氯噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-005)

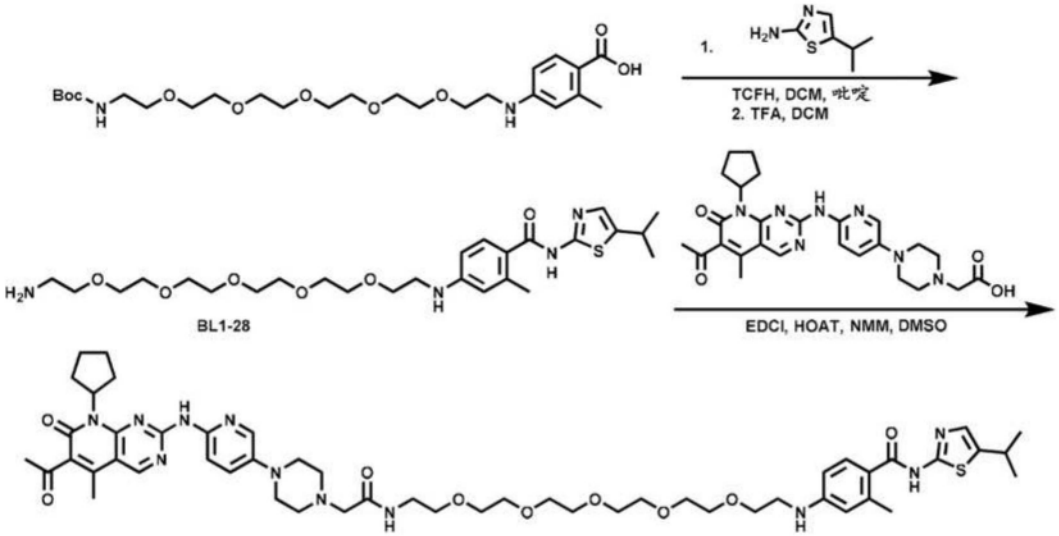
[1015] 方案27

[1016] 

[1017] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-005(2.4mg,经3步的产率为13%)。MS(ESI) m/z＝1018.5[M+H]$^+$。

[1018] 实施例028. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(5-异丙基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-006)

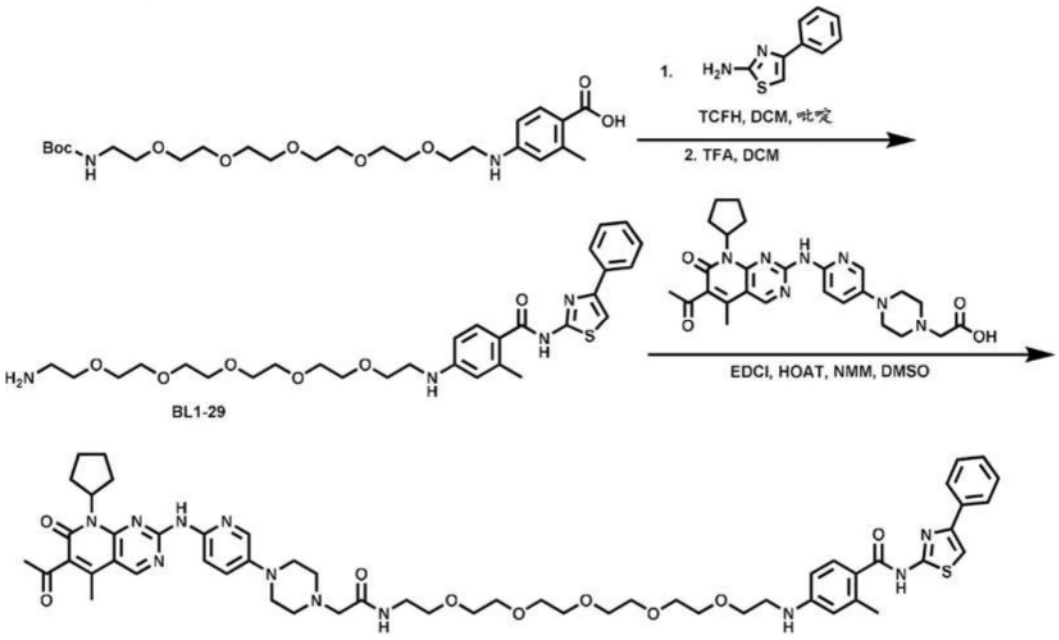
[1019] 方案28

[1020] 

[1021] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-006(7.5mg,经3步的产率为26%)。MS(ESI)m/z=1026.6[M+H]$^+$。

[1022] 实施例029. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-N-(4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-007)

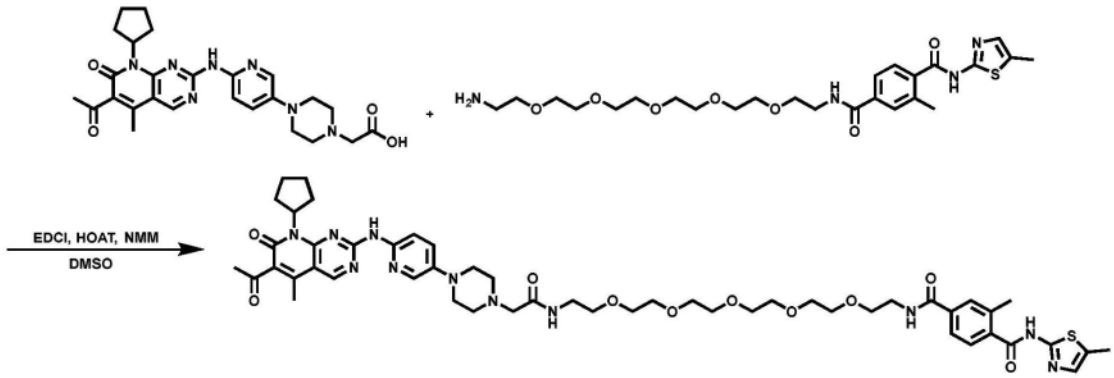
[1023] 方案29

[1024] 

[1025] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-007(6.3mg,经3步的产率为21%)。MS(ESI)m/z=1060.6[M+H]$^+$。

[1026] 实施例030.N^4-(1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺(CPD-008)

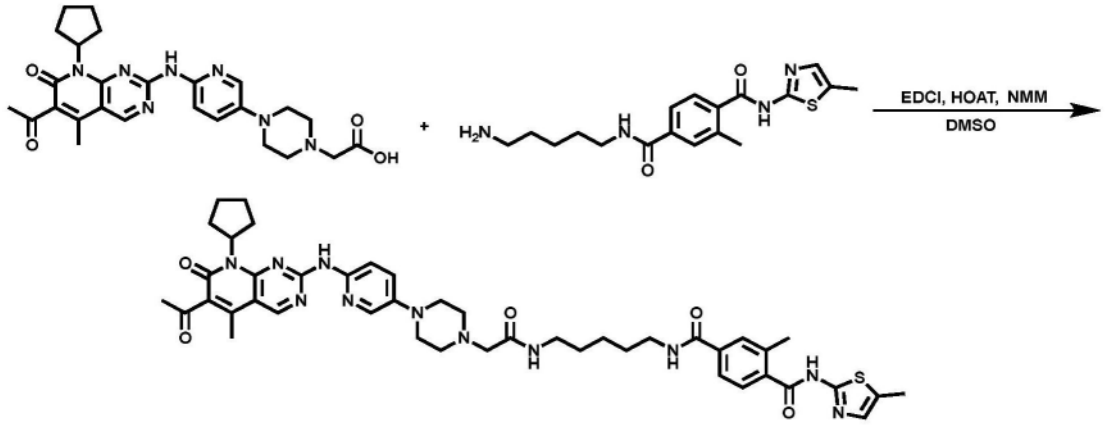
[1027] 方案30

[1028] 

[1029] 将2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸(5.0mg,0.009mmol)、N^4-(17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺(5.8mg,0.01mmol)、EDCI(2.9mg,0.015mmol)、HOAt(2.1mg,0.015mmol)和NMM(10.1mg,0.10mmol)在DMSO(2mL)中的溶液在室温搅拌16h。将反应混合物倒入水(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,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。将所得残余物通过反相色谱法纯化以得到黄色固体状的期望产物(2.2mg,23%产率)。MS(ESI)m/z=1026.5$[M+H]^+$。

[1030] 实施例031.N^4-(5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺(CPD-009)

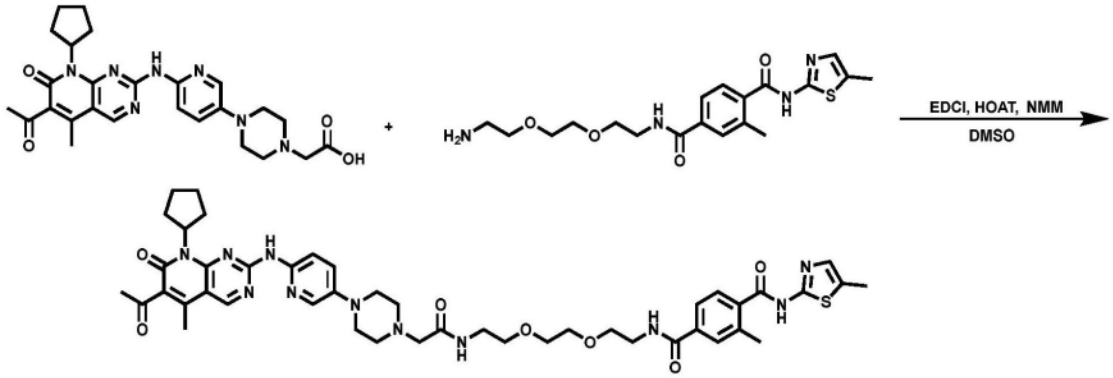
[1031] 方案31

[1032] 

[1033] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-009(4.7mg,56%产率)。MS(ESI)m/z=848.5$[M+H]^+$。

[1034] 实施例032.N^4-(2-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺(CPD-010)

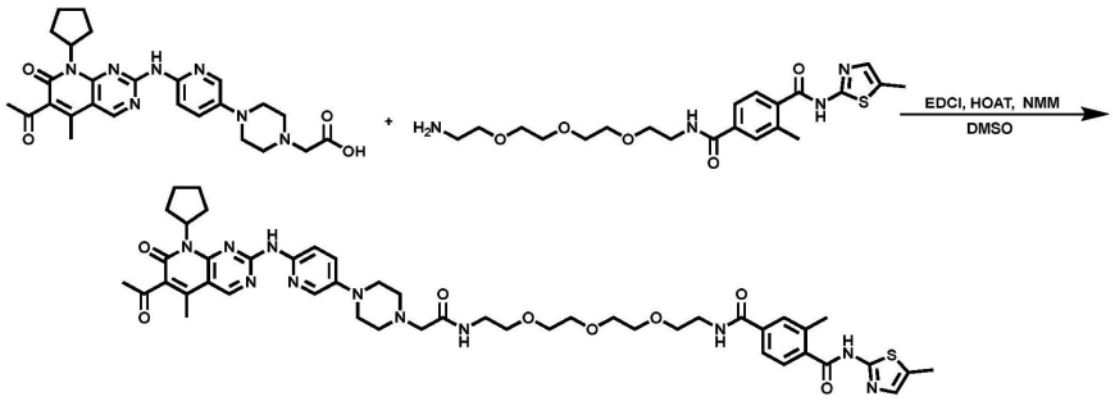
[1035] 方案32

[1036] 

[1037] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-010(3.4mg,39％产率)。MS(ESI)m/z＝894.4[M+H]$^+$。

[1038] 实施例033.N^4-(1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺(CPD-011)

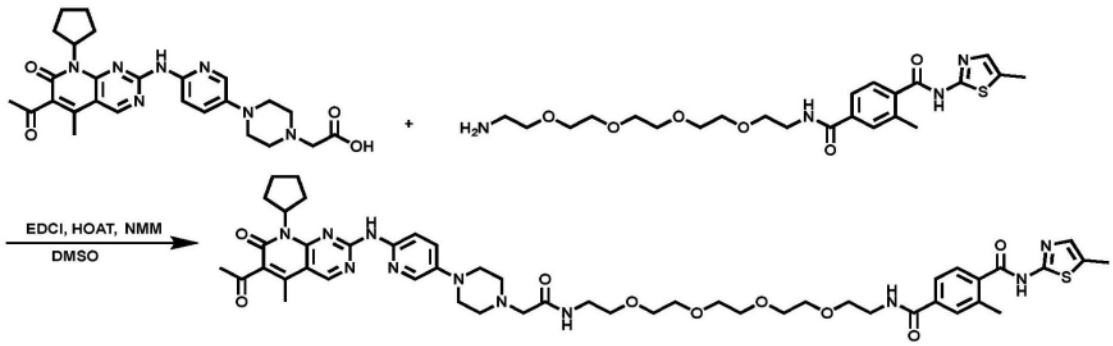
[1039] 方案33

[1040] 

[1041] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-011(5.1mg,55％产率)。MS(ESI)m/z＝938.5[M+H]$^+$。

[1042] 实施例034.N^4-(1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺(CPD-012)

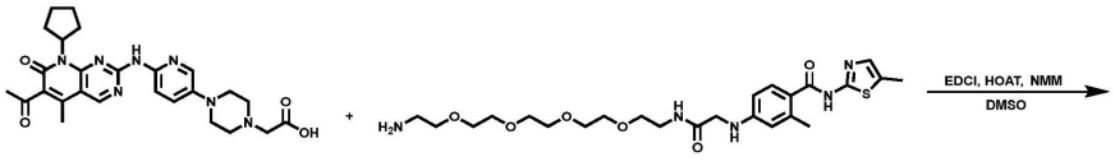
[1043] 方案34

[1044] 

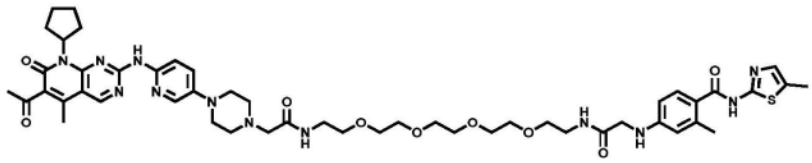
[1045] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-012(5.8mg,60％产率)。MS(ESI)m/z＝982.5[M+H]$^+$。

[1046] 实施例035. 4-((20-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2,19-二氧代-6,9,12,15-四氧杂-3,18-二氮杂二十烷基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-013)

[1047] 方案35



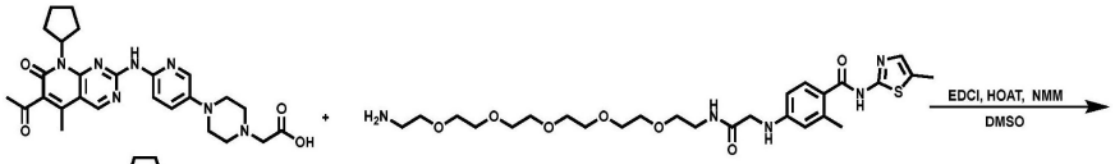
[1048]



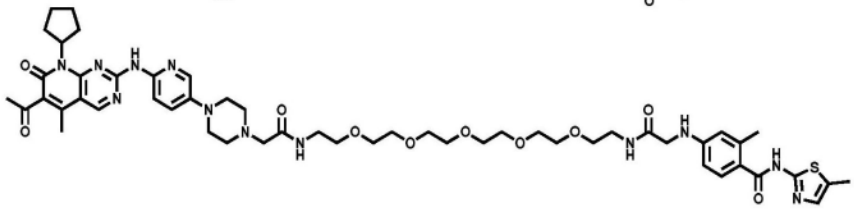
[1049] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-013(4.8mg,48%产率)。MS(ESI)m/z=1011.5[M+H]$^+$。

[1050] 实施例036. 4-((23-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2,22-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3,21-二氮杂二十三烷基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-014)

[1051] 方案36



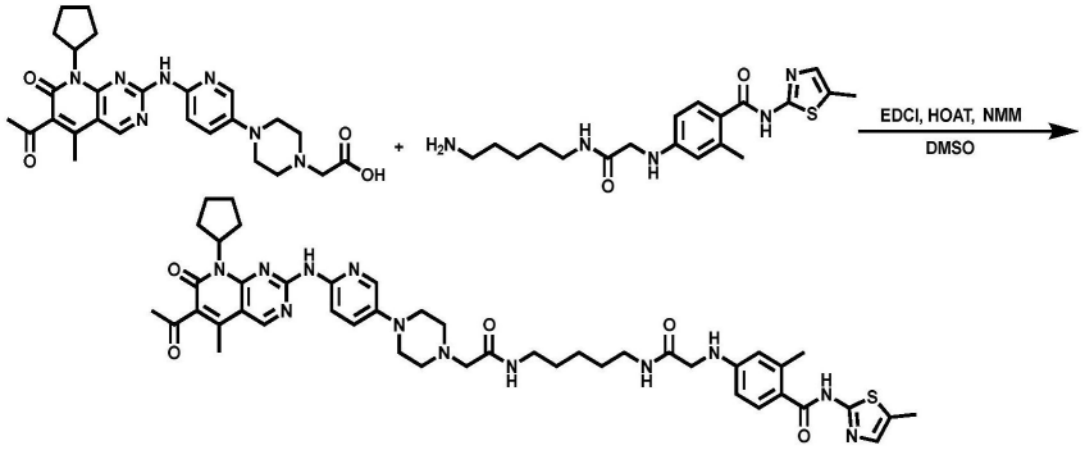
[1052]



[1053] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-014(4.4mg,44%产率)。MS(ESI)m/z=1055.6[M+H]$^+$。

[1054] 实施例037. 4-((2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-015)

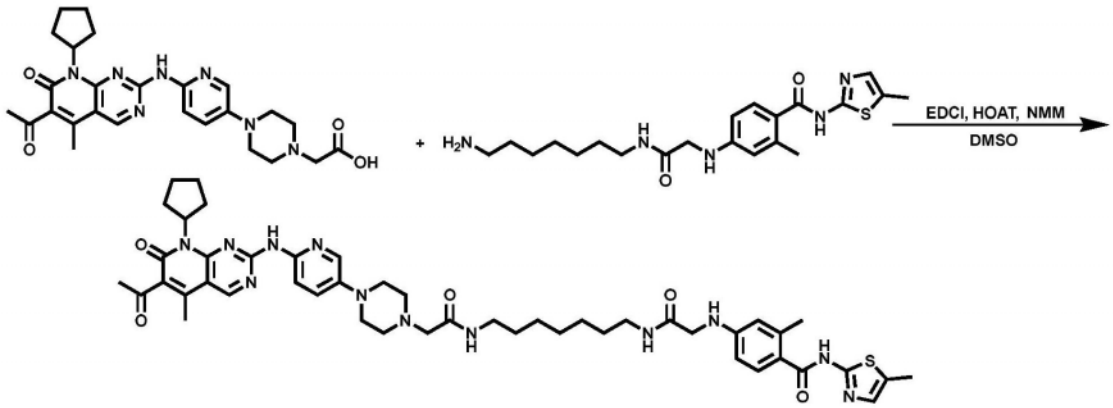
[1055] 方案37

[1056] 

[1057] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-015(4.5mg,52％产率)。MS(ESI)m/z＝877.5[M+H]$^+$。

[1058] 实施例038. 4-((2-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-016)

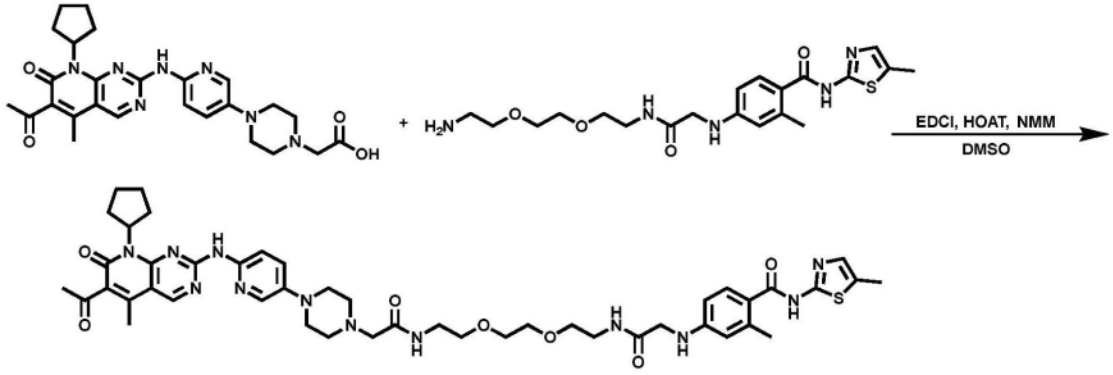
[1059] 方案38

[1060] 

[1061] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-016(4.4mg,49％产率)。MS(ESI)m/z＝905.5[M+H]$^+$。

[1062] 实施例039. 4-((14-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2,13-二氧代-6,9-二氧杂-3,12-二氮杂十四烷基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-017)

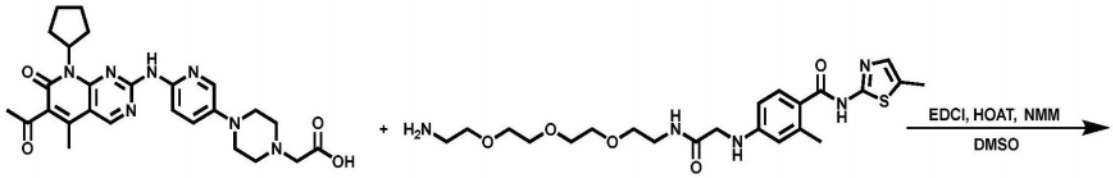
[1063] 方案39

[1064] 

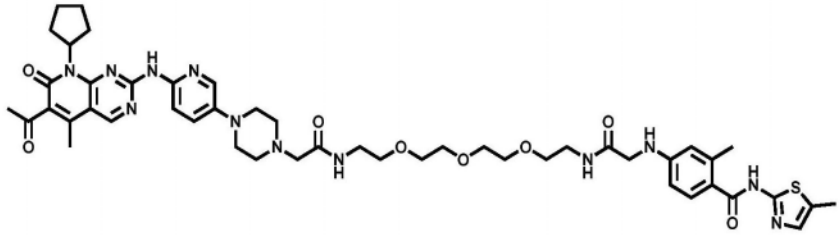
[1065] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-017(3.7mg,41％产率)。MS(ESI)m/z＝923.6[M+H]$^+$。

[1066] 实施例040. 4-((17-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2,16-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,15-二氮杂十七烷基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-018)

[1067] 方案40



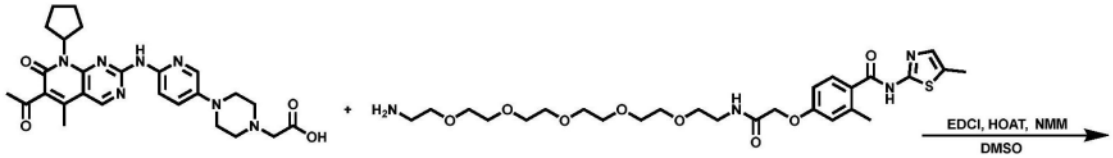
[1068]



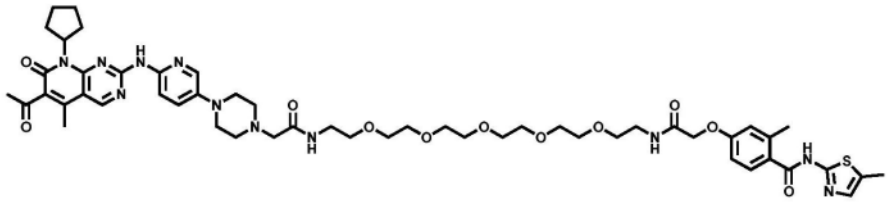
[1069] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-018(5.5mg,58％产率)。MS(ESI)m/z＝967.5[M+H]$^+$。

[1070] 实施例041. 4-((23-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2,22-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3,21-二氮杂二十三烷基)氧基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-019)

[1071] 方案41



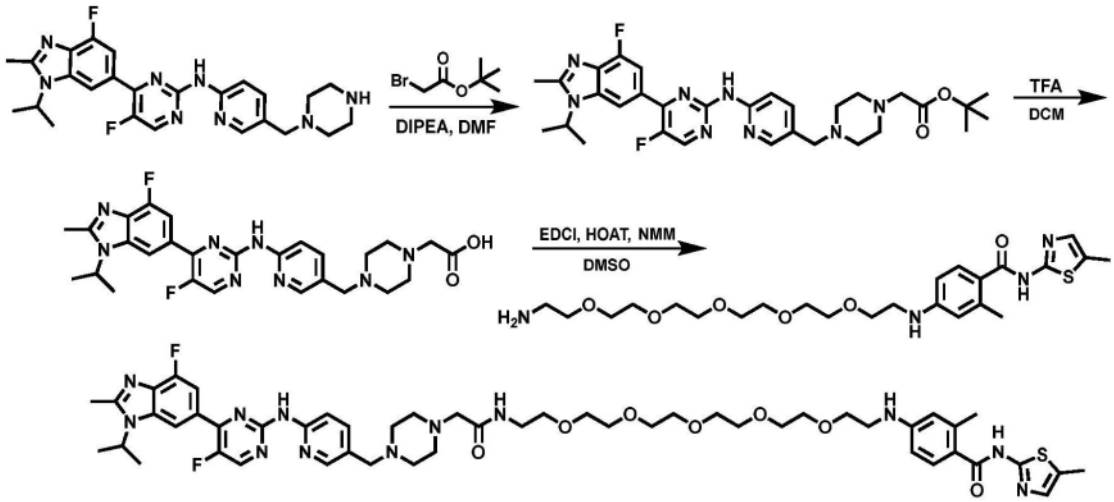
[1072]



[1073] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-019(4.6mg,44％产率)。MS(ESI)m/z＝1056.6[M+H]$^+$。

[1074] 实施例042. 4-((1-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-020)

[1075] 方案42

[1076] 

[1077] 步骤1. 2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯的合成

[1078] 在室温,向5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(50mg,0.1mmol)和2-溴乙酸叔丁酯(23mg,0.12mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入DIPEA(39mg,0.3mmol)。将反应混合物在室温搅拌4h,之后将其通过反相色谱法纯化以提供白色固体状的期望产物(45mg,76%产率)。MS(ESI)m/z=593.4[M+H]$^+$。

[1079] 步骤2. 2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酸的合成

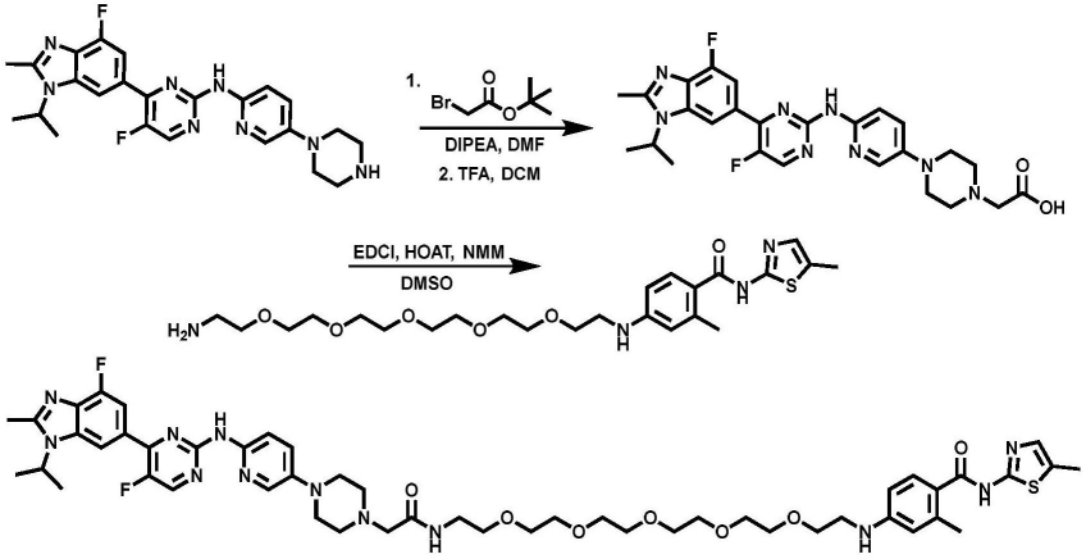
[1080] 将2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(45mg,0.07mmol)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的混合物在室温搅拌1h。将所得混合物浓缩并通过反相色谱法纯化以提供白色固体状的期望产物(35mg,95%产率)。MS(ESI)m/z=537.3[M+H]$^+$。

[1081] 步骤3. 4-((1-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1082] 将2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酸(5.0mg,0.009mmol)、4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(5.1mg,0.01mmol)、EDCI(2.9mg,0.015mmol)、HOAt(2.1mg,0.015mmol)和NMM(10.1mg,0.10mmol)在DMSO(1.5mL)中的溶液在室温搅拌16h。将反应混合物倒入水(10mL)中并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。将所得残余物通过反相色谱法和制备型TLC纯化以得到白色固体状的期望产物(1.8mg,20%产率)。MS(ESI)m/z=1029.6[M+H]$^+$。

[1083] 实施例043. 4-((1-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-021)

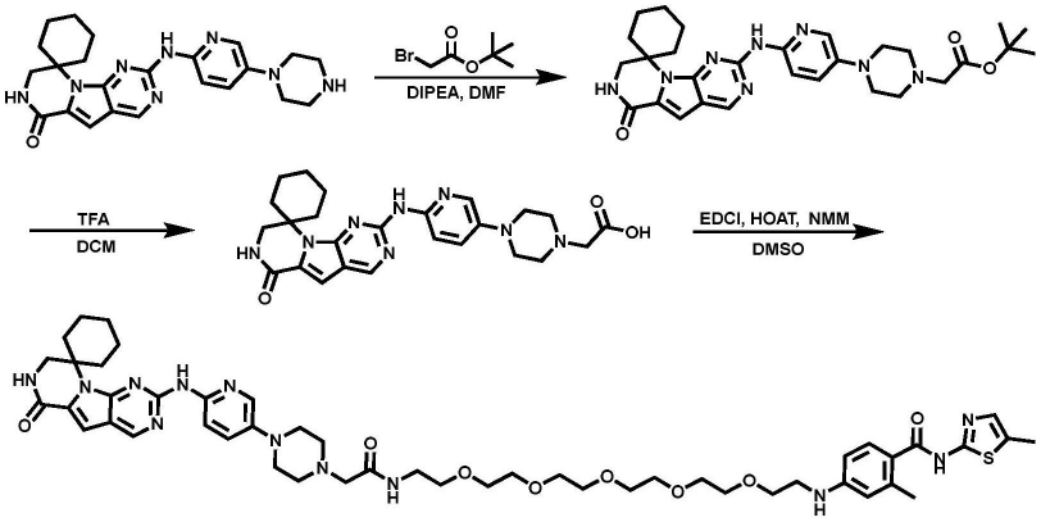
[1084] 方案43

[1085] 

[1086] 按照制备CPD-020的标准程序合成CPD-021(2.5mg,经3步的产率为26％)。MS(ESI)m/z＝1015.5[M+H]$^+$。

[1087] 实施例044. 2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)-4-((2-氧代-1-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)苯甲酰胺(CPD-022)

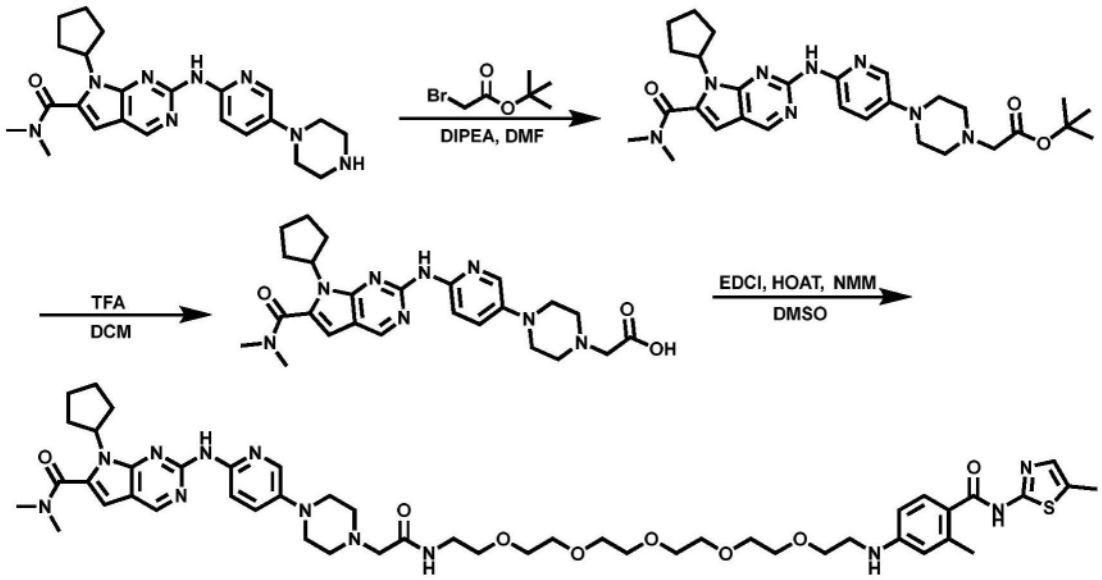
[1088] 方案44

[1089] 

[1090] 按照制备CPD-020的标准程序合成CPD-022(2.1mg,经3步的产率为21％)。MS(ESI)m/z＝983.5[M+H]$^+$。

[1091] 实施例045. 7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(4-(20-((3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(CPD-023)

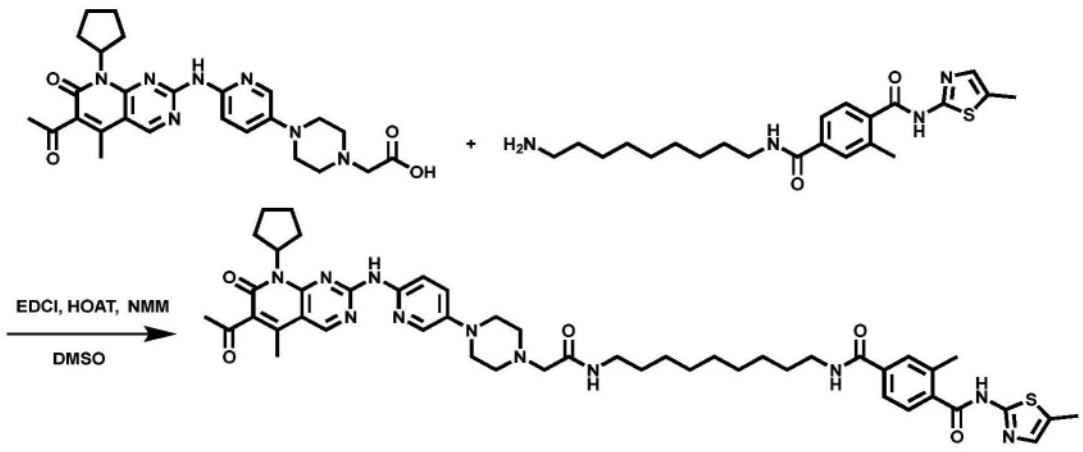
[1092] 方案45

[1093] 

[1094] 按照制备CPD-020的标准程序合成CPD-023(2.3mg,经3步的产率为23％)。MS(ESI)m/z＝985.7[M+H]$^+$。

[1095] 实施例046.N^4-(9-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)壬基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺(CPD-024)

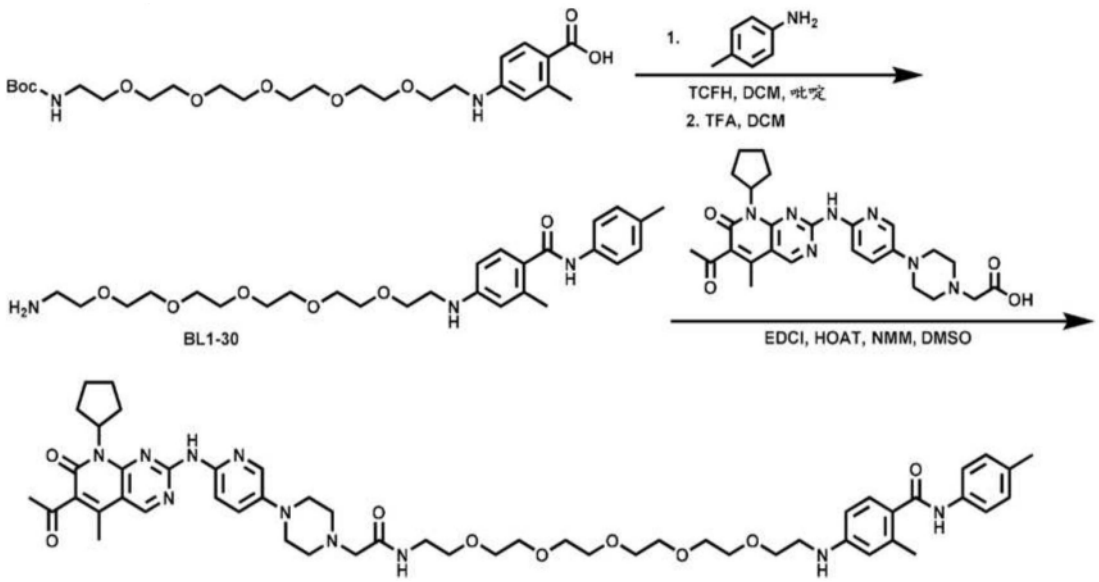
[1096] 方案46

[1097] 

[1098] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-024(1.4mg,16％产率)。MS(ESI)m/z＝904.5[M+H]$^+$。

[1099] 实施例047. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-N-(对甲苯基)苯甲酰胺(CPD-025)

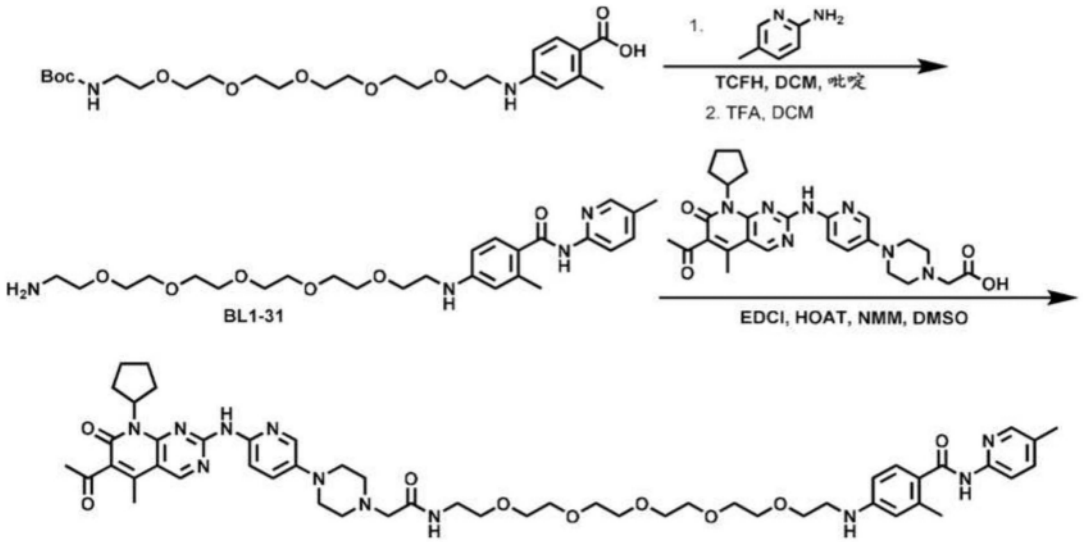
[1100] 方案47

[1101] 

[1102] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-025(1.5mg,经3步的产率为8%)。MS(ESI) m/z＝991.6[M+H]$^+$。

[1103] 实施例048. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(CPD-026)

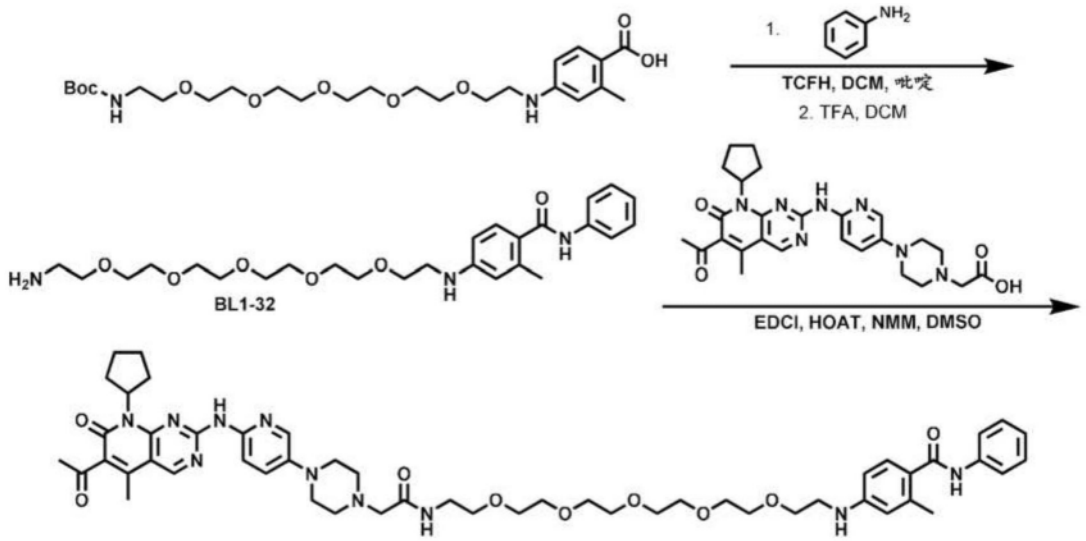
[1104] 方案48

[1105] 

[1106] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-026(1.7mg,经3步的产率为9%)。MS(ESI) m/z＝992.6[M+H]$^+$。

[1107] 实施例049. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-N-苯基苯甲酰胺(CPD-027)

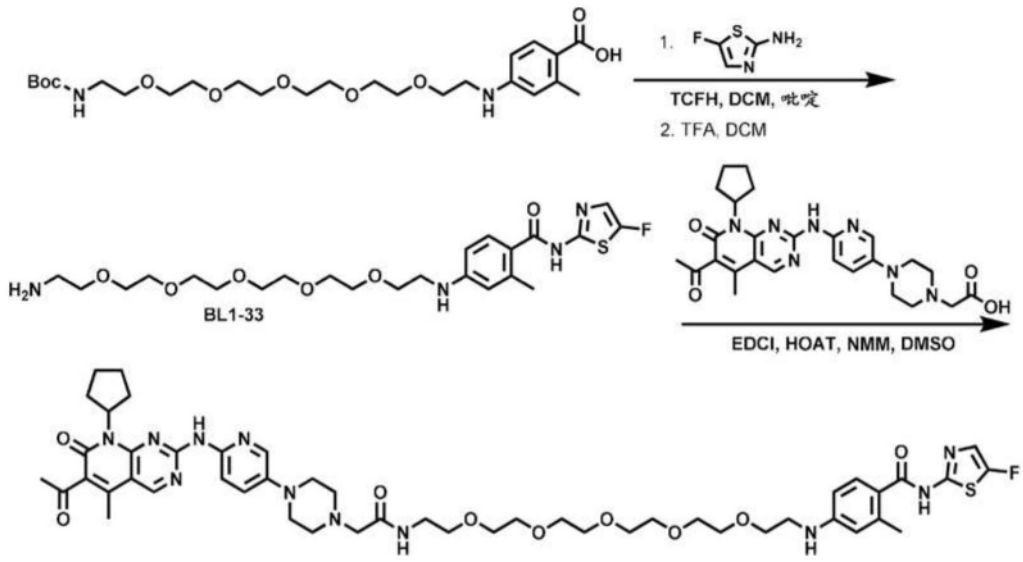
[1108] 方案49

[1109] 

[1110] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-027(1.5mg,经3步的产率为8%)。MS(ESI) m/z＝977.6[M+H]$^+$。

[1111] 实施例050. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-028)

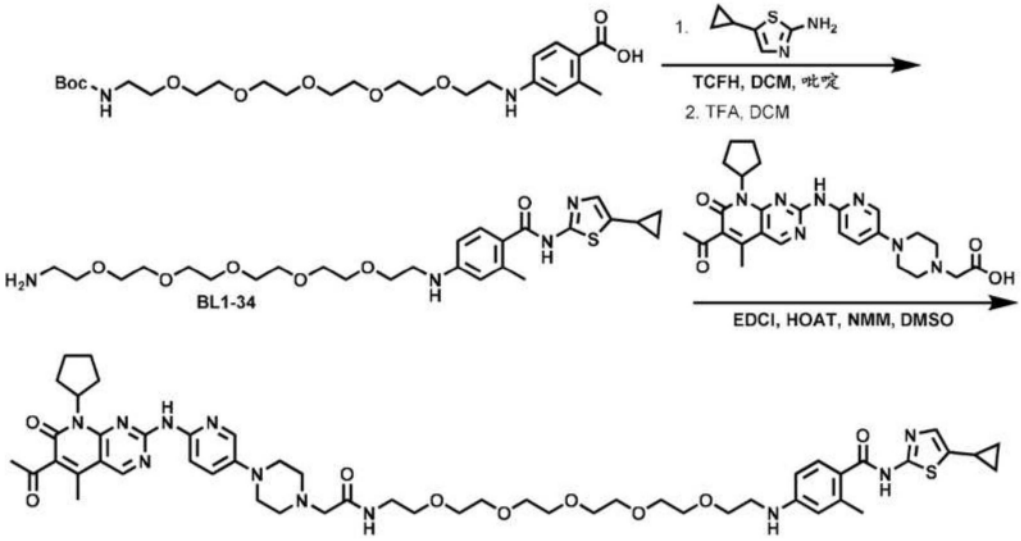
[1112] 方案50

[1113] 

[1114] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-028(0.7mg,经3步的产率为4%)。MS(ESI) m/z＝1002.5[M+H]$^+$。

[1115] 实施例051. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(5-环丙基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-029)

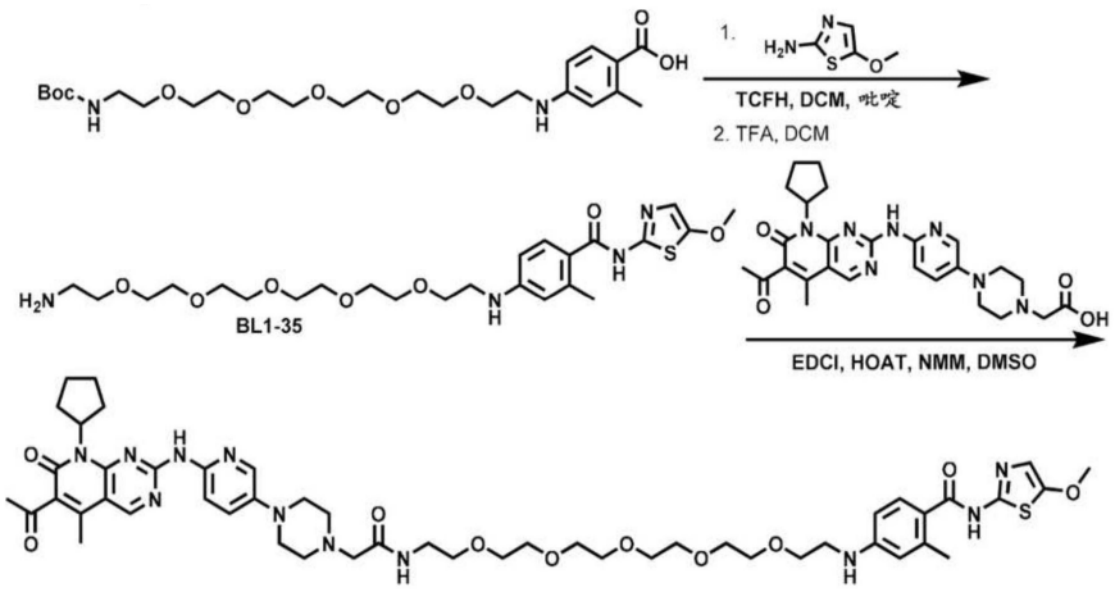
[1116] 方案51

[1117] 

[1118] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-029(2.1mg,经3步的产率为11%)。MS(ESI)m/z＝1024.6[M+H]$^+$。

[1119] 实施例052. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(5-甲氧基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-030)

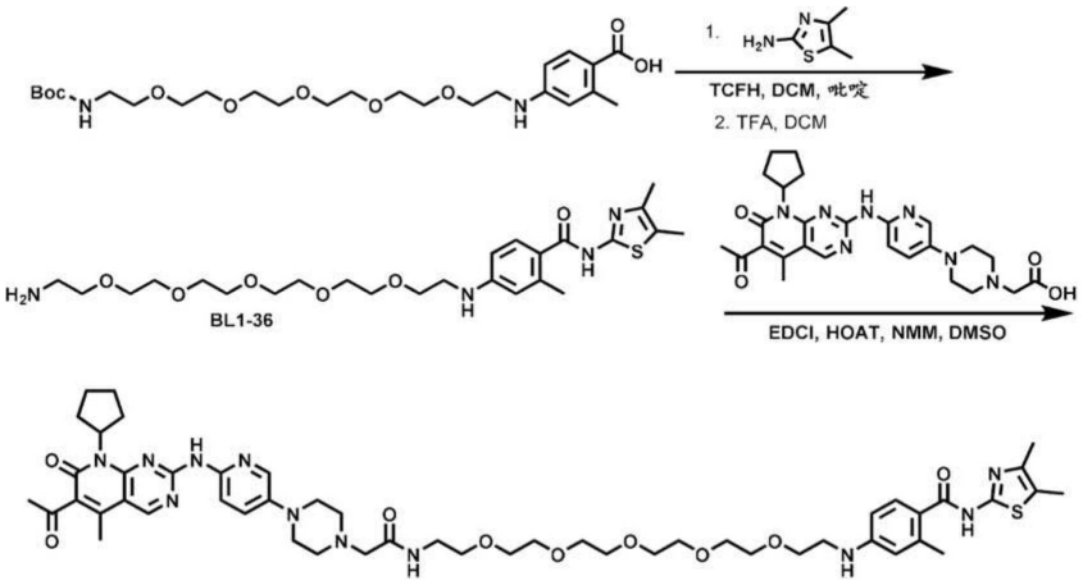
[1120] 方案52

[1121] 

[1122] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-030(5.2mg,经3步的产率为26%)。MS(ESI)m/z＝1014.5[M+H]$^+$。

[1123] 实施例053. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(4,5-甲氧基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-031)

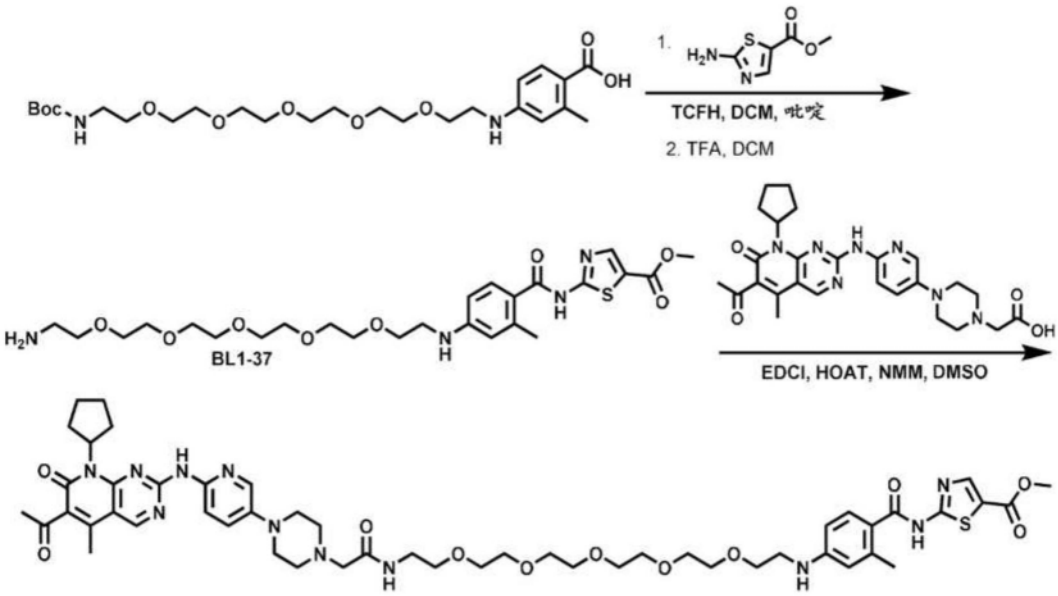
[1124] 方案53

[1125] 

[1126] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-031(1.8mg,经3步的产率为9%)。MS(ESI) m/z＝1012.6[M+H]$^+$。

[1127] 实施例054. 2-(4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-甲酸甲酯(CPD-032)

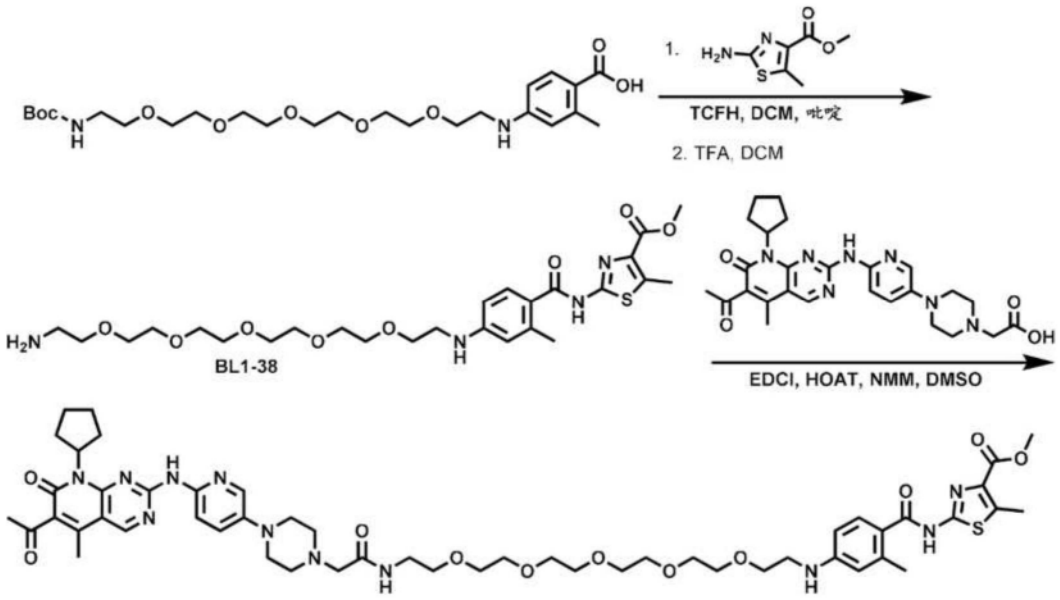
[1128] 方案54

[1129] 

[1130] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-032(3.1mg,经3步的产率为15%)。MS(ESI) m/z＝1042.5[M+H]$^+$。

[1131] 实施例055. 2-(4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基苯甲酰氨基)-5-甲基噻唑-4-甲酸甲酯(CPD-033)

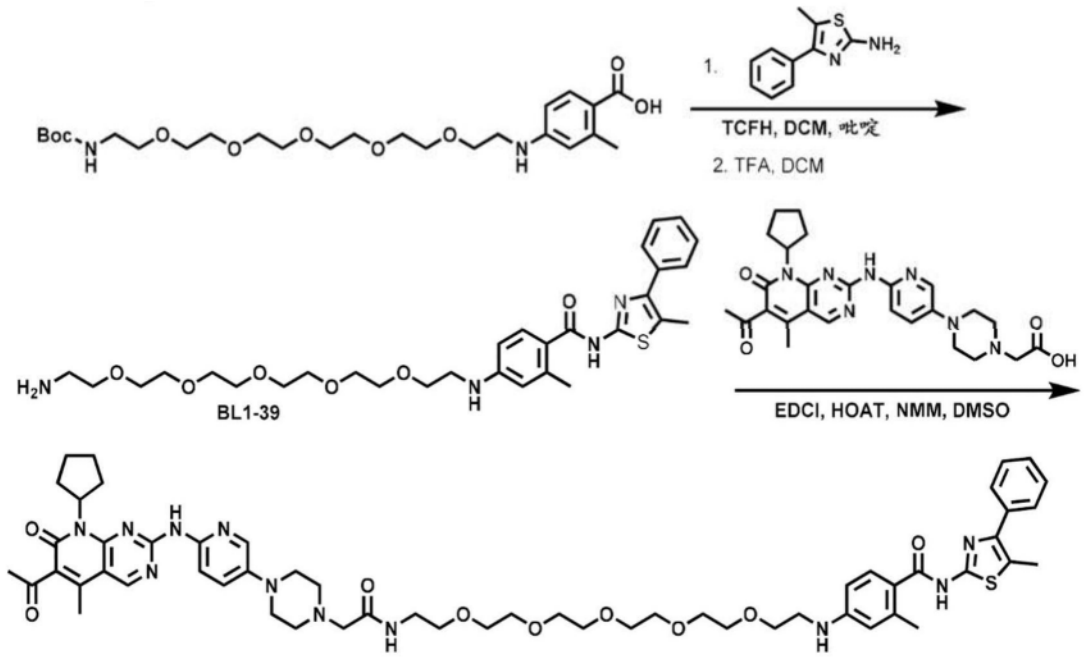
[1132] 方案55

[1133] 

[1134] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-033(3.8mg,经3步的产率为19%)。MS(ESI)m/z＝1056.5[M+H]$^+$。

[1135] 实施例056. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基-4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-034)

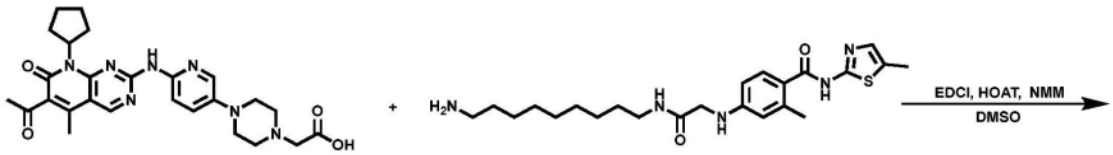
[1136] 方案56

[1137] 

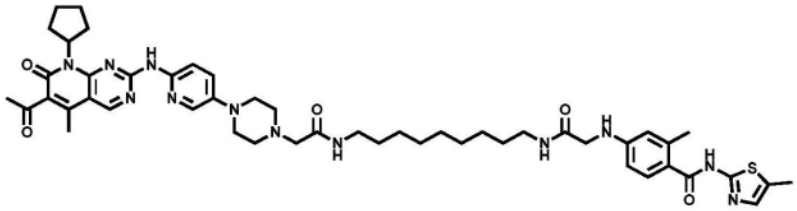
[1138] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-034(4.8mg,经3步的产率为23%)。MS(ESI)m/z＝1074.6[M+H]$^+$。

[1139] 实施例057. 4-((2-((9-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)壬基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-035)

[1140] 方案57



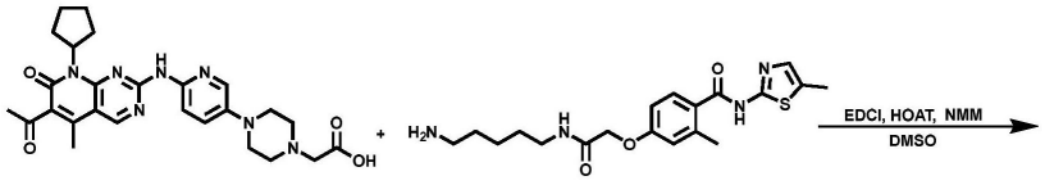
[1141]



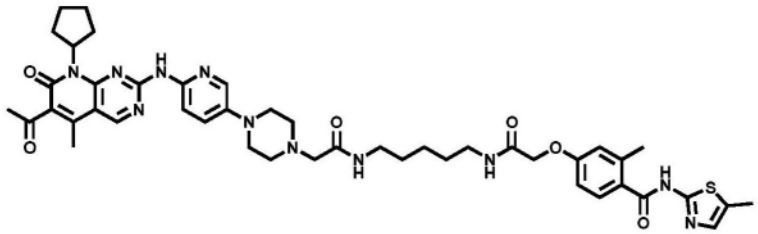
[1142] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-035(4.7mg,51％产率)。MS(ESI)m/z＝933.5[M+H]$^+$。

[1143] 实施例058. 4-(2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-036)

[1144] 方案58



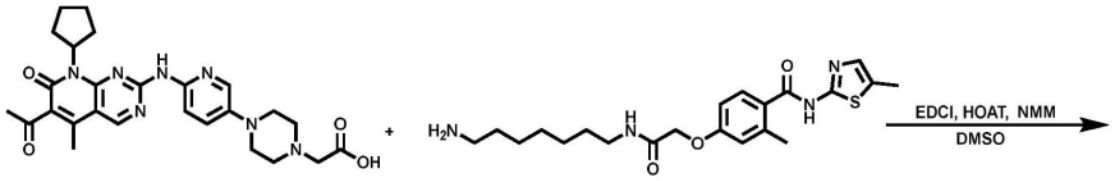
[1145]



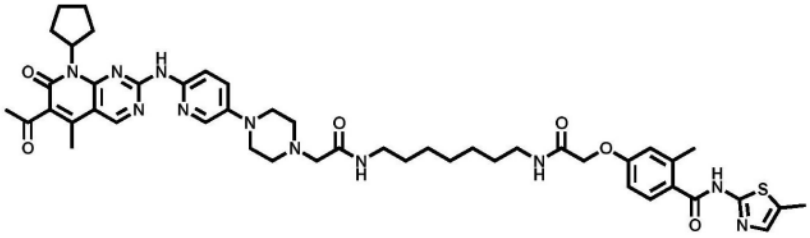
[1146] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-036(3.6mg,42％产率)。MS(ESI)m/z＝878.5[M+H]$^+$。

[1147] 实施例059. 4-(2-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-037)

[1148] 方案59



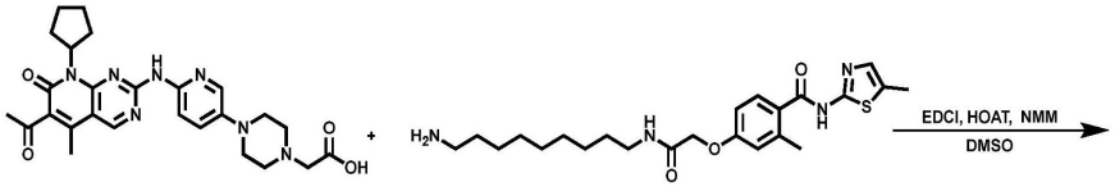
[1149]



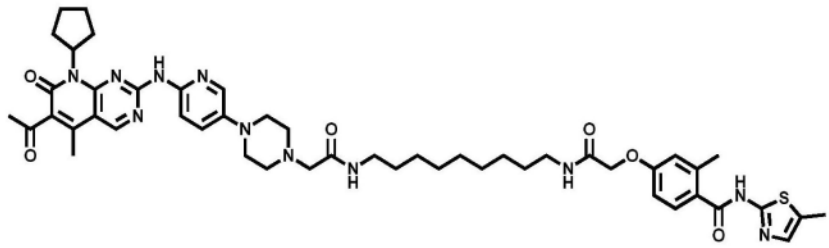
[1150] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-037(3.9mg,44％产率)。MS(ESI)m/z＝906.5[M+H]$^+$。

[1151] 实施例060. 4-(2-((9-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)壬基)氨基)-2-氧代乙氧基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-038)

[1152] 方案60



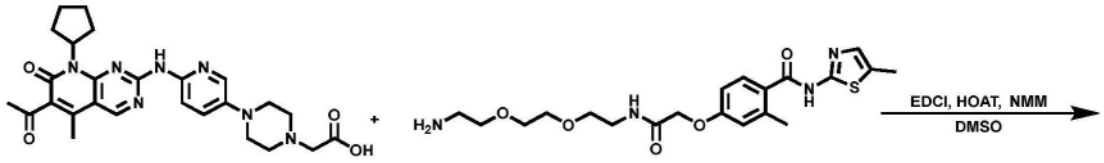
[1153]



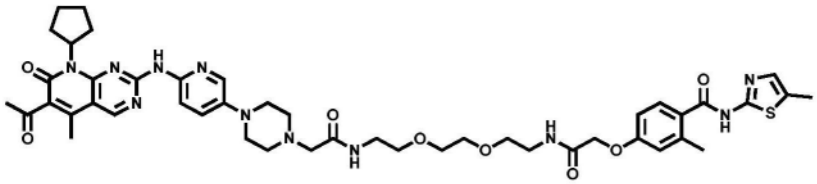
[1154] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-038(3.9mg,42％产率)。MS(ESI)m/z＝934.5[M+H]$^+$。

[1155] 实施例061. 4-((14-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2,13-二氧代-6,9-二氧杂-3,12-二氮杂十四烷基)氧基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-039)

[1156] 方案61



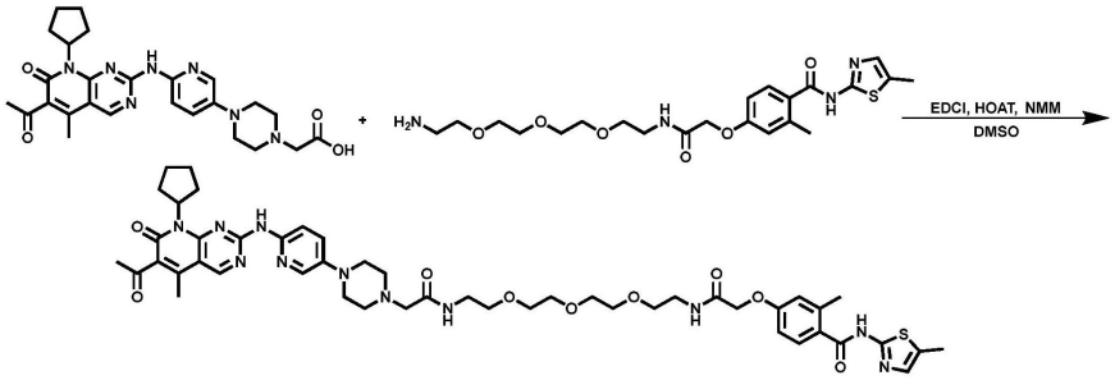
[1157]



[1158] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-039(5.6mg,42％产率)。MS(ESI)m/z＝924.5[M+H]$^+$。

[1159] 实施例062. 4-((17-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2,16-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,15-二氮杂十七烷基)氧基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-040)

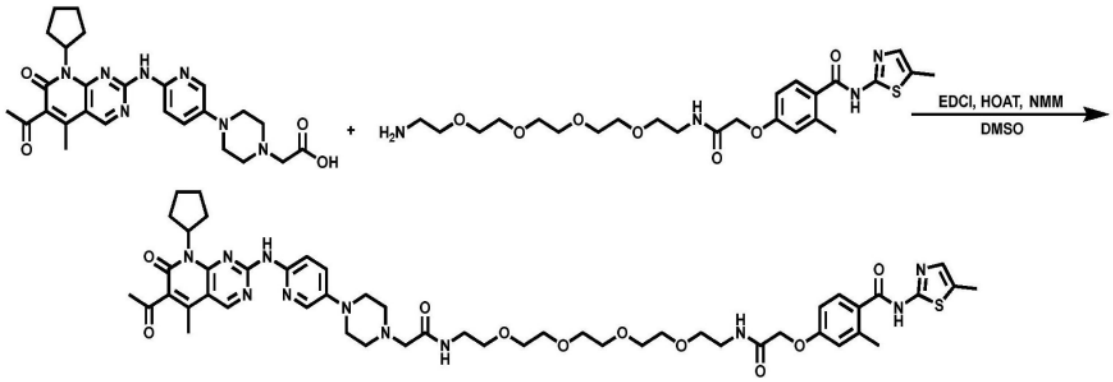
[1160] 方案62

[1161] 

[1162] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-040(4.7mg,49％产率)。MS(ESI)m/z＝968.5[M+H]$^+$。

[1163] 实施例063. 4-((20-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2,19-二氧代-6,9,12,15-四氧杂-3,18-二氮杂二十烷基)氧基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-041)

[1164] 方案63

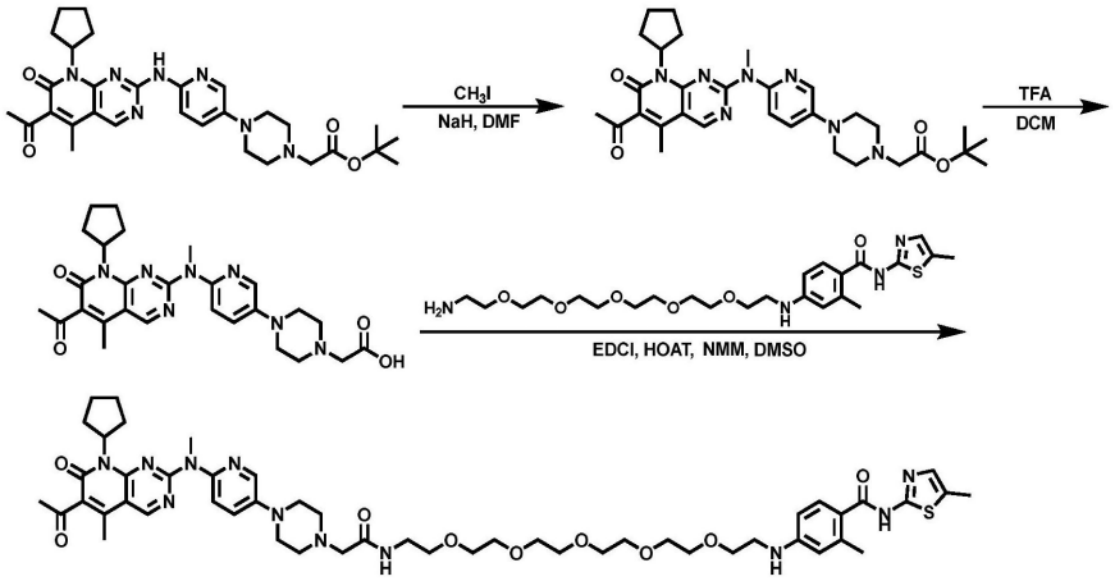
[1165] 

[1166] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-041(4.9mg,49％产率)。MS(ESI)m/z＝1012.5[M+H]$^+$。

[1167] 实施例064. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-042)

[1168] 方案64

[1169]



[1170] 步骤1. 2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯的合成

[1171] 在0℃氮气氛下,向2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(66mg,0.12mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入NaH(7.2mg,0.18mmol)。将反应在0℃搅拌0.5h后,在0℃滴加在THF(2mL)中的CH_3I(34mg,0.24mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h,之后将其倒入水(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,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。将所得残余物通过制备型TLC纯化以提供黄色固体状的期望产物(6.7mg,10%产率)。MS(ESI)m/z=576.4$[M+H]^+$。

[1172] 步骤2. 2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸的合成

[1173] 在0℃,向2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(7.6mg,0.01mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将反应混合物在室温搅拌1h后,将其浓缩以提供黄色固体状的的粗产物(6.5mg,100%产率)。此化合物不经进一步纯化即直接用于下一步。MS(ESI)m/z=520.3$[M+H]^+$。

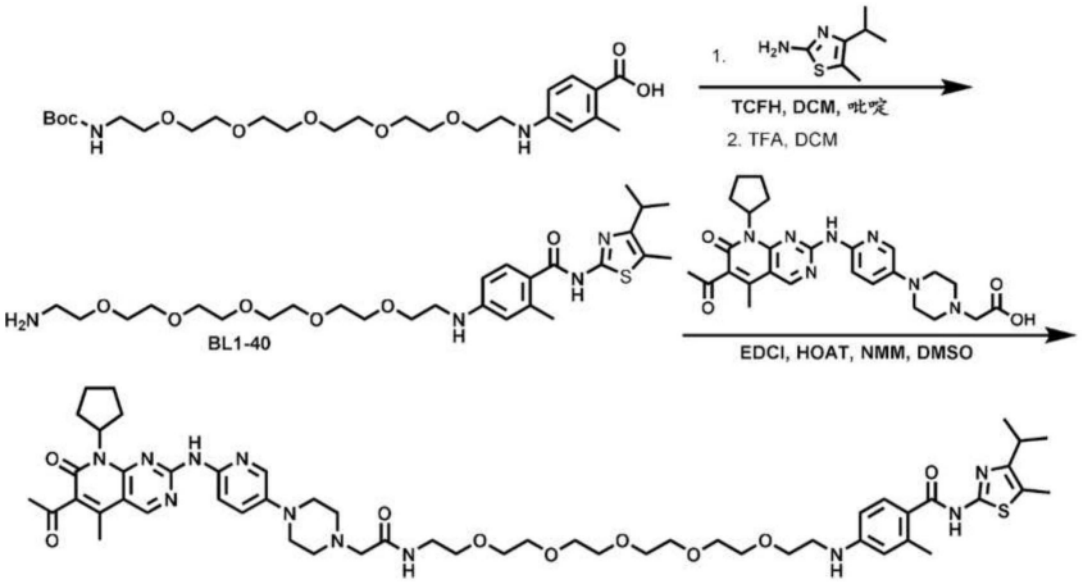
[1174] 步骤3. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1175] 将2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸(6.5mg,0.01mmol)、4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(7.6mg,0.02mmol)、EDCI(3.8mg,0.02mmol)、HOAt(2.7mg,0.02mmol)和NMM(5.1mg,0.05mmol)在DMSO(2mL)中的溶液在室温搅拌16h。将反应混合物倒入水(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,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。将所得残余物通过反相色谱法和制备型TLC纯化以提供黄色固体状的期望产物

(5.4mg,53%产率)。MS(ESI)m/z＝1012.6[M+H]$^+$。

[1176] 实施例065. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(4-异丙基-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-043)

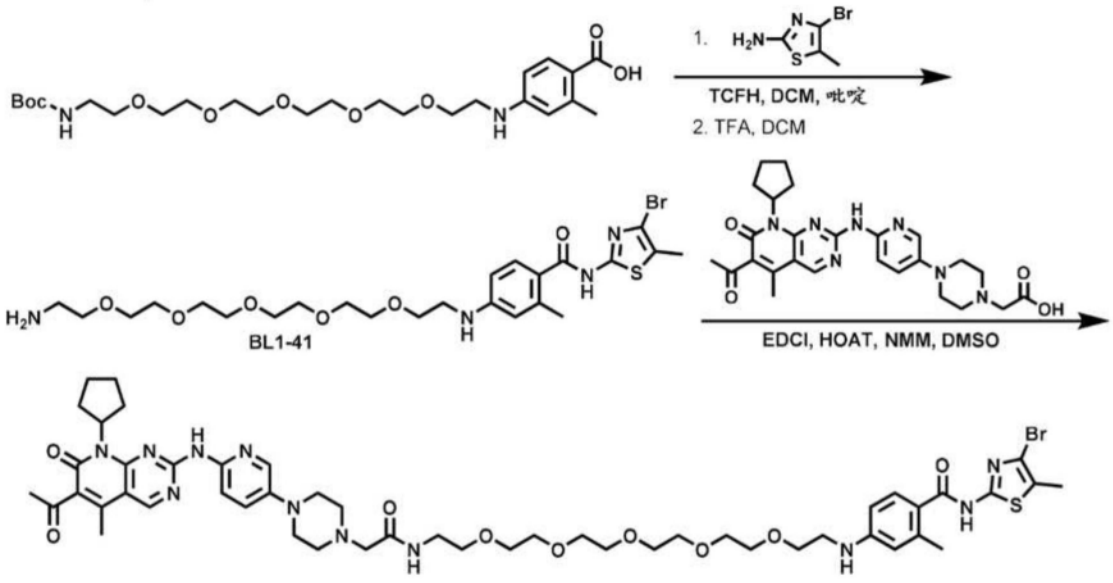
[1177] 方案65

[1178] 

[1179] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-043(2.5mg,经3步的产率为13%)。MS(ESI)m/z＝1040.6[M+H]$^+$。

[1180] 实施例066. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(4-溴-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-044)

[1181] 方案66

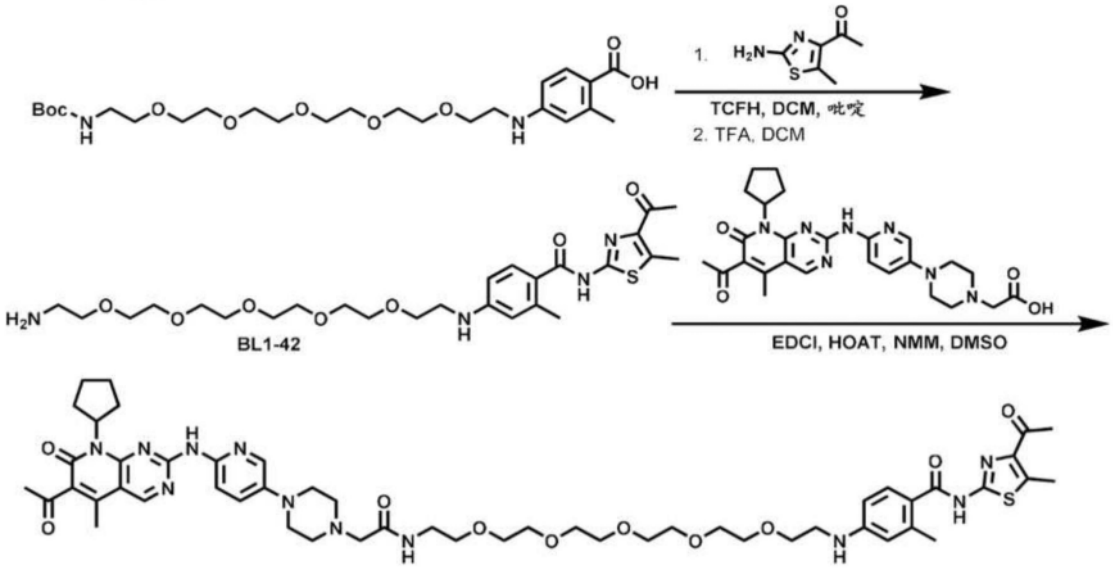
[1182] 

[1183] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-044(3.7mg,经3步的产率为18%)。MS(ESI)m/z＝1076.4[M+H]$^+$。

[1184] 实施例067. N-(4-乙酰基-5-甲基噻唑-2-基)-4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊

基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-045)

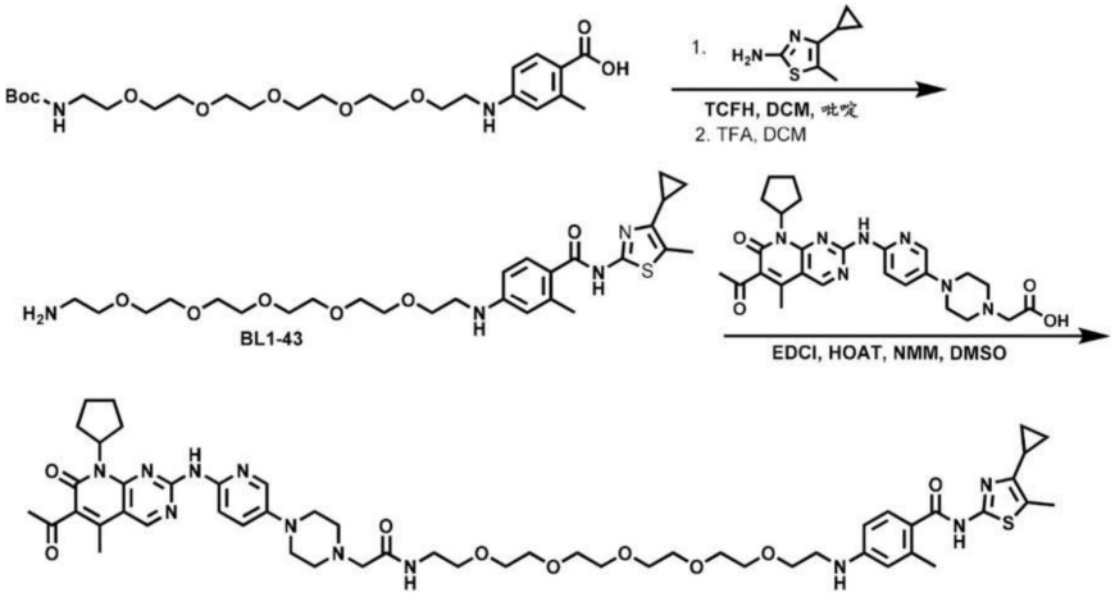
[1185] 方案67

[1186] 

[1187] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-045(2.0mg,经3步的产率为10%)。MS(ESI)m/z=1040.6[M+H]$^+$。

[1188] 实施例068. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(4-环丙基-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-046)

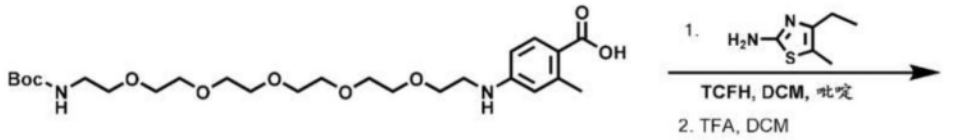
[1189] 方案68

[1190] 

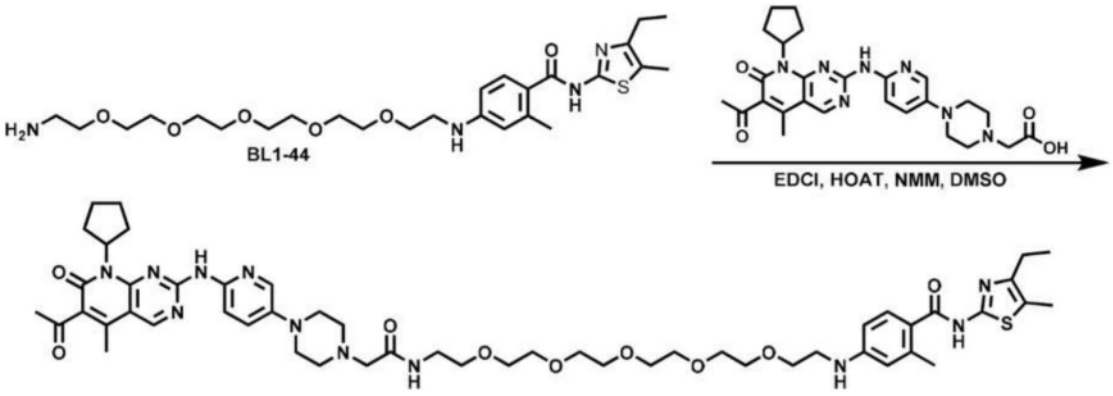
[1191] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-046(1.4mg,经3步的产率为7%)。MS(ESI)m/z=1038.6[M+H]$^+$。

[1192] 实施例069. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-047)

[1193] 方案69



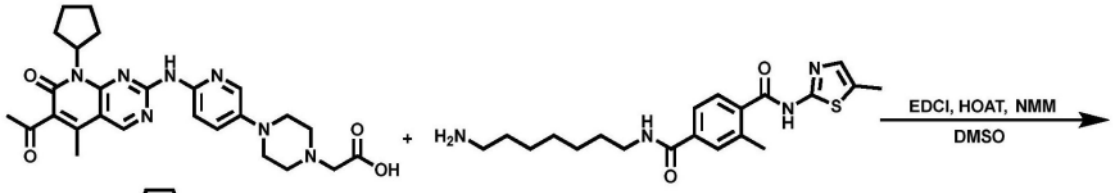
[1194]



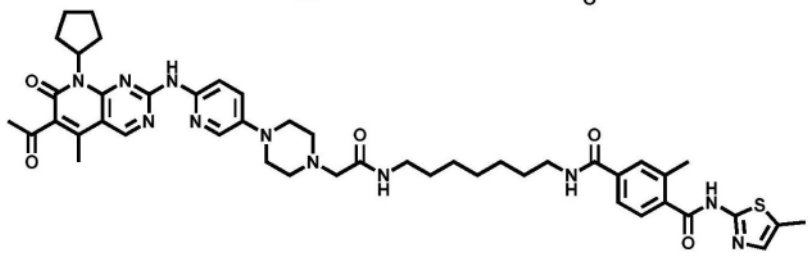
[1195] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-047(2.2mg,经3步的产率为11%)。MS(ESI)m/z=1026.6[M+H]$^+$。

[1196] 实施例070. N^4-(7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)-2-甲基-N^1-(5-甲基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺(CPD-048)

[1197] 方案70



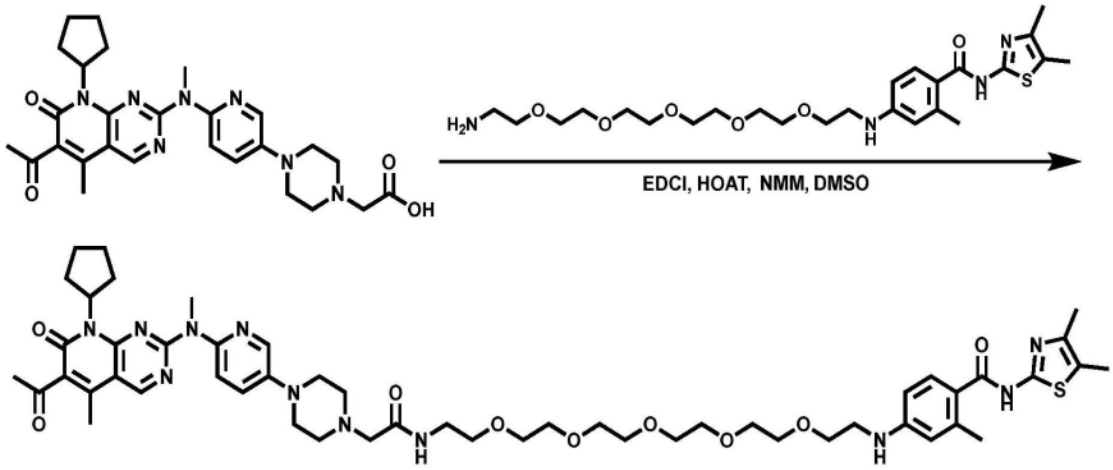
[1198]



[1199] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-048(3.4mg,40%产率)。MS(ESI)m/z=876.5[M+H]$^+$。

[1200] 实施例071. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-049)

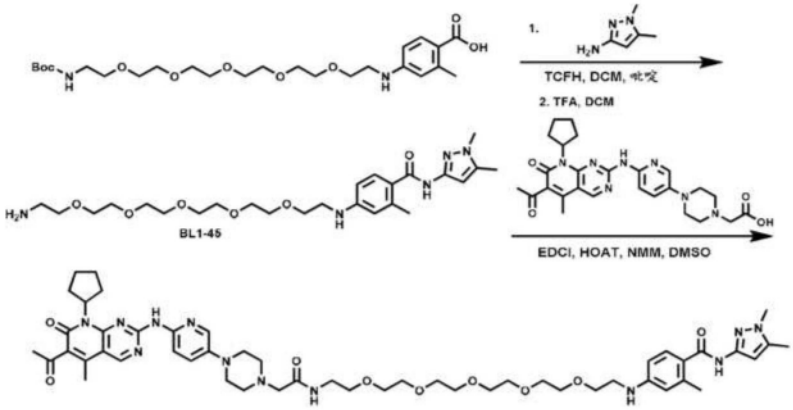
[1201] 方案71

[1202] 

[1203] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-049(2.9mg,29％产率)。MS(ESI)m/z＝1026.6[M+H]$^+$。

[1204] 实施例072. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-050)

[1205] 方案72

[1206] 

[1207] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-050(5.3mg,经3步的产率为25％)。MS(ESI)m/z＝995.6[M+H]$^+$。

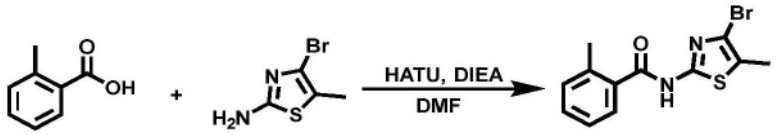
[1208] 实施例073. N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(B1-1)

[1209] 方案73

[1210] 在室温,向2-甲基苯甲酸(100mg,0.735mmol)和4,5-二甲基噻唑-2-胺(94mg,0.735mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入DIEA(190mg,1.47mmol)和HATU(307mg,0.808mmol)。将反应混合物在80℃搅拌1h。在冷却至室温后,将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化以提供黄色固体状的期望产物(48mg,27％产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.19(s,1H),7.50(d,J＝7.6Hz,1H),7.41(t,J＝7.6Hz,1H),7.31-7.26(m,2H),2.38(s,3H),2.27(s,3H),2.18(s,3H)。MS(ESI)m/z＝247.0[M+H]$^+$。

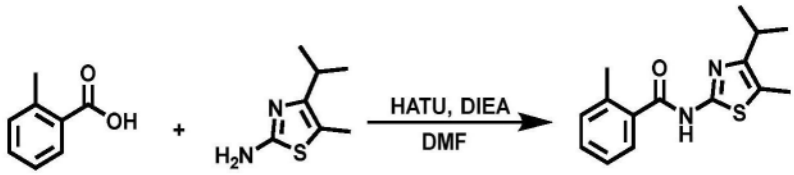
[1211] 实施例074.N-(4-溴-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(B1-2)

[1212] 方案74

[1213] 

[1214] 按照制备B1-1的标准程序合成黄色固体状的B1-2(111mg,49%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.68(s,1H),7.53(d,J=3.6Hz,1H),7.44(t,J=7.6Hz,1H),7.34-7.29(m,2H),2.39(s,3H),2.26(s,3H)。MS(ESI)m/z=310.9[M+H]$^+$。

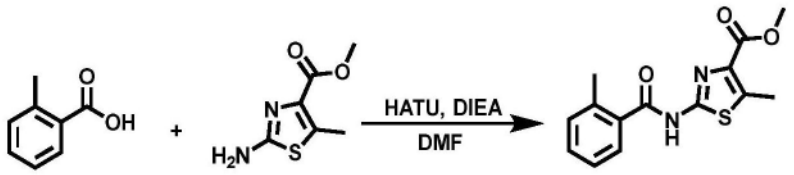
[1215] 实施例075.N-(4-异丙基-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(B1-3)方案75

[1216] 

[1217] 按照制备B1-1的标准程序合成黄色固体状的B1-3(19.2mg,32%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.29(brs,1H),7.50(d,J=3.6Hz,1H),7.39(t,J=7.6Hz,1H),7.29-7.24(m,2H),3.08-3.01(m,1H),2.37(s,3H),2.28(s,3H),1.17(d,J=6.8Hz,6H)。MS(ESI)m/z=275.0[M+H]$^+$。

[1218] 实施例076. 5-甲基-2-(2-甲基苯甲酰氨基)噻唑-4-甲酸甲酯(B1-4)

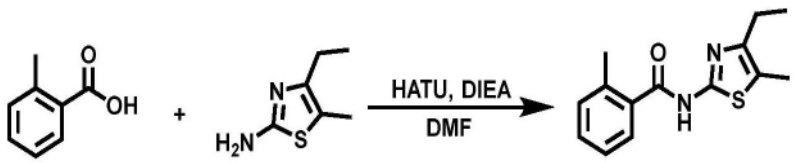
[1219] 方案76

[1220] 

[1221] 按照制备B1-1的标准程序合成白色固体状的B1-4(100mg,54%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.87(s,1H),7.58(d,J=7.6Hz,1H),7.47-7.43(m,1H),7.35-7.29(m,2H),3.80(s,3H),2.58(s,3H),2.41(s,3H)。MS(ESI)m/z=290.9[M+H]$^+$。

[1222] 实施例077.N-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(B1-5)

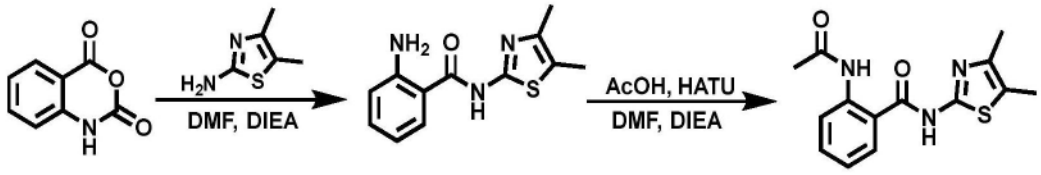
[1223] 方案77

[1224] 

[1225] 按照制备B1-1的标准程序合成苍白色固体状的B1-5(130mg,78%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.22(s,1H),7.49(d,J=6.8Hz,1H),7.42-7.38(m,1H),7.31-7.26(m,2H),2.70(q,J=7.2Hz,2H),2.38(s,3H),2.19(s,3H),1.19(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z=261.0[M+H]$^+$。

[1226] 实施例078. 2-乙酰氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B1-6)

[1227] 方案78

[1228] 

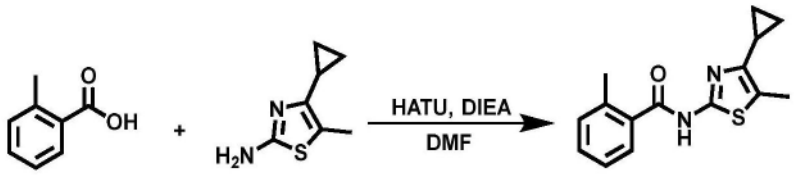
[1229] 步骤1. 2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1230] 在室温向2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(400mg,2.45mmol)和DIEA(632mg,4.90mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入4,5-二甲基噻唑-2-胺(309mg,2.45mmol)。将反应混合物在80℃搅拌1h。在冷却至室温后,将混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化以提供黄色固体状的期望产物(300mg,50%产率)。MS(ESI)m/z=248.1$[M+H]^+$。

[1231] 步骤2. 2-乙酰氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1232] 将2-甲基苯甲酸(100mg,0.405mmol)、乙酸(24mg,0.405mmol)、HATU(154mg,0.405mmol)、DIEA(117mg,0.910mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应混合物通过制备型HPLC纯化以提供黄色固体状的期望化合物(109mg,32%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)12.40(brs,1H),8.14(brs,1H),7.97(brs,1H),7.49(t,J=7.6Hz,1H),7.15(t,J=7.6Hz,1H),2.25(s,3H),2.19(s,3H),2.10(s,3H)。MS(ESI)m/z=290.1$[M+H]^+$。

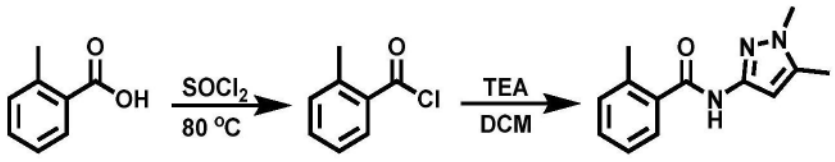
[1233] 实施例079. N-(4-环丙基-5-甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(B1-7)方案79

[1234] 

[1235] 按照制备B1-1的标准程序合成无色油状的B1-7(72mg,46%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.17(brs,1H),7.48(d,J=7.2Hz,1H),7.41-7.37(m,1H),7.29-7.23(m,2H),2.36(s,3H),2.35(s,3H),1.97-1.93(m,1H),0.87-0.83(m,2H),0.79-0.75(m,2H)。MS(ESI)m/z=273.0$[M+H]^+$。

[1236] 实施例080. N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(B1-8)

[1237] 方案80

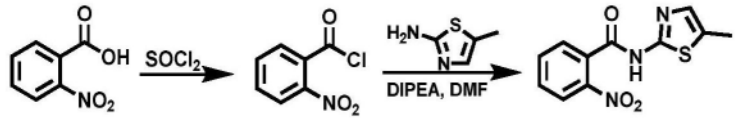
[1238] 

[1239] 将2-甲基苯甲酸(200mg,1.47mmol)在$SOCl_2$(10mL)中的溶液在80℃搅拌0.5h。在冷却至室温后,将溶剂在减压下去除。将残余物在DCM(5ml)中溶解,接着在室温将其滴加至1,5-二甲基-1H-吡唑-3-胺(163mg,1.47mmol)和TEA(297mg,2.94mmol)在DCM(10mL)中的溶液中。在室温搅拌2h之后,将反应用H_2O(5mL)淬灭并用DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(161mg,48%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.49(s,1H),7.39-7.23(m,4H),6.40(s,1H),3.63(s,3H),2.35(s,3H),2.24(s,

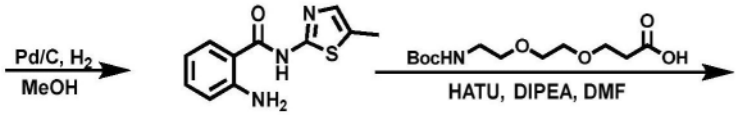
3H)。MS(ESI)m/z＝230.0[M+H]$^+$。

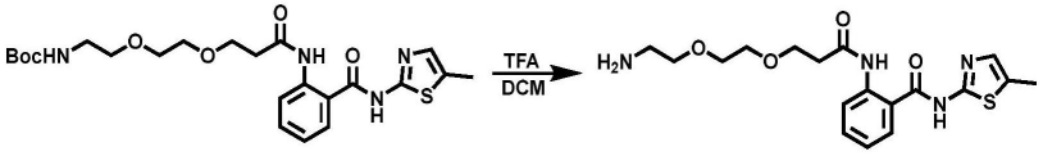
[1240] 实施例081. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-46)

[1241] 方案81



[1242]





[1243] 步骤1. 2-硝基苯甲酰氯的合成

[1244] 将2-硝基苯甲酸(2g,0.01mmol)在$SOCl_2$(20mL)中的溶液在回流搅拌2h。将溶剂在减压下去除。将所得残余物不经进一步纯化即用于下一步。

[1245] 步骤2.N-(5-甲基噻唑-2-基)-2-硝基苯甲酰胺的合成

[1246] 在0℃,向5-甲基噻唑-2-胺(221mg,1.94mmol)和DIPEA(1.04g,8.1mmol)在DMF(5mL)中的混合物中滴加在DMF(5mL)中的2-硝基苯甲酰氯(300mg,1.62mmol)。将反应混合物在室温搅拌30min后,将其用水(50mL)淬灭并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机相用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过反相色谱法纯化以提供无色油状的期望产物(260mg,61%产率)。MS(ESI)m/z＝264.1[M+H]$^+$。

[1247] 步骤3. 2-氨基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1248] 向N-(5-甲基噻唑-2-基)-2-硝基苯甲酰胺(100mg,0.38mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入10% Pd/C(40mg,0.1mmol)。将反应混合物在氢气球下在室温搅拌16h。将该反应通过硅藻土过滤并且将滤液在减压下浓缩。将所得残余物不经进一步纯化即直接用于下一步。MS(ESI)m/z＝234.1[M+H]$^+$。

[1249] 步骤4.(2-(2-(3-((2-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1250] 在室温向2-氨基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(60mg,0.25mmol)和2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酸(70mg,0.25mmol)在DMF(3mL)中的混合物中添加HATU(142mg,0.38mmol)和DIPEA(162mg,1.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h之后,将其通过反相色谱法纯化以提供无色油状的期望产物(45mg,35%产率)。MS(ESI)m/z＝493.3[M+H]$^+$。

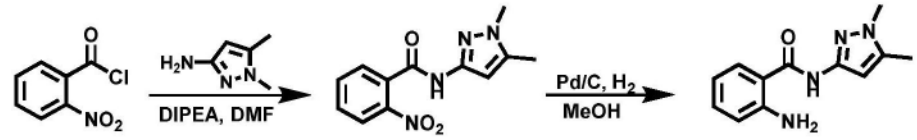
[1251] 步骤5. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1252] 在0℃向(2-(2-(3-((2-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(45mg,0.09mmol)在DCM(2mL)的溶液中加入TFA(1mL)。

将反应混合物在室温搅拌1h。将溶剂在减压下去除以提供TFA盐状的期望产物(38mg,85%产率)。MS(ESI)m/z＝393.3[M+H]$^+$。

[1253] 实施例082. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺(BL1-47)

[1254] 方案82



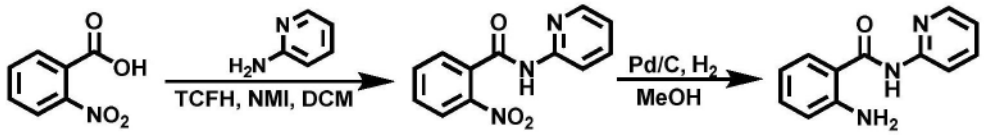
[1255]



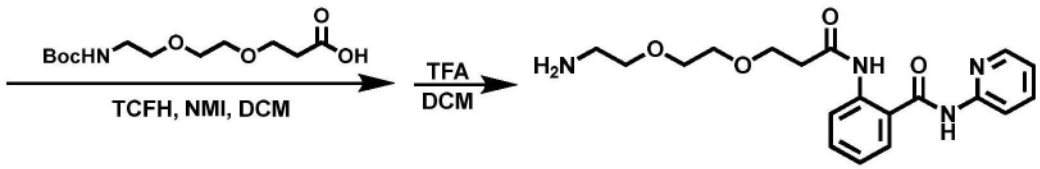
[1256] 按照制备BL1-46的标准程序合成TFA盐状的BL1-47(12mg,经4步的产率为36%)。MS(ESI)m/z＝390.3[M+H]$^+$。

[1257] 实施例083. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(吡啶-2-基)苯甲酰胺(BL1-48)

[1258] 方案83



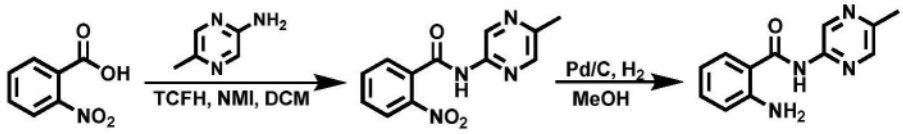
[1259]



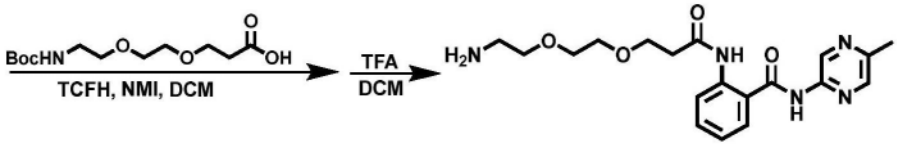
[1260] 按照制备BL1-55的标准程序合成TFA盐状的BL1-48(5.0mg,经4步的产率为5%)。MS(ESI)m/z＝373.3[M+H]$^+$。

[1261] 实施例084. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡嗪-2-基)苯甲酰胺(BL1-49)

[1262] 方案84



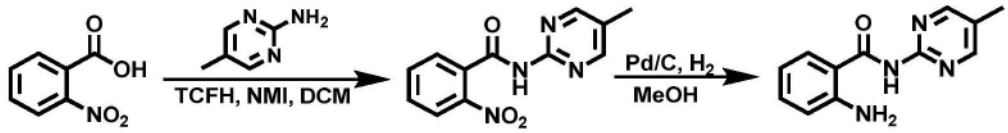
[1263]



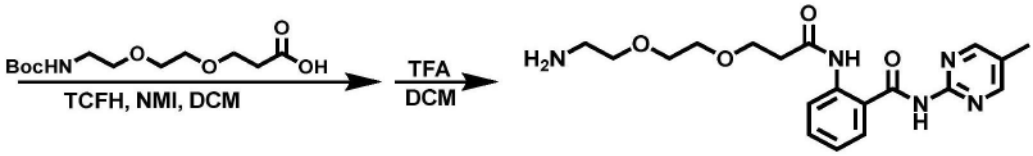
[1264] 按照制备BL1-55的标准程序合成TFA盐状的BL1-49(25mg,经4步的产率为12%)。MS(ESI)m/z＝388.2[M+H]$^+$。

[1265] 实施例085. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基嘧啶-2-基)苯甲酰胺(BL1-50)

[1266] 方案85



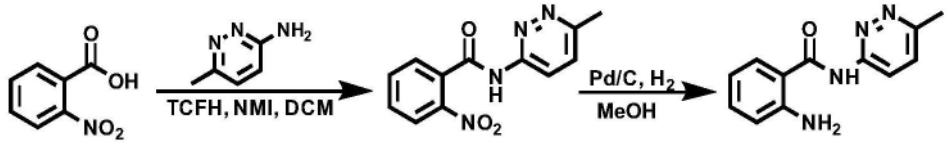
[1267]



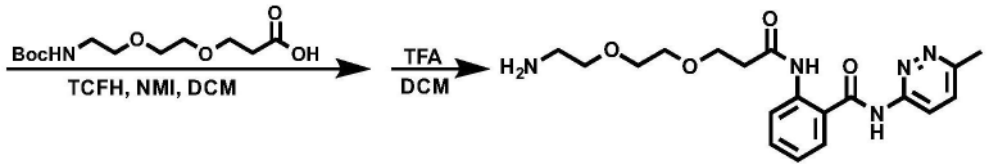
[1268] 按照制备BL1-55的标准程序合成TFA盐状的BL1-50(30mg,经4步的产率为17%)。MS(ESI)m/z=388.2[M+H]$^+$。

[1269] 实施例086. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-甲基哒嗪-3

[1270] 方案86



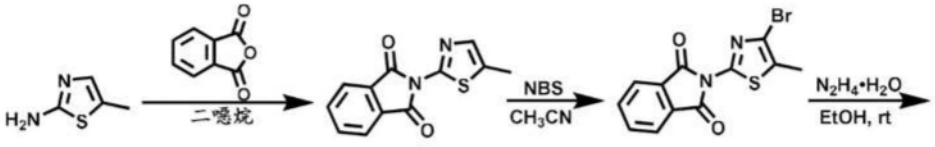
[1271]



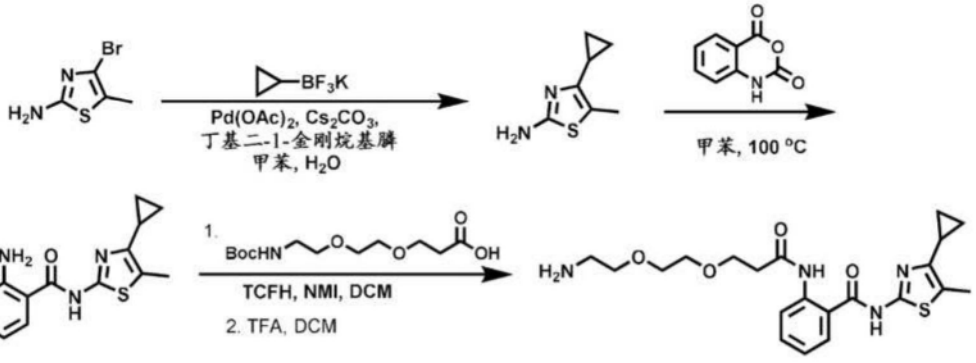
[1272] 按照制备BL1-55的标准程序合成TFA盐状的BL1-51(30mg,经4步的产率为24%)。MS(ESI)m/z=388.2[M+H]$^+$。

[1273] 实施例087. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4-环丙基-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-52)

[1274] 方案87



[1275]



[1276] 步骤1. 2-(5-甲基噻唑-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1277] 将5-甲基噻唑-2-胺(10.0g,87.59mmol)和异苯并呋喃-1,3-二酮(15.6g,105.1mmol)在1,4-二噁烷(100mL)中的混合物加热至回流过夜。在冷却至室温后,将混合物在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(9.8g,46%产率)。MS(ESI)m/z=245.0[M+H]$^+$。

[1278] 步骤2. 2-(4-溴-5-甲基噻唑-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[1279] 在室温向2-(5-甲基噻唑-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(2.5g,10.23mmol)在CH_3CN(30mL)中的溶液中加入NBS(2.2g,12.28mmol)。将混合物加热至50℃过夜。在冷却至室温后,将混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化以提供黄色固体状的期望产物(2.0g,61%产率)。MS(ESI)m/z=323.0[M+H]$^+$。

[1280] 步骤3. 4-溴-5-甲基噻唑-2-胺的合成

[1281] 向2-(4-溴-5-甲基噻唑-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(2.0g,6.19mmol)在EtOH(40mL)中的溶液中逐滴添加N_2H_4·H2O(1.54g,30.0mmol)。在室温下搅拌过夜后,将混合物过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法(乙酸乙酯)纯化以提供白色固体状的期望产物(1.0g,83%产率)。MS(ESI)m/z=193.0[M+H]$^+$。

[1282] 步骤4. 4-环丙基-5-甲基噻唑-2-胺的合成

[1283] 向4-溴-5-甲基噻唑-2-胺(1g,5.18mmol)在甲苯(20mL)和H_2O(10mL)中的溶液中添加环丙基三氟硼酸钾(3.83g,25.9mmol)、Cs_2CO_3(5.0g,15.5mmol)、丁基二-1-金刚烷基膦(372mg,1.04mmol)和$Pd(OAc)_2$(116mg,0.52mmol)。将反应混合物在110℃搅拌过夜。在冷却至室温后,将混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/乙酸乙酯=50:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(300mg,38%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.53(s,2H),2.16(s,3H),1.77-1.71(m,1H),0.73-0.65(m,4H)。MS(ESI)m/z=155.1[M+H]$^+$。

[1284] 步骤5. 2-氨基-N-(4-环丙基-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1285] 将4-环丙基-5-甲基噻唑-2-胺(300mg,1.93mmol)和1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(380mg,2.32mmol)在甲苯(15mL)中的混合物在100℃加热过夜。在冷却至室温后,将反应在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化以提供黄色固体状的期望产物(170mg,32%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.91(s,1H),7.79(d,J=7.6Hz,1H),7.20(t,J=7.0Hz,1H),6.75(d,J=8.4Hz,1H),6.66-6.42(m,3H),2.34(s,3H),1.98-1.92(m,1H),0.87-0.79(m,4H)。MS(ESI)m/z=274.0[M+H]$^+$。

[1286] 步骤6.(2-(2-(3-((2-((4-环丙基-5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

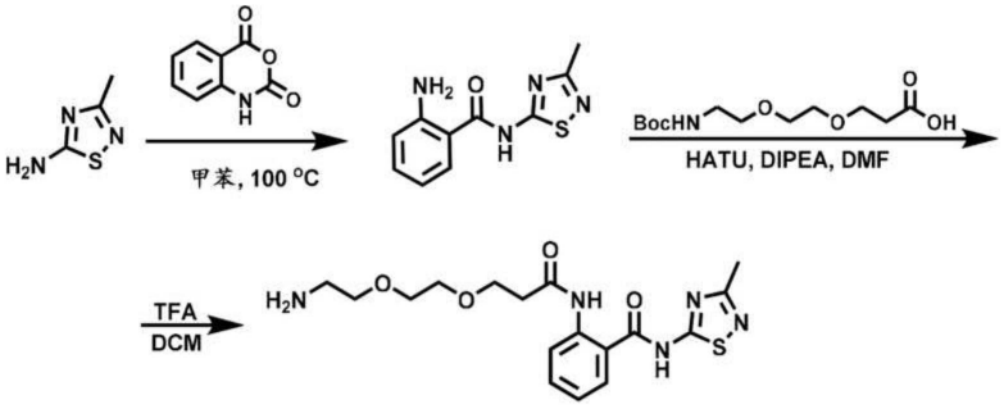
[1287] 在0℃向2-氨基-N-(4-环丙基-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(15mg,0.05mmol)、2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酸(15mg,0.05mmol)和NMI(20mg,0.25mmol)在DCM(20mL)中的混合物中加入TCFH(28mg,0.1mmol)。将混合物在室温搅拌16h之后,将其浓缩并且通过硅胶快速色谱法纯化以提供无色油状的期望产物(21mg,71%产率)。MS(ESI)m/z=533.3[M+H]$^+$。

[1288] 步骤7. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4-环丙基-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1289] 在0℃向(2-(2-(3-((2-((4-环丙基-5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(21mg,0.04mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。在室温搅拌1h后,将反应在减压下浓缩以提供TFA盐状的期望产物(8mg,38%产率)。MS(ESI)m/z=433.3[M+H]$^+$。

[1290] 实施例088. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺(BL1-53)

[1291] 方案88

[1292] 

[1293] 步骤1. 2-氨基-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺的合成

[1294] 在室温向3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-胺(500mg,4.35mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中加入1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(708mg,4.35mmol)。将反应混合物在100℃搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(264mg,26%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73(brs,2H),7.91(dd,J=8.4Hz,1.2Hz,1H),7.30-7.26(m,1H),6.81(dd,J=8.4Hz,1.2Hz,1H),6.60-6.56(m,1H),2.48(s,3H)。MS(ESI)m/z=234.9[M+H]$^+$。

[1295] 步骤2.(2-(2-(3-((2-((3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

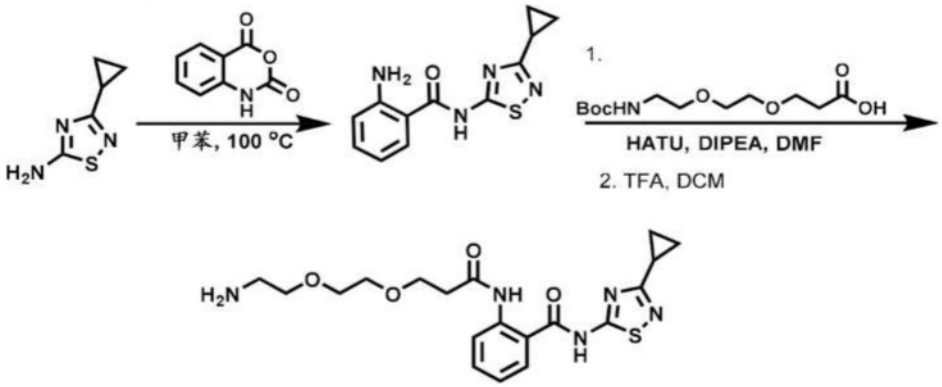
[1296] 在0℃向2-氨基-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺(15mg,0.064mmol)和3-[2-[2-(叔丁氧羰氨基)乙氧基]乙氧基]丙酸(17.8mg,0.064mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入DIPEA(24.8mg,0.2mmol)和HATU(37.0mg,0.1mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h后,将其倒入水(10mL)中并用EA(10mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化以提供黄色油状的期望产物(24mg,76%产率)。MS(ESI)m/z=494.3[M+H]$^+$。

[1297] 步骤3. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺的合成

[1298] 在0℃向(2-(2-(3-((2-((3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(24mg,0.049mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。在室温搅拌1h后,将反应在减压下浓缩以提供TFA盐状的期望产物(15mg,63%产率)。MS(ESI)m/z=394.2[M+H]$^+$。

[1299] 实施例089. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺(BL1-54)

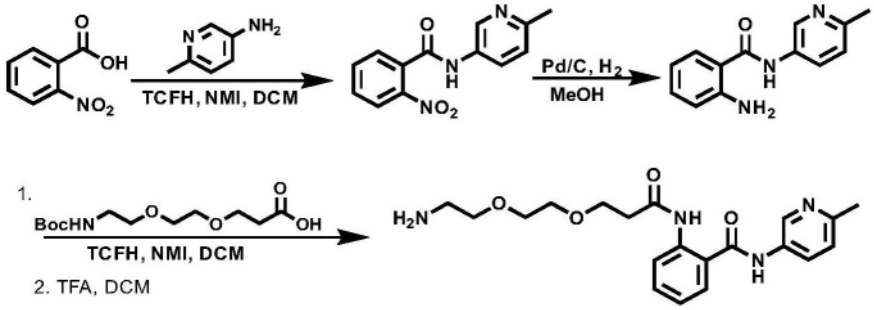
[1300] 方案89

[1301] 

[1302] 按照制备BL1-53的标准程序合成TFA盐状的BL1-54(15mg,经两步的产率为62%)。MS(ESI)m/z=420.2[M+H]$^+$。

[1303] 实施例090. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺(BL1-55)

[1304] 方案90

[1305] 

[1306] 步骤1.N-(6-甲基吡啶-3-基)-2-硝基苯甲酰胺的合成

[1307] 向2-硝基苯甲酸(100mg,0.59mmol)、6-甲基吡啶-3-胺(77.65mg,0.72mmol)和NMI(242mg,2.95mmol)在DCM(20mL)中的混合物中在0℃下加入TCFH(97mg,1.18mmol)。将混合物在室温搅拌16h后,将其用水(10mL)淬灭并用DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化以提供无色油状的期望产物(132mg,85%产率)。MS(ESI)m/z=258.4[M+H]$^+$。

[1308] 步骤2. 2-氨基-N-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺的合成

[1309] 向N-(6-甲基吡啶-3-基)-2-硝基苯甲酰胺(380mg,0.9mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入10% Pd/C(40mg,0.1mmol)。将反应混合物在氢气球下在室温搅拌16h。将反应过滤并在减压下浓缩。将所得残余物不经进一步纯化即直接用于下一步。MS(ESI)m/z=228.3[M+H]$^+$。

[1310] 步骤3.(2-(2-(3-((2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1311] 向2-氨基-N-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺(40mg,0.17mmol)、2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酸(48mg,0.17mmol)和NMI(69mg,0.85mmol)在DCM(20mL)中的混合物中在0℃下加入TCFH(71mg,0.25mmol)。将混合物在室温搅拌16h后,将其用水(10mL)淬灭并用DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机相经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法纯化以提供无色油状的期望产物(55mg,64%产率)。

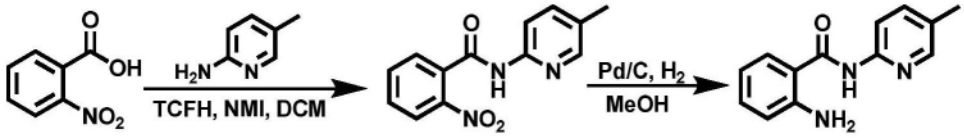
MS(ESI)m/z＝487.7[M+H]$^+$。

[1312] 步骤4. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺的合成

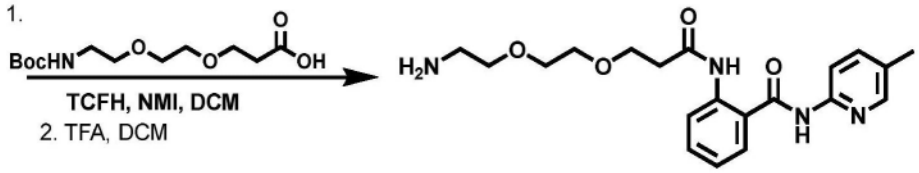
[1313] 在0℃向(2-(2-(3-((2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.1mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将反应混合物在室温搅拌1h。将溶剂在减压下去除以提供TFA盐状的期望产物(39.7mg,78%产率)。MS(ESI)m/z＝387.3[M+H]$^+$。

[1314] 实施例091. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(BL1-56)

[1315] 方案91



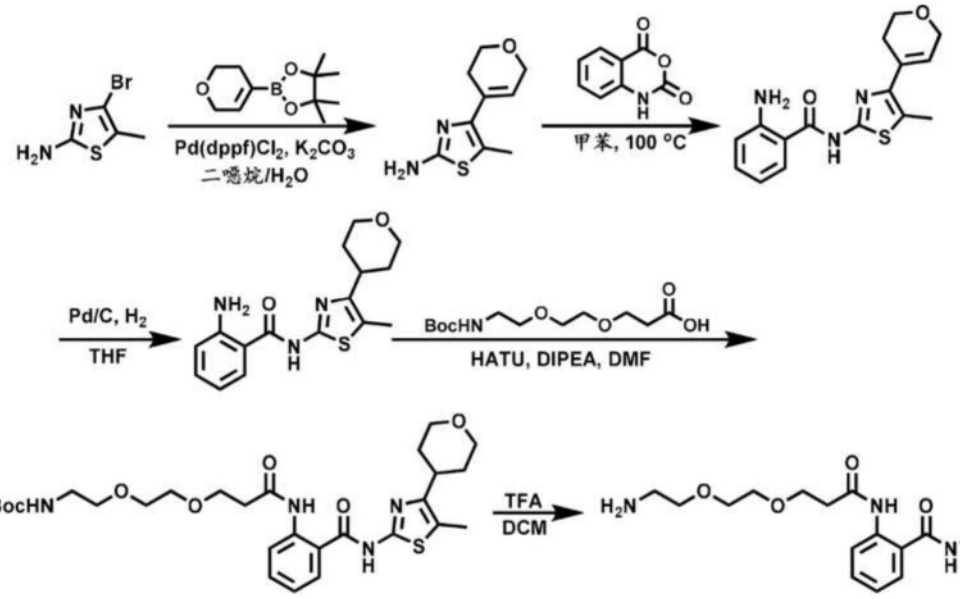
[1316]



[1317] 按照制备BL1-55的标准程序合成TFA盐状的BL1-56(15mg,经4步的产率为18%)。MS(ESI)m/z＝387.2[M+H]$^+$。

[1318] 实施例092. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-57)

[1319] 方案92



[1320]

[1321] 步骤1. 4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-甲基噻唑-2-胺的合成

[1322] 将4-溴-5-甲基噻唑-2-胺(500mg,2.6mmol)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(1.1g,5.2mmol)、K_2CO_3(900mg,6.5mmol)和Pd(dppf)

Cl_2(200mg,0.3mmol)在1,4-二噁烷(10mL)和H_2O(1.0mL)中的混合物在N_2气氛下回流过夜。在冷却至室温后,将反应混合物用水(15mL)淬灭并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化以提供棕色油状的期望产物(400mg,72%产率)。MS(ESI)m/z=197.0$[M+H]^+$。

[1323] 步骤2. 2-氨基-N-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1324] 将4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-甲基噻唑-2-胺(400mg,2.04mmol)和1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(370mg,2.2mmol)在甲苯(20mL)中的混合物加热至回流过夜。在冷却至室温后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化以提供黄色固体状的期望产物(200mg,31%产率)。MS(ESI)m/z=316.1$[M+H]^+$。

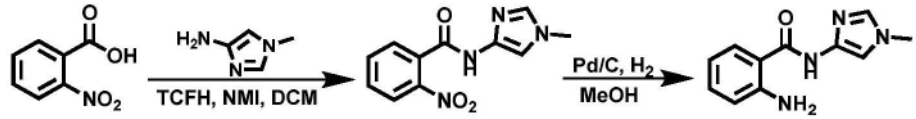
[1325] 步骤3. 2-氨基-N-(5-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1326] 向2-氨基-N-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(200mg,0.64mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入Pd/C(50mg)。在H_2气氛下在室温搅拌4h后,将混合物过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以提供白色固体状的期望产物(72mg,36%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.97(s,1H),7.83(d,J=7.6Hz,1H),7.23-7.18(m,1H),6.75(d,J=8.0Hz,1H),6.69-6.36(m,3H),3.94-3.90(m,2H),3.46-3.30(m,2H),2.98-2.90(m,1H),2.30(s,3H),1.92-1.81(m,2H),1.56-1.52(m,2H)。MS(ESI)m/z=318.0$[M+H]^+$。

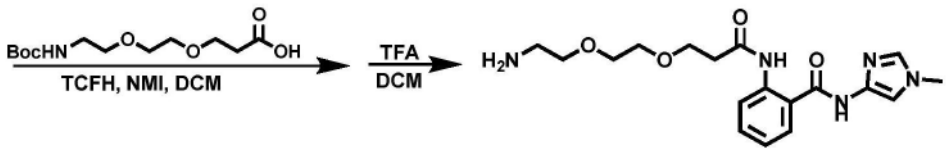
[1327] 剩余步骤根据制备BL1-53的程序进行以提供TFA盐状的期望产物(10mg,经两步的产率为45%)。MS(ESI)m/z=477.3$[M+H]^+$。

[1328] 实施例093. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯甲酰胺(BL1-58)

[1329] 方案93



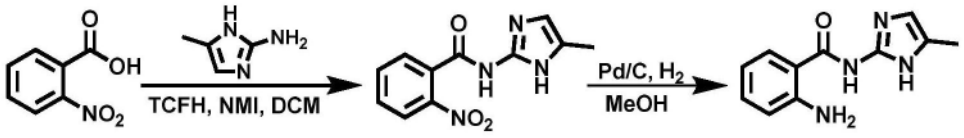
[1330]



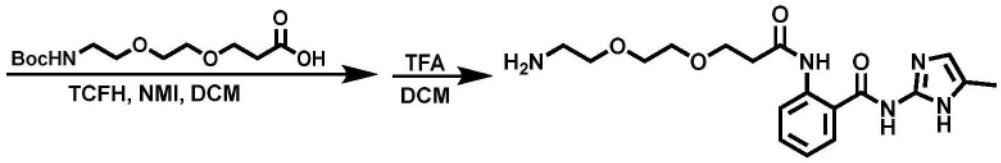
[1331] 按照制备BL1-55的标准程序合成TFA盐状的BL1-58(7.0mg,经4步的产率为4.8%)。MS(ESI)m/z=376.2$[M+H]^+$。

[1332] 实施例094. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基-1H-咪唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-59)

[1333] 方案94



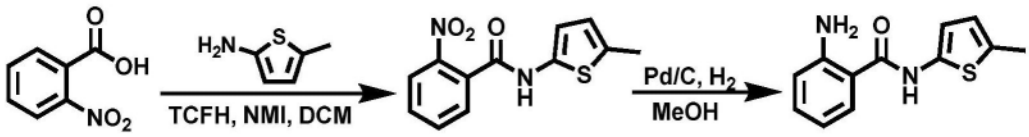
[1334]



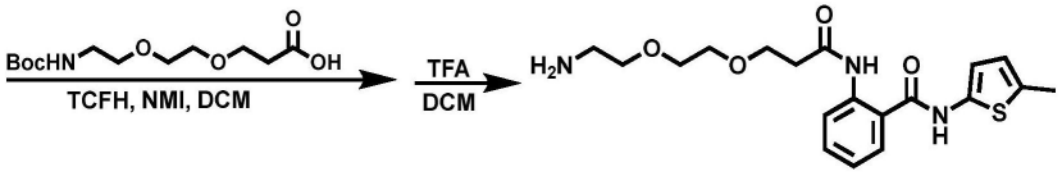
[1335] 按照制备BL1-55的标准程序合成TFA盐状的BL1-59(12.0mg,经4步的产率为5.4%)。MS(ESI)m/z＝376.2[M+H]$^+$。

[1336] 实施例095. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基噻吩-2-基)苯甲酰胺(BL1-60)

[1337] 方案95



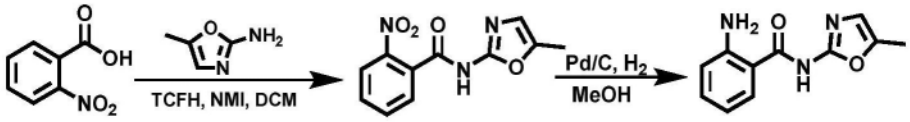
[1338]



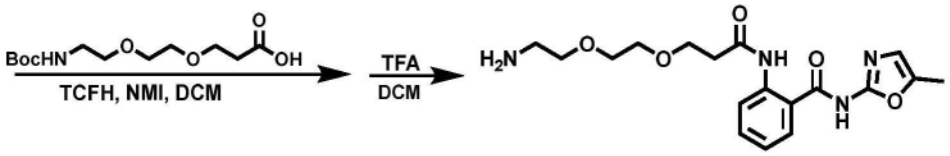
[1339] 按照制备BL1-55的标准程序合成TFA盐状的BL1-60(12.0mg,经4步的产率为14%)。MS(ESI)m/z＝392.2[M+H]$^+$。

[1340] 实施例096. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基噁唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-61)

[1341] 方案96



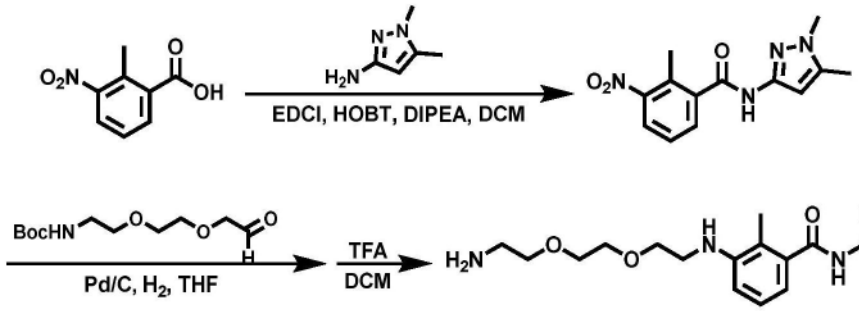
[1342]



[1343] 按照制备BL1-55的标准程序合成TFA盐状的BL1-61(15.0mg,经4步的产率为37%)。MS(ESI)m/z＝377.2[M+H]$^+$。

[1344] 实施例097. 3-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-62)

[1345] 方案97

[1346] 

[1347] 步骤1.N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基-3-硝基苯甲酰胺的合成

[1348] 在室温向2-甲基-3-硝基苯甲酸(400mg,2.2mmol)和1,5-二甲基-1H-吡唑-3-胺(269mg,2.42mmol)在DCM(20mL)中的溶液中加入EDCI(1.26g,6.6mmol)、HOBt(446mg,3.3mmol)和DIEA(851mg,6.6mmol)。在室温搅拌过夜后,将反应用水(10mL)淬灭并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法(DCM/乙酸乙酯=4:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(900mg,91%产率)。MS(ESI)m/z=275.2$[M+H]^+$。

[1349] 步骤2.(2-(2-(2-((3-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

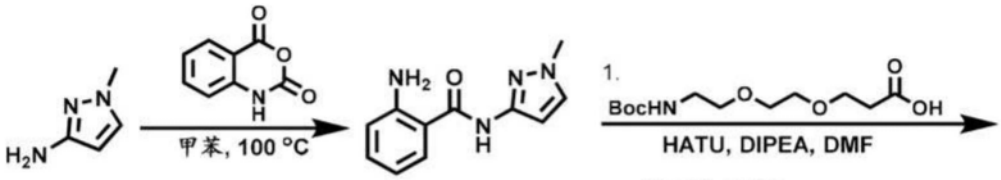
[1350] 在N_2下,向N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基-3-硝基苯甲酰胺(550mg,2.0mmol)在THF(10mL)中的搅拌的溶液中加入(2-(2-(2-氧代乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(744mg,3.0mmol)和Pd/C(110mg)。在真空下将悬浮液脱气并用H_2吹扫若干次。将混合物在氢气球下在室温搅拌过夜后,将其通过硅藻土垫过滤并将滤饼用MeOH洗涤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=20:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(100mg,11%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.34(s,1H),7.06(t,J=7.6Hz,1H),6.74-6.72(m,1H),6.65(d,J=8.0Hz,1H),6.60(d,J=8.0Hz,1H),6.38(s,1H),4.85(t,J=5.6Hz,1H),3.62-3.59(m,5H),3.53(d,J=4.4Hz,4H),3.41-3.38(m,2H),3.28(q,J=5.6Hz,2H),3.07(q,J=5.6Hz,2H),2.23(s,3H),2.04(s,3H),1.37(s,9H)。MS(ESI)m/z=476.1$[M+H]^+$。

[1351] 步骤3. 3-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酰胺的合成

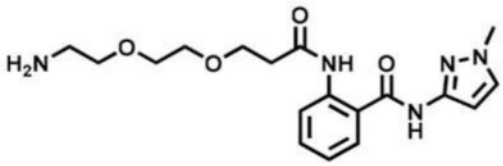
[1352] 在室温向(2-(2-(2-((3-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,0.021mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。在室温下搅拌1h后,将反应混合物在减压下浓缩以提供TFA盐状的期望产物(8mg,80%产率)。MS(ESI)m/z=376.3$[M+H]^+$。

[1353] 实施例098. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺(BL1-63)

[1354] 方案98



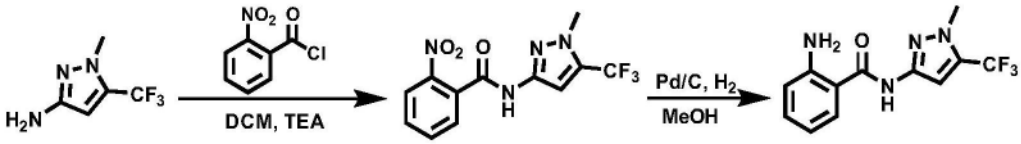
[1355]



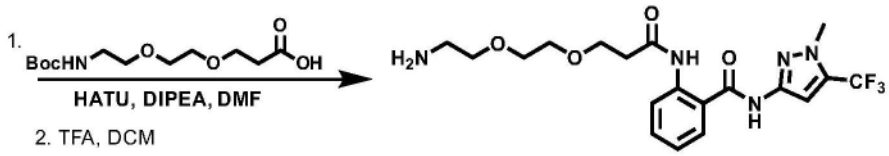
[1356] 按照制备BL1-53的标准程序合成TFA盐状的BL1-63(8.0mg,经3步的产率为14%)。MS(ESI)m/z=376.2[M+H]$^+$。

[1357] 实施例099. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺(BL1-64)

[1358] 方案99



[1359]



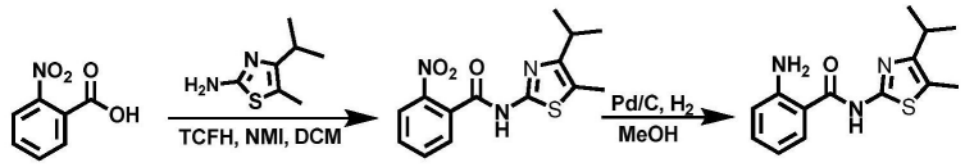
[1360] 步骤1.N-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-2-硝基苯甲酰胺的合成

[1361] 向1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-胺(500mg,3.0mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入TEA(612mg,6.0mmol)和2-硝基苯甲酰氯(666mg,3.6mmol)。将混合物在室温搅拌2h后,将反应用水(10mL)淬灭并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(587mg,62%产率)。MS(ESI)m/z=315.1[M+H]$^+$。

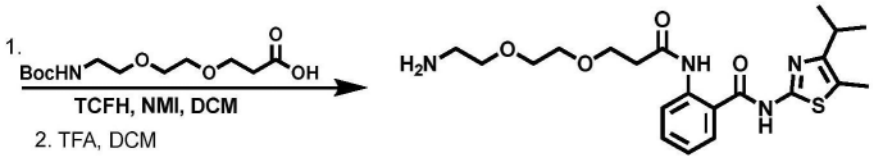
[1362] 剩余步骤根据制备BL1-46的程序进行以提供TFA盐状的期望产物(8.0mg,经3步的产率为22%)。MS(ESI)m/z=444.3[M+H]$^+$。

[1363] 实施例100. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4-异丙基-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-65)

[1364] 方案100



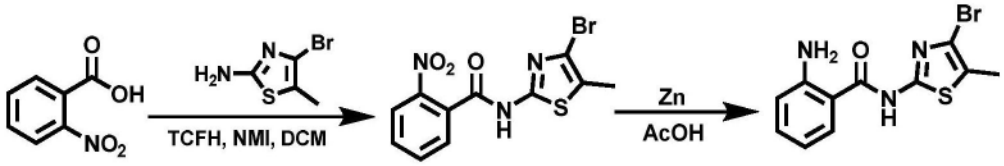
[1365]



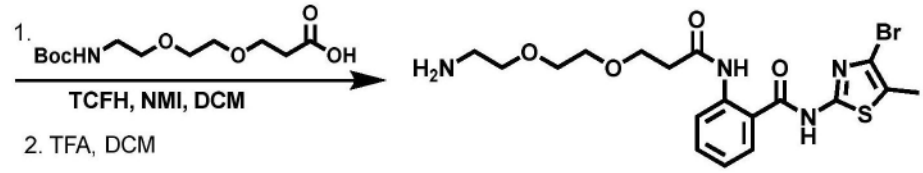
[1366] 按照制备BL1-55的标准程序合成TFA盐状的BL1-65(30mg,经4步的产率为23%)。MS(ESI)m/z=435.2[M+H]$^+$。

[1367] 实施例101. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4-溴-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-66)

[1368] 方案101



[1369]



[1370] 步骤1.N-(4-溴-5-甲基噻唑-2-基)2-硝基苯甲酰胺的合成

[1371] 在0℃向2-硝基苯甲酸(50mg,0.30mmol)和4-溴-5-甲基-噻唑-2-胺(57.7mg,0.30mmol)在DCM(5mL)中的混合物中加入NMI(122.6mg,1.50mmol)和TCFH(16.1mg,0.45mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h后,将其浓缩并通过反相色谱法纯化以提供无色油状的期望产物(65mg,产率63%)。MS(ESI)m/z=342.0[M+H]$^+$。

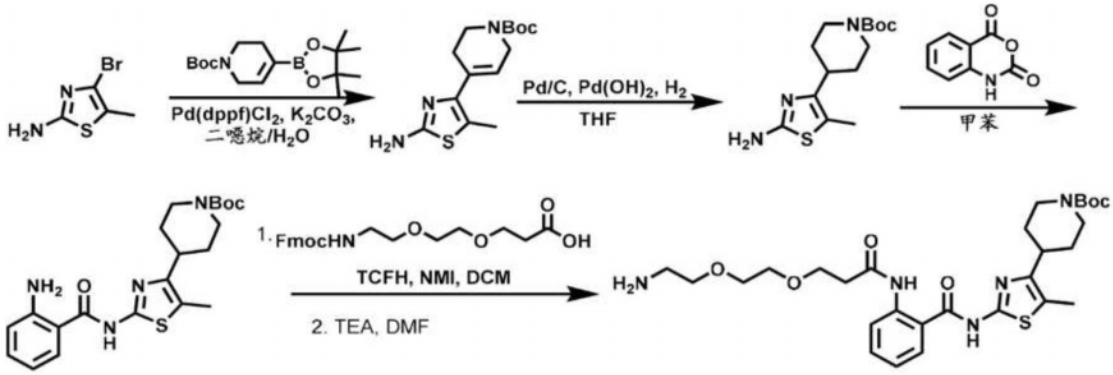
[1372] 步骤2. 2-氨基-N-(4-溴-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1373] 向N-(4-溴-5-甲基噻唑-2-基)2-硝基苯甲酰胺(65mg,0.19mmol)在AcOH(10mL)中的混合物中加入锌粉(124mg,1.90mmol)。将反应混合物在60℃搅拌3h。在冷却至室温后,将混合物通过硅藻土过滤。将滤液浓缩并通过反相色谱法纯化以提供白色固体状的期望产物(56mg,产率94%)。MS(ESI)m/z=312.1[M+H]$^+$。

[1374] 剩余步骤根据制备BL1-55的程序进行以提供TFA盐状的期望产物(50mg,经两步的产率为59%)。MS(ESI)m/z=471.1[M+H]$^+$。

[1375] 实施例102. 4-(2-(2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰氨基)-5-甲基噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(BL1-67)

[1376] 方案102

[1377] 

[1378] 步骤1. 4-(2-氨基-5-甲基噻唑-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的合成

[1379] 向4-溴-5-甲基噻唑-2-胺(600mg,3.11mmol)在1,4-二噁烷(10mL)和H_2O(1.0mL)中的溶液中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(2.0g,6.22mmol)、K_2CO_3(1.08g,7.7mmol)和Pd(dppf)Cl_2(285mg,0.4mmol)。将反应混合物在回流搅拌过夜。冷却至室温后,将反应用水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化以提供棕色油状的期望产物(600mg,65%产率)。MS(ESI)m/z=296.0$[M+H]^+$。

[1380] 步骤2. 4-(2-氨基-5-甲基噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[1381] 在室温向4-(2-氨基-5-甲基噻唑-4-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(300mg,1.01mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入Pd/C(50mg)和Pd$(OH)_2$(50mg)。在H_2气氛下在室温搅拌4h后,将反应混合物过滤并浓缩以提供粗产物(200mg),其不经进一步纯化即直接用于下一步。MS(ESI)m/z=298.0$[M+H]^+$。

[1382] 步骤3. 4-(2-(2-氨基苯甲酰氨基)-5-甲基噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[1383] 将4-(2-氨基-5-甲基噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.67mmol)和1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(132mg,0.81mmol)在甲苯(20mL)中的混合物在回流搅拌过夜。冷却至室温后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化以提供黄色固体状的期望产物(70mg,25%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 11.92(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,1H),7.20(t,J=7.2Hz,1H),6.75(d,J=8.4Hz,1H),6.66-6.45(m,3H),4.05-4.00(m,2H),2.92-2.85(m,3H),2.29(s,3H),1.72-1.59(m,4H),1.41(s,9H)。MS(ESI)m/z=417.0$[M+H]^+$。

[1384] 步骤4. 4-(2-(2-(1-(9H-芴-9-基)-3-氧代-2,7,10-三氧杂-4-氮杂十三烷-13-酰氨基)苯甲酰氨基)-5-甲基噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

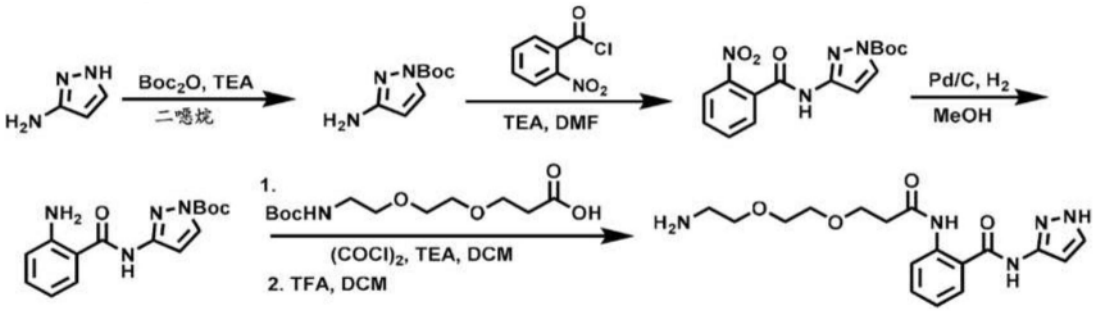
[1385] 在0℃向4-(2-(2-氨基苯甲酰氨基)-5-甲基噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(20mg,0.05mmol)和1-(9H-芴-9-基)-3-氧代-2,7,10-三氧杂-4-氮杂十三烷-13-酸(19mg,0.05mmol)在DCM(20mL)中的混合物中加入NMI(12mg,0.15mmol)和TCFH(21mg,0.075mmol)。在室温搅拌16h后,将反应混合物浓缩并通过硅胶快速色谱法纯化以提供无色油状的期望产物(32mg,73%产率)。MS(ESI)m/z=798.4$[M+H]^+$。

[1386] 步骤5. 4-(2-(2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰氨基)-5-甲基噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[1387] 在室温向4-(2-(2-(1-(9H-芴-9-基)-3-氧代-2,7,10-三氧杂-4-氮杂十三烷-13-酰氨基)苯甲酰氨基)-5-甲基噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(32mg,0.04mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入TEA(41mg,0.4mmol)。在室温搅拌16h后,将反应混合物通过反相色谱法纯化以提供白色固体状的期望产物(20mg,86%产率)。MS(ESI)m/z=576.3[M+H]$^+$。

[1388] 实施例103. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺(BL1-68)

[1389] 方案103

[1390] 

[1391] 步骤1. 3-氨基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯的合成

[1392] 向1H-吡唑-3-胺(2.0g,24mmol)在1,4-二噁烷(50mL)中的溶液中加入Boc_2O(6.4g,29mmol)和TEA(4.3g,48mmol)。将反应混合物在室温搅拌12h后,将其用EtOAc(100mL)稀释并用饱和NH_4Cl(30mL×3)洗涤。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化以提供黄色固体状的期望产物(1.2g,27%产率)。MS(ESI)m/z=184.1[M+H]$^+$。

[1393] 步骤2. 3-(2-硝基苯甲酰氨基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯的合成

[1394] 按照制备BL1-46的标准程序合成白色固体状的标题化合物(380mg,21%产率)。MS(ESI)m/z=333.1[M+H]$^+$。

[1395] 步骤3. 3-(2-氨基苯甲酰氨基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯的合成

[1396] 按照制备BL1-46的标准程序合成白色固体状的标题化合物(160mg,63%产率)。MS(ESI)m/z=302.1[M+H]$^+$。

[1397] 步骤4. 3-(2-(2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酰氨基)苯甲酰氨基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯的合成

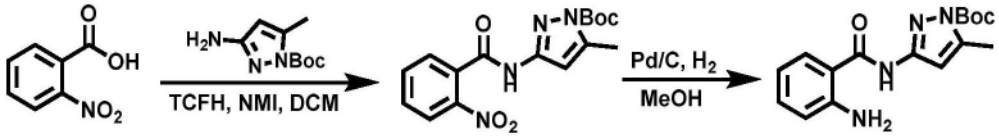
[1398] 向2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酸(140mg,0.50mmol)在DCM(5mL)中的溶液中在0℃滴加$(COCl)_2$(64mg,0.50mmol)和一滴DMF。在0℃搅拌2h后,在0℃将混合物滴加至3-(2-氨基苯甲酰氨基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.33mmol)在DCM(5mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌另外2h,然后将其用水(5mL)淬灭并用DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化以提供浅黄色固体状的期望产物(65mg,39%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.46(s,1H),10.58(s,1H),8.24(d,J=2.8Hz,1H),8.20(d,J=8.4Hz,1H),7.84-7.81(m,1H),7.54-7.49(m,1H),7.19-7.15(m,1H),6.95(d,J=2.8Hz,1H),6.70(t,J=5.0Hz,1H),3.68(t,J=6.2Hz,2H),3.53-3.45(m,4H),3.34-3.31(m,2H),3.05-2.99(m,2H),2.57(t,J=6.0Hz,2H),1.58(s,9H),1.38(s,9H)。MS(ESI)m/z=562.4[M+H]$^+$。

[1399] 步骤5. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺的合成

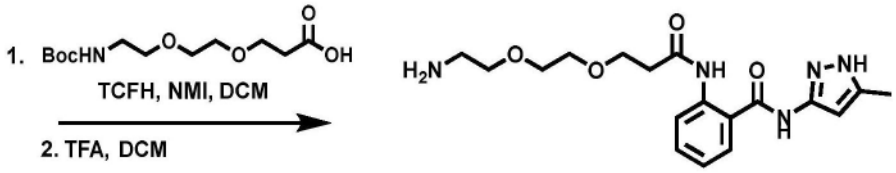
[1400] 按照制备BL1-46的标准程序合成TFA盐状的标题化合物(6.0mg,93%产率)。MS(ESI)m/z=362.2[M+H]$^+$。

[1401] 实施例104. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺(BL1-69)

[1402] 方案104



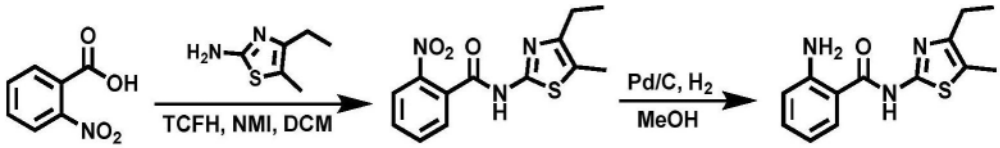
[1403]



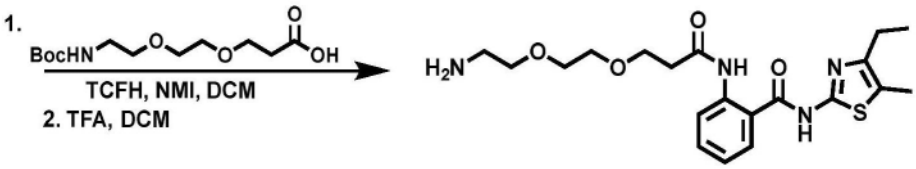
[1404] 按照制备BL1-55的标准程序合成TFA盐状的BL1-69(20mg,经4步的产率为45%)。MS(ESI)m/z=376.2[M+H]$^+$。

[1405] 实施例105. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-70)

[1406] 方案105



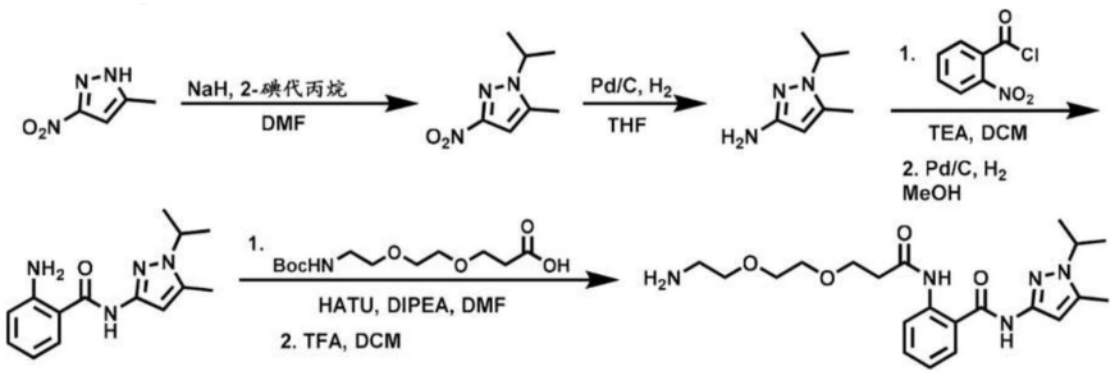
[1407]



[1408] 按照制备BL1-55的标准程序合成TFA盐状的BL1-70(30mg,经4步的产率为49%)。MS(ESI)m/z=421.2[M+H]$^+$。

[1409] 实施例106. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺(BL1-71)

[1410] 方案106

[1411] 

[1412] 步骤1. 1-异丙基-5-甲基-3-硝基-1H-吡唑的合成

[1413] 在0℃向5-甲基-3-硝基-1H-吡唑(2.0g,15.7mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入NaH(940mg,23.6mmol)。将混合物在0℃搅拌1h后,在0℃滴加2-碘代丙烷(5.36g,31.5mmol)。将混合物温热至室温并搅拌另外8h。将混合物用EtOAc(50mL)稀释,用饱和NH_4Cl(20mL×2)和1N LiCl(10mL×2)洗涤。将有机层在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油/乙酸乙酯=10:1)纯化以提供黄色油状的粗产物(1.6g,60%产率)。MS(ESI)m/z=170.1$[M+H]^+$。

[1414] 步骤2. 1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-3-胺的合成

[1415] 在N_2下,向1-异丙基-5-甲基-3-硝基-1H-吡唑(1.6g,9.47mmol)在THF(50mL)中的搅拌的溶液中加入Pd/C(320mg)。在真空下将悬浮液脱气并用H_2吹扫若干次。将混合物在氢气球下在室温搅拌过夜后,将其通过硅藻土垫过滤并将滤饼用MeOH洗涤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=20:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(1.6g,粗品)。MS(ESI)m/z=140.2$[M+H]^+$。

[1416] 步骤3.N-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-硝基苯甲酰胺的合成

[1417] 在室温向1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-3-胺(800mg,5.7mmol)和Et_3N(2.3mL,17.1mmol)在DCM(5mL)中的搅拌的溶液中加入2-硝基苯甲酰氯(1.28g,6.9mmol)。将混合物在室温搅拌过夜后,将其用水(5mL)淬灭并用DCM(10mL×2)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=4:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(1.4g,85%产率)。MS(ESI)m/z=289.1$[M+H]^+$。

[1418] 步骤4. 2-氨基-N-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺的合成

[1419] 在N_2下,向N-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-硝基苯甲酰胺(1.4g,4.86mmol)在MeOH(50mL)中的搅拌的溶液中加入Pd/C(280mg)。在真空下将悬浮液脱气并用H_2吹扫若干次。将混合物在氢气球下在室温搅拌过夜后,将其通过硅藻土垫过滤并将滤饼用MeOH洗涤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=20:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(1.02g,粗品)。MS(ESI)m/z=259.2$[M+H]^+$。

[1420] 步骤5.(2-(2-(3-((2-((1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1421] 在室温向2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酸(318mg,1.15mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入DIPEA(368mg,2.85mmol)、HATU(437mg,1.15mmol)和2-氨基-N-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺(250mg,0.95mmol)。在室温搅拌过夜后,将反应混合物用水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(15mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水

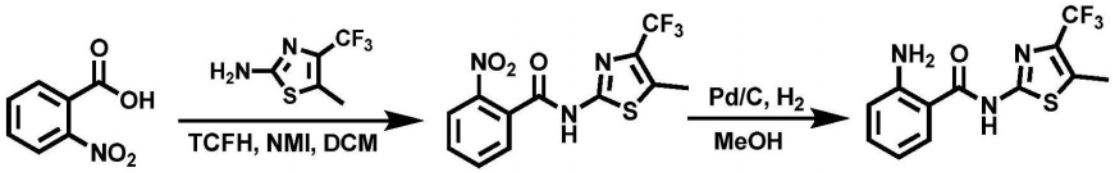
洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(281mg,57%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.91(s,1H),10.84(s,1H),8.30(d,J=8.0Hz,1H),7.83(d,J=6.8Hz,1H),7.50-7.46(m,1H),7.15-7.11(m,1H),6.71-6.69(m,1H),6.41(s,1H),4.50-4.44(m,1H),3.69(t,J=6.0Hz,2H),3.53-3.46(m,4H),3.31-3.24(m,2H),3.04-2.99(m,2H),2.56(t,J=6.0Hz,2H),2.27(s,3H),1.36(s,9H),1.35(d,J=6.4Hz,6H)。MS(ESI)m/z=518.4[M+H]$^+$。

[1422] 步骤6. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺的合成

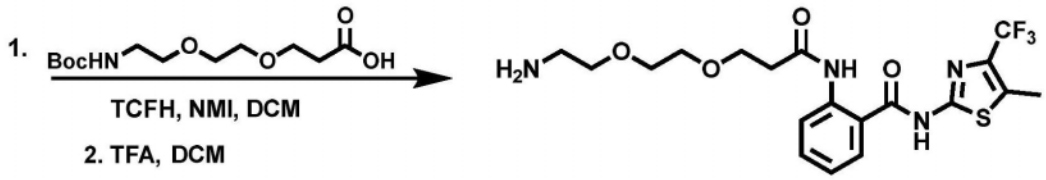
[1423] 在0℃向(2-(2-(3-((2-((1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,0.019mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。在室温搅拌1h后,将反应混合物在减压下浓缩以得到TFA盐状的期望产物(8mg,80%产率)。MS(ESI)m/z=418.3[M+H]$^+$。

[1424] 实施例107. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-72)

[1425] 方案107



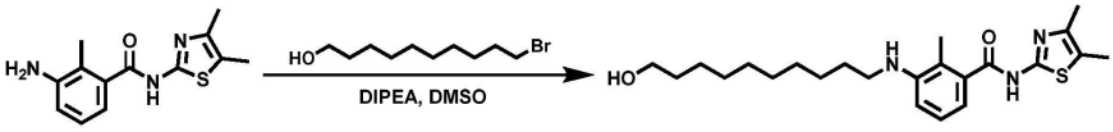
[1426]



[1427] 按照制备BL1-55的标准程序合成TFA盐状的BL1-72(9mg,经4步的产率为22%)。MS(ESI)m/z=461.2[M+H]$^+$。

[1428] 实施例108.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-3-((10-羟基癸基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-73)

[1429] 方案108

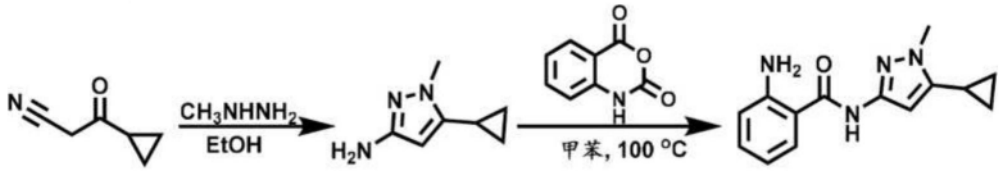
[1430] 

[1431] 将3-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(250mg,1.0mmol)、10-溴-1-癸醇(300mg,1.26mmol)和DIPEA(387mg,3.0mmol)在DMSO(8.0mL)中的混合物在80℃搅拌过夜。在冷却至室温后,将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(15mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(90mg,25%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.96(s,1H),7.01(t,J=7.8Hz,1H),6.58-6.55(m,2H),4.91(s,1H),3.33-3.23(m,2H),3.02(t,J=7.0Hz,2H),2.19(s,3H),2.09(s,3H),1.98(s,3H),1.54-

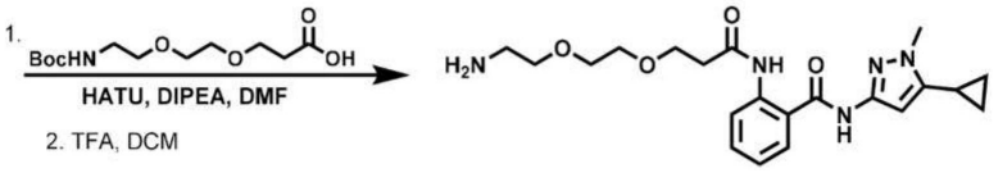
1.49(m,2H),1.34-1.16(m,14H)。MS(ESI)m/z＝418.3[M+H]$^+$。

[1432] 实施例109. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺(BL1-74)

[1433] 方案109



[1434]



[1435] 步骤1. 5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-3-胺的合成

[1436] 在室温向3-环丙基-3-氧代丙腈(1 g,9.17mmol)在乙醇(15mL)中的溶液中加入甲基肼(844mg,18.3mmol)。将反应混合物回流12h。在冷却至室温后,将反应用冷水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(15mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH＝20:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(1.16g,92%产率)。MS(ESI)m/z＝138.0[M+H]$^+$。

[1437] 步骤2. 2-氨基-N-(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)的合成

[1438] 按照制备BL1-53的标准程序合成白色固体状的标题化合物(693mg,32%产率)。MS(ESI)m/z＝257.1[M+H]$^+$。

[1439] 步骤3.(2-(2-(3-((2-((5-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

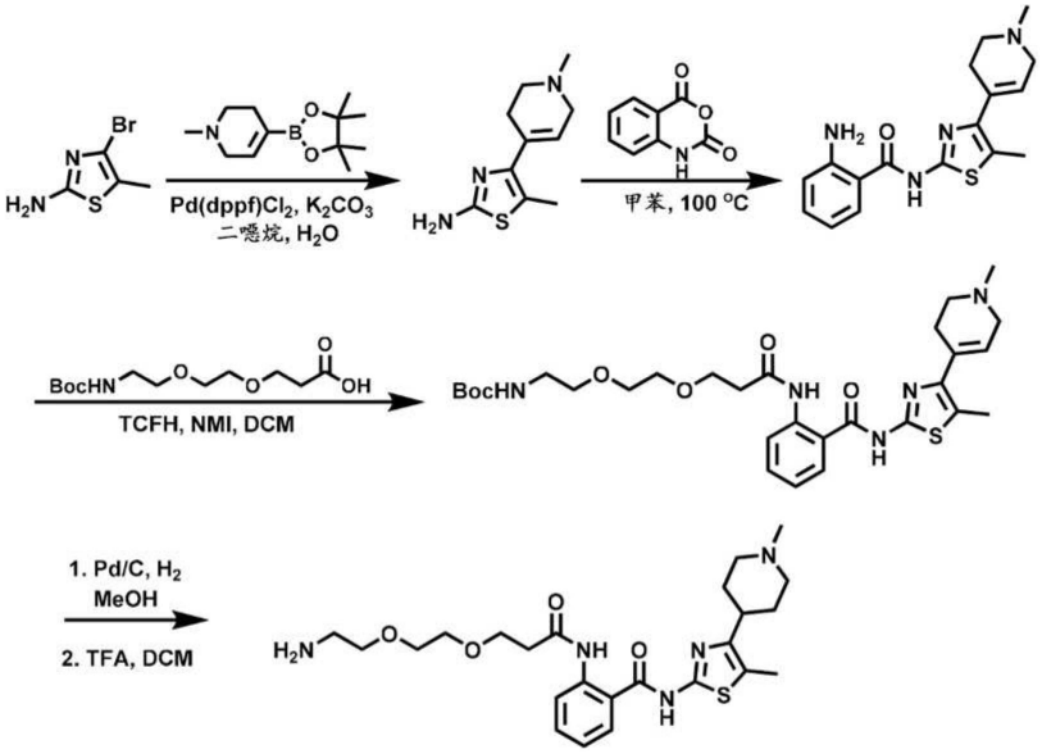
[1440] 按照制备BL1-53的标准程序合成白色固体状的标题化合物(104mg,35%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.58(s,1H),10.37(s,1H),8.19(d,J＝8.0Hz,1H),7.82(d,J＝8.0Hz,1H),7.57-7.53(m,1H),7.23(t,J＝7.2Hz,1H),6.73-6.72(m,1H),5.97(s,1H),3.68(t,J＝5.6Hz,2H),3.61(s,3H),3.50-3.45(m,4H),3.38-3.35(m,2H),3.04-3.00(m,2H),2.58-2.55(m,2H),1.84-1.78(m,1H),1.36(s,9H),0.85-0.80(m,2H),0.63-0.59(m,2H)。MS(ESI)m/z＝516.1[M+H]$^+$。

[1441] 步骤4. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺的合成

[1442] 按照制备BL1-53的标准程序合成TFA盐状的标题化合物(8.0mg,80%产率)。MS(ESI)m/z＝416.3[M+H]$^+$。

[1443] 实施例110. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-75)

[1444] 方案110

[1445] 

[1446] 步骤1. 5-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻唑-2-胺的合成

[1447] 按照制备BL1-57的标准程序合成白色固体状的标题化合物(mg,%产率)。MS(ESI)m/z=210.1$[M+H]^+$。

[1448] 步骤2. 2-氨基-N-(5-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1449] 按照制备BL1-57的标准程序合成白色固体状的标题化合物(mg,%产率)。MS(ESI)m/z=329.2$[M+H]^+$。

[1450] 步骤3.(2-(2-(3-((2-((5-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1451] 按照制备BL1-57的标准程序合成白色固体状的标题化合物(mg,%产率)。MS(ESI)m/z=588.3$[M+H]^+$。

[1452] 步骤4.(2-(2-(3-((2-((5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1453] 向(2-(2-(3-((2-((5-甲基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(18mg,0.03mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入10% Pd/C(10mg)。在氢气球下将反应混合物在室温搅拌1h。接着将反应通过硅藻土过滤并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过反相色谱法纯化以提供白色固体状的期望产物(15mg,83%产率)。MS(ESI)m/z:590.3$[M+H]^+$。

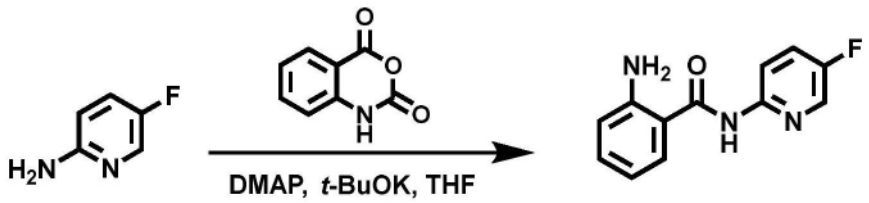
[1454] 步骤5. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1455] 按照制备BL1-55的标准程序合成TFA盐状的标题化合物(10.0mg,80%产率)。MS(ESI)m/z=490.3$[M+H]^+$。

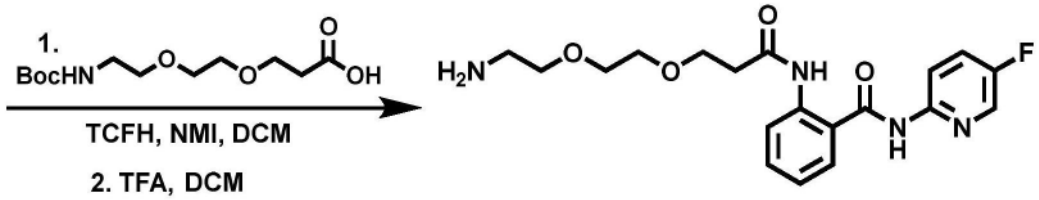
[1456] 实施例111. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-氟吡啶-2-基)苯

甲酰胺(BL1-76)

[1457] 方案111



[1458]



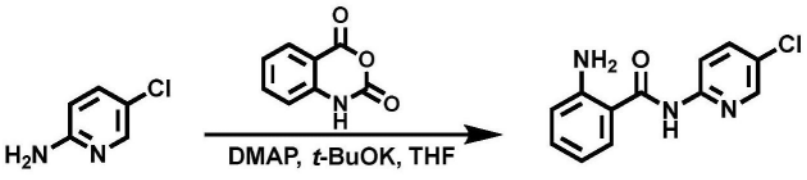
[1459] 步骤1. 2-氨基-N-(5-氟吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成

[1460] 在室温向1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(815.5mg,5mmol)在THF(20ml)中的溶液中加入DMAP(61mg,0.5mmol)、t-BuOK(1.234g,11mmol)和5-氟吡啶-2-胺(616.6mg,5.5mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜后,将其用水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(15mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化以提供粉色固体状的期望产物(330mg,28%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.64(brs,1H),8.34-8.31(m,1H),8.11(d,J=2.8Hz,1H),7.52-7.44(m,2H),7.28-7.24(m,1H),6.73-6.68(m,2H),5.60(brs,2H).^{19}FNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ132.64。MS(ESI)m/z=232.1$[M+H]^+$。

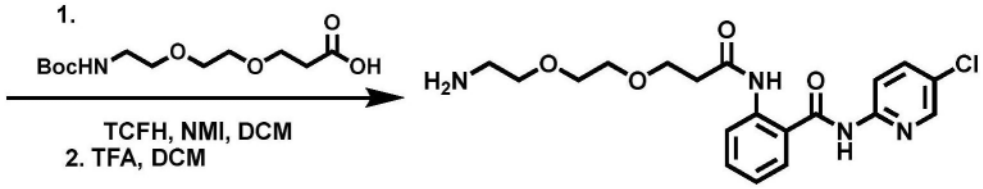
[1461] 剩余步骤根据制备BL1-55的程序进行以提供TFA盐状的期望产物(25mg,经两步的产率为68%)。MS(ESI)m/z=391.2$[M+H]^+$。

[1462] 实施例112. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-氯吡啶-2-基)苯甲酰胺(BL1-77)

[1463] 方案112



[1464]



[1465] 步骤1. 2-氨基-N-(5-氯吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成

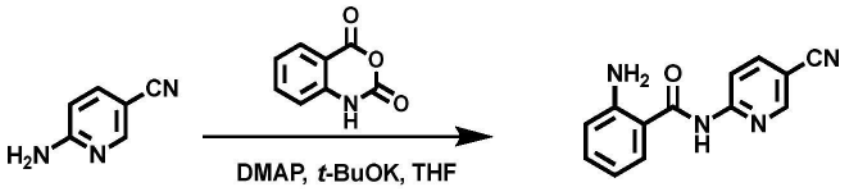
[1466] 按照制备BL1-76的标准程序合成棕色固体状的标题化合物(490mg,41%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.62(brs,1H),8.30(d,J=8.8Hz,1H),8.21(d,J=2.4Hz,1H),7.69(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.52(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),7.29-7.25(m,1H),6.73-6.68(m,

2H),5.62(brs,2H)。MS(ESI)m/z＝248.1[M+H]$^+$。

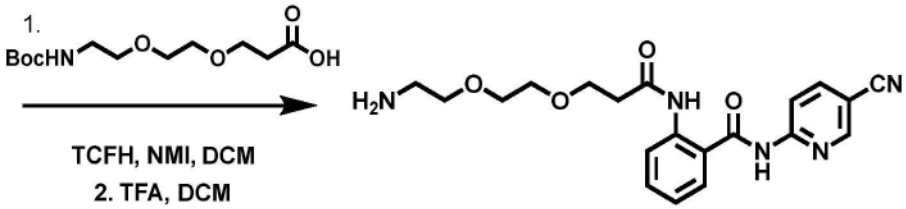
[1467] 剩余步骤根据制备BL1-55的程序进行以提供TFA盐状的期望产物(30mg,经两步的产率为62%)。MS(ESI)m/z＝407.2[M+H]$^+$。

[1468] 实施例113. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-氰基吡啶-2-基)苯甲酰胺(BL1-78)

[1469] 方案113



[1470]



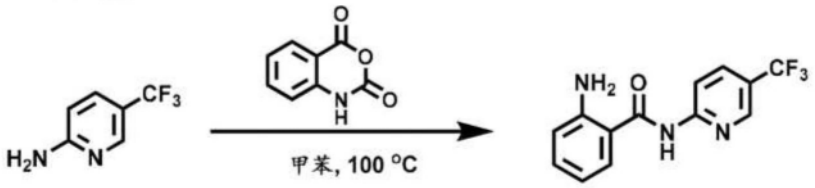
[1471] 步骤1. 2-氨基-N-(5-氰基吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成

[1472] 按照制备BL1-76的标准程序合成黄色固体状的标题化合物(135mg,11%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.78(brs,2H),8.55-8.54(m,1H),8.47-8.44(m,1H),7.97-7.95(m,1H),7.53-7.51(m,1H),7.33-7.26(m,2H),5.68(brs,2H)。MS(ESI)m/z＝239.1[M+H]$^+$。

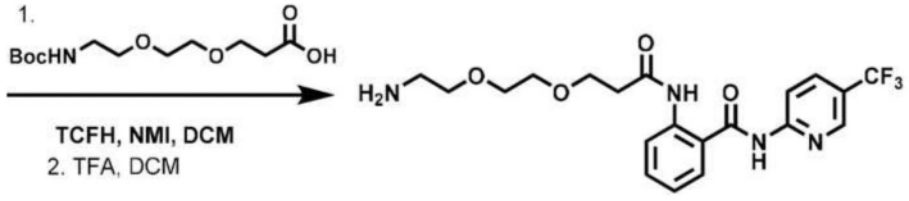
[1473] 剩余步骤根据制备BL1-55的程序进行以提供TFA盐状的期望产物(20mg,经两步的产率为60%)。MS(ESI)m/z＝398.2[M+H]$^+$。

[1474] 实施例114. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(BL1-79)

[1475] 方案114



[1476]



[1477] 步骤1. 2-氨基-N-(5-三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成

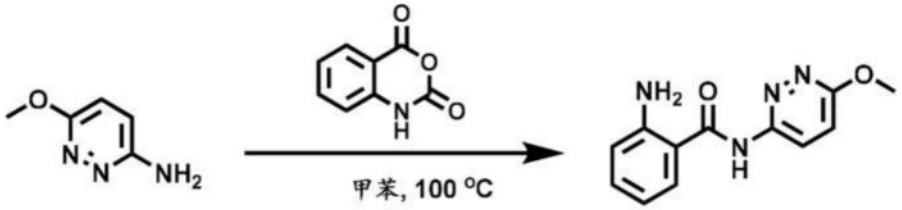
[1478] 按照制备BL1-53的标准程序合成白色固体状的标题化合物(208mg,40%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.84(s,1H),8.75(s,1H),8.30(d,J＝8.8Hz,1H),8.22-8.19(m,1H),7.75(dd,J＝8.0,1.2Hz,1H),7.25-7.21(m,1H),6.77(d,J＝8.0Hz,1H),6.58-6.48(m,

1H),6.49(brs,2H)。MS(ESI)m/z＝282.1[M+H]$^+$。

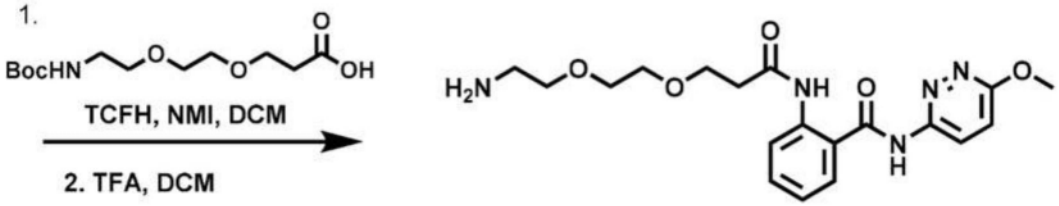
[1479] 剩余步骤根据制备BL1-55的程序进行以提供TFA盐状的期望产物(40mg,经两步的产率为64%)。MS(ESI)m/z＝441.2[M+H]$^+$。

[1480] 实施例115. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(BL1-80)

[1481] 方案115



[1482]

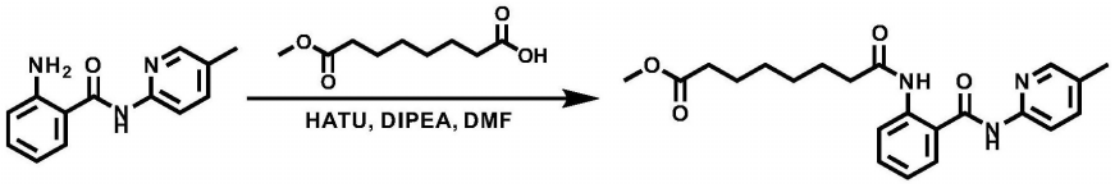


[1483] 步骤1. 2-氨基-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺的合成按照制备BL1-76的标准程序合成黄色固体状的标题化合物(260mg,36%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.00(brs,1H),8.44(d,J＝9.6Hz,1H),7.61(dd,J＝8.4,1.2Hz,1H),7.30-7.26(m,1H),7.04(d,J＝9.6Hz,1H),6.74-6.71(m,2H),5.64(brs,2H),7.11(s,3H)。MS(ESI)m/z＝245.1[M+H]$^+$。

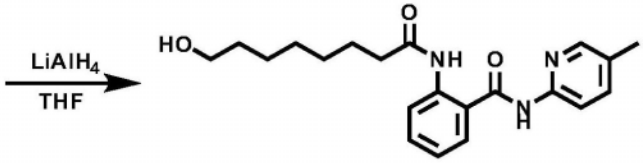
[1484] 剩余步骤根据制备BL1-55的程序进行以提供TFA盐状的期望产物(50mg,经两步的产率为75%)。MS(ESI)m/z＝404.2[M+H]$^+$。

[1485] 实施例116. 2-(8-羟基辛酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(BL1-178)

[1486] 方案116



[1487]



[1488] 步骤1. 8-((2-((5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-8-氧代辛酸甲酯的合成

[1489] 向2-氨基-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(94mg,0.50mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入8-甲氧基-8-氧代辛酸(120mg,0.53mmol)、HATU(250mg,0.66mmol)和DIPEA(200mg,1.5mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜后,将其用水(20mL)淬灭并用EtOAc(15mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱

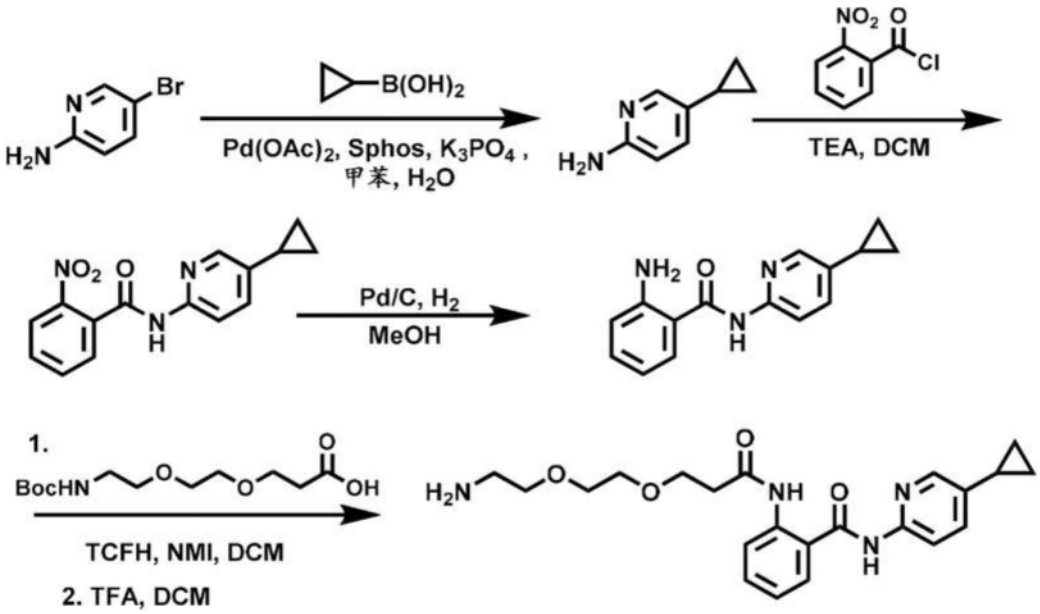
色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝1:1)纯化以提供无色油状的期望产物(120mg,61％产率)。MS(ESI)m/z＝398.2[M+H]$^+$。

[1490] 步骤2. 2-(8-羟基辛酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成

[1491] 在℃向8-((2-((5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-8-氧代辛酸甲酯(300mg,0.75mmol)在THF(5.0mL)中的溶液中加入LiAlH4(在THF中的1M,1.0mL,1.0mmol)的溶液。在0℃搅拌5min后,将反应用Na_2SO_4·$10H_2O$淬灭。将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝1:1)纯化以提供无色油状的期望产物(140mg,50％产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.66(s,1H),10.40(s,1H),8.21(s,1H),8.07-8.00(m,2H),7.81-7.78(m,1H),7.67-7.64(m,1H),7.53-7.48(m,1H),7.21-7.16(m,1H),4.31(t,J＝5.2Hz,2H),3.37-3.33(m,2H),2.32-2.28(m,5H),1.58-1.51(m,2H),1.39-1.34(m,2H),1.30-1.20(m,6H)。MS(ESI)m/z＝370.3[M+H]$^+$。

[1492] 实施例117. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-环丙基吡啶-2-基)苯甲酰胺(BL1-179)

[1493] 方案117

[1494] 

[1495] 步骤1. 5-环丙基吡啶-2-胺的合成

[1496] 在室温向5-溴吡啶-2-胺(1g,5.8mmol)和环丙基亚硼酸(749mg,8.7mmol)在甲苯(40mL)和H_2O(4mL)中的溶液中加入Pd(OAc)$_2$(130.5mg,0.58mmol)、S-Phos(477mg,1.16mmol)和K_3PO_4(3.69g,17.4mmol)。将反应混合物在95℃在氮气下搅拌12h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝1:1)纯化以提供黄色油状的期望产物(662mg,85％产率)。MS(ESI)m/z＝135.2[M+H]$^+$。

[1497] 步骤2.N-(5-环丙基吡啶-2-基)硝基苯甲酰胺的合成

[1498] 按照制备BL1-64的标准程序合成白色固体状的标题化合物(750mg,71％产率)。MS(ESI)m/z＝284.1[M+H]$^+$。

[1499] 步骤3. 2-氨基-N-(5-环丙基吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成

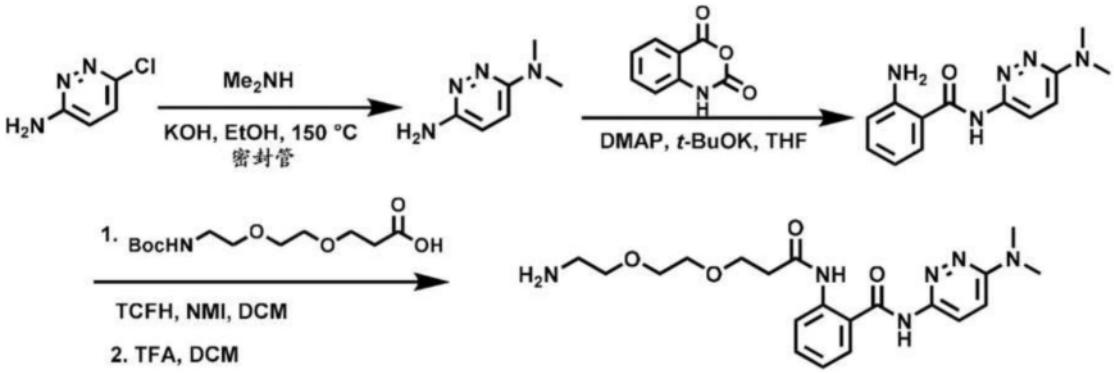
[1500] 按照制备BL1-55的标准程序合成白色固体状的标题化合物(309mg,46％产率)。

^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.27(brs,1H),8.19(d,J=2.0Hz,1H),7.96(d,J=8.4Hz,1H),7.71(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.44(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.21-7.17(m,1H),6.74(dd,J=8.4,0.8Hz,1H),6.54(td,J=8.0,1.2Hz,1H),6.41(brs,2H),1.97-1.91(m,1H),0.99-0.95(m,2H),0.73-0.69(m,2H)。MS(ESI)m/z=254.2[M+H]$^+$。

[1501] 剩余步骤根据制备BL1-55的程序进行以提供TFA盐状的期望产物(15mg,经两步的产率为46%)。MS(ESI)m/z=413.3[M+H]$^+$。

[1502] 实施例118. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺(BL1-180)

[1503] 方案118

[1504] 

[1505] 步骤1.N^3,N^3-二甲基哒嗪-3,6-二胺的合成

[1506] 在密封管中,将6-氯哒嗪-3-胺(2g,15.4mmol)、盐酸二甲胺(6.3g,77.0mmol)和KOH(4.3g,77.0mmol)在乙醇(15ml)中的混合物在150℃搅拌24h。在冷却至室温后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用H_2O(15mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得粗产物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=30:1至10:1)纯化以提供黄色固体状的期望产物(950mg,45%产率)。MS(ESI)m/z=139.2[M+H]$^+$。

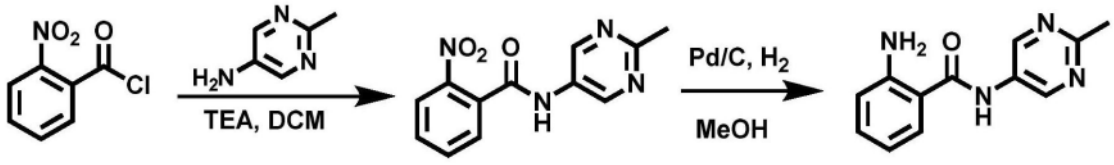
[1507] 步骤2. 2-氨基-N-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺的合成

[1508] 按照制备BL1-76的标准程序合成黄色固体状的标题化合物(130mg,25%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.51(brs,1H),7.87(d,J=9.6Hz,1H),7.75(dd,J=6.8,1.2Hz,1H),7.24-7.18(m,2H),6.76(dd,J=8.4,0.8Hz 1H),6.60-6.56(m,1H),6.44(brs,2H),3.09(s,6H)。MS(ESI)m/z=258.1[M+H]$^+$。

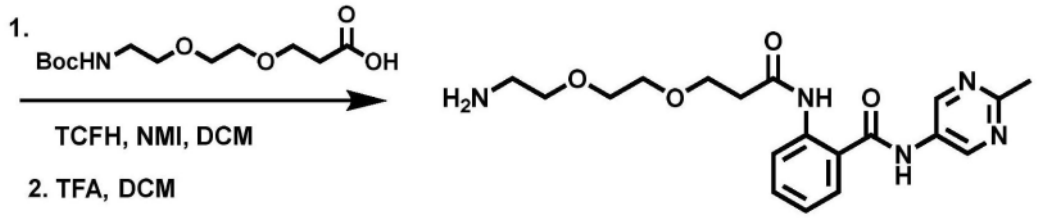
[1509] 剩余步骤根据制备BL1-55的程序进行以提供TFA盐状的期望产物(10mg,经两步的产率为31%)。MS(ESI)m/z=417.3[M+H]$^+$。

[1510] 实施例119. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(2-甲基嘧啶-5-基)苯甲酰胺(BL1-181)

[1511] 方案119



[1512]



[1513] 步骤1.N-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-硝基苯甲酰胺的合成

[1514] 按照制备BL1-64的标准程序合成白色固体状的标题化合物(33mg,79%产率)。MS(ESI)m/z=259.0[M+H]$^+$。

[1515] 步骤2. 2-氨基-N-(2-甲基嘧啶-5-基)苯甲酰胺的合成

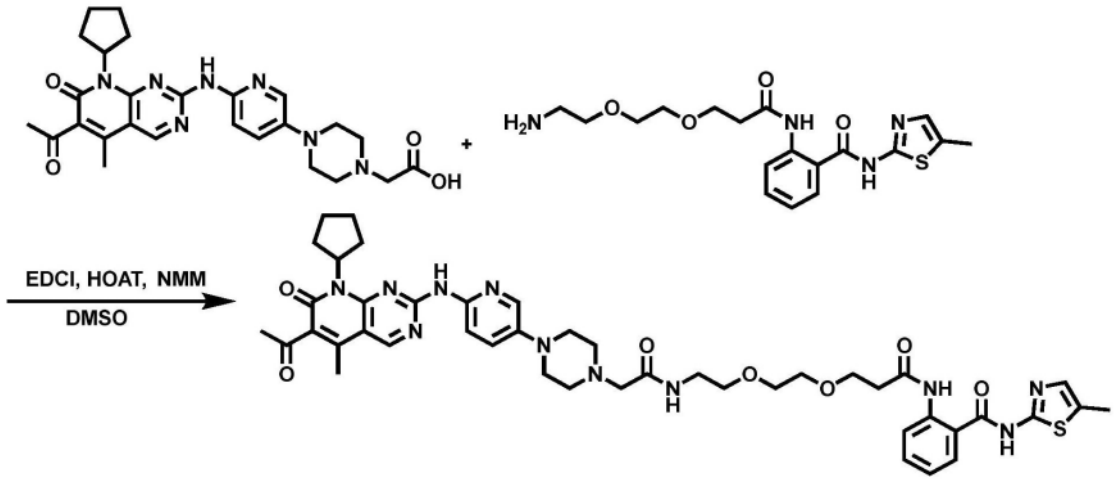
[1516] 按照制备BL1-55的标准程序合成白色固体状的标题化合物(259mg,88%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.19(s,1H),8.99(s,2H),7.68(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.25-7.21(m,1H),6.78(dd,J=8.0,0.8Hz,1H),6.62-6.58(m,1H),6.46(s,2H),2.56(s,3H)。MS(ESI)m/z=229.1[M+H]$^+$。

[1517] 剩余步骤根据制备BL1-55的程序进行以提供TFA盐状的期望产物(20mg,经两步的产率为59%)。MS(ESI)m/z=388.2[M+H]$^+$。

[1518] 实施例120. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-051)

[1519] 方案120

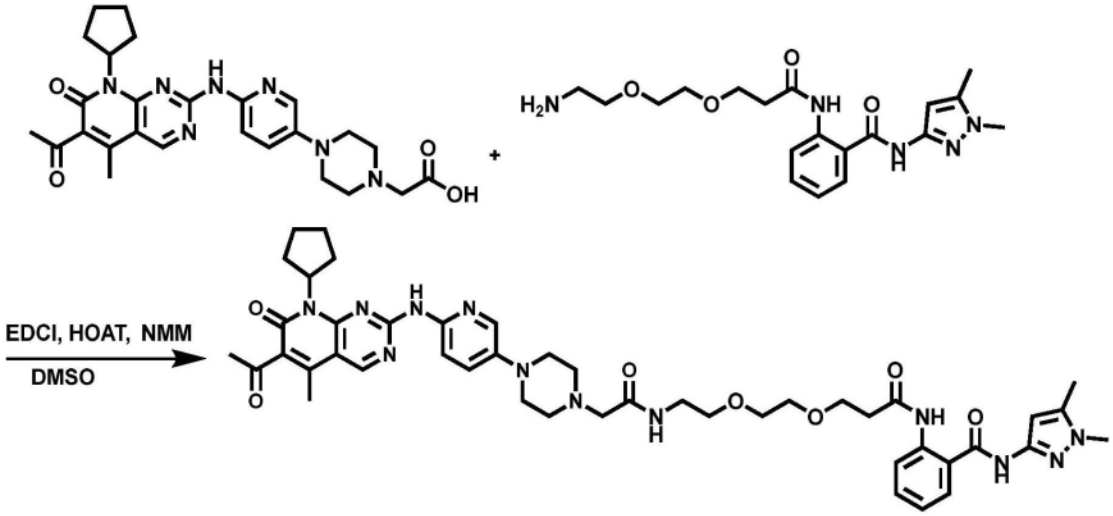
[1520]



[1521] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-051(5.5mg,21%产率)。MS(ESI)m/z=880.4[M+H]$^+$。

[1522] 实施例121. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺(CPD-052)

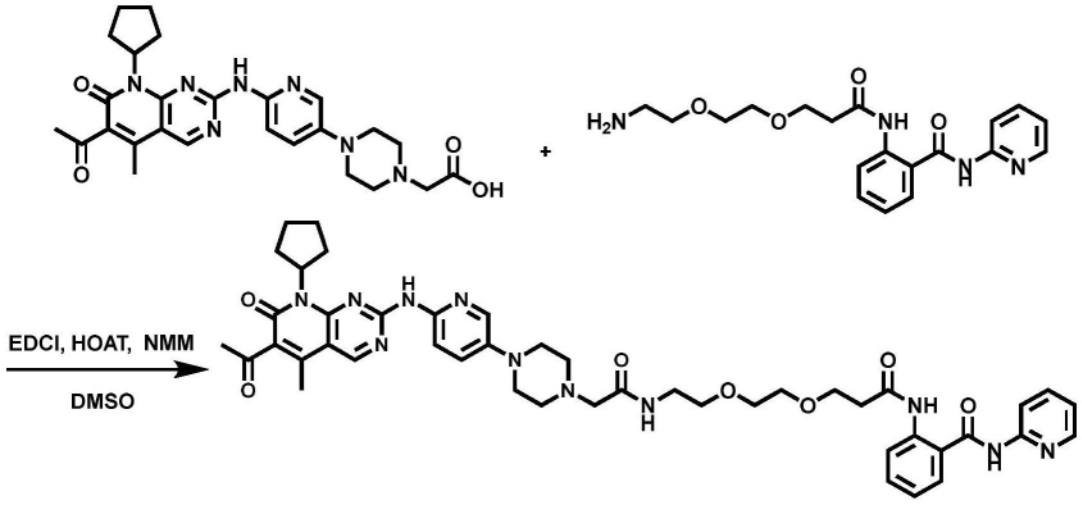
[1523] 方案121

[1524] 

[1525] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-052(15.2mg,34%产率)。MS(ESI)m/z=877.5[M+H]$^+$。

[1526] 实施例122. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(吡啶-2-基)苯甲酰胺(CPD-053)

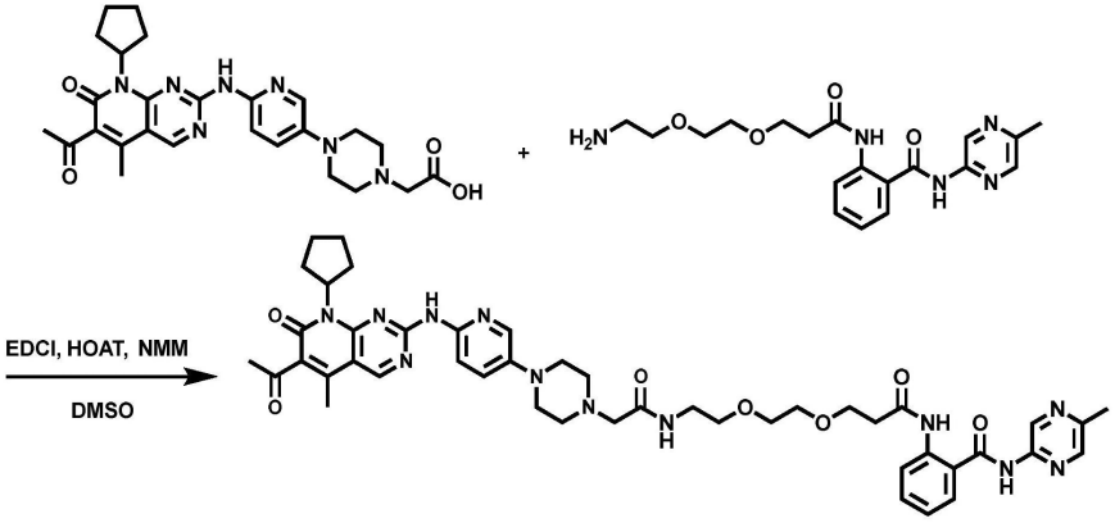
[1527] 方案122

[1528] 

[1529] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-053(1.3mg,19%产率)。MS(ESI)m/z=860.5[M+H]$^+$。

[1530] 实施例123. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡嗪-2-基)苯甲酰胺(CPD-054)

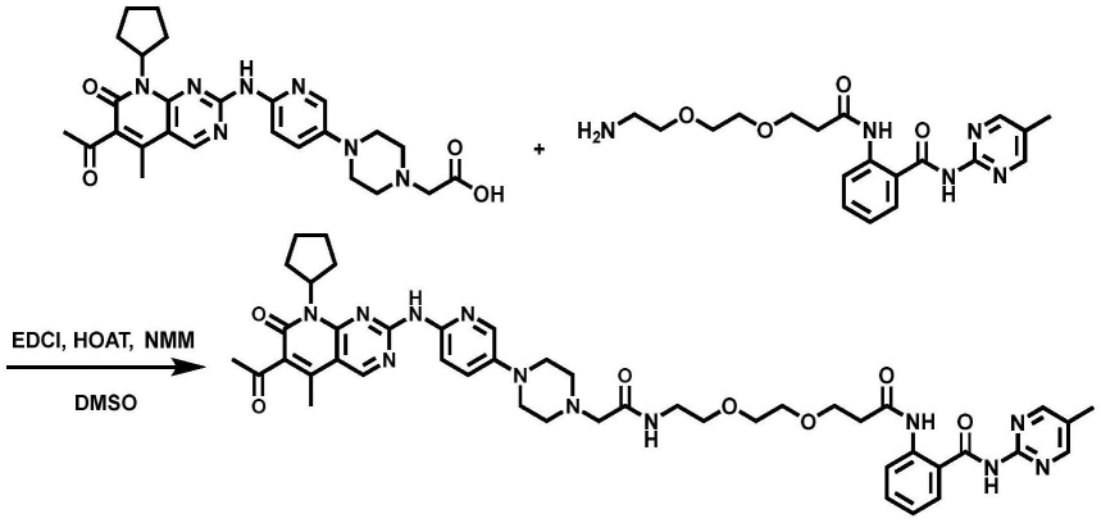
[1531] 方案123

[1532] 

[1533] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-054(7.0mg,50％产率)。MS(ESI)m/z＝875.5[M+H]$^+$。

[1534] 实施例124. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基嘧啶-2-基)苯甲酰胺(CPD-055)

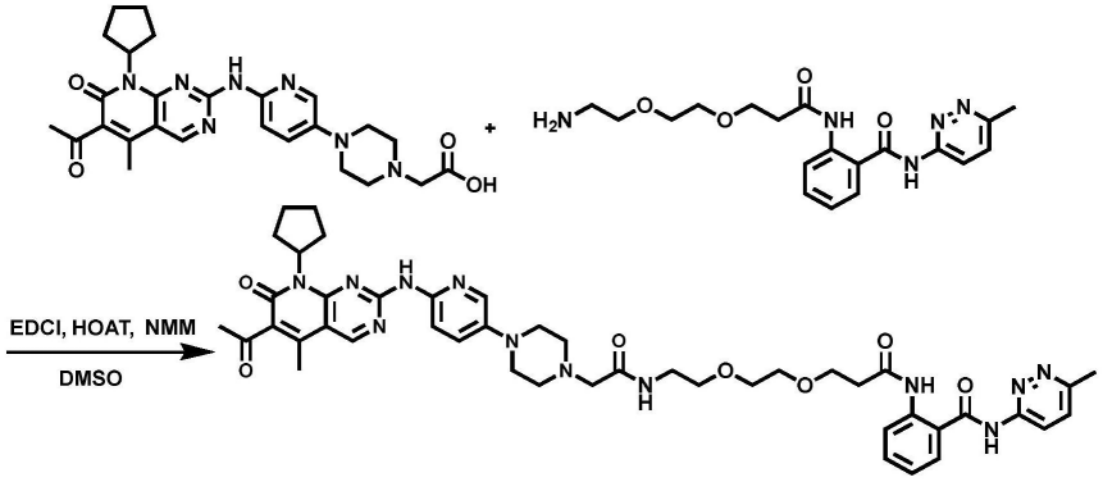
[1535] 方案124

[1536] 

[1537] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-055(4.0mg,24％产率)。MS(ESI)m/z＝875.5[M+H]$^+$。

[1538] 实施例125. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-甲基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(CPD-056)

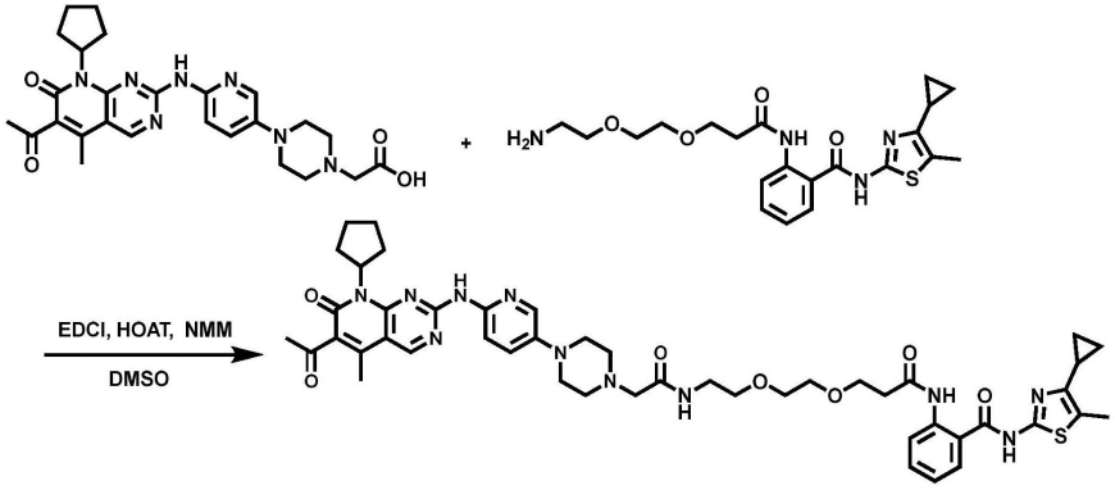
[1539] 方案125

[1540] 

[1541] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-056(9.0mg,29%产率)。MS(ESI)m/z=875.6[M+H]$^+$。

[1542] 实施例126. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4-环丙基-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-057)

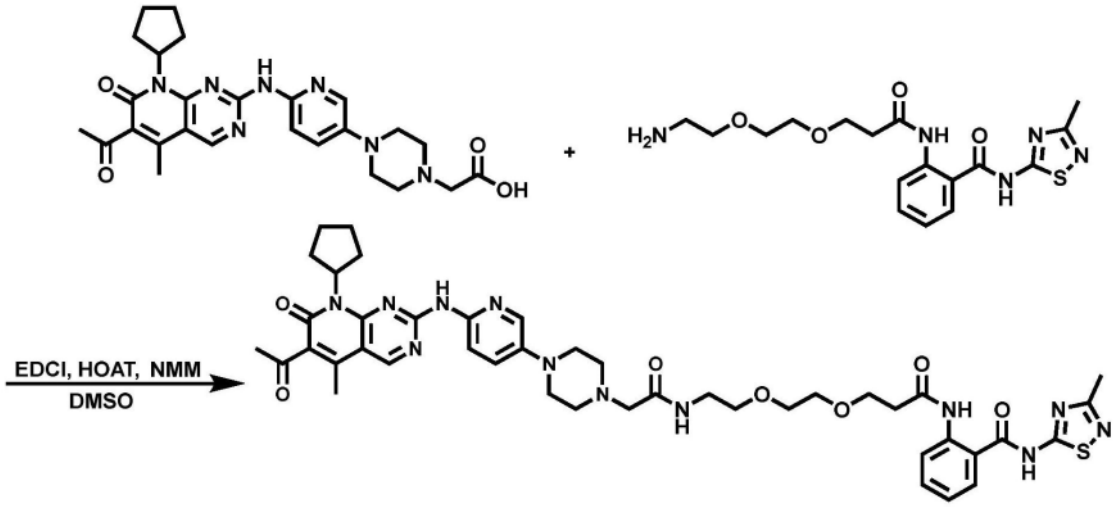
[1543] 方案126

[1544] 

[1545] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-057(2.2mg,12%产率)。MS(ESI)m/z=920.5[M+H]$^+$。

[1546] 实施例127. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺(CPD-058)

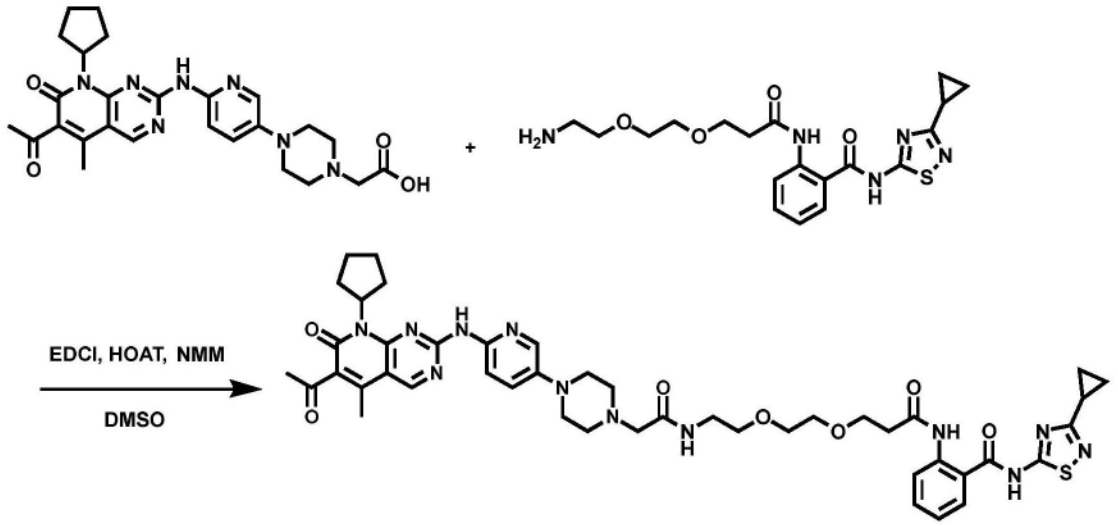
[1547] 方案127

[1548] 

[1549] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-058(6.3mg,17%产率)。MS(ESI)m/z=881.4[M+H]$^+$。

[1550] 实施例128. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺(CPD-059)

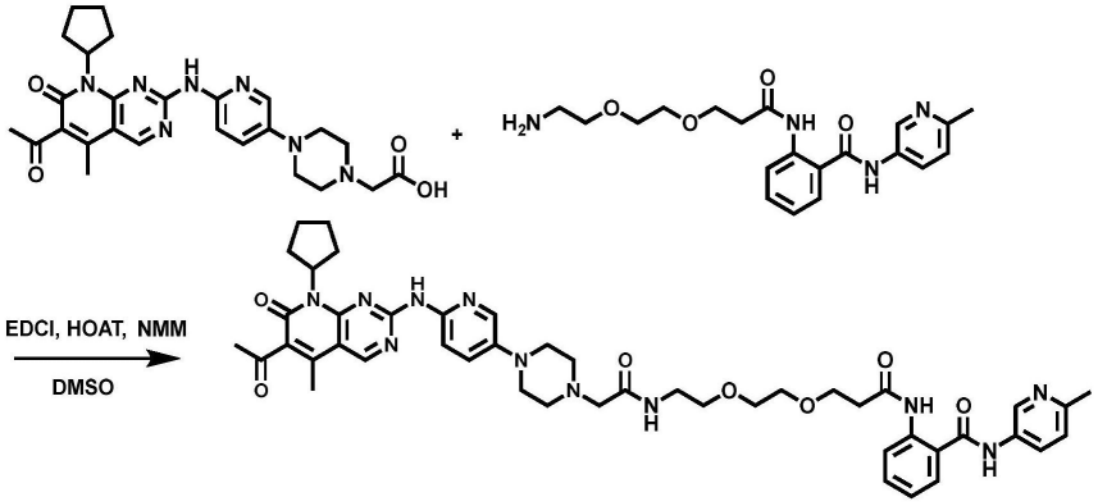
[1551] 方案128

[1552] 

[1553] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-059(6.1mg,19%产率)。MS(ESI)m/z=907.5[M+H]$^+$。

[1554] 实施例129. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺(CPD-060)

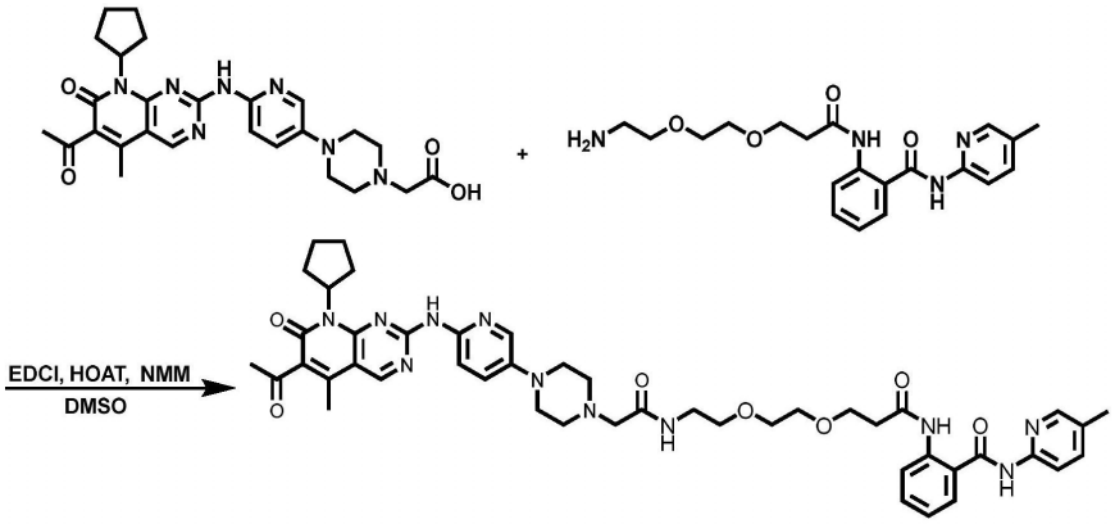
[1555] 方案129

[1556] 

[1557] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-060(24mg,36%产率)。MS(ESI)m/z=874.5[M+H]$^+$。

[1558] 实施例130. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(CPD-061)

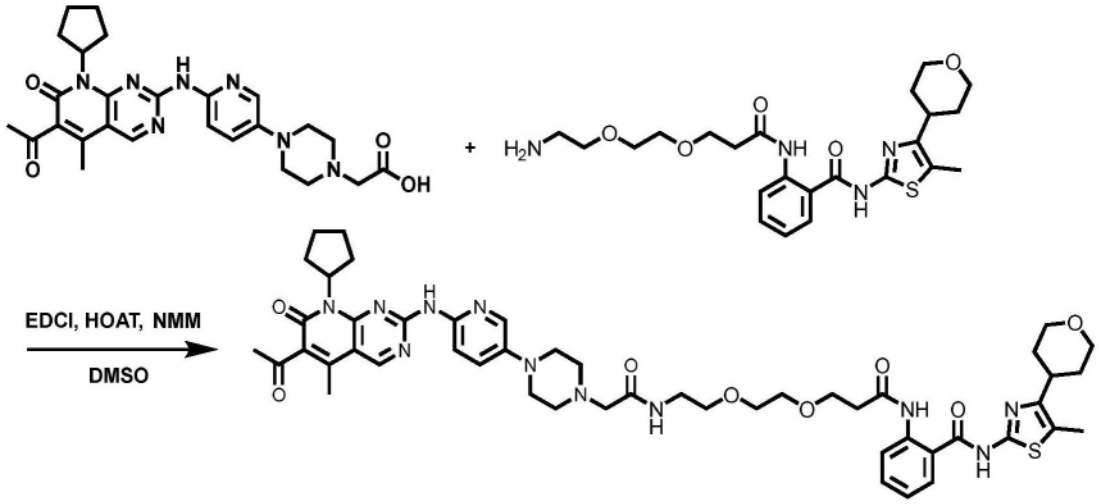
[1559] 方案130

[1560] 

[1561] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-061(7.6mg,17%产率)。MS(ESI)m/z=874.5[M+H]$^+$。

[1562] 实施例131. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-062)

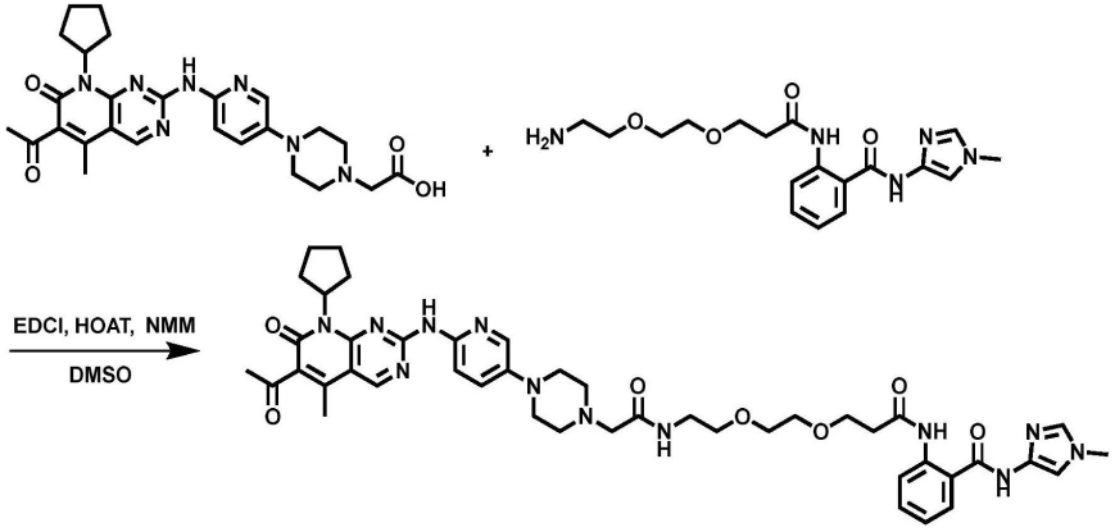
[1563] 方案131

[1564] 

[1565] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-062(5.4mg,23%产率)。MS(ESI)m/z=964.5[M+H]$^+$。

[1566] 实施例132. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯甲酰胺(CPD-063)

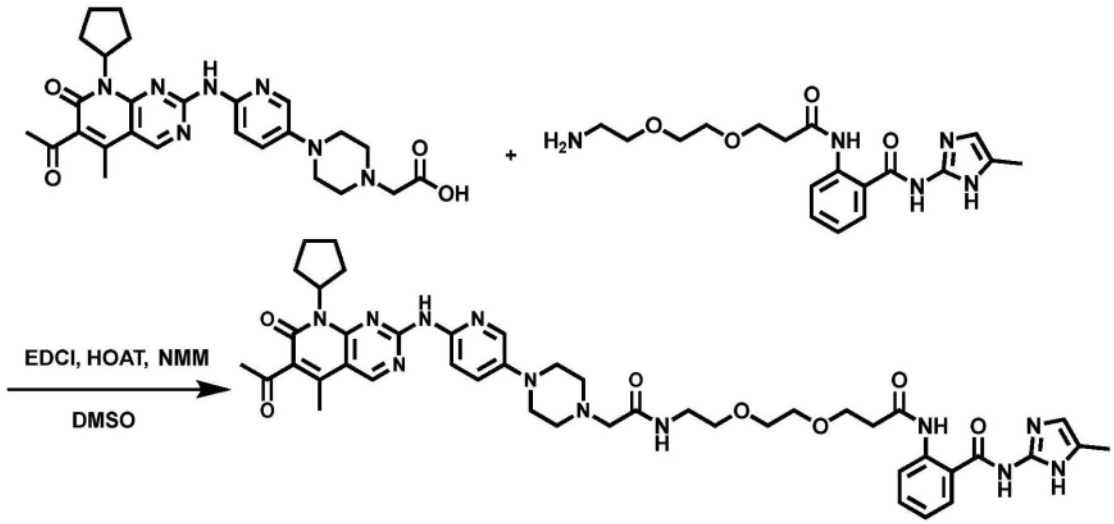
[1567] 方案132

[1568] 

[1569] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-063(6.3mg,27%产率)。MS(ESI)m/z=863.5[M+H]$^+$。

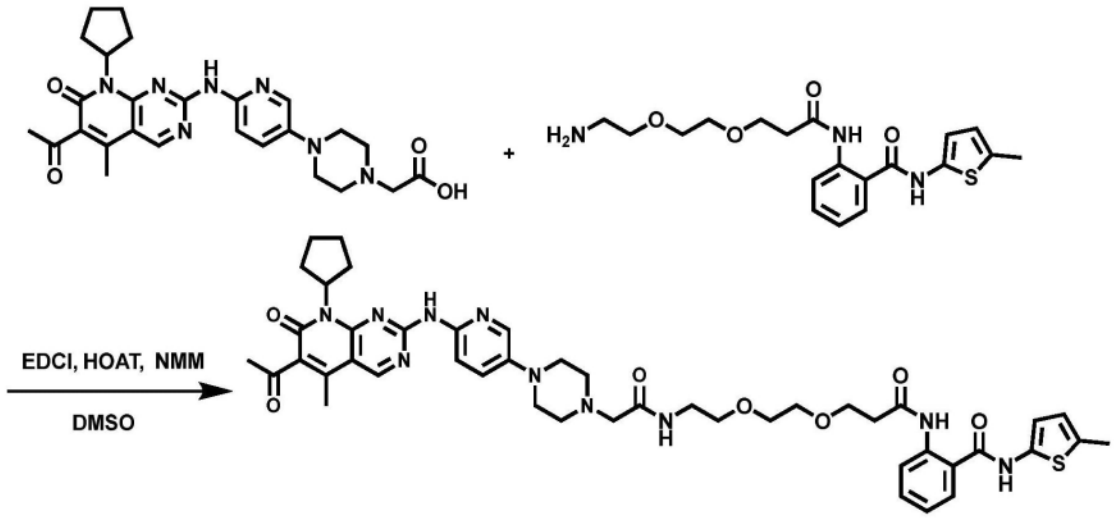
[1570] 实施例133. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基-1H-咪唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-064)

[1571] 方案133

[1572] 

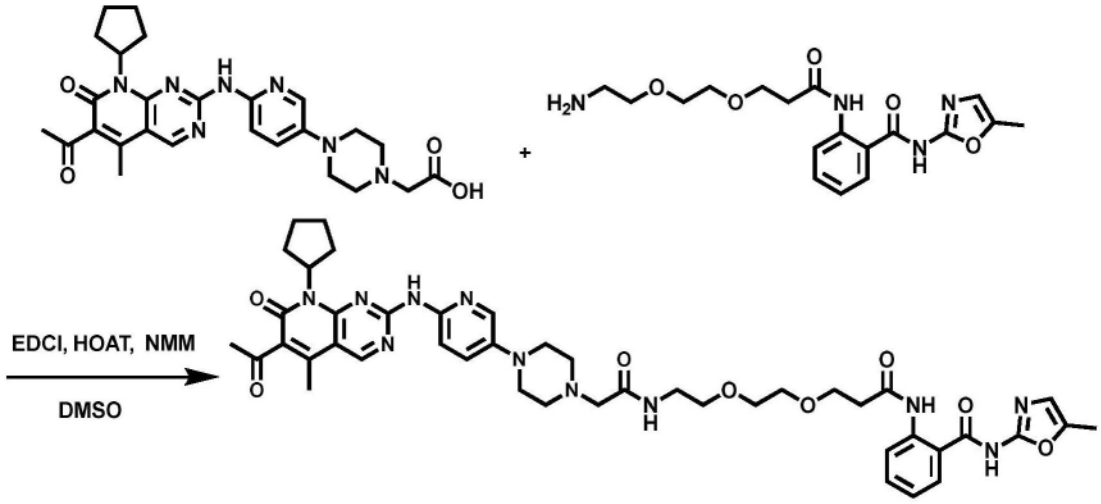
[1573] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-064(7.8mg,28%产率)。MS(ESI)m/z=863.5[M+H]$^+$。

[1574] 实施例134. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基噻吩-2-基)苯甲酰胺(CPD-065)方案134

[1575] 

[1576] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-065(14mg,27%产率)。MS(ESI)m/z=879.4[M+H]$^+$。

[1577] 实施例135. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基噁唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-066)方案135

[1578] 

[1579] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-066(6.5mg,18%产率)。MS(ESI)m/z=864.5[M+H]$^+$。

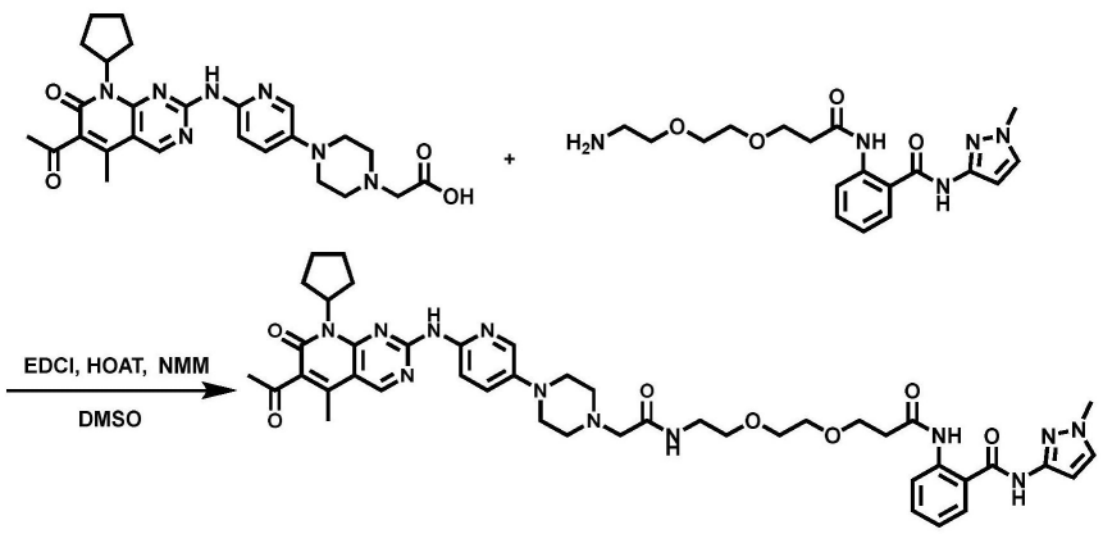
[1580] 实施例136. 3-((2-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-067)

[1581] 方案136

[1582] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-067(8.7mg,47%产率)。MS(ESI)m/z=863.5[M+H]$^+$。

[1583] 实施例137. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺(CPD-068)

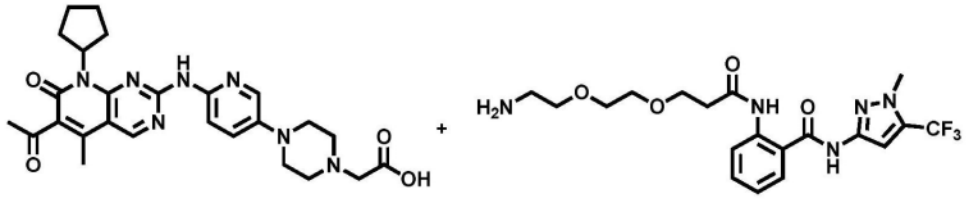
[1584] 方案137

[1585] 

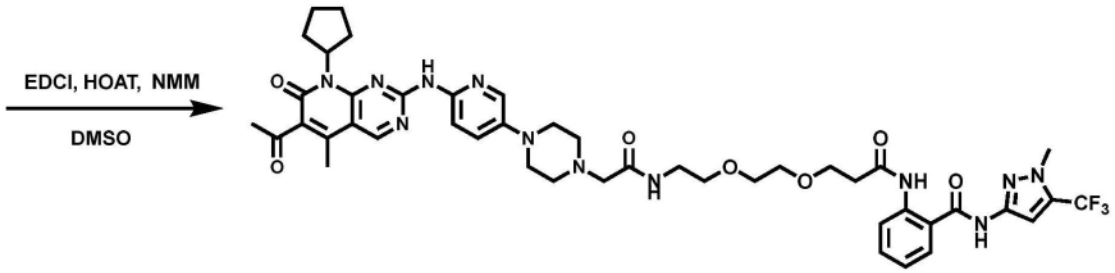
[1586] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-068(8.2mg,45%产率)。MS(ESI)m/z=863.5[M+H]$^+$。

[1587] 实施例138. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺(CPD-069)

[1588] 方案138



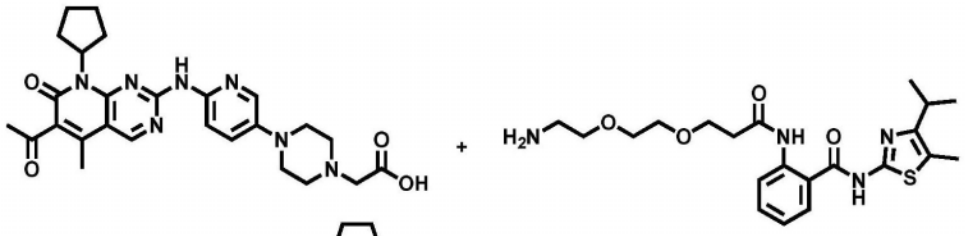
[1589]



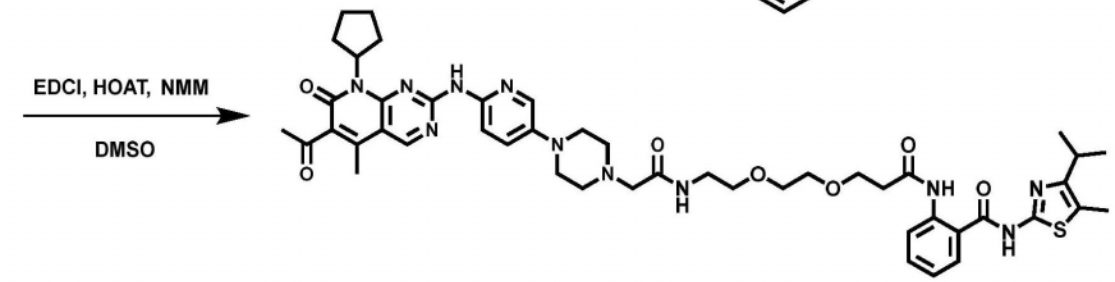
[1590] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-069(6.6mg,39%产率)。MS(ESI)m/z=931.5[M+H]$^+$。

[1591] 实施例139. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4-异丙基-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-070)

[1592] 方案139



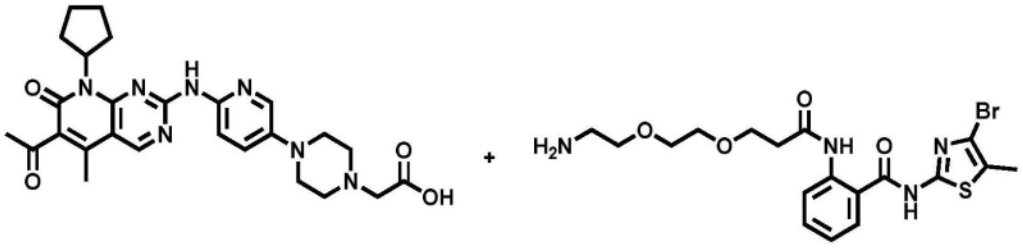
[1593]



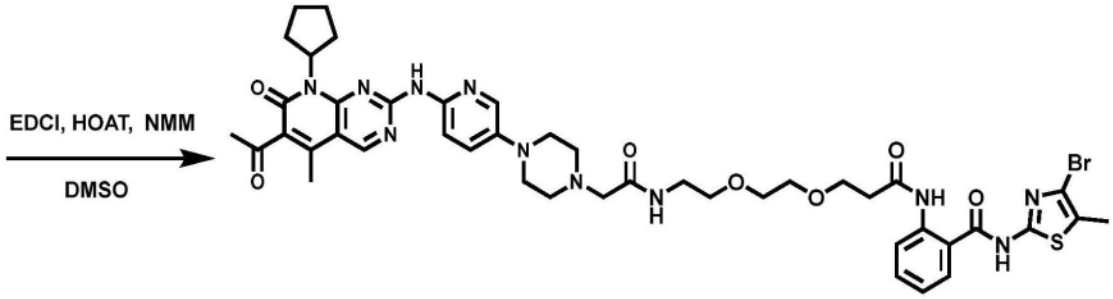
[1594] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-070(2.2mg,4%产率)。MS(ESI)m/z=922.5[M+H]$^+$。

[1595] 实施例140. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4-溴-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-071)

[1596] 方案140



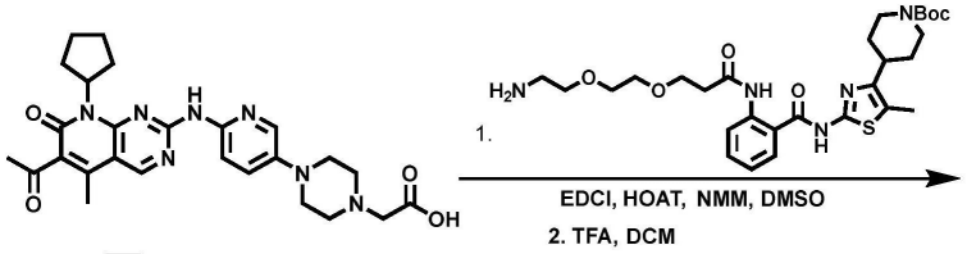
[1597]



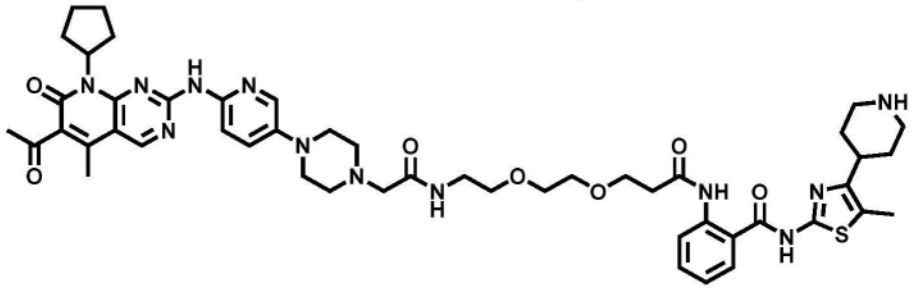
[1598] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-071(38mg,37%产率)。MS(ESI)m/z=958.3[M+H]$^+$。

[1599] 实施例141. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基-4-(哌啶-4-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-072)

[1600] 方案141



[1601]



[1602] 步骤1. 4-(2-(2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰氨基)-5-甲基噻唑-4-基)哌啶-1-氨基甲酸叔丁酯的合成

[1603] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的标题化合物(22mg,54%产率)。MS(ESI)m/z=1063.6[M+H]$^+$。

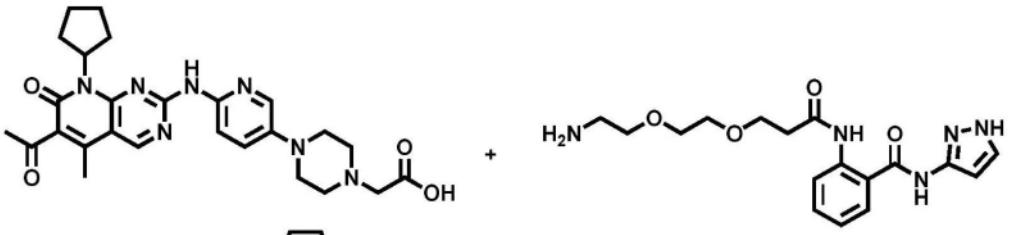
[1604] 步骤2. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基-4-(哌啶-4-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1605] 在0℃向4-(2-(2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,

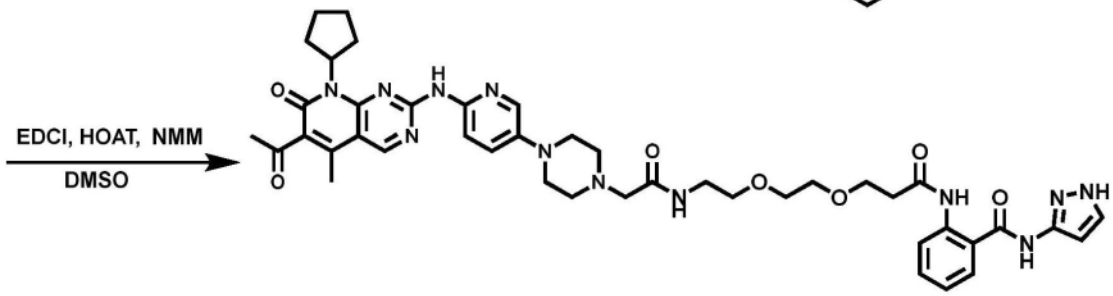
8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰氨基)-5-甲基噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(22mg,0.021mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将反应混合物在室温搅拌1h后,将其在减压下浓缩。将残余物通过反相色谱法纯化以提供黄色固体状的期望产物(5.6mg,25%产率)。

[1606] 实施例142. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺(CPD-073)

[1607] 方案142



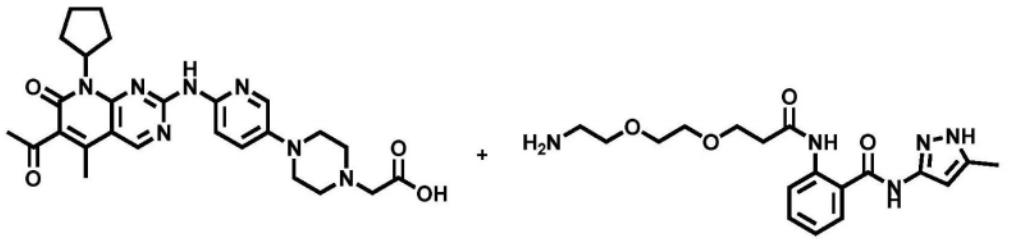
[1608]



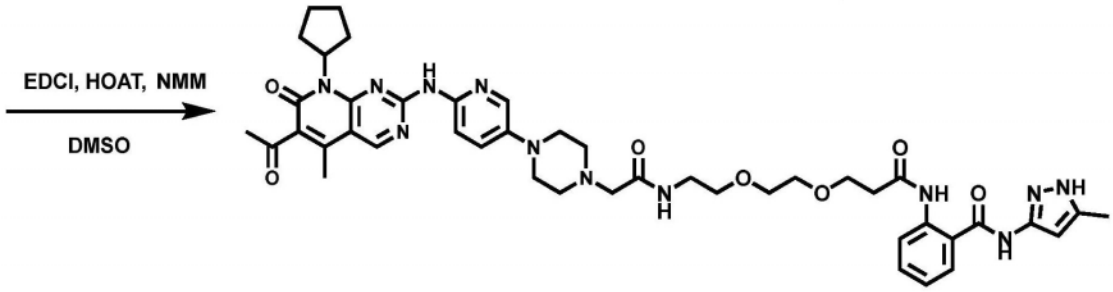
[1609] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-073(6.4mg,40%产率)。MS(ESI)m/z=849.5[M+H]$^+$。

[1610] 实施例143. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺(CPD-074)

[1611] 方案143



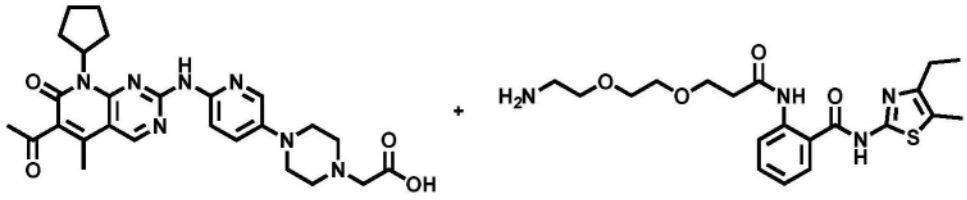
[1612]



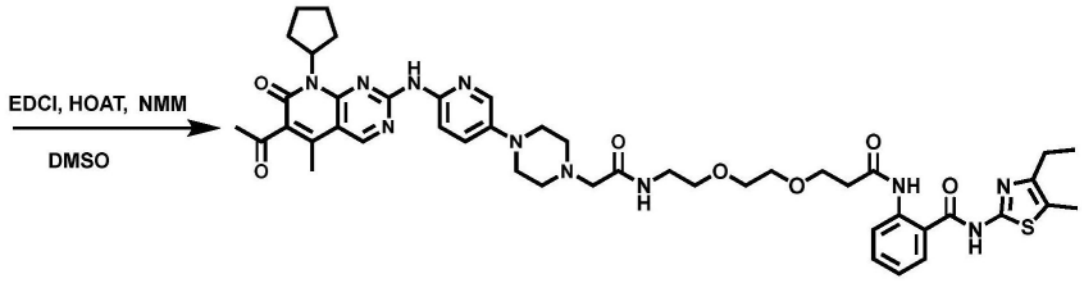
[1613] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-074(19.7mg,34%产率)。MS(ESI)m/z=863.5[M+H]$^+$。

[1614] 实施例144. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-075)

[1615] 方案144



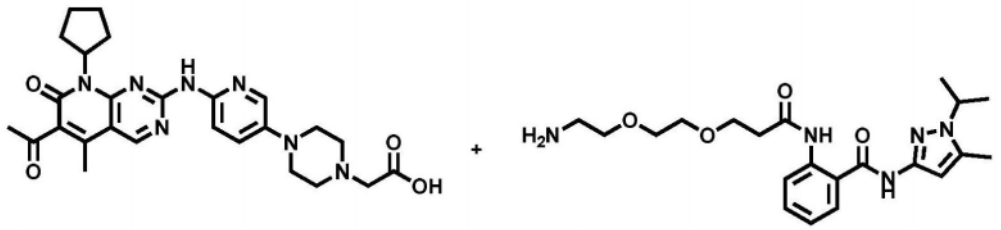
[1616]



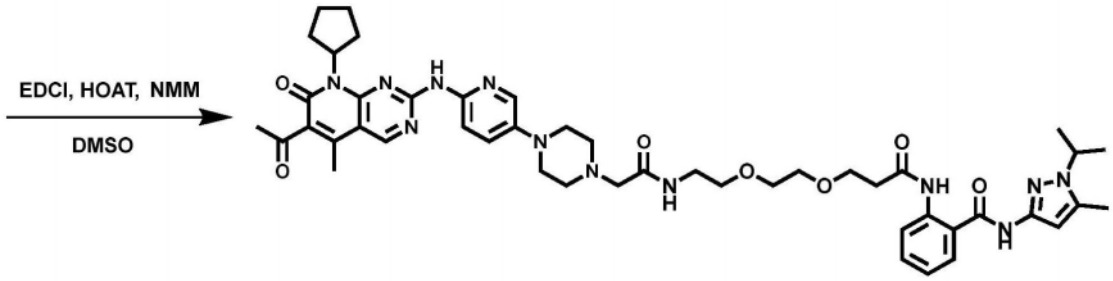
[1617] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-075(30.6mg,47%产率)。MS(ESI)m/z=908.5[M+H]$^+$。

[1618] 实施例145. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺(CPD-076)

[1619] 方案145



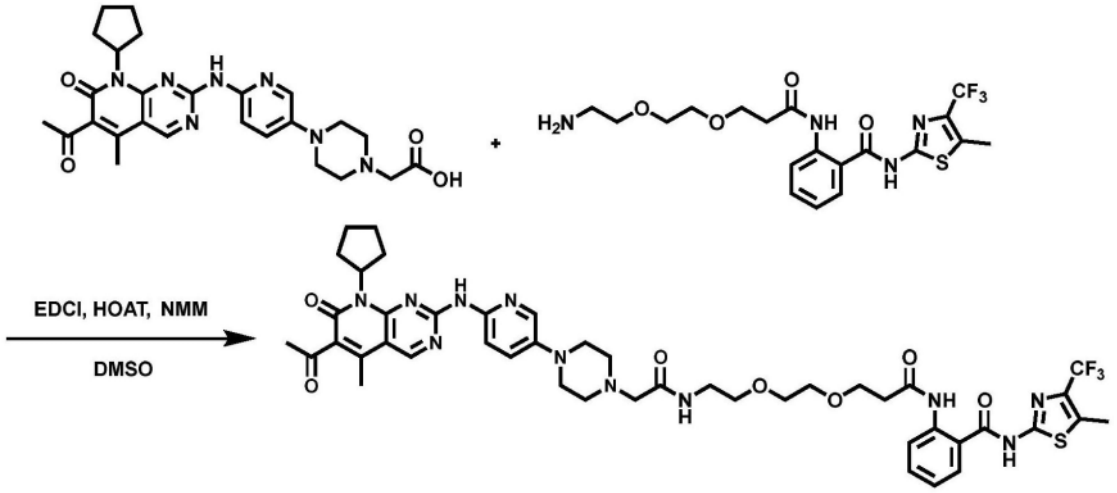
[1620]



[1621] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-076(13.2mg,76%产率)。MS(ESI)m/z=905.5[M+H]$^+$。

[1622] 实施例146. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-077)

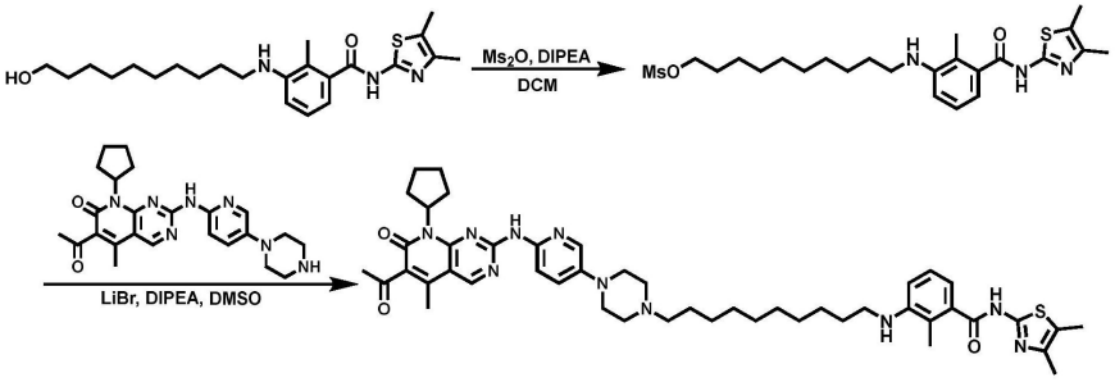
[1623] 方案146

[1624] 

[1625] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-077(16.1mg,77%产率)。MS(ESI)m/z=948.4[M+H]$^+$。

[1626] 实施例147. 3-((10-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)癸基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-078)

[1627] 方案147

[1628] 

[1629] 步骤1. 10-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)癸基甲磺酸酯的合成

[1630] 在0℃向N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-3-((10-羟基癸基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(10mg,0.02mmol)和DIPEA(13mg,0.1mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入Ms_2O(7mg,0.04mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h后,将其倒入水(10mL)中并用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物不经进一步纯化即直接用于下一步。MS(ESI)m/z=496.2[M+H]$^+$。

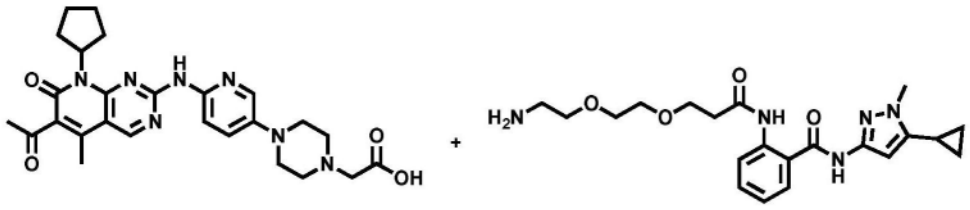
[1631] 步骤2. 3-((10-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)癸基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺的合成

[1632] 在室温向10-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)癸基甲磺酸酯(10mg,0.02mmol)和6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(8.9mg,0.02mmol)在DMSO(2mL)中的溶液中加入LiBr(5mg,0.04mmol)和DIPEA(13mg,0.1mmol)。将反应混合物在100℃搅拌1h。在冷却至室温后,

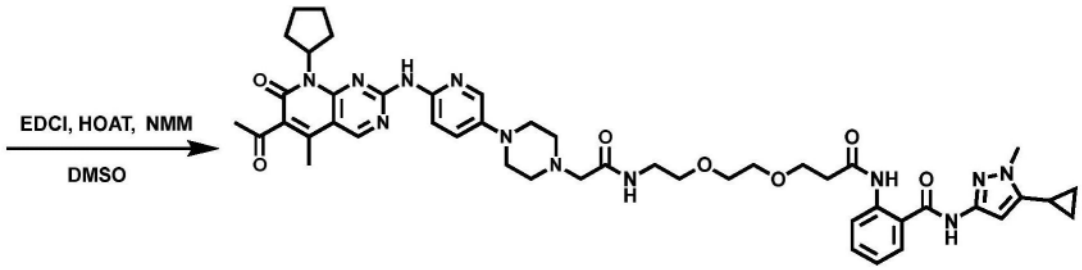
将混合物通过反相色谱法和制备型TLC纯化以提供黄色固体状的期望产物(3.8mg,22%产率)。MS(ESI)m/z=847.5[M+H]$^+$。

[1633] 实施例148. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺(CPD-079)

[1634] 方案148



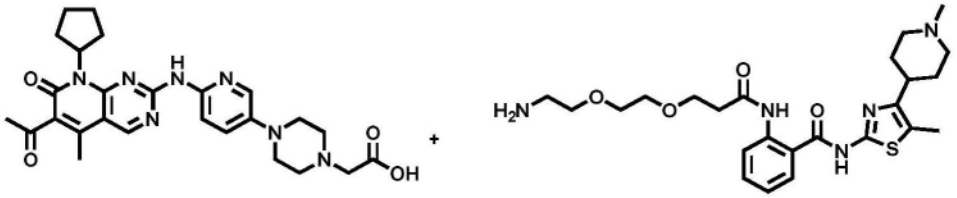
[1635]



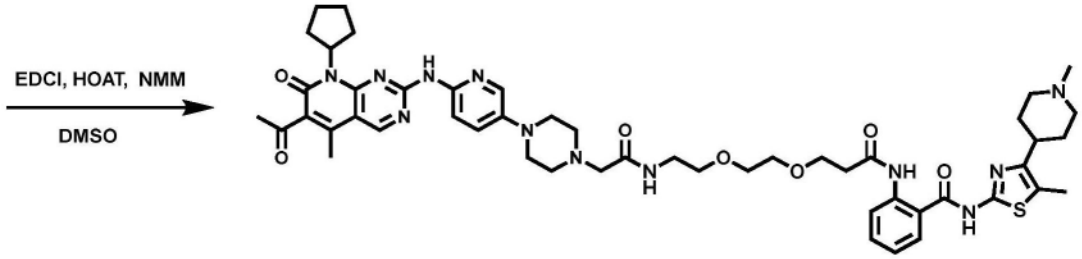
[1636] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-079(7.5mg,38%产率)。MS(ESI)m/z=903.5[M+H]$^+$。

[1637] 实施例149. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-080)

[1638] 方案149

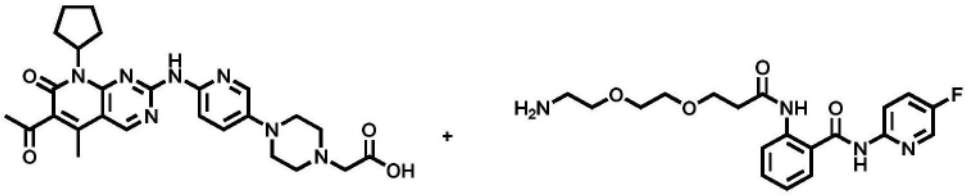


[1639]

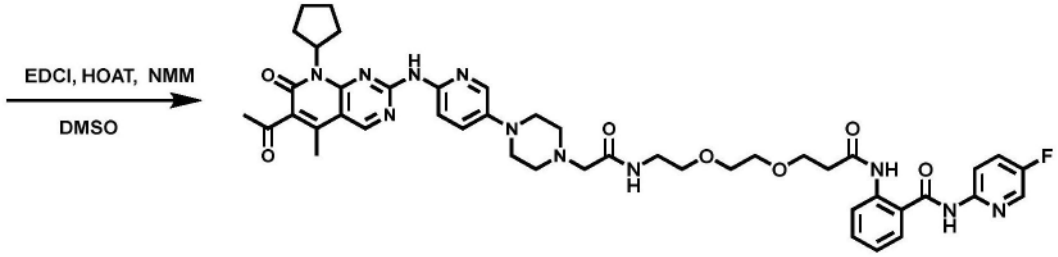


[1640] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-080(3.3mg,16%产率)。MS(ESI)m/z=977.5[M+H]$^+$。

[1641] 实施例150. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-氟吡啶-2-基)苯甲酰胺(CPD-081)方案150



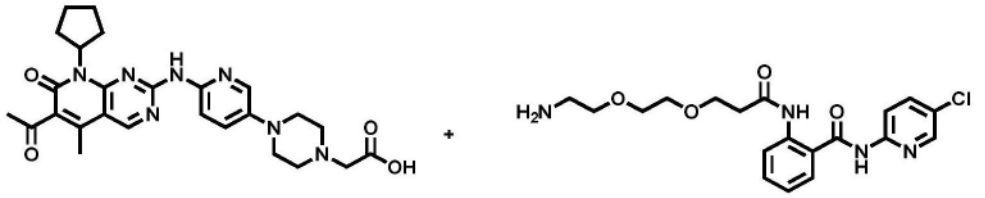
[1642]



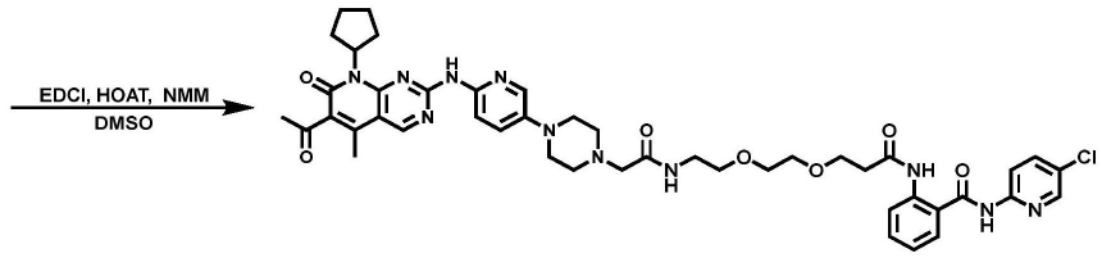
[1643] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-081(25.3mg,39%产率)。MS(ESI)m/z＝878.5[M+H]$^+$。

[1644] 实施例151. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-氯吡啶-2-基)苯甲酰胺(CPD-082)

[1645] 方案151



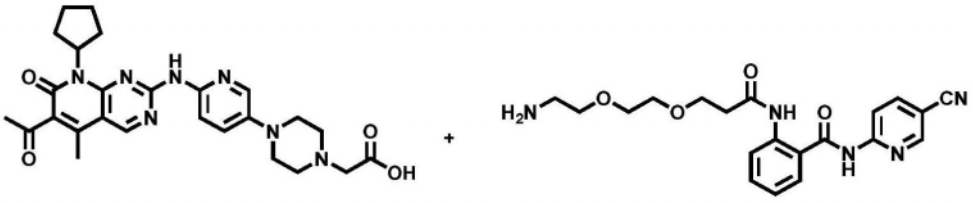
[1646]



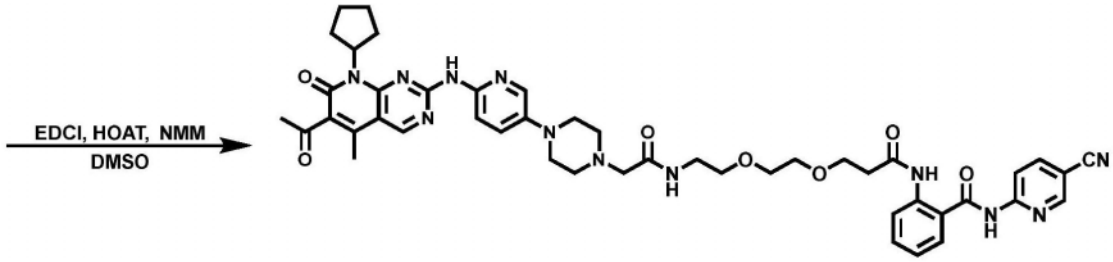
[1647] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-082(10.1mg,13%产率)。MS(ESI)m/z＝894.5[M+H]$^+$。

[1648] 实施例152. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-氰基吡啶-2-基)苯甲酰胺(CPD-083)

[1649] 方案152



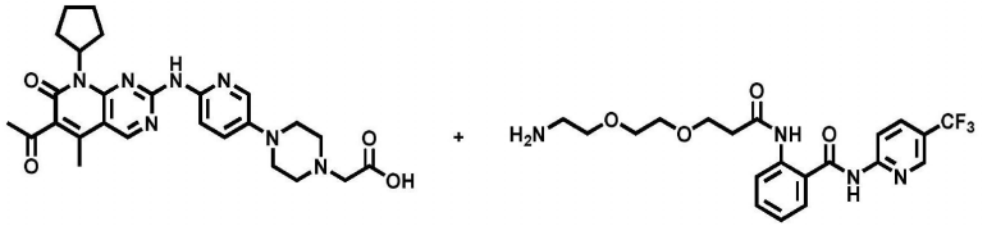
[1650]



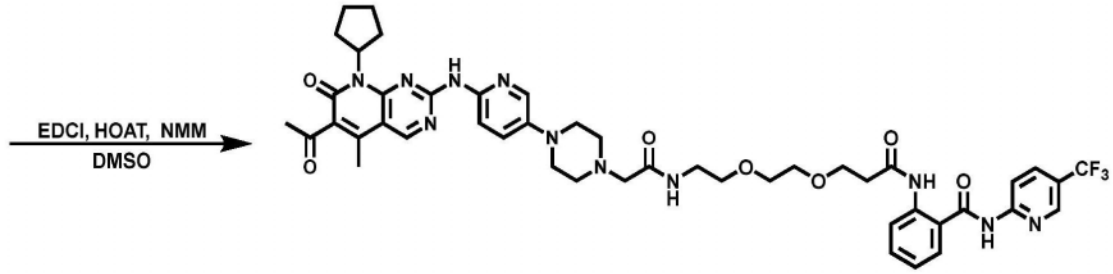
[1651] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-083(23.5mg,46％产率)。MS(ESI)m/z＝885.4[M+H]$^+$。

[1652] 实施例153. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(CPD-084)

[1653] 方案153



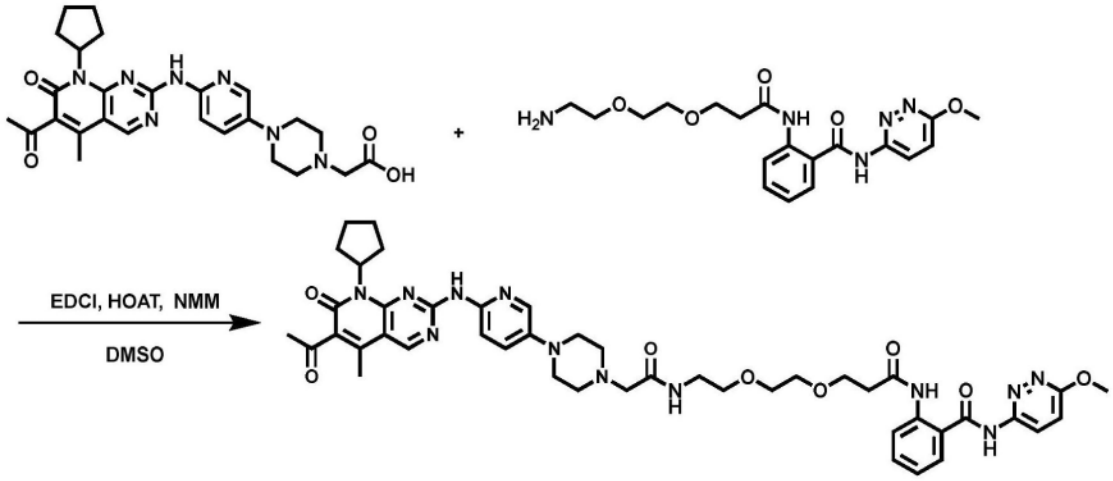
[1654]



[1655] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-084(14.0mg,41％产率)。MS(ESI)m/z＝928.4[M+H]$^+$。

[1656] 实施例154. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(CPD-085)

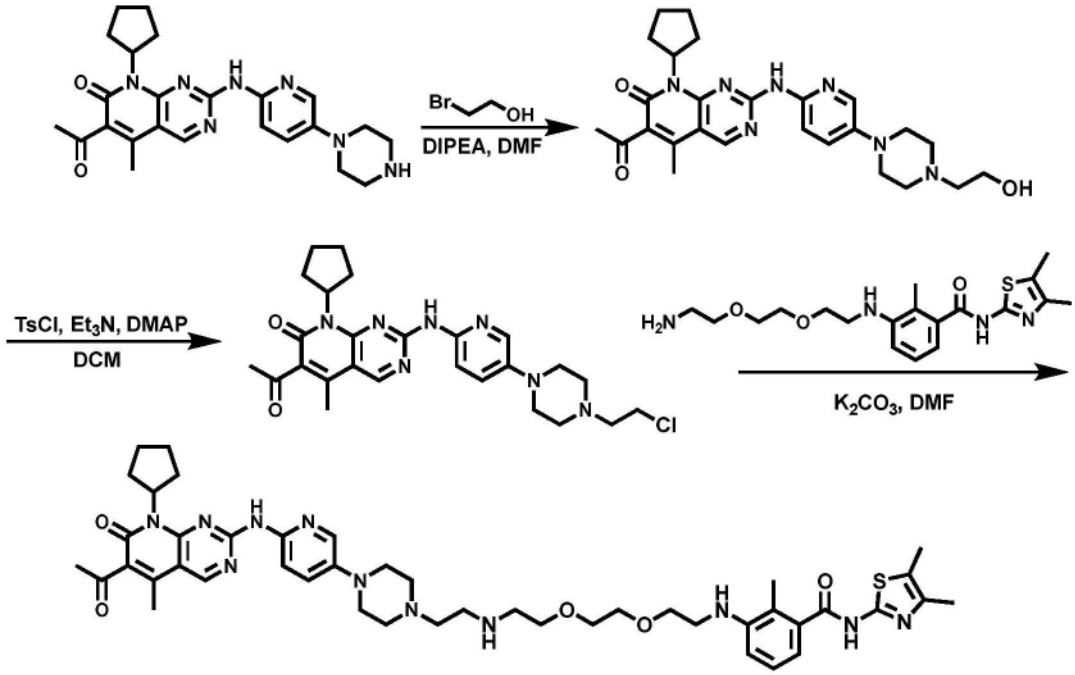
[1657] 方案154

[1658] 

[1659] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-085(15.0mg,34%产率)。MS(ESI)m/z=891.5[M+H]$^+$。

[1660] 实施例155. 3-((2-(2-(2-((2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-086)

[1661] 方案155

[1662] 

[1663] 步骤1. 6-乙酰基-8-环戊基-2-((5-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

[1664] 在室温向6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(400mg,0.89mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入2-溴乙-1-醇(333mg,2.68mmol)和DIEA(176mg,0.54mmol)。将反应混合物在90℃搅拌2h。在冷却至室温后,将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化以提供黄色固体状的期望产物(400mg,91%产率)。MS(ESI)m/z=492.3[M+H]$^+$。

[1665] 步骤2. 6-乙酰基-2-((5-(4-(2-氯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-8-环戊基-5-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成

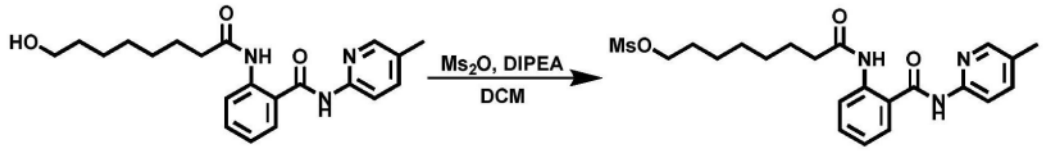
[1666] 向6-乙酰基-8-环戊基-2-((5-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-5-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(100mg,0.20mmol)在DCM(20mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酰氯(40mg,0.60mmol)、Et_3N(101mg,1.00mmol)和DMAP(37mg,0.30mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h后,将其用水(20mL)淬灭并用DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化以提供淡黄色固体状的期望产物(90mg,86%产率)。MS(ESI)m/z=510.4[M+H]$^+$。

[1667] 步骤3. 3-((2-(2-(2-((2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺的合成

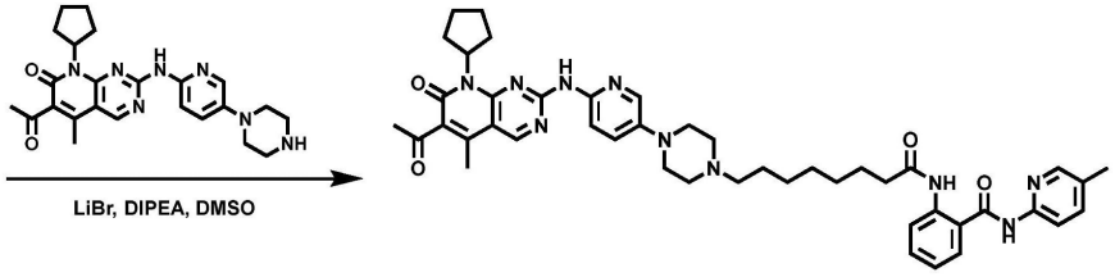
[1668] 在室温向6-乙酰基-2-((5-(4-(2-氯乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-8-环戊基-5-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(50mg,0.10mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入3-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(20mg,0.05mmol)和K_2CO_3(35mg,0.25mmol)。将反应混合物在90℃搅拌4h。在冷却至室温后,将反应用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过反相柱色谱法纯化以提供黄色固体状的期望产物(4mg,9%产率)。MS(ESI)m/z=866.5[M+H]$^+$。

[1669] 实施例156. 2-(8-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)辛酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(CPD-183)

[1670] 方案156



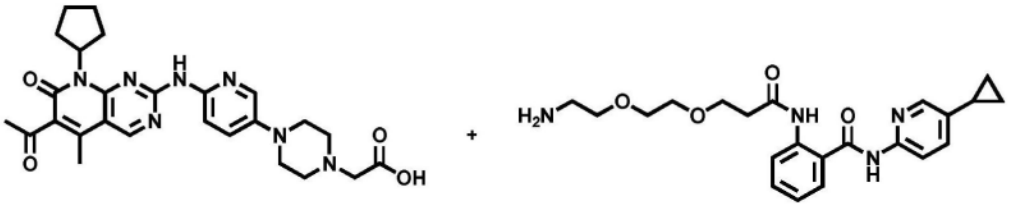
[1671]



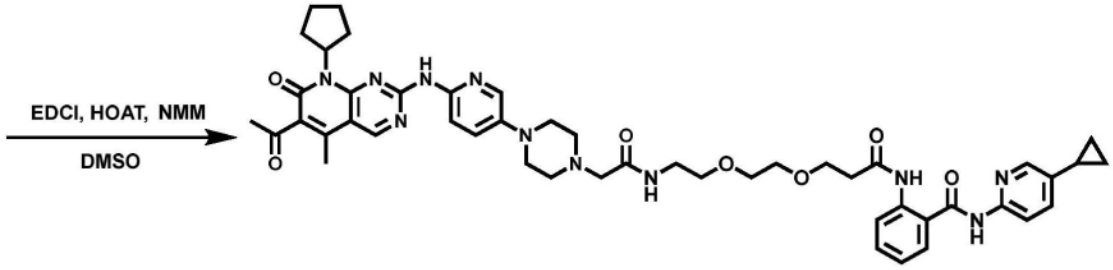
[1672] 按照制备CPD-078的标准程序合成黄色固体状的CPD-183(13.0mg,经两步的产率为29%)。MS(ESI)m/z=799.5[M+H]$^+$。

[1673] 实施例157. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-环丙基吡啶-2-基)苯甲酰胺(CPD-184)

[1674] 方案157



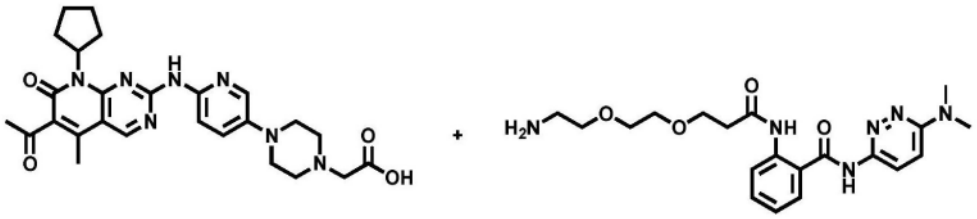
[1675]



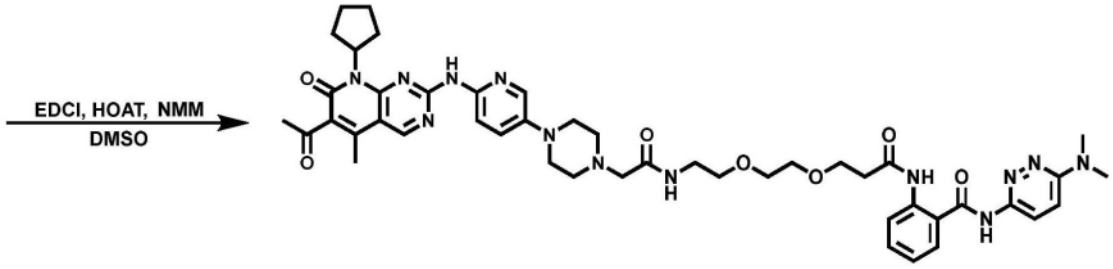
[1676] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-184(17.7mg,54%产率)。MS(ESI)m/z=900.5[M+H]$^+$。

[1677] 实施例158. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺(CPD-185)

[1678] 方案158



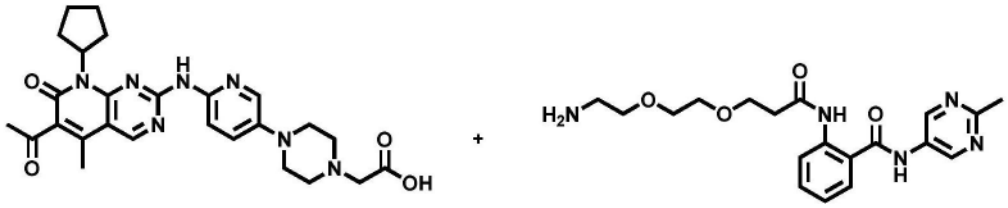
[1679]



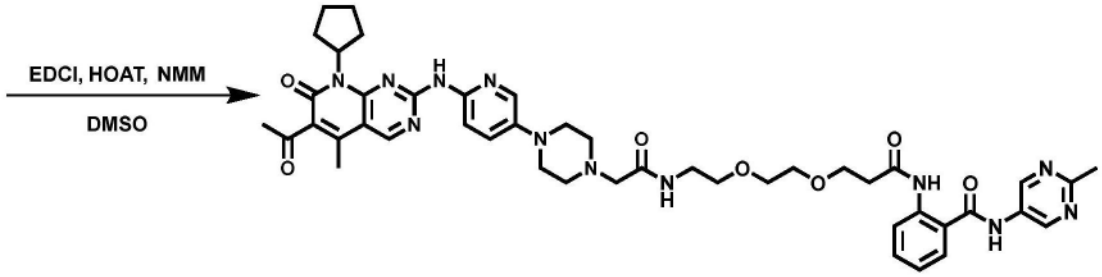
[1680] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-185(3.9mg,18%产率)。MS(ESI)m/z=904.5[M+H]$^+$。

[1681] 实施例159. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(2-甲基嘧啶-5-基)苯甲酰胺(CPD-186)

[1682] 方案159



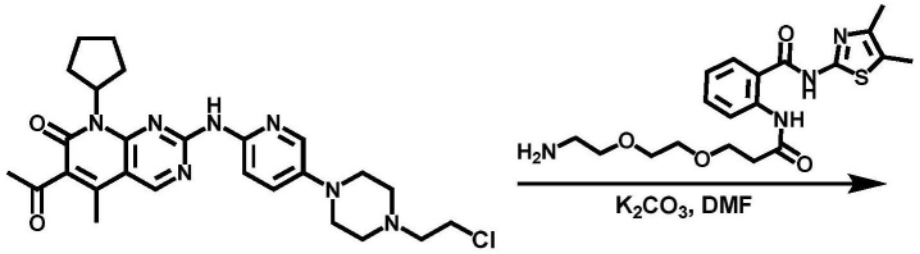
[1683]



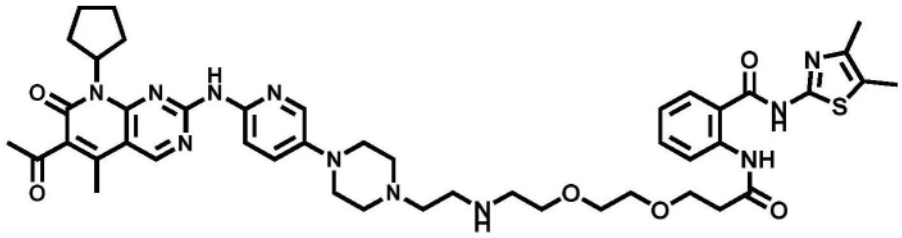
[1684] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-186(22.5mg,44%产率)。MS(ESI)m/z=875.5[M+H]$^+$。

[1685] 实施例160. 2-(3-(2-(2-((2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-187)

[1686] 方案160



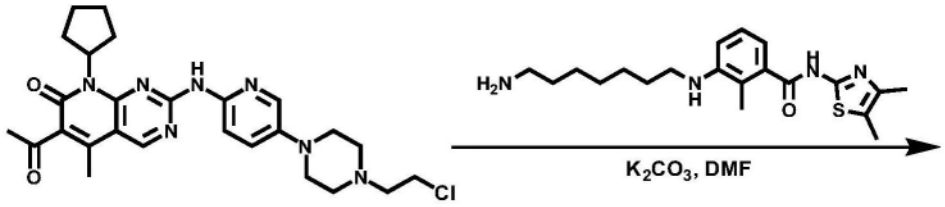
[1687]



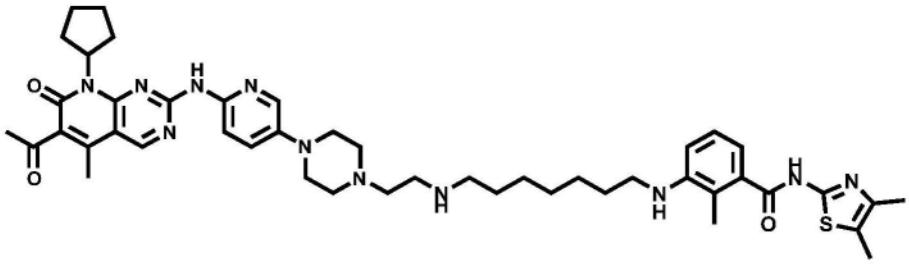
[1688] 按照制备CPD-086的标准程序合成黄色固体状的CPD-187(1.6mg,7%产率)。MS(ESI)m/z=880.5[M+H]$^+$。

[1689] 实施例161. 3-((7-((2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)庚基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-188)

[1690] 方案161



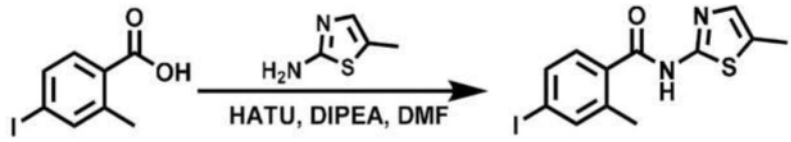
[1691]



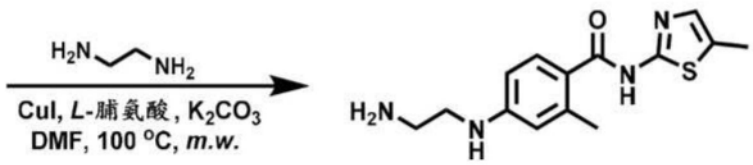
[1692] 按照制备CPD-086的标准程序合成黄色固体状的CPD-188(2.0mg,9%产率)。MS(ESI)m/z=848.5[M+H]$^+$。

[1693] 实施例162. 4-((2-氨基乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-81)

[1694] 方案162



[1695]



[1696] 步骤1. 4-碘-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1697] 在室温向4-碘-2-甲基苯甲酸(6g,22.9mmol)和5-甲基噻唑-2-胺(2.75g,24.0mmol)在DMF(50ml)中的溶液中加入DIPEA(5.9g,45.8mmol)和HATU(10.4g,27.5mmol)。将反应混合物在80℃搅拌2h。在冷却至室温后,将溶液倒入水(200mL)中并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化以提供白色固体状的期望产物(6g,73%产率)。MS(ESI)m/z=359.0[M+H]$^+$。

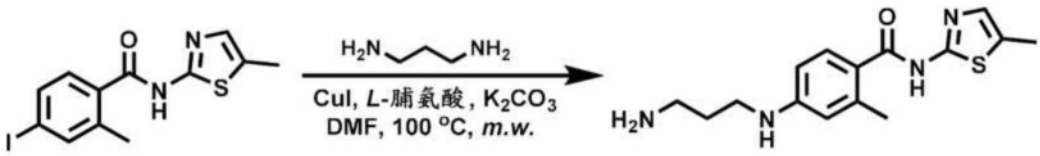
[1698] 步骤2. 4-((2-氨基乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1699] 通过微波辐射在氩气氛下,将4-碘-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(200mg,0.559mmol)、乙烷-1,2-二胺(207mg,2.80mmol)、L-脯氨酸(64mg,0.559mmol)、CuI(106mg,0.559mmol)和K_2CO_3(155mg,1.12mmol)在DMF(5mL)中的溶液在100℃搅拌1h。在冷却至室温后,将混合物通过反相色谱法纯化以提供黄色固体状的期望产物(175mg,77%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.88(brs,1H),7.75(brs,3H),7.49(d,J=9.2Hz,1H),7.15(s,1H),6.48-6.46(m,2H),3.33(t,J=6.4Hz,2H),2.98-2.93(m,2H),2.39(s,3H),2.35(s,3H)。MS(ESI)m/z=291.1[M+H]$^+$。

[1700] 实施例163. 4-((3-氨基丙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

(BL1-184)

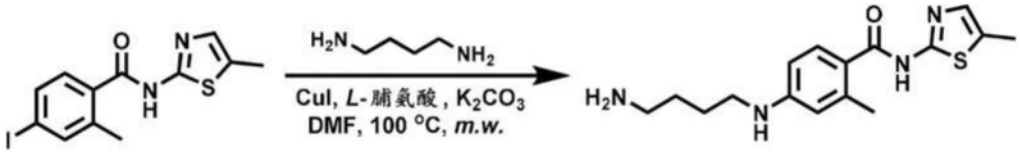
[1701] 方案163

[1702] 

[1703] 按照制备BL1-81的标准程序合成白色固体状的BL1-184(140mg,60％产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.82(brs,1H),7.82(brs,3H),7.47(d,J＝8.0Hz,1H),7.18(brs,1H),6.44-6.42(m,2H),3.15(t,J＝6.8Hz,2H),2.91-2.86(m,2H),2.38(s,3H),2.35(s,3H),1.84-1.77(m,2H)。MS(ESI)m/z＝305.1[M+H]$^+$。

[1704] 实施例164. 4-((4-氨基丁基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-185)

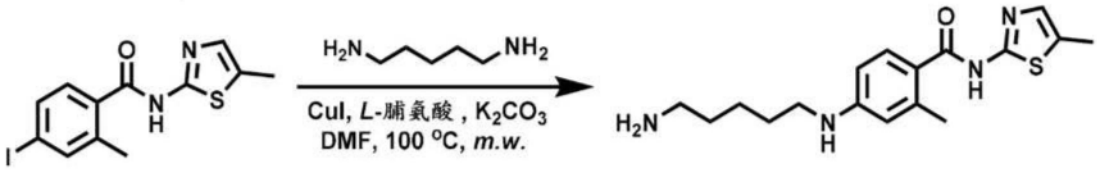
[1705] 方案164

[1706] 

[1707] 按照制备BL1-81的标准程序合成白色固体状的BL1-185(160mg,66％产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.80(brs,1H),7.67(brs,3H),7.45(d,J＝8.4Hz,1H),7.14(s,1H),6.43-6.40(m,2H),3.09(t,J＝6.4Hz,1H),2.84-2.79(m,2H),2.38(s,3H),2.35(s,3H),1.64-1.55(m,4H)。MS(ESI)m/z＝319.1[M+H]$^+$。

[1708] 实施例165. 4-((5-氨基戊基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-186)

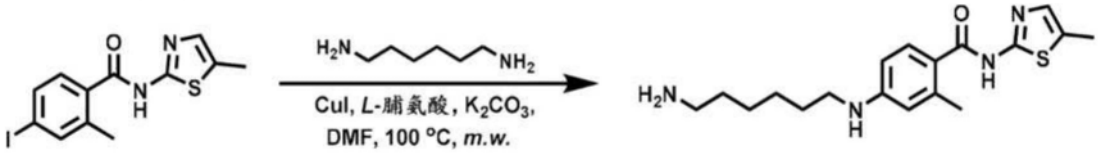
[1709] 方案165

[1710] 

[1711] 按照制备BL1-81的标准程序合成白色固体状的BL1-186(120mg,61％产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.83(brs,1H),7.71(brs,3H),7.45(d,J＝8.4Hz,1H),7.15(s,1H),6.42-6.39(m,2H),3.05(t,J＝6.8Hz,1H),2.81-2.74(m,2H),2.37(s,3H),2.34(s,3H),1.60-1.52(m,4H),1.43-1.36(m,2H)。MS(ESI)m/z＝333.1[M+H]$^+$。

[1712] 实施例166. 4-((6-氨基己基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-187)

[1713] 方案166

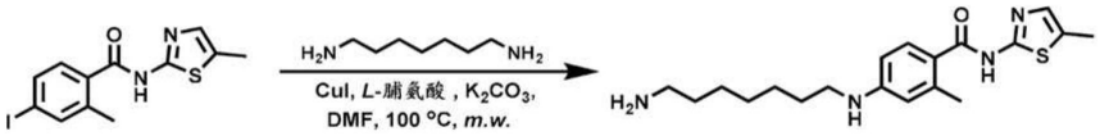
[1714] 

[1715] 按照制备BL1-81的标准程序合成白色固体状的BL1-187(200mg,78％产率)。^{1}HNMR

(400MHz,DMSO-d_6)δ11.80(brs,1H),7.66(brs,3H),7.45(d,J＝8.0Hz,1H),7.21(brs,1H),6.42-6.40(m,2H),3.05(t,J＝6.8Hz,1H),2.82-2.73(m,2H),2.37(s,3H),2.35(s,3H),1.57-1.49(m,4H),1.40-1.30(m,4H)。MS(ESI)m/z＝347.1[M+H]$^+$。

[1716] 实施例167. 4-((7-氨基庚基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-188)

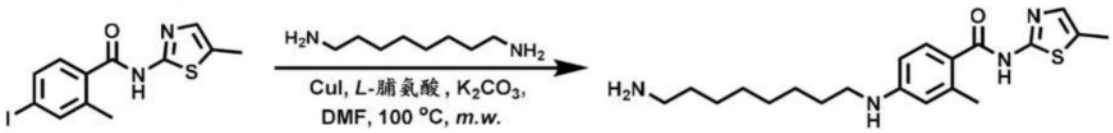
[1717] 方案167

[1718] 

[1719] 按照制备BL1-81的标准程序合成白色固体状的BL1-188(170mg,64％产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)11.80(brs,1H),7.69(brs,3H),7.45(d,J＝8.4Hz,1H),7.15(brs,1H),6.42-6.39(m,2H),3.05(t,J＝7.0Hz,2H),2.81-2.73(m,2H),2.37(s,3H),2.34(s,3H),1.54-1.51(m,4H),1.37-1.31(m,6H)。MS(ESI)m/z＝361.2[M+H]$^+$。

[1720] 实施例168. 4-((8-氨基辛基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-189)

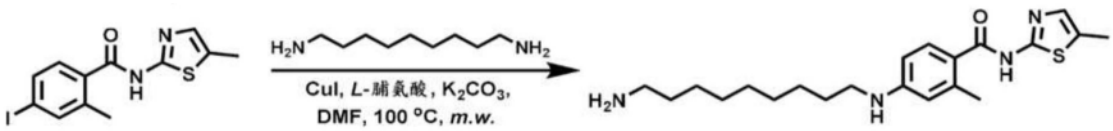
[1721] 方案168

[1722] 

[1723] 按照制备BL1-81的标准程序合成白色固体状的BL1-189(160mg,59％产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.76(brs,1H),7.63(brs,3H),7.44(d,J＝8.0Hz,1H),7.19(brs,1H),6.41-6.39(m,2H),3.04(t,J＝7.0Hz,2H),2.79-2.73(m,2H),2.37(s,3H),2.35(s,3H),1.57-1.48(m,4H),1.35-1.23(m,8H)。MS(ESI)m/z＝375.2[M+H]$^+$。

[1724] 实施例169. 4-((9-氨基壬基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-190)

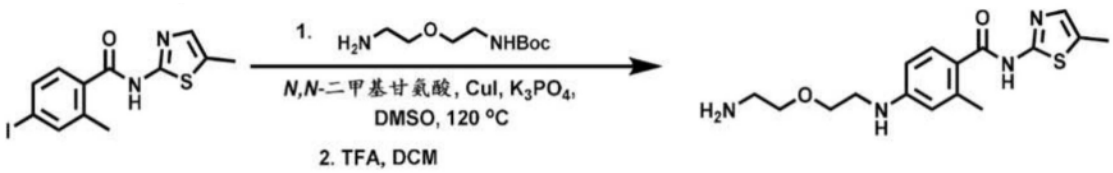
[1725] 方案169

[1726] 

[1727] 按照制备BL1-81的标准程序合成白色固体状的BL1-190(70mg,25％产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.86(brs,1H),7.75(brs,3H),7.44(d,J＝8.4Hz,1H),7.15(brs,1H),6.41-6.39(m,2H),3.03(t,J＝7.0Hz,2H),2.94-2.71(m,2H),2.36(s,3H),2.34(s,3H),1.54-1.49(m,4H),1.35-1.26(m,10H)。MS(ESI)m/z＝389.2[M+H]$^+$。

[1728] 实施例170. 4-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-191)

[1729] 方案170

[1730] 

[1731] 步骤1.(2-(2-((3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

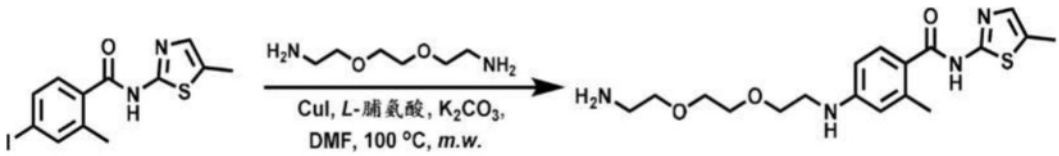
[1732] 在室温向4-碘-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(300mg,0.838mmol)和(2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(256mg,1.26mmol)在DMSO(10mL)中的溶液中加入N,N-二甲基甘氨酸(86mg,0.838mmol)、CuI(159mg,0.838mmol)和K_3PO_4(355mg,1.68mmol)。在微波辐射下用氩气氛保护,将反应混合物在120℃搅拌4h。在冷却至室温后,将溶液倒入水(50mL)中并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以提供黄色固体状的期望产物(160mg,44%产率)。MS(ESI)m/z=435.2$[M+H]^+$。

[1733] 步骤2. 4-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1734] 在室温向(2-(2-((3-甲基-4-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(160mg,0.369mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入TFA(2mL)。在室温搅拌1h后,将反应混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化以提供黄色固体状的期望化合物(121mg,98%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)11.82(s,1H),7.77(s,3H),7.46(d,J=8.0Hz,1H),7.14(s,1H),6.47-6.44(m,2H),3.62-3.59(m,4H),3.29-3.26(m,2H),3.03-2.99(m,2H),2.38(s,3H),2.35(s,3H)。MS(ESI)m/z=335.2$[M+H]^+$。

[1735] 实施例171. 4-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-192)

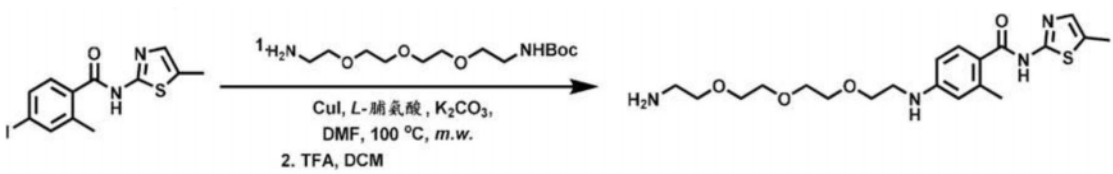
[1736] 方案171

[1737] 

[1738] 按照制备BL1-81的标准程序合成白色固体状的BL1-192(110mg,40%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.85(brs,1H),7.86(brs,3H),7.45(d,J=8.0Hz,1H),7.16(brs,1H),6.47-6.44(m,2H),3.61-3.55(m,8H),3.26(t,J=5.8Hz,2H),3.00-2.93(m,2H),2.37(s,3H),2.35(s,3H)。MS(ESI)m/z=379.1$[M+H]^+$。

[1739] 实施例172. 4-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-193)

[1740] 方案172

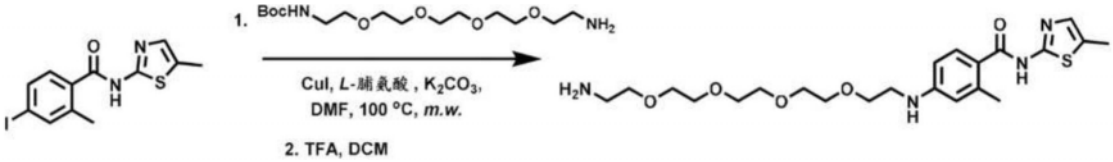
[1741] 

[1742] 按照制备BL1-81和BL1-191的标准程序合成白色固体状的BL1-193(92mg,经两步

的产率为19％)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.81(brs,1H),7.76(brs,3H),7.45(d,J＝8.0Hz,1H),7.14(s,1H),6.46-6.43(m,2H),3.59-3.55(m,12H),3.25(t,J＝6.4Hz,2H),2.98-2.94(m,2H),2.37(s,3H),2.35(s,3H)。MS(ESI)m/z＝423.2[M+H]$^+$。

[1743] 实施例173. 4-((14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-194)

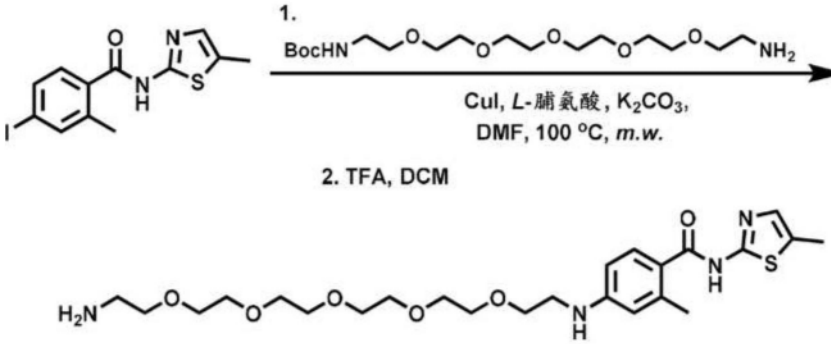
[1744] 方案173

[1745] 

[1746] 按照制备BL1-81和BL1-191的标准程序合成白色固体状的BL1-194(160mg,经两步的产率为41％)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.83(brs,1H),7.80(s,3H),7.45(d,J＝8.4Hz,1H),7.15(s,1H),6.46-6.43(m,2H),3.59-3.53(m,16H),3.26-3.23(m,2H),2.98-2.94(m,2H),2.34(s,3H),2.35(s,3H)。MS(ESI)m/z＝467.2[M+H]$^+$。

[1747] 实施例174. 4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-195)

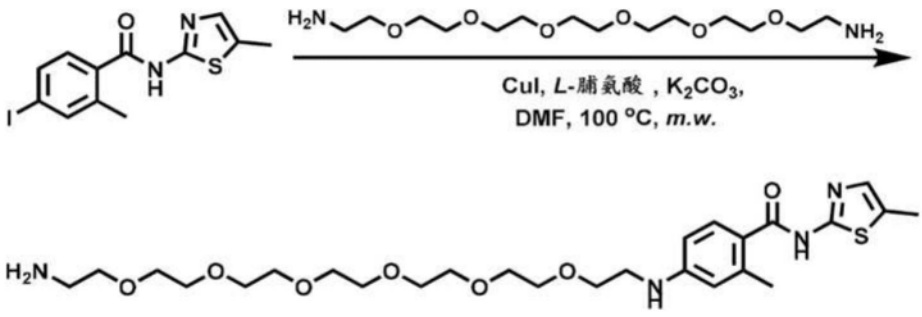
[1748] 方案174

[1749] 

[1750] 按照制备BL1-81和BL1-191的标准程序合成白色固体状的BL1-195(40mg,经两步的产率为6％)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.80(brs,1H),7.76(brs,3H),7.47(d,J＝8.4Hz,1H),7.14(s,1H),6.46-6.43(m,2H),3.59-3.51(m,20H),3.25(t,J＝5.6Hz,2H),2.99-2.94(m,2H),2.37(s,3H),2.34(s,3H)。MS(ESI)m/z＝511.2[M+H]$^+$。

[1751] 实施例175. 4-((20-氨基-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-196)

[1752] 方案175

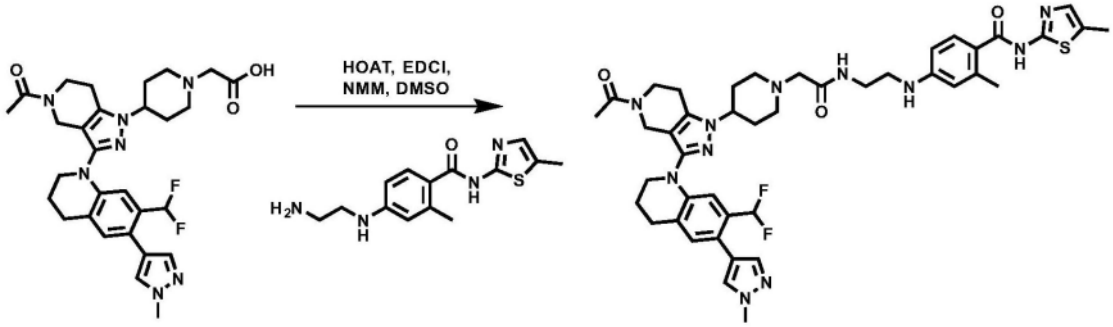
[1753] 

[1754] 按照制备BL1-81的标准程序合成白色固体状的BL1-196(85mg,17％产率)。^{1}HNMR

(400MHz,DMSO-d_6)δ11.79(brs,1H),7.76(brs,3H),7.44(d,J＝8.4Hz,1H),7.15(brs,1H),6.46-6.43(m,2H),3.60-3.50(m,20H),3.25(t,J＝5.6Hz,2H),2.99-2.95(m,2H),2.37(s,3H),2.34(s,3H)。MS(ESI)m/z＝555.3[M+H]$^+$。

[1755] 实施例176. 4-((2-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-189)

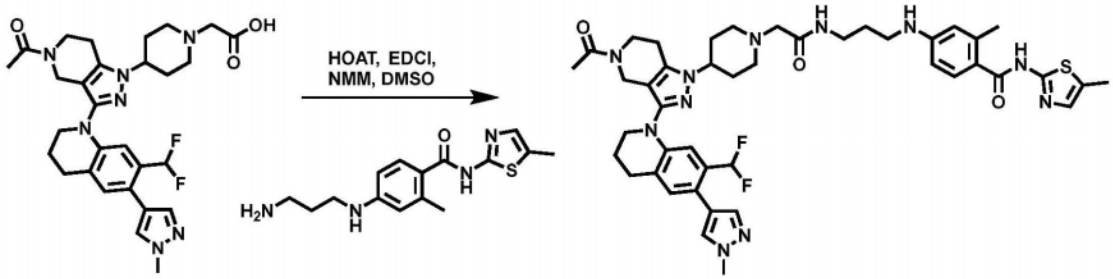
[1756] 方案176

[1757] 

[1758] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-189(4.6mg,16％产率)。MS(ESI)m/z＝840.9[M+H]$^+$。

[1759] 实施例177. 4-((3-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)丙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-190)

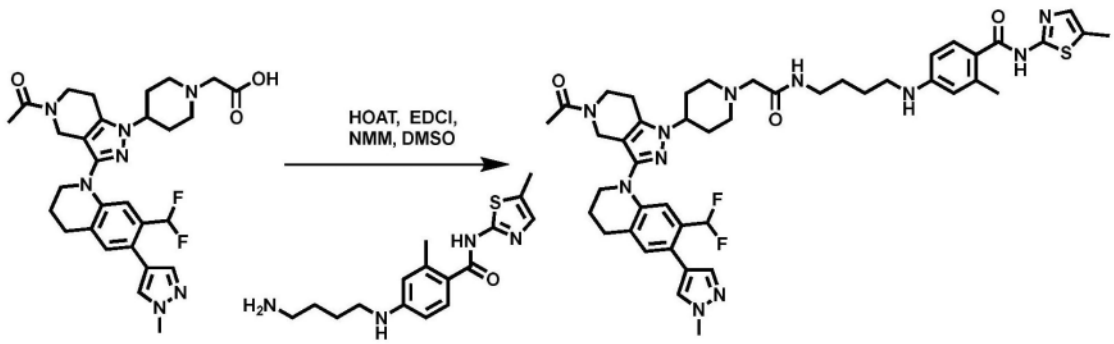
[1760] 方案177

[1761] 

[1762] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-190(11.2mg,40％产率)。MS(ESI)m/z＝854.8[M+H]$^+$。

[1763] 实施例178. 4-((4-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)丁基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-191)

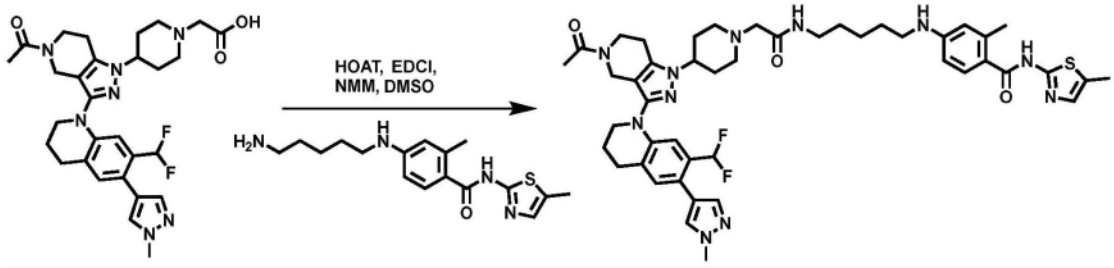
[1764] 方案178

[1765] 

[1766] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-191(11.7mg,38%产率)。MS(ESI)m/z=868.7[M+H]$^+$。

[1767] 实施例179. 4-((5-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-192)

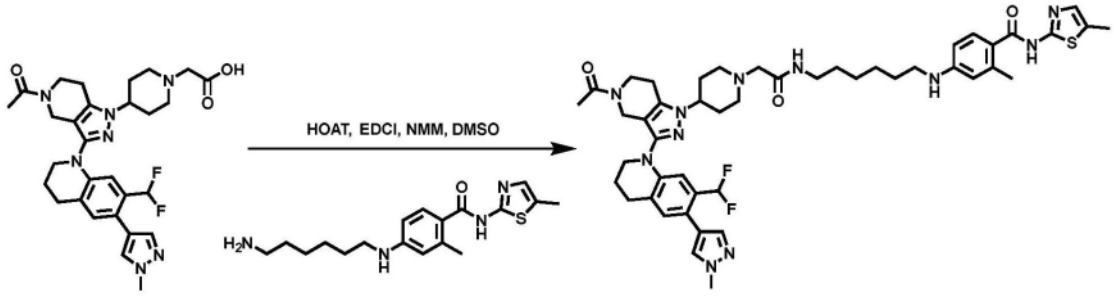
[1768] 方案179

[1769] 

[1770] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-192(10.1mg,35%产率)。MS(ESI)m/z=882.9[M+H]$^+$。

[1771] 实施例180. 4-((6-(2-(4-(A-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)己基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-193)

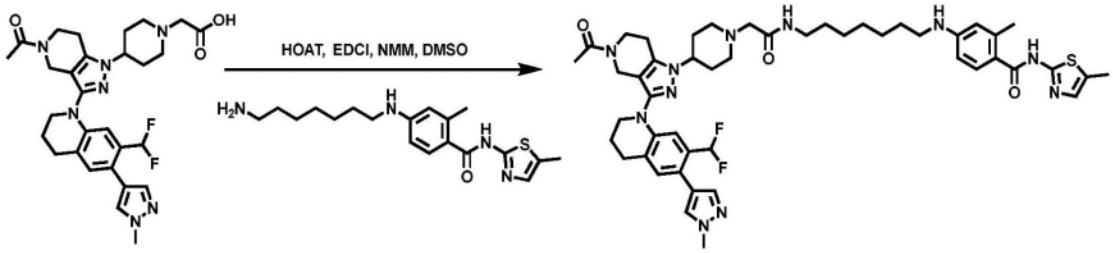
[1772] 方案180

[1773] 

[1774] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-193(11.9mg,50%产率)。MS(ESI)m/z=897.0[M+H]$^+$。

[1775] 实施例181. 4-((7-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-194)

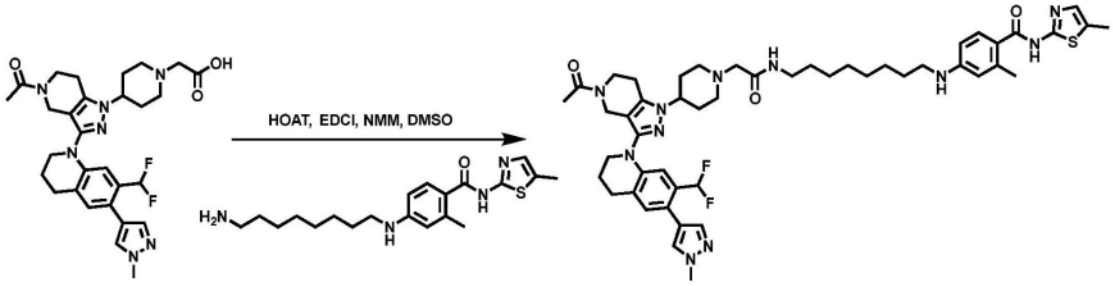
[1776] 方案181

[1777] 

[1778] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-194(16.5mg,51%产率)。MS(ESI)m/z=910.9[M+H]$^+$。

[1779] 实施例182. 4-((8-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)辛基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-195)

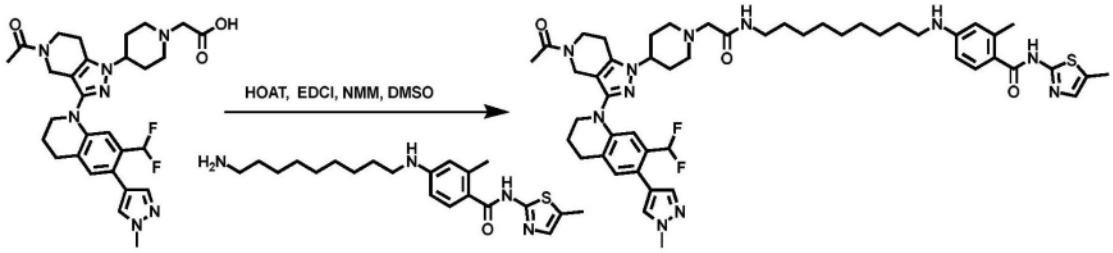
[1780] 方案182

[1781] 

[1782] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-195(16.2mg,50%产率)。MS(ESI)m/z=924.9[M+H]$^+$。

[1783] 实施例183. 4-((9-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)壬基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-196)

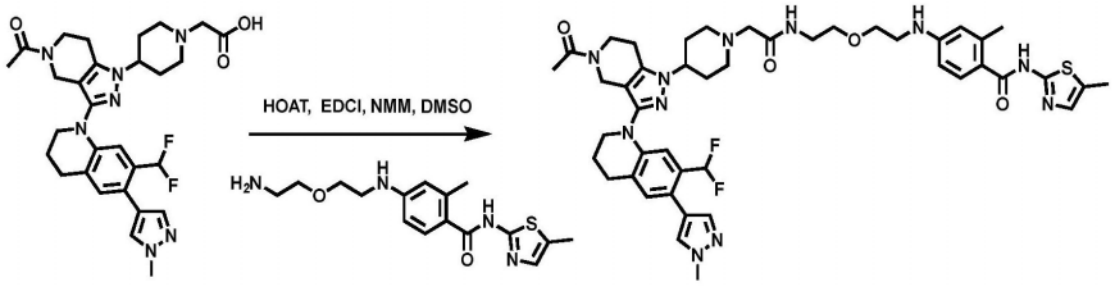
[1784] 方案183

[1785] 

[1786] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-196(15.8mg,48%产率)。MS(ESI)m/z=939.0[M+H]$^+$。

[1787] 实施例184. 4-((2-(2-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-197)

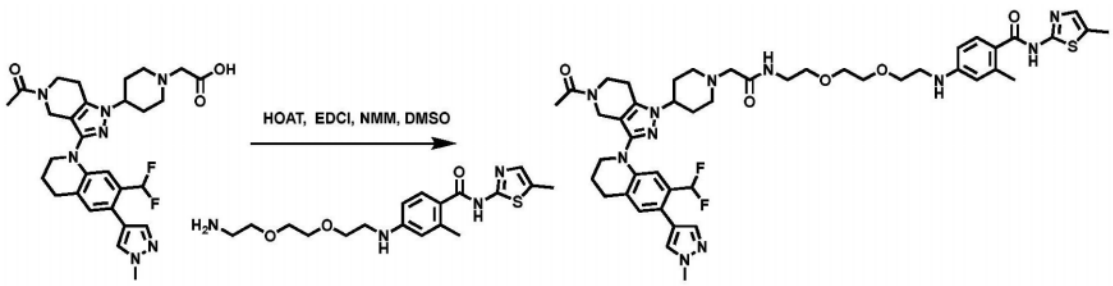
[1788] 方案184

[1789] 

[1790] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-197(23mg,65％产率)。MS(ESI)m/z＝884.7 $[M+H]^+$。

[1791] 实施例185. 4-((2-(2-(2-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-198)

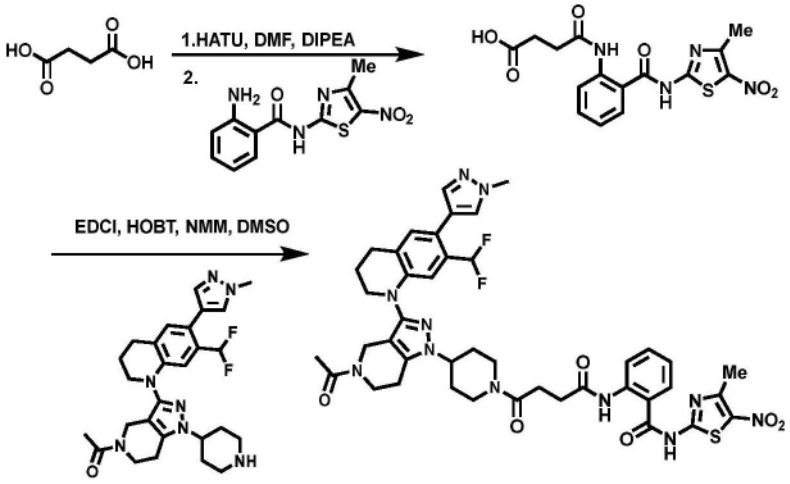
[1792] 方案185

[1793] 

[1794] 按照制备CPD-008的标准程序合成CPD-198(18mg,49％产率)。MS(ESI)m/z＝928.8 $[M+H]^+$。

[1795] 实施例186. 2-(4-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-4-氧代丁酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-199)

[1796] 方案186

[1797] 

[1798] 步骤1. 4-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-4-氧代丁酸的合成

[1799] 将琥珀酸(700mg,5.40mmol)、HATU(615mg,1.62mmol)和DIPEA(418mg,3.24mmol)

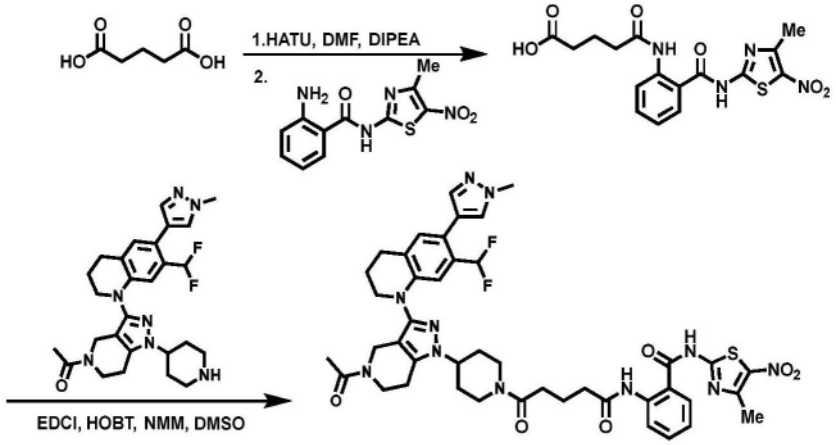
在DMF(10mL)中的溶液在室温搅拌30min。接着在室温加入2-氨基-N-(4-甲基-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(300mg,1.08mmol)。在室温搅拌过夜后,将反应混合物通过反相色谱法纯化以提供白色固体状的期望产物(120mg,32%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.45(brs,1H),12.24(brs,1H),10.25(brs,1H),7.75-7.71(m,2H),7.57(dt,J=1.2,8.0Hz,1H),7.25(dt,J=1.2,8.0Hz,1H),2.70(s,3H),2.55-2.51(m,2H),2.49-2.44(m,2H)。MS(ESI)m/z=379.0$[M+H]^+$。

[1800] 步骤2. 2-(4-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-4-氧代丁酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1801] 在室温向4-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-4-氧代丁酸(6.0mg,0.0155mmol)和1-(3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-1-(哌啶-4-基)-1,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)乙-1-酮(8.0mg,0.0155mmol)在DMSO(1mL)中的溶液中加入EDCI(4.5mg,0.023mmol)、HOBT(3.1mg,0.023mmol)和NMM(3.8mg,0.047mmol)。在室温搅拌过夜后,将反应混合物通过制备型HPLC纯化以提供白色固体状的期望产物(10mg,74%产率)。MS(ESI)m/z=870.4$[M+H]^+$。

[1802] 实施例187. 2-(5-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-5-氧代戊酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-200)

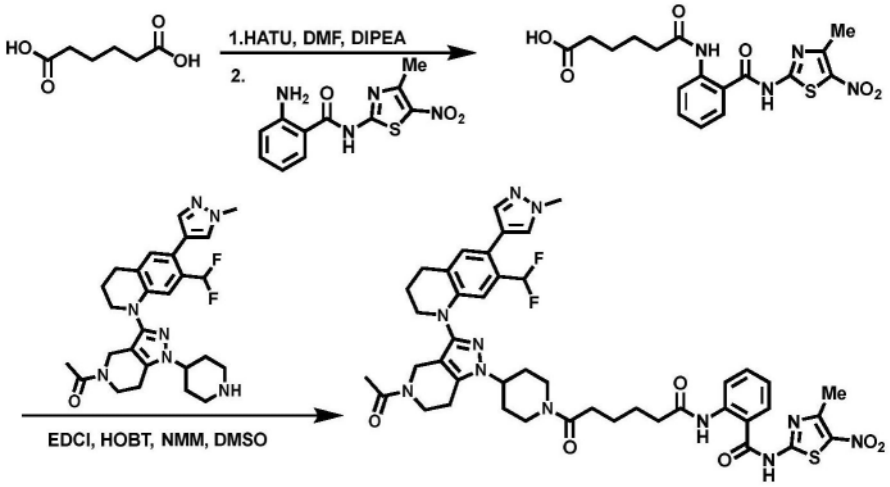
[1803] 方案187

[1804] 

[1805] 按照制备CPD-199的标准程序合成CPD-200(11.8mg,经两步的产率为27%)。MS(ESI)m/z=884.5$[M+H]^+$。

[1806] 实施例188. 2-(6-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-6-氧代己酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-201)

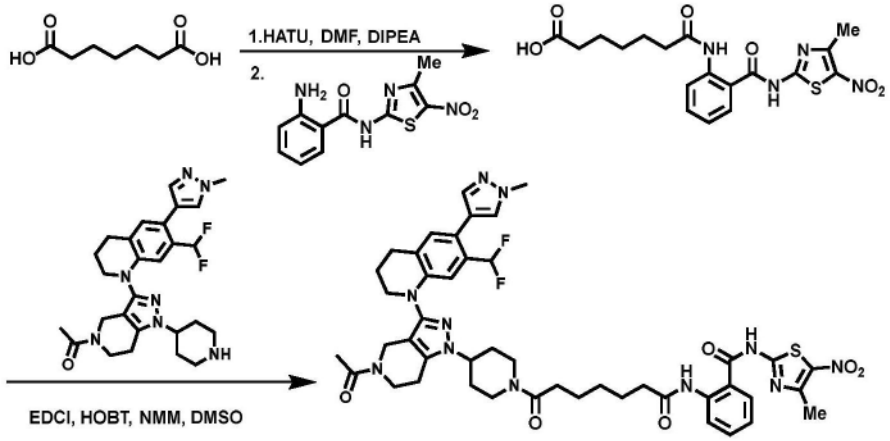
[1807] 方案188

[1808] 

[1809] 按照制备CPD-199的标准程序合成CPD-201(12.2mg,经两步的产率为28%)。MS(ESI)m/z=898.5[M+H]$^+$。

[1810] 实施例189. 2-(7-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-7-氧代庚酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-202)

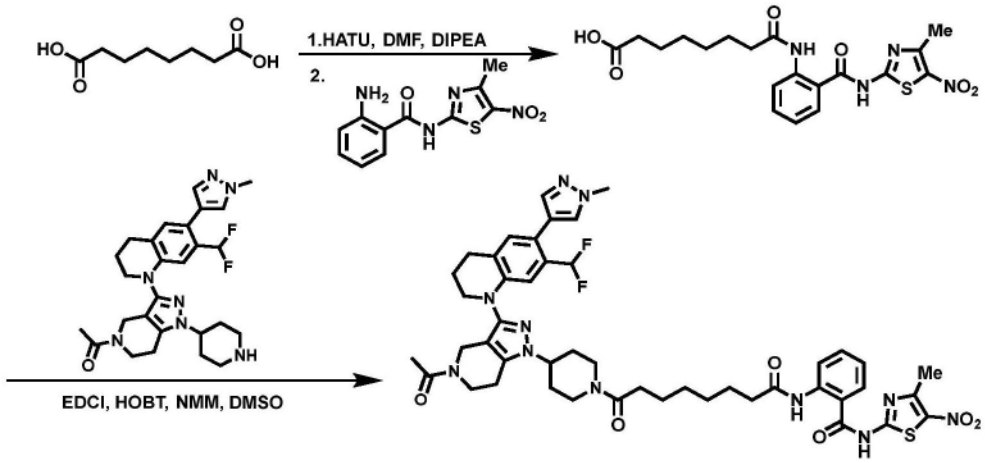
[1811] 方案189

[1812] 

[1813] 按照制备CPD-199的标准程序合成CPD-202(11.7mg,经两步的产率为24%)。MS(ESI)m/z=912.5[M+H]$^+$。

[1814] 实施例190. 2-(8-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-8-氧代辛酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-203)

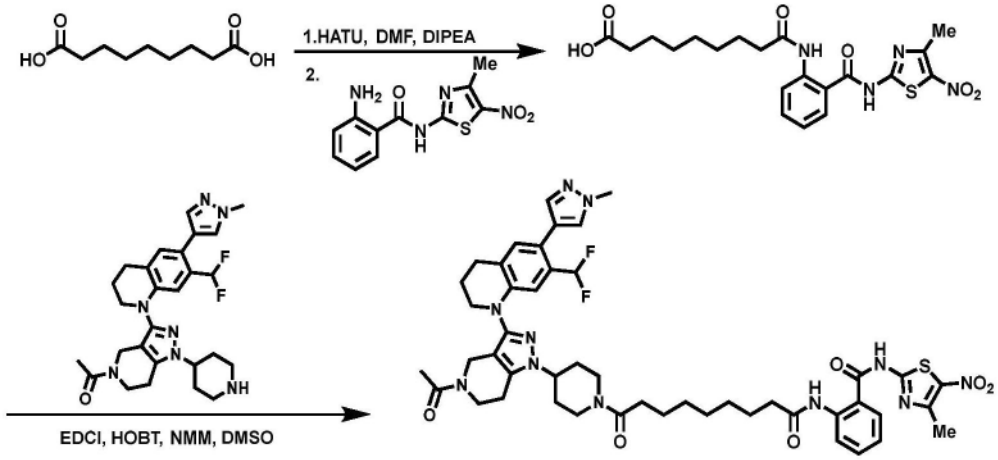
[1815] 方案190

[1816] 

[1817] 按照制备CPD-199的标准程序合成CPD-203(9.6mg,经两步的产率为21%)。MS(ESI)m/z=926.6[M+H]$^+$。

[1818] 实施例191. 2-(9-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-9-氧代壬酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-204)

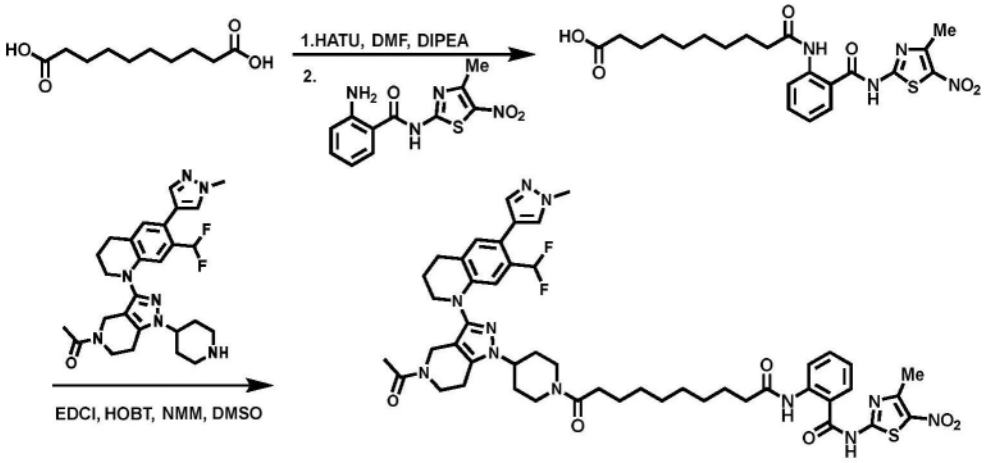
[1819] 方案191

[1820] 

[1821] 按照制备CPD-199的标准程序合成CPD-204(10.8mg,经两步的产率为23%)。MS(ESI)m/z=940.5[M+H]$^+$。

[1822] 实施例192. 2-(10-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-10-氧代癸酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-205)

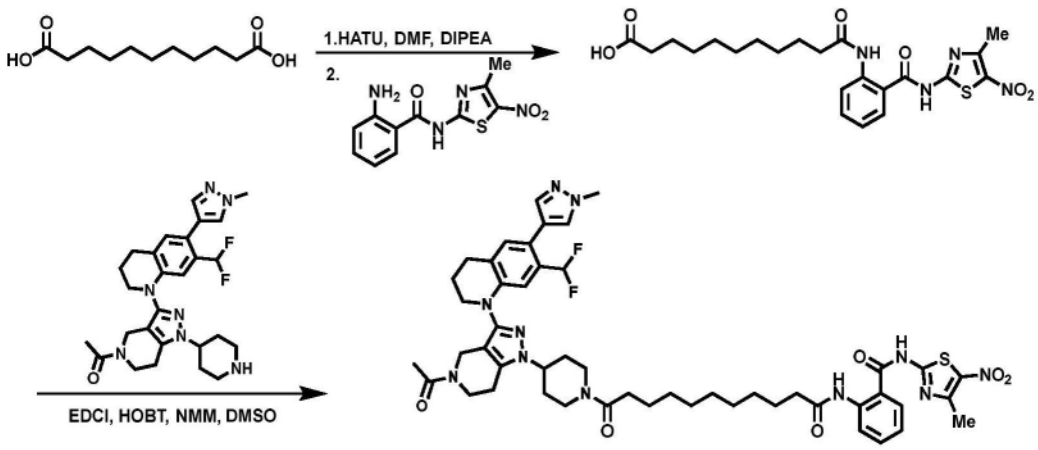
[1823] 方案192

[1824] 

[1825] 按照制备CPD-199的标准程序合成CPD-205(9.3mg,经两步的产率为20％)。MS(ESI)m/z＝954.5[M+H]$^+$。

[1826] 实施例193. 2-(11-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-11-氧代十一烷酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-206)

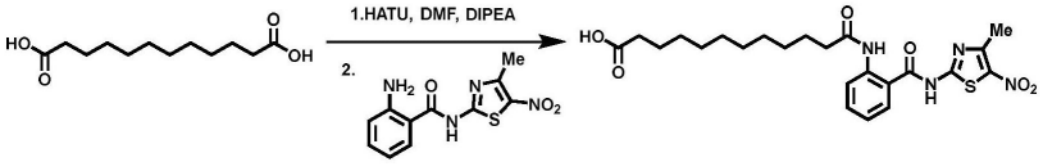
[1827] 方案193

[1828] 

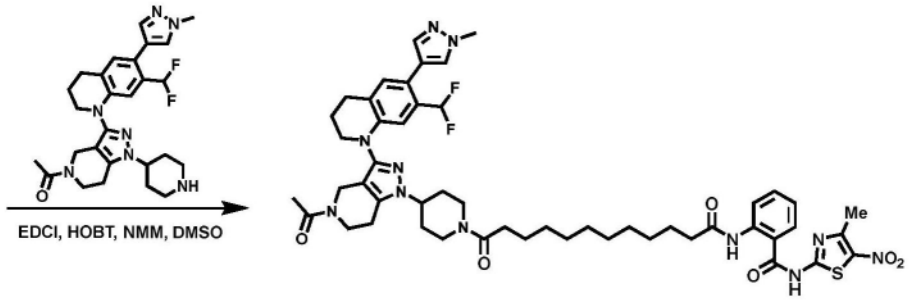
[1829] 按照制备CPD-199的标准程序合成CPD-206(9.8mg,经两步的产率为20％)。MS(ESI)m/z＝968.5[M+H]$^+$。

[1830] 实施例194. 2-(12-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-12-氧代十二烷酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-207)

[1831] 方案194



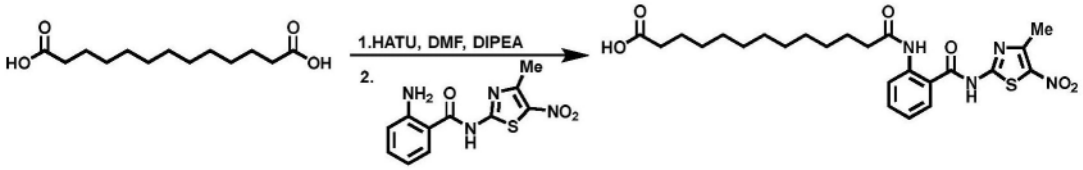
[1832]



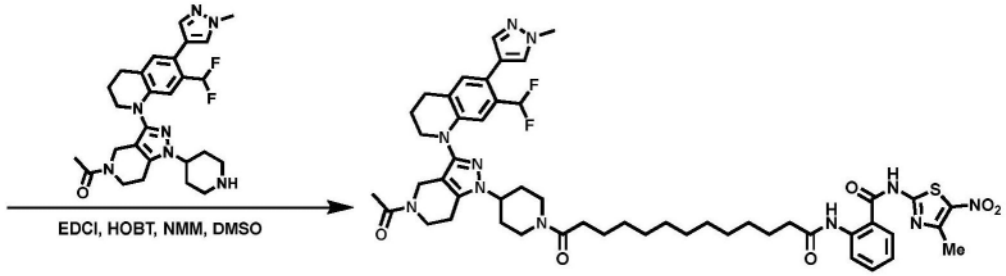
[1833] 按照制备CPD-199的标准程序合成CPD-207(10.5mg,经两步的产率为22%)。MS(ESI)m/z=982.5[M+H]$^+$。

[1834] 实施例195. 2-(13-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-13-氧代十三烷酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-208)

[1835] 方案195



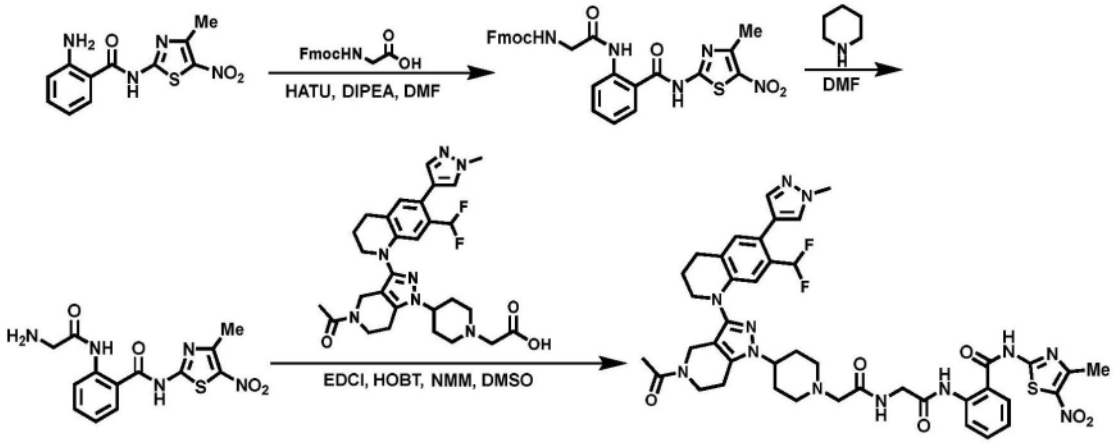
[1836]



[1837] 按照制备CPD-199的标准程序合成CPD-208(11.9mg,经两步的产率为23%)。MS(ESI)m/z=996.6[M+H]$^+$。

[1838] 实施例196. 2-(2-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)乙酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-209)

[1839] 方案196

[1840] 

[1841] 步骤1.(9H-芴-9-基)甲基(2-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸酯的合成

[1842] 在室温向(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)甘氨酸(427mg,1.43mmol)、2-氨基-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(400mg,1.43mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入HATU(815mg,2.15mmol)和DIPEA(553mg,4.29mmol)。在室温搅拌过夜后,将混合物倒入水(100mL)中,通过1N HCl将其酸化至pH=6,并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以提供粗品期望产物(500mg),其不经进一步纯化即直接用于下一步。MS(ESI)m/z=558.2[M+H]$^+$。

[1843] 步骤2. 2-(2-氨基乙酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

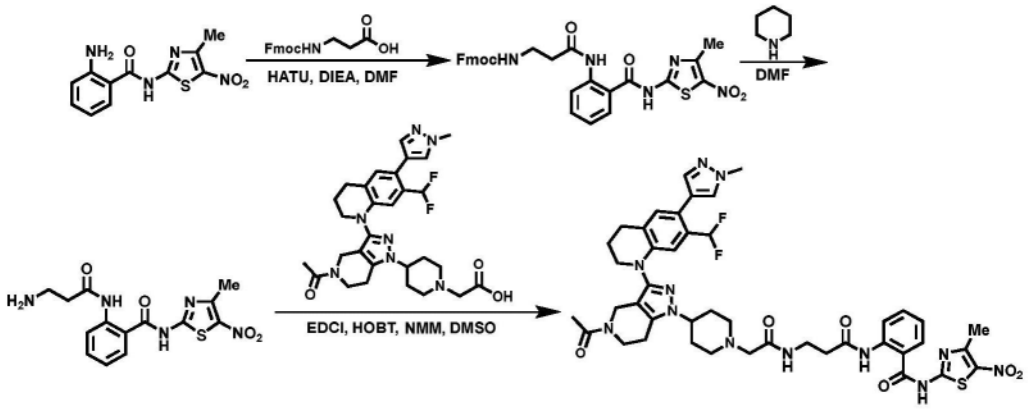
[1844] 将(9H-芴-9-基)甲基(2-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸酯(500mg,粗品)和哌啶(1mL)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌10min。接着将反应混合物通过制备型HPLC纯化以提供黄色固体状的期望产物(100mg,经两步的产率为21%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.4(brs,1H),8.67(brs,2H),8.50(d,J=8.0Hz,1H),8.24(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.50-7.46(m,1H),7.18-7.14(m,1H),3.91(s,2H),2.63(s,3H)。MS(ESI)m/z=336.1[M+H]$^+$。

[1845] 步骤3. 2-(2-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)乙酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[1846] 在室温向2-(2-氨基乙酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(6.1mg,0.018mmol)和2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酸(10.3mg,0.018mmol)在DMSO(1mL)中的溶液中加入EDCI(6.9mg,0.036mmol)、HOBT(5.5mg,0.036mmol)和NMM(7.4mg,0.09mmol)。在室温搅拌过夜后,将反应混合物通过制备型HPLC纯化以提供白色固体状的期望产物(10mg,62%产率)。MS(ESI)m/z=885.5[M+H]$^+$。

[1847] 实施例197. 2-(3-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)丙酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-210)

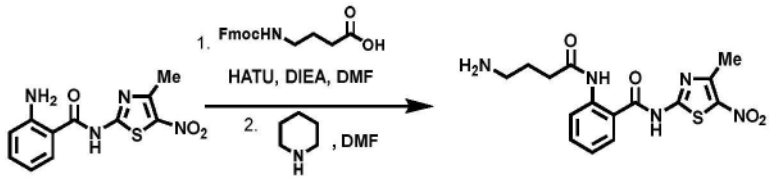
[1848] 方案197

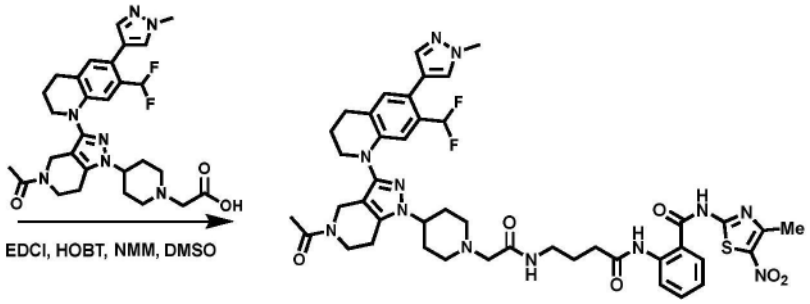
[1849] 

[1850] 按照制备CPD-209的标准程序合成CPD-210(6.0mg,经3步的产率为6%)。MS(ESI)m/z=899.5[M+H]$^+$。

[1851] 实施例198. 2-(4-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)丁酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-211)

[1852] 方案198

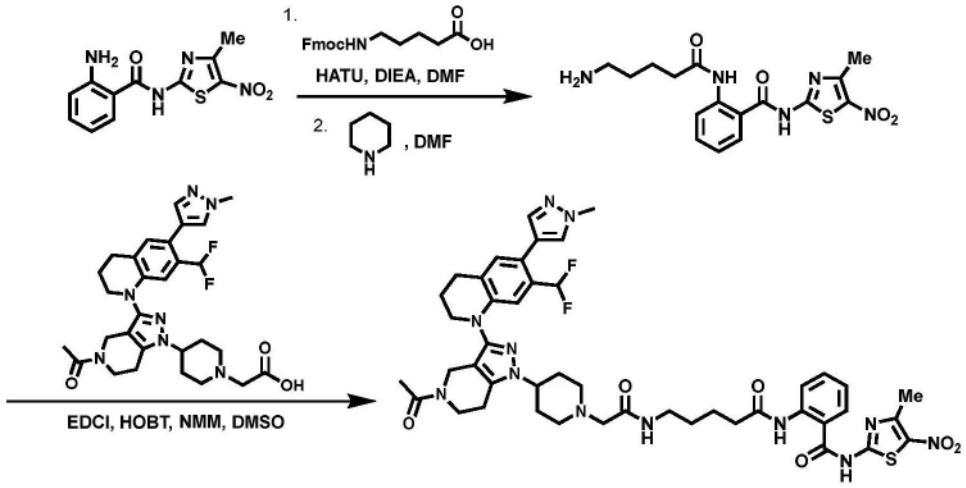


[1853] 

[1854] 按照制备CPD-209的标准程序合成CPD-211(11mg,经3步的产率为28%)。MS(ESI)m/z=913.5[M+H]$^+$。

[1855] 实施例199. 2-(5-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)戊酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-212)

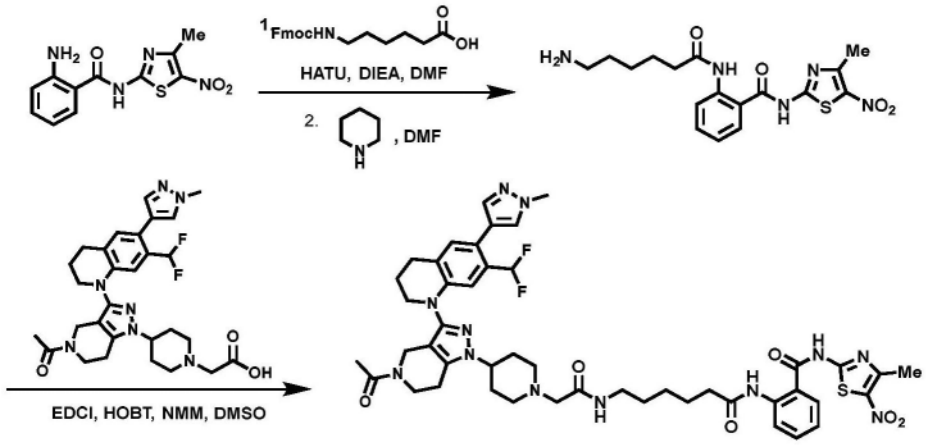
[1856] 方案199

[1857] 

[1858] 按照制备CPD-209的标准程序合成CPD-212(9mg,经3步的产率为4%)。MS(ESI)m/z=927.6[M+H]$^+$。

[1859] 实施例200. 2-(6-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)己酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-213)

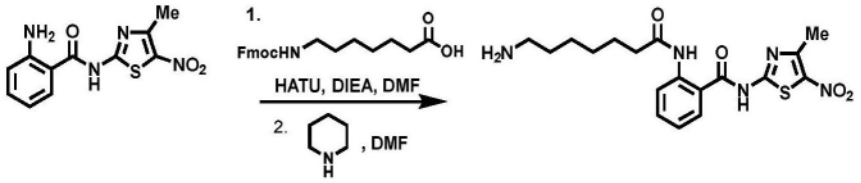
[1860] 方案200

[1861] 

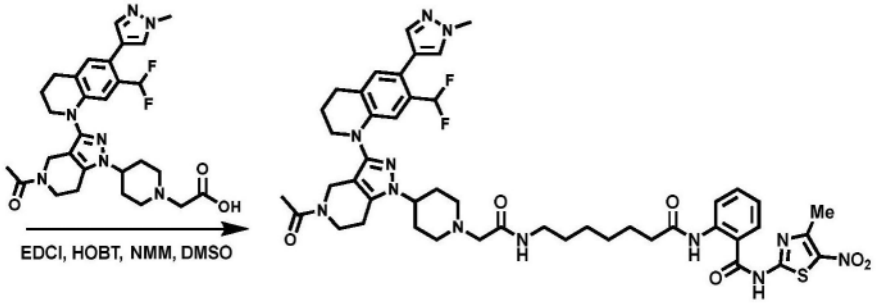
[1862] 按照制备CPD-209的标准程序合成CPD-213(11mg,68%产率)。MS(ESI)m/z=941.6[M+H]$^+$。

[1863] 实施例201. 2-(7-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)庚酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-214)

[1864] 方案201



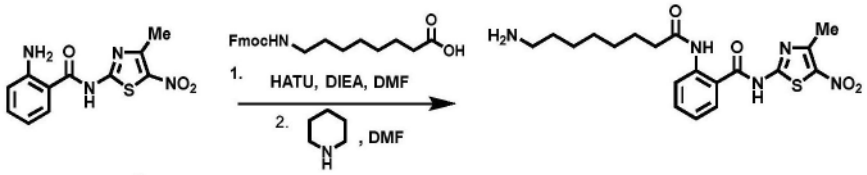
[1865]



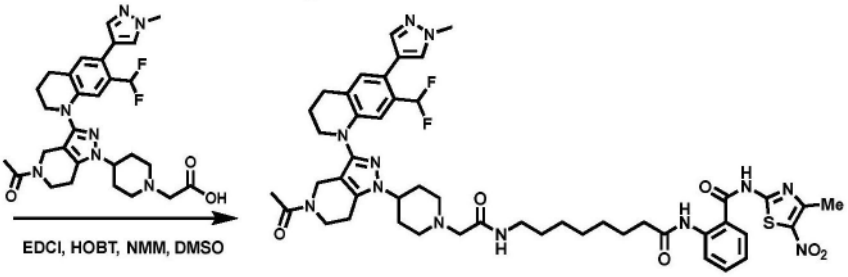
[1866] 按照制备CPD-209的标准程序合成CPD-214(12mg,70%产率)。MS(ESI)m/z=955.6 $[M+H]^+$。

[1867] 实施例202. 2-(8-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)辛酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-215)

[1868] 方案202



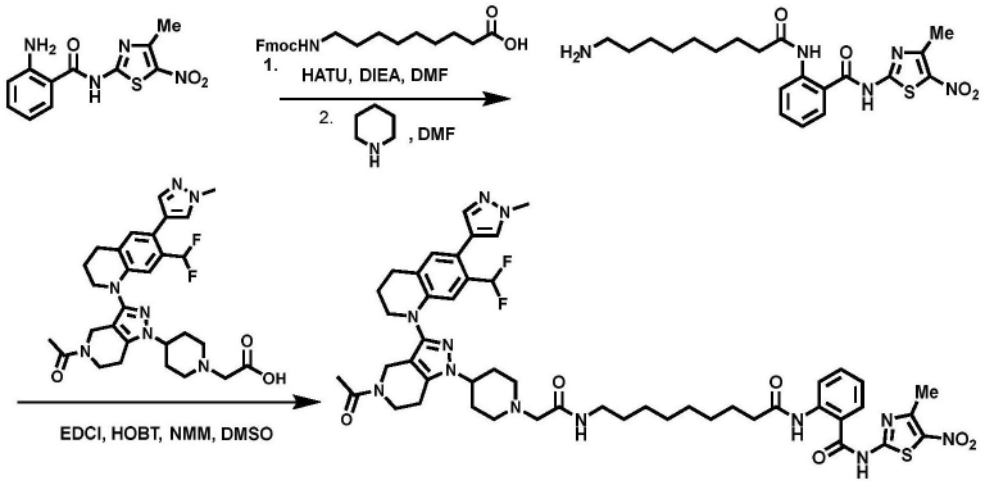
[1869]



[1870] 按照制备CPD-209的标准程序合成CPD-215(15mg,85%产率)。MS(ESI)m/z=969.6 $[M+H]^+$。

[1871] 实施例203. 2-(9-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)壬酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-216)

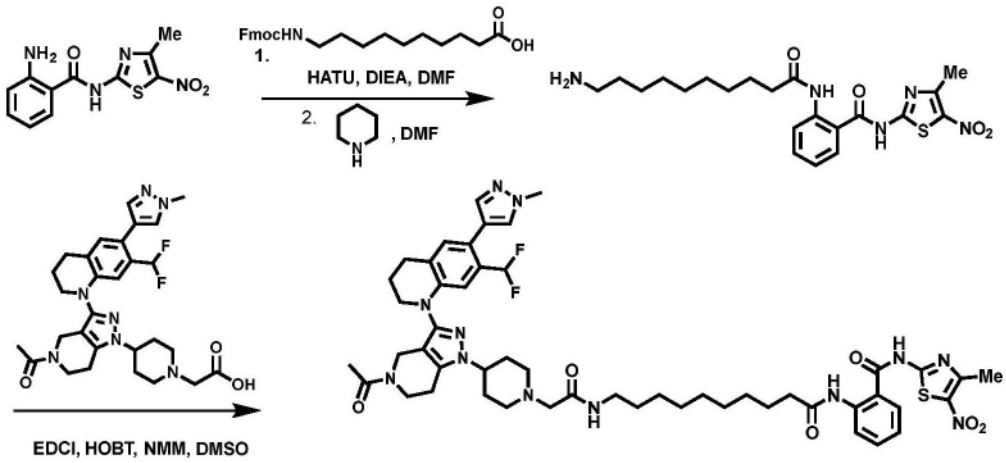
[1872] 方案203

[1873] 

[1874] 按照制备CPD-209的标准程序合成CPD-216(13mg,77%产率)。MS(ESI)m/z=983.6 $[M+H]^+$。

[1875] 实施例204. 2-(10-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)癸酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-217)

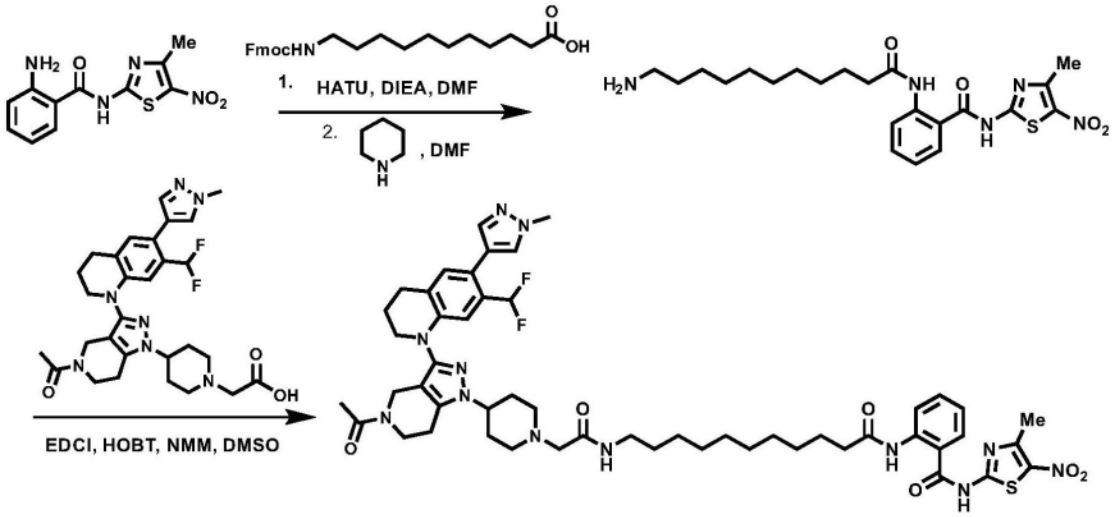
[1876] 方案204

[1877] 

[1878] 按照制备CPD-209的标准程序合成CPD-217(10mg,57%产率)。MS(ESI)m/z=997.6 $[M+H]^+$。

[1879] 实施例205. 2-(11-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰氨基)十一烷酰氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-218)

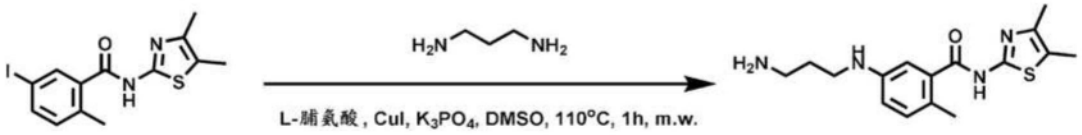
[1880] 方案205

[1881] 

[1882] 按照制备CPD-209的标准程序合成CPD-218(14mg,70%产率)。MS(ESI)m/z=1011.7[M+H]$^+$。

[1883] 实施例206. 5-((3-氨基丙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-82)

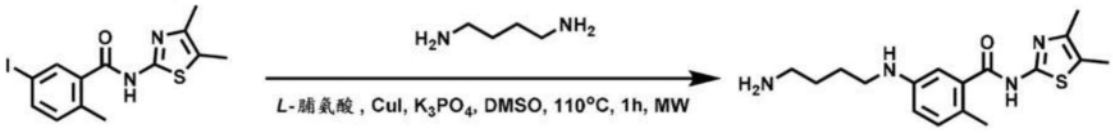
[1884] 方案206

[1885] 

[1886] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色固体状的BL1-82(TFA盐,199mg,57%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.02(brs,1H),7.68(brs,3H),7.00(d,J=8.4Hz,1H),6.70-6.64(m,2H),3.11(t,J=6.8Hz,2H),2.90-2.84(m,2H),2.26(s,3H),2.21(s,3H),2.17(s,3H),1.84-1.76(m,2H)。MS(ESI)m/z=319.1[M+H]$^+$。

[1887] 实施例207. 5-((4-氨基丁基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-83)

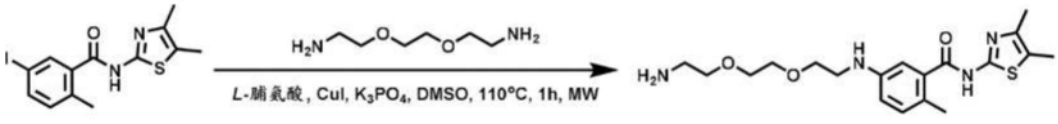
[1888] 方案207

[1889] 

[1890] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色固体状的BL1-83(TFA盐,295mg,82%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.07(brs,1H),7.69(brs,3H),7.02(d,J=8.0Hz,1H),6.74-6.68(m,2H),3.08-3.05(m,2H),2.99-2.95(m,2H),2.26(s,3H),2.22(s,3H),2.17(s,3H),1.63-1.60(m,4H)。MS(ESI)m/z=333.0[M+H]$^+$。

[1891] 实施例208. 5-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-84)

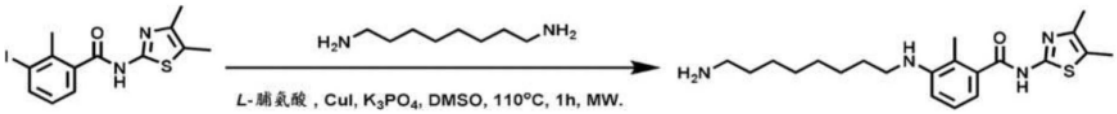
[1892] 方案208

[1893] 

[1894] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色固体状的BL1-84(TFA盐,350mg,65%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.09(brs,1H),7.77(brs,3H),7.01(d,J=8.4Hz,1H),6.73(d,J=2.0Hz,1H),6.70(dd,J=8.0,2.4Hz,1H),3.60-3.56(m,8H),3.23(t,J=6.0Hz,2H),2.98-2.94(m,2H),2.26(s,3H),2.21(s,3H),2.18(s,3H)。MS(ESI)m/z=393.1[M+H]$^+$。

[1895] 实施例209. 3-((8-氨基辛基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-85)

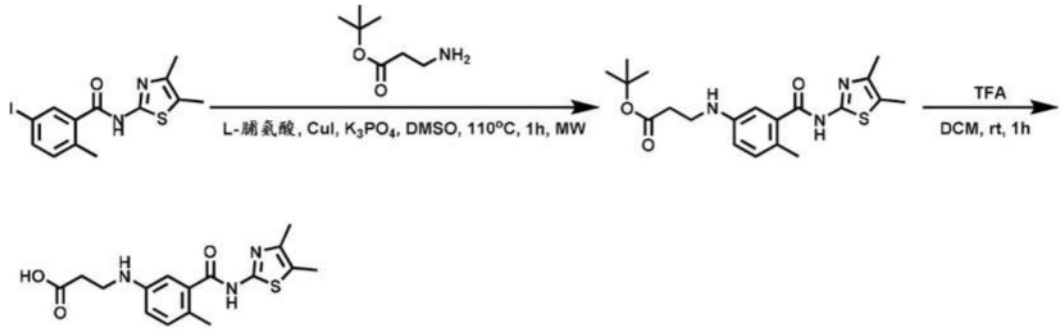
[1896] 方案209

[1897] 

[1898] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色固体状的BL1-85(TFA盐,95.0mg,24%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.07(brs,1H),7.67(brs,3H),7.10(t,J=7.8Hz,1H),6.66(d,J=8.0Hz,2H),3.10(t,J=6.6Hz,2H),2.79-2.73(m,2H),2.26(s,3H),2.17(s,3H),2.06(s,3H),1.63-1.49(m,4H),1.36-1.34(m,8H)。MS(ESI)m/z=389.2[M+H]$^+$。

[1899] 实施例210. 3-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)丙酸(BL1-86)

[1900] 方案210

[1901] 

[1902] 步骤1. 3-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)丙酸叔丁酯的合成

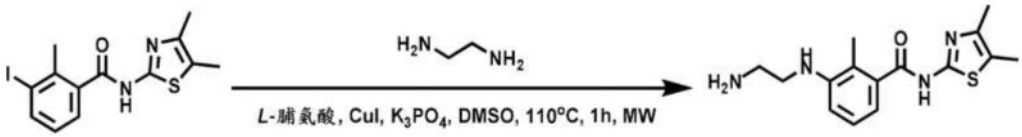
[1903] 在微波反应器中在惰性气氛下,将N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-碘-2-甲基苯甲酰胺(400mg,1.07mmol)、3-氨基丙酸叔丁酯(155mg,1.07mmol)、L-脯氨酸(123mg,1.07mmol)、CuI(203mg,1.07mmol)和K_3PO_4(455mg,2.14mmol)在DMSO(6mL)中的溶液在110℃搅拌1h。在冷却至室温后,将混合物通过反相HPLC(0.1% TFA)纯化以提供白色固体状的标题化合物(300mg,71%产率)。

[1904] 步骤2. 3-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)丙酸的合成

[1905] 将3-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)丙酸叔丁酯(300mg,0.771mmol)在TFA(2mL)和DCM(2mL)中的溶液在室温搅拌1h。当完成时,将混合物浓缩。将残余物通过反相HPLC(0.1% TFA)纯化以提供白色固体状的标题化合物(TFA盐,260mg,76%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.05-7.02(m,1H),6.79-6.72(m,2H),3.31-3.28(m,2H),2.54-2.50(m,2H),2.26(s,3H),2.23(s,3H),2.18(s,3H)。MS(ESI)m/z=334.0[M+H]$^+$。

[1906] 实施例211. 3-((2-氨基乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-87)

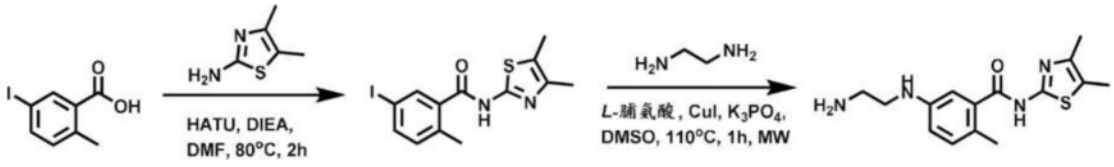
[1907] 方案211

[1908] 

[1909] 按照制备BL1-88的标准程序合成白色固体状的BL1-87(TFA盐,107mg,32%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.11(brs,1H),7.78(brs,3H),7.13(t,J=7.6Hz,1H),6.73(d,J=7.6Hz,2H),3.36(t,J=6.0Hz,2H),3.04-3.00(m,2H),2.26(s,3H),2.17(s,3H),2.10(s,3H)。MS(ESI)m/z=305.2[M+H]$^+$。

[1910] 实施例212. 5-((2-氨基乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-88)

[1911] 方案212

[1912] 

[1913] 步骤1.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-碘-2-甲基苯甲酰胺的合成

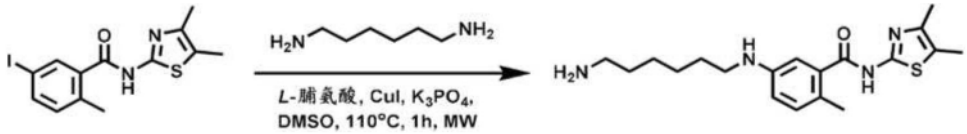
[1914] 将5-碘-2-甲基苯甲酸(10.0g,38.2mmol)、4,5-二甲基噻唑-2-胺(7.33g,57.3mmol)、HATU(21.8g,57.3mmol)和DIEA(9.86g,76.4mmol)在DMF(100mL)中的溶液在80℃搅拌2h。在冷却至室温后,将混合物用HCl溶液(1N,200mL)稀释,并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物过滤,并将滤饼在减压下干燥以提供白色固体状的标题化合物(8.56g,60%产率)。MS(ESI)m/z=372.9[M+H]$^+$。

[1915] 步骤2. 5-((2-氨基乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺的合成

[1916] 在微波反应器中在惰性气氛下,将N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-碘-2-甲基苯甲酰胺(300mg,0.806mmol)、乙烷-1,2-二胺(242mg,4.03mmol)、L-脯氨酸(93mg,0.806mmol)、CuI(153mg,0.806mmol)和K_3PO_4(342mg,1.61mmol)在DMSO(6mL)中的溶液在110℃搅拌1h。在冷却至室温后,将混合物通过反相HPLC(0.1% TFA)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(TFA盐,323mg,96%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.10(brs,1H),7.77(brs,3H),7.03(d,J=8.4Hz,1H),6.71-6.65(m,2H),3.31-3.27(m,2H),2.99-2.95(m,2H),2.26(s,3H),2.22(s,3H),2.17(s,3H)。MS(ESI)m/z=305.1[M+H]$^+$。

[1917] 实施例213. 5-((6-氨基己基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-89)

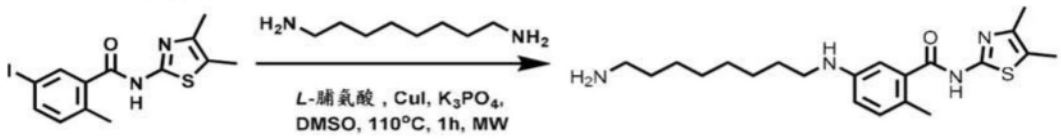
[1918] 方案213

[1919] 

[1920] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色固体状的BL1-89(FA盐,100mg,31%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.12(brs,2H),8.38(brs,1H),6.97(d,J=8.4Hz,1H),6.65-6.60(m,2H),5.57(br s,1H),3.01-2.00(m,2H),2.74-2.70(m,2H),2.26(s,3H),2.20(s,3H),2.17(s,3H),1.55-1.51(m,4H),1.35-1.34(m,4H)。MS(ESI)m/z=361.2[M+H]$^+$。

[1921] 实施例214. 5-((8-氨基辛基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-90)

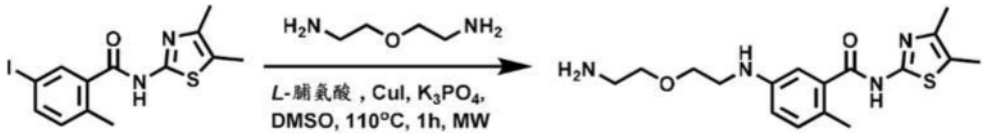
[1922] 方案214

[1923] 

[1924] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色固体状的BL1-90(TFA盐,400mg,78%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.10(brs,1H),7.68(brs,3H),7.05(d,J=8.4Hz,1H),6.81-6.75(m,2H),3.05(d,J=6.0Hz,2H),2.80-2.73(m,2H),2.26(s,3H),2.23(s,3H),2.17(s,3H),1.57-1.48(m,4H),1.35-1.23(m,8H)。MS(ESI)m/z=389.3[M+H]$^+$。

[1925] 实施例215. 5-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-91)

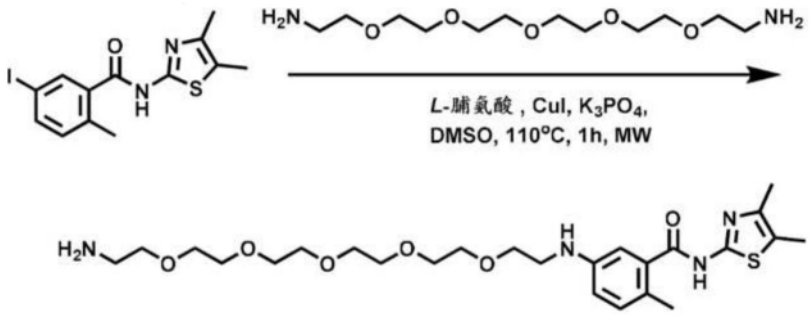
[1926] 方案215

[1927] 

[1928] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色固体状的BL1-91(TFA盐,460mg,93%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.11(brs,1H),7.85(brs,3H),7.03(d,J=8.4Hz,1H),6.78-6.72(m,2H),3.62-3.60(m,4H),3.26(t,J=5.2Hz,2H),3.03-2.99(m,2H),2.26(s,3H),2.23(s,3H),2.18(s,3H)。MS(ESI)m/z=349.2[M+H]$^+$。

[1929] 实施例216. 5-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-92)

[1930] 方案216

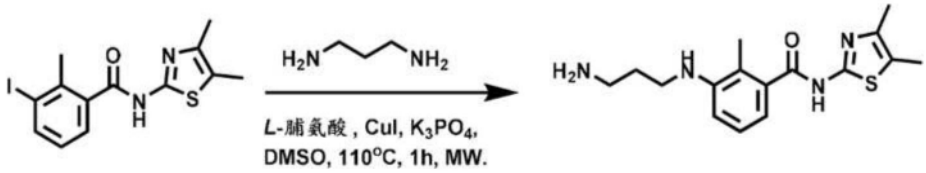
[1931] 

[1932] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色固体状的BL1-92(TFA盐,290mg,43%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.08(brs,1H),7.75(brs,3H),7.01(d,J=8.0Hz,1H),6.77(d,J=2.4Hz,1H),6.70(dd,J=8.0,2.4Hz,1H),3.59-3.50(m,20H),3.23(t,J=5.6Hz,2H),2.99-2.95(m,2H),2.26(s,3H),2.22(s,3H),2.18(s,3H)。MS(ESI)m/z=525.2[M+H]$^+$。

[1933] 实施例217. 3-((3-氨基丙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰

胺(BL1-93)

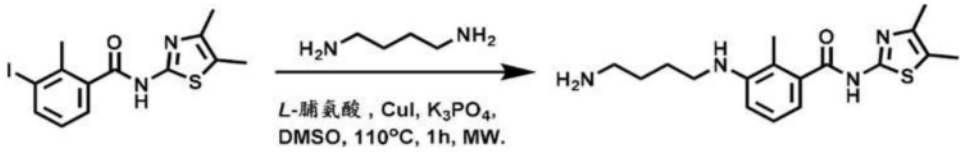
[1934] 方案217

[1935] 

[1936] 按照制备BL1-88的标准程序合成棕色油状的BL1-93(TFA盐,141mg,41%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.09(brs,1H),7.90(brs,1H),7.77(brs,2H),7.11(t,J=7.6Hz,1H),6.69(t,J=9.6Hz,2H),3.21(t,J=6.8Hz,2H),2.92-2.87(m,2H),2.26(s,3H),2.17(s,3H),2.07(s,3H),1.88-1.81(m,2H)。MS(ESI)m/z=319.2$[M+H]^+$。

[1937] 实施例218. 3-((4-氨基丁基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-94)

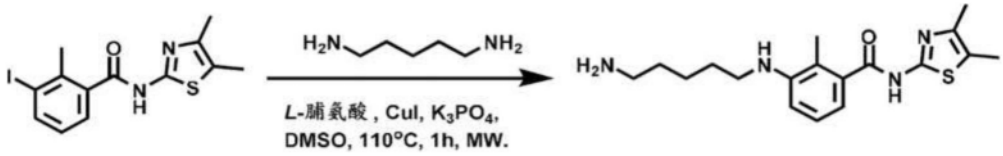
[1938] 方案218

[1939] 

[1940] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色固体状的BL1-94(TFA盐,143mg,40%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.11(brs,1H),7.72(brs,1H),7.10(t,J=7.8Hz,1H),6.69(t,J=6.8Hz,2H),3.16-3.13(m,2H),2.84-2.82(m,2H),2.27(s,3H),2.17(s,3H),2.07(s,3H),1.65-1.61(m,4H)。MS(ESI)m/z=333.1$[M+H]^+$。

[1941] 实施例219. 3-((5-氨基戊基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-95)

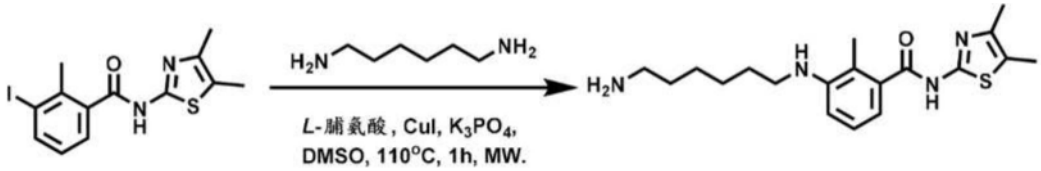
[1942] 方案219

[1943] 

[1944] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色固体状的BL1-95(TFA盐,123mg,33%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.07(brs,1H),7.69(brs,3H),7.10(t,J=7.8Hz,1H),6.66(d,J=8.0Hz,2H),3.11(t,J=6.8Hz,2H),2.82-2.75(m,2H),2.26(s,3H),2.19(s,3H),2.07(s,3H),1.64-1.54(m,4H),1.44-1.37(m,2H)。MS(ESI)m/z=347.2$[M+H]^+$。

[1945] 实施例220. 3-((6-氨基己基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-96)

[1946] 方案220

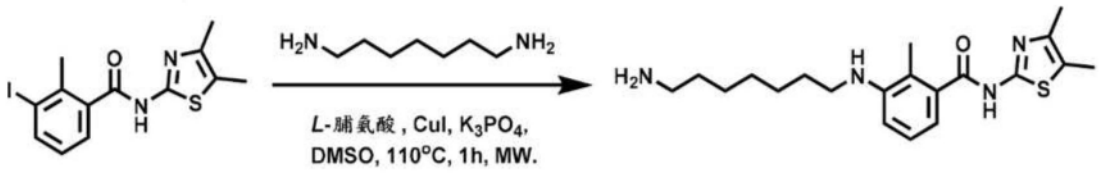
[1947] 

[1948] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色固体状的BL1-96(TFA盐,90mg,24%产率)。

^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.07(brs,1H),7.72(brs,3H),7.10(t,J＝7.8Hz,1H),6.68-6.65(m,2H),3.11(t,J＝7.2Hz,2H),2.80-2.75(m,2H),2.26(s,3H),2.17(s,3H),2.06(s,3H),1.61-1.54(m,4H),1.37-1.35(m,4H)。MS(ESI)m/z＝361.1[M+H]$^+$。

[1949] 实施例221. 3-((7-氨基庚基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-97)

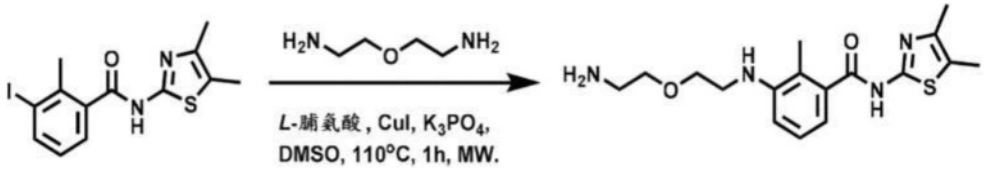
[1950] 方案221

[1951] 

[1952] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色固体状的BL1-97(TFA盐,150mg,38%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.07(brs,1H),7.69(brs,3H),7.10(t,J＝7.8Hz,1H),6.71-6.67(m,2H),3.11(t,J＝7.2Hz,2H),2.81-2.75(m,2H),2.26(s,3H),2.17(s,3H),2.06(s,3H),1.61-1.51(m,4H),1.41-1.27(m,6H)。MS(ESI)m/z＝375.2[M+H]$^+$。

[1953] 实施例222. 3-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-98)

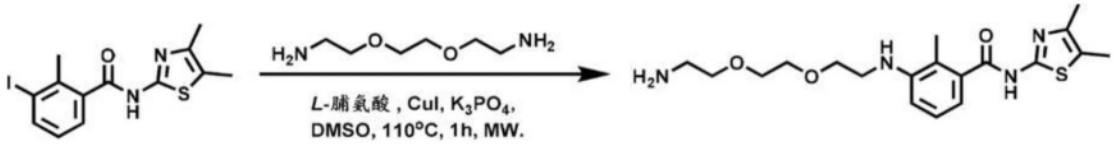
[1954] 方案222

[1955] 

[1956] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色固体状的BL1-98(TFA盐,110mg,27%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.09(brs,1H),7.79(brs,3H),7.11(t,J＝7.8Hz,1H),6.74-6.69(m,2H),3.62-3.60(m,4H),3.33(t,J＝5.8Hz,2H),3.03-2.99(m,2H),2.26(s,3H),2.17(s,3H),2.07(s,3H)。MS(ESI)m/z＝349.2[M+H]$^+$。

[1957] 实施例223. 3-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-99)

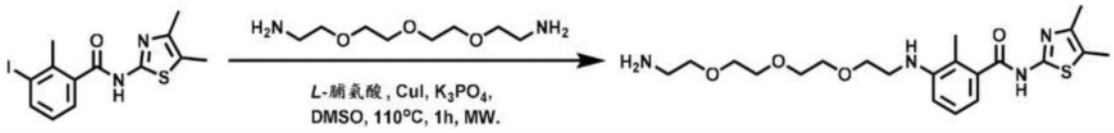
[1958] 方案223

[1959] 

[1960] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色固体状的BL1-99(TFA盐,110mg,27%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.08(brs,1H),7.79(brs,3H),7.11(t,J＝7.8Hz,1H),6.73-6.78(m,2H),3.64-3.58(m,8H),3.31-3.28(m,2H),2.98-2.95(m,2H),2.26(s,3H),2.17(s,3H),2.06(s,3H)。MS(ESI)m/z＝393.2[M+H]$^+$。

[1961] 实施例224. 3-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-100)

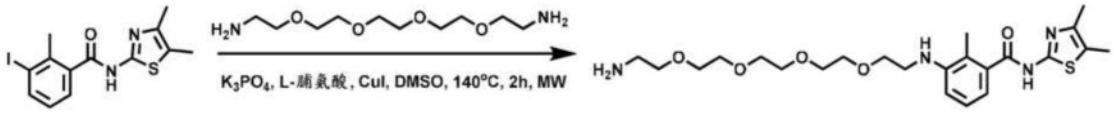
[1962] 方案224

[1963] 

[1964] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色固体状的BL1-100(TFA盐,110mg,23%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.06(brs,1H),7.75(brs,3H),7.11(t,J=8.0Hz,1H),6.72-6.67(m,2H),3.63-3.56(m,12H),3.29(t,J=6.0Hz,2H),2.99-2.95(m,2H),2.26(s,3H),2.17(s,3H),2.06(s,3H)。MS(ESI)m/z=437.1[M+H]$^+$。

[1965] 实施例225. 3-((14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-101)

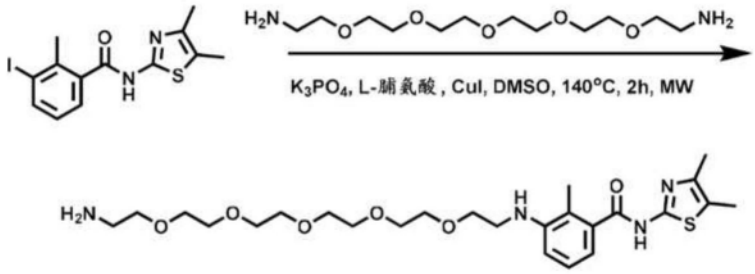
[1966] 方案225

[1967] 

[1968] 按照制备BL1-88的标准程序合成棕色油状的BL1-101(TFA盐,90.0mg,18%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.08(brs,1H),7.73(brs,3H),7.10(t,J=8.0Hz,1H),6.69(dd,J=14.4Hz,8.4Hz,2H),3.63-3.53(m,16H),3.29(t,J=6.0Hz,2H),2.99-2.94(m,2H),2.26(s,3H),2.17(s,3H),2.06(s,3H)。MS(ESI)m/z=481.2[M+H]$^+$。

[1969] 实施例226. 3-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-102)

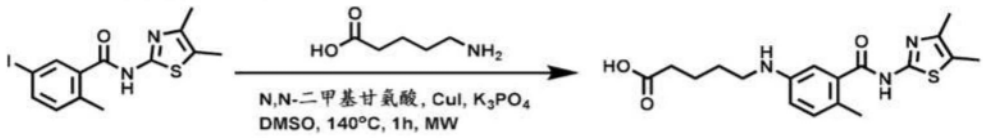
[1970] 方案226

[1971] 

[1972] 按照制备BL1-88的标准程序合成棕色油状的BL1-102(TFA盐,140mg,27%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.07(brs,1H),7.72(brs,3H),7.10(t,J=7.8Hz,1H),6.69(dd,J=15.2Hz,8.0Hz,2H),3.63-3.53(m,20H),3.29(t,J=6.0Hz,2H),2.99-2.95(m,2H),2.26(s,3H),2.17(s,3H),2.05(s,3H)。MS(ESI)m/z=525.3[M+H]$^+$。

[1973] 实施例227. 5-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)戊酸(BL1-103)

[1974] 方案227

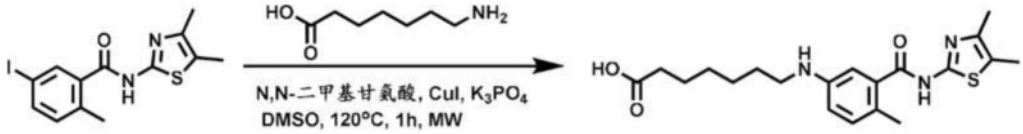
[1975] 

[1976] 在微波反应器中在惰性气氛下,将N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-碘-2-甲基苯甲酰胺(400mg,1.07mmol)、5-氨基戊酸(626mg,5.35mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(110mg,1.07mmol)、CuI(203mg,1.07mmol)和K_3PO_4(455mg,2.14mmol)在DMSO(6mL)中的溶液在140℃

搅拌1h。在冷却至室温后,将混合物通过反相HPLC(0.1% TFA)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(TFA盐,100mg,20%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.01(d,J=8.0Hz,1H),6.75-6.68(m,2H),3.06-3.04(m,2H),2.27-2.19(m,11H),1.58-1.57(m,4H)。MS(ESI)m/z=362.1[M+H]$^+$。

[1977] 实施例228. 7-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)庚酸(BL1-104)

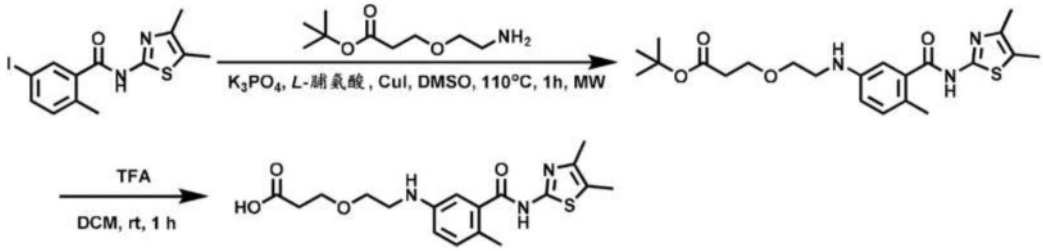
[1978] 方案228

[1979] 

[1980] 按照制备BL1-103的标准程序合成黄色固体状的BL1-104(TFA盐,148mg,28%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.03(brs,1H),7.10(d,J=7.6Hz,1H),6.91-6.84(m,2H),3.10-3.07(m,2H),2.26-2.18(m,11H),1.57-1.47(m,4H),1.39-1.27(m,4H)。MS(ESI)m/z=390.1[M+H]$^+$。

[1981] 实施例229. 3-(2-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)乙氧基)丙酸(BL1-105)

[1982] 方案229

[1983] 

[1984] 步骤1. 3-(2-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)乙氧基)丙酸叔丁酯的合成

[1985] 在微波反应器中在N_2下,将N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-碘-2-甲基苯甲酰胺(400mg,1.07mmol)、3-(2-氨基乙氧基)丙酸叔丁酯(405mg,2.14mmol)、L-脯氨酸(123mg,1.07mmol)、CuI(203mg,1.07mmol)和K_3PO_4(455mg,2.14mmol)在DMSO(6mL)中的溶液在110℃搅拌1h。在冷却至室温后,将混合物通过反相HPLC(0.1% TFA)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(400mg,86%产率)。

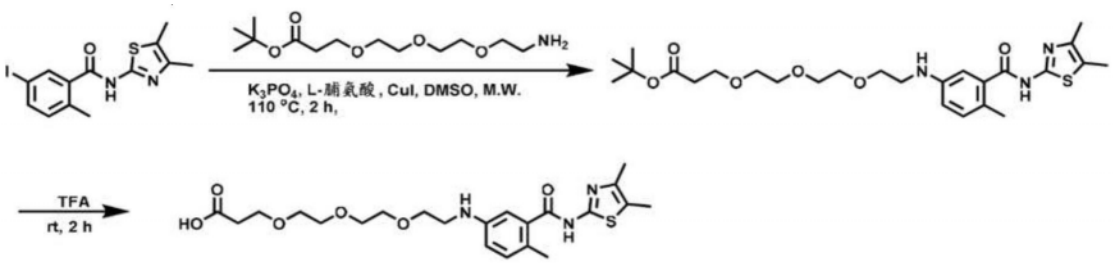
[1986] 步骤2. 3-(2-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)乙氧基)丙酸的合成

[1987] 将3-(2-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)乙氧基)丙酸叔丁酯(400mg,0.923mmol)在TFA(2mL)和DCM(2mL)中的溶液在室温搅拌1h。当完成时,将混合物浓缩。将残余物通过反相HPLC(0.1% TFA)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(TFA盐,300mg,66%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.09(d,J=8.0Hz,1H),6.92(s,1H),6.86-6.84(m,1H),3.64(d,J=6.4Hz,2H),3.56(d,J=6.4Hz,2H),3.37(d,J=5.6Hz,2H),2.49-2.47(m,2H),2.27(s,3H),2.25(s,3H),2.19(s,3H)。MS(ESI)m/z=378.1[M+H]$^+$。

[1988] 实施例230. 3-(2-(2-(2-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯

基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸(BL1-106)

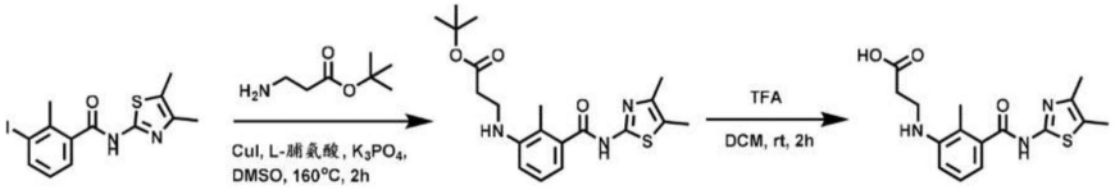
[1989] 方案230

[1990] 

[1991] 按照制备BL1-105的标准程序合成黄色固体状的BL1-106(TFA盐,110mg,经两步的产率为21%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.04(d,J=8.4Hz,1H),6.83(s,1H),6.78-6.76(m,1H),3.80-3.47(m,12H),3.25(t,J=5.8Hz,2H),2.43(t,J=6.4Hz,2H),2.27(s,3H),2.23(s,3H),2.18(s,3H)。MS(ESI)m/z=466.2[M+H]$^+$。

[1992] 实施例231. 3-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)丙酸(BL1-107)

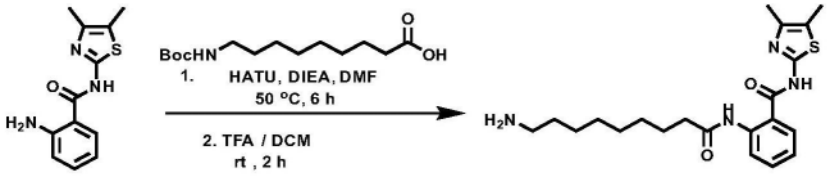
[1993] 方案231

[1994] 

[1995] 按照制备BL1-105的标准程序合成黄色固体状的BL1-107(110mg,经两步的产率为13%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.41(s,1H),7.28(s,1H),7.15-7.10(m,2H),6.73-6.68(m,2H),3.37-3.33(m,2H),2.58-2.55(m,2H),2.26(s,3H),2.16(s,3H),2.05(s,3H)。MS(ESI)m/z=334.0[M+H]$^+$。

[1996] 实施例232. 2-(9-乙酰氨基壬酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-108)

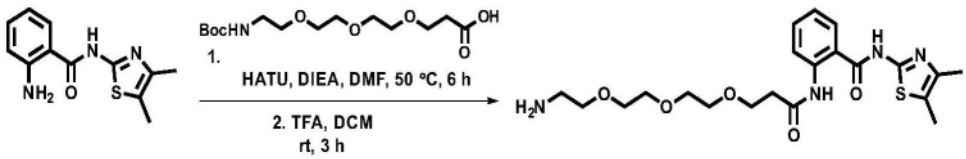
[1997] 方案232

[1998] 

[1999] 按照制备BL1-144的标准程序合成白色固体状的BL1-108(736mg,经两步的产率为84%)。MS(ESI)m/z=403.2[M+H]$^+$。

[2000] 实施例233. 2-(3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-109)

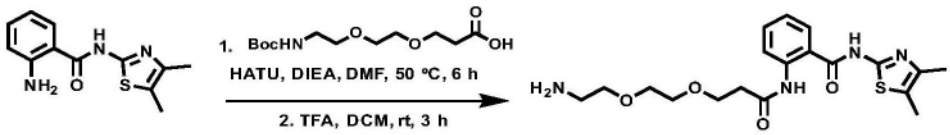
[2001] 方案233

[2002] 

[2003] 按照制备BL1-144的标准程序合成黄色固体状的BL1-109(500mg,经两步的产率为54%)。MS(ESI)m/z=450.9[M+H]$^+$。

[2004] 实施例234. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-110)

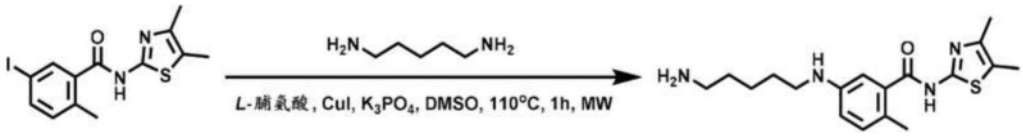
[2005] 方案234

[2006] 

[2007] 按照制备BL1-144的标准程序合成黄色固体状的BL1-110(390mg,经两步的产率为76%)。MS(ESI)m/z=406.9[M+H]$^+$。

[2008] 实施例235. 5-((5-氨基戊基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-111)

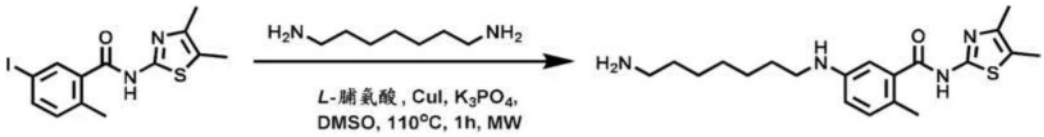
[2009] 方案235

[2010] 

[2011] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色固体状的BL1-111(TFA盐,400mg,81%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.03(brs,1H),7.66(brs,3H),7.02(d,J=8.0Hz,1H),6.73-6.68(m,2H),3.05-3.02(m,2H),2.81-2.76(m,2H),2.26(s,3H),2.22(s,3H),2.18(s,3H),1.63-1.52(m,4H),1.43-1.37(m,2H)。MS(ESI)m/z=347.2[M+H]$^+$。

[2012] 实施例236. 5-((7-氨基庚基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-112)

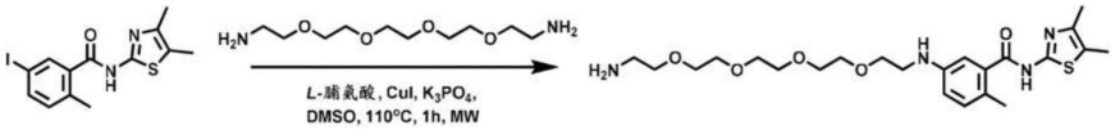
[2013] 方案236

[2014] 

[2015] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色固体状的BL1-112(TFA盐,350mg,67%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.05(brs,1H),7.65(brs,3H),7.02(d,J=8.0Hz,1H),6.75-6.71(m,2H),3.05-3.02(m,2H),2.81-2.73(m,2H),2.26(s,3H),2.22(s,3H),2.17(s,3H),1.56-1.52(m,4H),1.35-1.31(m,2H)。MS(ESI)m/z=375.2[M+H]$^+$。

[2016] 实施例237. 5-((14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-113)

[2017] 方案237

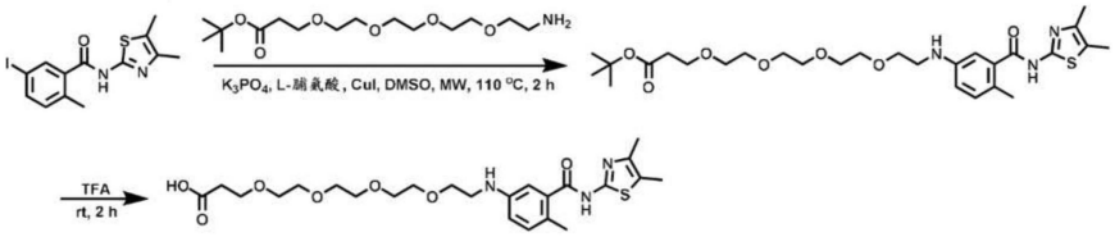
[2018] 

[2019] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色固体状的BL1-113(TFA盐,400mg,63%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.77(brs,3H),7.06(d,J=8.4Hz,1H),6.86(d,J=2.0Hz,

1H),6.70(dd,J＝8.0,2.0Hz,1H),3.59-3.52(m,16H),3.27(t,J＝5.6Hz,2H),2.99-2.95(m,2H),2.26(s,3H),2.24(s,3H),2.18(s,3H)。MS(ESI)m/z＝481.2[M+H]$^+$。

[2020] 实施例238. 1-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸(BL1-114)

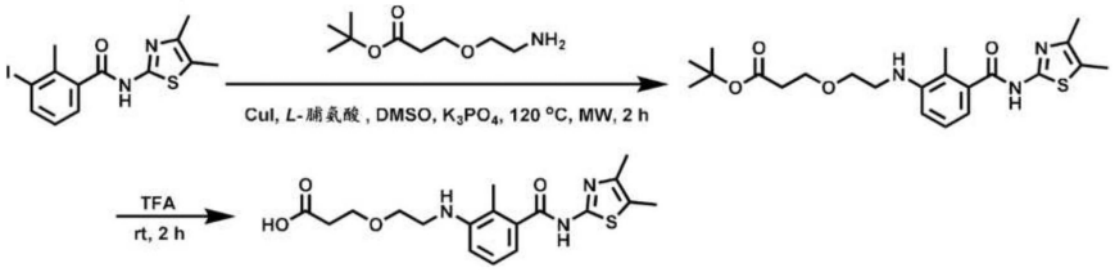
[2021] 方案238

[2022] 

[2023] 按照制备BL1-105的标准程序合成黄色固体状的BL1-114(TFA盐,240mg,经两步的产率为48%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.10(d,J＝8.4Hz,1H),6.94(s,1H),6.87(d,J＝8.0Hz,1H),3.60-3.47(m,16H),3.30(t,J＝5.6Hz,2H),2.43(t,J＝6.4Hz,2H),2.27(s,3H),2.26(s,3H),2.18(s,3H)。MS(ESI)m/z＝510.2[M+H]$^+$。

[2024] 实施例239. 3-(2-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)乙氧基)丙酸(BL1-115)

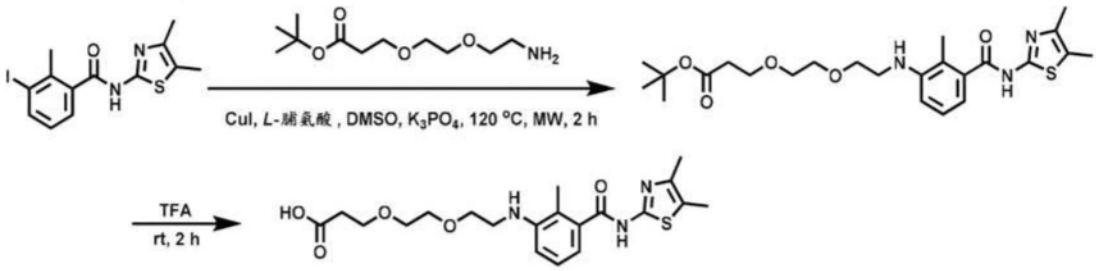
[2025] 方案239

[2026] 

[2027] 按照制备BL1-105的标准程序合成黄色固体状的BL1-115(TFA盐,40mg,经两步的产率为5%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.09(brs,1H),7.11(t,J＝7.6Hz,1H),6.72-6.67(m,2H),3.65(t,J＝6.2Hz,2H),3.60(t,J＝6.2Hz,2H),3.28(t,J＝6.2Hz,2H),2.48(t,J＝6.2Hz,2H),2.27(s,3H),2.17(s,3H),2.06(s,3H)。MS(ESI)m/z＝378.1[M+H]$^+$。

[2028] 实施例240. 3-(2-(2-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸(BL1-116)

[2029] 方案240

[2030] 

[2031] 按照制备BL1-105的标准程序合成黄色固体状的BL1-116(TFA盐,50mg,经两步的产率为6%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.10(brs,1H),7.11(t,J＝7.6Hz,1H),6.74-6.67(m,2H),3.64-3.60(m,4H),3.57-3.51(m,4H),3.29(t,J＝5.8Hz,2H),2.45(t,J＝6.2Hz,

2H),2.27(s,3H),2.17(s,3H),2.06(s,3H)。MS(ESI)m/z＝422.1[M+H]$^+$。

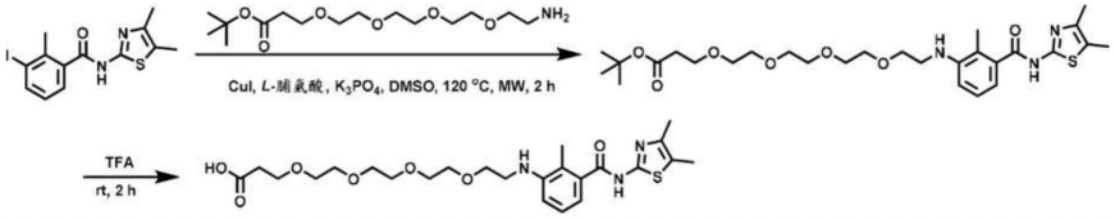
[2032] 实施例241. 3-(2-(2-(2-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸(BL1-117)

[2033] 方案241

[2034] 按照制备BL1-105的标准程序合成黄色固体状的BL1-117(TFA盐,30mg,经两步的产率为3%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.07(brs,1H),7.10(t,J＝7.8Hz,1H),6.73-6.67(m,2H),3.62-3.48(m,12H),3.29(t,J＝6.0Hz,2H),2.43(t,J＝6.4Hz,2H),2.26(s,3H),2.17(s,3H),2.05(s,3H)。MS(ESI)m/z＝466.1[M+H]$^+$。

[2035] 实施例242. 1-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸(BL1-118)

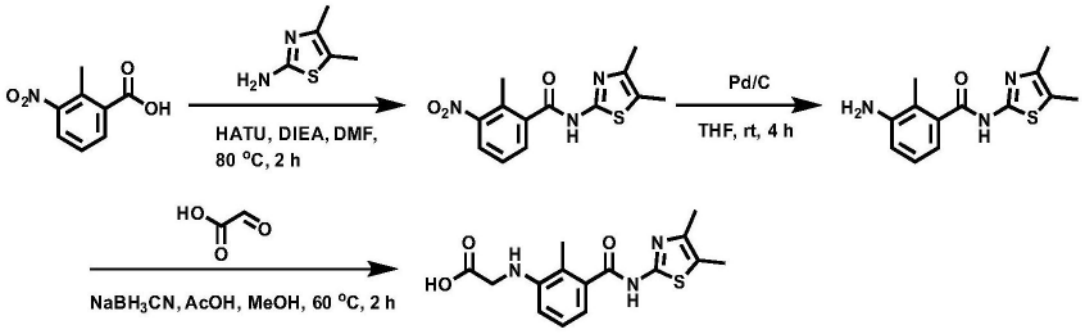
[2036] 方案242

[2037] 

[2038] 按照制备BL1-105的标准程序合成黄色固体状的BL1-118(TFA盐,30mg,经两步的产率为3%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.09(brs,1H),7.10(t,J＝8.0Hz,1H),6.73-6.67(m,2H),3.62-3.48(m,16H),3.29(t,J＝6.2Hz,2H),2.43(t,J＝6.4Hz,2H),2.26(s,3H),2.16(s,3H),2.05(s,3H)。MS(ESI)m/z＝510.2[M+H]$^+$。

[2039] 实施例243. (3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)甘氨酸(BL1-119)

[2040] 方案243

[2041] 

[2042] 步骤1.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基-3-硝基苯甲酰胺的合成

[2043] 将2-甲基-3-硝基苯甲酸(1.00g,5.52mmol)、4,5-二甲基噻唑-2-胺(1.41g,11.0mmol)、HATU(3.15g,8.28mmol)和DIEA(1.42g,11.0mmol)在DMF(10mL)中的溶液在80℃搅拌2h。在冷却至室温后,将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc＝5:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(800mg,50%产率)。MS(ESI)m/z＝292.0[M+H]$^+$。

[2044] 步骤2. 3-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺的合成

[2045] 在H_2气氛下,将N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基-3-硝基苯甲酰胺(800mg,

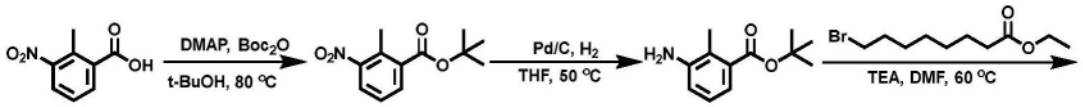
2.75mmol)和Pd/C(10％,100mg)在THF(8mL)中的溶液在室温搅拌4h。当完成时,将混合物过滤,并将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc＝3:1)纯化以提供白色固体状的标题化合物(500mg,70％产率)。MS(ESI)m/z＝262.0[M+H]$^+$。

[2046] 步骤3.(3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)甘氨酸的合成

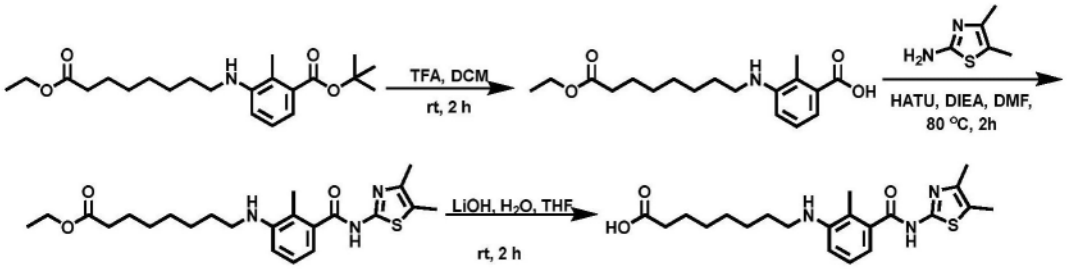
[2047] 将3-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(300mg,1.15mmol)、乙醛酸(50wt.％在水中,851mg,5.75mmol)、$NaBH_3CN$(362mg,5.75mmol)和AcOH(69mg,1.15mmol)在MeOH(3mL)中的溶液在60℃搅拌2h。在冷却至室温后,将混合物过滤,并将滤饼用MeOH洗涤以提供白色固体状的标题化合物(120mg,33％产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.11(brs,1H),7.09(t,J＝8.0Hz,1H),6.69(d,J＝7.2Hz,1H),6.51(d,J＝8.0Hz,1H),3.88(s,2H),2.27(s,3H),2.18(s,3H),2.10(s,3H)。MS(ESI)m/z＝320.0[M+H]$^+$。

[2048] 实施例244. 8-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)辛酸(BL1-120)

[2049] 方案244



[2050]



[2051] 步骤1. 2-甲基-3-硝基苯甲酸叔丁酯的合成

[2052] 将2-甲基-3-硝基苯甲酸(5.0g,27.6mmol)、Boc_2O(12.0g,55.2mmol)和DMAP(337mg,2.76mmol)在叔丁醇(30mL)中的溶液在80℃搅拌1h。当完成时,将混合物在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc＝50:1)纯化以提供黄色液体状的标题化合物(4.0g,61％产率)。

[2053] 步骤2. 3-氨基-2-甲基苯甲酸叔丁酯的合成

[2054] 在H_2下,将2-甲基-3-硝基苯甲酸叔丁酯(4.0g,16.9mmol)和Pd/C(10％,400mg)在THF(20mL)中的溶液在80℃加热过夜。当完成时,将混合物过滤,并将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc＝20:1)纯化以提供无色油状的标题化合物(3.0g,86％产率)。MS(ESI)m/z＝208.2[M+H]$^+$。

[2055] 步骤3. 3-((8-乙氧基-8-氧代辛基)氨基)-2-甲基苯甲酸叔丁酯的合成

[2056] 将3-氨基-2-甲基苯甲酸叔丁酯(1.00g,4.83mmol)、8-溴辛酸乙酯(2.42g,9.66mmol)、三乙胺(1.47g,14.5mmol)在DMF(10mL)中的溶液在60℃搅拌过夜。当完成时,将混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc＝3:1)纯化以提供黄色液体状的标题化合物(700mg,39％产率)。MS(ESI)m/z＝378.2[M+H]$^+$。

[2057] 步骤4. 3-((8-乙氧基-8-氧代辛基)氨基)-2-甲基苯甲酸的合成

[2058] 将3-((8-乙氧基-8-氧代辛基)氨基)-2-甲基苯甲酸叔丁酯(200mg,0.531mmol)在TFA(2mL)和DCM(2mL)中的溶液在室温搅拌2h。接着将混合物在真空中浓缩以提供棕色油状的标题化合物(150mg,粗品),将其直接用于下一步。MS(ESI)m/z=322.1[M+H]$^+$。

[2059] 步骤5. 8-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)辛酸乙酯的合成

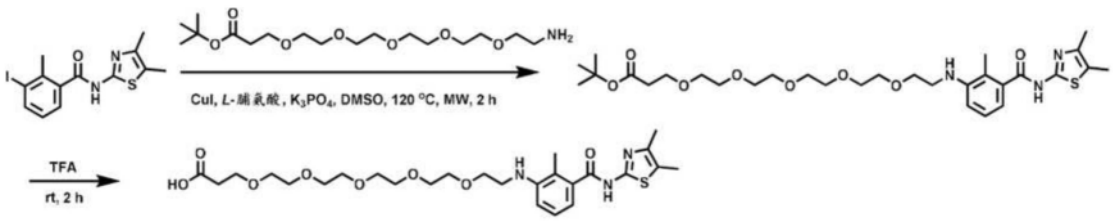
[2060] 在80℃向3-((8-乙氧基-8-氧代辛基)氨基)-2-甲基苯甲酸(150mg,粗品)、4,5-二甲基噻唑-2-胺(89.7mg,0.701mmol)和HATU(266mg,0.701mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入DIEA(181mg,1.40mmol)。将反应混合物在80℃搅拌2h。当完成时,将混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=1:1)纯化以提供白色固体状的标题化合物(90mg,39%产率)。MS(ESI)m/z=432.3[M+H]$^+$。

[2061] 步骤6. 8-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)辛酸的合成

[2062] 将8-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)辛酸乙酯(90mg,0.209mmol)和LiOH.H_2O(44mg,1.04mmol)在THF(5mL)和H_2O(1mL)中的溶液在室温搅拌2h。当完成时,将混合物用水(20mL)稀释并用HCl水溶液(1M)将其酸化至pH=4。将混合物用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩以提供白色固体状的标题化合物(35.4mg,41%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.02(brs,1H),11.9(brs,1H),7.09(t,J=7.8Hz,1H),6.64(t,J=7.2Hz,2H),4.99(t,J=5.6Hz,1H)),3.11-3.08(m,2H),2.27(s,3H),2.21(t,J=7.2Hz,2H),2.17(s,3H),2.05(s,3H),1.60-1.49(m,4H),1.31-1.26(m,6H)。MS(ESI)m/z=404.4[M+H]$^+$。

[2063] 实施例245. 1-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八-18-酸(BL1-121)

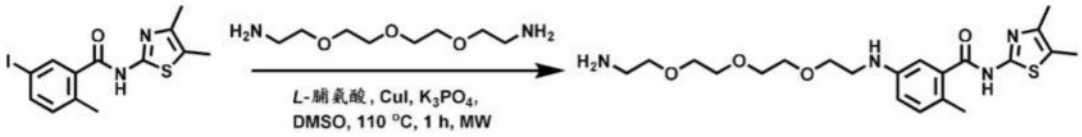
[2064] 方案245

[2065] 

[2066] 按照制备BL1-105的标准程序合成黄色固体状的BL1-121(TFA盐,36mg,经两步的产率为3%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.09(brs,1H),7.10(t,J=8.0Hz,1H),6.73-6.67(m,2H),3.63-3.48(m,20H),3.29(t,J=6.2Hz,2H),2.44(t,J=6.4Hz,2H),2.27(s,3H),2.17(s,3H),2.06(s,3H)。MS(ESI)m/z=554.2[M+H]$^+$。

[2067] 实施例246. 5-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-122)

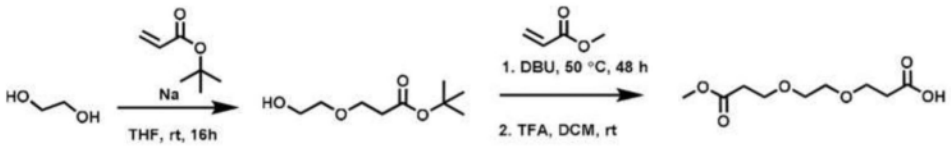
[2068] 方案246

[2069] 

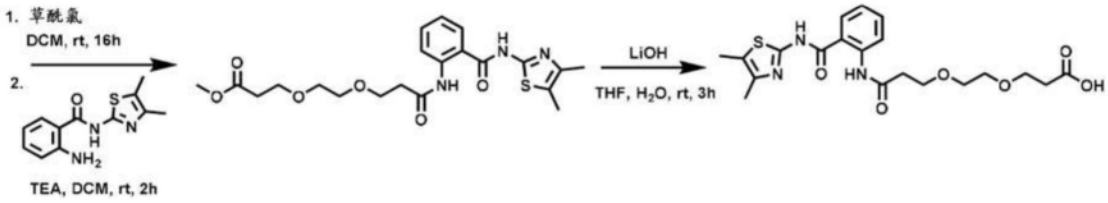
[2070] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色固体状的BL1-122(TFA盐,340mg,58%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.11(brs,1H),7.79(brs,3H),7.02(d,J=8.4Hz,1H),6.77(d,J=2.4Hz,1H),6.70(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),3.59-3.56(m,12H),3.24(t,J=5.6Hz,2H),2.98-2.94(m,2H),2.26(s,3H),2.22(s,3H),2.18(s,3H)。MS(ESI)m/z=437.2[M+H]$^+$。

[2071] 实施例247. 3-(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酸(BL1-123)

[2072] 方案247



[2073]



[2074] 步骤1. 3-(2-羟基乙氧基)丙酸叔丁酯的合成

[2075] 向乙二醇(50g,0.8mol)在THF(300mL)的溶液中加入钠(300mg,13mmol)。将混合物在室温搅拌2h。将丙烯酸叔丁酯(34.5g,0.27mol)加入。将混合物在室温搅拌16h。当完成时,将混合物浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc/石油醚=0:1至1:1)纯化以提供无色油状的标题化合物(15g,29%产率)。

[2076] 步骤2. 3-(2-(3-甲氧基-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酸叔丁酯的合成

[2077] 将3-(2-羟基乙氧基)丙酸叔丁酯(8.0g,42mmol)、丙烯酸甲酯(16mL,177mmol)和DBU(12.8g,84mmol)的混合物在50℃搅拌48h。将所得混合物浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc/石油醚=0:1至3:7)纯化以提供无色油状的标题化合物(5.0g,52%产率)。

[2078] 步骤3. 3-(2-(3-甲氧基-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酸的合成

[2079] 向3-(2-(3-甲氧基-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酸叔丁酯(3.0g,10.9mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入TFA(2mL)。将混合物在室温搅拌6h。TLC显示该反应完成。将混合物浓缩以得到无色油状的标题化合物(2.5g,92%产率)。

[2080] 步骤4. 3-(2-(3-氯-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酸甲酯的合成

[2081] 向3-(2-(3-甲氧基-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酸(2.0g,9.1mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入草酰氯(1.38g,10.9mmol)和DMF(2滴)。将混合物在室温搅拌16h。将混合物浓缩以提供黄色油状的标题化合物(2.0g,93%产率)。

[2082] 步骤5. 3-(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酸甲酯的合成

[2083] 向2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(400mg,1.6mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入DIEA(418mg,3.2mmol)和3-(2-(3-氯-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酸甲酯(770mg,3.2mmol)。将混合物在室温搅拌3h。当完成时,将混合物浓缩,并将残余物通过反相色谱法(在H_2O和ACN中的0.1% TFA)纯化以得到黄色油状的标题化合物(300mg,41%产

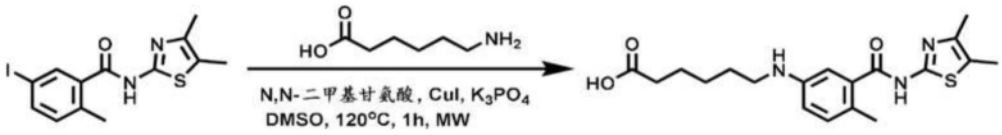
率)。MS(ESI)m/z＝450.1[M+H]$^+$。

[2084] 步骤6. 3-(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酸的合成

[2085] 向3-(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酸甲酯(300mg,0.57mmol)在THF(8mL)和H_2O(2mL)中的溶液中加入LiOH(140mg,3.34mmol)。将混合物在室温搅拌3h。LCMS显示该反应完成。将其pH调节至1-2并且用EtOAc萃取。将有机层浓缩以提供白色固体状的标题化合物(250mg,86％产率)。MS(ESI)m/z＝436.1[M+H]$^+$。

[2086] 实施例248. 6-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)己酸(BL1-124)

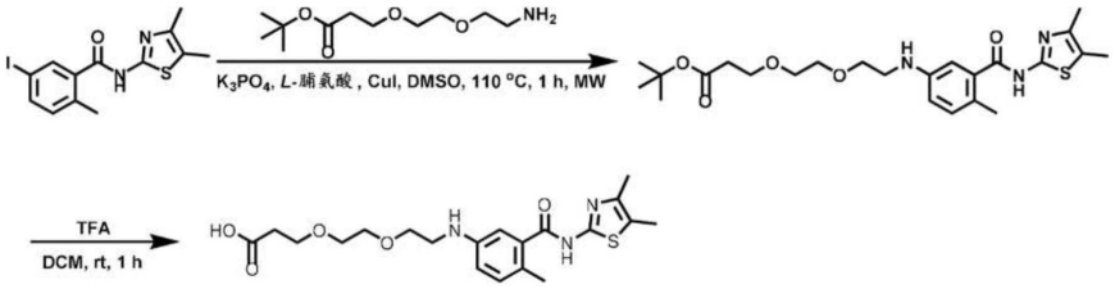
[2087] 方案248

[2088] 

[2089] 按照制备BL1-103的标准程序合成黄色固体状的BL1-124(TFA盐,142mg,30％产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.17(brs,1H),7.08(d,J＝7.6Hz,1H),6.85-6.80(m,2H),3.07(d,J＝6.4Hz,2H),2.27-2.08(m,11H),1.58-1.51(m,4H),1.41-1.35(m,2H)。MS(ESI)m/z＝376.2[M+H]$^+$。

[2090] 实施例249. 3-(2-(2-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸(BL1-125)

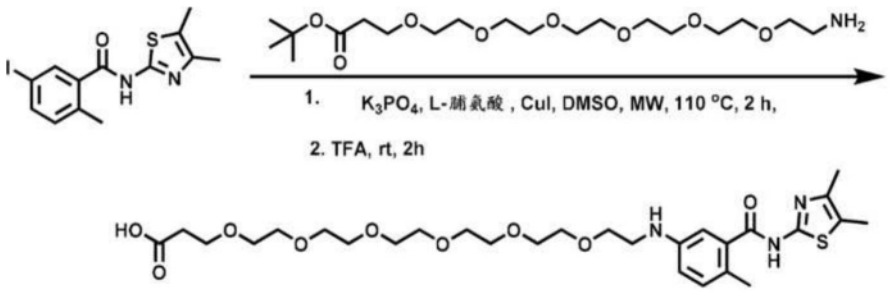
[2091] 方案249

[2092] 

[2093] 按照制备BL1-105的标准程序合成黄色固体状的BL1-125(TFA盐,155mg,经两步的产率为30％)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.31(brs,1H),7.06(d,J＝8.4Hz,1H),6.85(s,1H),6.80-6.78(m,1H),3.63-3.51(m,8H),3.26(d,J＝6.4Hz,2H),2.45(d,J＝6.0Hz,2H),2.27(s,3H),2.25(s,3H),2.19(s,3H)。MS(ESI)m/z＝422.1[M+H]$^+$。

[2094] 实施例250. 1-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷-21-酸(BL1-126)

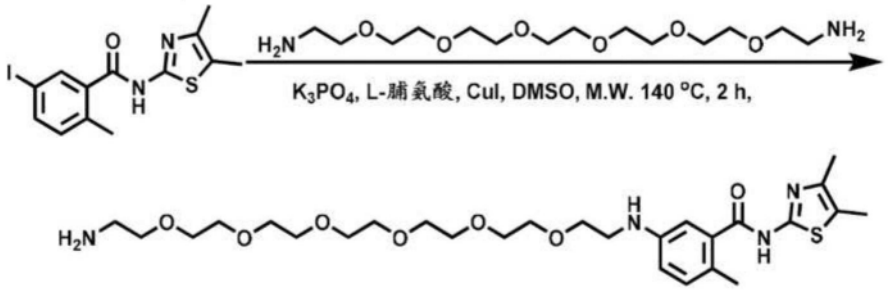
[2095] 方案250

[2096] 

[2097] 按照制备BL1-105的标准程序合成黄色固体状的BL1-126(TFA盐,45.0mg,经两步的产率为8%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.06(brs,1H),7.02(d,J=8.4Hz,1H),6.78(s,1H),6.74-6.72(m,1H),3.69-3.51(m,24H),3.25(t,J=5.8Hz,2H),2.44(t,J=6.4Hz,2H),2.27(s,3H),2.23(s,3H),2.18(s,3H)。MS(ESI)m/z=598.2$[M+H]^+$。

[2098] 实施例251. 5-((20-氨基-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-127)

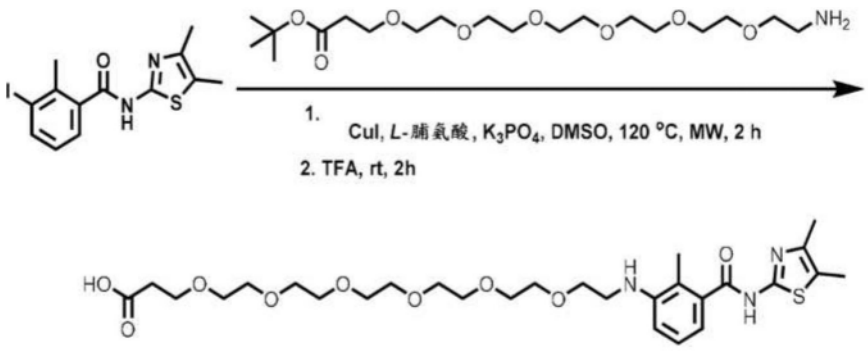
[2099] 方案251

[2100] 

[2101] 按照制备BL1-88的标准程序合成黄色油状的BL1-127(TFA盐,110mg,40%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.05(d,J=8.0Hz,1H),6.78(d,J=2.4Hz,1H),6.75-6.72(m,1H),3.59-3.51(m,24H),3.24(t,J=5.6Hz,2H),2.97(t,J=4.8Hz,2H),2.27(s,3H),2.23(s,3H),2.18(s,3H)。MS(ESI)m/z=569.3$[M+H]^+$。

[2102] 实施例252. 1-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷-21-酸(BL1-128)

[2103] 方案252

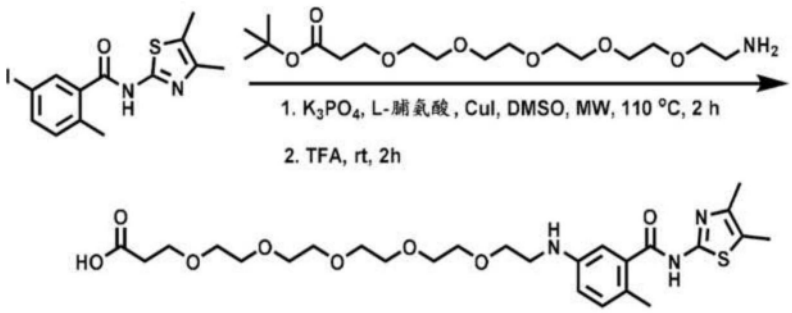
[2104] 

[2105] 按照制备BL1-105的标准程序合成黄色固体状的BL1-128(26.5mg,经两步的产率为3%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.08(brs,1H),7.10(t,J=7.8Hz,1H),6.73-6.67(m,2H),4.96(brs,1H),3.63-3.49(m,24H),3.27-3.25(m,2H),2.42(t,J=6.4Hz,2H),2.27(s,3H),2.17(s,3H),2.06(s,3H)。MS(ESI)m/z=598.2$[M+H]^+$。

[2106] 实施例253. 1-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)-

3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸(BL1-129)

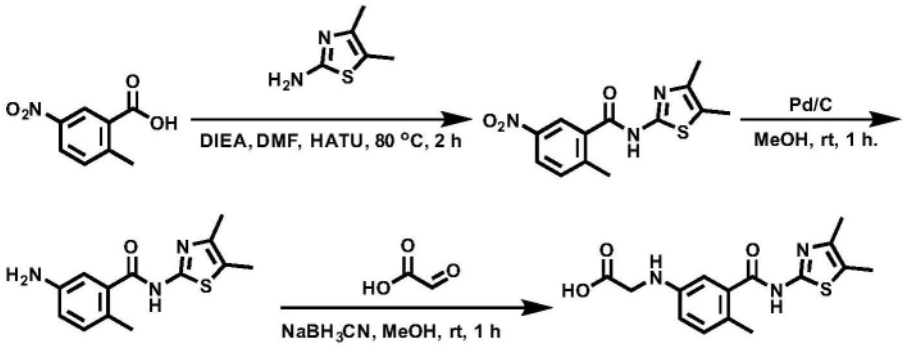
[2107] 方案253

[2108] 

[2109] 按照制备BL1-105的标准程序合成黄色固体状的BL1-129(TFA盐,48.8mg,经两步的产率为9%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.11(brs,1H),7.04(d,J=8.4Hz,1H),6.82(s,1H),6.78-6.74(m,1H),3.61-3.49(m,20H),3.26(t,J=5.6Hz,2H),2.44(t,J=6.4Hz,2H),2.27(s,3H),2.23(s,3H),2.18(s,3H)。MS(ESI)m/z=554.2[M+H]$^+$。

[2110] 实施例254. 3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)甘氨酸(BL1-130)

[2111] 方案254

[2112] 

[2113] 步骤1.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基-5-硝基苯甲酰胺的合成

[2114] 在80℃向4 2-甲基-5-硝基苯甲酸(1.00g,5.52mmol)、4,5-二甲基噻唑-2-胺(707mg,5.52mmol)和HATU(2.31g,6.07mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入DIEA(1.42g,11.1mmol)。将混合物在80℃搅拌2h。当完成时,加入水(50mL)。将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=1:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(500mg,31%产率)。MS(ESI)m/z=292.1[M+H]$^+$。

[2115] 步骤2. 5-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺的合成

[2116] 在H_2下,将N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基-5-硝基苯甲酰胺(500mg.1.72mmol)和Pd/C(10%,100mg)在MeOH(10mL)中的溶液在室温搅拌过夜。当完成时,将混合物过滤,并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=1:1)纯化以提供白色固体状的标题化合物(400mg,89%产率),将其直接用于下一步。MS(ESI)m/z=262.1[M+H]$^+$。

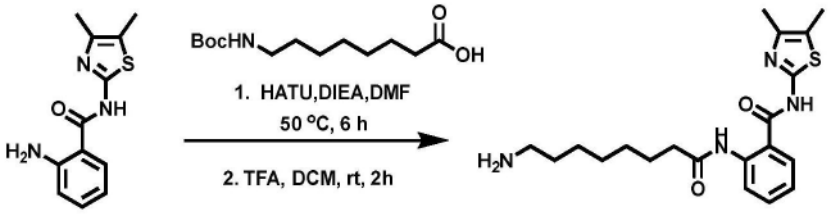
[2117] 步骤3. 3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)甘氨酸的合成

[2118] 将5-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(400mg,1.53mmol)、乙醛酸(226mg,3.06mmol)和氰基硼氢化钠(193mg,3.06mmol)在MeOH(10mL)中的溶液在室温搅

拌1h。当完成时,将反应混合物过滤。将滤饼用MeOH(20mL)洗涤,并在减压下干燥以提供白色固体状的标题化合物(202mg,41%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.10(brs,1H),7.00(d,J=4.4Hz,1H),6.70(d,J=2.8Hz,1H),6.64(dd,J=8.0,2.4Hz,1H),3.84(s,2H),2.26(s,3H),2.22(s,3H),2.17(s,3H)。MS(ESI)m/z=320.1[M+H]$^+$。

[2119] 实施例255. 2-(8-氨基辛酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-131)

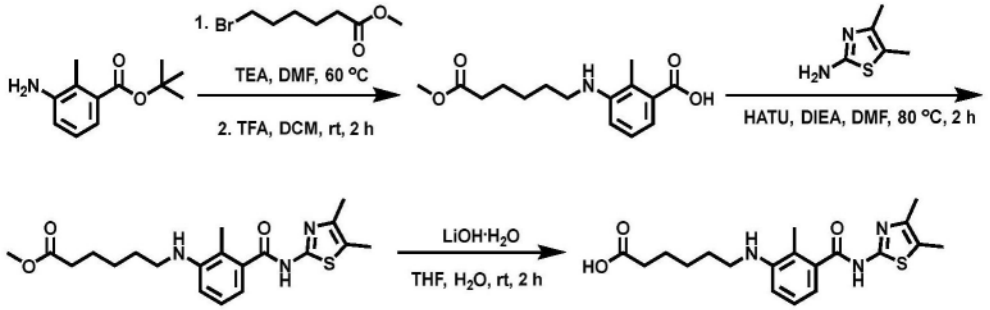
[2120] 方案255

[2121] 

[2122] 按照制备BL1-144的标准程序合成白色固体状的BL1-131(204mg,经两步的产率为83%)。MS(ESI)m/z=389.0[M+H]$^+$。

[2123] 实施例256. 6-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)己酸(BL1-132)

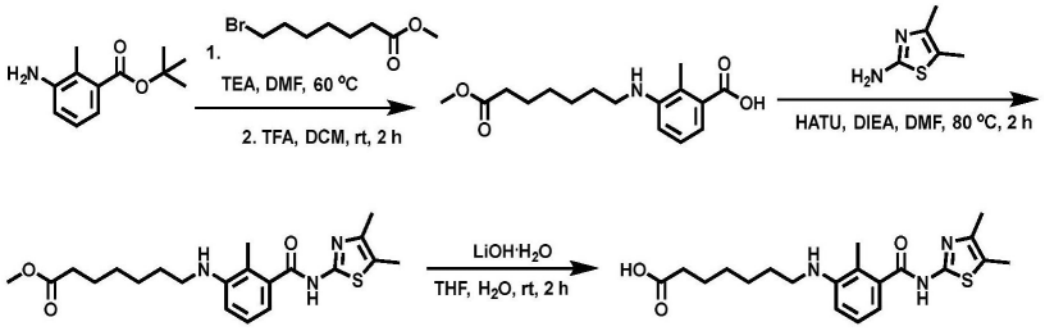
[2124] 方案256

[2125] 

[2126] 按照制备BL1-120的标准程序合成棕色固体状的BL1-132(100mg,经4步的产率为16%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.00(brs,2H),7.09(t,J=7.8Hz,1H),6.64(t,J=6.8Hz,2H),5.02-5.01(m,1H),3.11-3.08(m,2H),2.27(s,3H),2.23(t,J=7.2Hz,2H),2.17(s,3H),2.06(s,3H),1.63-1.52(m,4H),1.41-1.34(m,2H)。MS(ESI)m/z=376.1[M+H]$^+$。

[2127] 实施例257. 7-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)庚酸(BL1-133)

[2128] 方案257

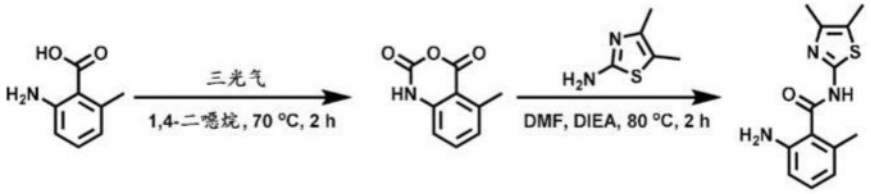
[2129] 

[2130] 按照制备BL1-120的标准程序合成棕色固体状的BL1-133(109mg,经4步的产率为

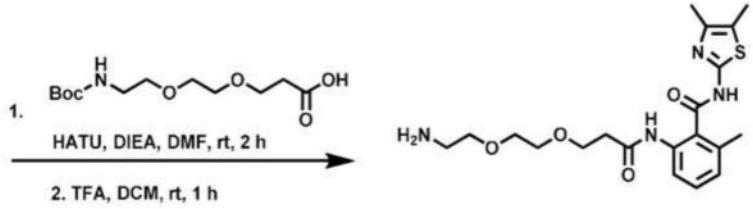
6%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.99(brs,2H),7.09(t,J=7.8Hz,1H),6.64(t,J=7.0Hz,2H),5.02-5.00(m,1H),3.12-3.07(m,2H),2.27(s,3H),2.22(t,J=7.2Hz,2H),2.17(s,3H),2.05(s,3H),1.61-1.49(m,4H),1.37-1.32(m,4H)。MS(ESI)m/z=390.1[M+H]$^+$。

[2131] 实施例258. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基苯甲酰胺(BL1-134)

[2132] 方案258



[2133]



[2134] 步骤1. 5-甲基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮的合成

[2135] 将2-氨基-6-甲基苯甲酸(5.00g,33.1mmol)和三光气(3.28g,11.3mmol)在1,4-二噁烷(50mL)中的溶液在70℃搅拌2h。冷却至室温后,将混合物过滤,并将滤饼在真空中干燥以提供白色固体状的标题化合物(3.40g,58%产率)。MS(ESI)m/z=178.1[M+H]$^+$。

[2136] 步骤2. 2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基苯甲酰胺的合成

[2137] 将5-甲基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(3.40g,19.1mmol)、4,5-二甲基噻唑-2-胺(3.67g,28.6mmol)和DIEA(6.16g,47.8mmol)在DMF(30mL)中的溶液在80℃搅拌2h。冷却至室温后,将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=2:1)纯化以提供棕色固体状的标题化合物(1.60g,32%产率)。MS(ESI)m/z=262.1[M+H]$^+$。

[2138] 步骤3.(2-(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-3-甲基苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[2139] 将2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基苯甲酰胺(400mg,1.52mmol)、2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酸(422mg,1.52mmol)、HATU(870mg,2.29mmol)和DIEA(592mg,4.57mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物接着用水(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=1:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(250mg,32%产率)。MS(ESI)m/z=521.1[M+H]$^+$。

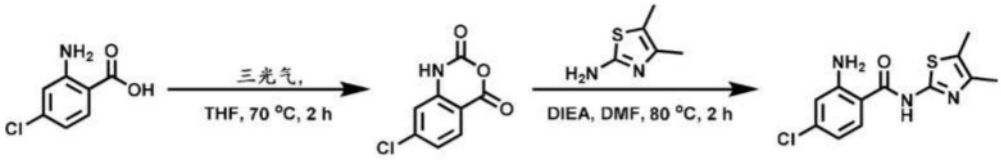
[2140] 步骤4. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基苯甲酰胺的合成

[2141] 将(2-(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-3-甲基苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.384mmol)在DCM(2mL)和TFA(2mL)中的溶液在室温搅拌1h。将反应混合物浓缩。将残余物通过反相HPLC(0.1% TFA)纯化以提供棕色固体状的标题化合物(TFA盐,102.2mg,50%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.11

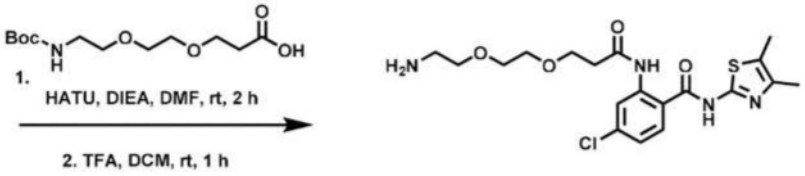
(brs,1H),9.39(s,1H),7.76(brs,3H),7.42(d,J＝7.6Hz,1H),7.33(t,J＝7.8Hz,1H),7.11(d,J＝7.2Hz,1H),3.54-3.49(m,10H),2.98-2.94(m,2H),2.28(s,3H),2.26(s,3H),2.18(s,3H)。MS(ESI)m/z＝421.1[M+H]$^+$。

[2142] 实施例259. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-氯-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-135)

[2143] 方案259



[2144]

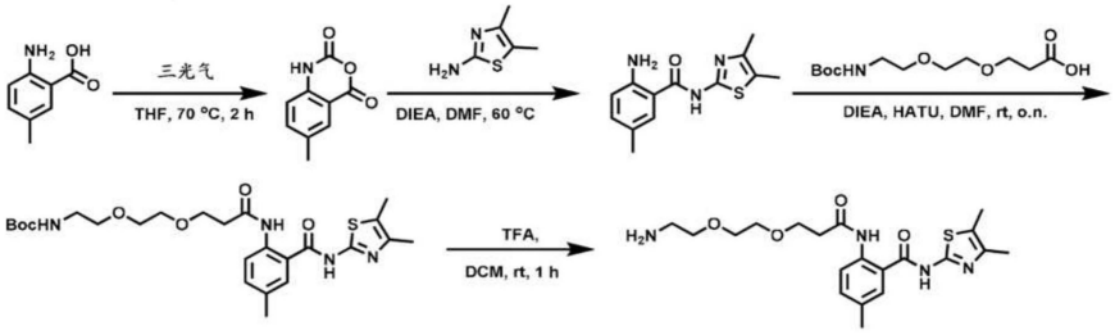


[2145] 按照制备BL1-134的标准程序合成白色固体状的BL1-135(TFA盐,95.2mg,经4步的产率为3%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.73(brs,1H),8.51(s,1H),8.11(d,J＝8.0Hz,1H),7.7(brs,3H),7.23(dd,J＝8.4,2.0Hz,1H),3.74(t,J＝6.0Hz,2H),3.59-3.53(m,6H),2.94-2.89(m,2H),2.70-2.67(m,2H),2.24(s,3H),2.20(s,3H)。MS(ESI)m/z＝441.13[M+H]$^+$。

[2146] 实施例260. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-甲基苯甲酰胺(BL1-136)

[2147] 方案260

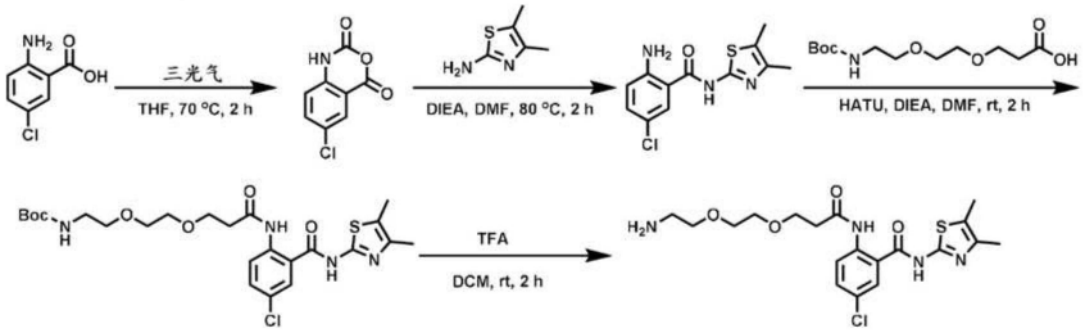
[2148]



[2149] 按照制备BL1-134的标准程序合成黄色固体状的BL1-136(TFA盐,372mg,经4步的产率为9%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.03(brs,1H),8.14(d,J＝8.0Hz,1H),7.82-7.78(m,4H),7.32(dd,J＝8.4,1.6Hz,1H),3.71(t,J＝6.0Hz,2H),3.59-3.54(m,6H),2.94-2.90(m,2H),2.60(t,J＝6.0Hz,2H),2.31(s,3H),2.25(s,3H),2.20(s,3H)。MS(ESI)m/z＝421.1[M+H]$^+$。

[2150] 实施例261. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-5-氯-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-137)

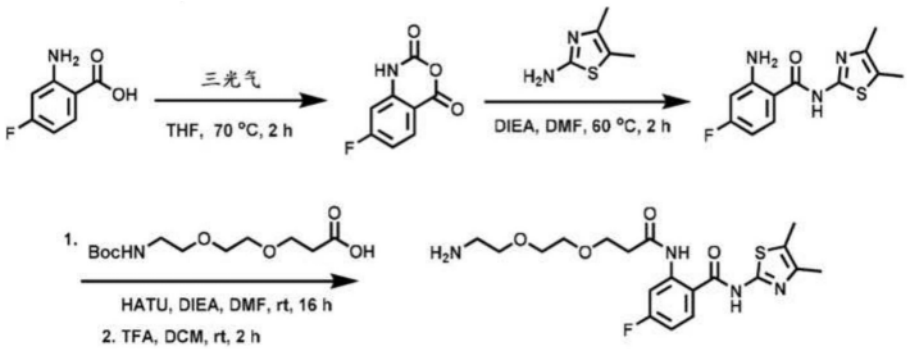
[2151] 方案261

[2152] 

[2153] 按照制备BL1-134的标准程序合成黄色固体状的BL1-137(TFA盐,60.1mg,经4步的产率为5%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.37(brs,1H),8.11(brs,1H),7.69(brs,3H),7.57-7.54(m,1H),3.74-3.69(m,2H),3.57-3.53(m,6H),2.95-2.90(m,2H),2.67-2.64(m,2H),2.45(s,3H),2.20(s,3H)。MS(ESI)m/z=441.1[M+H]$^+$。

[2154] 实施例262. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-氟苯甲酰胺(BL1-138)

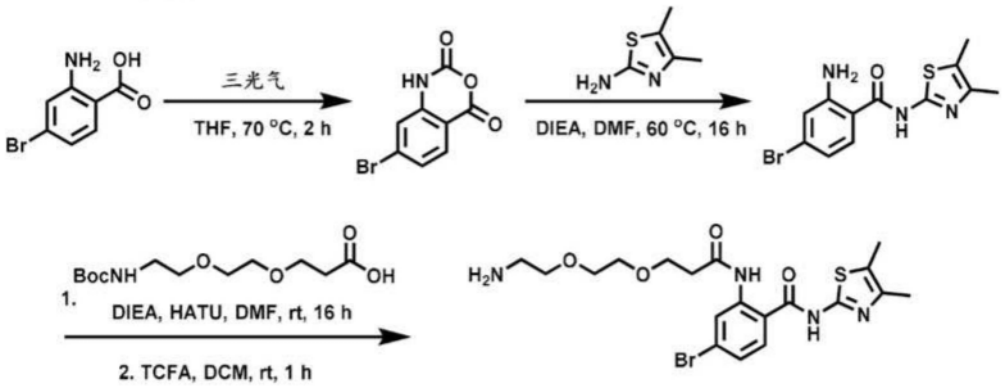
[2155] 方案262

[2156] 

[2157] 按照制备BL1-134的标准程序合成黄色固体状的BL1-138(TFA盐,100mg,经4步的产率为5%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.8(s,1H),8.27-8.18(m,2H),7.74(brs,3H),7.02-7.01(m,1H),3.76-3.73(m,2H),3.58-3.53(m,6H),2.94-2.90(m,2H),2.70-2.67(m,2H),2.24(br s,3H),2.20(br s,3H)。MS(ESI)m/z=425.1[M+H]$^+$。

[2158] 实施例263. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-溴-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-139)

[2159] 方案263

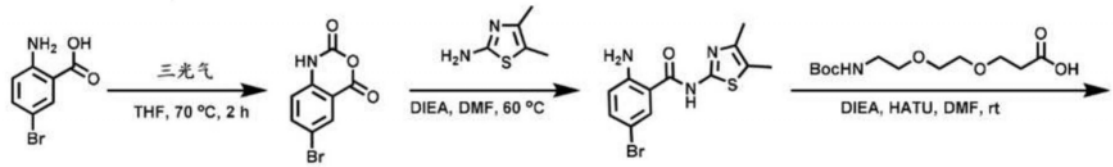
[2160] 

[2161] 按照制备BL1-134的标准程序合成黄色固体状的BL1-139(TFA盐,58.6mg,经4步的

产率为2%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.65(brs,1H),8.04(brs,1H),7.71(brs,3H),7.37(d,J=8.8Hz,1H),3.74(t,J=5.6Hz,2H),3.58-3.45(m,6H),2.94-2.92(m,2H),2.69-2.68(m,2H),2.24(s,3H),2.20(s,3H)。MS(ESI)m/z=485.1/487.1[M+H]$^+$。

[2162] 实施例264. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-5-溴-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-140)

[2163] 方案264



[2164]

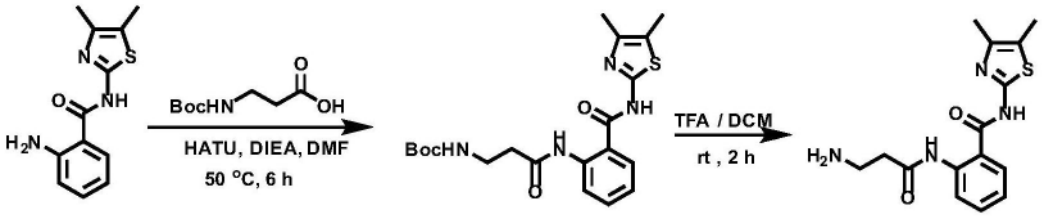


[2165] 按照制备BL1-134的标准程序合成黄色固体状的BL1-140(TFA盐,510mg,经4步的产率为24%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.61(brs,1H),8.35-8.25(m,2H),7.75(brs,3H),7.69-7.66(m,1H),3.73(t,J=5.8Hz,2H),3.57-3.53(m,6H),2.94-2.91(m,2H),2.67-2.64(m,2H),2.24(s,3H),2.20(s,3H)。MS(ESI)m/z=485.0/487.0[M+H]$^+$。

[2166] 实施例265. 2-(3-氨基丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-141)

[2167] 方案265

[2168]

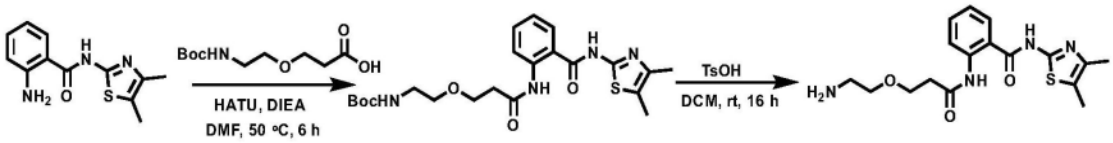


[2169] 按照制备BL1-144的标准程序合成白色固体状的BL1-141(933mg,经两步的产率为90%)。MS(ESI)m/z=319.1[M+H]$^+$。

[2170] 实施例266. 2-(3-(2-氨基乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-142)

[2171] 方案266

[2172]



[2173] 步骤1.(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[2174] 向2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(400mg,1.62mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入3-(2-((叔丁基羰基)氨基)乙氧基)丙酸(754mg,3.23mmol)、HATU(1.23g,3.23mmol)和DIEA(418mg,3.23mmol)。将混合物在50℃搅拌6h。当完成时,将混合物用EtOAc

(20ml×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干燥。将残余物通过反相色谱法(在H_2O和ACN中的0.1% TFA)纯化以得到黄色油状的标题化合物(550mg,74%产率)。MS(ESI)m/z=463.1[M+H]$^+$。

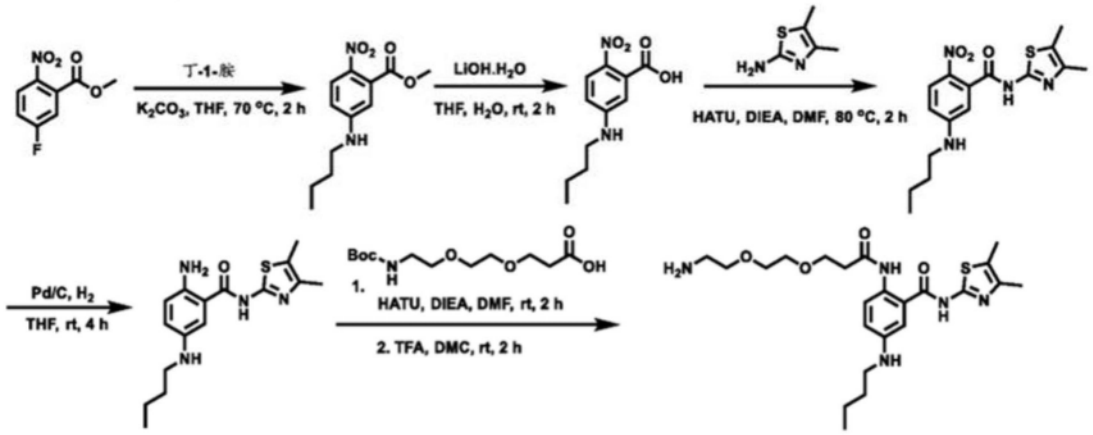
[2175] 步骤2. 2-(3-(2-氨基乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[2176] 向(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基))乙基)氨基甲酸叔丁酯(550mg,1.19mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入TsOH(1.02g,5.92mmol)。将混合物在室温搅拌16h。当完成时,将混合物浓缩并通过反相色谱法(在H_2O和ACN中的0.1% NH_4HCO_3)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(215mg,50%产率)。MS(ESI)m/z=363.1[M+H]$^+$。

[2177] 实施例267. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-5-(丁基氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-143)

[2178] 方案267

[2179]



[2180] 步骤1. 5-(丁基氨基)-2-硝基苯甲酸甲酯的合成

[2181] 将5-氟-2-硝基苯甲酸甲酯(2.00g,10.1mmol)、丁-1-胺(1.47g,20.1mmol)和K_2CO_3(2.77g,20.1mmol)在THF(10mL)中的溶液在70℃搅拌2h。冷却至室温后,将混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc萃取(50mL×2)。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=5:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(1.60g,63%产率)。MS(ESI)m/z=253.1[M+H]$^+$。

[2182] 步骤2. 5-(丁基氨基)-2-硝基苯甲酸的合成

[2183] 将5-(丁基氨基)-2-硝基苯甲酸甲酯(1.60g,6.35mmol)和$LiOH.H_2O$(1.87g,44.6mmol)在THF和H_2O(20mL,v/v=4:1)中的溶液在室温搅拌2h。加入水(100mL)。将混合物的pH用HCl(1M)调节至4。将获得的混合物用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩以提供黄色固体状的标题化合物(1.20g,79%产率)。MS(ESI)m/z=239.1[M+H]$^+$。

[2184] 步骤3. 5-(丁基氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-硝基苯甲酰胺的合成

[2185] 将5-(丁基氨基)-2-硝基苯甲酸(700mg,2.94mmol)、4,5-二甲基噻唑-2-胺(564mg,4.41mmol)、HATU(1.34g,3.53mmol)和DIEA(1.14g,8.82mmol)在DMF(10mL)中的溶液在80℃搅拌2h。冷却至室温后,将混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc萃取(50mL×2)。将

合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=3:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(600mg,59%产率)。MS(ESI)m/z=349.1[M+H]$^+$。

[2186] 步骤4. 2-氨基-5-(丁基氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[2187] 在H_2下,将5-(丁基氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-硝基苯甲酰胺(600mg,1.72mmol)和Pd/C(10%,100mg)在THF(15mL)中的溶液在室温搅拌4h。将混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=2:1)纯化以提供无色油状的标题化合物(500mg,91%产率)。MS(ESI)m/z=319.1[M+H]$^+$。

[2188] 步骤5.(2-(2-(3-((4-(丁基氨基)-2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

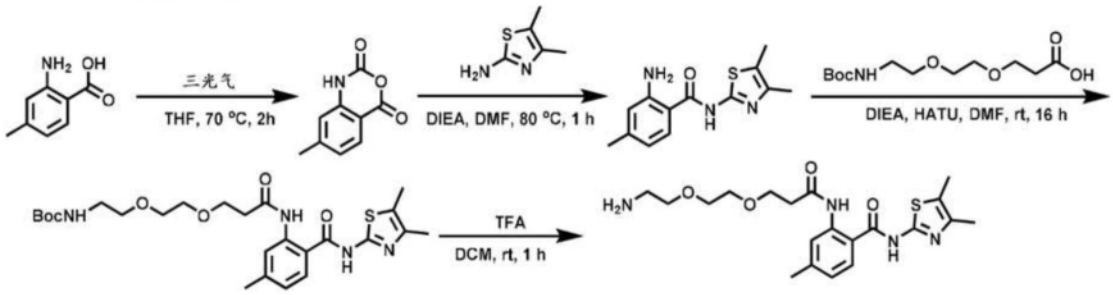
[2189] 将2-氨基-5-(丁基氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(300mg,0.943mmol)、2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酸(287mg,1.03mmol)、HATU(783mg,2.06mmol)和DIEA(266mg,2.06mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物通过反相HPLC(在水和ACN中的0.1%甲酸)纯化以提供棕色固体状的标题化合物(150mg,28%产率)。MS(ESI)m/z=578.2[M+H]$^+$。

[2190] 步骤6. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-5-(丁基氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[2191] 将(2-(2-(3-((4-(丁基氨基)-2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.260mmol)在TFA(2mL)和DCM(2mL)中的溶液在室温搅拌2h。当完成时,将混合物在真空中浓缩以提供黄色油状的标题化合物(TFA盐,136mg,88%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.76-7.71(m,5H),7.01(brs,1H),6.83-6.80(brs,1H),3.67(t,J=4.8Hz,2H),3.57-3.50(m,8H),3.06(t,J=7.2Hz,2H),2.95-2.91(m,2H),2.26(s,3H),2.19(s,3H),1.59-1.51(m,2H),1.44-1.36(m,2H),0.92(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z=478.2[M+H]$^+$。

[2192] 实施例268. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-甲基苯甲酰胺(BL1-144)

[2193] 方案268

[2194] 

[2195] 步骤1. 7-甲基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮的合成

[2196] 在惰性气氛下,将2-氨基-4-甲基苯甲酸(1.00g,6.62mmol)和三光气(647mg,2.19mmol)在THF(10mL)中的溶液在70℃加热2h。冷却至室温后,将混合物过滤。将固体在减压下干燥以提供白色固体状的标题化合物(1.00g,85%产率)。MS(ESI)m/z=178.1[M+H]$^+$。

[2197] 步骤2. 2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-甲基苯甲酰胺的合成

[2198] 将7-甲基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(1.00g,5.65mmol)、4,5-二甲基噻唑-2-胺(1.08g,8.47mmol)和DIEA(1.45g,11.3mmol)在DMF(10mL)中的溶液在80℃搅拌1h。冷却至室温后,将混合物用EtOAc(50mL)稀释,用盐水(50mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(石油醚/EtOAc=4:1),以提供黄色固体状的标题化合物(638mg,43%产率)。MS(ESI)m/z=262.0$[M+H]^+$。

[2199] 步骤3.(2-(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-5-甲基苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

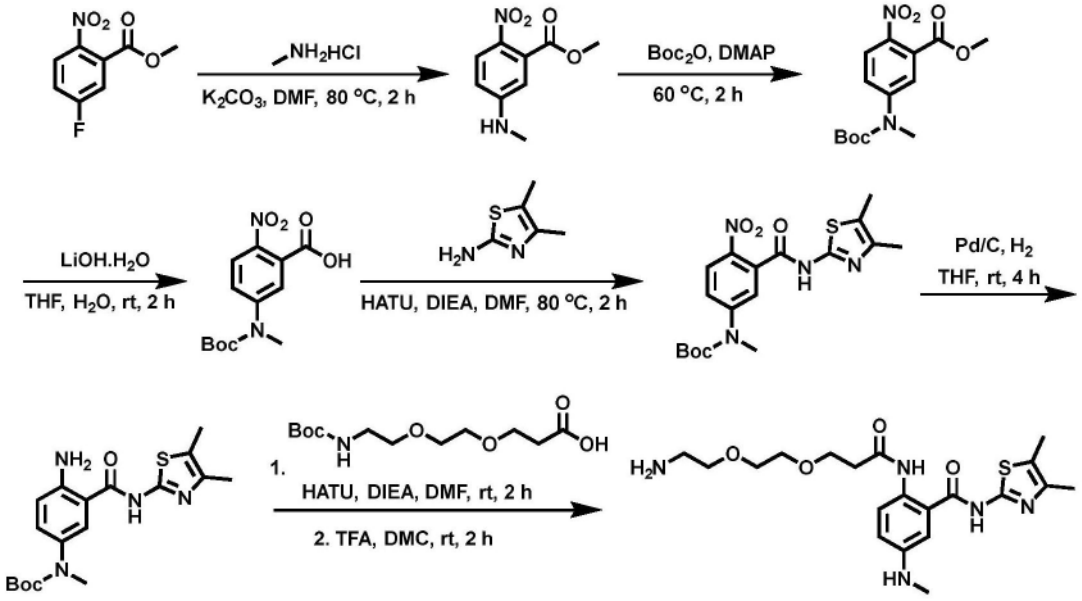
[2200] 将2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-甲基苯甲酰胺(588mg,2.25mmol)、2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酸(749mg,2.70mmol)、HATU(1.11g,2.90mmol)和DIEA(871mg,6.75mmol)在DMF(6mL)中的溶液在室温搅拌16h。当完成时,将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc萃取(50mL×3)。将合并的有机相用盐水(50mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=2:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(867mg,74%产率)。MS(ESI)m/z=521.2$[M+H]^+$。

[2201] 步骤4. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-甲基苯甲酰胺的合成

[2202] 将(2-(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-5-甲基苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸酯(867mg,1.67mmol)在TFA(2mL)和DCM(2mL)中的溶液在室温搅拌1h。当完成时,将混合物浓缩以提供黄色固体状的标题化合物(TFA盐,547mg,61%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.26(s,1H),8.18(s,1H),7.90(d,J=7.2Hz,1H),7.74(brs,3H),7.90(dd,J=8.8,0.8Hz,1H),3.72(d,J=6.0Hz,2H),3.59-3.54(m,6H),2.92-2.89(m,2H),2.63(d,J=6.0Hz,2H),2.34(s,3H),2.25(s,3H),2.19(s,3H)。MS(ESI)m/z=421.1$[M+H]^+$。

[2203] 实施例269. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(甲基氨基)苯甲酰胺(BL1-145)

[2204] 方案269

[2205] 

[2206] 步骤1. 5-(甲基氨基)-2-硝基苯甲酸甲酯的合成

[2207] 将5-氟-2-硝基苯甲酸甲酯(2.00g,10.1mmol)、甲胺盐酸盐(1.36g,20.1mmol)和K_2CO_3(2.77g,20.1mmol)在DMF(20mL)中的溶液在80℃搅拌2h。冷却至室温后,将混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc萃取(50mL×2)。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=3:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(2.00g,94%产率)。MS(ESI)m/z=211.1$[M+H]^+$。

[2208] 步骤2. 5-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-2-硝基苯甲酸甲酯的合成

[2209] 将5-(甲基氨基)-2-硝基苯甲酸甲酯(2.00g,9.52mmol)和DMAP(116mg,0.952mmol)在Boc_2O(20mL)中的溶液在60℃搅拌2h。冷却至室温后,将混合物在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=10:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(1.30g,44%产率)。MS(ESI)m/z=255.0$[M-56+H]^+$。

[2210] 步骤3. 5-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-2-硝基苯甲酸的合成

[2211] 将5-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-2-硝基苯甲酸甲酯(1.30g,4.19mmol)和$LiOH.H_2O$(881mg,21.0mmol)在THF(10mL)和H_2O(5mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物用水(100mL)稀释。用HCl水溶液(1M)将pH调节至4。将混合物用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩以提供黄色固体状的标题化合物(1.00g,81%产率)。MS(ESI)m/z=295.1$[M-H]^-$。

[2212] 步骤4.(3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-硝基苯基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[2213] 将5-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-2-硝基苯甲酸(1.00g,3.38mmol)、4,5-二甲基噻唑-2-胺(649mg,5.07mmol)、HATU(1.93g,5.07mmol)和DIEA(872mg,6.76mmol)在DMF(10mL)中的溶液在80℃搅拌2h。冷却至室温后,将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc萃取(30mL×2)。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=5:1)纯化以提供棕色固体状的标题化合物(600mg,44%产率)。MS(ESI)m/z=407.0$[M+H]^+$。

[2214] 步骤5.(4-氨基-3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[2215] 将(3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-硝基苯基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,1.48mmol)和Pd/C(10%,100mg)在THF(6mL)中的溶液在室温搅拌4h。当完成时,将混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=5:1)纯化以提供白色固体状的标题化合物(500mg,90%产率)。MS(ESI)m/z=377.1$[M+H]^+$。

[2216] 步骤6.(4-(2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酰氨基)-3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

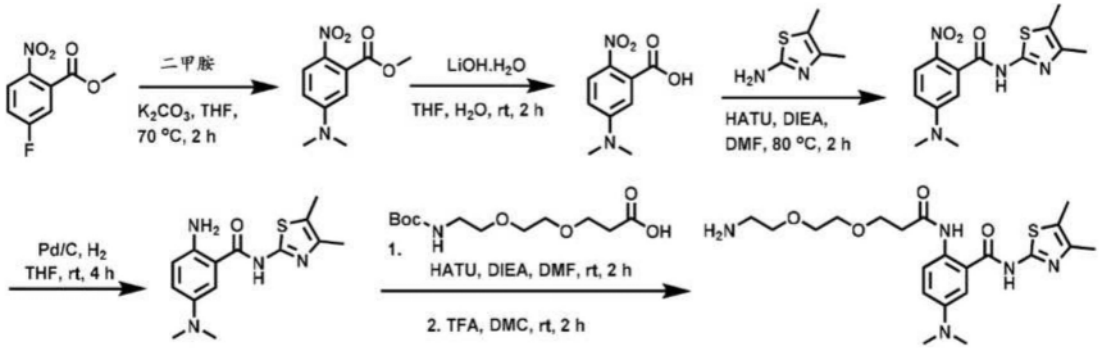
[2217] 将(4-氨基-3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.33mmol)、2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酸(368mg,1.33mmol)、HATU(1.01g,2.66mmol)和DIEA(343mg,2.66mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌2h。将残余物通过反相HPLC(在水和ACN中的0.1% FA)纯化以提供棕色固体状的标题化合物(200mg,24%产率)。MS(ESI)m/z=636.4$[M+H]^+$。

[2218] 步骤7. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(甲基氨基)苯甲酰胺的合成

[2219] 将(4-(2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酰氨基)-3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.315mmol)在TFA(2mL)和DCM(2mL)中的溶液在室温搅拌2h。当完成时,将混合物在真空中浓缩以提供黄色油状的标题化合物(TFA盐,150mg,87%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.73(brs,4H),7.055(brs,1H),6.80-6.76(m,1H),3.67(t,J=5.6Hz,2H),3.58-3.52(m,6H),2.95-2.91(m,2H),2.74(s,3H),2.53-2.50(m,2H),2.25(s,3H),2.19(s,3H)。MS(ESI)m/z=436.1[M+H]$^+$。

[2220] 实施例270. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-5-(二甲基氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-146)

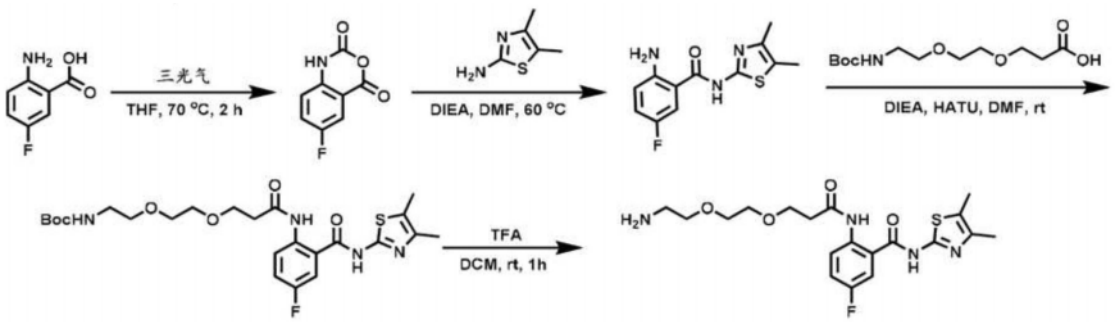
[2221] 方案270

[2222] 

[2223] 按照制备BL1-143的标准程序合成黄色油状的BL1-146(TFA盐,90mg,经6步的产率为4%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.36(brs,1H),7.90(brs,1H),7.74(brs,3H),7.21(brs,1H),6.96-6.94(m,1H),3.68(t,J=6.4Hz,2H),3.56-3.54(m,6H),2.92-2.91(m,8H),2.54(t,J=5.6Hz,2H),2.26(s,3H),2.20(s,3H)。MS(ESI)m/z=450.2[M+H]$^+$。

[2224] 实施例271. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-氟苯甲酰胺(BL1-147)

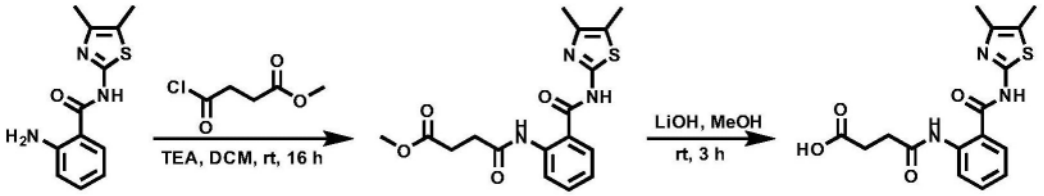
[2225] 方案271

[2226] 

[2227] 按照制备BL1-144的标准程序合成黄色固体状的BL1-147(372mg,经4步的产率为13%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.3(brs,1H),8.30(s,1H),7.79-7.69(m,4H),7.39-7.35(m,1H),3.87-3.85(m,2H),3.73-3.70(m,6H),2.94-2.91(m,2H),2.65-2.62(m,2H),2.25(s,3H),2.20(s,3H)。MS(ESI)m/z=425.1[M+H]$^+$。

[2228] 实施例272. 4-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-4-氧代丁酸(BL1-148)

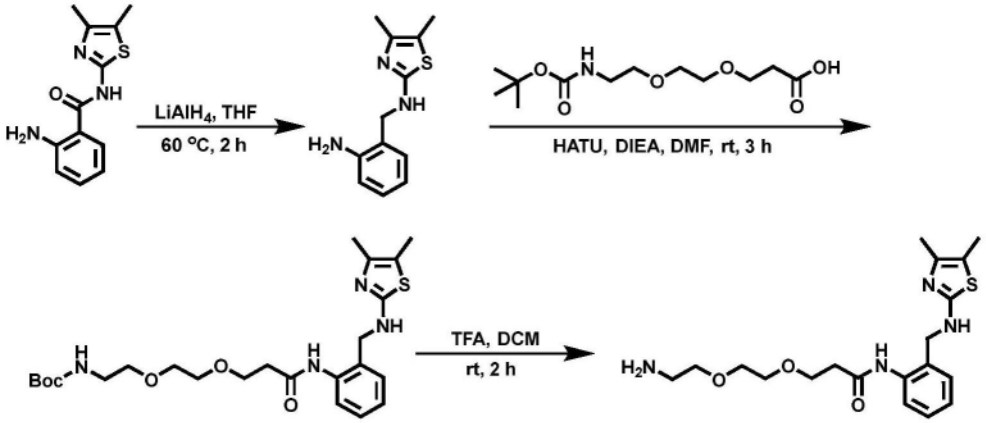
[2229] 方案272

[2230] 

[2231] 按照制备BL1-123的标准程序合成白色固体状的BL1-148(202mg,经两步的产率为36%)。MS(ESI)m/z=348.0[M+H]$^+$。

[2232] 实施例273. 3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)-N-(2-(((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基)甲基)苯基)丙酰胺(BL1-149)

[2233] 方案273

[2234] 

[2235] 步骤1.N-(2-氨基苄基)-4,5-二甲基噻唑-2-胺的合成

[2236] 在0℃向2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(600mg,2.43mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(184mg,4.86mmol)。将混合物在60℃加热2h。冷却至室温后,将混合物用NaOH水溶液(10%,15mL)淬灭并过滤。将滤液用EtOAc(30mL×3)萃取。将有机相合并,并用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩以提供黄色固体状的标题化合物(640mg,粗品),将其直接用于下一步。MS(ESI)m/z=234.2[M+H]$^+$。

[2237] 步骤2.(2-(2-(3-((2-(((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基)甲基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[2238] 将N-(2-氨基苄基)-4,5-二甲基噻唑-2-胺(320mg,粗品)、2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酸(673mg,2.43mmol)、HATU(1.05g,2.74mmol)和DIEA(626mg,4.80mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌3h。将残余物通过反相HPLC(在水和ACN中的0.1% TFA)纯化以提供棕色油状的标题化合物(160mg,经两步的产率为24%)。MS(ESI)m/z=493.3[M+H]$^+$。

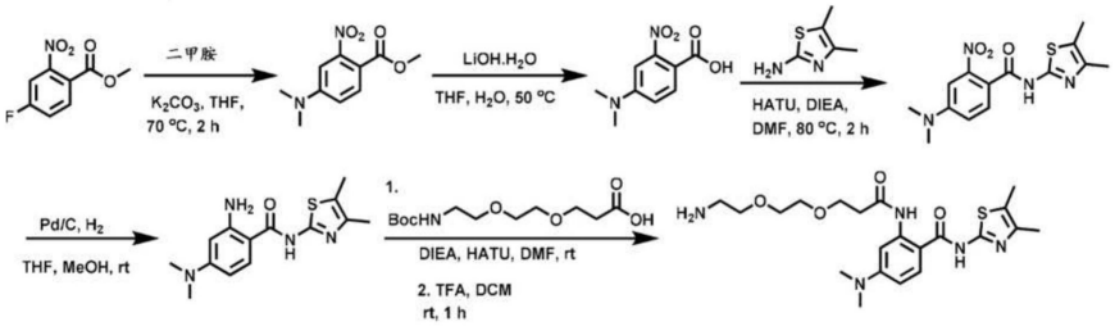
[2239] 步骤3. 3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)-N-(2-(((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基)甲基)苯基)丙酰胺的合成

[2240] 将(2-(2-(3-((2-(((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基)甲基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(160mg,0.407mmol)在TFA(3mL)和DCM(3mL)中的溶液在室温搅拌2h。当完成时,将混合物在真空中浓缩。将残余物通过反相HPLC(在水和ACN中的0.1% TFA)纯化以提供棕色油状的标题化合物(83.1mg,52%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.91(brs,1H),7.78(brs,3H),7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.35-7.20(m,3H),4.41(d,J=

1.6Hz,2H),3.74(t,J＝6.4Hz,2H),3.60-3.53(m,6H),2.98-2.94(m,2H),2.62(t,J＝6.0Hz,2H),2.13(s,3H),2.09(s,3H)。MS(ESI)m/z＝393.2[M+H]$^+$。

[2241] 实施例274. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-(二甲基氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-150)

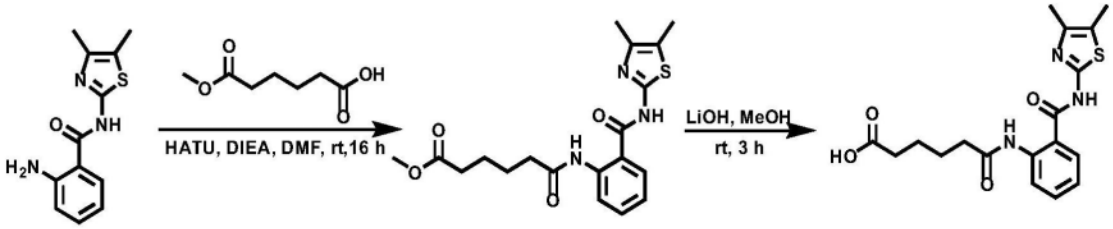
[2242] 方案274

[2243] 

[2244] 按照制备BL1-143的标准程序合成黄色固体状的BL1-150(TFA盐,372mg,经6步的产率为6%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.72(brs,1H),7.99-7.98(m,2H),7.69(brs,3H),6.44-6.42(m,1H),3.74(t,J＝6.0Hz,2H),3.59-3.54(m,6H),2.99(s,6H),2.92-2.91(m,2H),2.63-2.60(m,2H),2.24(s,3H),2.19(s,3H)。MS(ESI)m/z＝450.0[M+H]$^+$。

[2245] 实施例275. 6-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-6-氧代己酸(BL1-151)

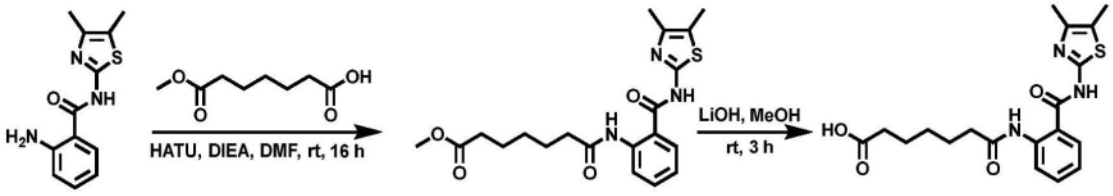
[2246] 方案275

[2247] 

[2248] 按照制备BL1-171的标准程序合成白色固体状的BL1-151(302mg,经两步的产率为50%)。MS(ESI)m/z＝375.9[M+H]$^+$。

[2249] 实施例276. 7-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-7-氧代庚酸(BL1-152)

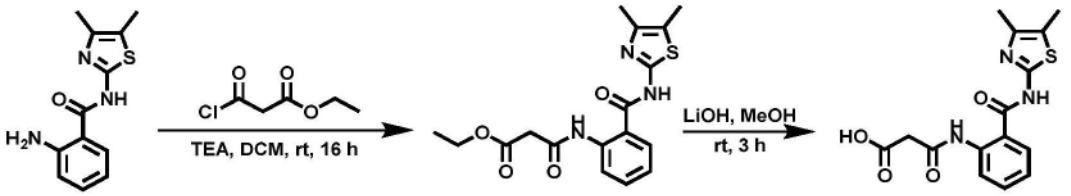
[2250] 方案276

[2251] 

[2252] 按照制备BL1-171的标准程序合成白色固体状的BL1-152(178mg,经两步的产率为28%)。MS(ESI)m/z＝389.9[M+H]$^+$。

[2253] 实施例277. 3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙酸(BL1-153)

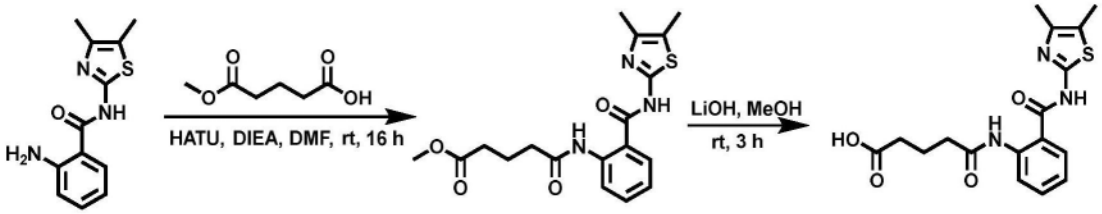
[2254] 方案277

[2255] 

[2256] 按照制备BL1-123的标准程序合成白色固体状的BL1-153(172mg,经两步的产率为32%)。MS(ESI)m/z=334.0[M+H]$^+$。

[2257] 实施例278. 5-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-氧代戊酸(BL1-154)

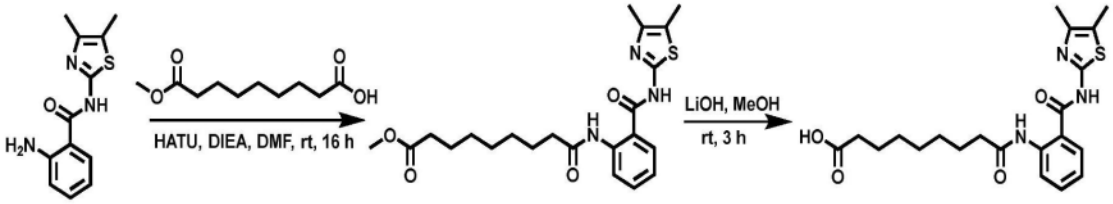
[2258] 方案278

[2259] 

[2260] 按照制备BL1-171的标准程序合成白色固体状的BL1-154(178mg,经两步的产率为40%)。MS(ESI)m/z=389.9[M+H]$^+$。

[2261] 实施例279. 9-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-9-氧代壬酸(BL1-155)

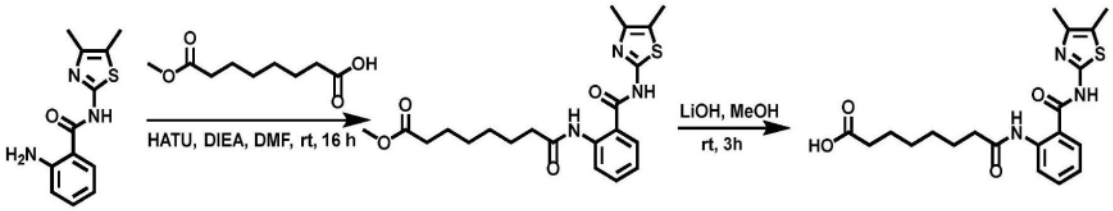
[2262] 方案279

[2263] 

[2264] 按照制备BL1-171的标准程序合成白色固体状的BL1-155(318mg,经两步的产率为47%)。MS(ESI)m/z=417.9[M+H]$^+$。

[2265] 实施例280. 8-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-8-氧代辛酸(BL1-156)

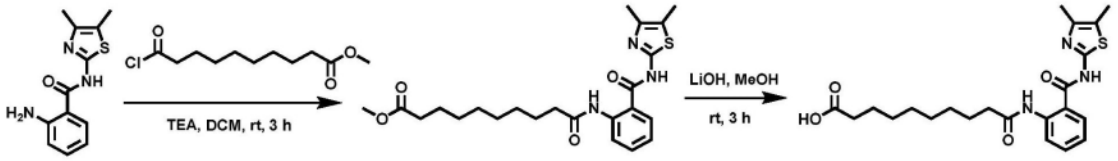
[2266] 方案280

[2267] 

[2268] 按照制备BL1-171的标准程序合成白色固体状的BL1-156(402mg,经两步的产率为62%)。MS(ESI)m/z=404.1[M+H]$^+$。

[2269] 实施例281. 10-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-10-氧代癸酸(BL1-157)

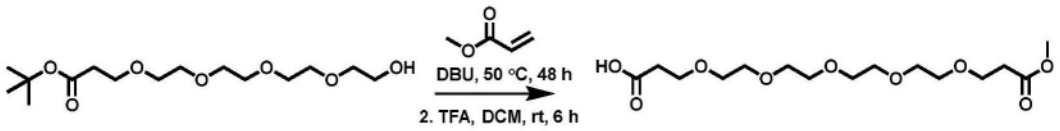
[2270] 方案281

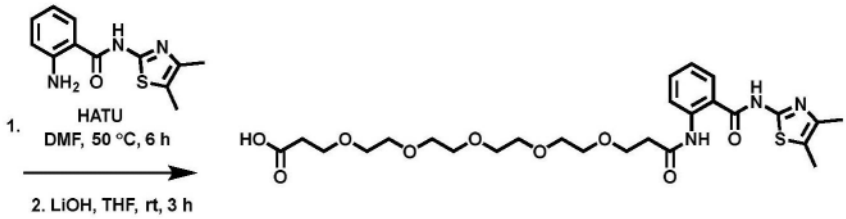
[2271] 

[2272] 按照制备BL1-123的标准程序合成白色固体状的BL1-157(203mg,经两步的产率为29%)。MS(ESI)m/z=431.9[M+H]$^+$。

[2273] 实施例282. 19-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-19-氧代-4,7,10,13,16-五氧杂十九烷酸(BL1-158)

[2274] 方案282

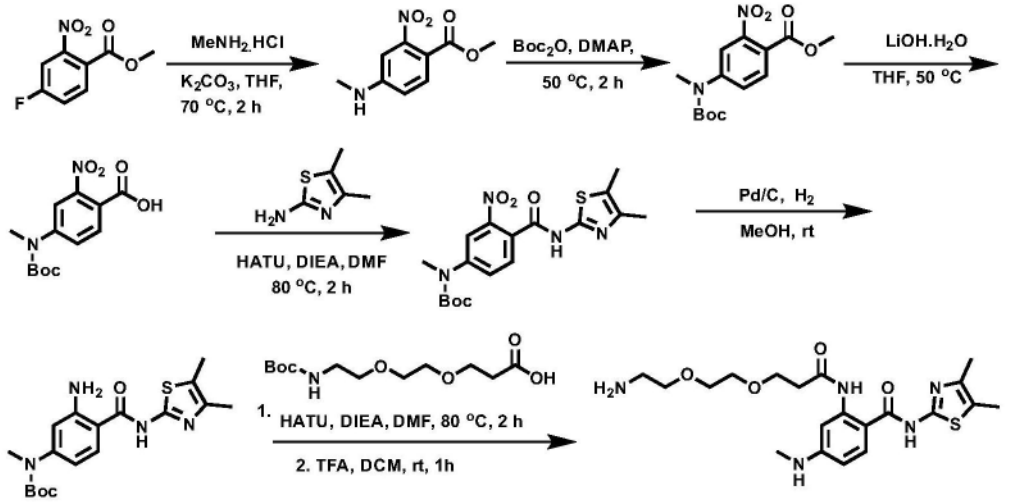


[2275] 

[2276] 按照制备BL1-171的标准程序合成白色固体状的BL1-158(270mg,经4步的产率为16%)。MS(ESI)m/z=568.2[M+H]$^+$。

[2277] 实施例283. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺(BL1-159)

[2278] 方案283

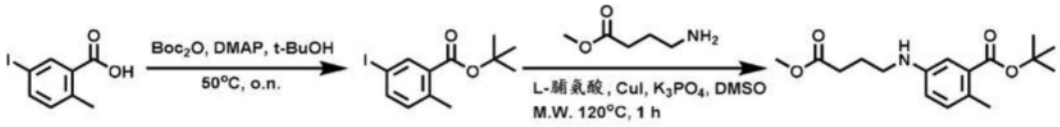
[2279] 

[2280] 按照制备BL1-145的标准程序合成白色固体状的BL1-159(TFA盐,99.1mg,经7步的产率为16%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.75(brs,1H),7.93-7.91(m,1H),7.82-7.81(m,1H),7.74-7.70(m,3H),6.29-6.26(m,1H),3.75(t,J=6.0Hz,2H),3.62-3.55(m,6H),2.95-2.91(m,2H),2.73(s,3H),2.61(t,J=6.0Hz,2H),2.25(s,3H),2.20(s,3H)。MS(ESI)m/z=436.2[M+H]$^+$。

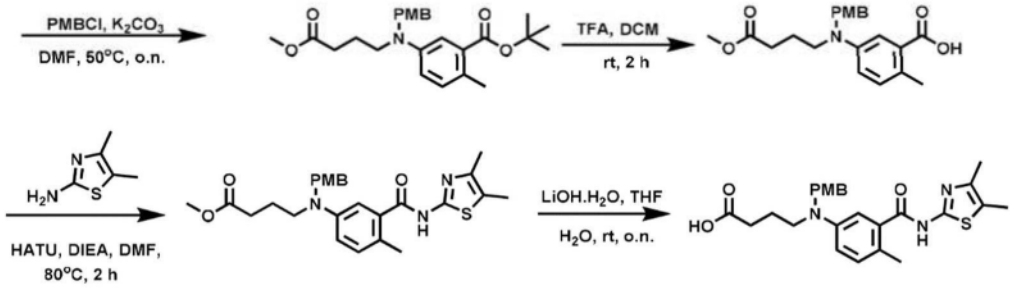
[2281] 实施例284. 4-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)(4-甲氧

基苄基)氨基)丁酸(BL1-160)

[2282] 方案284



[2283]



[2284] 步骤1. 5-碘-2-甲基苯甲酸叔丁酯的合成

[2285] 将5-碘-2-甲基苯甲酸(5.00g,19.1mmol)、Boc_2O(8.33g,38.2mmol)和DMAP(233mg,1.91mmol)在t-BuOH(60mL)中的溶液在50℃搅拌过夜。当完成后,将混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=10:1)纯化以提供无色油状的标题化合物(5.00g,82%产率)。

[2286] 步骤2. 5-((4-甲氧基-4-氧代丁基)氨基)-2-甲基苯甲酸叔丁酯的合成

[2287] 在惰性气氛下,在微波反应器中,将5-碘-2-甲基苯甲酸叔丁酯(1.50g,4.72mmol)、4-氨基丁酸甲酯(1.11g,9.44mmol)、CuI(902mg,4.72mmol)、L-脯氨酸(543mg,4.72mmol)和K_3PO_4(3.00g,14.2mmol)在DMSO(6mL)中的溶液在120℃加热1h。冷却至室温后,将混合物通过反相HPLC(在水和ACN中的0.1% TFA)纯化以提供白色固体状的标题化合物(650mg,45%产率)。MS(ESI)m/z=308.2$[M+H]^+$。

[2288] 步骤3. 5-((4-甲氧基-4-氧代丁基)(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基苯甲酸叔丁酯的合成

[2289] 将5-((4-甲氧基-4-氧代丁基)氨基)-2-甲基苯甲酸叔丁酯(550mg,1.79mmol)、1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(838mg,5.37mmol)和K_2CO_3(741mg,5.37mmol)在DMF(5mL)中的溶液在50℃搅拌过夜。冷却至室温后,将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=8:1)纯化以得到白色固体状的标题化合物(300mg,39%产率)。MS(ESI)m/z=428.2$[M+H]^+$。

[2290] 步骤4. 5-((4-甲氧基-4-氧代丁基)(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基苯甲酸的合成

[2291] 将5-((4-甲氧基-4-氧代丁基)(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基苯甲酸叔丁酯(300mg,0.703mmol)在TFA(2mL)和DCM(2mL)中的溶液在室温搅拌2h。当完成时,将混合物在真空中浓缩以提供棕色固体状的标题化合物(220mg,85%产率)。MS(ESI)m/z=372.1$[M+H]^+$。

[2292] 步骤5. 4-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)(4-甲氧基苄基)氨基)丁酸甲酯的合成

[2293] 在80℃向5-((4-甲氧基-4-氧代丁基)(4-甲氧基苄基)氨基)-2-甲基苯甲酸

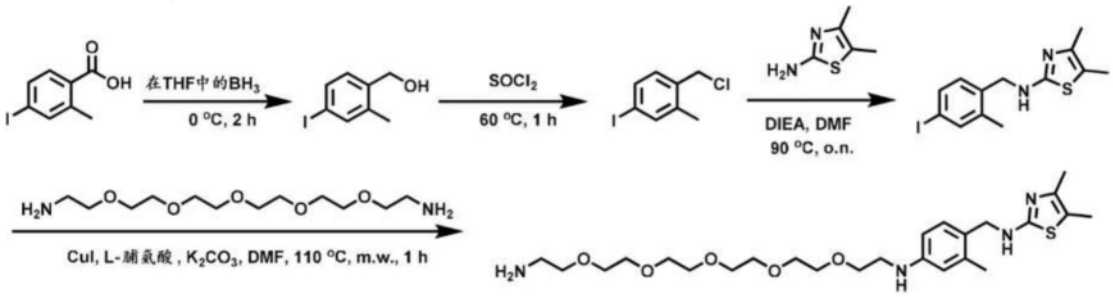
(100mg,0.270mmol)、4,5-二甲基噻唑-2-胺(69mg,0.540mmol)和HATU(205mg,0.540mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入DIEA(140mg,1.08mmol)。将混合物在80℃搅拌2h。加入水(50mL)。将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=2:1)纯化以提供黄色油状的标题化合物(100mg,77%产率)。MS(ESI)m/z=482.3$[M+H]^+$。

[2294] 步骤6. 4-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)(4-甲氧基苄基)氨基)丁酸的合成

[2295] 将4-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)(4-甲氧基苄基)氨基)丁酸甲酯(100mg,0.208mmol)、$LiOH.H_2O$(44mg,1.04mmol)在THF(5mL)和H_2O(5mL)中的溶液在室温搅拌过夜。当完成时,将混合物用水(50mL)稀释并且通过HCl水溶液(1M)酸化至pH=2。将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩以提供白色固体状的标题化合物(70.0mg,72%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.12(s,2H),7.12(d,J=8.4Hz,2H),7.02(d,J=8.4Hz,1H),6.88-6.85(m,3H),6.73(dd,J=8.8Hz,2.8Hz,1H),4.51(s,2H),3.72(s,3H),3.41-3.37(m,2H),2.29-2.27(m,5H),2.22(s,3H),2.18(s,3H),1.84-1.78(m,2H)。MS(ESI)m/z=468.2$[M+H]^+$。

[2296] 实施例285.N^1-(4-(((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基)甲基)-3-甲基苯基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1,17-二胺(BL1-161)

[2297] 方案285

[2298] 

[2299] 步骤1.(4-碘-2-甲基苯基)甲醇的合成

[2300] 将4-碘-2-甲基苯甲酸(2.00g,7.63mmol)在BH_3-THF(在THF中1M,20mL)中的溶液在0℃搅拌2h。将混合物用MeOH(10mL)淬灭并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=2:1)纯化以提供无色油状的标题化合物(1.60g,85%产率)。MS(ESI)m/z=249.1$[M+H]^+$。

[2301] 步骤2. 1-(氯甲基)-4-碘-2-甲基苯的合成

[2302] 将(4-碘-2-甲基苯基)甲醇(1.60g,6.45mmol)在氯化亚砜(10mL)中的溶液在60℃搅拌1h。将混合物在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=5:1)纯化以提供无色油状的标题化合物(1.50g,87%产率)。

[2303] 步骤3.N-(4-碘-2-甲基苄基)-4,5-二甲基噻唑-2-胺的合成

[2304] 将1-(氯甲基)-4-碘-2-甲基苯(1.50g,5.64mmol)、4,5-二甲基噻唑-2-胺(866mg,6.77mmol)和DIEA(1.45g,11.3mmol)在DMF(15mL)中的溶液在90℃搅拌过夜。冷却至室温后,将残余物用水(30mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=0:1)纯化以提供黄色

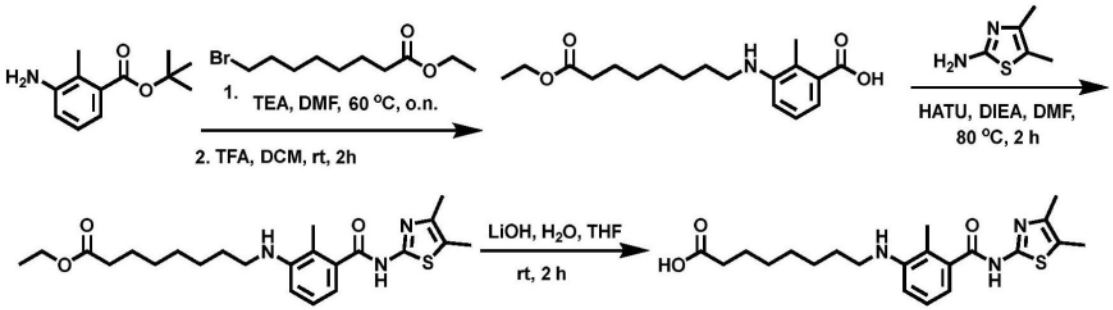
固体状的标题化合物(500mg,25%产率)。MS(ESI)m/z=359.1[M+H]$^+$。

[2305] 步骤4.N^1-(4-(((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基)甲基)-3-甲基苯基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1,17-二胺的合成

[2306] 在微波反应器中,在N_2下,将N-(4-碘-2-甲基苄基)-4,5-二甲基噻唑-2-胺(200mg,0.558mmol)、3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1,17-二胺(467mg,1.67mmol)、L-脯氨酸(64mg,0.558mmol)、CuI(106mg,0.806mmol)和K_2CO_3(230mg,1.67mmol)在DMSO(3mL)中的溶液在110℃搅拌1h。冷却至室温后,将混合物通过反相HPLC(在水和ACN中的0.1% TFA)纯化以提供黄色油状的标题化合物(TFA盐,60.0mg,17%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.74(brs,4H),7.02(d,J=8.4Hz,1H),6.50-6.41(m,2H),4.33(d,J=3.2Hz,2H),3.60-3.52(m,20H),3.19-3.16(m,2H),2.99-2.96(m,2H),2.18(s,3H),2.14(s,3H),2.11(s,3H)。MS(ESI)m/z=511.3[M+H]$^+$。

[2307] 实施例286. 8-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)辛酸(BL1-162)

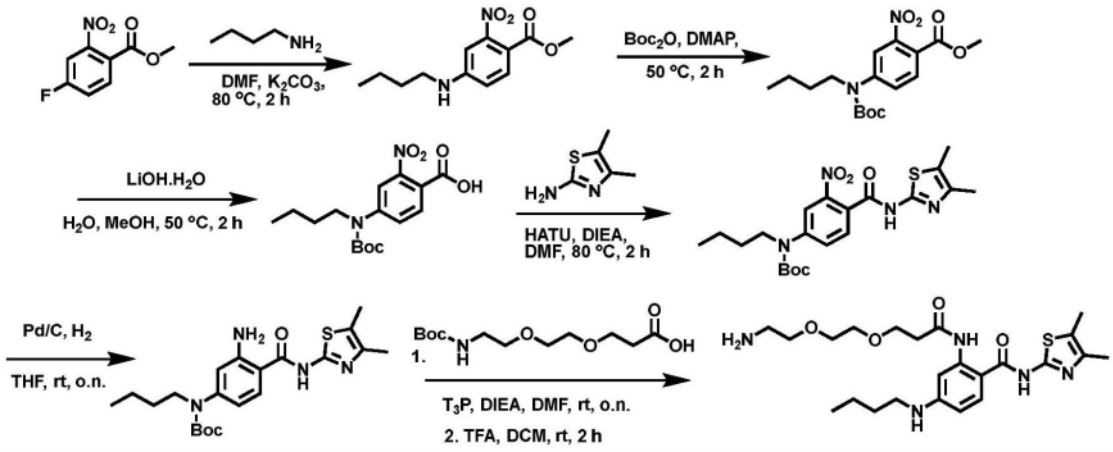
[2308] 方案286

[2309] 

[2310] 按照制备BL1-120的标准程序合成白色固体状的BL1-162(35.4mg,6%经4步)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.02(brs,1H),11.9(brs,1H),7.09(t,J=7.8Hz,1H),6.64(t,J=7.2Hz,2H),4.99(t,J=5.6Hz,1H),3.11-3.08(m,2H),2.27(s,3H),2.21(t,J=7.2Hz,2H),2.17(s,3H),2.05(s,3H),1.60-1.49(m,4H),1.31-1.26(m,6H)。MS(ESI)m/z=404.4[M+H]$^+$。

[2311] 实施例287. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-(丁基氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-163)

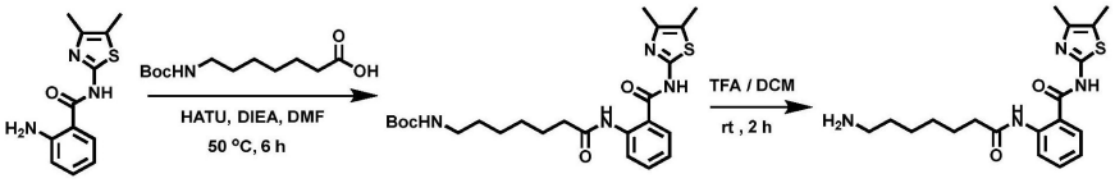
[2312] 方案287

[2313] 

[2314] 按照制备BL1-145的标准程序合成黄色油状的BL1-163(TFA盐,49.0mg,经7步的产率为5%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.73(brs,1H),7.89(d,J=9.2Hz,1H),7.84(d,J=2.0Hz,1H),7.73(brs,3H),6.30(dd,J=8.8Hz,2.4Hz,1H),3.75(t,J=5.6Hz,2H),3.62-3.56(m,6H),3.06(t,J=7.2Hz,2H),2.95-2.91(m,2H),2.61(t,J=6.0Hz,2H),2.25(s,3H),2.20(s,3H),1.57-1.51(m,2H),1.43-1.34(m,2H),0.93(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z=478.3$[M+H]^+$。

[2315] 实施例288. 2-(7-氨基庚酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-164)

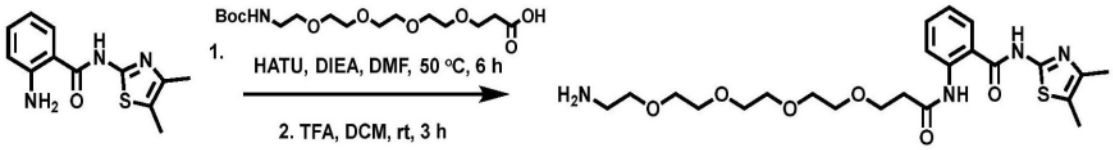
[2316] 方案288

[2317] 

[2318] 按照制备BL1-144的标准程序合成白色固体状的BL1-164(617mg,经两步的产率为75%)。MS(ESI)m/z=375.0$[M+H]^+$。

[2319] 实施例289. 1-氨基-N-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰胺(BL1-165)

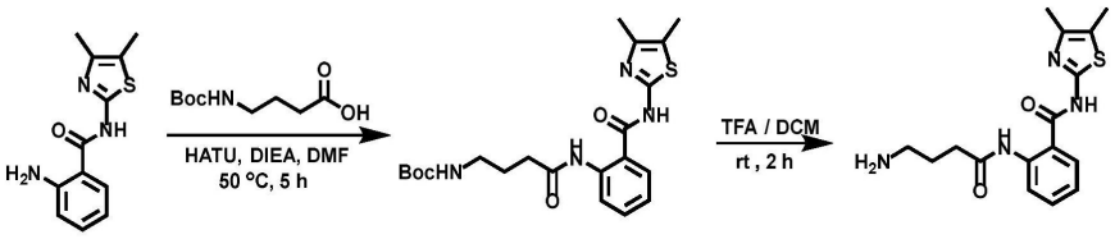
[2320] 方案289

[2321] 

[2322] 按照制备BL1-144的标准程序合成黄色固体状的BL1-165(480mg,产率:经两步为49%)。MS(ESI)m/z=494.9$[M+H]^+$。

[2323] 实施例290. 2-(4-氨基丁酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-166)

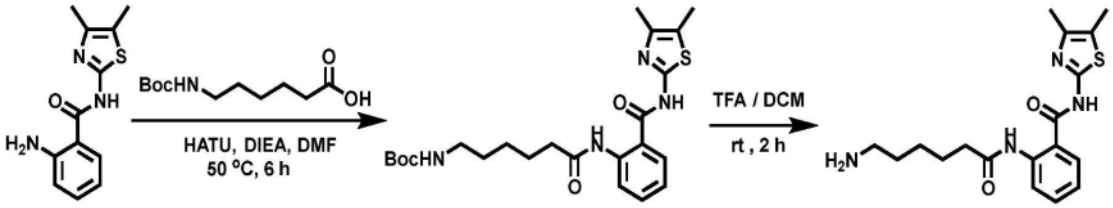
[2324] 方案290

[2325] 

[2326] 按照制备BL1-144的标准程序合成白色固体状的BL1-166(53.2mg,经两步的产率为35%)。MS(ESI)m/z=333.0$[M+H]^+$。

[2327] 实施例291. 2-(6-氨基己酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-167)

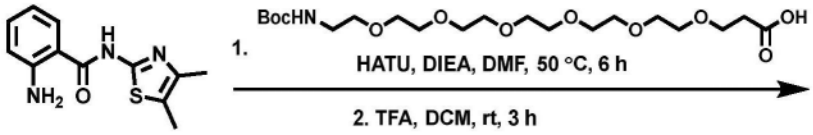
[2328] 方案291

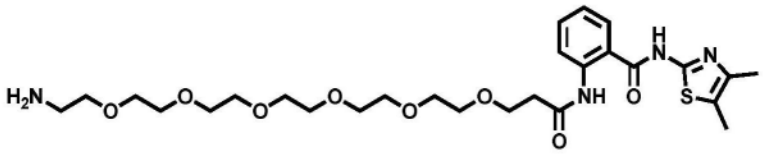
[2329] 

[2330] 按照制备BL1-144的标准程序合成白色固体状的BL1-167(710mg,经两步的产率为46%)。MS(ESI)m/z=361.0[M+H]$^+$。

[2331] 实施例292. 1-氨基-N-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷-21-酰胺(BL1-168)

[2332] 方案292

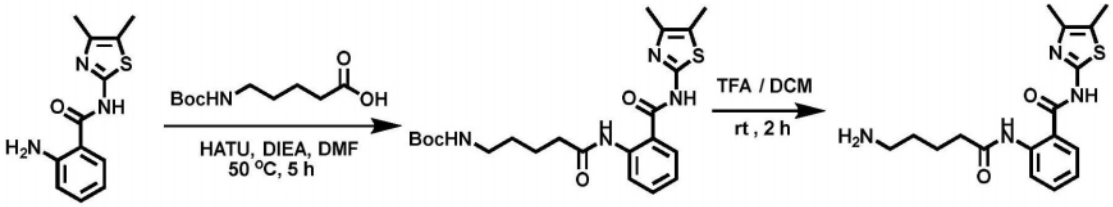


[2333] 

[2334] 按照制备BL1-144的标准程序合成黄色固体状的BL1-168(470mg,经两步的产率为41%)。MS(ESI)m/z=583.2[M+H]$^+$。

[2335] 实施例293. 2-(5-氨基戊酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-169)

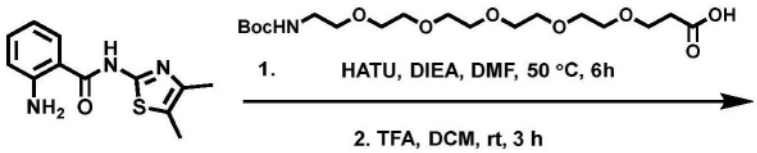
[2336] 方案293

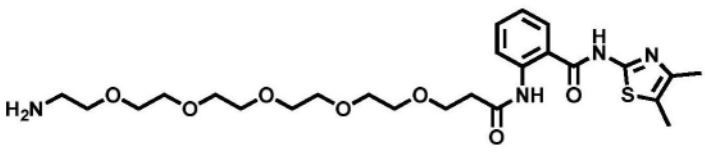
[2337] 

[2338] 按照制备BL1-144的标准程序合成白色固体状的BL1-169(384mg,经两步的产率为89%)。MS(ESI)m/z=347.1[M+H]$^+$。

[2339] 实施例294. 1-氨基-N-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八-18-酰胺(BL1-170)

[2340] 方案294

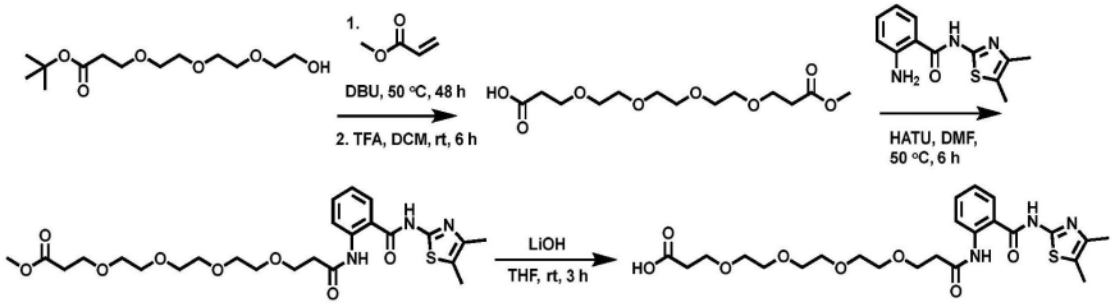


[2341] 

[2342] 按照制备BL1-144的标准程序合成黄色固体状的BL1-170(770mg,经两步的产率为72%)。MS(ESI)m/z=538.9[M+H]$^+$。

[2343] 实施例295. 16-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂十六烷酸(BL1-171)

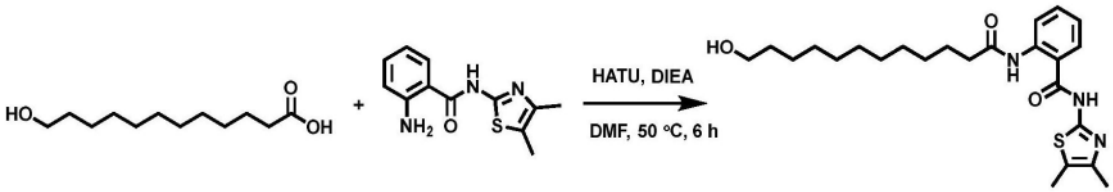
[2344] 方案295

[2345] 

[2346] 按照制备BL1-177的标准程序合成白色固体状的BL1-171(410mg,经4步的产率为13%)。MS(ESI)m/z=523.8[M+H]$^+$。

[2347] 实施例296. 16-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂十六烷酸(BL1-172)

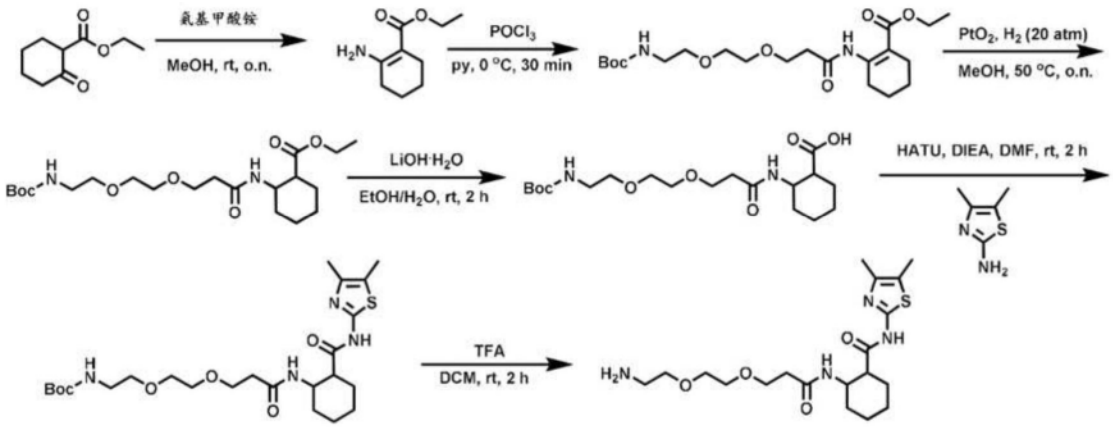
[2348] 方案296

[2349] 

[2350] 按照制备BL1-144的标准程序合成白色固体状的BL1-172(250mg,56%产率)。MS(ESI)m/z=445.9[M+H]$^+$。

[2351] 实施例297. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)环己烷-1-甲酰胺(BL1-174)

[2352] 方案297

[2353] 

[2354] 步骤1. 2-氨基环己-1-烯-1-甲酸乙酯的合成

[2355] 将2-氧代环己烷-1-甲酸乙酯(5.00g,29.4mmol)和氨基甲酸铵(11.5g,147mmol)在MeOH(50mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将混合物用水(200mL)稀释并用EtOAc(100mL×2)

萃取。将合并的有机相用盐水(200mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=5:1)纯化以提供无色油状的标题化合物(2.00g,粗品),将其直接用于下一步。MS(ESI)m/z=170.1[M+H]$^+$。

[2356] 步骤2. 2-(2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酰氨基)环己-1-烯-1-甲酸乙酯的合成

[2357] 在0℃向2-氨基环己-1-烯-1-甲酸乙酯(2.00g,粗品)在吡啶(20mL)中的溶液中加入$POCl_3$(1.81g,11.8mmol)。将混合物在0℃搅拌30min。当完成时,缓慢加入冰水(100mL)。将混合物用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机相用HCl水溶液(1M,100mL)和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=5:1)纯化以提供无色油状的标题化合物(500mg,经两步的产率为4%)。MS(ESI)m/z=451.2[M+Na]$^+$。

[2358] 步骤3. 2-(2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酰氨基)环己烷-1-甲酸乙酯的合成

[2359] 在H_2(20atm)下,将2-(2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酰氨基)环己-1-烯-1-甲酸乙酯(500mg,1.17mmol)和PtO_2(796mg,3.50mmol)在MeOH(5mL)中的溶液在50℃搅拌过夜。冷却至室温后,将混合物过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(在水和ACN中的0.1% FA)纯化以提供无色油状的标题化合物(70mg,14%产率)。MS(ESI)m/z=431.6[M+H]$^+$。

[2360] 步骤4. 2-(2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酰氨基)环己烷-1-甲酸的合成

[2361] 将2-(2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酰氨基)环己烷-1-甲酸乙酯(70mg,0.163mmol)和$LiOH.H_2O$(34mg,0.813mmol)在EtOH(2mL)和H_2O(1mL)中的溶液在室温搅拌2h。接着将混合物用水(10mL)稀释并且用HCl水溶液(1M)酸化至pH=4。将混合物用EtOAc(20mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩以提供无色油状的标题化合物(35mg,53%产率)。MS(ESI)m/z=403.2[M+H]$^+$。

[2362] 步骤5.(2-(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)环己基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[2363] 将2-(2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酰氨基)环己烷-1-甲酸(35mg,0.0871mmol)、4,5-二甲基噻唑-2-胺(17mg,0.131mmol)、HATU(50mg,0.131mmol)和DIEA(22mg,0.174mmol)在DMF(1mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物通过制备型HPLC(在水和ACN中的0.1% FA)纯化以提供无色油状的标题化合物(40mg,90%产率)。MS(ESI)m/z=513.2[M+H]$^+$。

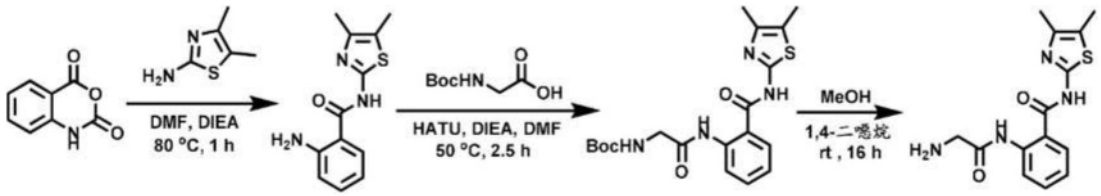
[2364] 步骤6. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)环己烷-1-甲酰胺的合成

[2365] 将(2-(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)环己基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.0781mmol)在TFA(1mL)和DCM(1mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物在真空中浓缩以提供棕色油状的标题化合物(TFA盐,25mg,61%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.69(brs,1H),7.73(brs,2H),7.68(d,J=8.8Hz,1H),4.30-4.27(m,1H),3.55-3.44(m,8H),2.98-2.91(m,2H),2.77-2.74(m,1H),2.35-2.26(m,2H),

2.21(s,3H),2.13(s,3H),1.88-1.77(m,2H),1.57-1.23(m,6H)。MS(ESI)m/z＝413.2[M+H]$^+$。

[2366] 实施例298. 2-(2-氨基乙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CLI-yy-C001,BL1-175)

[2367] 方案298

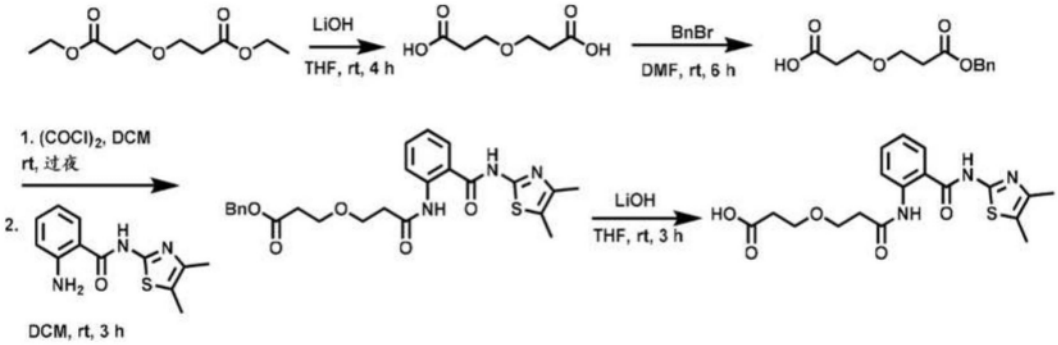
[2368] 

[2369] 按照制备BL1-144的标准程序合成白色固体状的BL1-175(140mg,经3步的产率为19%)。MS(ESI)m/z＝304.9[M+H]$^+$。

[2370] 实施例299. 3-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)

[2371] 氨基)-3-氧代丙氧基)丙酸(BL1-176)

[2372] 方案299

[2373] 

[2374] 步骤1. 3,3'-氧基二丙酸的合成

[2375] 向3,3'-氧基二丙酸二乙酯(5.0g,22mmol)在THF(40mL)和H_2O(10mL)中的溶液中加入LiOH(4.8g,114mmol)。将混合物在室温搅拌4h。通过TLC监测该反应。当完成时,将混合物酸化至pH＝1-2,并用EtOAc萃取。将有机层浓缩以得到黄色固体状的标题化合物(2.7g,70%)。

[2376] 步骤2. 3-(3-(苄氧基)-3-氧代丙氧基)丙酸的合成

[2377] 向3,3'-氧基二丙酸(2.7g,16.7mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入DIEA(4.3g,33.3mmol)和BnBr(2.85g,16.7mmol)。将混合物在室温搅拌16h,并接着酸化至pH＝1-2。将混合物用EtOAc(20ml×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以得到黄色油状的标题化合物(1.0g,23%产率)。

[2378] 步骤3. 2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[2379] 向3-(3-(苄氧基)-3-氧代丙氧基)丙酸(1.0g,4mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入草酰氯(604mg,5mmol)和DMF(1滴)。将混合物在室温搅拌16h,接着浓缩以提供黄色油状的标题化合物(1.0g,93%产率)。

[2380] 步骤4. 3-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)丙酸二乙苄酯的合成

[2381] 向2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(400mg,1.6mmol)在DCM(10mL)中

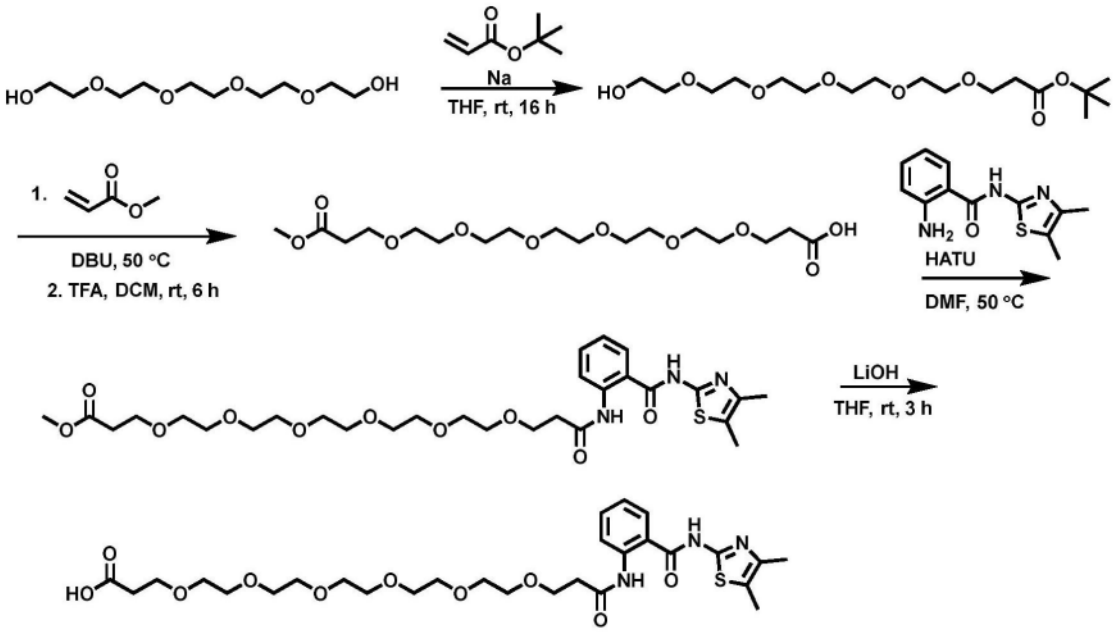
的溶液中加入DIEA(418mg,3.2mmol)和3-(3-氯-3-氧代丙氧基)丙酸苄酯(525mg,1.9mmol)。将混合物在室温搅拌3h,接着在减压下浓缩。将残余物通过反相色谱法(在H_2O和ACN中的0.1% TFA)纯化以提供黄色油状的标题化合物(500mg,64%产率)。MS(ESI)m/z=482.2$[M+H]^+$。

[2382] 步骤5. 3-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)丙酸的合成

[2383] 向3-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)丙酸二乙苄酯(400mg,0.8mmol)在THF(5mL)和H_2O(2mL)中的溶液中加入LiOH(175mg,4.2mmol)。将混合物在室温搅拌3h。当完成时,将混合物酸化至pH=1-2,并用EtOAc萃取。将有机层浓缩以提供白色固体状的标题化合物(290mg,89%产率)。MS(ESI)m/z=391.9$[M+H]^+$。

[2384] 实施例300. 22-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-22-氧代-4,7,10,13,16,19-六氧杂二十二烷酸(BL1-177)

[2385] 方案300

[2386] 

[2387] 步骤1. 1-羟基-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸叔丁酯的合成

[2388] 向戊乙二醇(16.7g,70mmol)在THF(50mL)中的溶液中加入钠(27mg,1.2mmol)。将混合物在室温搅拌2h。接着加入丙烯酸叔丁酯(3.0g,23mmol)。将混合物在室温搅拌16h。通过TLC监测该反应。当完成时,将混合物浓缩,并且将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc/石油醚=0:1至1:1)纯化以提供无色油状的标题化合物(1.8g,16%产率)。

[2389] 步骤2. 1-(叔丁基)22-甲基4,7,10,13,16,19-六氧杂二十二烷二酸酯的合成

[2390] 将1-羟基-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸叔丁酯(1.8g,5mmol)、丙烯酸甲酯(5mL)和DBU(2.2g,10mmol)的混合物在50℃搅拌48h。将混合物浓缩,并且将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc/石油醚=0:1至1:1)纯化以提供无色油状的标题化合物(900mg,47%产率)。

[2391] 步骤3. 2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[2392] 向1-(叔丁基)22-甲基4,7,10,13,16,19-六氧杂二十二烷二酸酯(800mg,1.8mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入TFA(2mL)。将混合物在室温搅拌6h。通过TLC监测该反应。当完成时,将混合物浓缩以得到无色油状的标题化合物(600mg,95%产率)。

[2393] 步骤4. 22-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-22-氧代-4,7,10,13,16,19-六氧杂二十二烷酸甲酯的合成

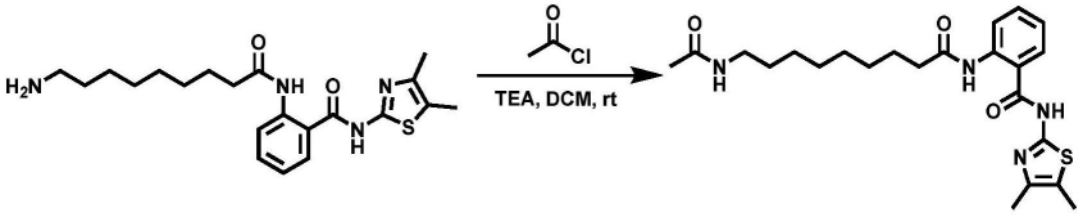
[2394] 向2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(350mg,0.9mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入3-氧代-2,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十四烷-24-酸(577mg,0.9mmol)、HATU(808mg,1.3mmol)和DIEA(313mg,1.8mmol)。将混合物在50℃搅拌6h。当完成时,将混合物用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干燥。将残余物通过反相色谱法(在水和ACN中的0.1% TFA)纯化以提供黄色油状的标题化合物(300mg,57%产率)。MS(ESI)m/z=625.8[M+H]$^+$。

[2395] 步骤5. 22-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-22-氧代-4,7,10,13,16,19-六氧杂二十二烷酸的合成

[2396] 向22-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-22-氧代-4,7,10,13,16,19-六氧杂二十二烷酸甲酯(300mg,0.5mmol)在THF(8mL)和H_2O(2mL)中的溶液中加入LiOH(101mg,26.2mmol)。将混合物在室温搅拌3h。当完成时,将混合物酸化至pH=1-2,并且用EtOAc萃取。将有机层浓缩以提供白色固体状的标题化合物(230mg,78%产率)。MS(ESI)m/z=611.8[M+H]$^+$。

[2397] 实施例301. 22-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-22-氧代-4,7,10,13,16,19-六氧杂二十二烷酸(B1-79)

[2398] 方案301

[2399] 

[2400] 将2-(9-氨基壬酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(5mg,12.4μmol)、乙酰氯(1.5mg,18.6μmol)和TEA(3.8mg,37.2μmol)在DCM(2mL)中的溶液在室温搅拌。当完成时,将混合物在室温减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=30:1)纯化以提供白色固体状的标题化合物(2.13mg,39%产率)。MS(ESI)m/z=445.6[M+H]$^+$。

[2401] 实施例302. 3-((2-(2-(2-乙酰氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(B1-80)

[2402] 方案302

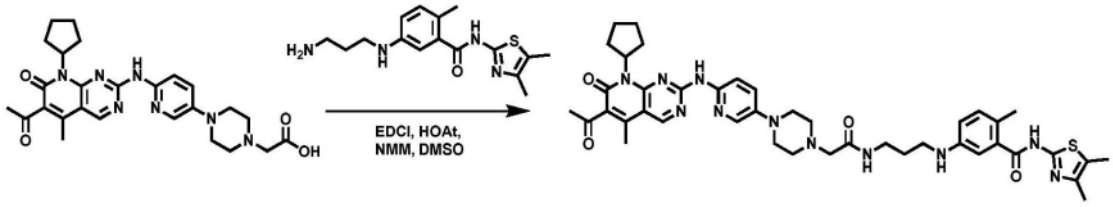
[2403] 

[2404] 按照制备B1-79的标准程序合成白色固体状的B1-80(1.01mg,18%产率)。MS(ESI)m/z=435.6[M+H]$^+$。

[2405] 实施例303. 5-((3-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢

吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-087)

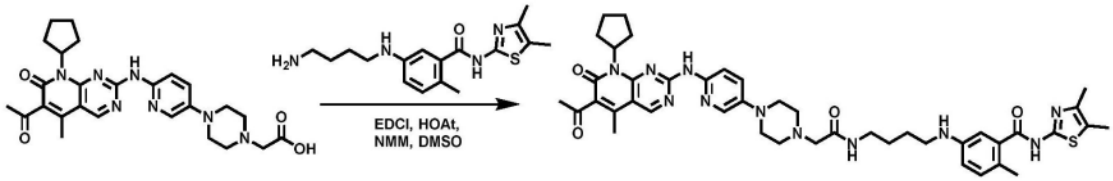
[2406] 方案303

[2407] 

[2408] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-087(4.0mg,25%产率)。MS(ESI)m/z=806.8[M+H]$^+$。

[2409] 实施例304. 5-((4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丁基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-088)

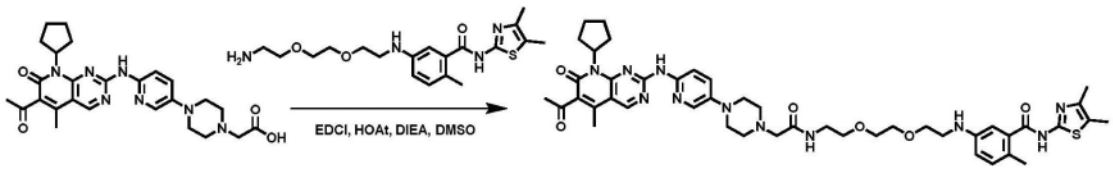
[2410] 方案304

[2411] 

[2412] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-088(3.6mg,22%产率)。MS(ESI)m/z=820.9[M+H]$^+$。

[2413] 实施例305. 5-((2-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-089)

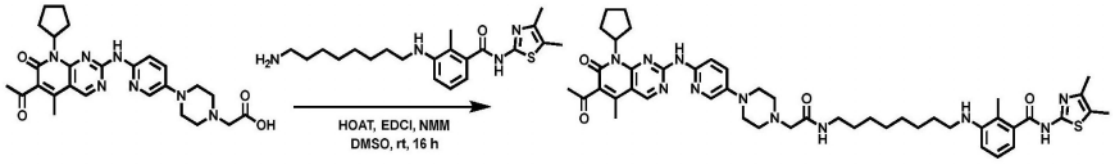
[2414] 方案305

[2415] 

[2416] 按照制备CPD-167的标准程序合成CPD-089(3.4mg,19%产率)。MS(ESI)m/z=881.0[M+H]$^+$。

[2417] 实施例306. 3-((8-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)辛基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-090)

[2418] 方案306

[2419] 

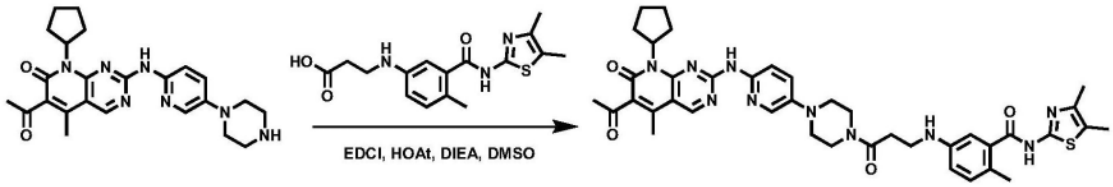
[2420] 按照制备CPD-042的标准程序合成黄色固体状的CPD-090(TFA盐,1.3mg,1%产

率)。MS(ESI)m/z＝876.9[M+H]$^+$。

[2421] 实施例307. 5-((3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)

[2422] 氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-091)

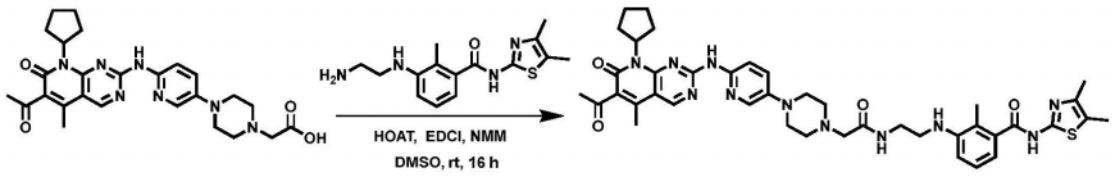
[2423] 方案307

[2424] 

[2425] 按照制备CPD-167的标准程序合成CPD-091(5.3mg,31％产率)。MS(ESI)m/z＝763.9[M+H]$^+$。

[2426] 实施例308. 3-((2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-092)

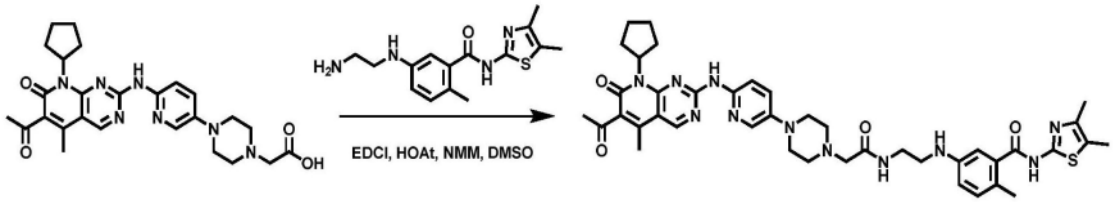
[2427] 方案308

[2428] 

[2429] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-092(TFA盐,7.55mg,7％产率)。MS(ESI)m/z＝792.9[M+H]$^+$。

[2430] 实施例309. 5-((2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-093)

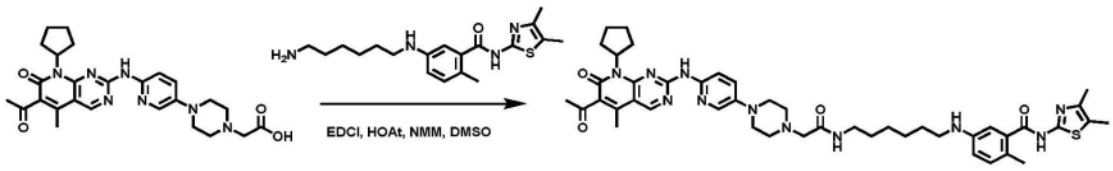
[2431] 方案309

[2432] 

[2433] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-093(1.8mg,12％产率)。MS(ESI)m/z＝792.9[M+H]$^+$。

[2434] 实施例310. 5-((6-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)己基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-094)

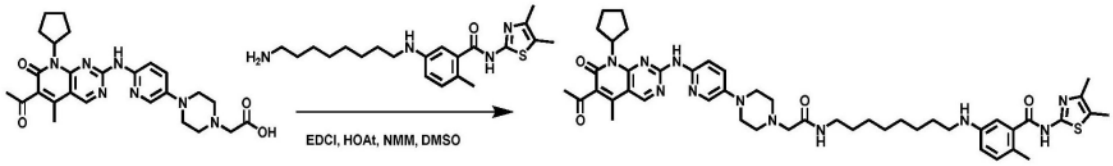
[2435] 方案310

[2436] 

[2437] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-094(2.6mg,16%产率)。MS(ESI)m/z=848.9[M+H]$^+$。

[2438] 实施例311. 5-((8-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)辛基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-095)

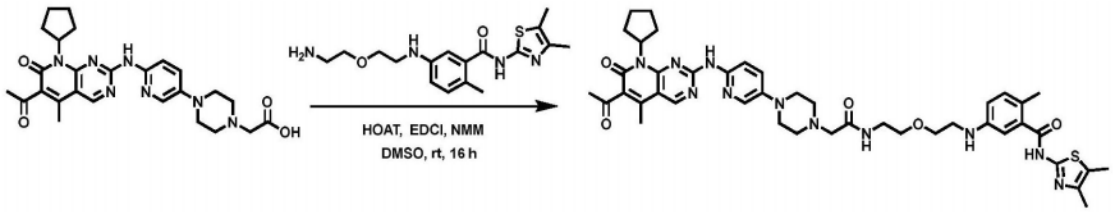
[2439] 方案311

[2440] 

[2441] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-095(4.8mg,28%产率)。MS(ESI)m/z=877.0[M+H]$^+$。

[2442] 实施例312. 5-((2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-096)

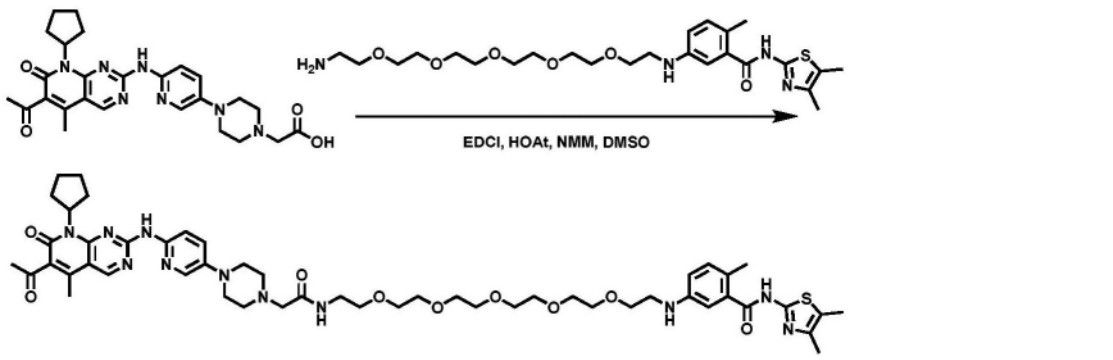
[2443] 方案312

[2444] 

[2445] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-096(TFA盐,3.93mg,2%产率)。MS(ESI)m/z=837.0[M+H]$^+$。

[2446] 实施例313. 5-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-097)

[2447] 方案313

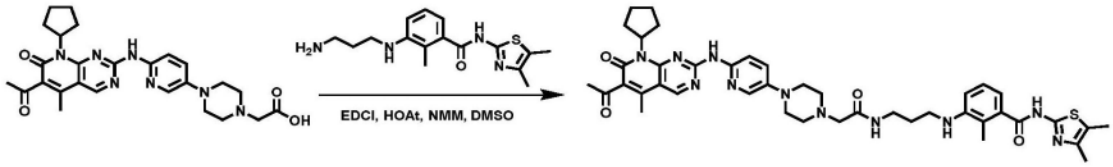
[2448] 

[2449] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-097(1.0mg,5%产率)。MS(ESI)m/z=

1013.2[M+H]$^+$。

[2450] 实施例314. 3-((3-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-098)

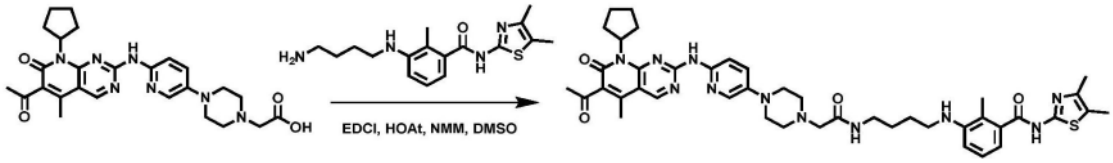
[2451] 方案314

[2452] 

[2453] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-098(6.25mg,26%产率)。MS(ESI)m/z=806.9[M+H]$^+$。

[2454] 实施例315. 3-((4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丁基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-099)

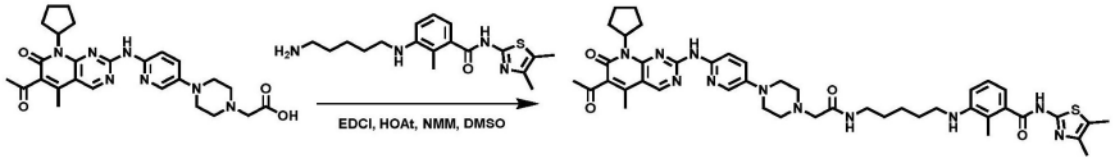
[2455] 方案315

[2456] 

[2457] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-099(9.11mg,37%产率)。MS(ESI)m/z=820.9[M+H]$^+$。

[2458] 实施例316. 3-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-100)

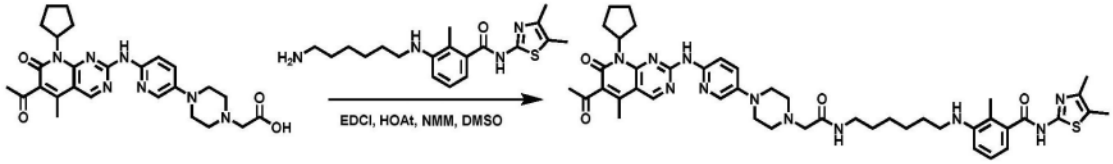
[2459] 方案316

[2460] 

[2461] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-100(12.23mg,49%产率)。MS(ESI)m/z=834.8[M+H]$^+$。

[2462] 实施例317. 3-((6-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)己基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-101)

[2463] 方案317

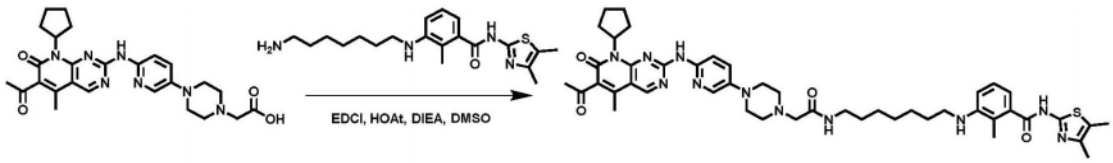
[2464] 

[2465] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-101(12.80mg,50%产率)。MS(ESI)m/z=

849.0[M+H]$^+$。

[2466] 实施例318. 3-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-102)

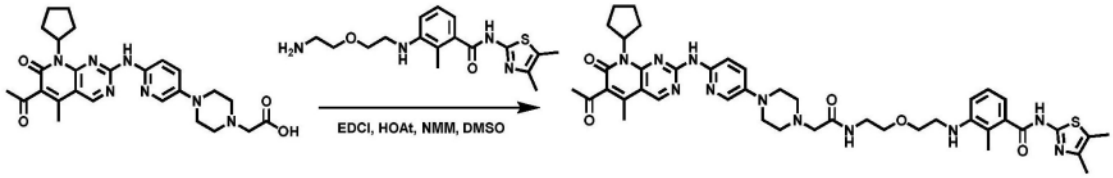
[2467] 方案318

[2468] 

[2469] 按照制备CPD-167的标准程序合成CPD-102(3.7mg,21％产率)。MS(ESI)m/z＝862.9[M+H]$^+$。

[2470] 实施例319. 3-((2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-103)

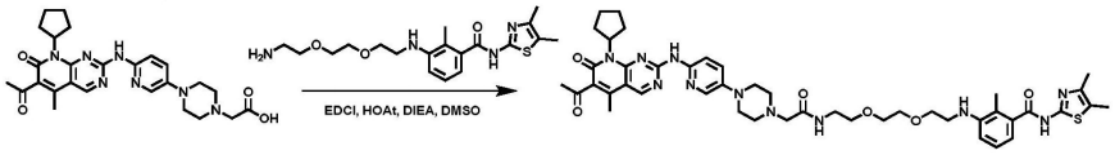
[2471] 方案319

[2472] 

[2473] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-103(3.5mg,22％产率)。MS(ESI)m/z＝836.9[M+H]$^+$。

[2474] 实施例320. 3-((2-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-104)

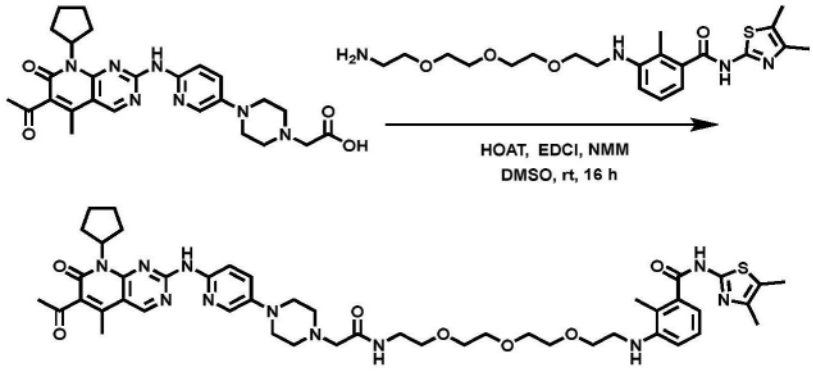
[2475] 方案320

[2476] 

[2477] 按照制备CPD-167的标准程序合成CPD-104(3.6mg,21％产率)。MS(ESI)m/z＝881.0[M+H]$^+$。

[2478] 实施例321. 3-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-105)

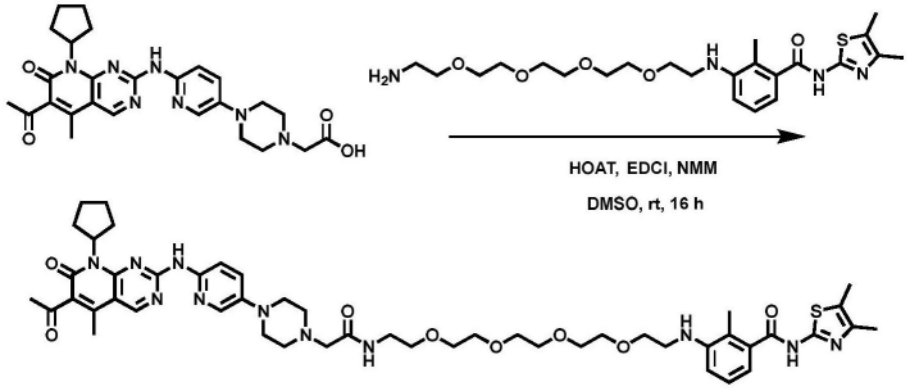
[2479] 方案321

[2480] 

[2481] 按照制备CPD-042的标准程序合成黄色固体状的CPD-105(TFA盐,3.51mg,2%产率)。MS(ESI)m/z=925.1[M+H]$^+$。

[2482] 实施例322. 3-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-106)

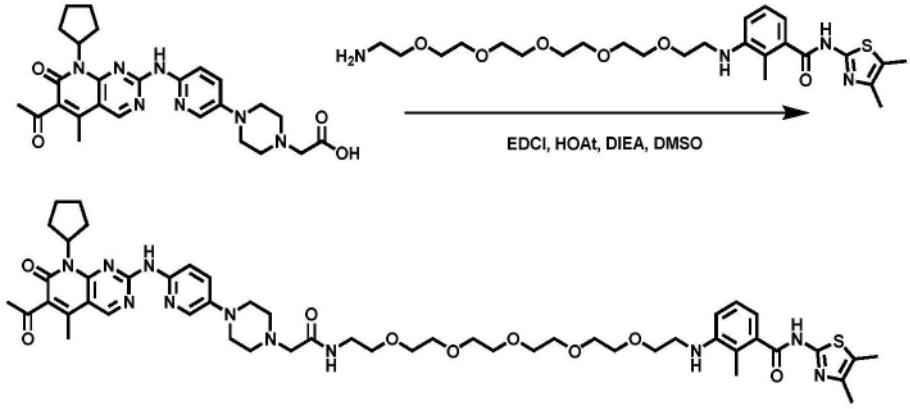
[2483] 方案322

[2484] 

[2485] 按照制备CPD-042的标准程序合成黄色固体状的CPD-106(TFA盐,5.49mg,3%产率)。MS(ESI)m/z=969.1[M+H]$^+$。

[2486] 实施例323. 3-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-107)

[2487] 方案323

[2488] 

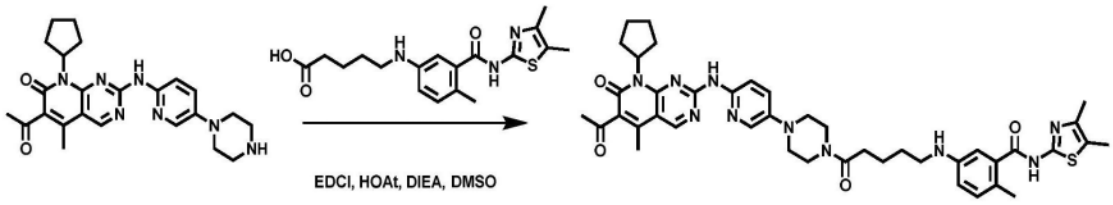
[2489] 按照制备CPD-167的标准程序合成CPD-107(2.9mg,14%产率)。MS(ESI)m/z=

1013.1[M+H]$^+$。

[2490] 实施例324. 5-((5-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)

[2491] 氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-108)

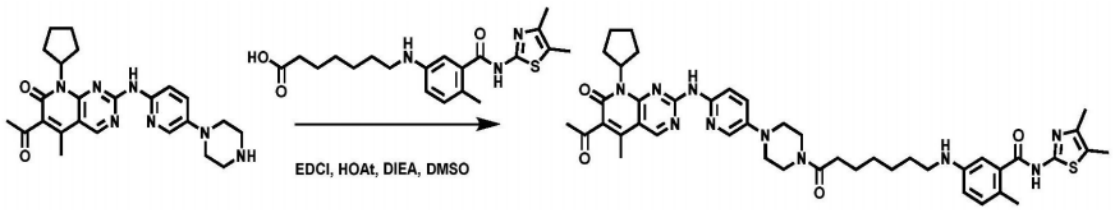
[2492] 方案324

[2493] 

[2494] 按照制备CPD-167的标准程序合成CPD-108(0.86mg,6%产率)。MS(ESI)m/z=791.8[M+H]$^+$。

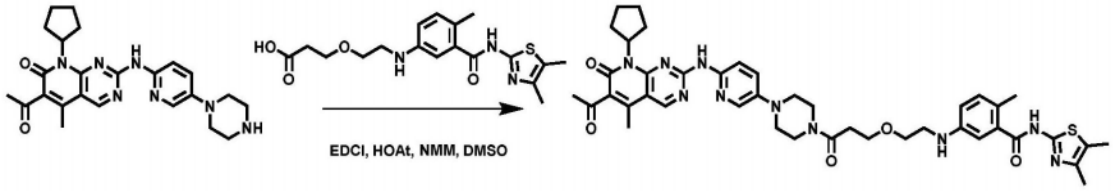
[2495] 实施例325. 5-((7-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-109)

[2496] 方案325

[2497] 

[2498] 按照制备CPD-167的标准程序合成CPD-109(1.95mg,10%产率)。MS(ESI)m/z=819.9[M+H]$^+$。

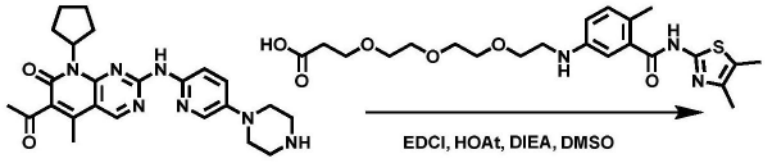
[2499] 实施例326. 5-((2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-110)方案326

[2500] 

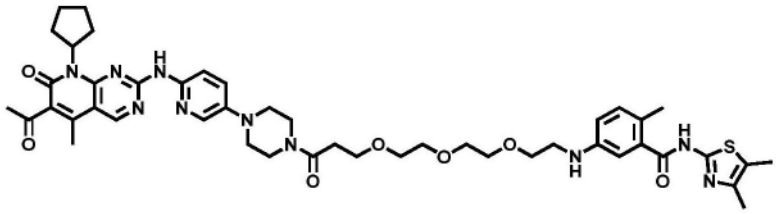
[2501] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-110(6.9mg,38%产率)。MS(ESI)m/z=807.9[M+H]$^+$。

[2502] 实施例327. 5-((2-(2-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-111)

[2503] 方案327



[2504]

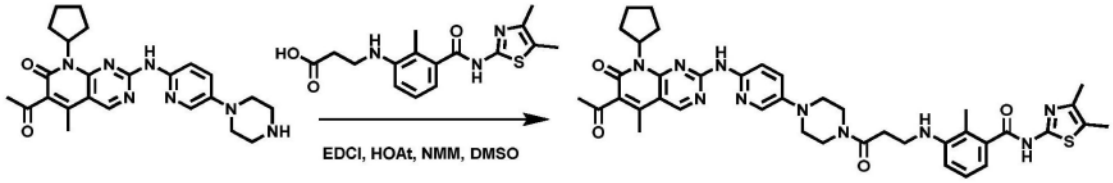


[2505] 按照制备CPD-167的标准程序合成CPD-111(6.3mg,31％产率)。MS(ESI)m/z＝895.9[M+H]$^+$。

[2506] 实施例328. 3-((3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-112)

[2507] 方案328

[2508]

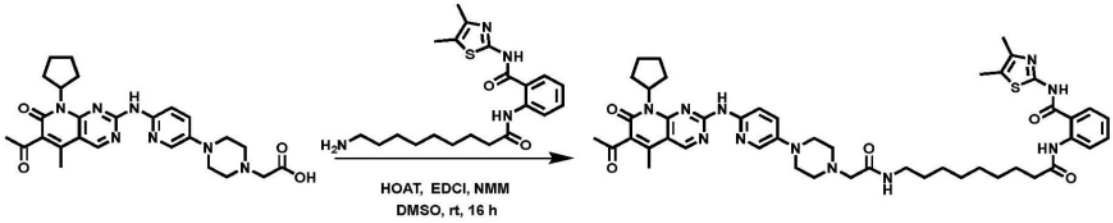


[2509] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-112(2.7mg,16％产率)。MS(ESI)m/z＝763.8[M+H]$^+$。

[2510] 实施例329. 2-(9-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)壬酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-113)

[2511] 方案329

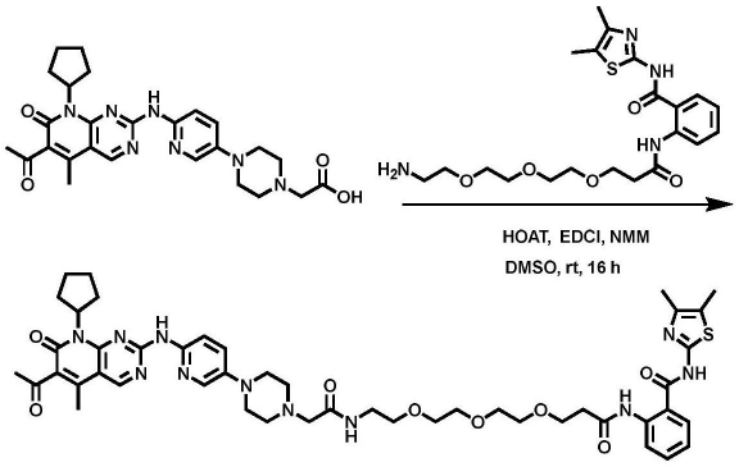
[2512]



[2513] 按照制备CPD-042的标准程序合成黄色固体状的CPD-113(TFA盐,6.62mg,4％产率)。MS(ESI)m/z＝890.9[M+H]$^+$。

[2514] 实施例330. 2-(1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十五烷-15-酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-114)

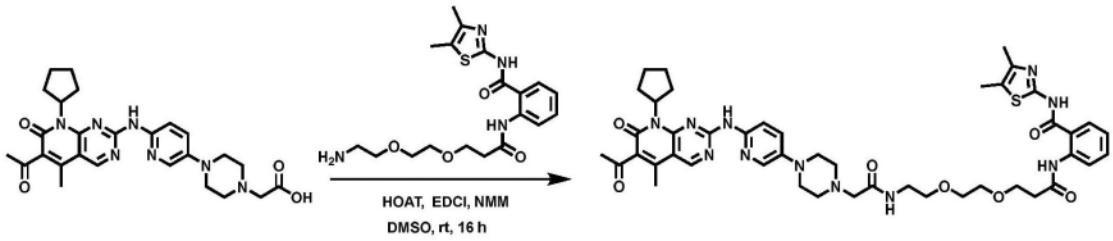
[2515] 方案330

[2516] 

[2517] 按照制备CPD-042的标准程序合成黄色固体状的CPD-114(TFA盐,5.65mg,3%产率)。MS(ESI)m/z=939.0[M+H]$^+$。

[2518] 实施例331. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-115)

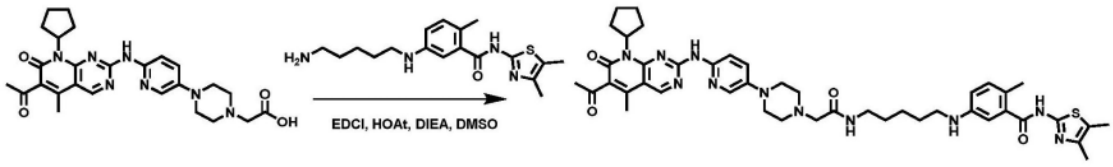
[2519] 方案331

[2520] 

[2521] 按照制备CPD-042的标准程序合成黄色固体状的CPD-115(TFA盐,11.74mg,7%产率)。MS(ESI)m/z=895.0[M+H]$^+$。

[2522] 实施例332. 5-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-116)

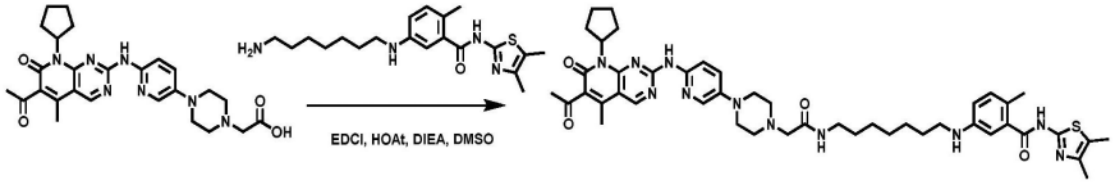
[2523] 方案332

[2524] 

[2525] 按照制备CPD-167的标准程序合成CPD-116(3.0mg,18%产率)。MS(ESI)m/z=834.9[M+H]$^+$。

[2526] 实施例333. 5-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-117)

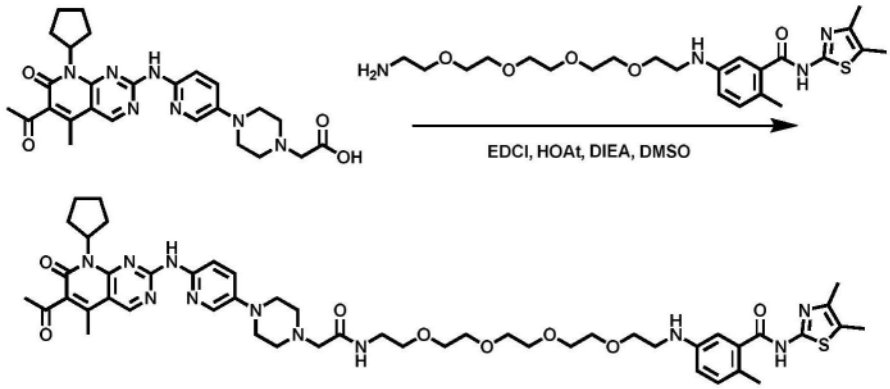
[2527] 方案333

[2528] 

[2529] 按照制备CPD-167的标准程序合成CPD-117(2.5mg,13％产率)。MS(ESI)m/z＝862.9[M+H]$^+$。

[2530] 实施例334. 5-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-118)

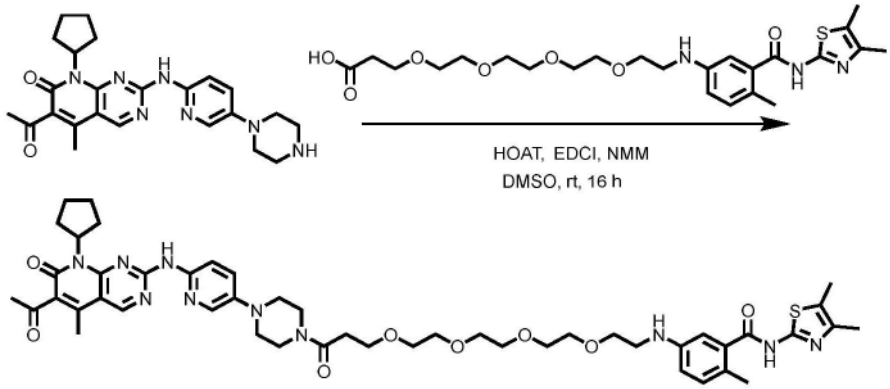
[2531] 方案334

[2532] 

[2533] 按照制备CPD-167的标准程序合成CPD-118(2.13mg,11％产率)。MS(ESI)m/z＝968.9[M+H]$^+$。

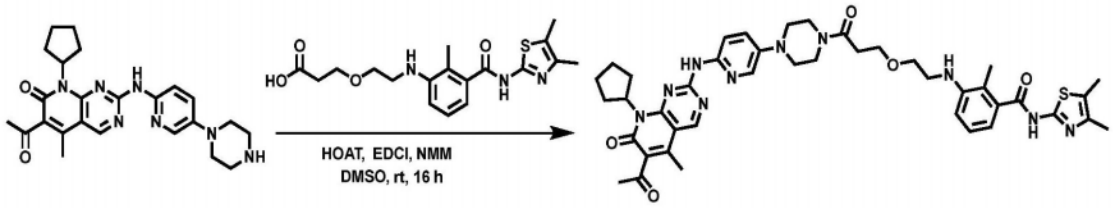
[2534] 实施例335. 5-((15-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-119)

[2535] 方案335

[2536] 

[2537] 按照制备CPD-042的标准程序合成黄色固体状的CPD-119(TFA盐,3.0mg,2％产率)。MS(ESI)m/z＝940.0[M+H]$^+$。

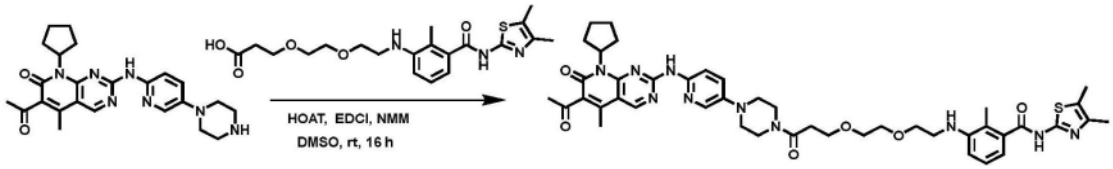
[2538] 实施例336. 3-((2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-120)方案336

[2539] 

[2540] 按照制备CPD-042的标准程序合成黄色固体状的CPD-120(TFA盐,5.18mg,4%产率)。MS(ESI)m/z=807.8[M+H]$^+$。

[2541] 实施例337. 3-((2-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-121)

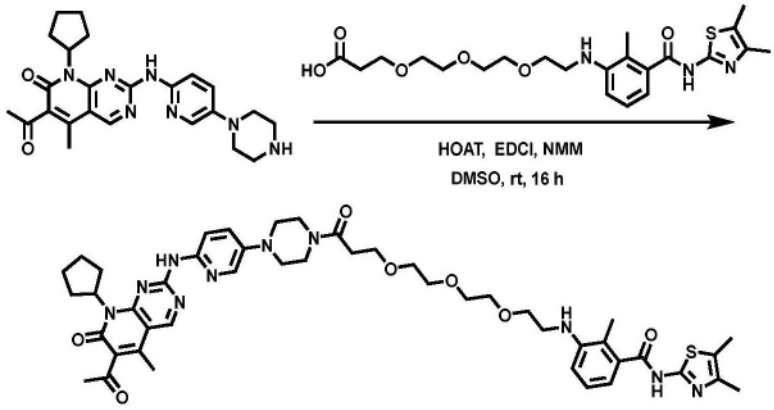
[2542] 方案337

[2543] 

[2544] 按照制备CPD-042的标准程序合成黄色固体状的CPD-121(TFA盐,2.53mg,2%产率)。MS(ESI)m/z=851.8[M+H]$^+$。

[2545] 实施例338. 3-((2-(2-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-122)

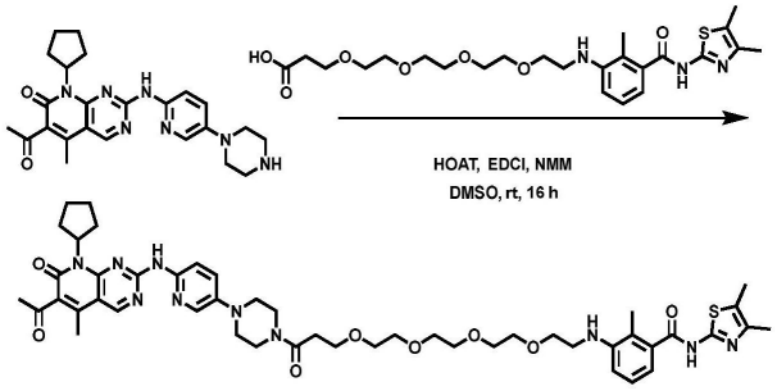
[2546] 方案338

[2547] 

[2548] 按照制备CPD-042的标准程序合成黄色固体状的CPD-122(TFA盐,5.26mg,4%产率)。MS(ESI)m/z=895.9[M+H]$^+$。

[2549] 实施例339. 3-((15-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-123)

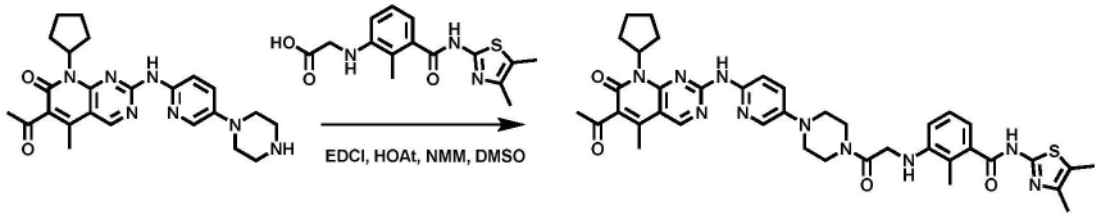
[2550] 方案339

[2551] 

[2552] 按照制备CPD-042的标准程序合成黄色固体状的CPD-123(TFA盐,2.22mg,2%产率)。MS(ESI)m/z=940.0[M+H]$^+$。

[2553] 实施例340. 3-((2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-124)

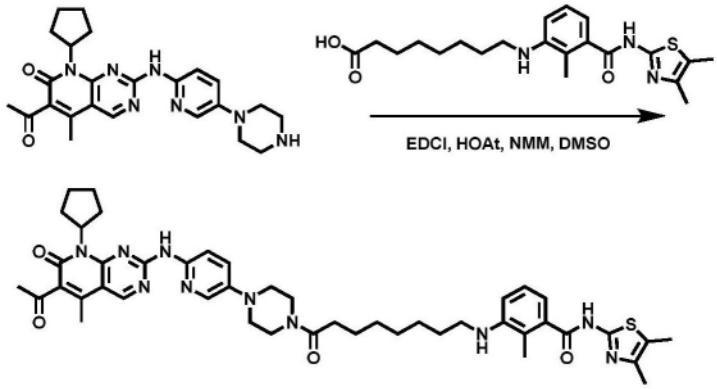
[2554] 方案340

[2555] 

[2556] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-124(8.3mg,61%产率)。MS(ESI)m/z=749.8[M+H]$^+$。

[2557] 实施例341. 3-((8-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-125)

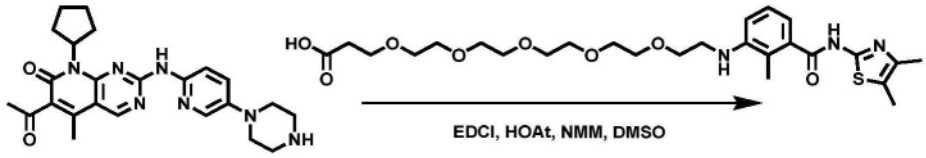
[2558] 方案341

[2559] 

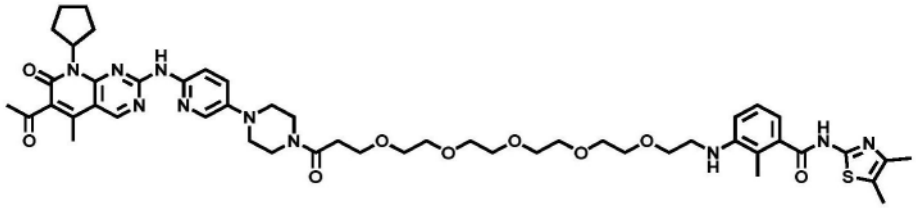
[2560] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-125(10.2mg,68%产率)。MS(ESI)m/z=833.8[M+H]$^+$。

[2561] 实施例342. 3-((18-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-126)

[2562] 方案342



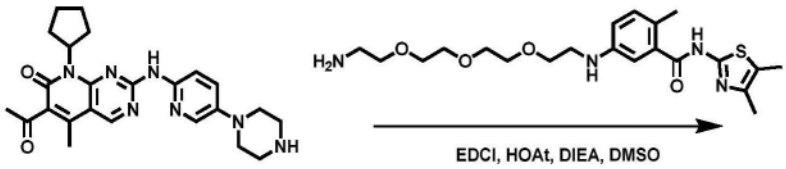
[2563]



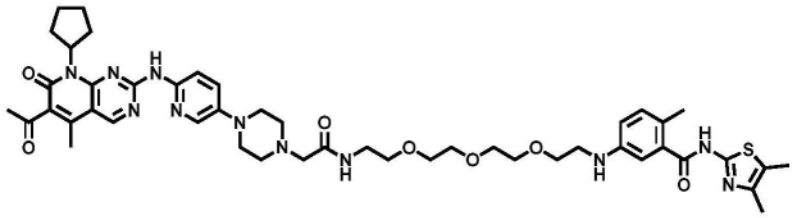
[2564] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-126(10.5mg,59%产率)。MS(ESI)m/z=984.1[M+H]$^+$。

[2565] 实施例343. 5-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-127)

[2566] 方案343



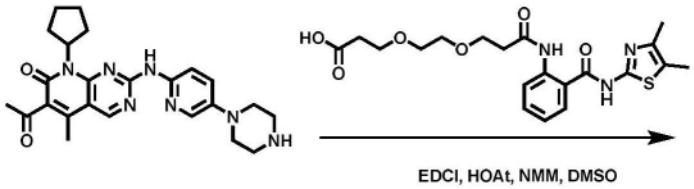
[2567]



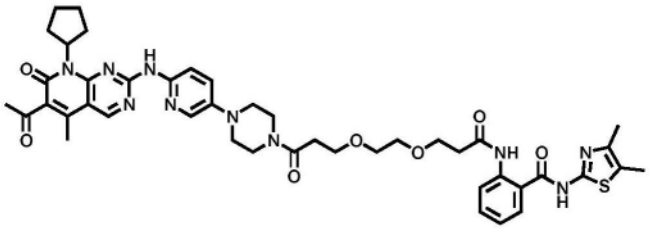
[2568] 按照制备CPD-167的标准程序合成CPD-127(2.5mg,14%产率)。MS(ESI)m/z=924.9[M+H]$^+$。

[2569] 实施例344. 2-(3-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-128)

[2570] 方案344



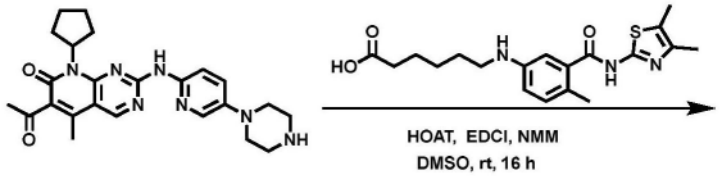
[2571]



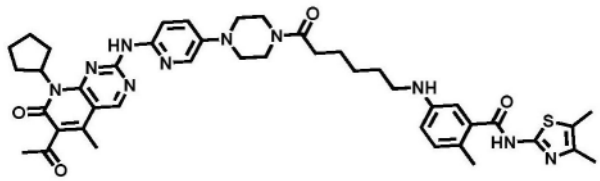
[2572] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-128(7.0mg,41％产率)。MS(ESI)m/z＝865.8[M+H]$^+$。

[2573] 实施例345. 5-((6-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-129)

[2574] 方案345



[2575]

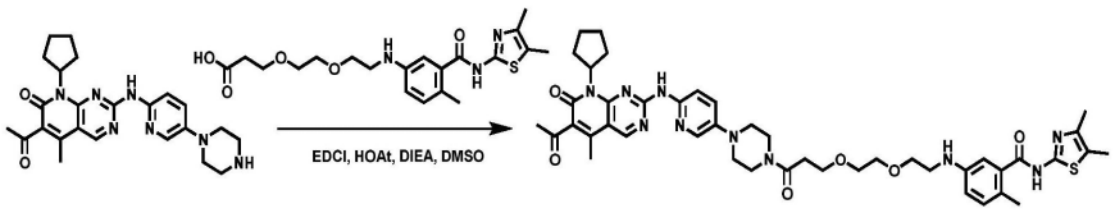


[2576] 按照制备CPD-042的标准程序合成黄色固体状的CPD-129(6.5mg,30％产率)。MS(ESI)m/z＝403.65[M+H]$^+$。

[2577] 实施例346. 5-((2-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-130)

[2578] 方案346

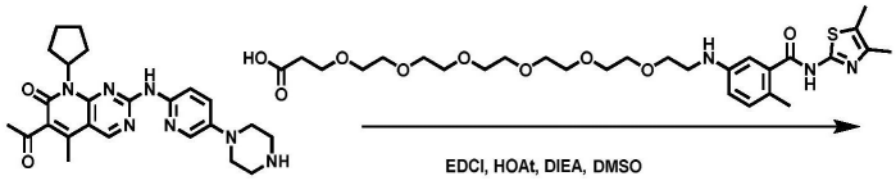
[2579]



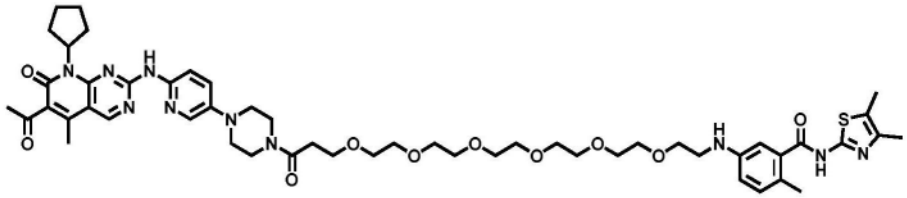
[2580] 按照制备CPD-167的标准程序合成CPD-130(3.4mg,19％产率)。MS(ESI)m/z＝851.9[M+H]$^+$。

[2581] 实施例347. 5-((21-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-21-氧代-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-131)

[2582] 方案347



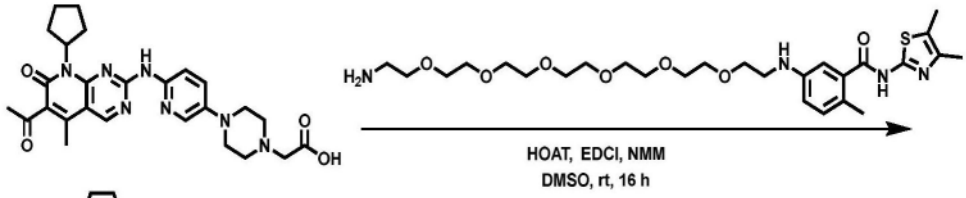
[2583]



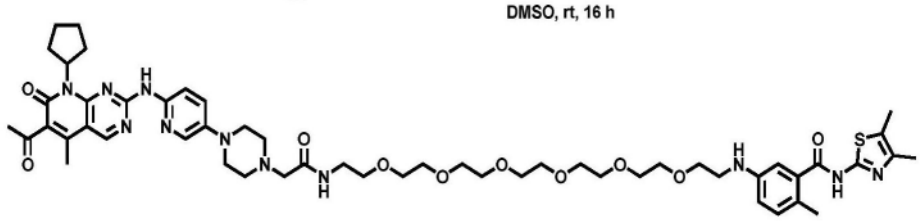
[2584] 按照制备CPD-001的标准程序合成CPD-131(2.5mg,13%产率)。MS(ESI)m/z=1027.9[M+H]$^+$。

[2585] 实施例348. 5-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十三烷-23-基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-132)

[2586] 方案348



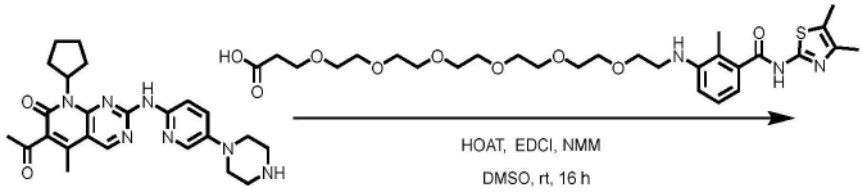
[2587]



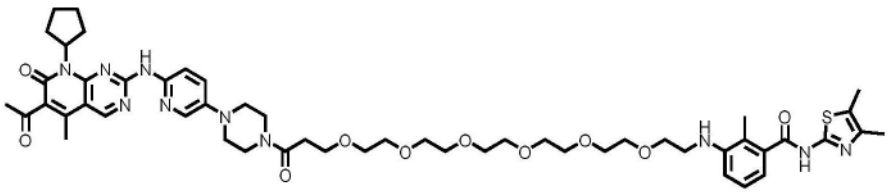
[2588] 按照制备CPD-042的标准程序合成黄色固体状的CPD-132(TFA盐,4.73mg,2%产率)。MS(ESI)m/z=529.08[M/2+H]$^+$。

[2589] 实施例349. 3-((21-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-21-氧代-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十一烷基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-133)

[2590] 方案349



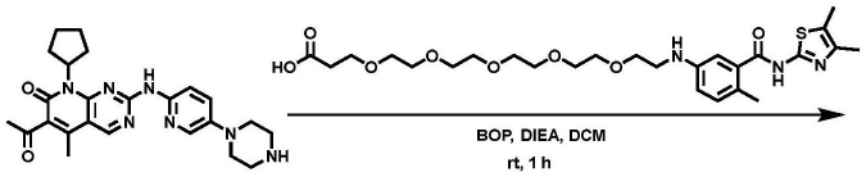
[2591]



[2592] 按照制备CPD-042的标准程序合成黄色固体状的CPD-133(8.95mg,52%产率)。MS(ESI)m/z=1028.1[M+H]$^+$。

[2593] 实施例350. 5-((18-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-134)

[2594] 方案350



[2595]

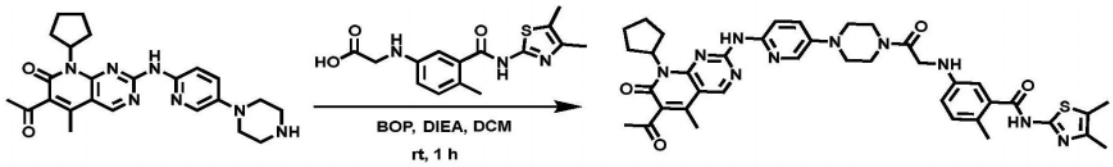


[2596] 向6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(8.89mg,0.020mmol)和1-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基苯基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸(10mg,0.018mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液中加入BOP(14.75mg,0.072mmol)和DIPEA(11.67mg,0.090mmol,14.93μL)。将反应混合物在室温搅拌1h。当完成时,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过反相色谱法纯化以提供黄色固体状的标题化合物(TFA盐,15.82mg,13%产率)。MS(ESI)m/z=983.9[M+H]$^+$。

[2597] 实施例351. 5-((2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-135)

[2598] 方案351

[2599]

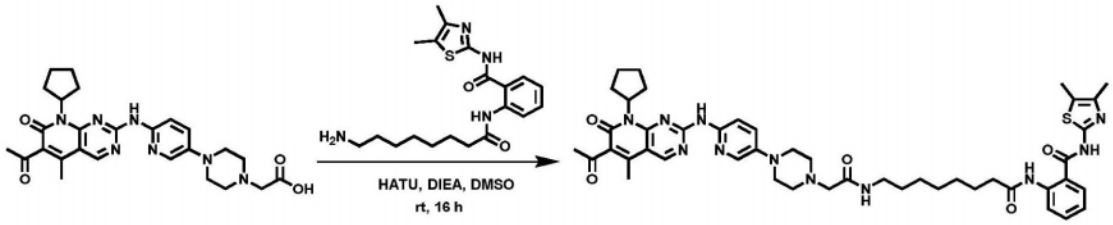


[2600] 按照制备CPD-134的标准程序合成黄色固体状的CPD-135(TFA盐,24.06mg,15%产率)。MS(ESI)m/z=749.8[M+H]$^+$。

[2601] 实施例352. 2-(8-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)

[2602] 辛酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-136)

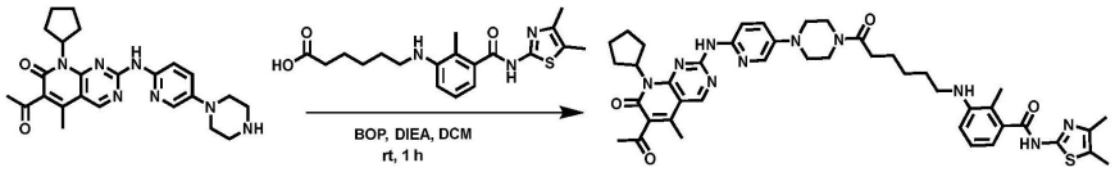
[2603] 方案352

[2604] 

[2605] 向2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸(11.3mg,0.022mmol)和2-(8-氨基辛酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(9.55mg,0.025mmol)在DMSO(0.5mL)中的溶液中加入HATU(12.75mg,0.034mmol)和DIPEA(14.44mg,0.112mmol,18.47μL)。将反应混合物在室温搅拌16h。当完成时,将混合物通过反相色谱法纯化以提供黄色固体状的标题化合物(TFA盐,0.94mg,1%产率)。MS(ESI)m/z=439.1[M/2+H]$^+$。

[2606] 实施例353. 3-((6-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-137)

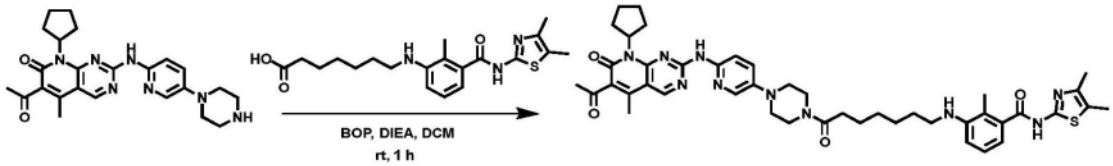
[2607] 方案353

[2608] 

[2609] 按照制备CPD-134的标准程序合成黄色固体状的CPD-137(TFA盐,15.82mg,11%产率:11%)。MS(ESI)m/z=805.8[M+H]$^+$。

[2610] 实施例354. 3-((7-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-138)

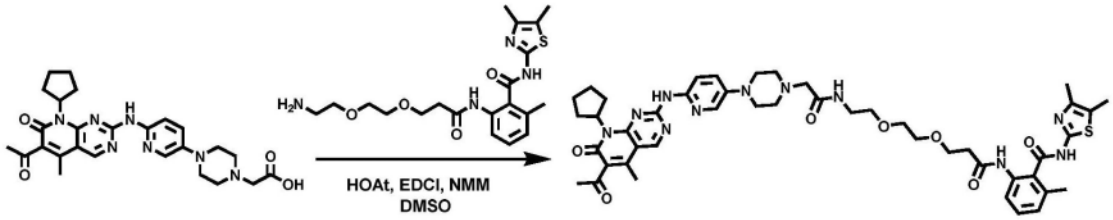
[2611] 方案354

[2612] 

[2613] 按照制备CPD-134的标准程序合成黄色固体状的CPD-138(TFA盐,16.08mg,11%产率)。MS(ESI)m/z=819.9[M+H]$^+$。

[2614] 实施例355. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基苯甲酰胺(CPD-139)

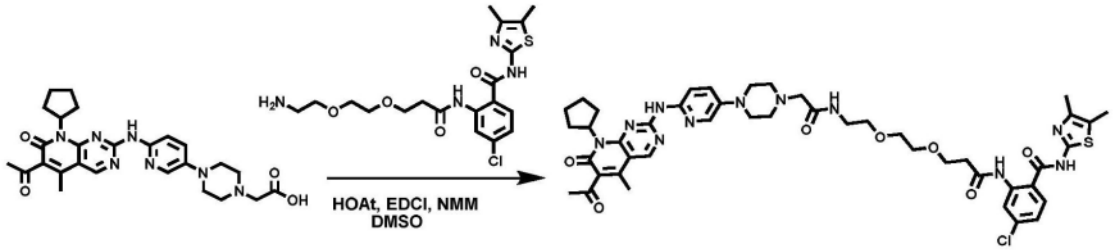
[2615] 方案355

[2616] 

[2617] 按照制备CPD-042的标准程序合成黄色固体状的CPD-139(TFA盐,8.0mg,40%产率)。MS(ESI)m/z=909.0[M+H]$^+$。

[2618] 实施例356. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-氯-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-140)

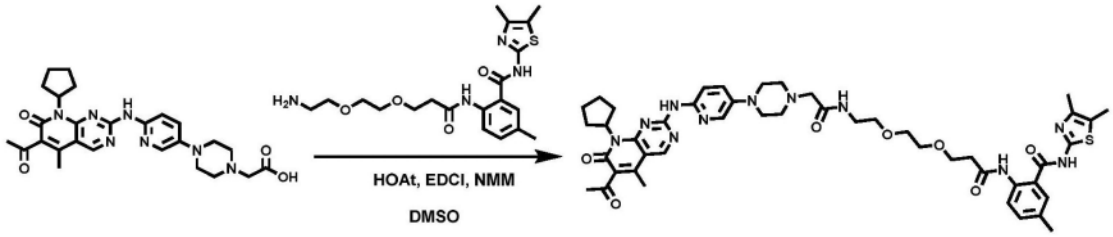
[2619] 方案356

[2620] 

[2621] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-140(8.20mg,40%产率)。MS(ESI)m/z=928.9[M+H]$^+$。

[2622] 实施例357. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-甲基苯甲酰胺(CPD-141)

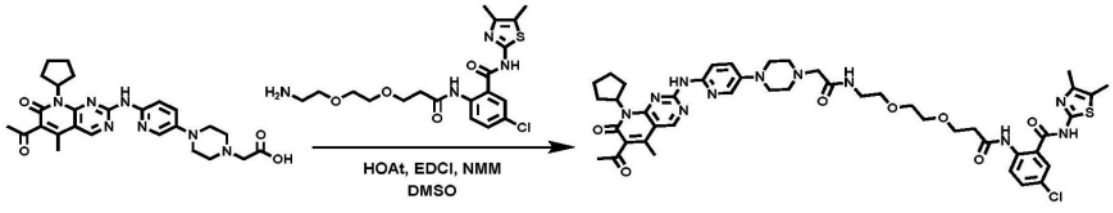
[2623] 方案357

[2624] 

[2625] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-141(7.10mg,35%产率)。MS(ESI)m/z=909.0[M+H]$^+$。

[2626] 实施例358. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-5-氯-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-142)

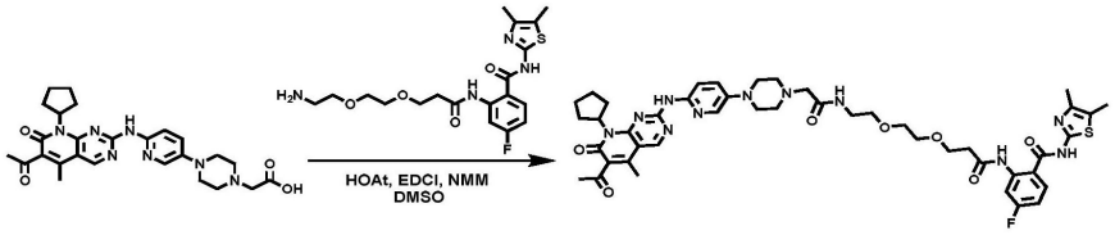
[2627] 方案358

[2628] 

[2629] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-142(3.06mg,30%产率)。MS(ESI)m/z=910.0[M+H]$^+$。

[2630] 实施例359. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-氟苯甲酰胺(CPD-143)

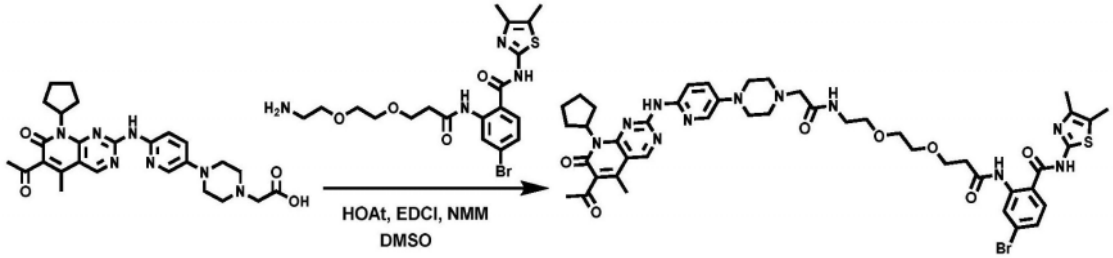
[2631] 方案359

[2632] 

[2633] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-143(1.44mg,14%产率)。MS(ESI)m/z=912.8[M+H]$^+$。

[2634] 实施例360. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-溴-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-144)

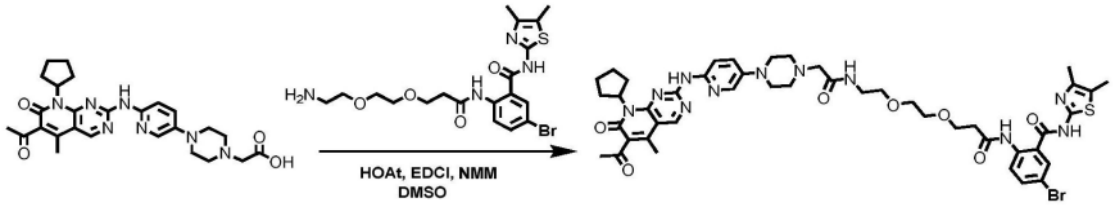
[2635] 方案360

[2636] 

[2637] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-144(1.98mg,18%产率)。MS(ESI)m/z=974.7[M+H]$^+$。

[2638] 实施例361. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-5-溴-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-145)

[2639] 方案361

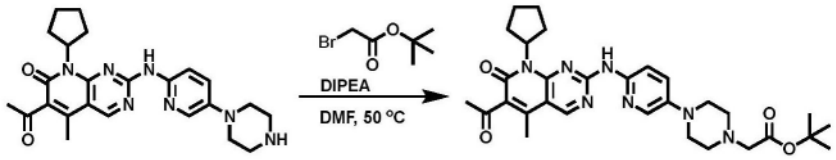
[2640] 

[2641] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-145(1.45mg,13%产率)。MS(ESI)m/z=974.7[M+H]$^+$。

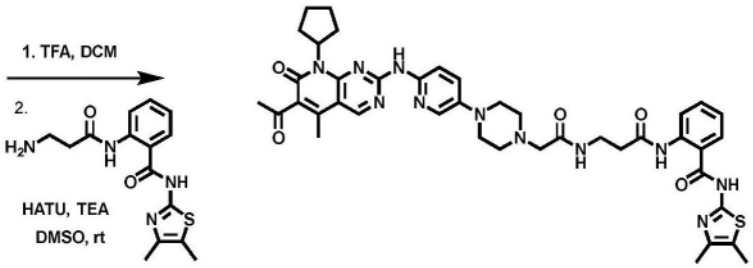
[2642] 实施例362. 2-(3-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)

[2643] 丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-146)

[2644] 方案362



[2645]



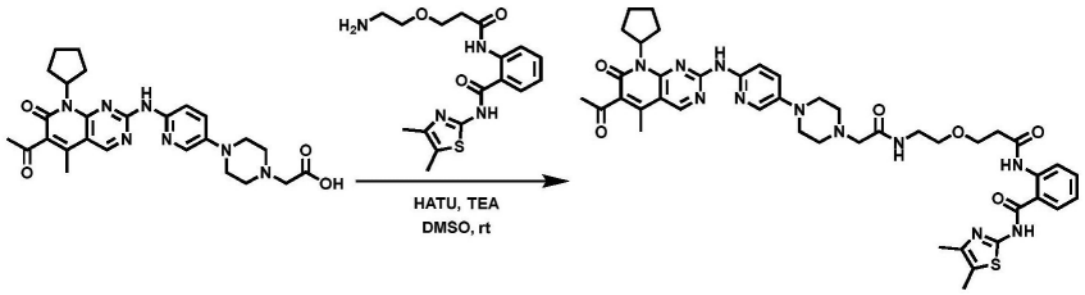
[2646] 步骤1. 2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯的合成向6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(100mg,223.4μmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入2-溴乙酸叔丁酯(87mg,446.9μmol)和DIPEA(57mg,446.9μmol)。将混合物在室温搅拌4h,并接着通过反相色谱法(在水:MeOH=1:1中的0.1% TFA)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(105mg,84%产率)。MS(ESI)m/z=562.4[M+H]$^+$。

[2647] 步骤2. 2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸的合成向2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(105mg,186.9μmol)在DCM(1mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将混合物在室温搅拌30min后,将其在减压下浓缩。将残余物通过反相色谱法(水/MeOH=1:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(90mg,95%产率)。MS(ESI)m/z=506.3[M+H]$^+$。

[2648] 步骤3. 2-(3-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成向2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸(10mg,19.9μmol)和2-(3-氨基丙酰基氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(6mg,19.8μmol)在DMSO(0.5mL)中的混合物中加入HATU(15mg,39μmol)和TEA(7mg,59.3μmol)。将混合物在室温搅拌1h,接着通过反相色谱法(在H_2O中的0-70% MeCN)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(2.4mg,15%产率)。MS(ESI)m/z=806.8[M+H]$^+$。

[2649] 实施例363. 2-(3-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-147)

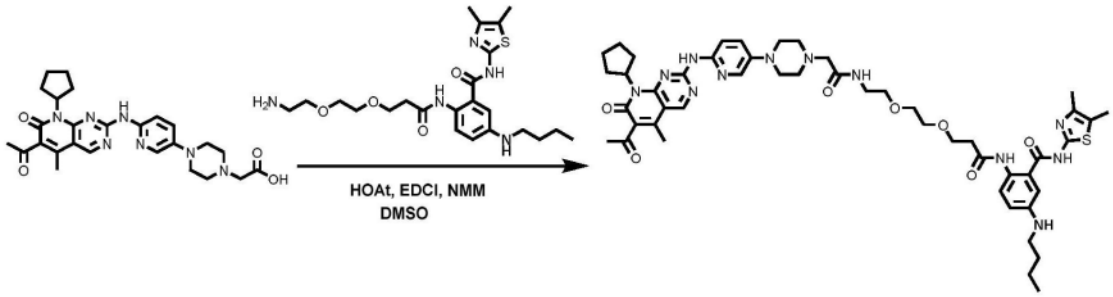
[2650] 方案363

[2651] 

[2652] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-147(2.4mg,14％产率)。MS(ESI)m/z＝850.8[M+H]$^+$。

[2653] 实施例364. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-5-(丁基氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-148)

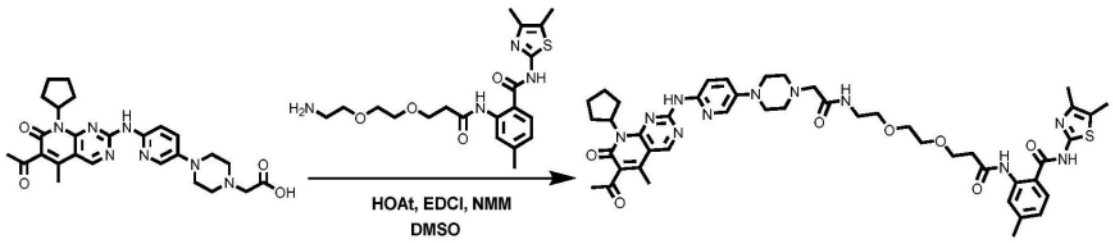
[2654] 方案364

[2655] 

[2656] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-148(2.19mg,20％产率)。MS(ESI)m/z＝966.0[M+H]$^+$。

[2657] 实施例365. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-甲基苯甲酰胺(CPD-149)

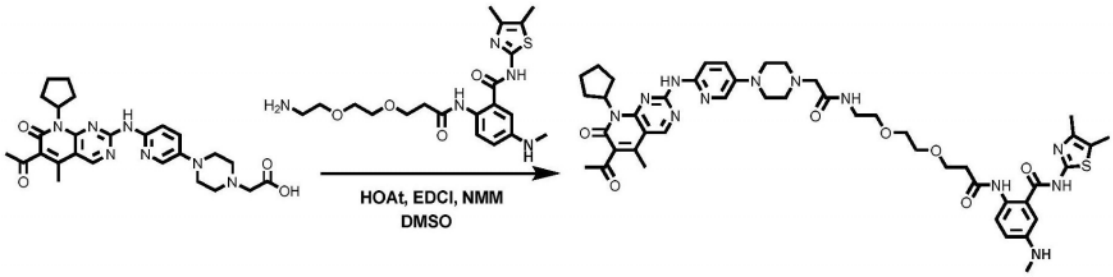
[2658] 方案365

[2659] 

[2660] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-149(1.87mg,18％产率)。MS(ESI)m/z＝908.8[M+H]$^+$。

[2661] 实施例366. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(甲基氨基)苯甲酰胺(CPD-150)

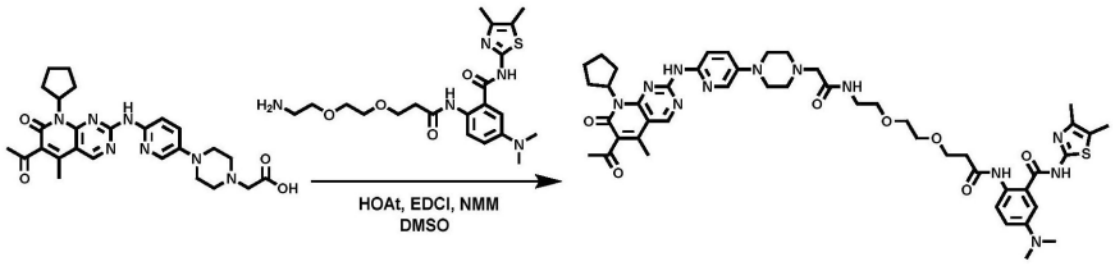
[2662] 方案366

[2663] 

[2664] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-150(2.33mg,22%产率)。MS(ESI)m/z=923.8[M+H]$^+$。

[2665] 实施例367. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-5-(二甲基氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-151)

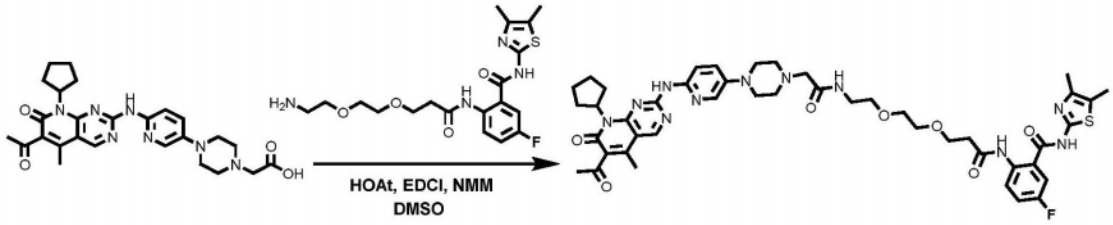
[2666] 方案367

[2667] 

[2668] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-151(2.12mg,20%产率)。MS(ESI)m/z=937.8[M+H]$^+$。

[2669] 实施例368. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-氟苯甲酰胺(CPD-152)

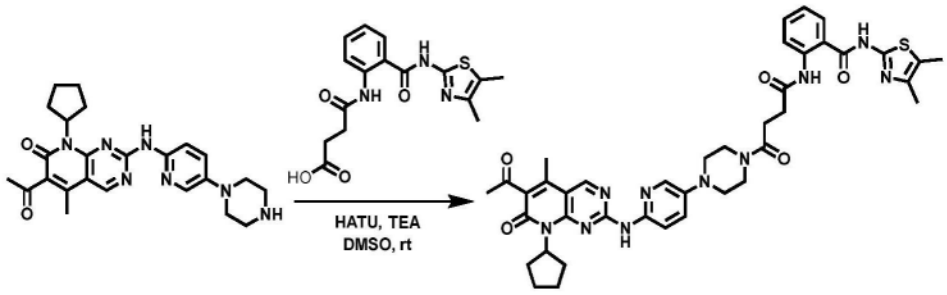
[2670] 方案368

[2671] 

[2672] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-152(1.18mg,12%产率)。MS(ESI)m/z=912.8[M+H]$^+$。

[2673] 实施例369. 2-(4-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-153)

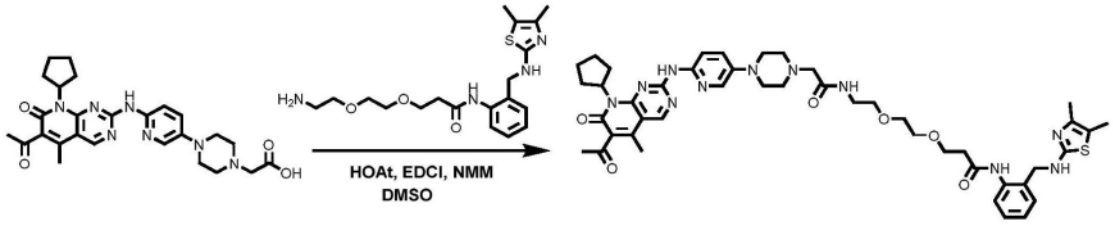
[2674] 方案369

[2675] 

[2676] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-153(0.6mg,3%产率)。MS(ESI)m/z=777.5[M+H]$^+$。

[2677] 实施例370. 3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)-N-(2-(((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基)甲基)苯基)丙酰胺(CPD-154)

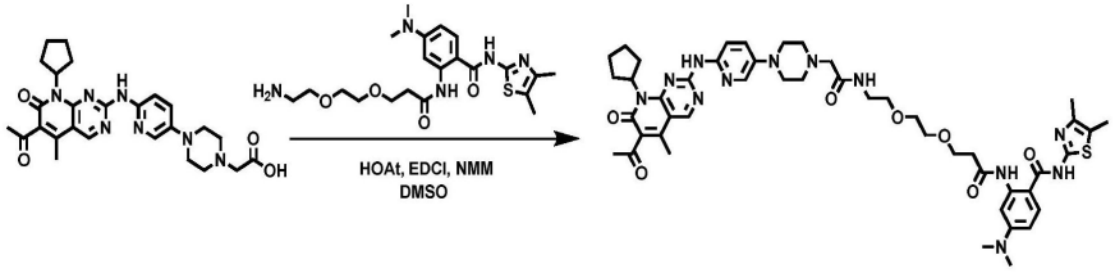
[2678] 方案370

[2679] 

[2680] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-154(2.25mg,26%产率)。MS(ESI)m/z=881.1[M+H]$^+$。

[2681] 实施例371. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-(二甲基氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-155)

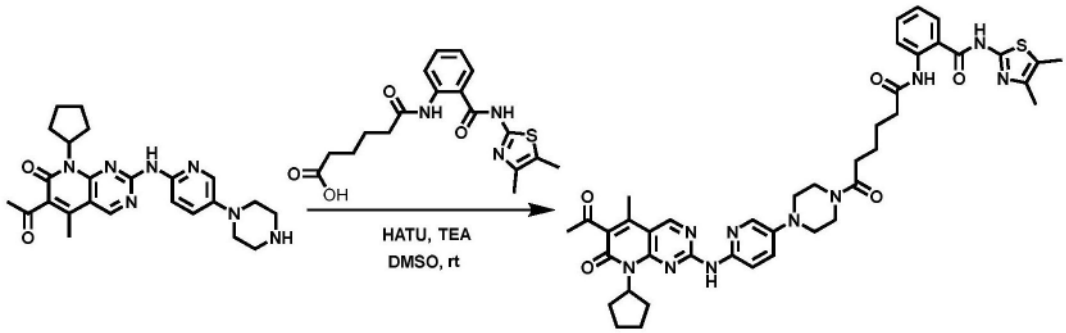
[2682] 方案371

[2683] 

[2684] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-155(2.79mg,27%产率)。MS(ESI)m/z=938.0[M+H]$^+$。

[2685] 实施例372. 2-(6-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-156)

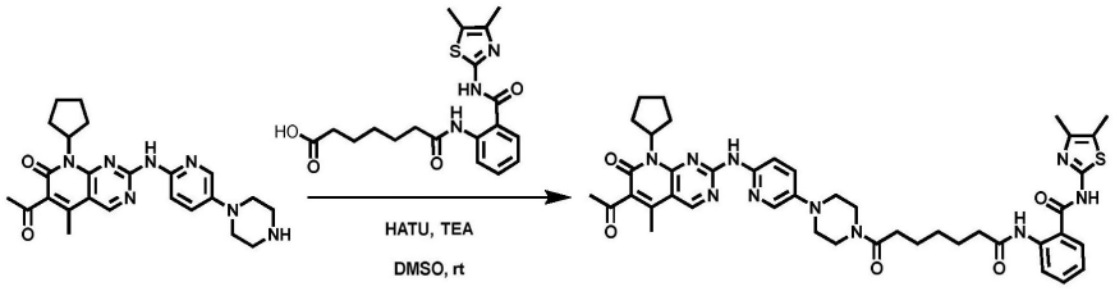
[2686] 方案372

[2687] 

[2688] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-156(1.0mg,5%产率)。MS(ESI)m/z=805.8 $[M+H]^+$。

[2689] 实施例373. 2-(7-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-157)

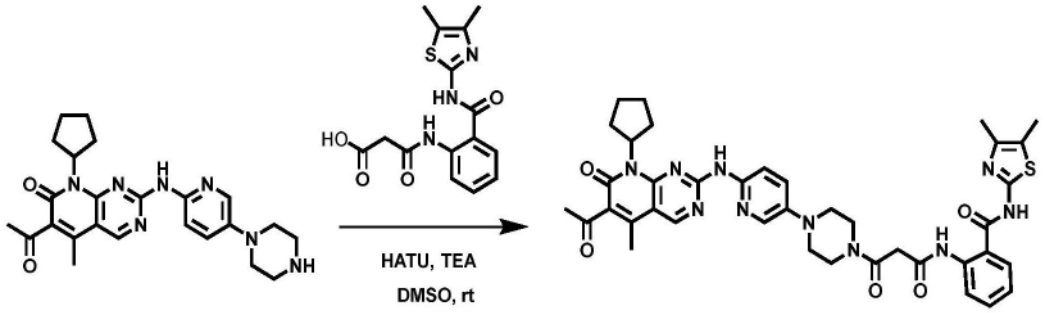
[2690] 方案373

[2691] 

[2692] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-157(1.4mg,产率:7%)。MS(ESI)m/z=819.8 $[M+H]^+$。

[2693] 实施例374. 2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-158)

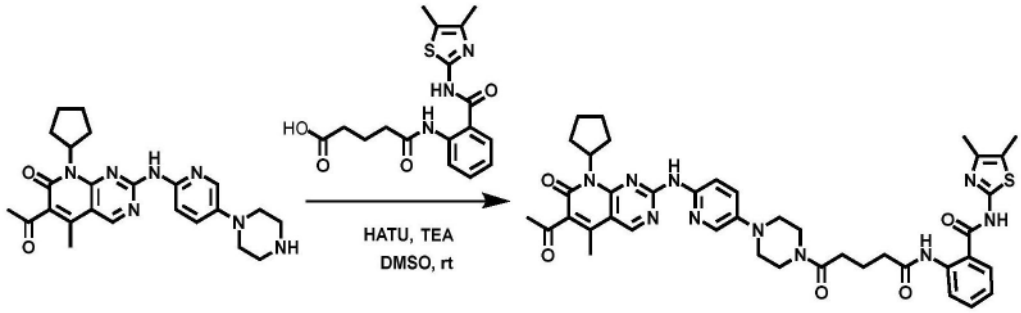
[2694] 方案374

[2695] 

[2696] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-158(0.5mg,2%产率)。MS(ESI)m/z=763.8 $[M+H]^+$。

[2697] 实施例375. 2-(5-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-159)

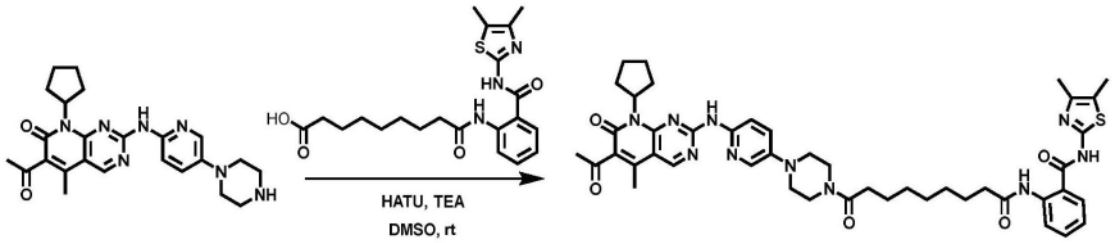
[2698] 方案375

[2699] 

[2700] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-159(1.0mg,5%产率)。MS(ESI)m/z=791.8[M+H]$^+$。

[2701] 实施例376. 2-(9-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-9-氧代壬酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-160)

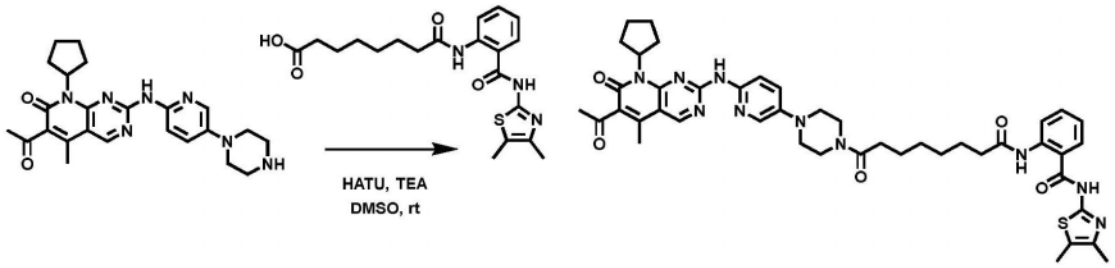
[2702] 方案376

[2703] 

[2704] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-160(4.6mg,23%产率)。MS(ESI)m/z=847.9[M+H]$^+$。

[2705] 实施例377. 2-(8-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-161)

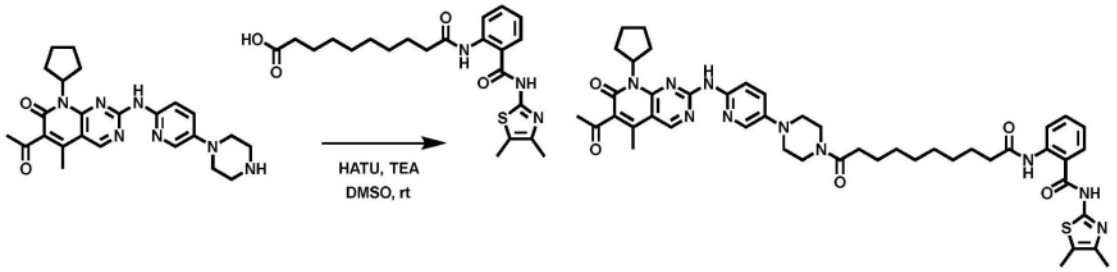
[2706] 方案377

[2707] 

[2708] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-161(8.8mg,43%产率)。MS(ESI)m/z=833.8[M+H]$^+$。

[2709] 实施例378. 2-(10-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-10-氧代癸酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-162)

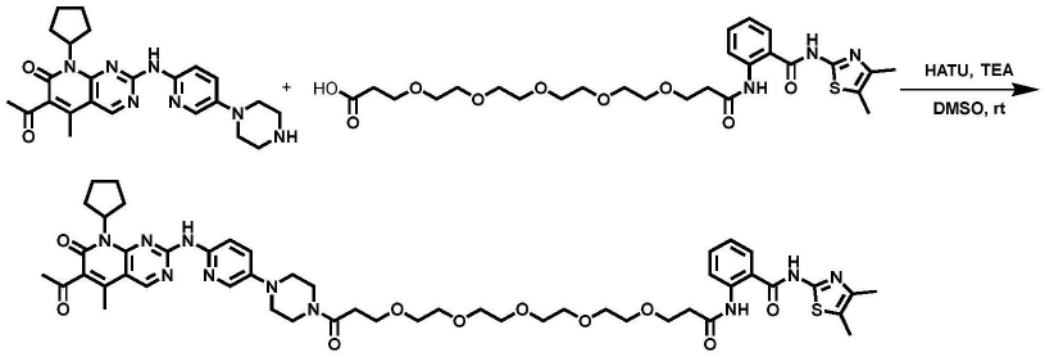
[2710] 方案378

[2711] 

[2712] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-162(9.6mg,48％产率)。MS(ESI)m/z＝861.8[M+H]$^+$。

[2713] 实施例379. 19-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)-19-氧代-4,7,10,13,16-五氧杂十九烷酰胺(CPD-163)

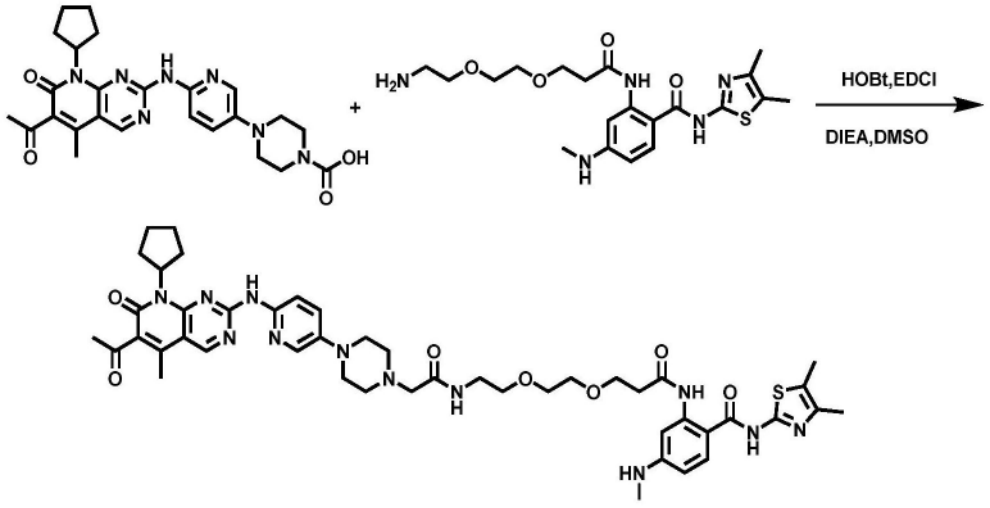
[2714] 方案379

[2715] 

[2716] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-163(6.3mg,36％产率)。MS(ESI)m/z＝997.8[M+H]$^+$。

[2717] 实施例380. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺(CPD-164)

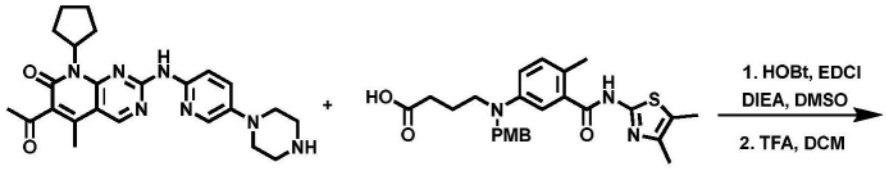
[2718] 方案380

[2719] 

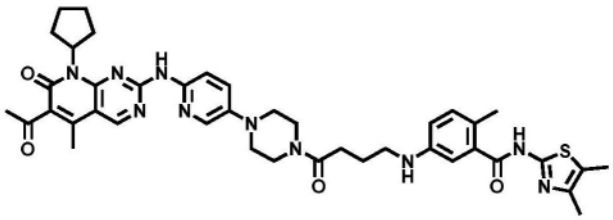
[2720] 按照制备CPD-167的标准程序合成CPD-164(10.32mg,55％产率)。MS(ESI)m/z＝924.0[M+H]$^+$。

[2721] 实施例381. 5-((4-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-165)

[2722] 方案381



[2723]



[2724] 步骤1. 5-((4-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)(4-甲氧基苄基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺的合成

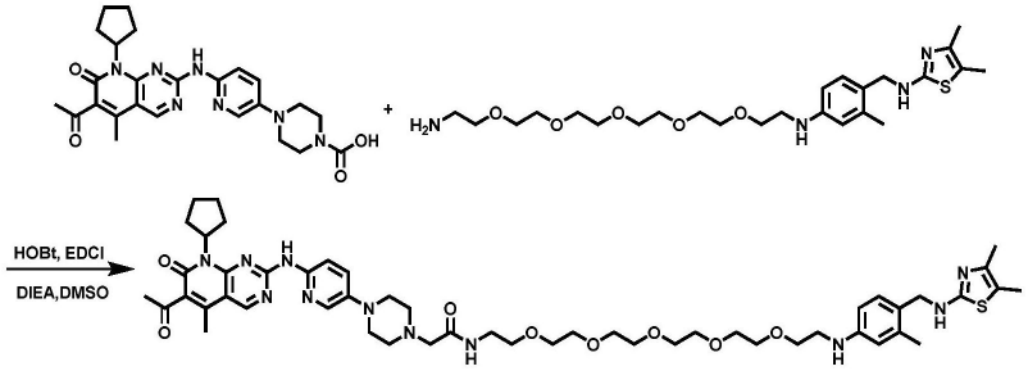
[2725] 在0℃向2-(5-哌嗪-1-基)吡啶-2-基氨基)-6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(15mg,33.5μmol)和4-(N-(3-(4,5-二甲基噻唑-2-基氨基甲酰基)-4-甲基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)氨基)丁酸(15.7mg,33.5μmol)在DMSO(2.5mL)中的溶液中加入EDCI(12.8mg,67.0mmol)、HOBt(9.1mg,67.0mmol)和DIEA(43.0mg,335μmol)。将混合物在室温搅拌16h。当完成时,将反应混合物倒入水中并用EtOAc萃取。将合并的有机层浓缩并将所得残余物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20:1)纯化以提供标题化合物(11.0mg,36%产率)。MS(ESI)m/z=898.0[M+H]$^+$。

[2726] 步骤2. 5-((4-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺的合成

[2727] 向5-((4-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)(4-甲氧基苄基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(11.0mg,12.2μmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(2.5mL)。将混合物在室温搅拌过夜后,将其在减压下浓缩。将残余物通过反相色谱法纯化以提供标题化合物(7.43mg,6%产率)。MS(ESI)m/z=777.8[M+H]$^+$。

[2728] 实施例382. 2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-(17-((4-(((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基)甲基)-3-甲基苯基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)乙酰胺(CPD-166)

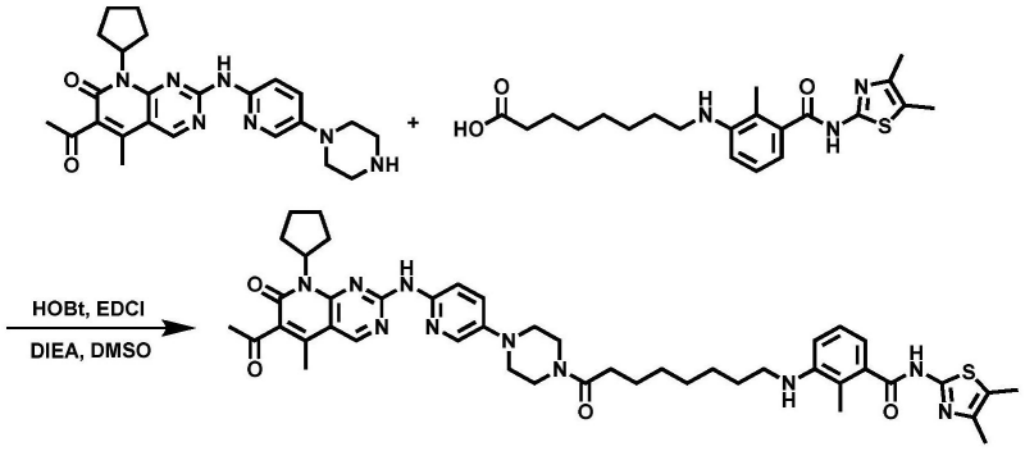
[2729] 方案382

[2730] 

[2731] 按照制备CPD-167的标准程序合成CPD-166(1.26mg,6％产率)。MS(ESI)m/z＝999.0[M+H]$^+$。

[2732] 实施例383. 3-((8-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-167)

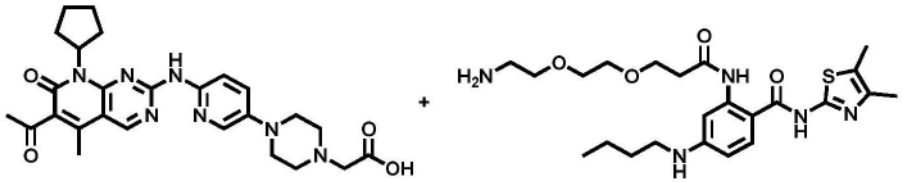
[2733] 方案383

[2734] 

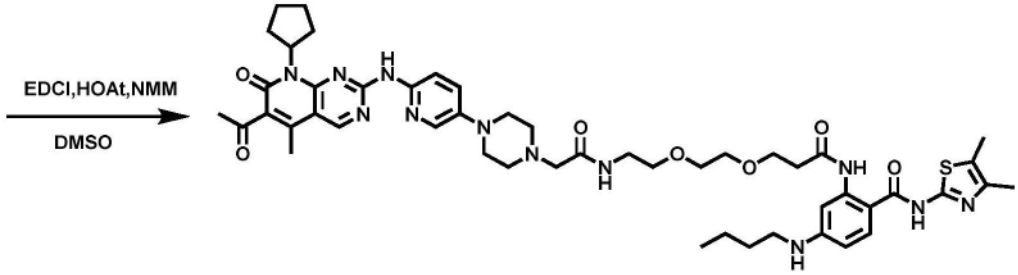
[2735] 在0℃向6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(10mg,22.34μmol)、8-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)辛酸(BL1-120,9.02mg,22.34μmol)和DIEA(28.82mg,223.40μmol)在DMSO(2.5mL)中的溶液中加入EDCI(8.57mg,44.68μmol)和HOBt(6.08mg,44.68μmol)。将混合物在室温搅拌16h。当完成时,将反应混合物倒入水中并用DCM萃取。将合并的有机层浓缩并将所得残余物通过硅胶色谱法(DCM:MeOH＝20:1)纯化以提供标题化合物(10.35mg,56％产率)。MS(ESI)m/z＝833.9[M+H]$^+$。

[2736] 实施例384. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-(丁基氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-168)

[2737] 方案384



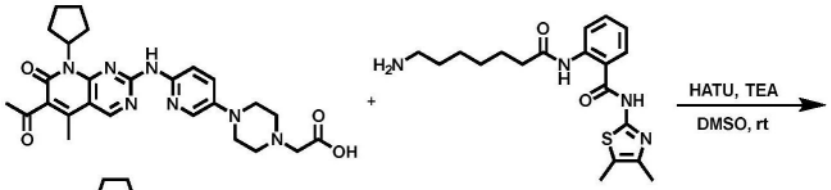
[2738]



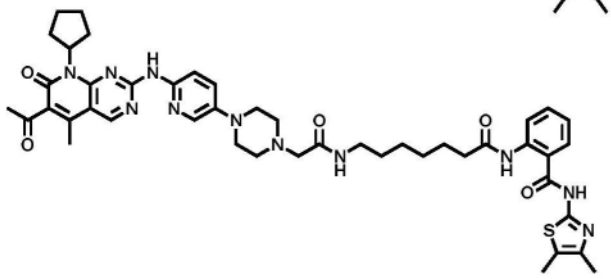
[2739] 按照制备CPD-042的标准程序合成黄色固体状的CPD-168(4.1mg,43％产率)。MS(ESI)m/z＝966.0[M+H]$^+$。

[2740] 实施例385. 2-(7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-169)

[2741] 方案385



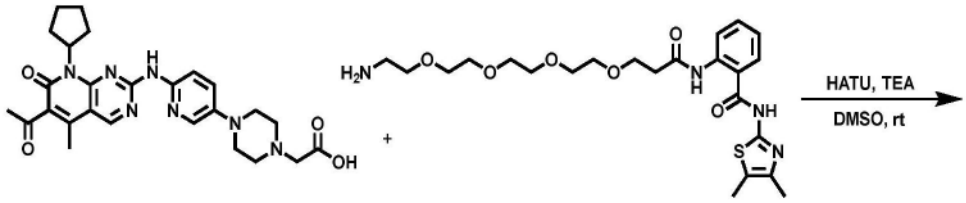
[2742]



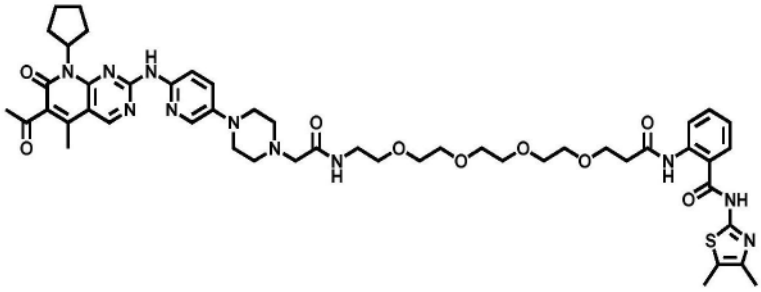
[2743] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-169(2.6mg,11％产率)。MS(ESI)m/z＝862.9[M+H]$^+$。

[2744] 实施例386. 2-(1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十八烷-18-酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-170)

[2745] 方案386



[2746]

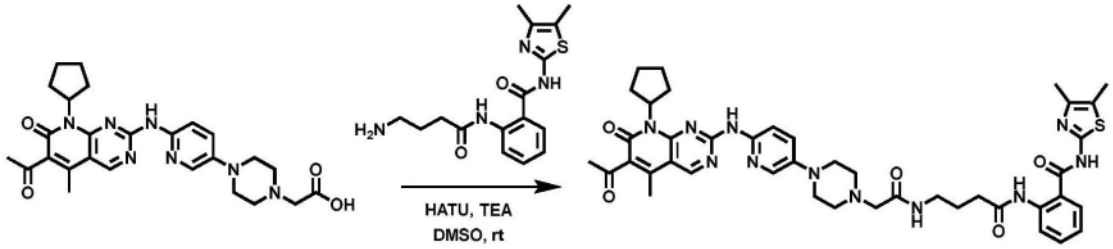


[2747] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-170(2.9mg,15％产率)。MS(ESI)m/z＝982.9[M+H]$^+$。

[2748] 实施例387. 2-(4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丁酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-171)

[2749] 方案387

[2750]

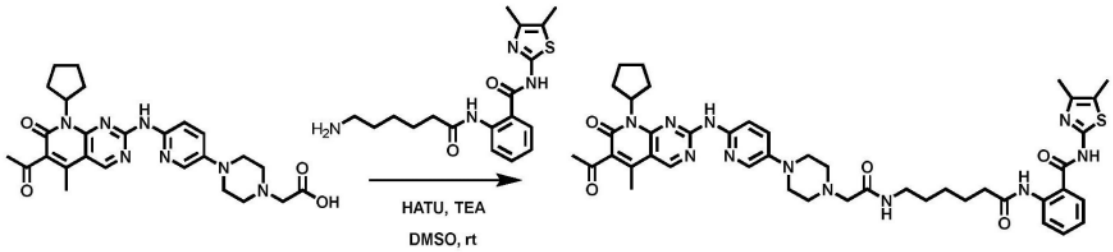


[2751] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-171(2.8mg,11％产率)。MS(ESI)m/z＝820.8[M+H]$^+$。

[2752] 实施例388. 2-(6-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)己酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-172)

[2753] 方案388

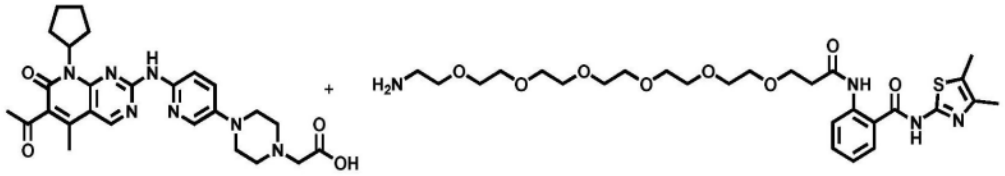
[2754]



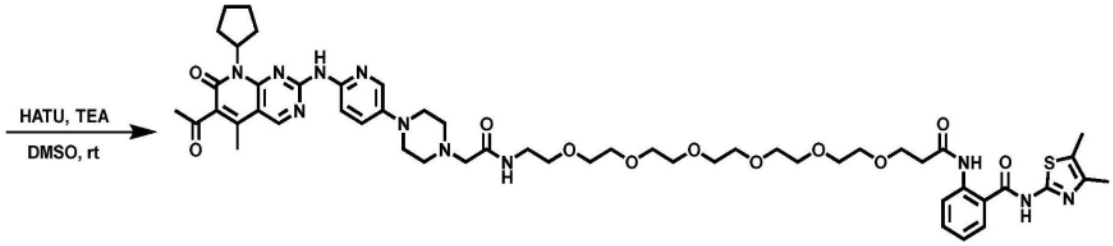
[2755] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-172(2.5mg,11％产率)。MS(ESI)m/z＝848.9[M+H]$^+$。

[2756] 实施例389. 2-(1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十四烷-24-酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-173)

[2757] 方案389



[2758]

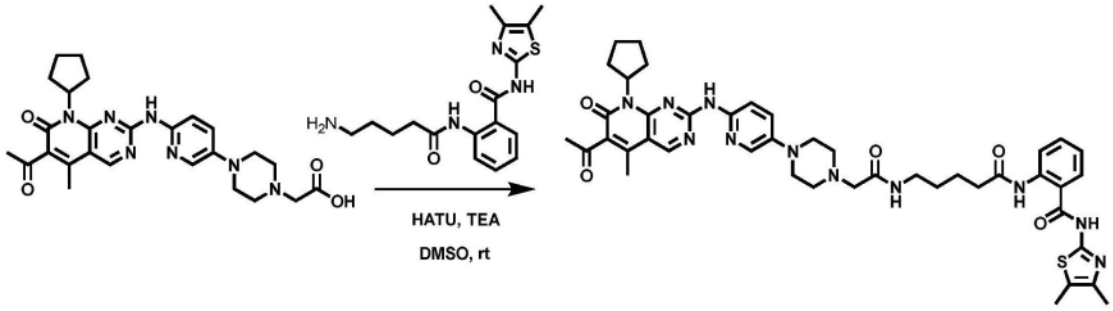


[2759] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-173(2.6mg,14%产率)。MS(ESI)m/z=1071.0[M+H]$^+$。

[2760] 实施例390. 2-(5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-174)

[2761] 方案390

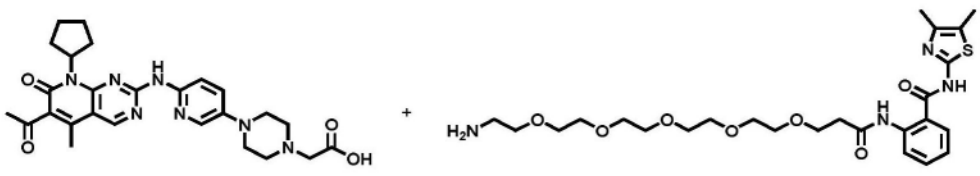
[2762]



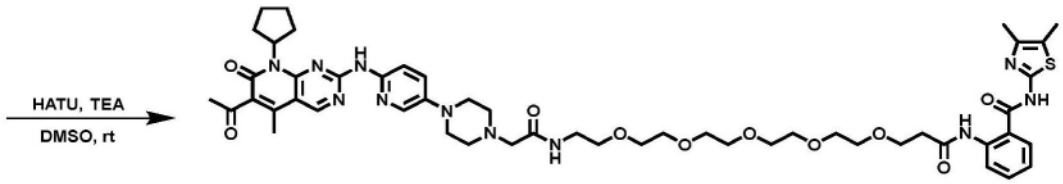
[2763] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-174(1.4mg,6%产率)。MS(ESI)m/z=834.8[M+H]$^+$。

[2764] 实施例391. 2-(1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十一烷-21-酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-175)

[2765] 方案391



[2766]

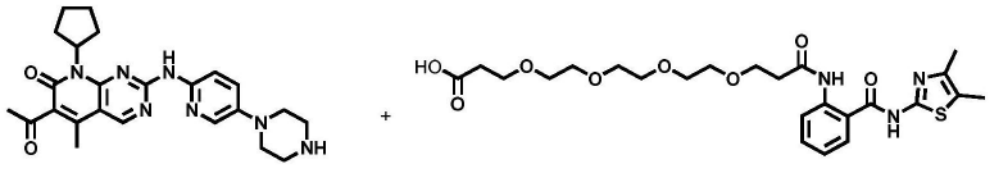


[2767] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-175(2.2mg,12%产率)。MS(ESI)m/z=

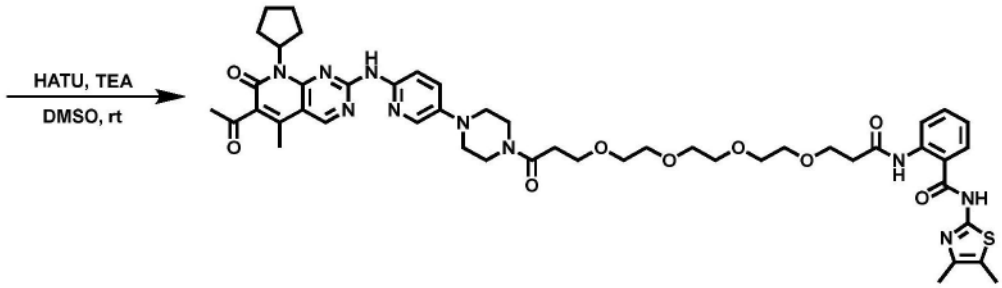
1027.1[M+H]$^+$。

[2768] 实施例392. 16-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂十六烷酰胺(CPD-176)

[2769] 方案392



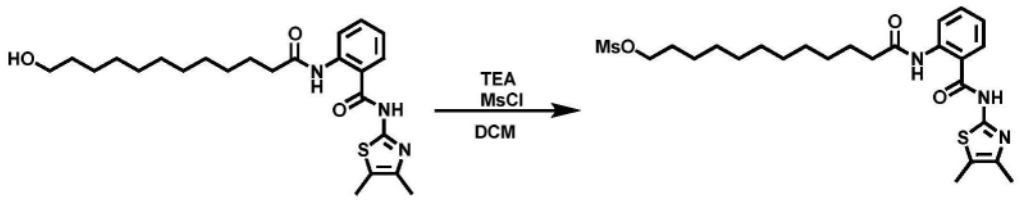
[2770]



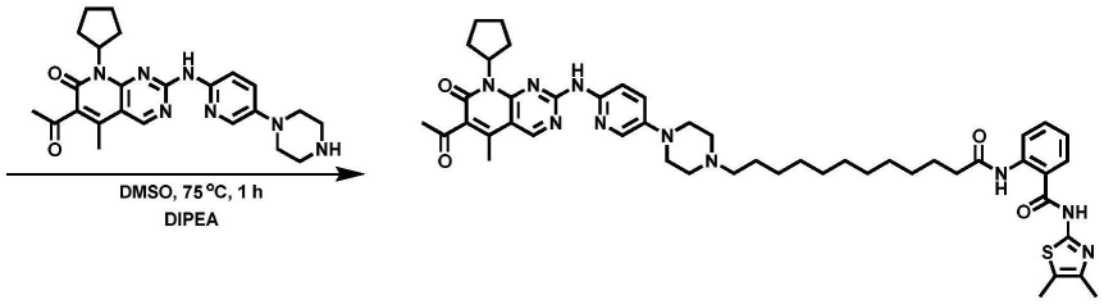
[2771] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-176(2.7mg,3%产率)。MS(ESI)m/z=953.9[M+H]$^+$。

[2772] 实施例393. 2-(12-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)十二烷酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-177)

[2773] 方案393



[2774]



[2775] 步骤1. 12-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-12-氧代十二烷基甲磺酸酯的合成

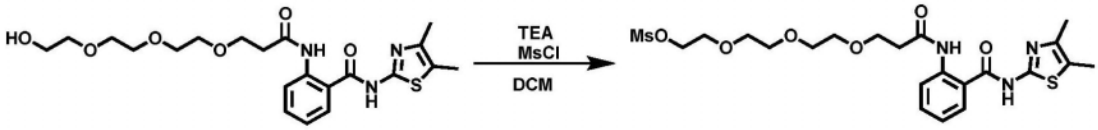
[2776] 向N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(12-羟基十二烷酰基氨基)苯甲酰胺(20mg,44.9μmol)和TEA(13mg,134.6μmol)在DCM(0.5mL)中的搅拌的混合物中添加MsCl(10mg,89.7μmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。当完成时,将混合物浓缩,并且将残余物通过制备型TLC(DCM/MeOH=20:1)纯化以提供明亮油状的标题化合物(20mg,85%产率)。

[2777] 步骤2. 2-(12-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)十二烷酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

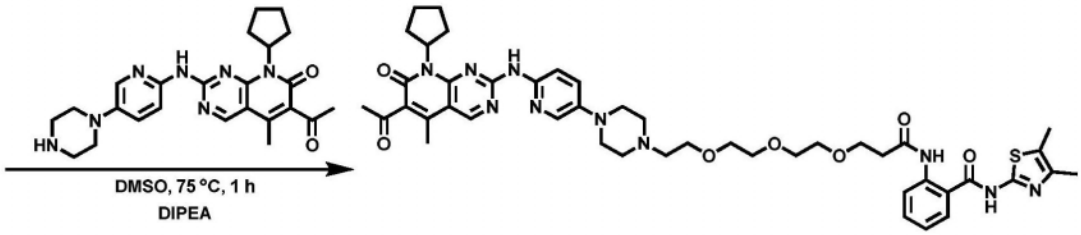
[2778] 向12-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-12-氧代十二烷基甲磺酸酯(15mg,28.6μmol)和6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(15.38mg,34.4μmol)在DMSO(0.5mL)中的混合物中加入DIPEA(11mg,85.9μmol)。将反应在70℃搅拌1h。将溶液通过反相色谱法(在H_2O中的0-70% MeCN)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(1.2mg,5%产率)。MS(ESI)m/z=875.9[M+H]$^+$。

[2779] 实施例394. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-178)

[2780] 方案394



[2781]

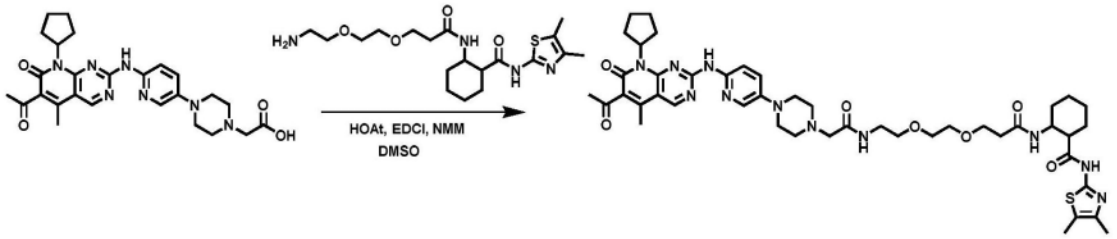


[2782] 按照制备CPD-177的标准程序合成CPD-178(2.0mg,12%产率)。MS(ESI)m/z=881.8[M+H]$^+$。

[2783] 实施例395. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)环己烷-1-甲酰胺(CPD-179)

[2784] 方案395

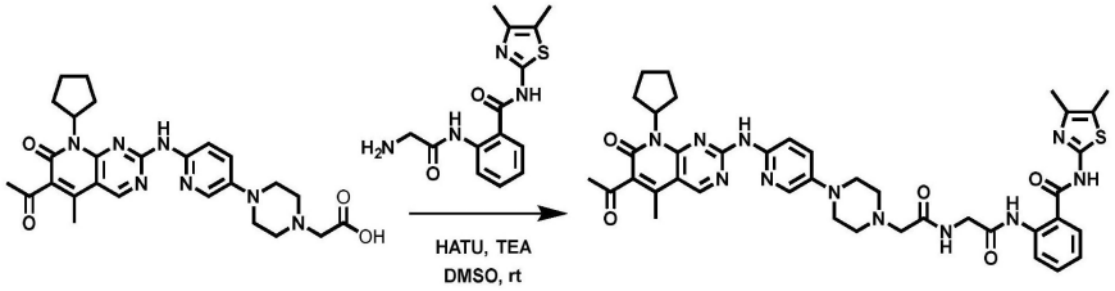
[2785]



[2786] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-179(3.23mg,36%产率)。MS(ESI)m/z=901.0[M+H]$^+$。

[2787] 实施例396. 2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-180)

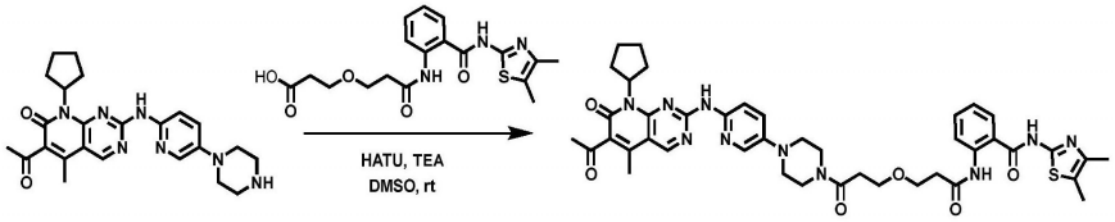
[2788] 方案396

[2789] 

[2790] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-180(3.2mg,12％产率)。MS(ESI)m/z＝792.8[M+H]$^+$。

[2791] 实施例397. 2-(3-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-181)

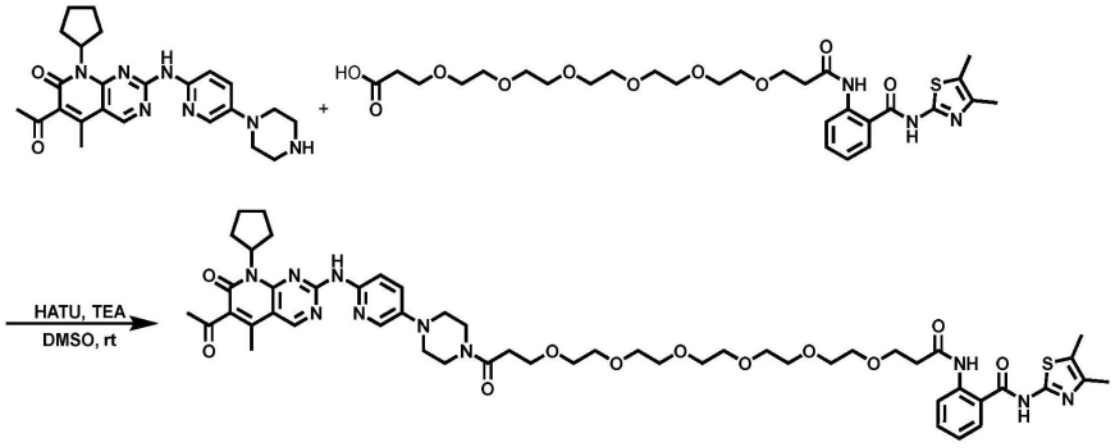
[2792] 方案397

[2793] 

[2794] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-181(3.6mg,20％产率)。MS(ESI)m/z＝822.0[M+H]$^+$。

[2795] 实施例398. 22-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)-22-氧代-4,7,10,13,16,19-六氧杂二十二烷酰胺(CPD-182)

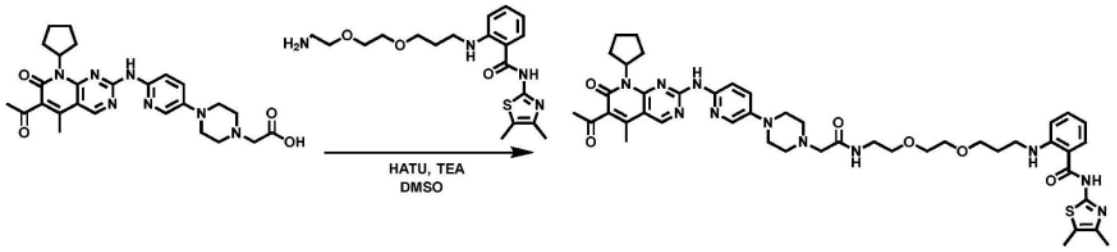
[2796] 方案398

[2797] 

[2798] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-182(7.5mg,44％产率)。MS(ESI)m/z＝1064.1[M+H]$^+$。

[2799] 实施例399. 2-((3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-267)

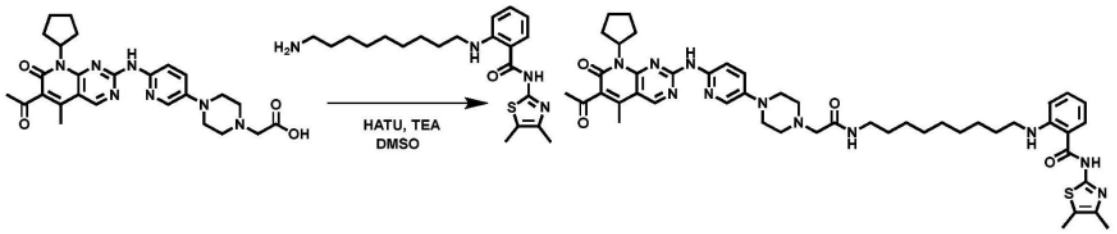
[2800] 方案399

[2801] 

[2802] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-267(4.0mg,18％产率)。MS(ESI)m/z＝881.0[M+H]$^+$。

[2803] 实施例400. 2-((9-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)壬基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-268)

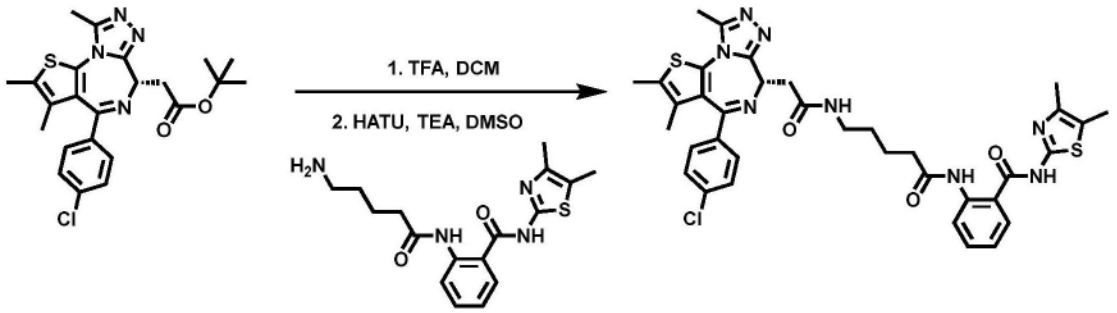
[2804] 方案400

[2805] 

[2806] 按照制备CPD-146的标准程序合成CPD-268(1.4mg,2％产率)。MS(ESI)m/z＝876.9[M+H]$^+$。

[2807] 实施例401.(S)-2-(5-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)戊酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-219)

[2808] 方案401

[2809] 

[2810] 步骤1.(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酸的合成

[2811] 向(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酸叔丁酯(100mg,218μmol)在DCM(1mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将混合物在室温搅拌1h,接着将其浓缩以提供黄色固体状的标题化合物(80mg,91％产率)。MS(ESI)m/z＝401.2[M+H]$^+$。

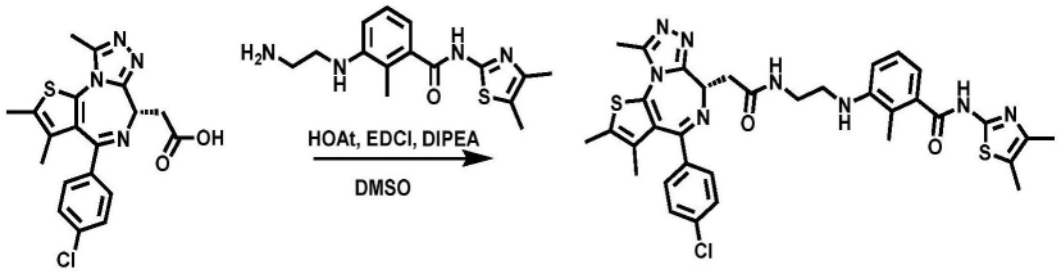
[2812] 步骤2.(S)-2-(5-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]

三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)戊酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[2813] 向2-(5-氨基戊酰基氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-169,10mg,29μmol)和(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酸(14mg,35μmol)在DMSO(0.5mL)中的混合物中加入HATU(22mg,58μmol)和TEA(9mg,86μmol)。将反应混合物在室温搅拌30min后,将其通过反相色谱法(在H_2O中的0-70% MeCN)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(1.5mg,7%产率)。MS(ESI)m/z=729.7$[M+H]^+$。

[2814] 实施例402.(S)-3-((2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-220)

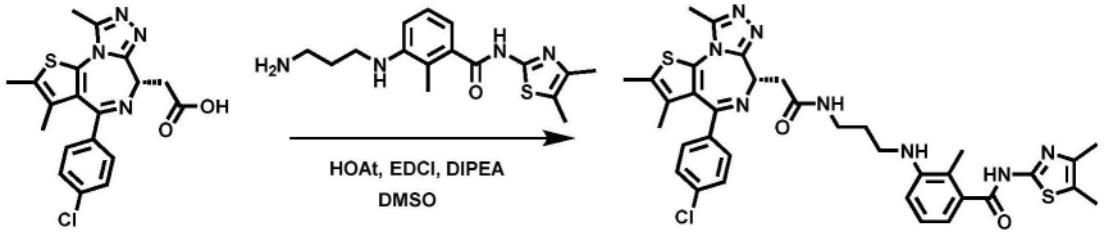
[2815] 方案402

[2816] 

[2817] 向(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酸(5mg,12.5μmol)和3-((2-氨基乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(3.7mg,12.5μmol)在DMSO(1mL)中的混合物中加入HOAt(5.34mg,25μmol)、EDCI(7.58mg,25μmol)和DIPEA(8mg,62.5μmol,9.9μL)。将所得混合物在25℃搅拌1h后,将其通过反相色谱法纯化以提供灰白色固体状的标题化合物(2.68mg,31%产率)。MS(ESI)m/z=687.7$[M+H]^+$。

[2818] 实施例403.(S)-3-((3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)丙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-221)

[2819] 方案403

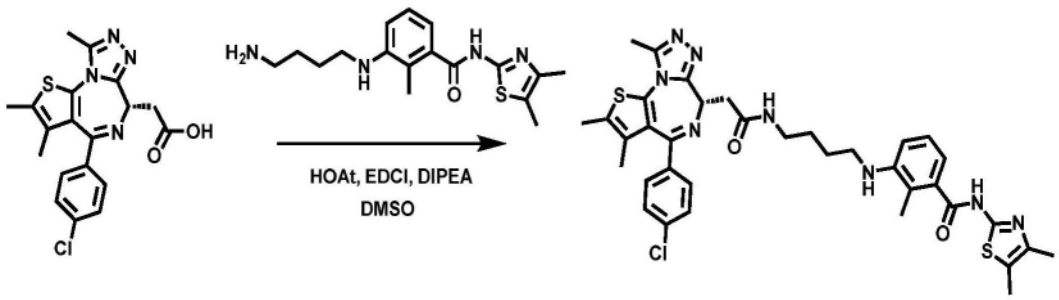
[2820] 

[2821] 按照制备CPD-220的标准程序合成CPD-221(2.15mg,25%产率)。MS(ESI)m/z=701.6$[M+H]^+$。

[2822] 实施例404.(S)-3-((4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)丁基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-

基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-222)

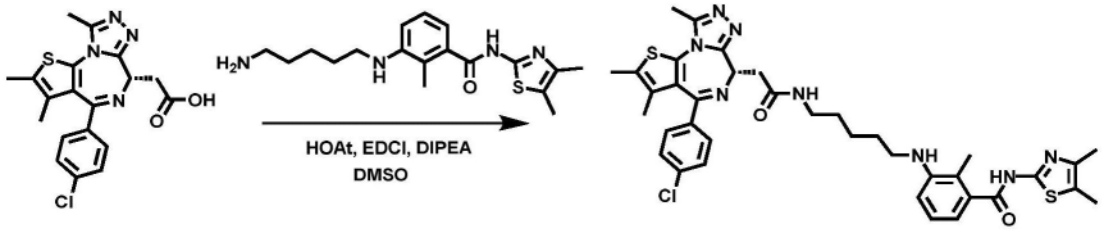
[2823] 方案404

[2824] 

[2825] 按照制备CPD-220的标准程序合成CPD-222(3.07mg,34%产率)。MS(ESI)m/z=715.7[M+H]$^+$。

[2826] 实施例405.(S)-3-((5-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-223)

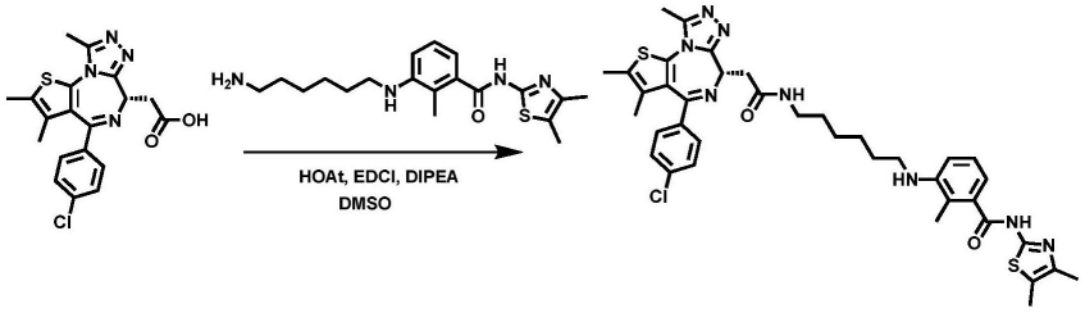
[2827] 方案405

[2828] 

[2829] 按照制备CPD-220的标准程序合成CPD-223(2.23mg,25%产率)。MS(ESI)m/z=729.7[M+H]$^+$。

[2830] 实施例406.(S)-3-((6-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)己基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-224)

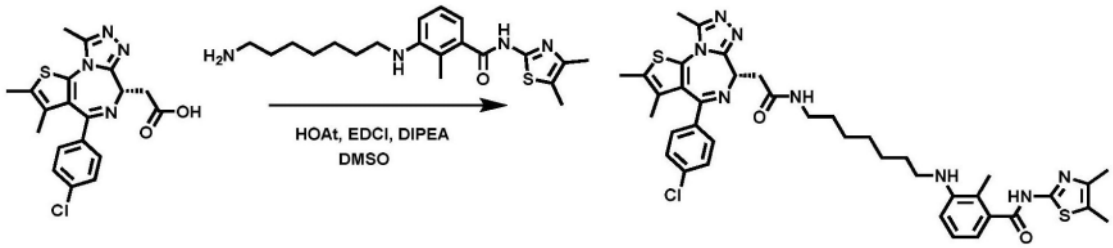
[2831] 方案406

[2832] 

[2833] 按照制备CPD-220的标准程序合成CPD-224(2.93mg,31%产率)。MS(ESI)m/z=743.7[M+H]$^+$。

[2834] 实施例407.(S)-3-((7-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-225)

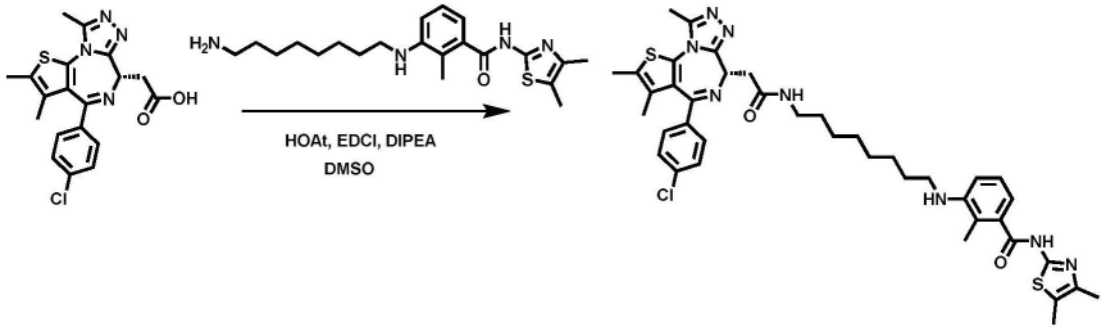
[2835] 方案407

[2836] 

[2837] 按照制备CPD-220的标准程序合成CPD-225(3.13mg,33%产率)。MS(ESI)m/z=757.7[M+H]$^+$。

[2838] 实施例408.(S)-3-((8-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)辛基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-226)

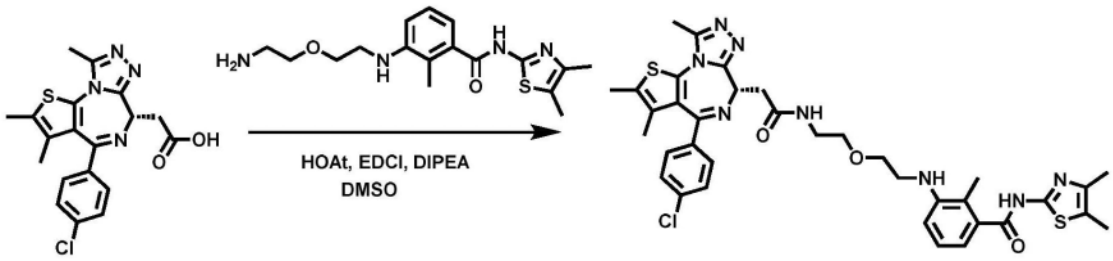
[2839] 方案408

[2840] 

[2841] 按照制备CPD-220的标准程序合成CPD-226(2.44mg,25%产率)。MS(ESI)m/z=771.7[M+H]$^+$。

[2842] 实施例409.(S)-3-((2-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-227)

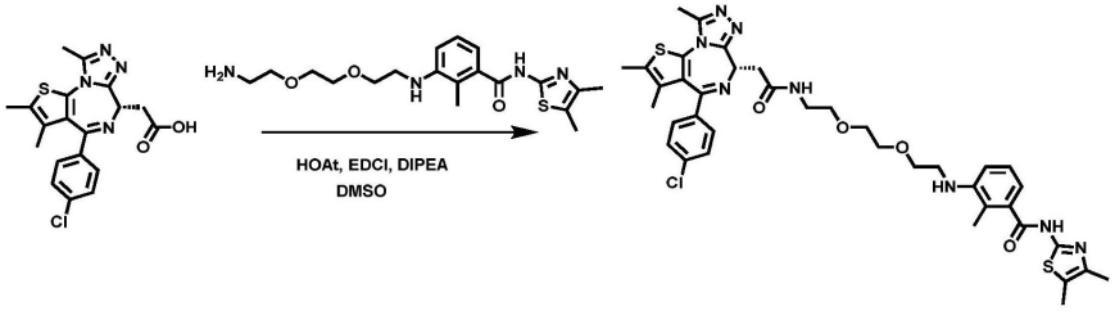
[2843] 方案409

[2844] 

[2845] 按照制备CPD-220的标准程序合成CPD-227(2.45mg,27%产率)。MS(ESI)m/z=731.7[M+H]$^+$。

[2846] 实施例410.(S)-3-((2-(2-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-228)

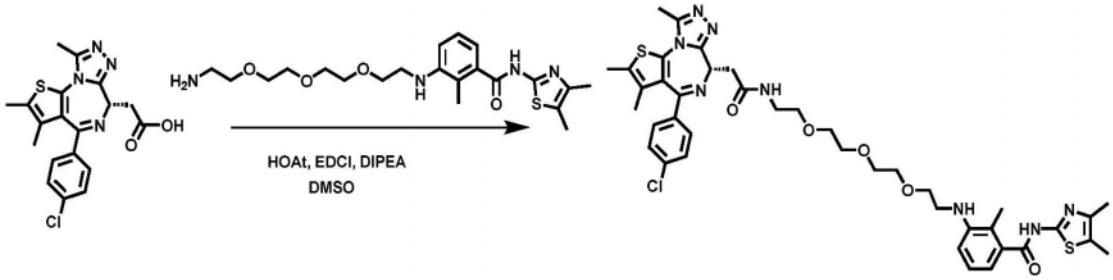
[2847] 方案410

[2848] 

[2849] 按照制备CPD-220的标准程序合成CPD-228(2.11mg,22%产率)。MS(ESI)m/z=775.7[M+H]$^+$。

[2850] 实施例411.(S)-3-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-229)

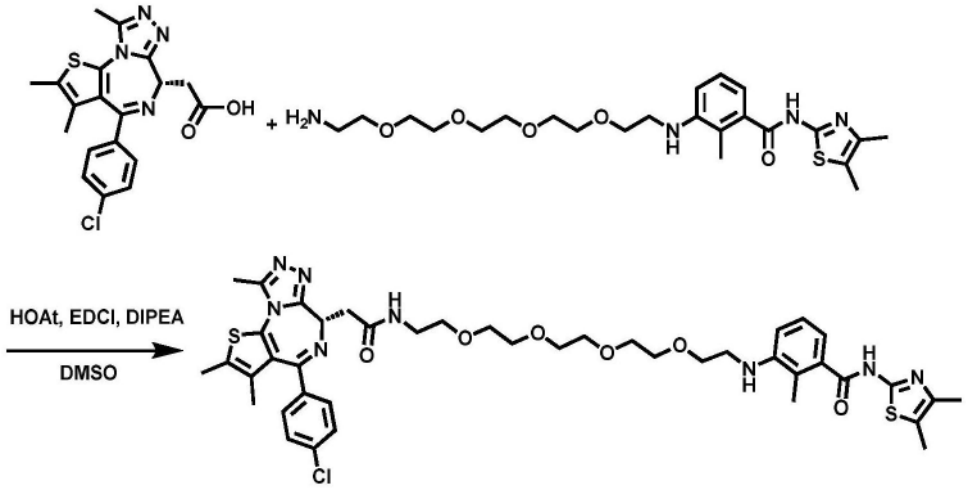
[2851] 方案411

[2852] 

[2853] 按照制备CPD-220的标准程序合成CPD-229(2.02mg,20%产率)。MS(ESI)m/z=819.7[M+H]$^+$。

[2854] 实施例412.(S)-3-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-230)

[2855] 方案412

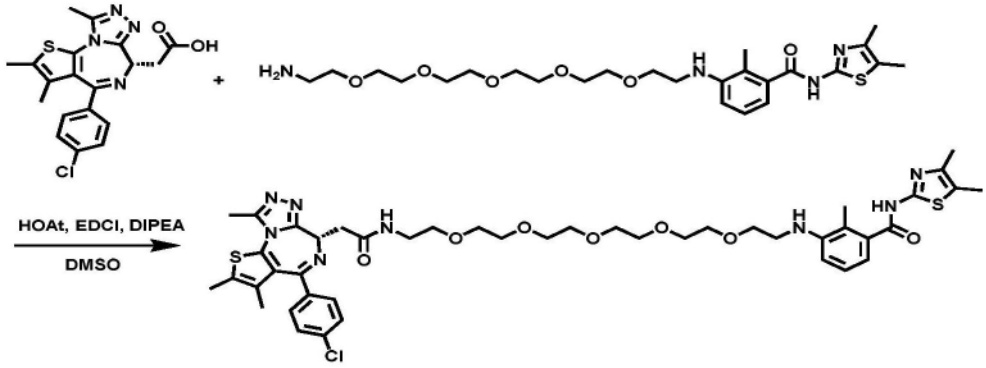
[2856] 

[2857] 按照制备CPD-220的标准程序合成CPD-230(3.27mg,30%产率)。MS(ESI)m/z=863.7[M+H]$^+$。

[2858] 实施例413.(S)-3-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,

4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-231)

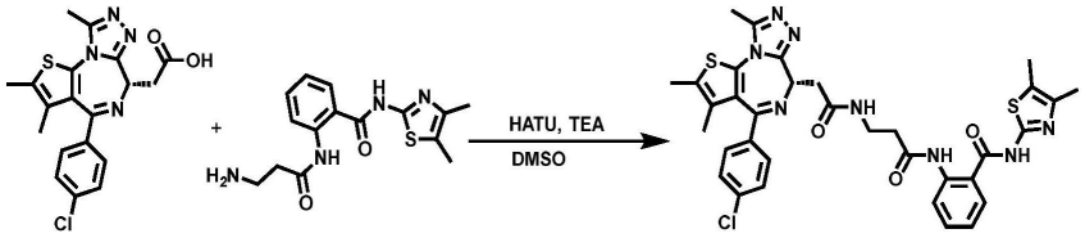
[2859] 方案413

[2860] 

[2861] 按照制备CPD-220的标准程序合成CPD-231(1.99mg,18%产率)。MS(ESI)m/z=907.8[M+H]$^+$。

[2862] 实施例414.(S)-2-(3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-232)

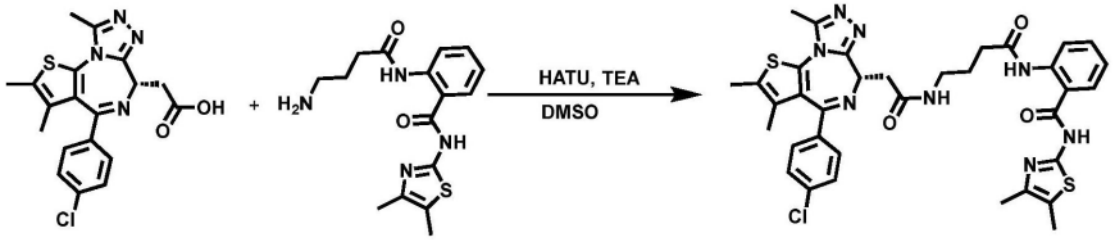
[2863] 方案414

[2864] 

[2865] 按照制备CPD-219的标准程序合成CPD-232(5.4mg,25%产率)。MS(ESI)m/z=701.6[M+H]$^+$。

[2866] 实施例415.(S)-2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)丁酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-233)

[2867] 方案415

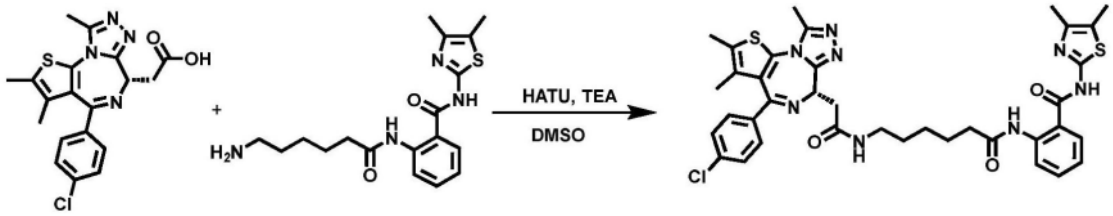
[2868] 

[2869] 按照制备CPD-219的标准程序合成CPD-233(7.9mg,36%产率)。MS(ESI)m/z=715.7[M+H]$^+$。

[2870] 实施例416.(S)-2-(6-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)己酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-

基)苯甲酰胺(CPD-234)

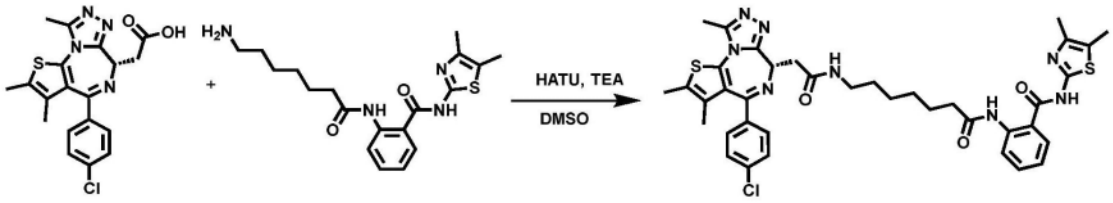
[2871] 方案416

[2872] 

[2873] 按照制备CPD-219的标准程序合成CPD-234(3.4mg,14%产率)。MS(ESI)m/z=743.7[M+H]$^+$。

[2874] 实施例417.(S)-2-(7-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)庚酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-235)

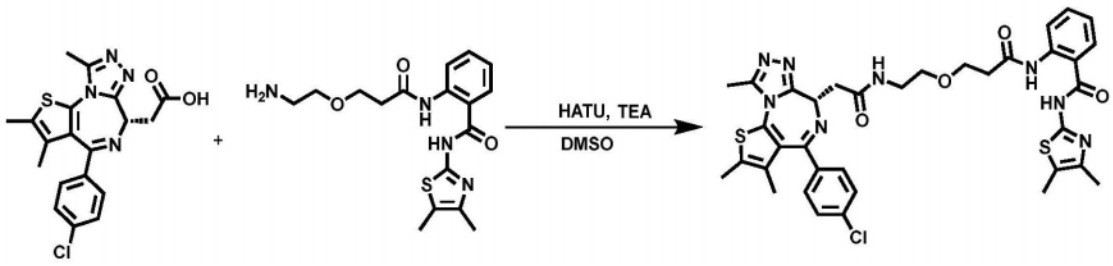
[2875] 方案417

[2876] 

[2877] 按照制备CPD-219的标准程序合成CPD-235(2.6mg,13%产率)。MS(ESI)m/z=757.7[M+H]$^+$。

[2878] 实施例418.(S)-2-(3-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-236)

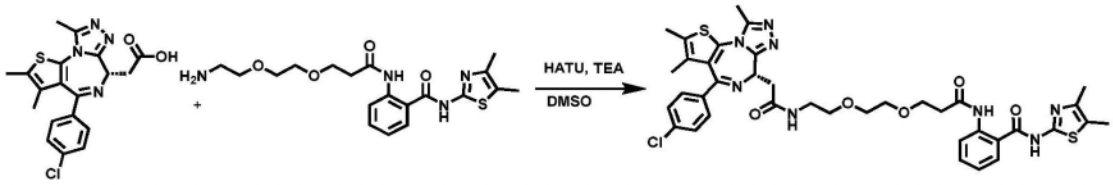
[2879] 方案418

[2880] 

[2881] 按照制备CPD-219的标准程序合成CPD-236(8.2mg,41%产率)。MS(ESI)m/z=745.6[M+H]$^+$。

[2882] 实施例419.(S)-2-(3-(2-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-237)

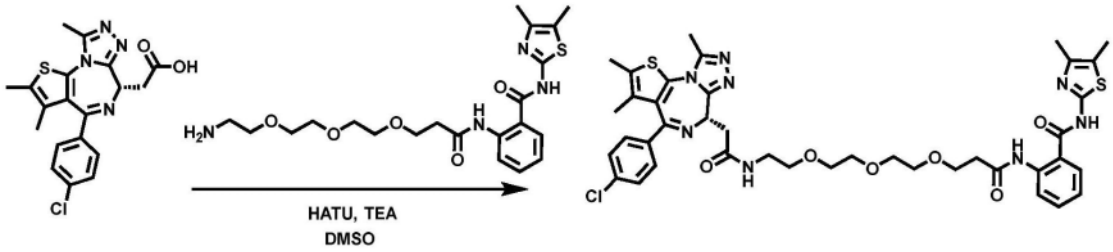
[2883] 方案419

[2884] 

[2885] 按照制备CPD-219的标准程序合成CPD-237(4.0mg,21％产率)。MS(ESI)m/z＝789.7[M+H]$^+$。

[2886] 实施例420.(S)-2-(1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十五烷-15-酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-238)

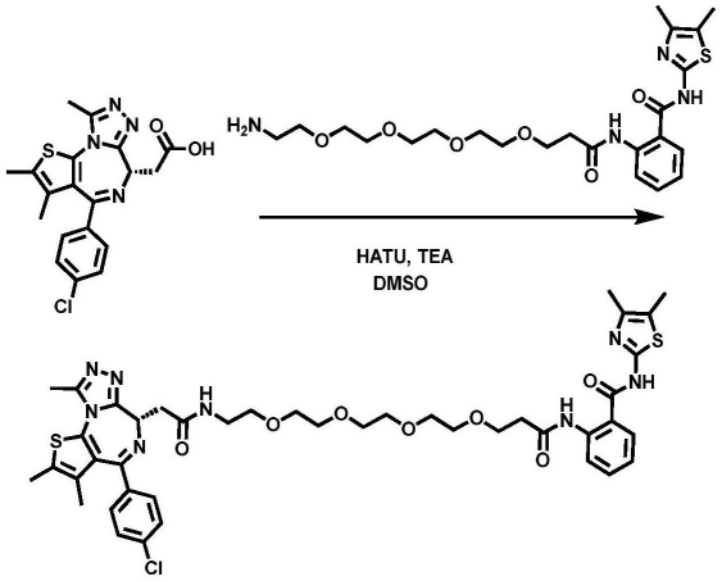
[2887] 方案420

[2888] 

[2889] 按照制备CPD-219的标准程序合成CPD-238(5.5mg,30％产率)。MS(ESI)m/z＝833.7[M+H]$^+$。

[2890] 实施例421.(S)-2-(1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十八烷-18-酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-239)

[2891] 方案421

[2892] 

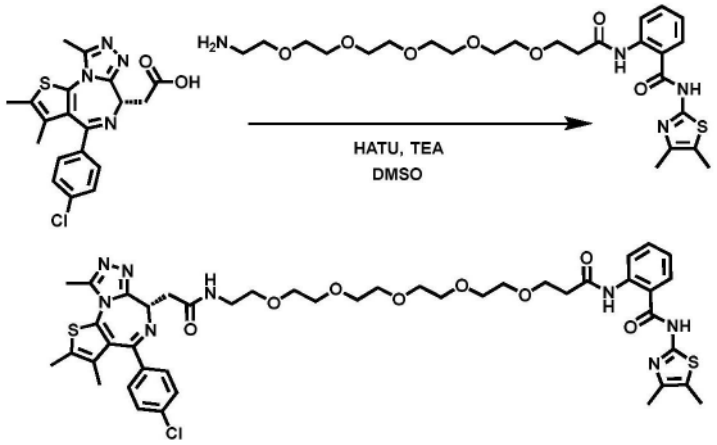
[2893] 按照制备CPD-219的标准程序合成CPD-239(6.0mg,34％产率)。MS(ESI)m/z＝877.9[M+H]$^+$。

[2894] 实施例422.(S)-2-(1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十一烷-

21-酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-240)

[2895] 方案422

[2896]

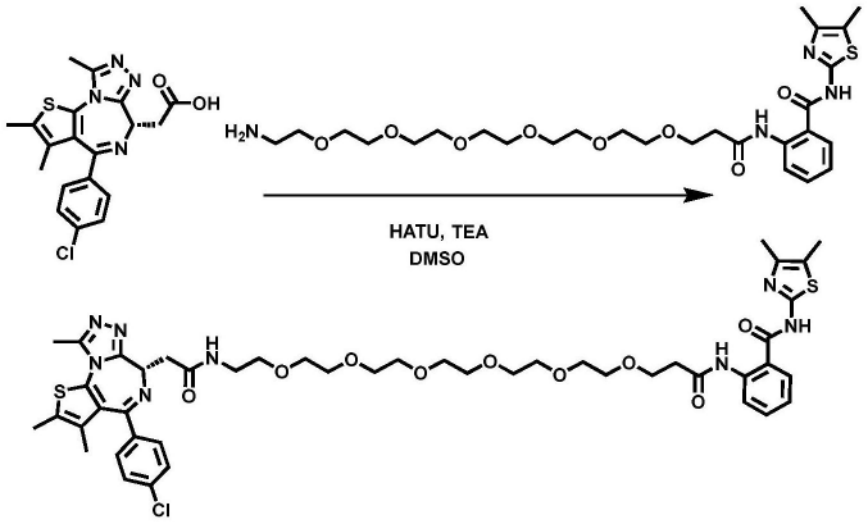


[2897] 按照制备CPD-219的标准程序合成CPD-240(6.3mg,37%产率)。MS(ESI)m/z=922.0[M+H]$^+$。

[2898] 实施例423.(S)-2-(1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十四烷-24-酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-241)

[2899] 方案423

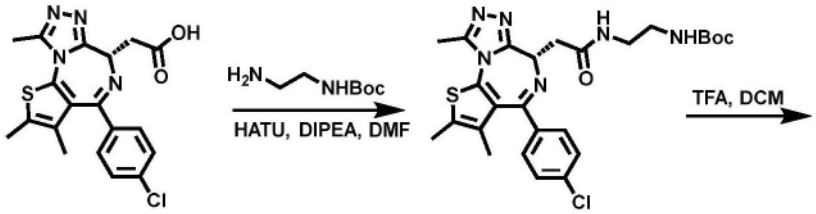
[2900]



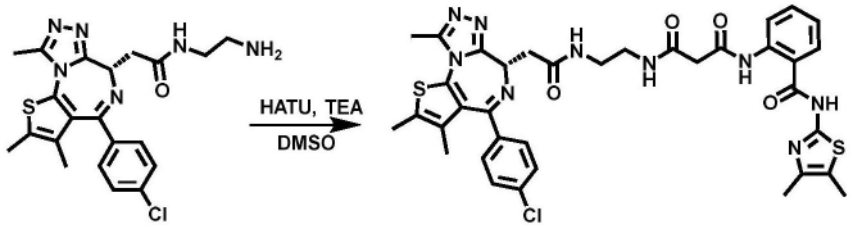
[2901] 按照制备CPD-219的标准程序合成CPD-241(3.7mg,22%产率)。MS(ESI)m/z=965.8[M+H]$^+$。

[2902] 实施例424.(S)-N^1-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^3-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)丙二酰胺(CPD-242)

[2903] 方案424



[2904]



[2905] 步骤1.(S)-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[2906] 向(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酸(50mg,124μmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(20mg,124μmol)、HATU(71mg,187μmol)和DIPEA(48mg,374μmol)。将混合物在室温搅拌30min后,将其通过反相色谱法(在水:MeOH=1:1中的0.1%TFA)纯化以提供黄色油状的标题化合物(50mg,74%产率)。MS(ESI)m/z=543.2[M+H]$^+$。

[2907] 步骤2.(S)-N-(2-氨基乙基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺的合成

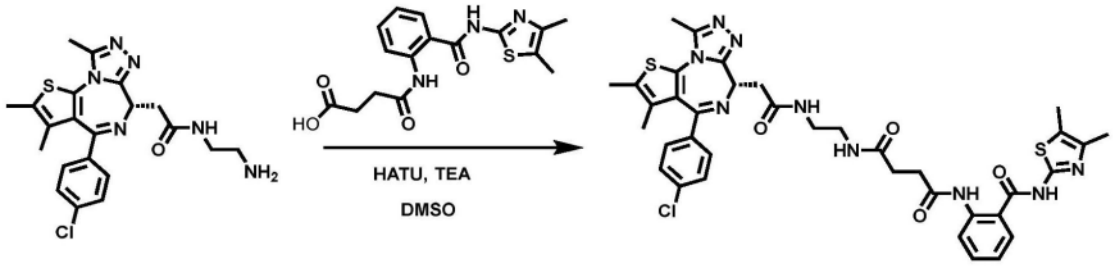
[2908] 向(S)-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,92μmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(2mL)。将混合物在室温搅拌30min后,将其通过反相色谱法(在水:MeOH=1:1中的0.1% TFA)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(36mg,88%产率)。MS(ESI)m/z=443.2[M+H]$^+$。

[2909] 步骤3.(S)-N^1-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^3-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)丙二酰胺的合成

[2910] 向(S)-N-(2-氨基乙基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺(16mg,36μmol)在DMSO(0.5mL)中的混合物中加入HATU(23mg,60μmol)和TEA(9mg,90μmol)。将反应混合物在室温搅拌30min。将溶液通过反相色谱法(在H_2O中的0-70% MeCN)纯化以提供白色固体状的标题化合物(3.3mg,15%产率)。MS(ESI)m/z=758.6[M+H]$^+$。

[2911] 实施例425.(S)-N^1-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^4-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)琥珀酰胺(CPD-243)

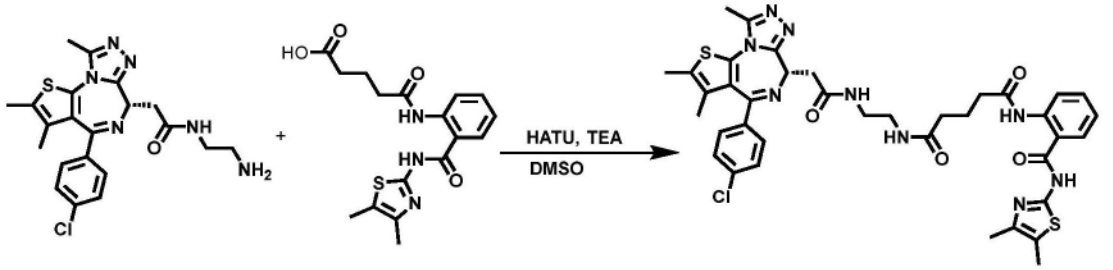
[2912] 方案425

[2913] 

[2914] 按照制备CPD-242的标准程序合成CPD-243(2.6mg,12％产率)。MS(ESI)m/z＝772.7[M+H]$^+$。

[2915] 实施例426.(S)-N^1-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^5-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)戊二酰胺(CPD-244)

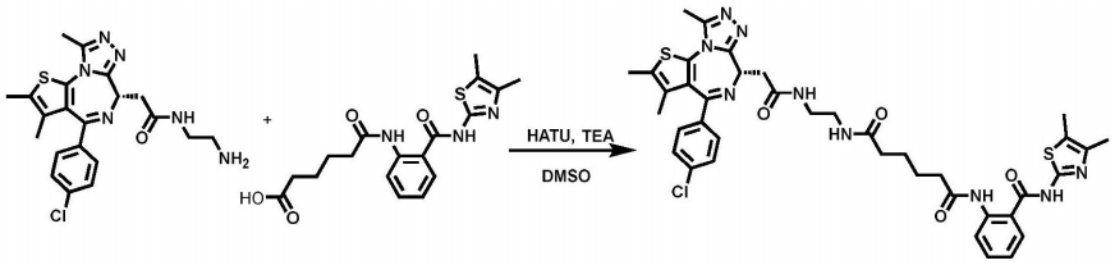
[2916] 方案426

[2917] 

[2918] 按照制备CPD-242的标准程序合成CPD-244(1.6mg,7％产率)。MS(ESI)m/z＝786.7[M+H]$^+$。

[2919] 实施例427.(S)-N^1-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^6-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)己二酰胺(CPD-245)

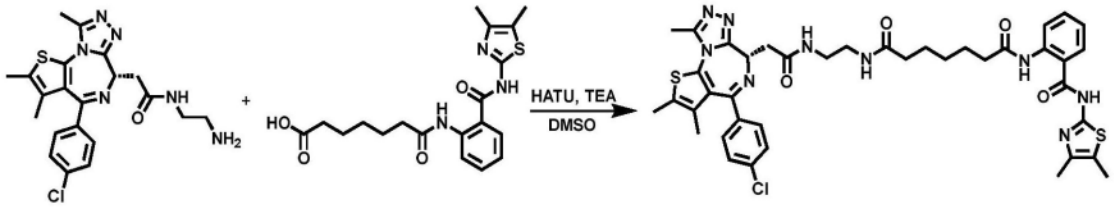
[2920] 方案427

[2921] 

[2922] 按照制备CPD-242的标准程序合成CPD-245(2.4mg,11％产率)。MS(ESI)m/z＝800.7[M+H]$^+$。

[2923] 实施例428.(S)-N^1-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^7-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)庚二酰胺(CPD-246)

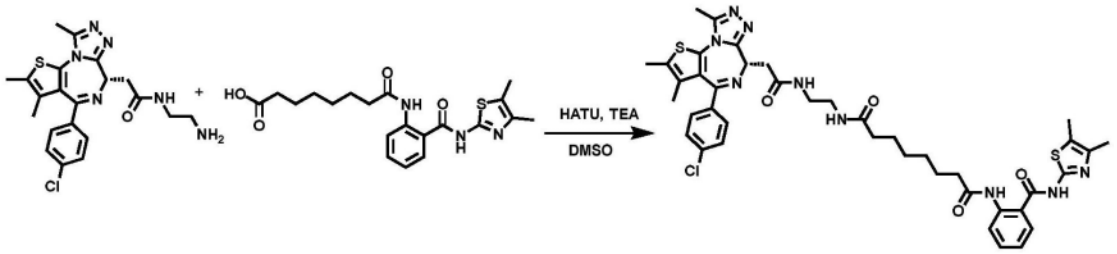
[2924] 方案428

[2925] 

[2926] 按照制备CPD-242的标准程序合成CPD-246(2.0mg,10％产率)。MS(ESI)m/z＝814.7[M+H]$^+$。

[2927] 实施例429.(S)-N^1-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^8-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)辛二酰胺(CPD-247)

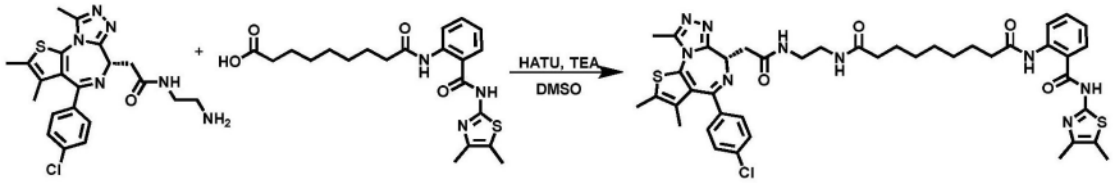
[2928] 方案429

[2929] 

[2930] 按照制备CPD-242的标准程序合成CPD-247(2.9mg,14％产率)。MS(ESI)m/z＝828.7[M+H]$^+$。

[2931] 实施例430.(S)-N^1-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^9-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)壬二酰胺(CPD-248)

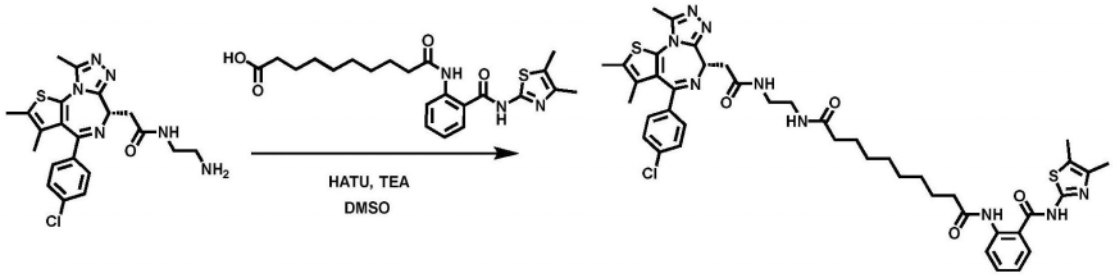
[2932] 方案430

[2933] 

[2934] 按照制备CPD-242的标准程序合成CPD-248(3.5mg,17％产率)。MS(ESI)m/z＝842.8[M+H]$^+$。

[2935] 实施例431.(S)-N^1-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^{10}-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)癸二酰胺(CPD-249)

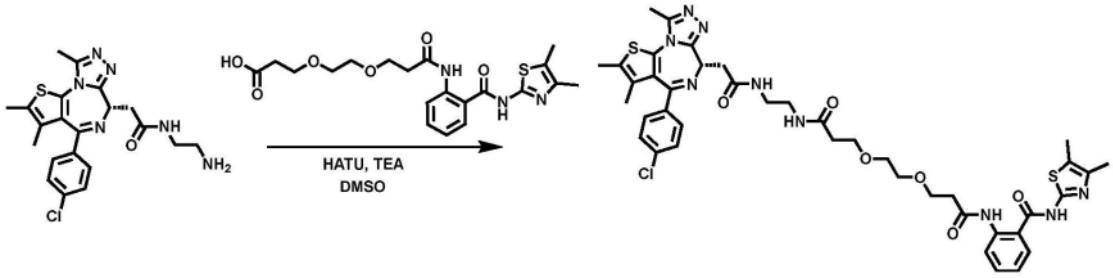
[2936] 方案431

[2937] 

[2938] 按照制备CPD-242的标准程序合成CPD-249(3.3mg,17％产率)。MS(ESI)m/z＝856.7[M+H]$^+$。

[2939] 实施例432.(S)-2-(1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2,7-二氧代-10,13-二氧杂-3,6-二氮杂十六烷-16-酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-250)

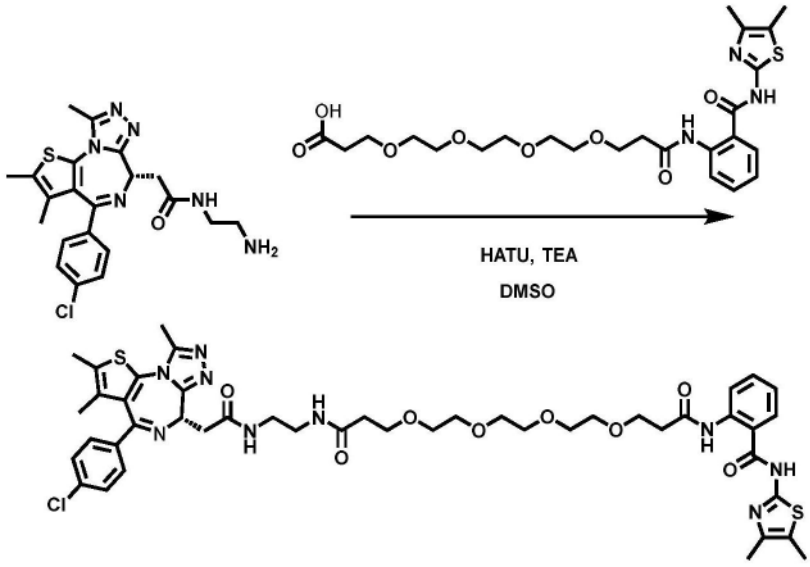
[2940] 方案432

[2941] 

[2942] 按照制备CPD-242的标准程序合成CPD-250(3.0mg,15％产率)。MS(ESI)m/z＝860.7[M+H]$^+$。

[2943] 实施例433.(S)-N^1-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^{16}-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)-4,7,10,13-四氧杂十六烷二酰胺(CPD-251)

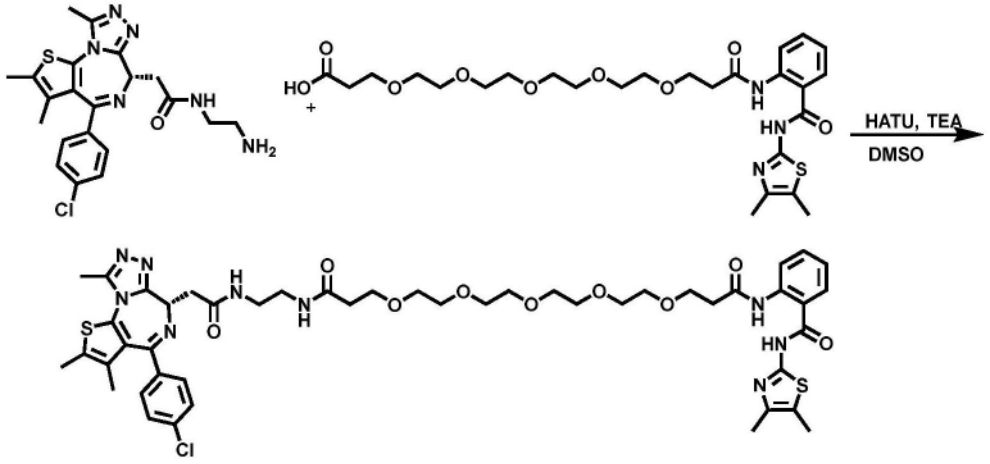
[2944] 方案433

[2945] 

[2946] 按照制备CPD-242的标准程序合成CPD-251(3.7mg,20％产率)。MS(ESI)m/z＝948.8[M+H]$^+$。

[2947] 实施例434.(S)-N[1]-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N[19]-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)-4,7,10,13,16-五氧杂十九烷二酰胺(CPD-252)

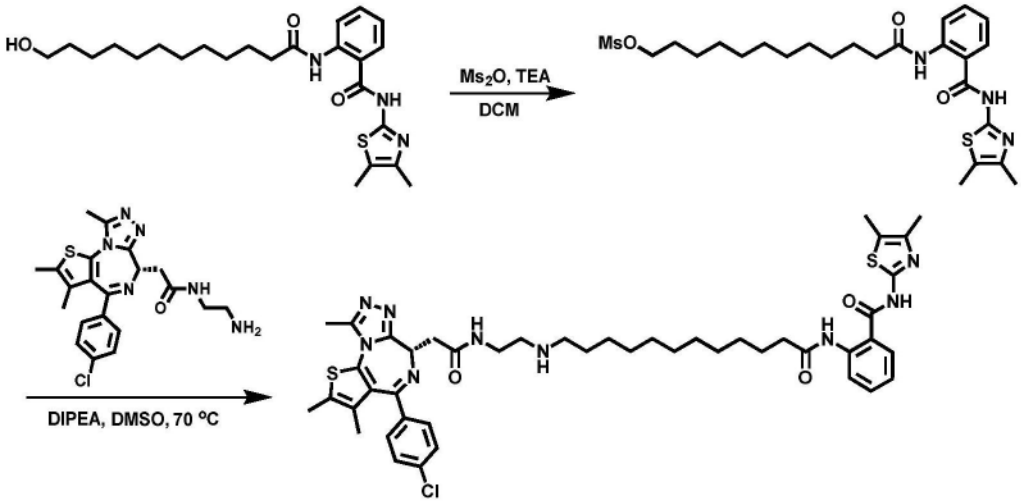
[2948] 方案434

[2949] 

[2950] 按照制备CPD-242的标准程序合成CPD-252(7.7mg,44%产率)。MS(ESI)m/z=992.7[M+H]+。

[2951] 实施例435.(S)-2-(12-((2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基)十二烷酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-253)

[2952] 方案435

[2953] 

[2954] 步骤1. 12-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-12-氧代十二烷基甲磺酸酯的合成

[2955] 向N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(12-羟基十二烷酰基氨基)苯甲酰胺(20mg,45μmol)和TEA(14mg,134μmol)在DCM(0.5mL)中的搅拌的混合物中加入MsCl(10mg,90μmol)。将反应在室温搅拌1h。将混合物浓缩并且通过制备型TLC(石油醚/EtOAc=1:1)纯化以提供明亮油状的标题化合物(20mg,85%产率)。MS(ESI)m/z=524.3[M+H]+。

[2956] 步骤2.(S)-2-(12-((2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,

2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基)十二烷酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

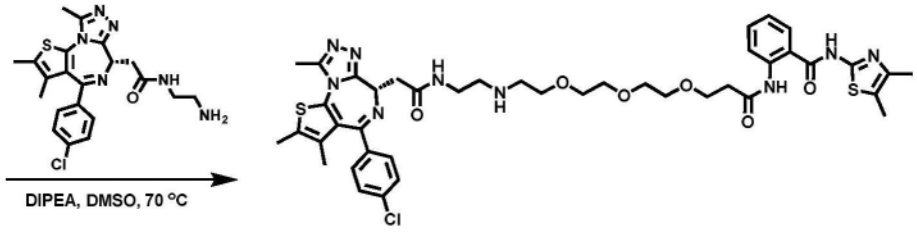
[2957] 向12-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-12-氧代十二烷基甲磺酸酯(20mg,38μmol)和(S)-N-(2-氨基乙基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺(20mg,46μmol)在DMSO(1mL)中的混合物中加入DIPEA(15mg,114μmol)。将反应混合物在70℃搅拌1h。将溶液通过反相色谱法(在H_2O中的0%-70% MeCN)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(5.3mg,16%产率)。MS(ESI)m/z=870.8$[M+H]^+$。

[2958] 实施例436.(S)-2-(1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-9,12,15-三氧杂-3,6-二氮杂十八烷-18-酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-254)

[2959] 方案436



[2960]

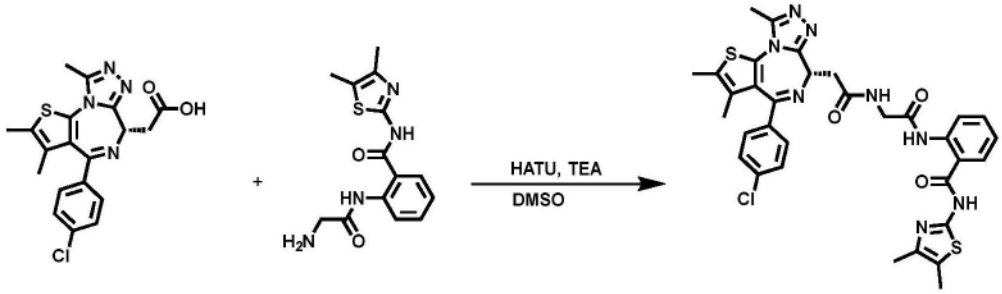


[2961] 按照制备CPD-253的标准程序合成CPD-254(5.5mg,16%产率)。MS(ESI)m/z=856.7$[M+H]^+$。

[2962] 实施例437.(S)-2-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-255)

[2963] 方案437

[2964]

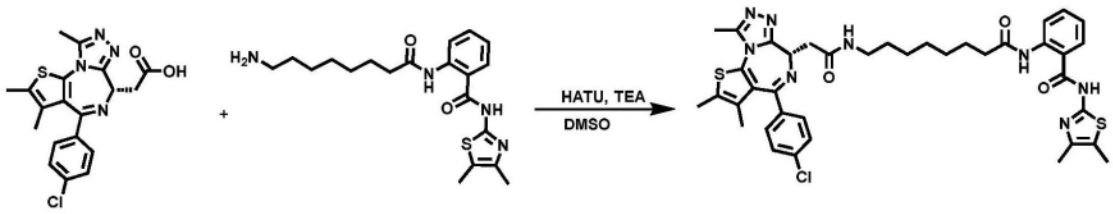


[2965] 按照制备CPD-219的标准程序合成CPD-255(7.9mg,35%产率)。MS(ESI)m/z=687.7$[M+H]^+$。

[2966] 实施例438.(S)-2-(8-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)辛酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-

基)苯甲酰胺(CPD-256)

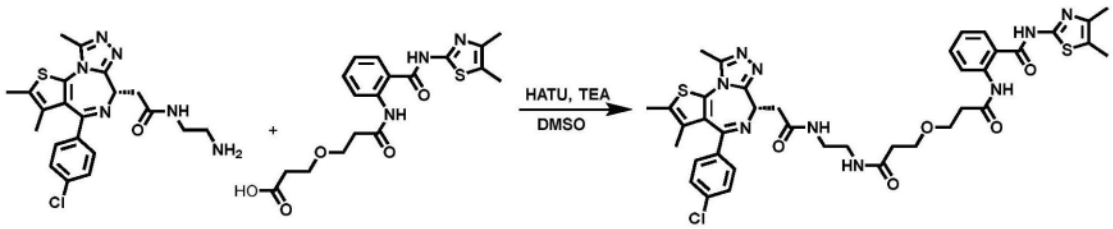
[2967] 方案438

[2968] 

[2969] 按照制备CPD-219的标准程序合成CPD-256(5.7mg,30％产率)。MS(ESI)m/z＝771.5[M+H]$^+$。

[2970] 实施例439.(S)-2-(3-(3-((2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基)-3-氧代丙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-257)

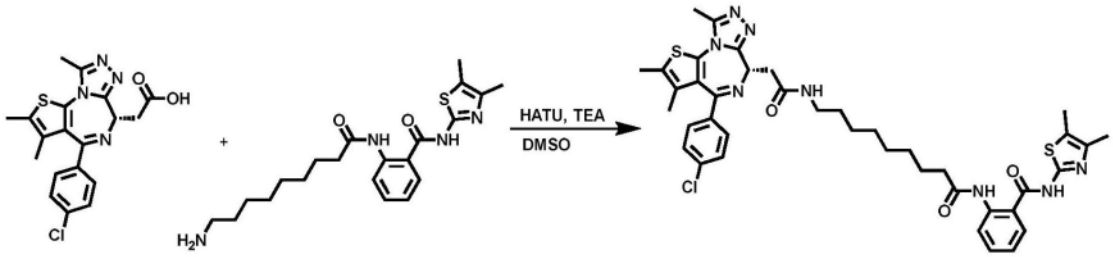
[2971] 方案439

[2972] 

[2973] 按照制备CPD-242的标准程序合成CPD-257(5.9mg,28％产率)。MS(ESI)m/z＝816.6[M+H]$^+$。

[2974] 实施例440.(S)-2-(9-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)壬酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-258)

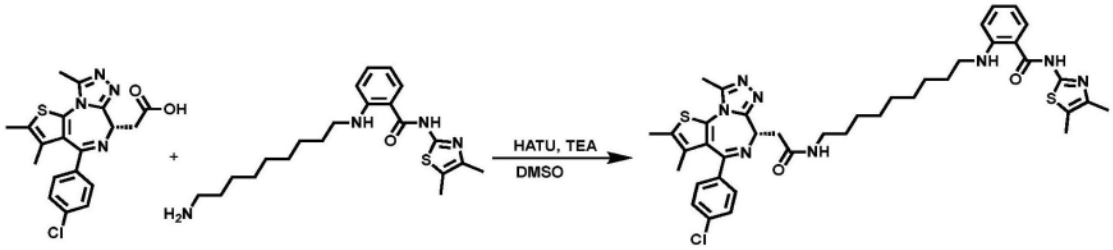
[2975] 方案440

[2976] 

[2977] 按照制备CPD-219的标准程序合成CPD-258(2.4mg,12％产率)。MS(ESI)m/z＝785.6[M+H]$^+$。

[2978] 实施例441.(S)-2-((9-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)壬基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-259)

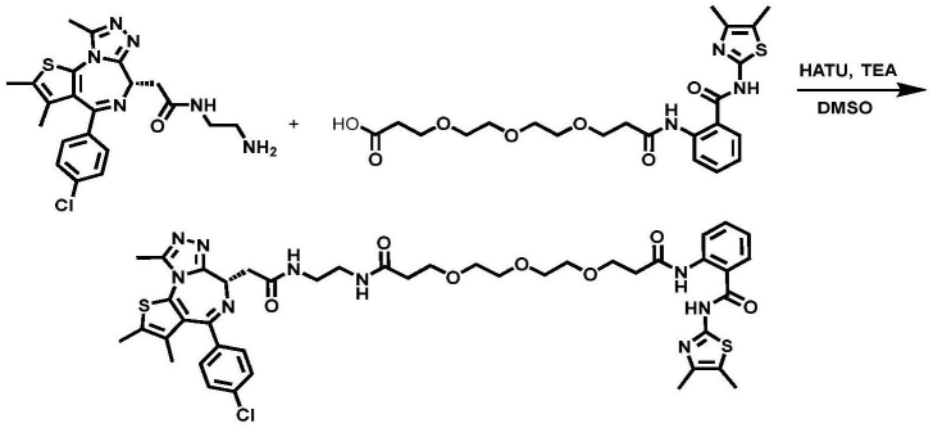
[2979] 方案441

[2980] 

[2981] 按照制备CPD-219的标准程序合成CPD-259(1.6mg,8%产率)。MS(ESI)m/z=771.5 $[M+H]^+$。

[2982] 实施例442.(S)-2-(1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2,7-二氧代-10,13,16-三氧杂-3,6-二氮杂十九烷-19-酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-260)

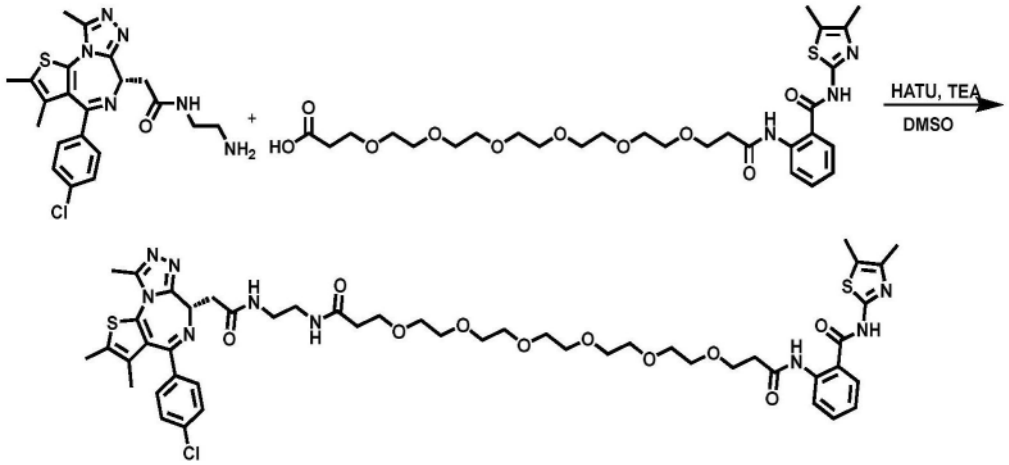
[2983] 方案442

[2984] 

[2985] 按照制备CPD-242的标准程序合成CPD-260(2.9mg,15%产率)。MS(ESI)m/z=904.6$[M+H]^+$。

[2986] 实施例443.(S)-N^1-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)-N^{22}-(2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)-4,7,10,13,16,19-六氧杂二十二烷二酰胺(CPD-261)

[2987] 方案443

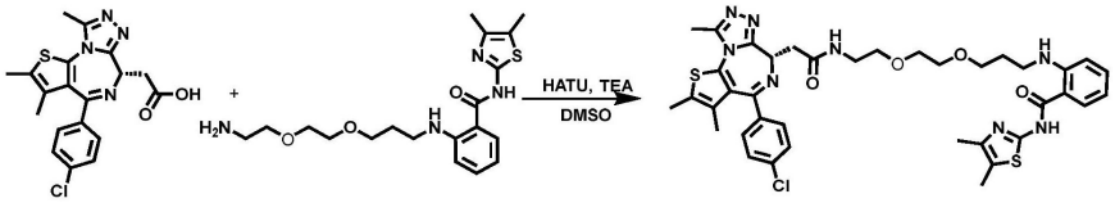
[2988] 

[2989] 按照制备CPD-242的标准程序合成CPD-261(7.9mg,45%产率)。MS(ESI)m/z=

1036.6[M+H]$^+$。

[2990] 实施例444.(S)-2-((3-(2-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙氧基)丙氧基)丙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-262)

[2991] 方案444

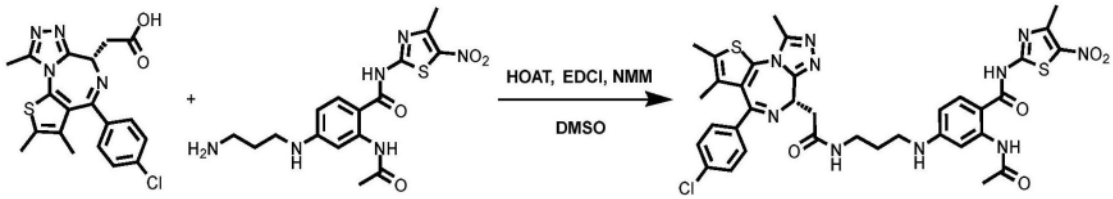
[2992] 

[2993] 按照制备CPD-219的标准程序合成CPD-262(1.1mg,产率:6%)。MS(ESI)m/z=775.8[M+H]$^+$。

[2994] 实施例445.(S)-2-乙酰氨基-4-((3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)

[2995] 丙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-263)

[2996] 方案445

[2997] 

[2998] 向(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酸(4.0mg,9.9μmol)和HOAt(2.01mg,14.8μmol)、EDCI(2.82mg,14.8μmol)在DMSO(0.2mL)中的混合物中加入NMM(2.99mg,29.7μmol)和2-乙酰氨基-4-((3-氨基丙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(3.92mg,9.9μmol)。将混合物在25℃搅拌16h后,将其通过制备型HPLC纯化以提供白色固体状的标题化合物(4.96mg,65%产率)。MS(ESI)m/z=775.5[M+H]$^+$。

[2999] 实施例446.(S)-2-乙酰氨基-4-((5-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)

[3000] 戊基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-264)

[3001] 方案446

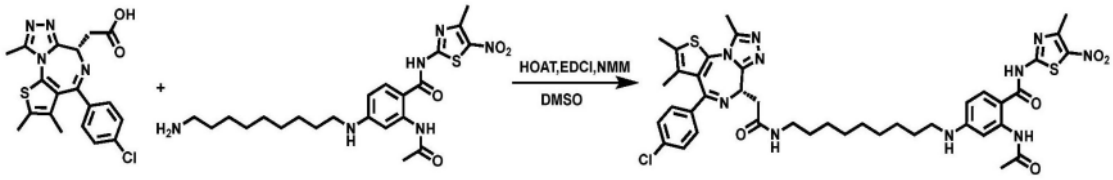
[3002] 

[3003] 按照制备CPD-263的标准程序合成CPD-264(4.19mg,53%产率)。MS(ESI)m/z=803.6[M+H]$^+$。

[3004] 实施例447.(S)-2-乙酰氨基-4-((9-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩

并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)壬基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-265)

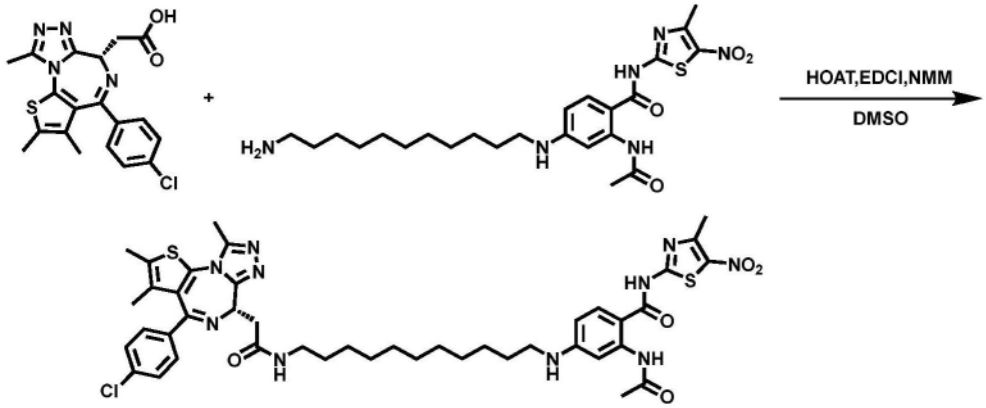
[3005] 方案447

[3006] 

[3007] 按照制备CPD-263的标准程序合成CPD-265(5.37mg,63%产率)。MS(ESI)m/z=859.6[M+H]$^+$。

[3008] 实施例448.(S)-2-乙酰氨基-4-((11-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)十一烷基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-266)

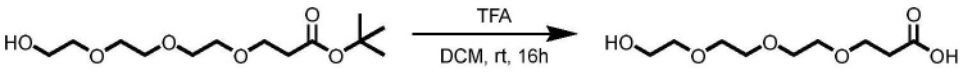
[3009] 方案448

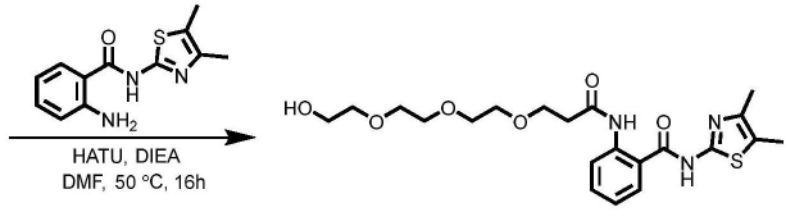
[3010] 

[3011] 按照制备CPD-263的标准程序合成CPD-266(5.03mg,57%产率)。MS(ESI)m/z=887.6[M+H]$^+$。

[3012] 实施例449.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰胺(BL1-173)

[3013] 方案449



[3014] 

[3015] 步骤1. 3-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸的合成

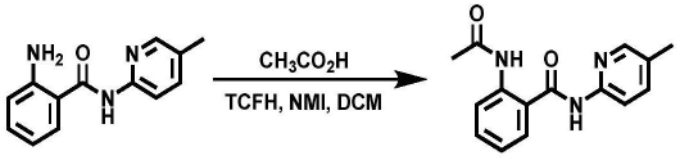
[3016] 向3-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸叔丁酯(800mg,2.9mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入TFA(3mL)。将混合物在室温搅拌6h。通过TLC监测该反应。当完成时,将混合物浓缩以提供无色油状的标题化合物(600mg,94%产率)。

[3017] 步骤2.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰胺的合成

[3018] 向2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(400mg,1.6mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入3-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸(540mg,2.4mmol)、HATU(1.23g,3.2mmol)和DIEA(418mg,3.2mmol)。将混合物在50℃搅拌6h。当完成时,将混合物用水淬灭并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干燥。将残余物通过反相色谱法(在H_2O和ACN中的0.1% TFA)纯化以提供白色固体状的标题化合物(220mg,30%产率)。MS(ESI)m/z=451.9$[M+H]^+$。

[3019] 实施例450. 2-乙酰氨基-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(B1-31)

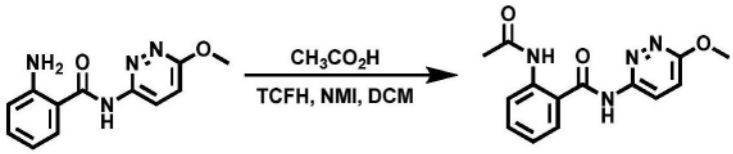
[3020] 方案450

[3021] 

[3022] 在0℃向2-氨基-N-(5-甲基-2-吡啶基)苯甲酰胺(30mg,0.13mmol)和乙酸(11.9mg,0.19mmol)在DCM(5mL)中的混合物中加入NMI(54.1mg,0.66mmol)和TCFH(9.5mg,0.26mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌2h后,将其浓缩并通过硅胶快速色谱法和制备型TLC纯化以提供白色固体状的期望产物(9.2mg,26%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.66(s,1H),10.35(s,1H),8.22(d,J=0.4Hz,1H),8.04(d,J=0.8Hz,1H),8.01(d,J=0.8Hz,1H),7.78(dd,J=0.4,0.8Hz,1H),7.67(dd,J=0.4,0.8Hz,1H),7.50(dt,J=0.4,0.8Hz,1H),7.19(dt,J=0.4,0.8Hz,1H),2.29(s,3H),2.05(s,3H)。MS(ESI)m/z=270.2$[M+H]^+$。

[3023] 实施例451. 2-乙酰氨基-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(B1-53)

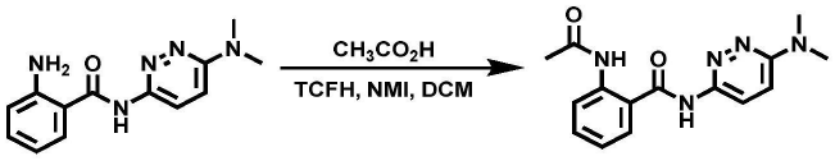
[3024] 方案451

[3025] 

[3026] 按照制备B1-31的标准程序合成B1-53(6.5mg,28%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.22(s,1H),10.28(s,1H),8.20(d,J=0.8Hz,1H),7.99(d,J=0.8Hz,1H),7.79(d,J=0.8Hz,1H),7.52(t,J=0.8Hz,1H),7.31(d,J=0.8Hz,1H),7.21(t,J=0.8Hz,1H),4.02(s,3H),2.04(s,3H)。MS(ESI)m/z=287.1$[M+H]^+$。

[3027] 实施例452. 2-乙酰氨基-N-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺(B1-71)

[3028] 方案452

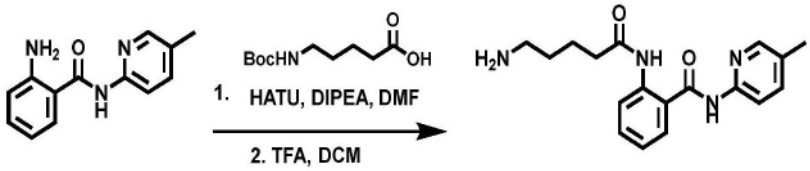
[3029] 

[3030] 按照制备B1-31的标准程序合成B1-71(8.5mg,37%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.15(s,1H),10.31(s,1H),8.11(d,J=0.8Hz,1H),7.92(d,J=0.8Hz,1H),7.75(d,J=

0.8Hz,1H),7.59(d,J＝0.8Hz,1H),7.54(t,J＝0.8Hz,1H),7.23(t,J＝0.8Hz,1H),3.18(s,3H),3.17(s,3H),2.04(s,3H)。MS(ESI)m/z＝300.1[M+H]$^+$。

[3031] 实施例453. 2-(5-氨基戊酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(BL1-197)

[3032] 方案453

[3033] 

[3034] 步骤1.(5-((2-((5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-氧代戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成

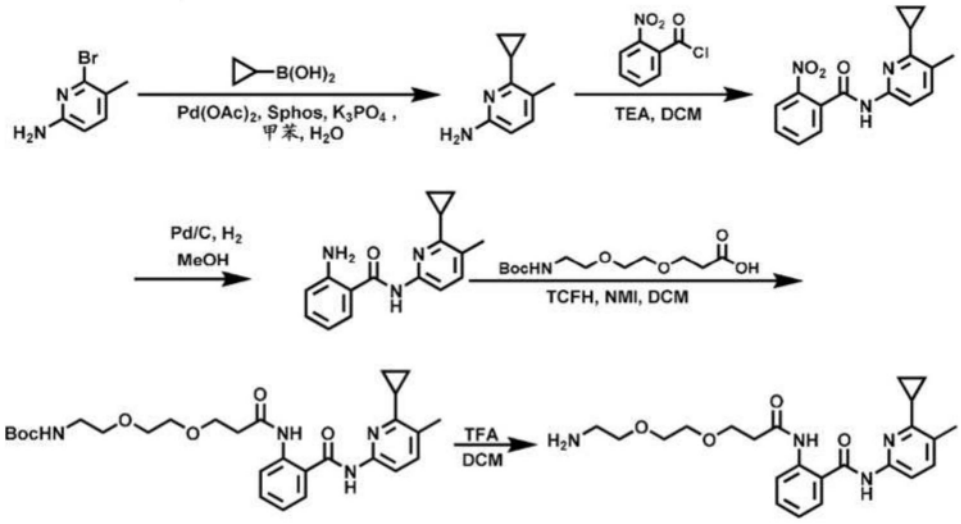
[3035] 按照制备BL1-53的标准程序合成标题化合物(319mg,85％产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.68(s,1H),10.41(s,1H),8.21(s,1H),8.09(d,J＝8.0Hz,1H),8.00(d,J＝8.4Hz,1H),7.81-7.79(m,1H),7.68-7.65(m,1H),7.52-7.48(m,1H),7.20-7.16(m,1H),6.76-6.74(m,1H),2.92-2.87(m,2H),2.33-2.29(m,5H),1.57-1.50(m,2H),1.43-1.36(m,11H)。MS(ESI)m/z＝427.3[M+H]$^+$。

[3036] 步骤2. 2-(5-氨基戊酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成

[3037] 按照制备BL1-53的标准程序合成TFA盐状的标题化合物(11mg,71％产率)。MS(ESI)m/z＝327.3[M+H]$^+$。

[3038] 实施例454. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(BL1-198)

[3039] 方案454

[3040] 

[3041] 步骤1. 6-环丙基-5-甲基吡啶-2-胺的合成

[3042] 按照制备BL1-179的标准程序合成黄色固体状的标题化合物(827mg,52％产率)。MS(ESI)m/z＝149.2[M+H]$^+$。

[3043] 步骤2.N-(6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)-2-硝基苯甲酰胺的合成

[3044] 按照制备BL1-64的标准程序合成白色固体状的标题化合物(647mg,39％产率)。MS(ESI)m/z＝298.1[M+H]$^+$。

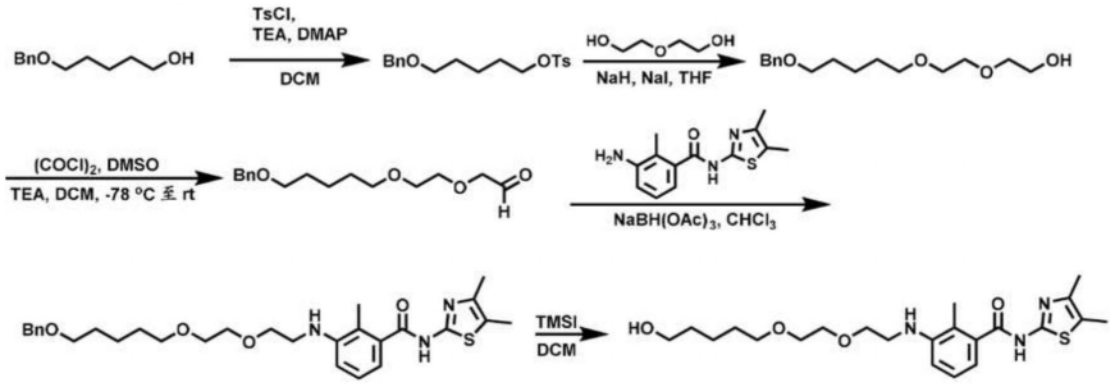
[3045] 步骤3. 2-氨基-N-(6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成

[3046] 按照制备BL1-55的标准程序合成白色固体状的标题化合物(201mg,34%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.86(brs,1H),7.69-7.65(m,2H),7.49(d,J=8.4Hz,1H),7.22-7.17(m,1H),6.74(d,J=8.4Hz,1H),6.56(t,J=8.0Hz,1H)6.35(brs,2H),2.35(s,3H),2.13-2.09(m,1H),1.01-0.97(m,2H),0.91-0.87(m,2H)。MS(ESI)m/z=268.2$[M+H]^+$。

[3047] 剩余步骤根据制备BL1-55的程序进行以提供TFA盐状的期望产物(25mg,经两步的产率为66%)。MS(ESI)m/z=427.3$[M+H]^+$。

[3048] 实施例455.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-3-((2-(2-((5-羟基戊基)氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-199)

[3049] 方案455

[3050] 

[3051] 步骤1. 5-(苄氧基)戊基4-甲基苯磺酸酯的合成

[3052] 在室温向5-(苄氧基)戊-1-醇(3.8g,19.6mmol)和Et_3N(3.0g,29.4mmol)在无水DCM(100mL)中的溶液中加入TsCl(5.6g,29.4mmol)和DMAP(0.2g,1.9mmol)。在室温搅拌过夜后,将反应混合物用DCM(100mL)稀释,并且依次用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水洗涤。将有机相用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=15:1)纯化以提供无色油状的期望产物(5.5g,81%产率)。

[3053] 步骤2. 2-(2-((5-(苄氧基)戊基)氧基)乙氧基)乙-1-醇的合成

[3054] 在氮气下,在0℃向2,2'-氧基二乙醇(11.2g,105.2mmol)在THF(300mL)中的搅拌的溶液中分批地加入NaH(2.1g,52.6mmol,60%在矿物油中)。将所得混合物在0℃搅拌1h。在室温向以上混合物中加入5-(苄氧基)戊基4-甲基苯磺酸酯(6.1g,17.5mmol)和NaI(0.3g,1.7mmol)在THF(10mL)中的溶液。在室温搅拌过夜后,将反应用水(50mL)缓慢淬灭,接着用EtOAc(125mL)和饱和盐水(50mL)稀释。将水层分离并且进一步用EtOAc(75mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化以提供棕色油状的期望产物(3.2g,65%产率)。

[3055] 步骤3. 2-(2-((5-(苄氧基)戊基)氧基)乙氧基)乙醛的合成

[3056] 在氮气下,在-78℃向$(COCl)_2$(900mg,7.08mmol)在无水CH_2Cl_2(20mL)中的溶液中加入DMSO(830mg,10.62mmol)。在-78℃搅拌50min后,滴加2-(2-((5-(苄氧基)戊基)氧基)乙氧基)乙醇(1.0g,3.54mmol)在无水CH_2Cl_2(10mL)中的溶液。将混合物在相同温度搅拌50min,接着滴加Et_3N(1.8g,17.7mmol)。在-78℃搅拌另外30min后,将反应混合物温热至室温并搅拌2h。将反应混合物用1N HCl溶液酸化,接着用CH_2Cl_2(3×400mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以提供无色油状的期望产物(900mg,粗品),将其不经进一步纯化即直接用于下一步。

[3057] 步骤4. 3-((2-(2-((5-(苄氧基)戊基)氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺的合成

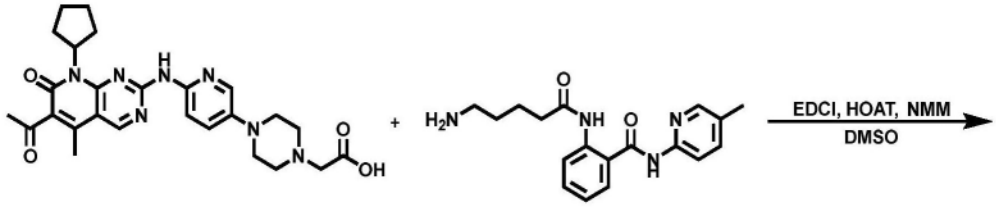
[3058] 在室温向3-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(550mg,2.1mmol)和2-(2-((5-(苄氧基)戊基)氧基)乙氧基)乙醛(900mg,粗品)在$CHCl_3$(20mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(900mg,4.2mmol)。将混合物在室温搅拌过夜后,将其用$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化以提供黄色油状的期望产物(400mg,36%产率)。MS(ESI)m/z=526.1$[M+H]^+$。

[3059] 步骤5.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-3-((2-(2-((5-羟基戊基)氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺的合成

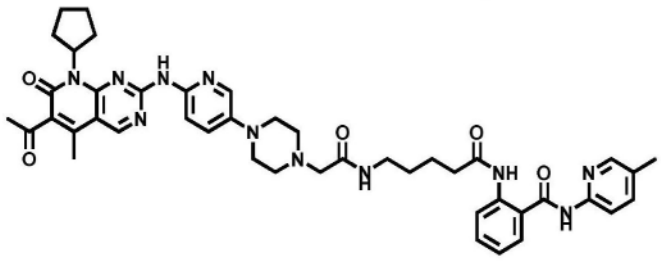
[3060] 在室温向3-((2-(2-((5-(苄氧基)戊基)氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(390mg,0.74mmol)在DCM(20mL)中的溶液中加入TMSI(380mg,1.85mmol)在DCM(2mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌2h后,将其用H_2O(10mL)淬灭并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用$Na_2S_2O_3$溶液洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(乙酸乙酯)纯化以提供浅黄色固体状的期望产物(170mg,52%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.05(s,1H),7.10(t,J=8.0Hz,1H),6.72-6.59(m,2H),4.94(t,J=5.6Hz,1H),4.32(t,J=5.2Hz,1H),3.61(t,J=6.0MHz,1H),3.57-3.54(m,3H),3.50-3.47(m,2H),3.39-3.34(m,4H),3.29-3.26(m,2H),2.26(s,3H),2.17(s,3H),2.05(s,3H),1.54-1.36(m,4H),1.31-1.23(m,2H)。MS(ESI)m/z=436.3$[M+H]^+$。

[3061] 实施例456. 2-(5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(CPD-269)

[3062] 方案456



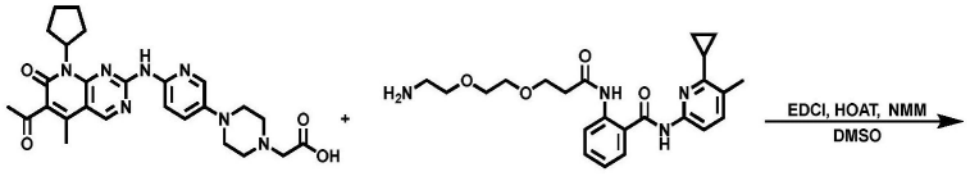
[3063]



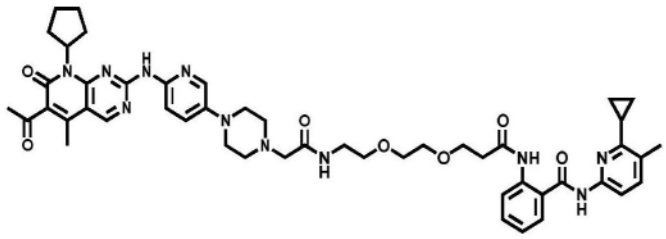
[3064] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-269(3.4mg,15%产率)。MS(ESI)m/z=814.6$[M+H]^+$。

[3065] 实施例457. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(CPD-270)

[3066] 方案457



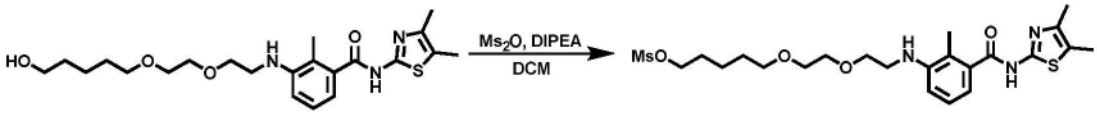
[3067]



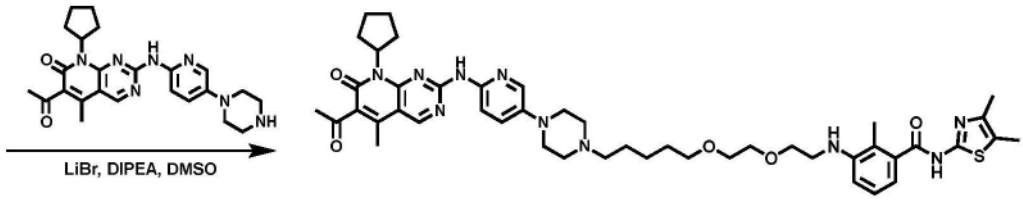
[3068] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-270(11.6mg,21%产率)。MS(ESI)m/z=914.5[M+H]$^+$。

[3069] 实施例458. 3-((2-(2-((5-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)戊基)氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-271)

[3070] 方案458



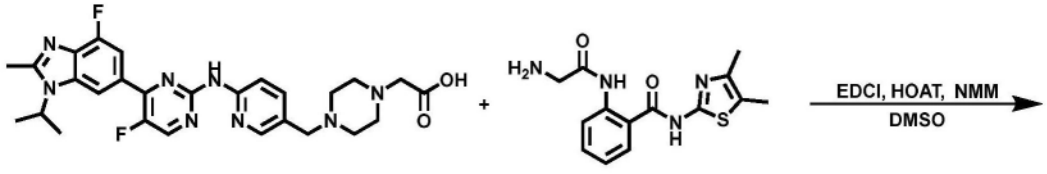
[3071]



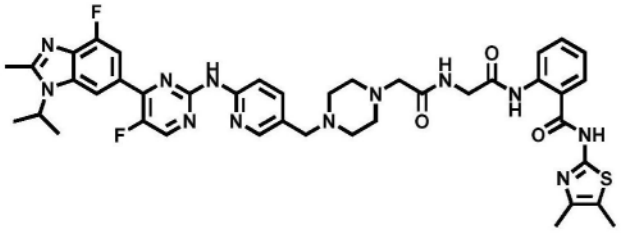
[3072] 按照制备CPD-078的标准程序合成黄色固体状的CPD-271(9.3mg,经两步的产率为23%)。MS(ESI)m/z=865.5[M+H]$^+$。

[3073] 实施例459. N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(2-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙酰氨基)苯甲酰胺(CPD-272)

[3074] 方案459



[3075]

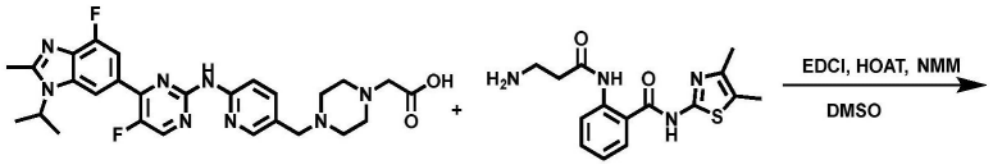


[3076] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-272(3.1mg,25%产率)。MS

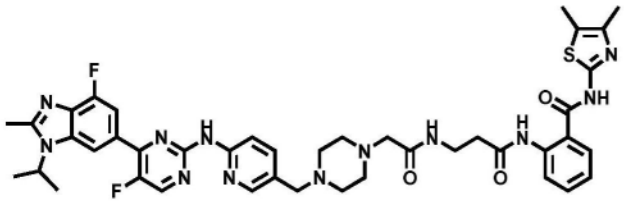
(ESI)m/z＝823.4[M+H]$^+$。

[3077] 实施例460.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丙酰氨基)苯甲酰胺(CPD-273)

[3078] 方案460



[3079]

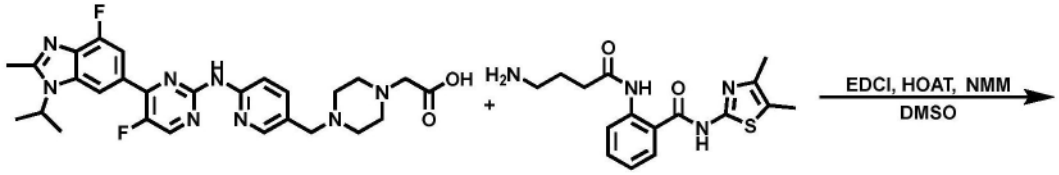


[3080] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-273(3.2mg,24％产率)。MS(ESI)m/z＝837.5[M+H]$^+$。

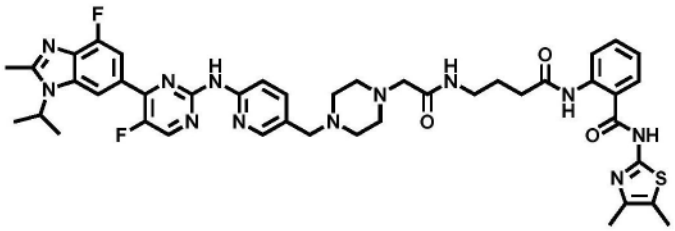
[3081] 实施例461.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(4-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)

[3082] 甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丁酰氨基)苯甲酰胺(CPD-274)

[3083] 方案461



[3084]

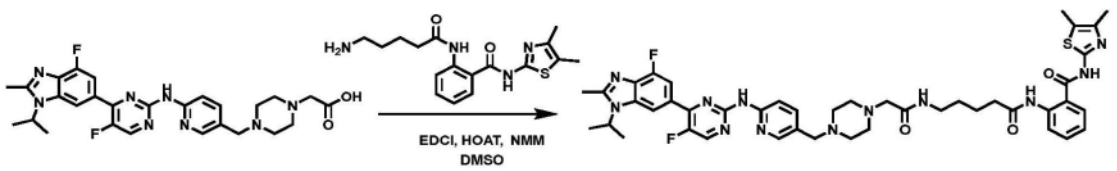


[3085] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-274(4.1mg,31％产率)。MS(ESI)m/z＝851.5[M+H]$^+$。

[3086] 实施例462.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(5-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊酰氨基)苯甲酰胺(CPD-275)

[3087] 方案462

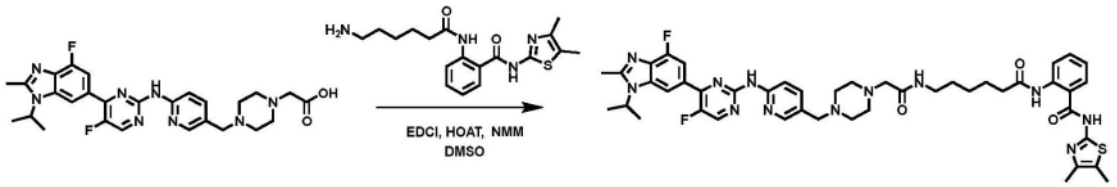
[3088]



[3089] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-275(2.8mg,21%产率)。MS(ESI)m/z=865.5[M+H]$^+$。

[3090] 实施例463.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(6-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)己酰氨基)苯甲酰胺(CPD-276)

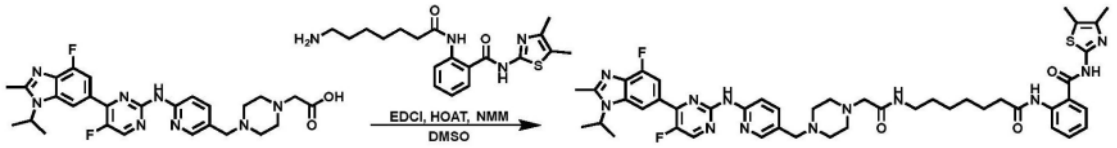
[3091] 方案463

[3092] 

[3093] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-276(2.3mg,17%产率)。MS(ESI)m/z=879.5[M+H]$^+$。

[3094] 实施例464.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(7-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚酰氨基)苯甲酰胺(CPD-277)

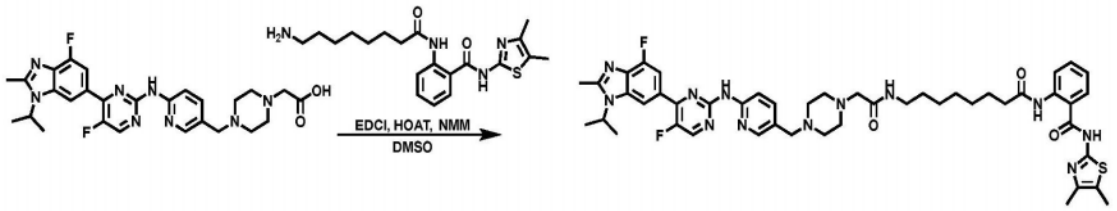
[3095] 方案464

[3096] 

[3097] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-277(3.1mg,22%产率)。MS(ESI)m/z=893.5[M+H]$^+$。

[3098] 实施例465.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(8-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)辛酰氨基)苯甲酰胺(CPD-278)

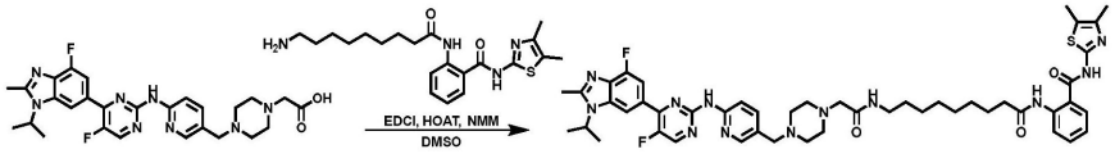
[3099] 方案465

[3100] 

[3101] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-278(3.4mg,24%产率)。MS(ESI)m/z=907.5[M+H]$^+$。

[3102] 实施例466.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(9-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)壬酰氨基)苯甲酰胺(CPD-279)

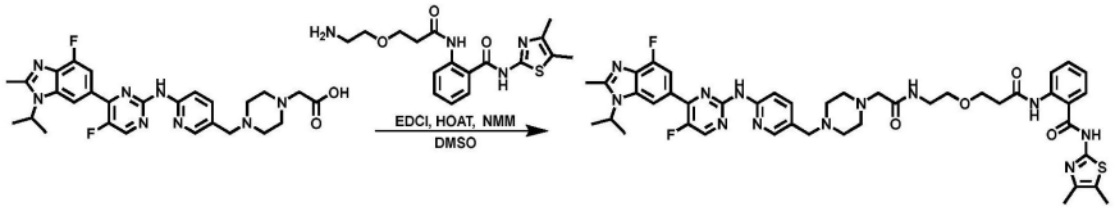
[3103] 方案466

[3104] 

[3105] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-279(2.7mg,19%产率)。MS(ESI)m/z=921.5[M+H]$^+$。

[3106] 实施例467.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰胺(CPD-280)

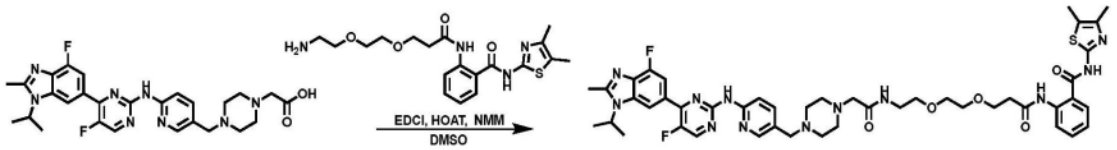
[3107] 方案467

[3108] 

[3109] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-280(3.6mg,26%产率)。MS(ESI)m/z=881.5[M+H]$^+$。

[3110] 实施例468.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(2-(2-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰胺(CPD-281)

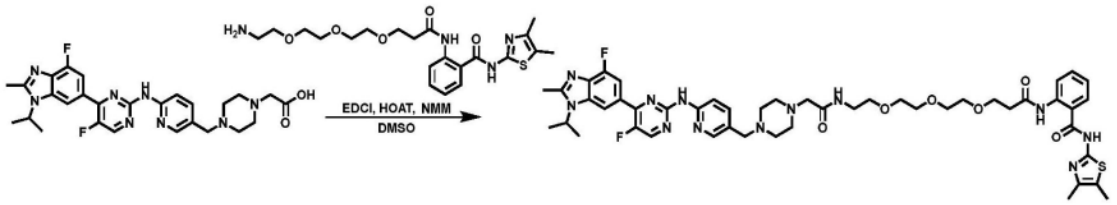
[3111] 方案468

[3112] 

[3113] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-281(4.2mg,29%产率)。MS(ESI)m/z=925.6[M+H]$^+$。

[3114] 实施例469.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(1-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十五烷-15-酰氨基)苯甲酰胺(CPD-282)

[3115] 方案469

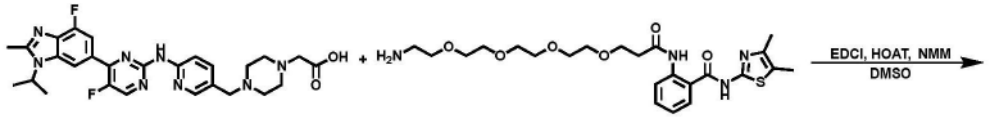
[3116] 

[3117] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-282(5.2mg,34%产率)。MS(ESI)m/z=969.5[M+H]$^+$。

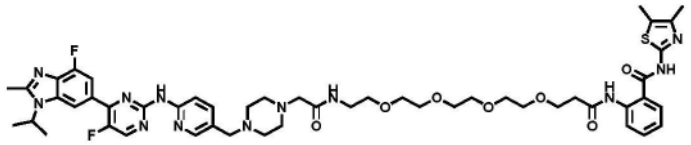
[3118] 实施例470.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(1-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧

代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十八烷-18-酰氨基)苯甲酰胺(CPD-283)

[3119] 方案470



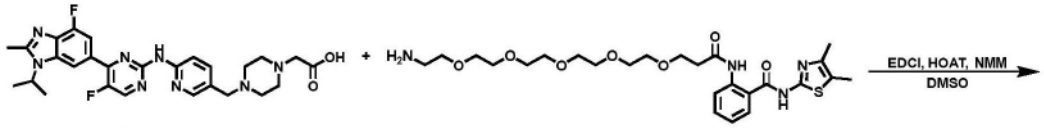
[3120]



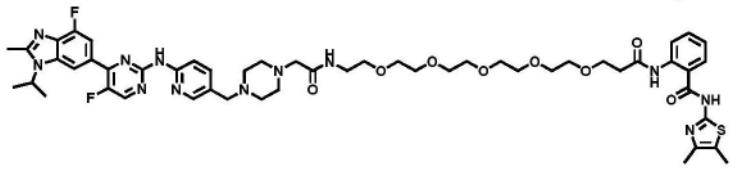
[3121] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-283(3.1mg,20%产率)。MS(ESI)m/z=1013.5[M+H]$^+$。

[3122] 实施例471.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(1-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十一烷-21-酰氨基)苯甲酰胺(CPD-284)

[3123] 方案471



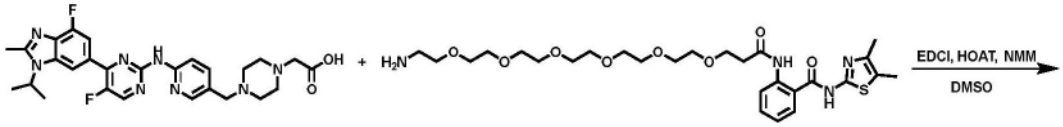
[3124]



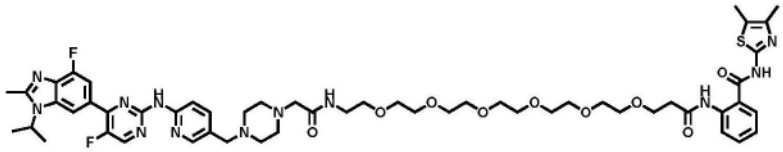
[3125] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-284(4.0mg,24%产率)。MS(ESI)m/z=1058.0[M+H]$^+$。

[3126] 实施例472.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(1-(4-((6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十四烷-24-酰氨基)苯甲酰胺(CPD-285)

[3127] 方案472



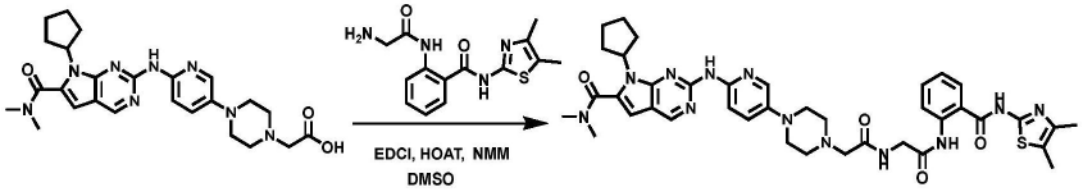
[3128]



[3129] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-285(3.5mg,20%产率)。MS(ESI)m/z=1102.1[M+H]$^+$。

[3130] 实施例473. 7-环戊基-2-((5-(4-(2-((2-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(CPD-286)

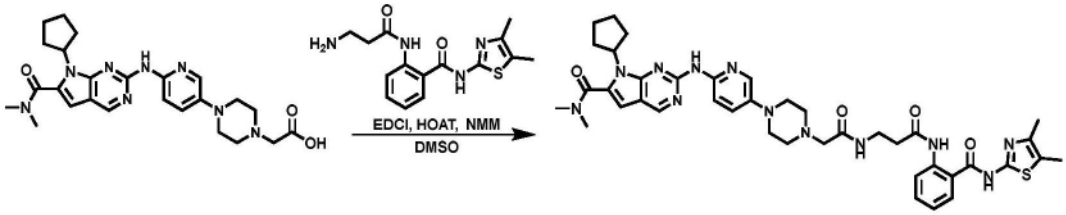
[3131] 方案473

[3132] 

[3133] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-286(3.6mg,47%产率)。MS(ESI)m/z=779.4[M+H]$^+$。

[3134] 实施例474. 7-环戊基-2-((5-(4-(2-((3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(CPD-287)

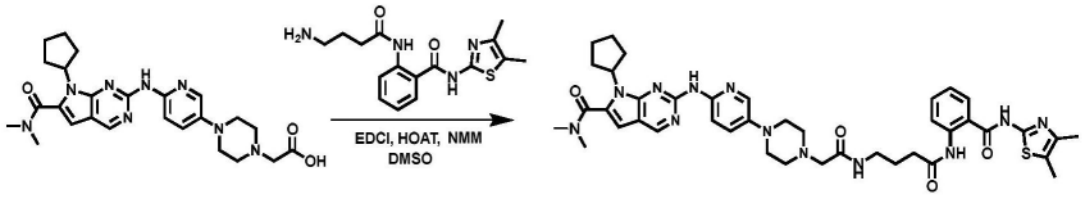
[3135] 方案474

[3136] 

[3137] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-287(4.5mg,37%产率)。MS(ESI)m/z=793.5[M+H]$^+$。

[3138] 实施例475. 7-环戊基-2-((5-(4-(2-((4-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-4-氧代丁基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(CPD-288)

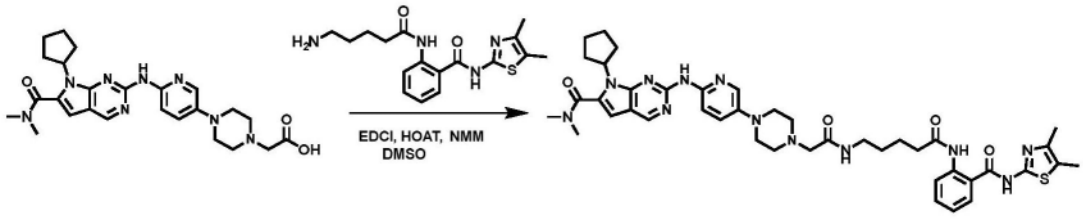
[3139] 方案475

[3140] 

[3141] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-288(4.5mg,37%产率)。MS(ESI)m/z=807.4[M+H]$^+$。

[3142] 实施例476. 7-环戊基-2-((5-(4-(2-((5-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-氧代戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(CPD-289)

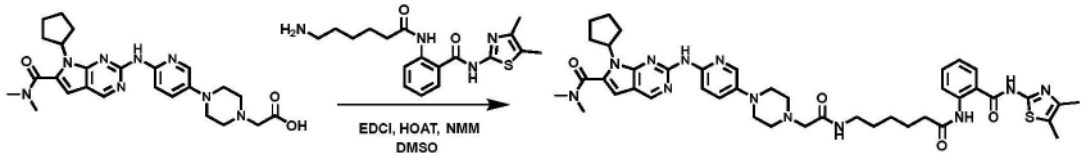
[3143] 方案476

[3144] 

[3145] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-289(5.1mg,41%产率)。MS(ESI)m/z=821.5[M+H]$^+$。

[3146] 实施例477. 7-环戊基-2-((5-(4-(2-((6-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-6-氧代己基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(CPD-290)

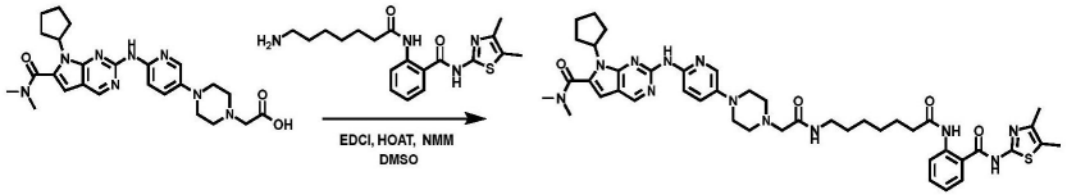
[3147] 方案477

[3148] 

[3149] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-290(5.1mg,40%产率)。MS(ESI)m/z=835.5$[M+H]^+$。

[3150] 实施例478. 7-环戊基-2-((5-(4-(2-((7-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-7-氧代庚基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(CPD-291)

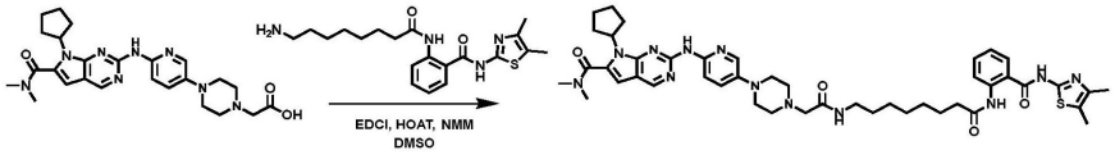
[3151] 方案478

[3152] 

[3153] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-291(5.1mg,39%产率)。MS(ESI)m/z=849.5$[M+H]^+$。

[3154] 实施例479. 7-环戊基-2-((5-(4-(2-((8-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-8-氧代辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(CPD-292)

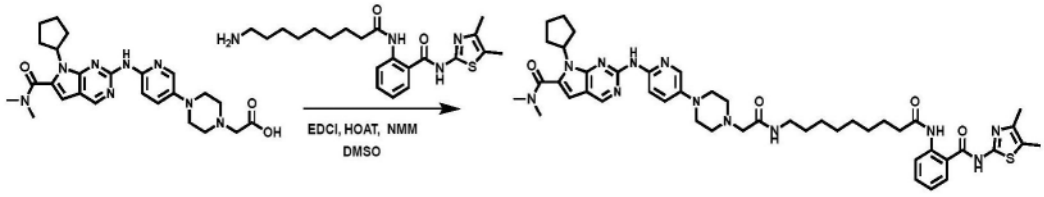
[3155] 方案479

[3156] 

[3157] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-292(4.5mg,34%产率)。MS(ESI)m/z=863.5$[M+H]^+$。

[3158] 实施例480. 7-环戊基-2-((5-(4-(2-((9-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-9-氧代壬基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(CPD-293)

[3159] 方案480

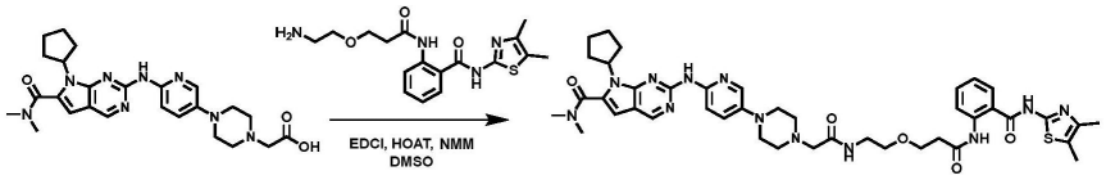
[3160] 

[3161] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-293(4.2mg,31%产率)。MS

(ESI)m/z＝877.5[M+H]$^+$。

[3162] 实施例481. 7-环戊基-2-((5-(4-(2-((2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(CPD-294)

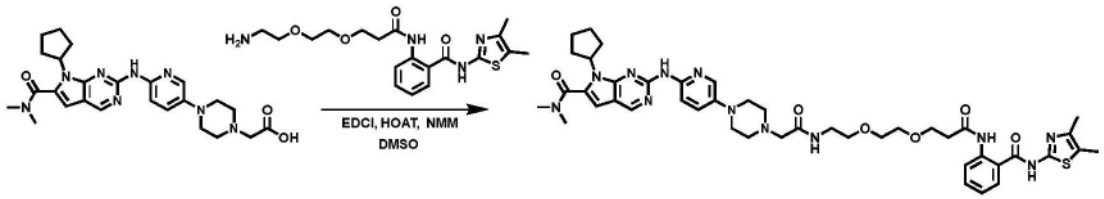
[3163] 方案481

[3164] 

[3165] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-294(3.1mg,26%产率)。MS(ESI)m/z＝837.5[M+H]$^+$。

[3166] 实施例482. 7-环戊基-2-((5-(4-(2-((2-(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(CPD-295)

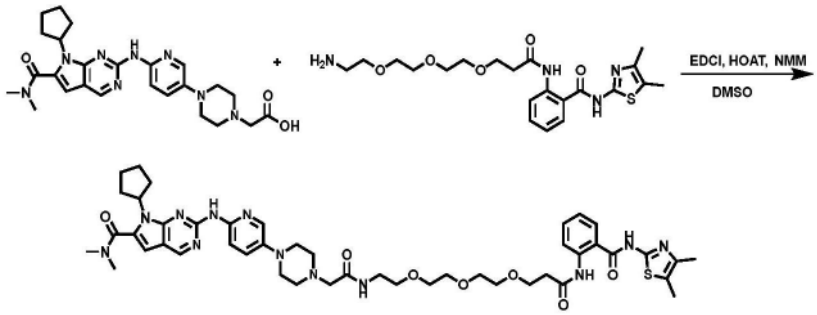
[3167] 方案482

[3168] 

[3169] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-295(3.5mg,28%产率)。MS(ESI)m/z＝881.5[M+H]$^+$。

[3170] 实施例483. 7-环戊基-2-((5-(4-(15-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-2,15-二氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十五烷基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(CPD-296)

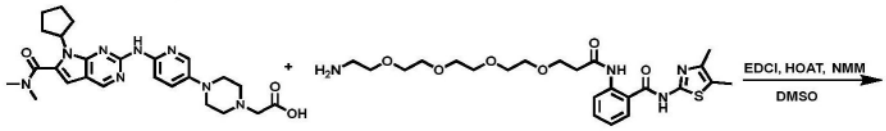
[3171] 方案483

[3172] 

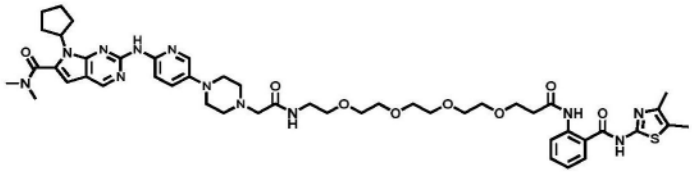
[3173] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-296(3.5mg,27%产率)。MS(ESI)m/z＝925.5[M+H]$^+$。

[3174] 实施例484. 7-环戊基-2-((5-(4-(18-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-2,18-二氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十八烷基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(CPD-297)

[3175] 方案484



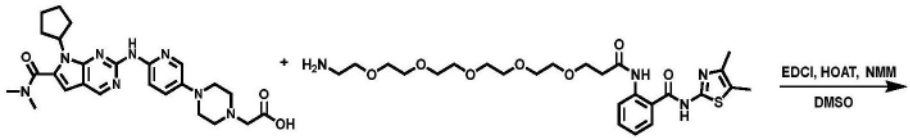
[3176]



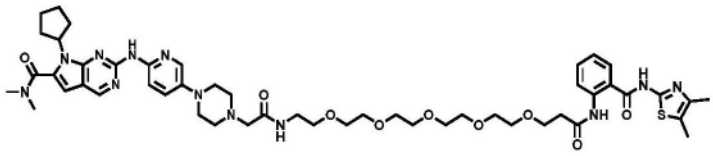
[3177] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-297(4.5mg,31%产率)。MS(ESI)m/z=969.5[M+H]$^+$。

[3178] 实施例485. 7-环戊基-2-((5-(4-(21-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-2,21-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十一烷基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(CPD-298)

[3179] 方案485



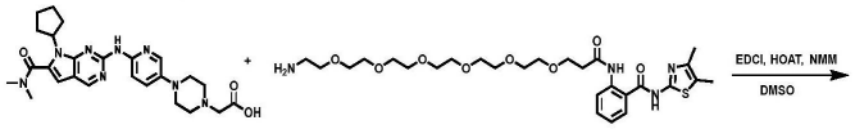
[3180]



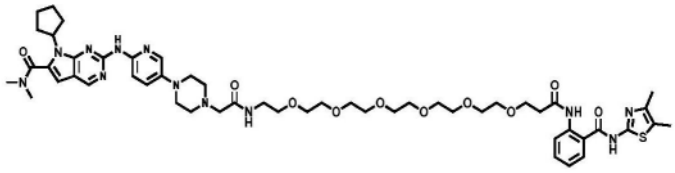
[3181] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-298(3.5mg,23%产率)。MS(ESI)m/z=1013.6[M+H]$^+$。

[3182] 实施例486. 7-环戊基-2-((5-(4-(24-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-2,24-二氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十四烷基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(CPD-299)

[3183] 方案486



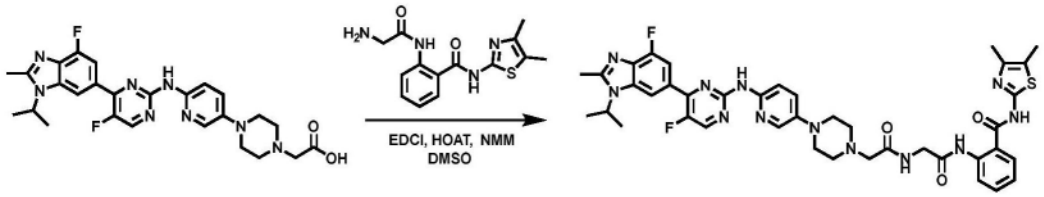
[3184]



[3185] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-299(4.2mg,26%产率)。MS(ESI)m/z=1057.6[M+H]$^+$。

[3186] 实施例487.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(2-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙酰氨基)苯甲酰胺(CPD-300)

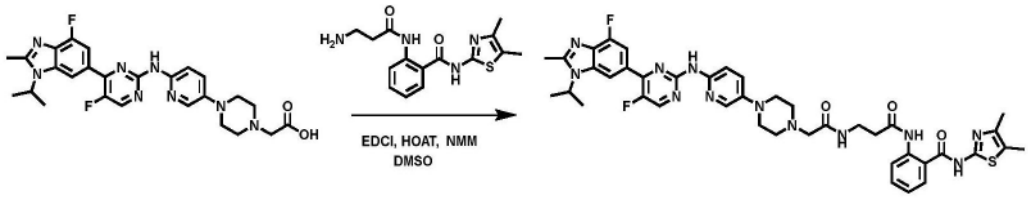
[3187] 方案487

[3188] 

[3189] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-300(7.4mg,41%产率)。MS(ESI)m/z=809.4[M+H]$^+$。

[3190] 实施例488.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丙酰氨基)苯甲酰胺(CPD-301)

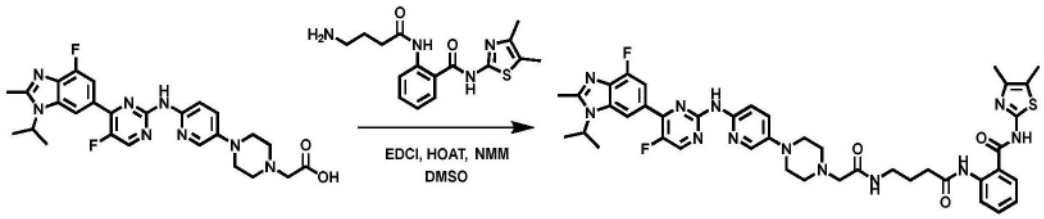
[3191] 方案488

[3192] 

[3193] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-301(4.9mg,27%产率)。MS(ESI)m/z=823.4[M+H]$^+$。

[3194] 实施例489.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(4-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丁酰氨基)苯甲酰胺(CPD-302)

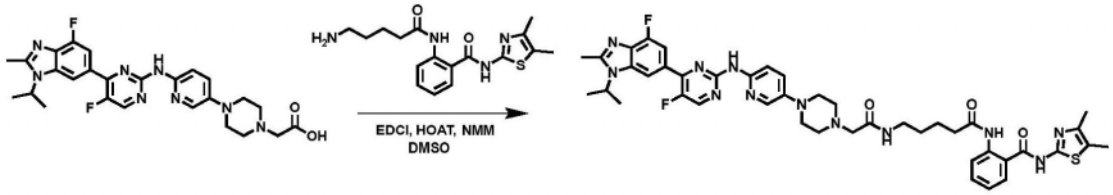
[3195] 方案489

[3196] 

[3197] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-302(3.8mg,20%产率)。MS(ESI)m/z=837.4[M+H]$^+$。

[3198] 实施例490.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(5-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊酰氨基)苯甲酰胺(CPD-303)

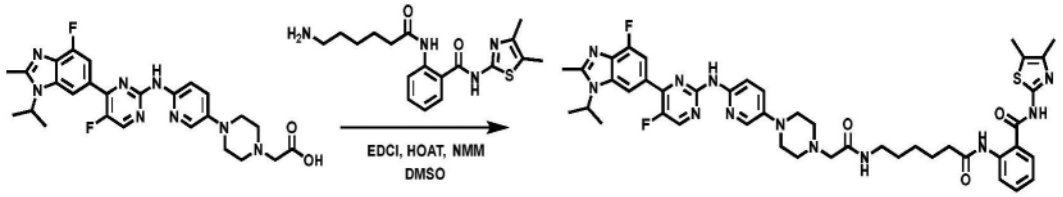
[3199] 方案490

[3200] 

[3201] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-303(2.5mg,13%产率)。MS(ESI)m/z=831.4[M+H]$^+$。

[3202] 实施例491.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(6-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)己酰氨基)苯甲酰胺(CPD-304)

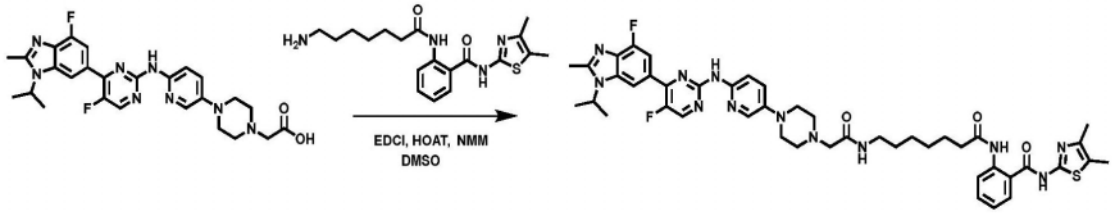
[3203] 方案491

[3204] 

[3205] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-304(2.9mg,15%产率)。MS(ESI)m/z=865.4[M+H]$^+$。

[3206] 实施例492.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(7-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚酰氨基)苯甲酰胺(CPD-305)

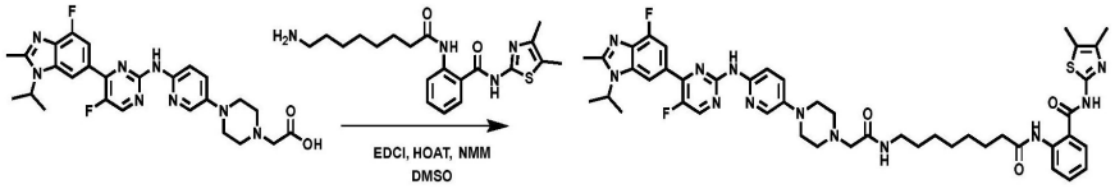
[3207] 方案492

[3208] 

[3209] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-305(2.3mg,12%产率)。MS(ESI)m/z=879.4[M+H]$^+$。

[3210] 实施例493.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(8-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)辛酰氨基)苯甲酰胺(CPD-306)

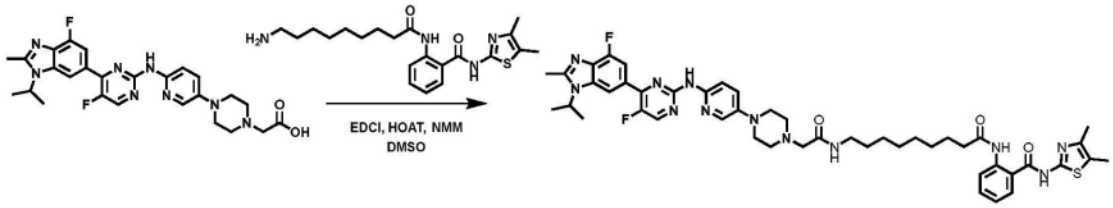
[3211] 方案493

[3212] 

[3213] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-306(2.5mg,12%产率)。MS(ESI)m/z=893.4[M+H]$^+$。

[3214] 实施例494.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(9-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)壬酰氨基)苯甲酰胺(CPD-307)

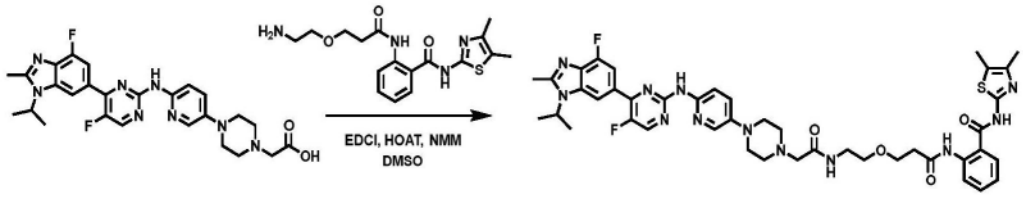
[3215] 方案494

[3216] 

[3217] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-307(0.9mg,5%产率)。MS(ESI)m/z=907.5[M+H]$^+$。

[3218] 实施例495.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰胺(CPD-308)

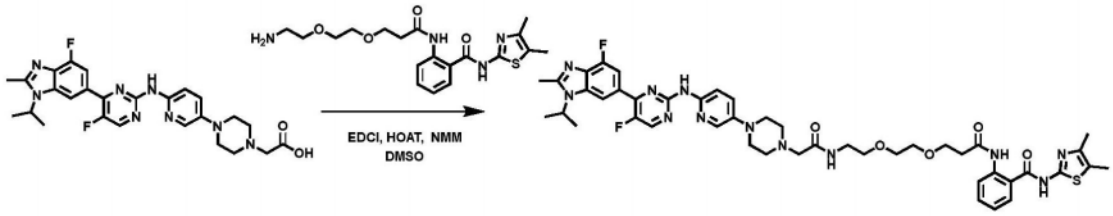
[3219] 方案495

[3220] 

[3221] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-308(8.0mg,42%产率)。MS(ESI)m/z=867.4[M+H]$^+$。

[3222] 实施例496.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰胺(CPD-309)

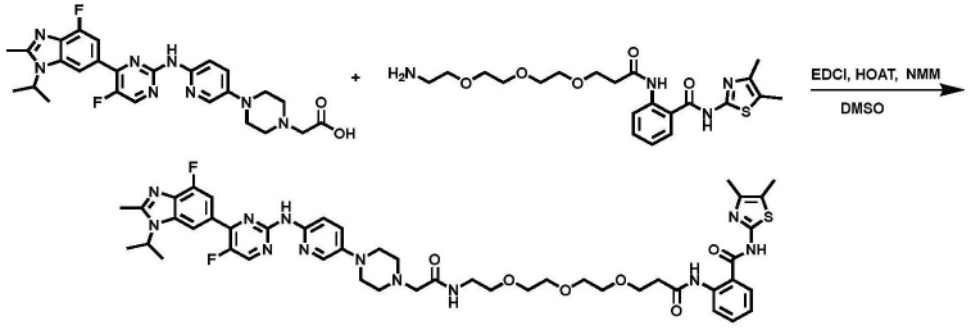
[3223] 方案496

[3224] 

[3225] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-309(7.1mg,36%产率)。MS(ESI)m/z=911.4[M+H]$^+$。

[3226] 实施例497.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(1-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十五烷-15-酰氨基)苯甲酰胺(CPD-310)

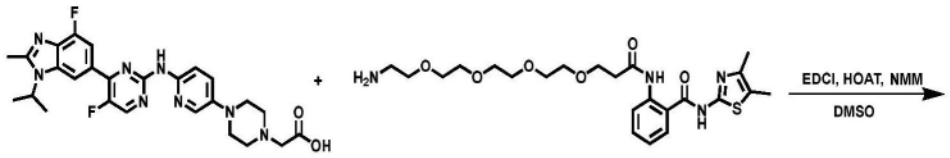
[3227] 方案497

[3228] 

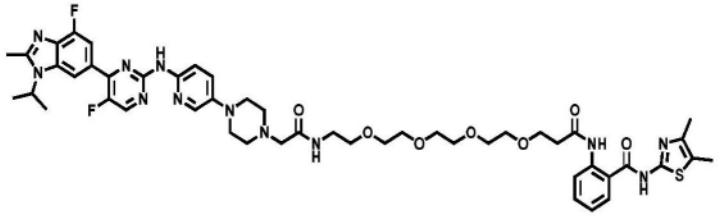
[3229] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-310(4.3mg,21%产率)。MS(ESI)m/z=955.5[M+H]$^+$。

[3230] 实施例498.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(1-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十八烷-18-酰氨基)苯甲酰胺(CPD-311)

[3231] 方案498



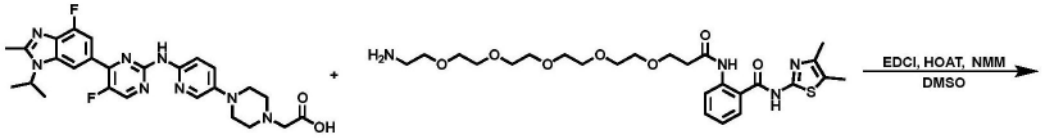
[3232]



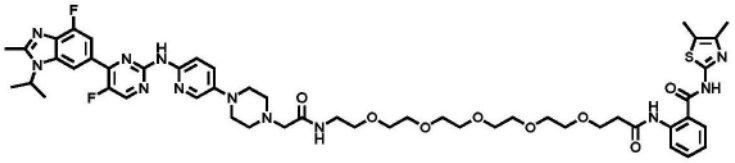
[3233] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-311(3.8mg,17%产率)。MS(ESI)m/z=999.5[M+H]$^+$。

[3234] 实施例499.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(1-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十一烷-21-酰氨基)苯甲酰胺(CPD-312)

[3235] 方案499



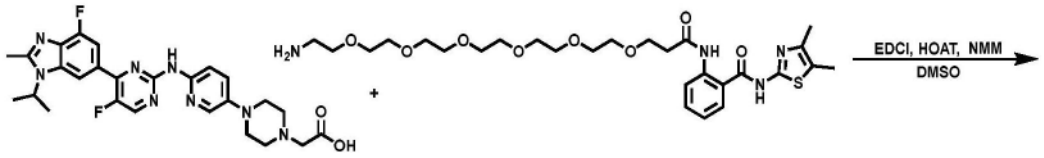
[3236]



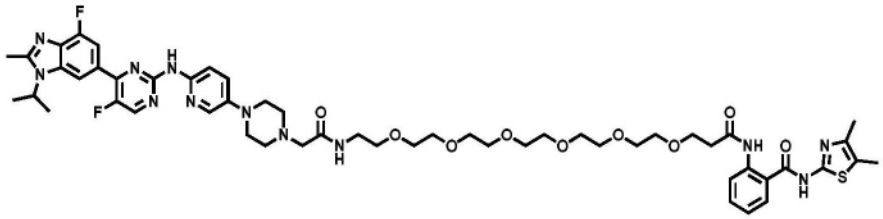
[3237] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-312(5.1mg,23%产率)。MS(ESI)m/z=1043.5[M+H]$^+$。

[3238] 实施例500.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(1-(4-(6-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十四烷-24-酰氨基)苯甲酰胺(CPD-313)

[3239] 方案500



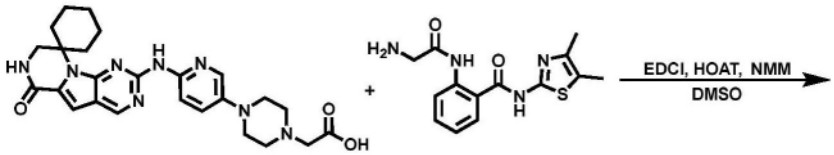
[3240]



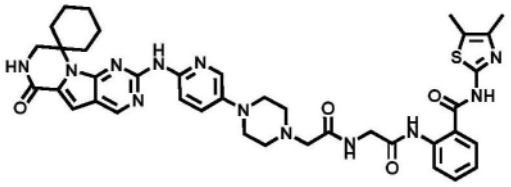
[3241] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-313(1.8mg,7%产率)。MS(ESI)m/z=1087.5[M+H]$^+$。

[3242] 实施例501.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(2-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙酰氨基)苯甲酰胺(CPD-314)

[3243] 方案501



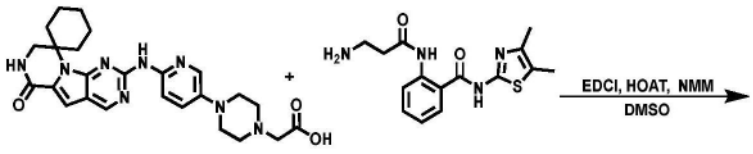
[3244]



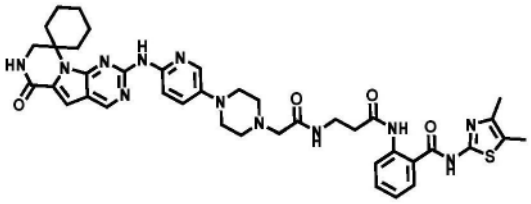
[3245] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-314(4.2mg,23%产率)。MS(ESI)m/z=777.4[M+H]$^+$。

[3246] 实施例502.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丙酰氨基)苯甲酰胺(CPD-315)

[3247] 方案502



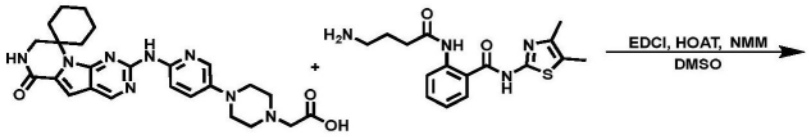
[3248]



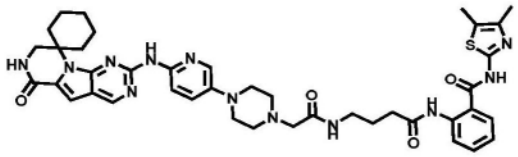
[3249] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-315(1.8mg,9%产率)。MS(ESI)m/z=791.4[M+H]$^+$。

[3250] 实施例503.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(4-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丁酰氨基)苯甲酰胺(CPD-316)

[3251] 方案503



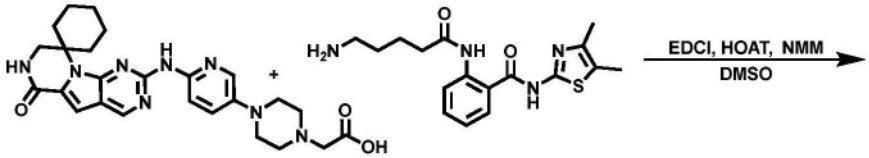
[3252]



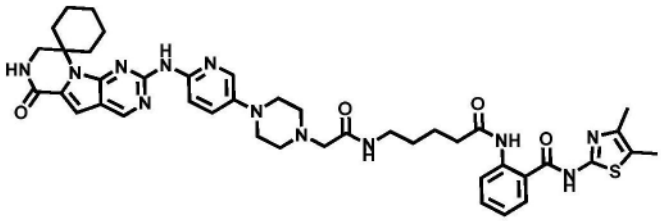
[3253] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-316(1.5mg,8%产率)。MS(ESI)m/z=805.3[M+H]$^+$。

[3254] 实施例504.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(5-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊酰氨基)苯甲酰胺(CPD-317)

[3255] 方案504



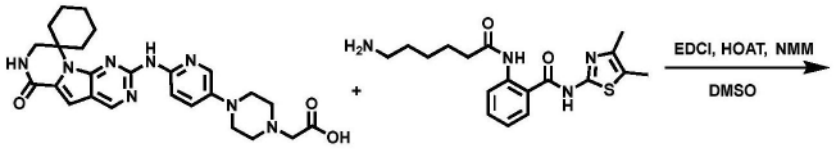
[3256]



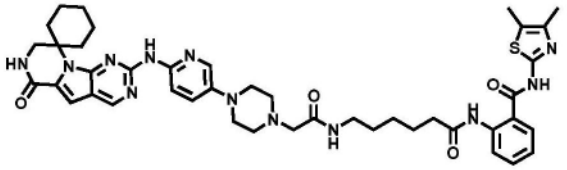
[3257] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-317(1.0mg,5%产率)。MS(ESI)m/z=819.4[M+H]$^+$。

[3258] 实施例505.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(6-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)己酰氨基)苯甲酰胺(CPD-318)

[3259] 方案505



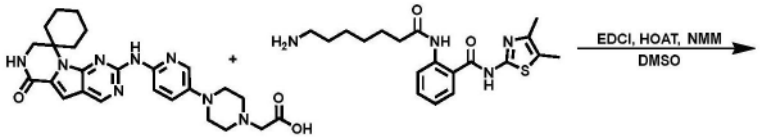
[3260]



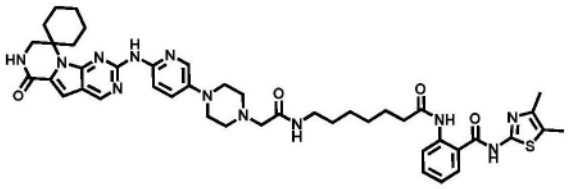
[3261] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-318(1.1mg,5%产率)。MS(ESI)m/z=833.4[M+H]$^+$。

[3262] 实施例506.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(7-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚酰氨基)苯甲酰胺(CPD-319)

[3263] 方案506



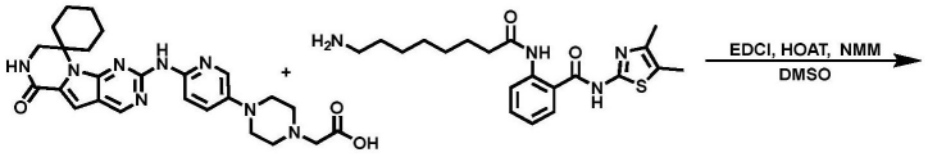
[3264]



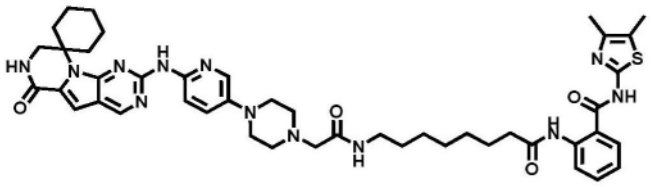
[3265] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-319(0.5mg,2%产率)。MS(ESI)m/z=847.4[M+H]$^+$。

[3266] 实施例507.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(8-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)辛酰氨基)苯甲酰胺(CPD-320)

[3267] 方案507



[3268]

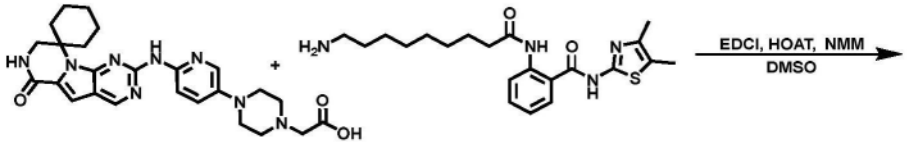


[3269] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-320(1.2mg,6%产率)。MS(ESI)m/z=861.4[M+H]$^+$。

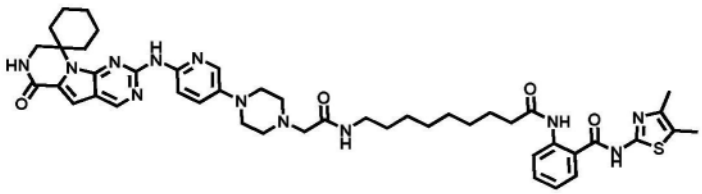
[3270] 实施例508.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(9-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-

6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)壬酰氨基)苯甲酰胺(CPD-321)

[3271] 方案508



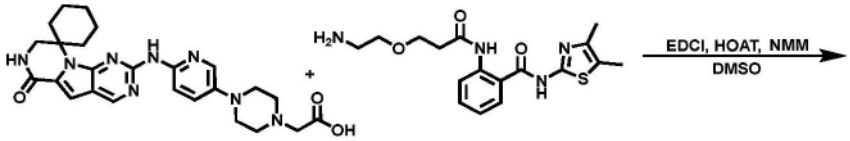
[3272]



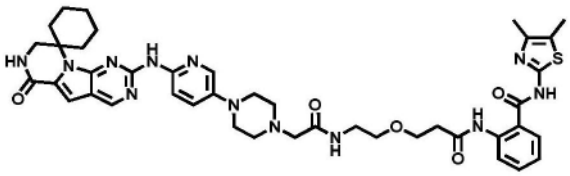
[3273] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-321(1.0mg,5%产率)。MS(ESI)m/z=875.5[M+H]$^+$。

[3274] 实施例509.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰胺(CPD-322)

[3275] 方案509



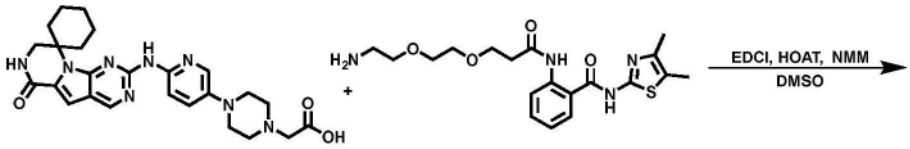
[3276]



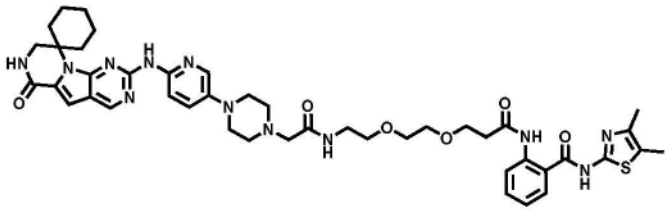
[3277] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-322(6.4mg,33%产率)。MS(ESI)m/z=835.4[M+H]$^+$。

[3278] 实施例510.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰胺(CPD-323)

[3279] 方案510



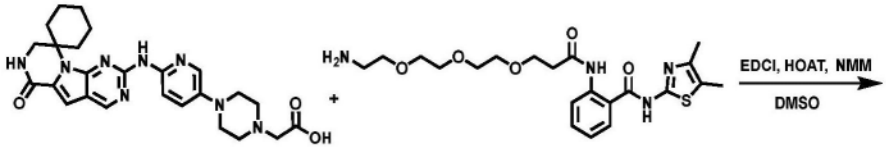
[3280]



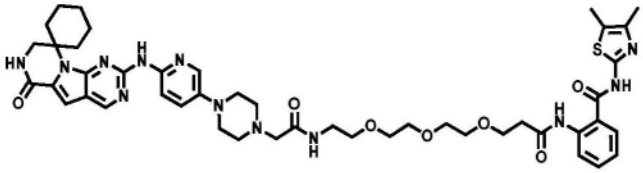
[3281] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-323(5.4mg,26%产率)。MS(ESI)m/z=879.4[M+H]$^+$。

[3282] 实施例511.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(2-氧代-1-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十五烷-15-酰氨基)苯甲酰胺(CPD-324)

[3283] 方案511



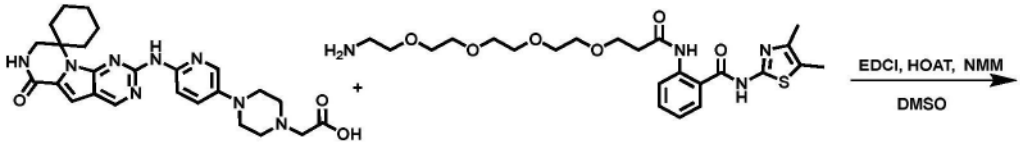
[3284]



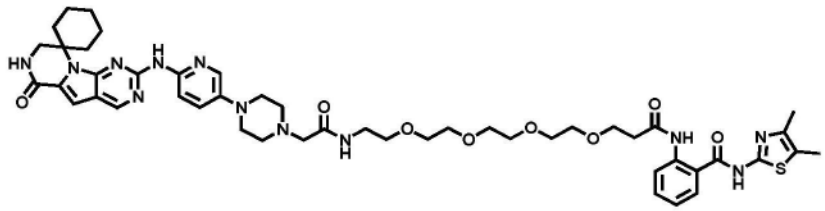
[3285] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-324(4.0mg,18%产率)。MS(ESI)m/z=923.5[M+H]$^+$。

[3286] 实施例512.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(2-氧代-1-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十八烷-18-酰氨基)苯甲酰胺(CPD-325)

[3287] 方案512



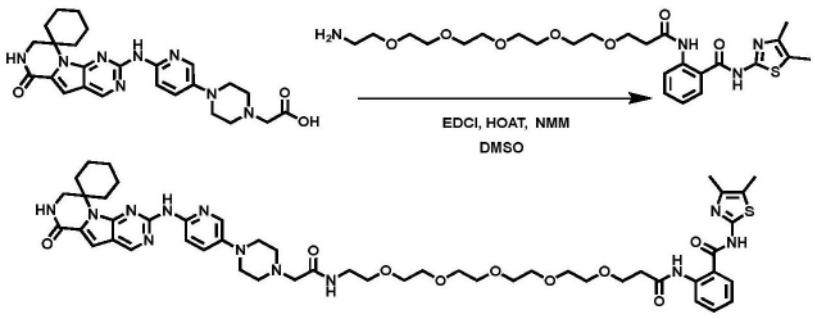
[3288]



[3289] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-325(3.6mg,16%产率)。MS(ESI)m/z=967.5[M+H]$^+$。

[3290] 实施例513.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(2-氧代-1-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十一烷-21-酰氨基)苯甲酰胺(CPD-326)

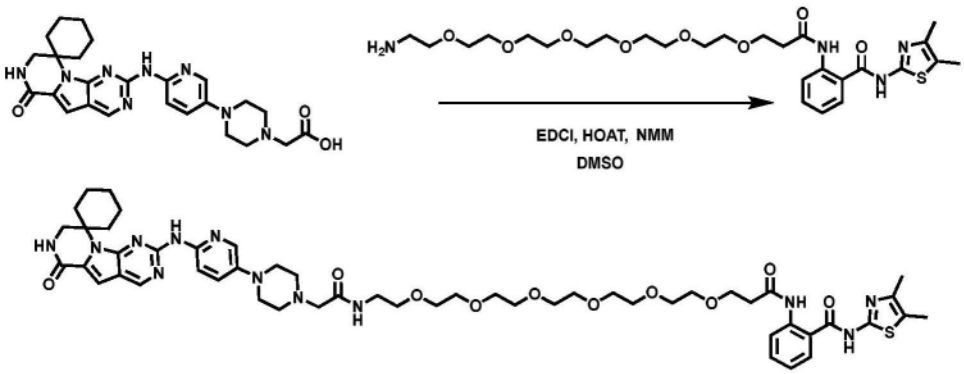
[3291] 方案513

[3292] 

[3293] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-326(4.1mg,17%产率)。MS(ESI)m/z=1011.5[M+H]$^+$。

[3294] 实施例514.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2-(2-氧代-1-(4-(6-((6'-氧代-7',8'-二氢-6'H-螺[环己烷-1,9'-吡嗪并[1',2':1,5]吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2'-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十四烷-24-酰氨基)苯甲酰胺(CPD-327)

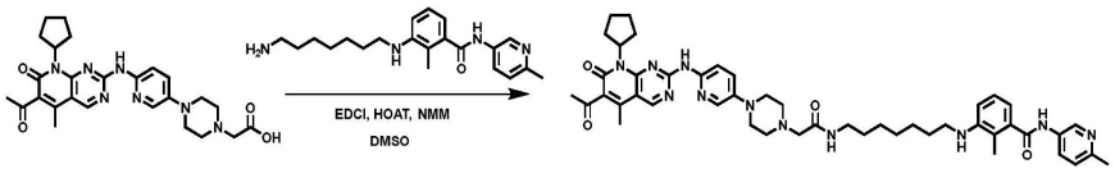
[3295] 方案514

[3296] 

[3297] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-327(2.8mg,11%产率)。MS(ESI)m/z=1055.6[M+H]$^+$。

[3298] 实施例515. 3-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-2-甲基-N-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺(CPD-328)

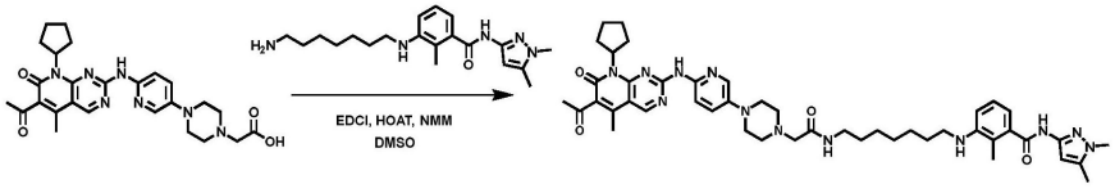
[3299] 方案515

[3300] 

[3301] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-328(3.9mg,21%产率)。MS(ESI)m/z=842.9[M+H]$^+$。

[3302] 实施例516. 3-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-329)

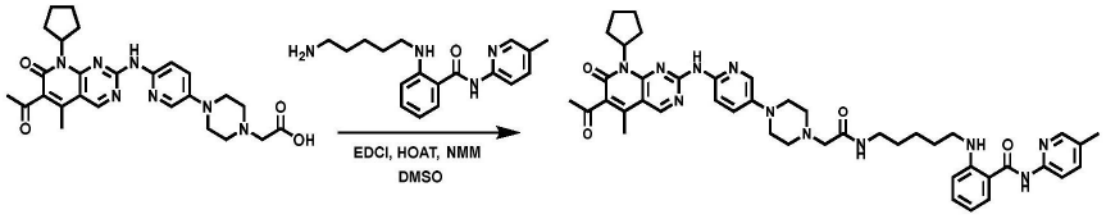
[3303] 方案516

[3304] 

[3305] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-329(2.9mg,17%产率)。MS(ESI)m/z=845.9$[M+H]^+$。

[3306] 实施例517. 2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(CPD-330)

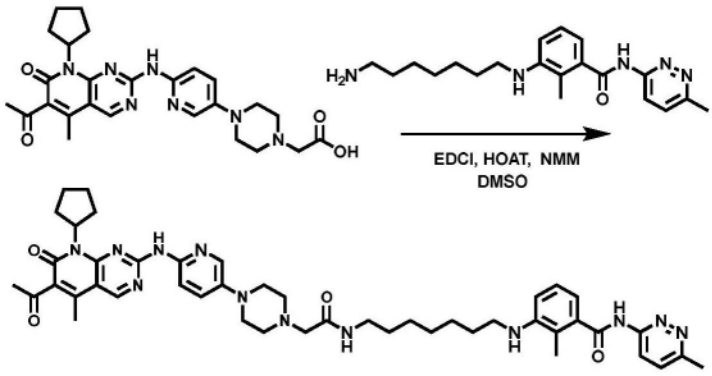
[3307] 方案517

[3308] 

[3309] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-330(15.9mg,67%产率)。MS(ESI)m/z=800.8$[M+H]^+$。

[3310] 实施例518. 3-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-2-甲基-N-(6-甲基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(CPD-331)

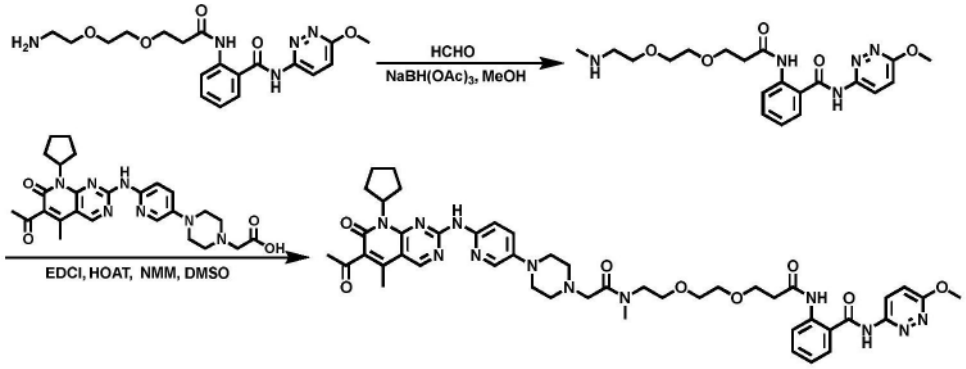
[3311] 方案518

[3312] 

[3313] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-331(4.6mg,21%产率)。MS(ESI)m/z=843.8$[M+H]^+$。

[3314] 实施例519. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(CPD-332)

[3315] 方案519

[3316] 

[3317] 步骤1.N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2-(3-(2-(2-(甲基氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)苯甲酰胺的合成

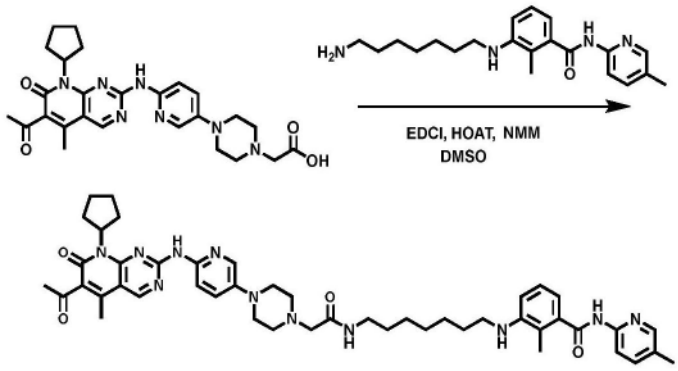
[3318] 在0℃向2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(50mg,0.12mol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入$NaBH(OAc)_3$(52.5mg,0.24mmol)和HCHO(5.07mg,0.14mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h后,将其浓缩并且通过制备型TLC纯化以提供白色固体状的期望产物(5.1mg,9%产率)。MS(ESI)m/z=418.4$[M+H]^+$。

[3319] 步骤2. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-甲基乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺的合成

[3320] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的标题化合物(3.2mg,28%产率)。MS(ESI)m/z=905.8$[M+H]^+$。

[3321] 实施例520. 3-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(CPD-333)

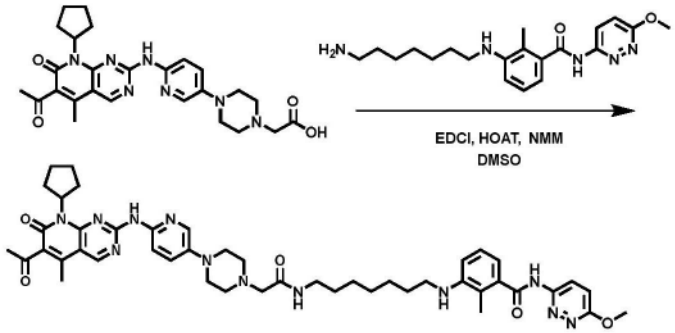
[3322] 方案520

[3323] 

[3324] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-333(6.8mg,37%产率)。MS(ESI)m/z=842.5$[M+H]^+$。

[3325] 实施例521. 3-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-334)

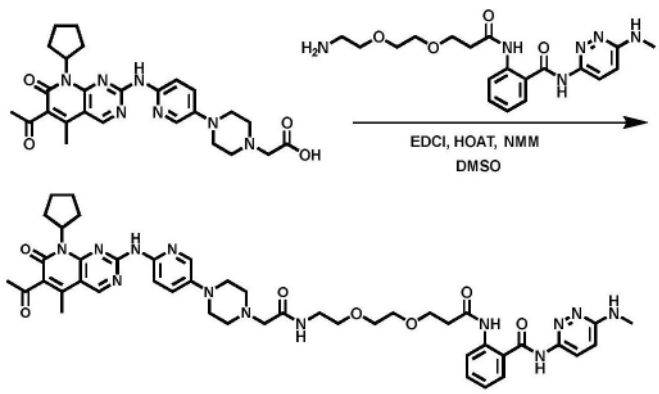
[3326] 方案521

[3327] 

[3328] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-334(13mg,64%产率)。MS(ESI)m/z=859.9[M+H]$^+$。

[3329] 实施例522. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-(甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺(CPD-335)

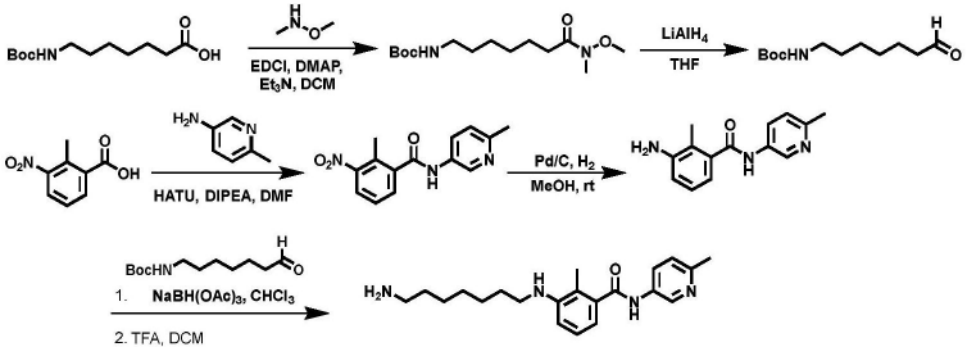
[3330] 方案522

[3331] 

[3332] 按照制备CPD-008的标准程序合成黄色固体状的CPD-335(7.1mg,27%产率)。MS(ESI)m/z=890.8[M+H]$^+$。

[3333] 实施例523. 3-((7-氨基庚基)氨基)-2-甲基-N-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺(BL1-200)

[3334] 方案523

[3335] 

[3336] 步骤1.(7-(甲氧基(甲基)氨基)-7-氧代庚基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3337] 向7-(叔丁氧基羰基氨基)庚酸(2.6g,10mmol)在DCM(30mL)中的溶液中加入EDCI(2.9g,15mmol)、三乙胺(2.0g,20mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(2.9g,15mmol)和DAMP(0.22g,1.0mmol)。在室温搅拌过夜后,将反应混合物用水(20mL)淬灭并用DCM(20mL×3)萃

取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=50:1)纯化以提供无色油状的期望产物(2.6g,90%产率)。MS(ESI)m/z=289.4.2$[M+H]^+$。

[3338] 步骤2.(7-氧代庚基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3339] 向(7-(甲氧基(甲基)氨基)-7-氧代庚基)氨基甲酸叔丁酯(2.1g,7.3mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中在-78℃滴加氢化铝锂(14.6mL,在THF中的1M)。将反应混合物温热至0℃并在此温度搅拌30min。将反应用饱和的NH_4Cl淬灭并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以提供淡黄色油状的期望产物(1.3g,粗品)。MS(ESI)m/z=252.2$[M+Na]^+$。

[3340] 步骤3. 2-甲基-N-(6-甲基吡啶-3-基)-3-硝基苯甲酰胺的合成

[3341] 在室温向2-甲基-3-硝基苯甲酸(1.0g,5.5mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入6-甲基吡啶-3-胺(716mg,6.6mmol)、HATU(2.5g,6.6mmol)和DIPEA(2.13g,16.5mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜后,将其用H_2O(50mL)淬灭并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(1.19g,80%产率)。MS(ESI)m/z=272.1$[M+H]^+$。

[3342] 步骤4. 3-氨基-2-甲基-N-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺的合成

[3343] 向2-甲基-N-(6-甲基吡啶-3-基)-3-硝基苯甲酰胺(600mg,2.2mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入Pd/C(10%,120mg)。在H_2气氛下在室温搅拌8h后,将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以提供白色固体状的期望产物(560mg,粗品)。MS(ESI)m/z=242.2$[M+H]^+$。

[3344] 步骤5.(7-((2-甲基-3-((6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)庚基)氨基甲酸叔丁酯的合成

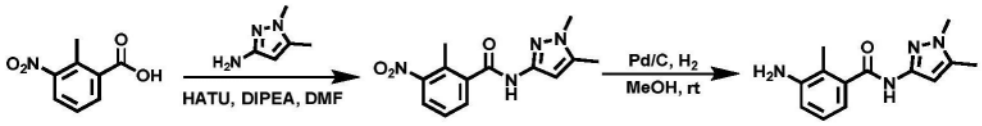
[3345] 向3-氨基-2-甲基-N-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺(350mg,1.4mmol)在$CHCl_3$(10mL)中的溶液中加入(7-氧代庚基)氨基甲酸叔丁酯(321mg,1.4mmol)和$NaBH(OAc)_3$(890mg,4.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜后,将其用$NaHCO_3$水溶液淬灭并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(98mg,15%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.30(s,1H),8.74(d,J=2.4Hz,1H),8.02(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),7.21(d,J=8.4Hz,1H),7.10(t,J=7.6Hz,1H),6.76-6.75(m,1H),6.64-6.63(m,2H),5.00(t,J=4.8Hz,1H),3.10(q,J=6.8Hz,2H),2.89(q,J=6.8Hz,2H),2.42(s,3H),2.07(s,3H),1.59-1.56(m,2H),1.37-1.26(m,17H)。MS(ESI)m/z=455.4$[M+H]^+$。

[3346] 步骤6. 3-((7-氨基庚基)氨基)-2-甲基-N-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺的合成

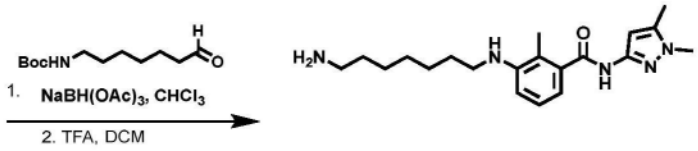
[3347] 按照制备BL1-46的标准程序合成黄色油状的标题化合物(TFA盐,8.0mg,78%产率)。MS(ESI)m/z=355.5$[M+H]^+$。

[3348] 实施例524. 3-((7-氨基庚基)氨基)-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-201)

[3349] 方案524



[3350]



[3351] 步骤1.N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基-3-硝基苯甲酰胺的合成

[3352] 按照制备BL1-200的标准程序合成白色固体状的标题化合物(900mg,91%产率)。MS(ESI)m/z=275.2[M+H]$^+$。

[3353] 步骤2. 3-氨基-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酰胺的合成

[3354] 按照制备BL1-200的标准程序合成白色固体状的标题化合物(370mg,99%产率)。MS(ESI)m/z=245.2[M+H]$^+$。

[3355] 步骤3.(7-((3-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)庚基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3356] 按照制备BL1-200的标准程序合成白色固体状的标题化合物(109mg,24%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.33(s,1H),7.03(t,J=8.0Hz,1H),6.76(t,J=5.2Hz,1H),6.59-6.54(m,2H),6.38(s,1H),4.91-4.88(m,1H),3.61(s,3H),3.07(q,J=6.8Hz,2H),2.89(q,J=6.8Hz,2H),2.23(s,3H),2.04(s,3H),1.59-1.54(m,2H),1.37-1.24(m,17H)。MS(ESI)m/z=458.4[M+H]$^+$。

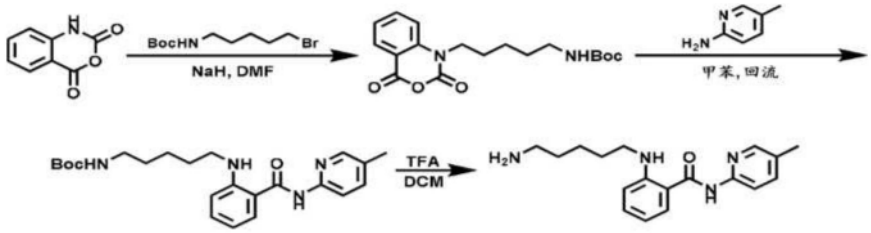
[3357] 步骤4. 3-((7-氨基庚基)氨基)-N-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酰胺的合成

[3358] 按照制备BL1-46的标准程序合成黄色油状的标题化合物(TFA盐,9.5mg,92%产率)。MS(ESI)m/z=358.5[M+H]$^+$。

[3359] 实施例525. 2-((5-氨基戊基)氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(BL1-202)

[3360] 方案525

[3361]



[3362] 步骤1.(5-(2,4-二氧代-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-1(4H)-基)戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3363] 在0℃向1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(326mg,2.0mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入NaH(在矿物油中60%,96mg,2.4mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌2h。将(5-溴戊基)氨基甲酸叔丁酯(638mg,2.4mmol)在DMF(2mL)中的溶液滴加至该混合物中。在室温搅拌过夜后,将反应用NH_4Cl溶液淬灭并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化以提供无色油状的期望产物(180mg,26%产率)。MS(ESI)m/z=349.2[M+H]$^+$。

[3364] 步骤2.(5-((2-((5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成

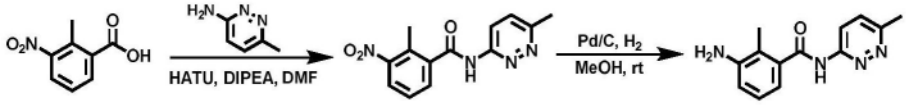
[3365] 将(5-((2-((5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)戊基)氨基甲酸叔丁酯(170mg,0.49mmol)和5-甲基吡啶-2-胺(70mg,0.63mmol)在甲苯(10mL)中的混合物加热至回流过夜。冷却至室温后,将混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(100mg,50%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.35(s,1H),8.19(d,J=2.0Hz,1H),7.95(t,J=8.4Hz,1H),7.81-7.77(m,1H),7.64-7.59(m,2H),7.34-7.29(m,1H),6.78-6.70(m,2H),6.57(t,J=7.2Hz,1H),3.13-3.08(m,2H),2.94-2.89(m,2H),2.28(s,3H),1.62-1.54(m,2H),1.45-1.37(m,4H),1.36(s,9H)。MS(ESI)m/z=413.3[M+H]$^+$。

[3366] 步骤3. 2-((5-氨基戊基)氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成

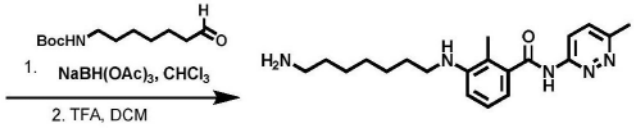
[3367] 按照制备BL1-46的标准程序合成黄色油状的标题化合物(TFA盐,10mg,96%产率)。MS(ESI)m/z=313.4[M+H]$^+$。

[3368] 实施例526. 3-((7-氨基庚基)氨基)-2-甲基-N-(6-甲基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(BL1-203)

[3369] 方案526



[3370]



[3371] 步骤1. 2-甲基-N-(6-甲基哒嗪-3-基)-3-硝基苯甲酰胺的合成

[3372] 按照制备BL1-200的标准程序合成棕色固体状的标题化合物(1.8g,71%产率)。MS(ESI)m/z=273.1[M+H]$^+$。

[3373] 步骤2. 3-氨基-2-甲基-N-(6-甲基哒嗪-3-基)苯甲酰胺的合成

[3374] 按照制备BL1-200的标准程序合成浅黄色固体状的标题化合物(1.2g,63%产率)。MS(ESI)m/z=243.2[M+H]$^+$。

[3375] 步骤3.(7-((2-甲基-3-((6-甲基哒嗪-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)庚基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3376] 按照制备BL1-200的标准程序合成白色固体状的标题化合物(110mg,39%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.10(s,1H),8.27(d,J=8.8Hz,1H),7.58(d,J=9.2Hz,1H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),6.75(brs,1H),6.69-6.62(m,2H),4.97(t,J=5.2Hz,1H),3.12-3.07(m,2H),2.92-2.88(m,2H),2.58(s,3H),2.01(s,3H),1.61-1.56(m,2H),1.37-1.21(m,17H)。MS(ESI)m/z=456.4[M+H]$^+$。

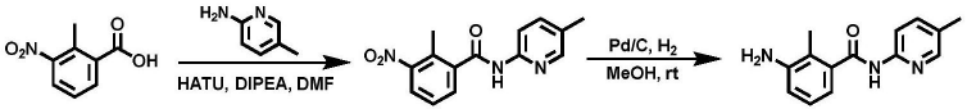
[3377] 步骤4. 3-((7-氨基庚基)氨基)-2-甲基-N-(6-甲基哒嗪-3-基)苯甲酰胺的合成

[3378] 按照制备BL1-46的标准程序合成黄色油状的标题化合物(TFA盐,8.0mg,77%产率)。MS(ESI)m/z=356.5[M+H]$^+$。

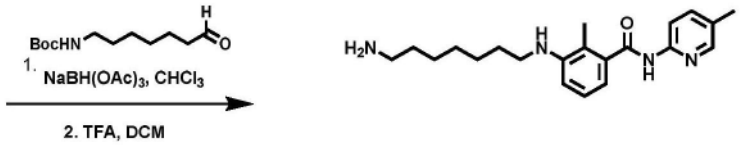
[3379] 实施例527. 3-((7-氨基庚基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺

(BL1-204)

[3380] 方案527



[3381]



[3382] 步骤1. 2-甲基-N-(5-甲基吡啶-2-基)-3-硝基苯甲酰胺的合成

[3383] 按照制备BL1-200的标准程序合成浅黄色固体状的标题化合物(2.1g,78%产率)。MS(ESI)m/z=272.1[M+H]$^+$。

[3384] 步骤2. 3-氨基-2-甲基-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成

[3385] 按照制备BL1-200的标准程序合成白色固体状的标题化合物(900mg,75%产率)。MS(ESI)m/z=242.2[M+H]$^+$。

[3386] 步骤3.(7-((2-甲基-3-((5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)庚基)氨基甲酸叔丁酯的合成

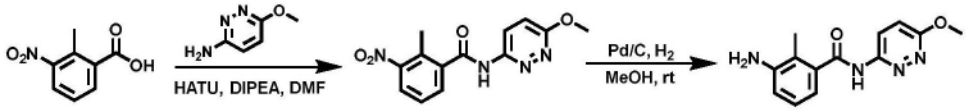
[3387] 按照制备BL1-200的标准程序合成黄色固体状的标题化合物(160mg,35%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.44(s,1H),8.12(s,1H),8.06(d,J=7.6Hz,1H),7.29(d,J=7.6Hz,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),6.75(s,1H),6.63-6.60(m,2H),4.93(t,J=4.8Hz,1H),3.11-3.07(m,2H),2.92-2.84(m,2H),2.26(s,3H),2.07(s,3H),1.60-1.57(m,2H),1.30-1.21(m,17H)。MS(ESI)m/z=455.4[M+H]$^+$。

[3388] 步骤4. 3-((7-氨基庚基)氨基)-2-甲基-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成

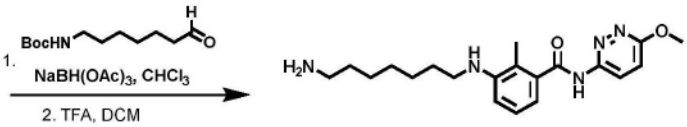
[3389] 按照制备BL1-46的标准程序合成黄色油状的标题化合物(TFA盐,10.0mg,90%产率)。MS(ESI)m/z=355.5[M+H]$^+$。

[3390] 实施例528. 3-((7-氨基庚基)氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-205)

[3391] 方案528



[3392]



[3393] 步骤1.N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2-甲基-3-硝基苯甲酰胺的合成按照制备BL1-200的标准程序合成白色固体状的标题化合物(1.33g,70%产率)。MS(ESI)m/z=289.1[M+H]$^+$。

[3394] 步骤2. 3-氨基-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2-甲基苯甲酰胺的合成按照制备BL1-200的标准程序合成白色固体状的标题化合物(1.08g,粗品)。MS(ESI)m/z=259.1[M+H]$^+$。

[3395] 步骤3.(7-((2-甲基-3-((5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)庚基)氨基

甲酸叔丁酯的合成

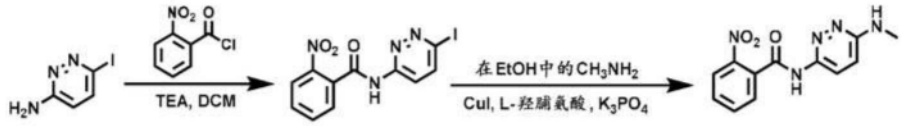
[3396] 按照制备BL1-200的标准程序合成白色固体状的标题化合物(270mg,38%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.02(s,1H),8.27(d,J=9.2Hz,1H),7.28(d,J=9.2Hz,1H),7.09(t,J=7.6Hz,1H),6.75-6.62(m,3H),4.97(t,J=4.8Hz,1H),4.00(s,3H),3.10(q,J=6.4Hz,2H),2.90(q,J=6.4Hz,2H),2.09(s,3H),1.60-1.57(m,2H),1.37-1.27(m,17H)。MS(ESI)m/z=472.4[M+H]$^+$。

[3397] 步骤4. 3-((7-氨基庚基)氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2-甲基苯甲酰胺的合成

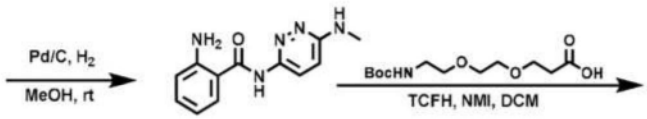
[3398] 按照制备BL1-46的标准程序合成黄色油状的标题化合物(TFA盐,10.0mg,89%产率)。MS(ESI)m/z=372.5[M+H]$^+$。

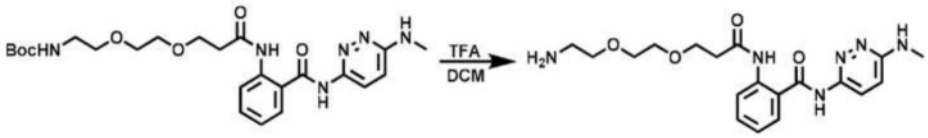
[3399] 实施例529. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-(甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺(BL1-206)

[3400] 方案529



[3401]





[3402] 步骤1.N-(6-碘哒嗪-3-基)-2-硝基苯甲酰胺的合成

[3403] 按照制备BL1-64的标准程序合成黄色固体状的标题化合物(1.0g,80%产率)。MS(ESI)m/z=371.1[M+H]$^+$。

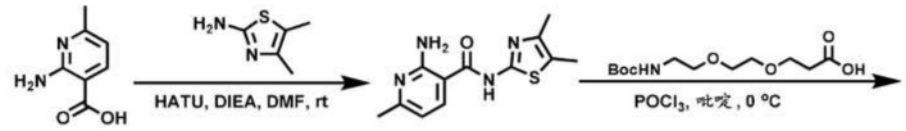
[3404] 步骤2.N-(6-(甲基氨基)哒嗪-3-基)-2-硝基苯甲酰胺的合成

[3405] 在N_2气氛下,将N-(6-碘哒嗪-3-基)-2-硝基苯甲酰胺(500mg,1.35mmol)、CuI(30mg,0.14mmol)、L-羟脯氨酸(40mg,0.28mmol)和K_3PO_4(850mg,4.0mmol)在乙醇溶液甲胺(10ml的30%溶液)中的混合物在50℃搅拌过夜。冷却至室温后,将混合物用水(20mL)淬灭并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(EA)和制备型HPLC纯化以提供黄色固体状的期望产物(150mg,40%产率)。MS(ESI)m/z=274.2[M+H]$^+$。

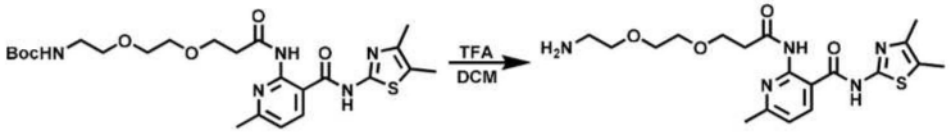
[3406] 剩余步骤根据制备BL1-55的程序进行以提供黄色油状的期望产物(TFA盐,15mg,45%产率)。MS(ESI)m/z=403.4[M+H]$^+$。

[3407] 实施例530. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基烟酰胺(BL1-207)

[3408] 方案530



[3409]



[3410] 步骤1. 2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基烟酰胺的合成

[3411] 将2-氨基-6-甲基烟酸(500mg,3.29mmol)、4,5-二甲基噻唑-2-胺(506mg,3.95mmol)、HATU(1.50g,3.95mmol)和DIEA(849mg,6.58mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温搅拌1h。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc萃取(50mL×3)。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=1:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(400mg,46%产率)。MS(ESI)m/z=263.2$[M+H]^+$。

[3412] 步骤2.(2-(2-(3-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

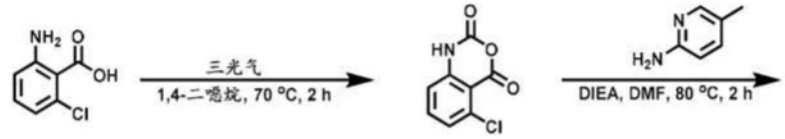
[3413] 在0℃向2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基烟酰胺(400mg,1.53mmol)、2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酸(508mg,1.83mmol)在吡啶(4mL)中的溶液中加入$POCl_3$(234mg,1.53mmol)。将混合物在0℃搅拌1h后,将其用MeOH(2mL)淬灭。将混合物浓缩并且通过反相色谱法纯化以提供黄色固体状的标题化合物(500mg,63%产率)。MS(ESI)m/z=522.3$[M+H]^+$。

[3414] 步骤3. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-(甲基氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成

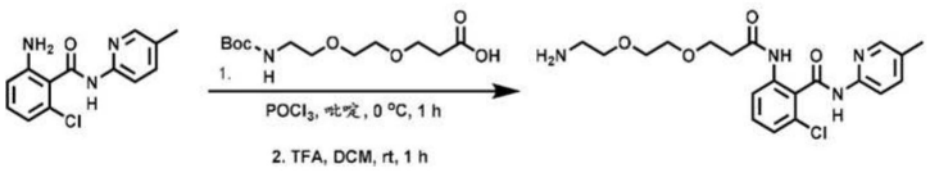
[3415] 将(2-(2-(3-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,0.959mmol)在TFA(4mL)和DCM(4mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以提供黄色油状的标题化合物(TFA盐,400mg,78%产率)。^{1}HNMR(400MHz,MeOD-d_4)δ8.87-8.86(m,1H),7.43(d,J=8.0Hz,1H),3.92(t,J=5.6Hz,2H),3.71-3.65(m,6H),3.08(t,J=5.2Hz,2H),3.00(t,J=6.0Hz,2H),2.71(s,3H),2.29(s,3H),2.07(s,3H)。MS(ESI)m/z=422.2$[M+H]^+$。

[3416] 实施例531. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-6-氯-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(BL1-208)

[3417] 方案531



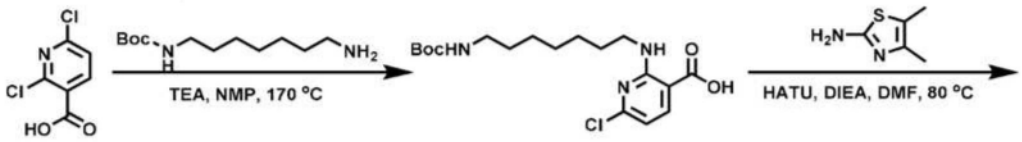
[3418]



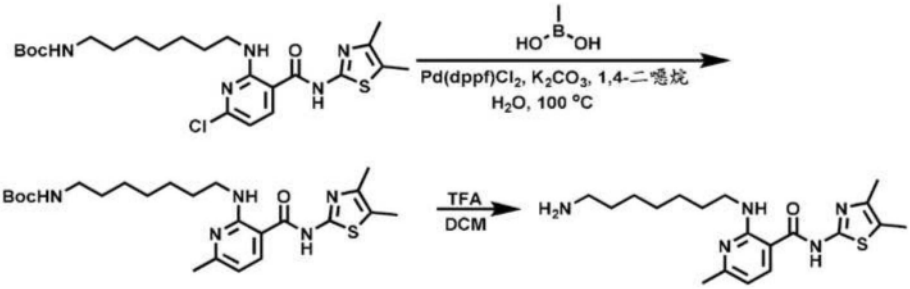
[3419] 按照制备BL1-134的标准程序合成黄色油状的BL1-208(TFA盐,100mg,经4步的产率为4%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.89(s,1H),9.43(s,1H),8.18(s,1H),8.09(d,J=8.0Hz,1H),7.71-7.67(m,5H),7.39(t,J=8.0Hz,1H),7.33-7.30(m,1H),3.47-3.46(m,6H),2.96-2.92(m,2H),2.55-2.52(m,2H),2.28(s,3H),2.01-1.99(m,2H)。MS(ESI)m/z=421.3[M+H]$^+$。

[3420] 实施例532. 2-((7-氨基庚基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基烟酰胺(BL1-209)

[3421] 方案532



[3422]



[3423] 步骤1. 2-((7-((叔丁氧基羰基)氨基)庚基)氨基)-6-氯烟酸的合成将2,6-二氯烟酸(835mg,4.35mmol)、(7-氨基庚基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,2.17mmol)和TEA(658mg,6.52mmol)在NMP(5mL)中的溶液在170℃搅拌2h。冷却至室温后,将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc萃取(30mL×3)。将获得的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=3:1)纯化以提供白色固体状的标题化合物(400mg,48%产率)。MS(ESI)m/z=386.2[M+H]$^+$。

[3424] 步骤2.(7-((6-氯-3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)氨基)庚基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3425] 将2-((7-((叔丁氧基羰基)氨基)庚基)氨基)-6-氯烟酸(400mg,1.04mmol)、4,5-二甲基噻唑-2-胺(200mg,1.56mmol)、HATU(789mg,2.07mmol)和DIEA(402mg,3.12mmol)在DMF(4mL)中的溶液在80℃搅拌1h。冷却至室温后,将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc萃取(30mL×3)。将获得的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=3:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(200mg,39%产率)。MS(ESI)m/z=496.2[M+H]$^+$。

[3426] 步骤3.(7-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)庚基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3427] 在惰性气氛下,将(7-((6-氯-3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)吡啶-2-基)氨基)庚基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.404mmol)、甲基硼酸(242mg,4.04mmol)、Pd(dppf)Cl_2(30mg,0.0404mmol)和K_2CO_3(168mg,1.21mmol)在1,4-二噁烷/H_2O(2mL,5:1)中的溶液在100℃搅拌2h。冷却至室温后,将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc萃取(30mL×3)。将获得的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油

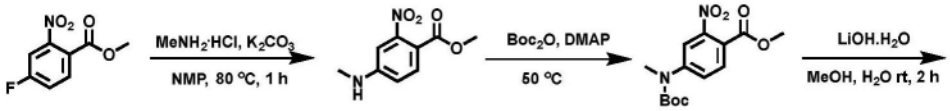
醚/EtOAc＝3:1)纯化以提供白色固体状的标题化合物(140mg,73％产率)。MS(ESI)m/z＝476.4[M+H]$^+$。

[3428] 步骤4. 2-((7-氨基庚基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基烟酰胺的合成

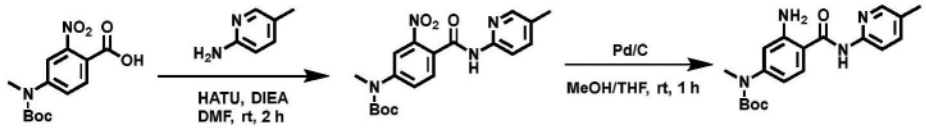
[3429] 将(7-((3-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基)庚基)氨基甲酸叔丁酯(140mg,0.294mmol)在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的溶液在室温搅拌2h。将混合物在高真空中浓缩以提供黄色固体状的标题化合物(TFA盐,100mg,70％产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.32-8.30(m,1H),7.62(brs,3H),6.57-7.64(m,1H),3.48(t,J＝6.4Hz,2H),2.80-2.75(m,2H),2.39(s,3H),2.24(s,3H),2.19(s,3H),1.63-1.61(m,2H),1.54-1.50(m,2H),1.35-1.33(m,6H)。MS(ESI)m/z＝376.3[M+H]$^+$。

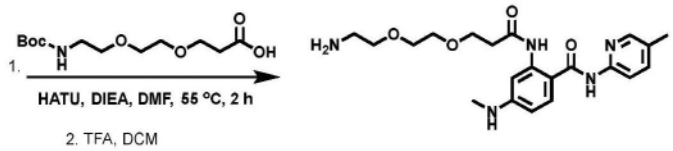
[3430] 实施例533. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-(甲基氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(BL1-210)

[3431] 方案533



[3432]

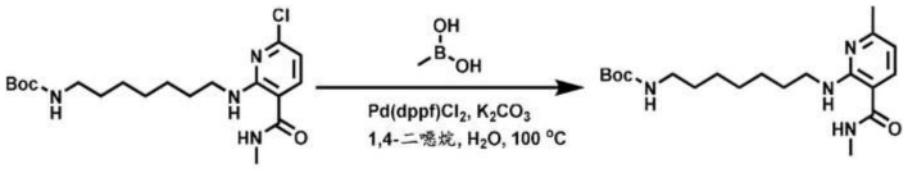




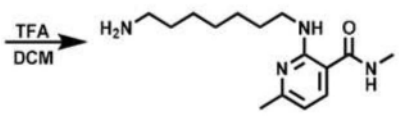
[3433] 按照制备BL1-145的标准程序合成黄色油状的BL1-210(TFA盐,48.6mg,经7步的产率为1％)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.53(s,1H),10.49(s,1H),8.23(brs,1H),7.82-7.72(m,5H),6.28(dd,J＝8.8,2.0Hz,1H),4.82-4.76(m,2H),3.73(t,J＝6.0Hz,2H),3.56-3.54(m,6H),2.94-2.89(m,2H),2.73(s,3H),2.57(t,J＝6.0Hz,2H),2.29(s,3H)。MS(ESI)m/z＝416.3[M+H]$^+$。

[3434] 实施例534. 2-((7-氨基庚基)氨基)-N,6-二甲基烟酰胺(BL1-211)

[3435] 方案534



[3436]

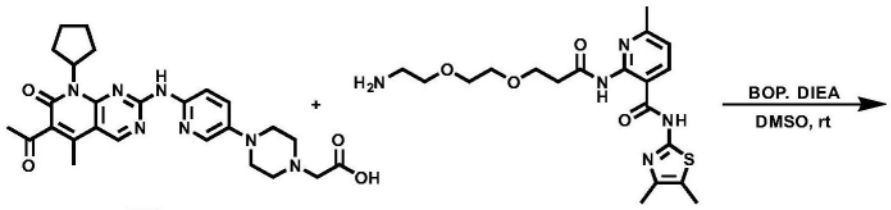


[3437] 按照制备BL1-209的标准程序合成黄色固体状的BL1-211(TFA盐,183mg,经两步的产率为62％)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.94(brs,1H),8.51(brs,1H),7.93-7.92(m,1H),

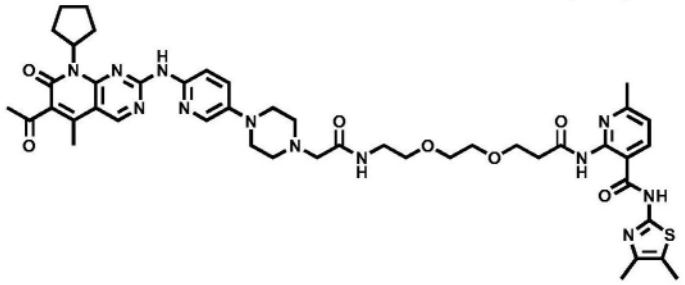
7.66(brs,3H),6.52(d,J＝7.6Hz,1H),3.40(t,J＝7.2Hz,2H),2.81-2.75(m,2H),2.73(d,J＝4.8Hz,3H),2.36(s,3H),1.59-1.51(m,4H),1.37-1.28(m,6H)。MS(ESI)m/z＝279.3[M+H]$^+$。

[3438] 实施例535. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基烟酰胺(CPD-336)

[3439] 方案535



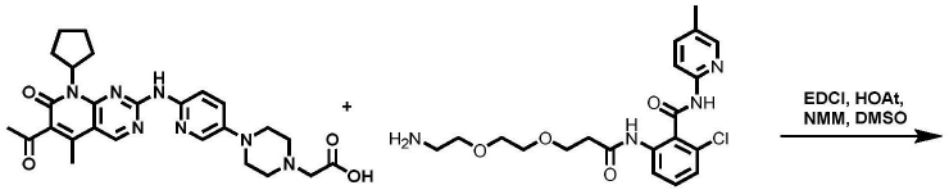
[3440]



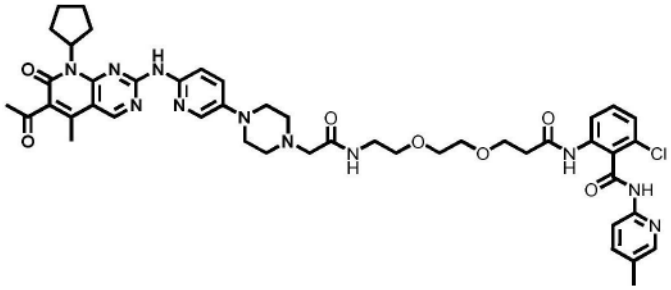
[3441] 向2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸(13.19mg,0.026mmol)和2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基烟酰胺(10mg,0.024mmol)在DMSO(1.0mL)中的溶液中加入BOP(19.37mg,0.095mmol)和DIPEA(30.66mg,0.237mmol,39.21uL)。将反应混合物在室温搅拌1h。当完成时,将反应混合物通过制备型HPLC和反相色谱法纯化以提供黄色固体状的标题化合物(TFA盐,1.50mg,4％产率)。MS(ESI)m/z＝909.7[M+H]$^+$。

[3442] 实施例536. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基烟酰胺(CPD-337)

[3443] 方案536



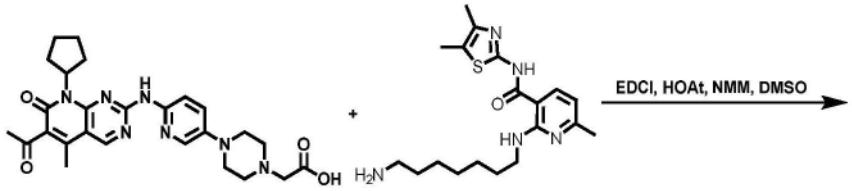
[3444]



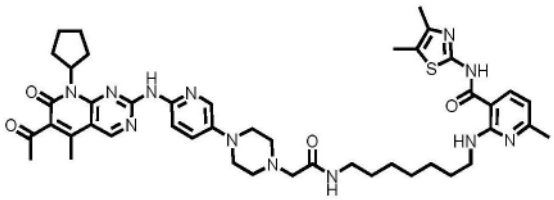
[3445] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-337(5.64mg,21％产率)。MS(ESI)m/z＝908.8[M+H]$^+$。

[3446] 实施例537. 2-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基烟酰胺(CPD-338)

[3447] 方案537



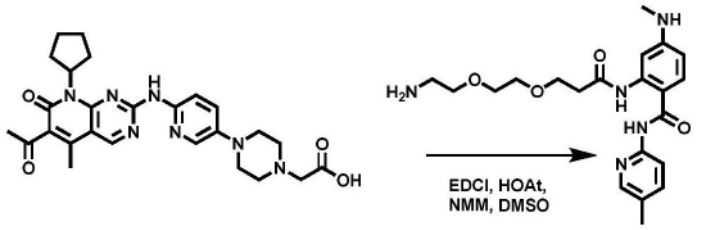
[3448]



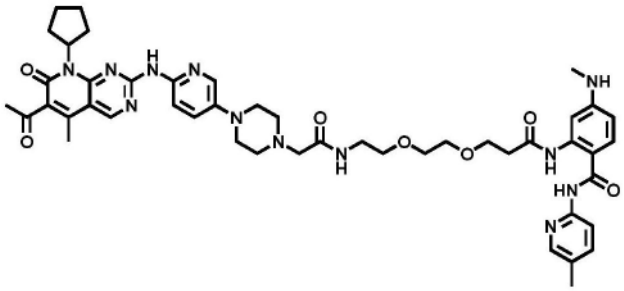
[3449] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-338(3.1mg,36％产率)。MS(ESI)m/z＝863.8[M+H]$^+$。

[3450] 实施例538. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-(甲基氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(CPD-339)

[3451] 方案538



[3452]

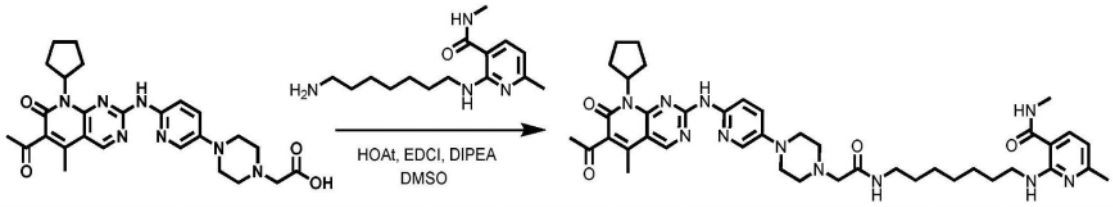


[3453] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-339(8.93mg,26%产率)。MS(ESI)m/z=903.8[M+H]$^+$。

[3454] 实施例539. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-6-甲基烟酰胺(CPD-340)

[3455] 方案539

[3456]

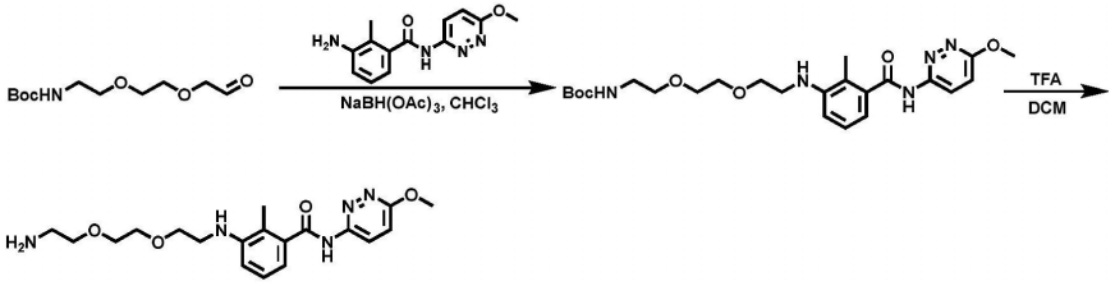


[3457] 按照制备CPD-042的标准程序合成CPD-340(2.15mg,28%产率)。MS(ESI)m/z=766.8[M+H]$^+$。

[3458] 实施例-540. 3-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(BL1-212)

方案 540

[3459]



[3460] 步骤1.(2-(2-(2-((3-((6-甲氧基哒嗪-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3461] 在室温向3-氨基-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(350mg,1.36mmol)在$CHCl_3$(10mL)中的溶液中加入(2-(2-(2-氧代乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(402mg,1.63mmol)和$NaBH(OAc)_3$(577mg,2.72mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜后,将

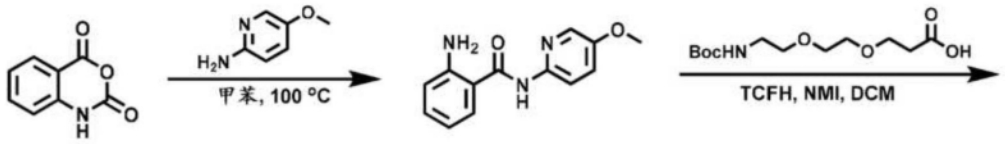
其用$NaHCO_3$淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(85mg,13%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.04(s,1H),8.28(d,J=9.6Hz,1H),7.28(d,J=9.6Hz,1H),7.11(t,J=7.6Hz,1H),6.75-6.70(m,3H),4.93(t,J=5.2Hz,1H),4.00(s,3H),3.61(t,J=6.0Hz,2H),3.56-3.52(m,4H),3.39(t,J=6.4Hz,2H),3.31-3.28(m,2H),3.07(q,J=6.4Hz,2H),2.10(s,3H),1.36(s,9H)。MS(ESI)m/z=490.4[M+H]$^+$。

[3462] 步骤2. 3-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2-甲基苯甲酰胺的合成

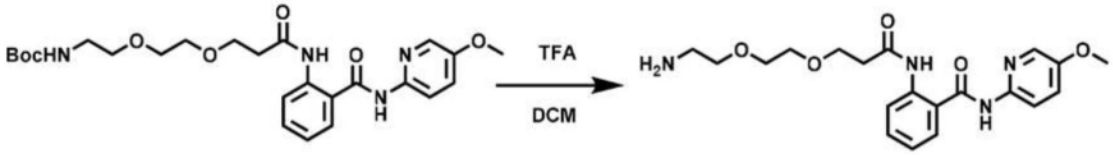
[3463] 在0℃向(2-(2-(2-((3-((6-甲氧基哒嗪-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.031mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将反应混合物在室温搅拌30min后,将溶剂在真空下除去以得到TFA盐状的期望产物(15.4mg,97%产率)。MS(ESI)m/z=390.5[M+H]$^+$。

[3464] 实施例541.2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯甲酰胺(BL1-213)

[3465] 方案541



[3466]



[3467] 步骤1. 2-氨基-N-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成

[3468] 将5-甲氧基吡啶-2-胺(500mg,4.03mmol)和1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(789mg,4.84mmol)在甲苯(30mL)中的混合物加热至回流过夜。冷却至室温后,将溶剂去除并将残余物通过快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:1)和制备型TLC纯化以提供白色固体状的期望产物(138mg,14%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.25(s,1H),8.08(d,J=2.8Hz,1H),7.99(d,J=8.8Hz,1H),7.70(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.45(dd,J=8.8,3.2Hz,1H),7.21-7.16(m,1H),6.74(dd,J=8.4,0.8Hz,1H),6.56-6.52(m,1H),6.40(s,2H),3.83(s,3H)。MS(ESI)m/z=244.1[M+H]$^+$。

[3469] 步骤2.(2-(2-(3-((2-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

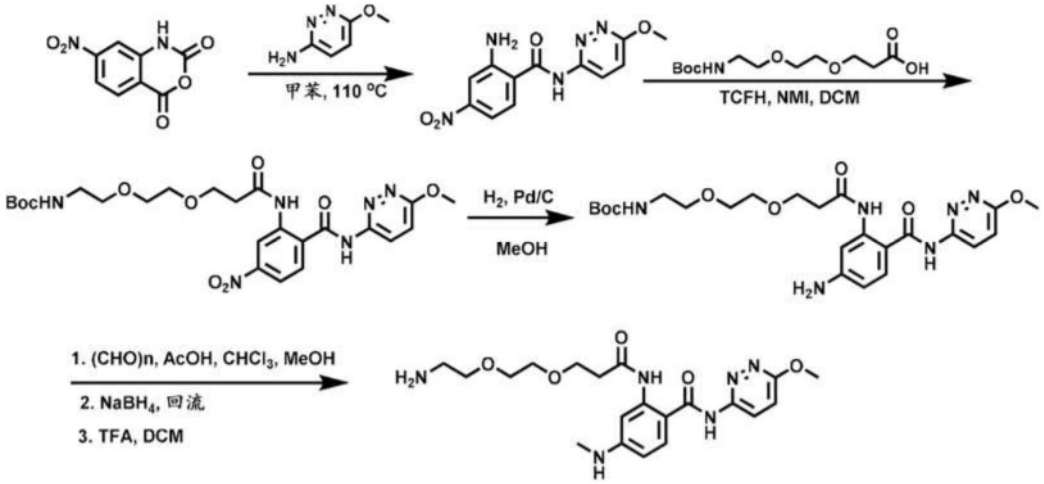
[3470] 在0℃向2-氨基-N-(5-甲氧基-2-吡啶基)苯甲酰胺(20mg,0.082mmol)和2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酸(34.2mg,0.123mmol)在DCM(10mL)中的混合物中加入NMI(33.7mg,0.41mmol)和TCFH(5.93mg,0.16mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h后,将其浓缩并且通过硅胶快速色谱法纯化以提供白色固体状的期望产物(25mg,61%产率)。MS(ESI)m/z=503.6[M+H]$^+$。

[3471] 步骤3. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成

[3472] 在0℃向(2-(2-(3-((2-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(25mg,0.05mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将反应混合物在室温搅拌30min后,将溶剂在真空下去除以提供TFA盐状的期望产物(25.7mg,70%产率)。MS(ESI)m/z=403.5[M+H]$^+$。

[3473] 实施例542. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯甲酰胺(BL1-214)

[3474] 方案542

[3475] 

[3476] 步骤1. 2-氨基-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-4-硝基苯甲酰胺的合成

[3477] 将7-硝基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(4.2g,20mmol)和6-甲氧基哒嗪-3-胺(3.0g,24mmol)在甲苯(80mL)中的溶液在110℃搅拌过夜。将混合物浓缩并且将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=100:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(4.8g,83%产率)。MS(ESI)m/z=290.3[M+H]$^+$。

[3478] 步骤2.(2-(2-(3-((2-((6-甲氧基哒嗪-3-基)氨基甲酰基)-5-硝基苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3479] 向2-氨基-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-4-硝基苯甲酰胺(1.25g,3.61mmol)和2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酸(1.0g,4.33mmol)在CH_2Cl_2(20mL)中的溶液中加入TCFH(1.52g,5.4mmol)和NMI(820mg,10.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜后,将其用NH_4Cl溶液淬灭并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(800mg,41%产率)。MS(ESI)m/z=549.3[M+H]$^+$。

[3480] 步骤3.(2-(2-(3-((5-氨基-2-((6-甲氧基哒嗪-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3481] 向(2-(2-(3-((2-((6-甲氧基哒嗪-3-基)氨基甲酰基)-5-硝基苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(800mg,1.46mmol)在MeOH(15mL)中的溶液中加入Pd/C(80.0mg)。在H_2气氛下,将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物过滤并且将滤液浓缩以提供粗产物,将其通过快速色谱法(在石油醚中的0-100% EtOAc)纯化以提供黄色固体状的期望产物(400mg,53%产率)。MS(ESI)m/z=519.2[M+H]$^+$。

[3482] 步骤4.(2-(2-(3-((2-((6-甲氧基哒嗪-3-基)氨基甲酰基)-5-(甲基氨基)苯基)

氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

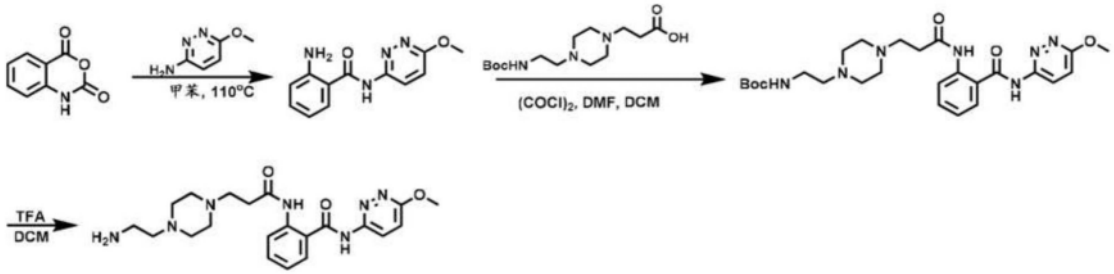
[3483] 向(2-(2-(3-((5-氨基-2-((6-甲氧基哒嗪-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(330mg,0.64mmol)在$CHCl_3$(10.0mL)和MeOH(10.0mL)中的溶液中加入多聚甲醛(30.0mg)和一滴AcOH。将反应混合物在室温搅拌过夜后,加入$NaBH_4$(190mg,5.0mmol)。将混合物加热至回流过夜。接着将其用NH_4Cl溶液淬灭并且用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚中的0-100%EtOAc)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(180mg,50%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.51(s,1H),10.82(s,1H),8.08(d,J=9.2Hz,1H),7.85(d,J=9.2Hz,1H),7.78(d,J=2.0Hz,1H),7.25(d,J=9.6Hz,1H),6.70(t,J=5.0Hz,1H),6.63-6.58(m,1H),6.29(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),4.01(s,3H),3.69(t,J=6.0Hz,2H),3.51-3.44(m,4H),3.33(t,J=6.0Hz,2H),3.04-2.99(m,2H),2.73(d,J=4.8Hz,3H),2.54(t,J=6.0Hz,2H),1.35(s,9H)。MS(ESI)m/z=533.4[M+H]$^+$。

[3484] 步骤5. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺的合成

[3485] 按照制备BL1-212的步骤2的程序合成标题化合物以提供TFA盐状的期望产物(18mg,88%产率)。MS(ESI)m/z=433.4[M+H]$^+$。

[3486] 实施例-543. 2-(3-(4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-基)丙酰氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(BL1-215)

[3487] 方案543

[3488] 

[3489] 步骤1. 2-氨基-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺的合成

[3490] 向1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(4.9g,30mmol)在甲苯(40mL)中的溶液中加入6-甲氧基哒嗪-3-胺(4.1g,33mmol)。在N_2气氛下,将反应混合物在110℃搅拌过夜。在将该反应冷却至室温后,将溶剂在减压下去除并且将残余物通过快速色谱法(DCM/MeOH=100:1)纯化以提供黄色固体状的期望产物(5.8g,80%产率)。MS(ESI)m/z=245.3[M+H]$^+$。

[3491] 步骤2.(2-(4-(3-((2-((6-甲氧基哒嗪-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙基)哌嗪-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3492] 向3-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)丙酸(460mg,1.5mmol)在DCM(10ml)中的溶液中加入草酰氯(233mg,1.8mmol),随后加入2滴DMF。将反应混合物在室温搅拌30min,然后将其滴加至在DCM(5mL)中的2-氨基-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(447mg,1.8mmol)中。将所得混合物在室温搅拌16h。将溶液在减压下浓缩并且将残余物通过快速色谱法(DCM/MeOH=50:1)纯化以提供黄色固体状的期望的产物(280mg,35%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.25(brs,1H),10.48(brs,1H),8.20(d,J=9.2Hz,1H),7.99(d,J=8.0Hz,1H),7.77(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),7.51(d,J=6.8Hz,1H),7.31(d,J=9.2Hz,

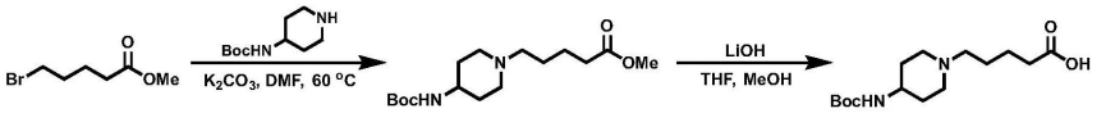
1H),7.23-7.19(m,1H),6.63(brs,1H),4.01(s,3H),3.00(brs,2H),2.58-2.51(m,4H),2.42-2.27(m,10H),1.37(s,9H)。MS(ESI)m/z＝528.4[M+H]$^+$。

[3493] 步骤3. 2-(3-(4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-基)丙酰氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺的合成

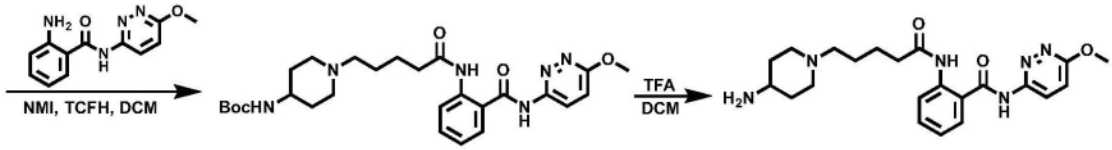
[3494] 按照制备BL1-212的步骤2的程序合成标题化合物以提供TFA盐状的期望产物(10mg,97％产率)。MS(ESI)m/z＝428.4[M+H]$^+$。

[3495] 实施例544. 2-(5-(4-氨基哌啶-1-基)戊酰氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(BL1-216)

[3496] 方案544



[3497]



[3498] 步骤1. 5-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)戊酸甲酯的合成

[3499] 将5-溴戊酸甲酯(1.0g,5.13mmol)、哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(1.23g,6.15mmol)和K_2CO_3(1.42g,10.26mmol)在DMF(20mL)中的混合物在60℃加热过夜。在冷却至室温后,将混合物过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH＝1:1)纯化以提供黄色固体状的期望产物(800mg,50％产率)。MS(ESI)m/z＝315.2[M+H]$^+$。

[3500] 步骤2.5-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)戊酸甲酯的合成

[3501] 向5-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)戊酸甲酯(500mg,1.59mmol)在THF(10.0mL)和MeOH(3.0mL)中的溶液中加入LiOH(在H_2O中的2.0M,1.5mL,3.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h后,将其在减压下浓缩。将残余物用H_2O(5.0mL)稀释并且用1M HCl酸化至pH＝5-6。将溶液冻干以提供白色固体状的期望产物(500mg,粗品),将其不经进一步纯化即直接用于下一步。MS(ESI)m/z＝301.1[M+H]$^+$。

[3502] 步骤3.(1-(5-((2-((6-甲氧基哒嗪-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-5-氧代戊基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

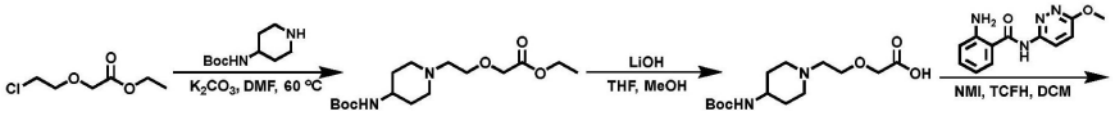
[3503] 向5-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)戊酸(500mg,粗品)在CH_2Cl_2(20mL)中的溶液中加入2-氨基-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(250mg,1.03mmol)、TCFH(400mg,1.5mmol)和NMI(250mg,3.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜后,将其用NH_4Cl溶液淬灭并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH＝10:1)和制备型HPLC纯化以提供白色固体状的期望产物(120mg,23％产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.19(s,1H),10.29(s,1H),8.19(d,J＝9.6Hz,1H),8.00(d,J＝8.0Hz,1H),7.80(dd,J＝8.0,1.6Hz,1H),7.54-7.50(m,1H),7.30(d,J＝9.2Hz,1H),7.23-7.18(m,1H),6.70(d,J＝7.6Hz,1H),4.01(s,3H),3.17-3.11(m,1H),2.75-2.69(m,2H),2.30(t,J＝7.4Hz,2H),2.18(t,J＝7.2Hz,2H),1.80(t,J＝10.8Hz,2H),1.65-1.60(m,2H),1.56-1.48(m,2H),1.37(s,9H),1.41-1.29(m,4H)。MS(ESI)m/z＝527.4[M+H]$^+$。

[3504] 步骤4. 2-(5-(4-氨基哌啶-1-基)戊酰氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺的合成

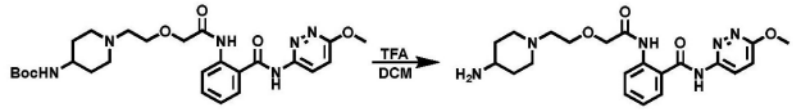
[3505] 按照制备BL1-212的步骤2的程序合成标题化合物以提供TFA盐状的期望产物(10mg,97%产率)。MS(ESI)m/z=427.4[M+H]$^+$。

[3506] 实施例545. 2-(2-(2-(4-氨基哌啶-1-基)乙氧基)乙酰氨基)-N-(6-甲-氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(BL1-217)

[3507] 方案545



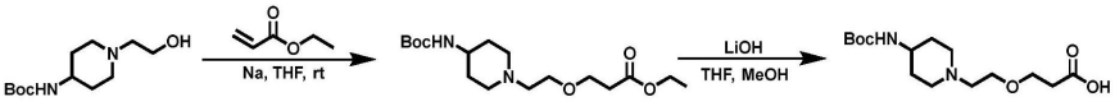
[3508]



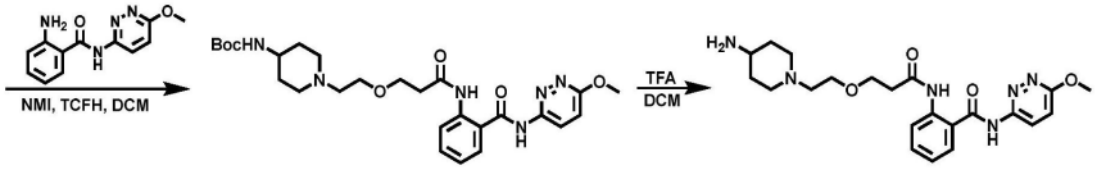
[3509] 按照制备BL1-216的程序合成TFA盐状的BL1-217(13.3mg,经4步的产率为32%)。MS(ESI)m/z=429.4[M+H]$^+$。

[3510] 实施例-546. 2-(3-(2-(4-氨基哌啶-1-基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(BL1-218)

[3511] 方案546



[3512]



[3513] 步骤1. 3-(2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)乙氧基)丙酸乙酯的合成

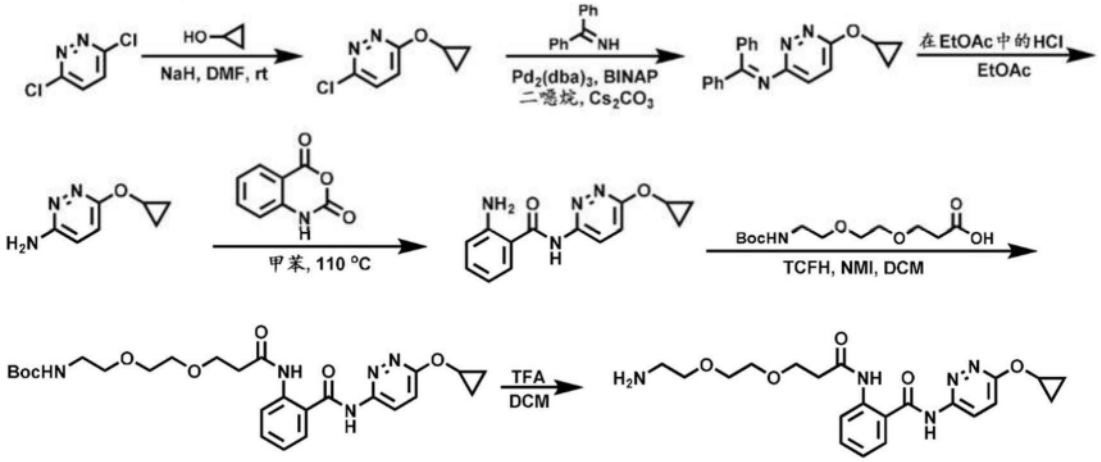
[3514] 向(1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,4.1mmol)和丙烯酸乙酯(620mg,6.13mmol)在THF(20.0mL)中的溶液中加入Na(100mg,4.1mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜后,将其过滤并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法(DCM/MeOH=10:1)纯化以提供无色油状的期望产物(500mg,27%产率)。

[3515] MS(ESI)m/z=345.3[M+H]$^+$。

[3516] 剩余步骤根据制备BL1-216的程序进行以提供TFA盐状的期望产物(10mg,经3步的产率为22%)。MS(ESI)m/z=443.4[M+H]$^+$。

[3517] 实施例547. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-环丙氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(BL1-220)

[3518] 方案547

[3519] 

[3520] 步骤1. 3-氯-6-环丙氧基哒嗪的合成

[3521] 在室温向环丙烷醇(580mg,10.0mmol)在DMF(15.0mL)中的溶液中加入NaH(在矿物油中的60％,200mg,5.0mmol)。将混合物在室温搅拌30min后,将在DMF(5.0mL)中的3,6-二氯哒嗪(750mg,5.0mmol)滴加到该混合物中。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后将其用NH_4Cl溶液淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法(石油/乙酸乙酯＝10:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(650mg,76％产率)。MS(ESI)m/z＝171.2$[M+H]^+$。

[3522] 步骤2.N-(6-环丙氧基哒嗪-3-基)-1,1-二苯基甲亚胺的合成

[3523] 将3-氯-6-环丙氧基哒嗪(340mg,2.0mmol)、二苯基甲亚胺(380mg,2.08mmol)、Cs_2CO_3(1.14g,3.48mmol)、BINAP(230mg,0.36mmol)和$Pd_2(dba)_3$(165mg,0.18mmol)在1,4-二噁烷(20.0mL)中的混合物加热至回流过夜。在冷却至室温后,将反应用NH_4Cl溶液淬灭,并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法(石油/乙酸乙酯＝5:1)纯化以提供黄色油状的期望产物(450mg,71％产率)。MS(ESI)m/z＝316.2$[M+H]^+$。

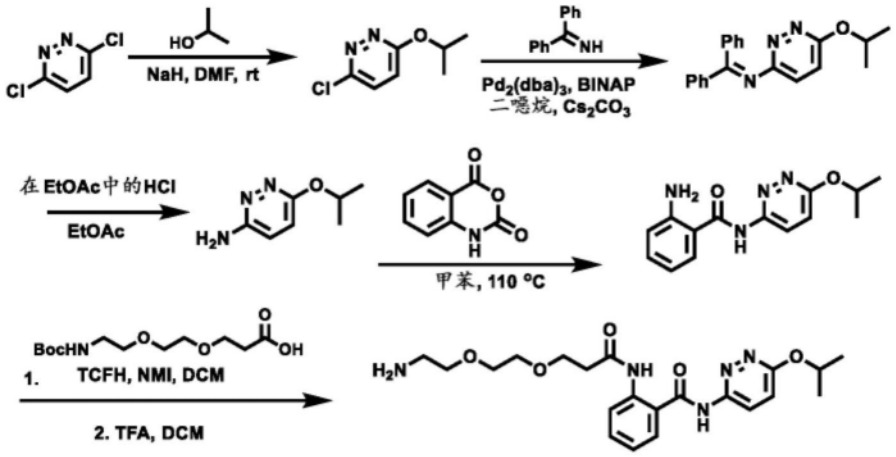
[3524] 步骤3. 6-环丙氧基哒嗪-3-胺的合成

[3525] 向6-环丙氧基-N-(二苯基亚甲基)哒嗪-3-胺(450mg,1.43mmol)在EtOAc(10.0mL)中的溶液中加入HCl(在EA中的6.0M,10mL)。将反应混合物在室温搅拌16h,然后将其在减压下浓缩。将残余物用H_2O(5.0mL)稀释并且将pH值用NaOH水溶液(1M)调节至pH 5-6。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化以提供黄色油状的期望产物(150mg,69％产率)。MS(ESI)m/z＝152.1$[M+H]^+$。

[3526] 剩余步骤根据制备BL1-213的程序进行以提供TFA盐状的期望产物(29.5mg,经3步的产率为40％)。MS(ESI)m/z＝430.4$[M+H]^+$。

[3527] 实施例548. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-异丙氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(BL1-221)

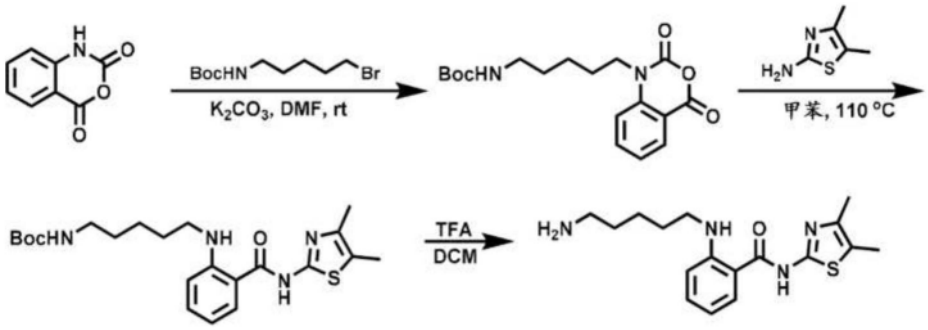
[3528] 方案548

[3529] 

[3530] 按照制备BL1-220和BL1-213的程序合成TFA盐状的BL1-221(25mg,经6步的产率为9%)。MS(ESI)m/z＝432.4[M+H]$^+$。

[3531] 实施例549. 2-((5-氨基戊基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-223)

[3532] 方案549

[3533] 

[3534] 步骤1.(5-(2,4-二氧代-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-1(4H)-基)戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3535] 向1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(300mg,1.84mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入碳酸钾(508mg,3.68mmol)和(5-溴戊基)氨基甲酸叔丁酯(488mg,1.84mmol)。将反应混合物在室温搅拌8h,然后将其倒入水中并且用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝1:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(301mg,47%产率)。MS(ESI)m/z＝349.2[M+H]$^+$。

[3536] 步骤2.(5-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成

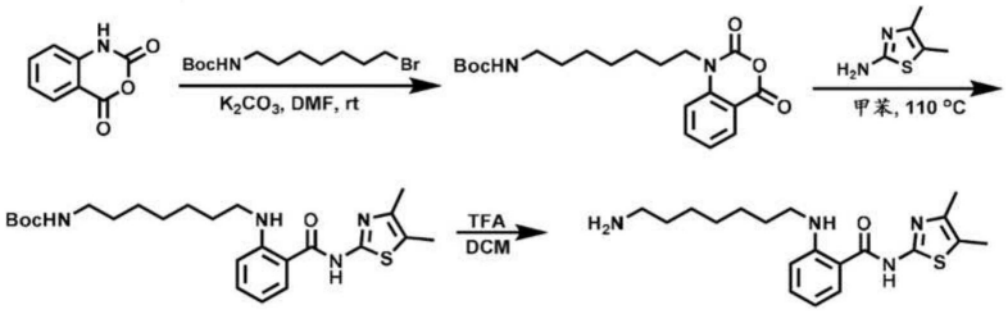
[3537] 在室温向(5-(2,4-二氧代-2,4-二氢-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-1-基)戊基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.86mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中加入4,5-二甲基噻唑-2-胺(110mg,0.86mmol)。将反应混合物在110℃搅拌过夜。在冷却至室温后,将混合物用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝5:1)纯化以得到白色固体状的期望产物(159mg,43%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.03(s,1H),7.89-7.83(m,2H),7.35-7.31(m,1H),6.79-6.72(m,2H),6.58-6.54(m,1H),3.29-3.12(m,2H),2.95-2.90(m,2H),2.25(s,3H),2.19(s,3H),1.63-1.560(m,2H),1.44-1.31(m,13H)。MS(ESI)m/z＝433.3[M+H]$^+$。

[3538] 步骤3. 2-((5-氨基戊基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[3539] 按照制备BL1-212的步骤2的程序合成标题化合物以提供TFA盐状的期望产物(11mg,97%产率)。MS(ESI)m/z=333.3[M+H]$^+$。

[3540] 实施例550. 2-((7-氨基庚基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-224)

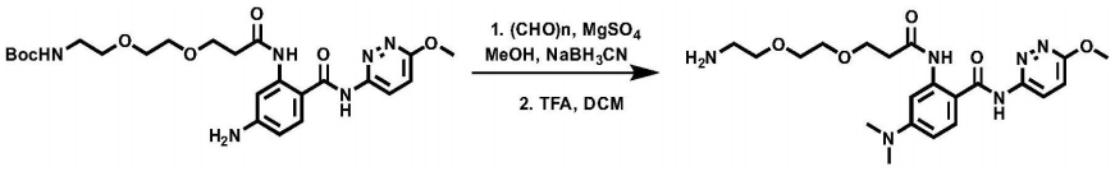
[3541] 方案550

[3542] 

[3543] 按照制备BL1-223的程序合成TFA盐状的BL1-224(15mg,经3步的产率为32%)。MS(ESI)m/z=361.4[M+H]$^+$。

[3544] 实施例551. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-(二甲基氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(BL1-225)

[3545] 方案551

[3546] 

[3547] 步骤1.(2-(2-(3-((5-(二甲基氨基)-2-((6-甲氧基哒嗪-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

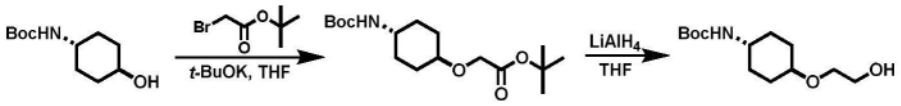
[3548] 向(2-(2-(3-((5-氨基-2-((6-甲氧基哒嗪-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.19mmol)在MeOH(10.0mL)中的溶液中加入$MgSO_4$(120mg,1.0mmol)、多聚甲醛(30.0mg)和$NaBH_3CN$(38.0mg,1.0mmol)。将反应混合物在60℃搅拌过夜。冷却至室温后,将混合物过滤并将滤液浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以提供黄色固体状的期望产物(45.0mg,43%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.48(s,1H),10.92(s,1H),8.09(d,J=9.6Hz,1H),7.95 -7.84(m,2H),7.27(d,J=9.6Hz,1H),6.72-6.67(m,1H),6.47(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),4.01(s,3H),3.69(t,J=6.2Hz,2H),3.51-3.43(m,4H),3.33(t,J=6.0Hz,2H),3.03-3.01(m,2H),3.00(s,6H),2.55(t,J=6.0Hz,2H),1.35(s,9H)。MS(ESI)m/z=547.4[M+H]$^+$。

[3549] 步骤2. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-(二甲基氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺的合成

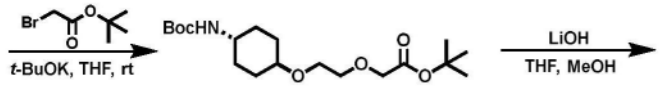
[3550] 按照制备BL1-212的步骤2的程序合成标题化合物以提供TFA盐状的期望产物(11mg,19%产率)。MS(ESI)m/z=447.4[M+H]$^+$。

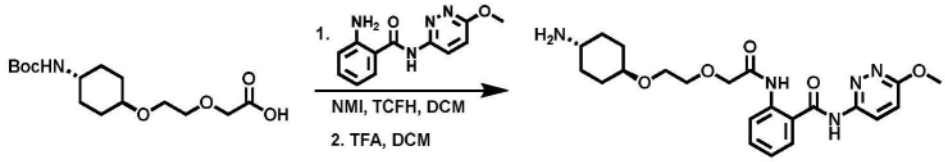
[3551] 实施例552. 2-(2-((反式-4-氨基环己基)氧基)乙氧基)-N-(2-(6-甲氧基哒嗪-3-羰基)苯基)乙酰胺(BL1-226)

[3552] 方案552



[3553]





[3554] 步骤1. 2-((反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氧基)乙酸叔丁酯的合成

[3555] 在0℃向(反式-4-羟基环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g,5.57mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入t-BuOK(750mg,6.69mmol)。在0℃搅拌20min后,将2-溴乙酸叔丁酯(1.3g,6.69mmol)在THF(2.0mL)中的溶液加入到混合物中。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后将其用NH_4Cl溶液淬灭并用DCM萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化以提供白色固体的期望产物(900mg,49%产率)。MS(ESI)m/z=330.2$[M+H]^+$。

[3556] 步骤2.((反式-4-(2-羟基乙氧基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3557] 在0℃向2-((反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氧基)乙酸叔丁酯(900g,2.73mmol)在THF(10.0mL)中的溶液中加入$LiAlH_4$(在THF中的1M,3.0mL,3.0mmol)。在相同温度搅拌30min后,将反应用$Na_2SO_4\cdot 10H_2O$淬灭。将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化以提供无色油状的期望产物(650mg,91%产率)。

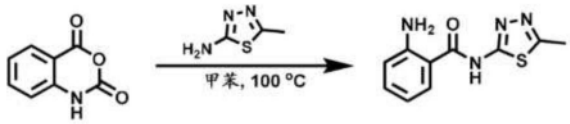
[3558] 步骤3. 2-(2-((反式-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)氧基)乙氧基)乙酸叔丁酯的合成

[3559] 在0℃向(反式-4-(2-羟基乙氧基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(550mg,2.12mmol)在THF(15mL)中的溶液中加入t-BuOK(285mg,2.54mmol)。在0℃搅拌20min后,将2-溴乙酸叔丁酯(500mg,2.54mmol)在THF(2.0mL)中的溶液加入至混合物中。将所得混合物在室温搅拌过夜,之后将其用NH_4Cl溶液淬灭并用DCM萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化以提供白色固体的期望产物(500mg,63%产率)。MS(ESI)m/z=374.2$[M+H]^+$。

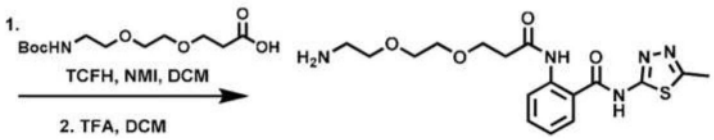
[3560] 剩余步骤根据制备BL1-216的程序进行以提供TFA盐状的期望产物(20mg,经3步的产率为32%)。MS(ESI)m/z=444.4$[M+H]^+$。

[3561] 实施例553. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-227)

[3562] 方案553



[3563]



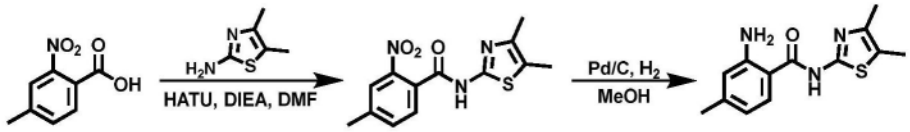
[3564] 步骤1. 2-氨基-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[3565] 按照制备BL1-213的步骤1的程序合成白色固体状的标题化合物(340mg,78%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.50(brs,1H),7.88(d,J=8.0Hz 1H),7.23(t,J=8.0Hz,1H),6.78(d,J=8.4Hz,1H),6.56(t,J=8.4Hz,1H),2.61(s,3H)。MS(ESI)m/z=235.1[M+H]$^+$。

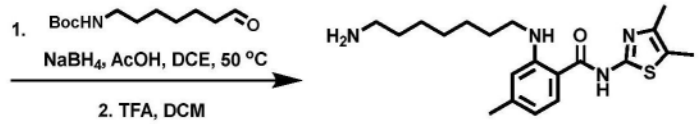
[3566] 剩余步骤根据制备BL1-213的程序进行以提供TFA盐状的期望产物(20mg,经两步的产率为49%)。MS(ESI)m/z=394.6[M+H]$^+$。

[3567] 实施例554. 2-((7-氨基庚基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-甲基苯甲酰胺(BL1-228)

[3568] 方案554



[3569]



[3570] 步骤1.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-甲基-2-硝基苯甲酰胺的合成

[3571] 在室温向4-甲基-2-硝基苯甲酸(500mg,2.76mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入HATU(1.05g,2.76mmol)、DIEA(712mg,5.52mmol)和4,5-二甲基噻唑-2-胺(353.3g,2.76mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后将其在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化以提供黄色固体状的期望产物(603mg,75%产率)。MS(ESI)m/z=292.0[M+H]$^+$。

[3572] 步骤2. 2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-甲基苯甲酰胺的合成

[3573] 在室温向N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-甲基-2-硝基苯甲酰胺(603mg,2.07mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入Pd/C(200mg)。在H_2气氛下,将反应混合物在室温搅拌过夜。接着将混合物过滤并将滤液浓缩以提供黄色固体状的期望产物(314mg,57%产率)。MS(ESI)m/z=262.1[M+H]$^+$。

[3574] 步骤3.(7-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-5-甲基苯基)氨基)庚基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3575] 在室温向2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-甲基苯甲酰胺(200mg,0.77mmol)在AcOH(5mL)和DCE(5mL)中的搅拌的溶液中加入(7-氧代庚基)氨基甲酸叔丁酯(176mg,0.77mmol)和$NaBH_4$(146mg,3.85mmol)。将反应混合物在50℃搅拌5h。冷却至室温后,将反应

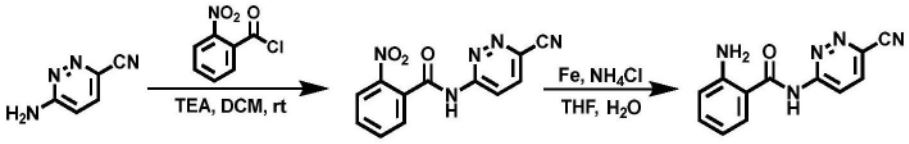
用冰水淬灭并且用EA(20ml×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2:1)以及制备型HPLC纯化以提供白色固体状的期望产物(101mg,28%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.92(brs,1H),7.81-7.77(m,2H),6.74-6.73(m,1H),6.54(s,1H),6.39(d,J=7.6Hz,1H),3.16-3.11(m,2H),2.92-2.89(m,2H),2.32(s,3H),2.25(s,3H),2.18(s,3H),1.61-1.56(m,2H),1.39-1.20(m,17H)。MS(ESI)m/z=475.1[M+H]$^+$。

[3576] 步骤4. 2-((7-氨基庚基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-甲基苯甲酰胺的合成

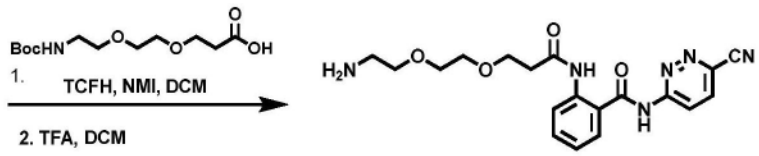
[3577] 按照制备BL1-212的步骤2的程序合成标题化合物以提供TFA盐状的期望产物(11mg,71%产率)。MS(ESI)m/z=375.4[M+H]$^+$。

[3578] 实施例555. 2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-氰基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(BL1-229)

[3579] 方案555



[3580]



[3581] 步骤1.N-(6-氰基哒嗪-3-基)-2-硝基苯甲酰胺的合成

[3582] 向6-氨基哒嗪-3-腈(200mg,1.67mmol)和TEA(505mg,5.0mmol)在DCM(20mL)中的溶液中滴加2-硝基苯甲酰氯(371mg,2.0mmol)在DCM(3.0mL)中的溶液。在室温搅拌过夜后,将反应混合物浓缩以获得粗产物,将该粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(200.0mg,70%产率)。MS(ESI)m/z=270.2[M+H]$^+$。

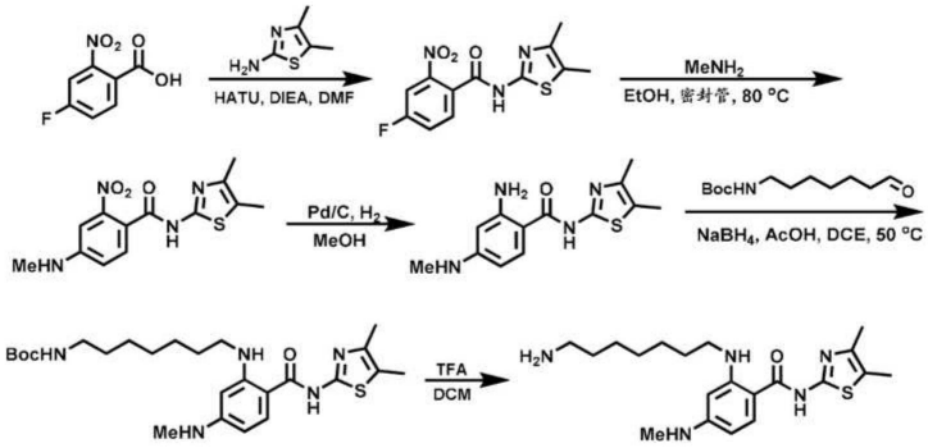
[3583] 步骤2. 2-氨基-N-(6-氰基哒嗪-3-基)苯甲酰胺的合成

[3584] 向N-(6-氰基哒嗪-3-基)-2-硝基苯甲酰胺(200.0mg,0.74mmol)在THF(10.0mL)和H_2O(3.0mL)中的溶液中加入铁粉(208mg,3.7mmol)和NH_4Cl(210mg,3.7mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后将其在减压下浓缩。将残余物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化以提供黄色固体状的期望产物(65.0mg,52%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.58(s,1H),8.49(d,J=9.2Hz,1H),8.29(d,J=9.6Hz,1H),7.84-7.81(m,1H),7.28-7.23(m,1H),6.79(d,J=8.0Hz,1H),6.58(t,J=7.6Hz,1H),6.68-6.48(m,2H)。MS(ESI)m/z=240.0[M+H]$^+$。

[3585] 剩余步骤根据制备BL1-213的程序进行以提供TFA盐状的期望产物(25mg,经两步的产率为52%)。MS(ESI)m/z=399.5[M+H]$^+$。

[3586] 实施例556. 2-((7-氨基庚基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺(BL1-230)

[3587] 方案556

[3588] 

[3589] 步骤1.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-氟-2-硝基苯甲酰胺的合成

[3590] 在室温向4-氟-2-硝基苯甲酸(1g,5.4mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入HATU(2.05g,5.4mmol)、DIEA(1.39g,10.8mmol)和4,5-二甲基噻唑-2-胺(691mg,5.4mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h,然后将其在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化以提供黄色固体状的期望产物(1.02g,64%产率)。MS(ESI)m/z=296.0$[M+H]^+$。

[3591] 步骤2.N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-(甲基氨基)-2-硝基苯甲酰胺的合成

[3592] 将N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-氟-2-硝基苯甲酰胺(1.02g,3.46mmol)在NH_2Me(在EtOH中的1M,40mL)中的溶液在80℃在密封管中搅拌过夜。冷却至室温后,将反应混合物倒入水中并且用二氯甲烷(20mL×4)萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=20:1)纯化以提供黄色固体状的期望产物(783mg,74%产率)。MS(ESI)m/z=307.1$[M+H]^+$。

[3593] 步骤3. 2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺的合成

[3594] 在N2下,向N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-(甲基氨基)-2-硝基苯甲酰胺(300mg,0.98mmol)在MeOH(15mL)中的溶液中加入10%钯碳(50mg)。在真空下将悬浮液脱气并且用H_2吹扫若干次。在氢气氛下在室温搅拌过夜后,将混合物过滤并且将滤饼用MeOH洗涤若干次。将滤液浓缩以得到无色油状的期望产物(218mg,粗品)。MS(ESI)m/z=277.1$[M+H]^+$。

[3595] 步骤4.(7-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)-5-(甲基氨基)苯基)氨基)庚基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3596] 向2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺(150mg,0.54mmol)在AcOH(3mL)和DCE(3mL)中的搅拌的溶液中加入(7-氧代庚基)氨基甲酸叔丁酯(124mg,0.54mmol)和$NaBH_4$(103mg,2.7mmol)。将混合物在50℃搅拌5h。冷却至室温后,将反应用冰水淬灭并且用乙酸乙酯(20ml×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=20:1)纯化以提供白色固体状的期望产物(158mg,59%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.41(s,1H),8.18(s,1H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),6.74(t,J=4.4Hz,1H),6.26-6.25(m,1H),5.83(dd,J=8.8,6.8Hz,1H),5.66(d,J=2.0Hz,1H),3.12-3.07(m,2H),2.92-2.88(m,2H),2.71(d,J=5.2Hz,3H),2.22(s,3H),2.16(s,3H),1.62-1.57(m,2H),1.39-1.26(m,17H)。MS(ESI)m/z=490.2$[M+H]^+$。

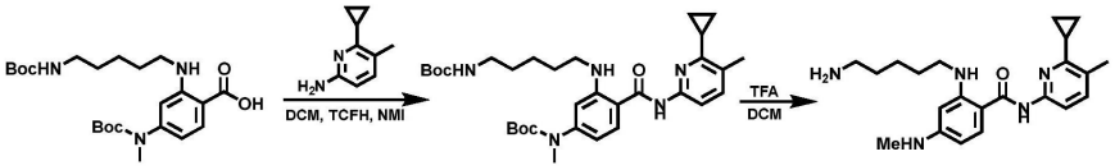
[3597] 步骤5. 2-((7-氨基庚基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-(甲基氨基)苯甲

酰胺的合成

[3598] 按照制备BL1-212的步骤2的程序合成标题化合物以提供TFA盐状的期望产物(14mg,97%产率)。MS(ESI)m/z=390.4[M+H]$^+$。

[3599] 实施例557. 2-((5-氨基戊基)氨基)-N-(6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺(BL1-231)

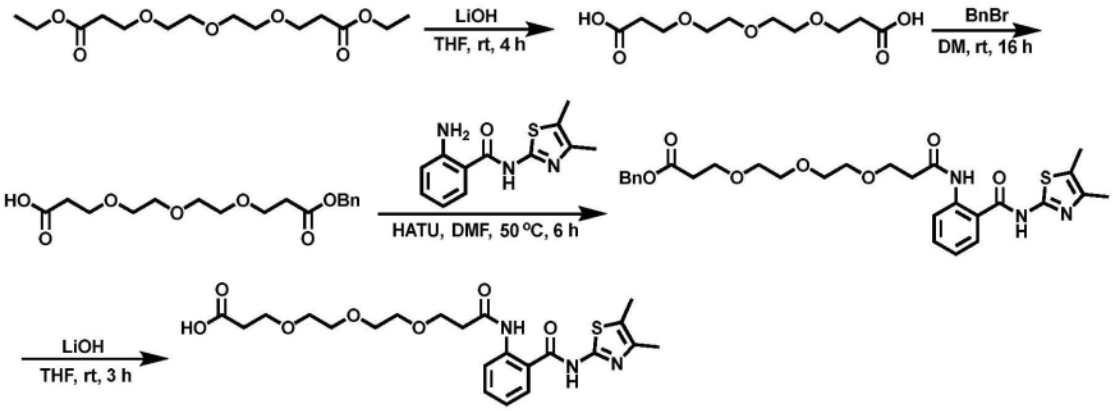
[3600] 方案557

[3601] 

[3602] 按照制备BL1-213的步骤2和步骤3的程序合成TFA盐状的BL1-231(9mg,94%产率)。MS(ESI)m/z=382.4[M+H]$^+$。

[3603] 实施例558. 3-(2-(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸(BL1-232)

[3604] 方案558

[3605] 

[3606] 步骤1. 3,3'-((氧基双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))二丙酸的合成

[3607] 向3,3'-((氧基双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))二丙酸二乙酯(6.0g,19.6mmol)在THF(40mL)和H_2O(10mL)中的溶液中添加LiOH(4.1g,171.5mmol)。将混合物在室温搅拌4h,然后将pH调节至1-2。将混合物用EtOAc萃取。将有机层浓缩以提供黄色固体状的标题化合物(1.3g,25%产率)。

[3608] 步骤2. 3-氧代-1-苯基-2,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸的合成

[3609] 向3,3'-((氧基双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))二丙酸(1.3g,5.2mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入DIEA(1.34g,10.4mmol)和BnBr(890mg,5.2mmol)。将混合物在室温搅拌16h,然后将pH调节至1-2。将混合物用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以提供黄色油状的标题化合物(粗品,560mg,33%产率)。

[3610] 步骤3. 3-(2-(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸苄酯的合成

[3611] 向2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(200mg,0.81mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入3-氧代-1-苯基-2,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸(550mg,1.62mmol)、HATU

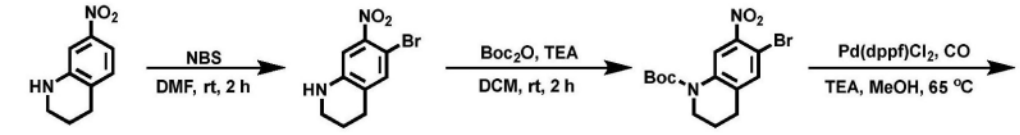
(461mg,1.21mmol)和DIEA(209mg,1.62mmol)。将混合物在50℃搅拌6h,然后将混合物用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过反相色谱法(在H_2O和MeCN中的0.1%TFA)纯化以提供黄色油状的标题化合物(180mg,56%产率)。MS(ESI)m/z=592.3[M+H]$^+$。

[3612] 步骤4. 3-(2-(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸的合成

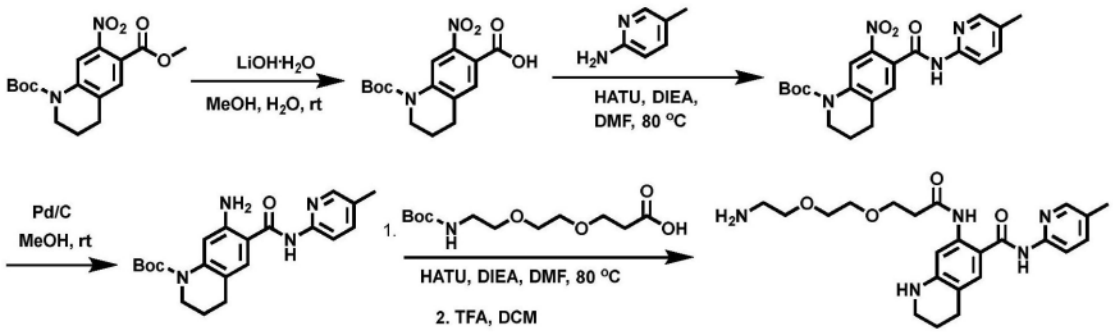
[3613] 向3-(2-(2-(3-((2-((4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸苄酯(180mg,0.32mmol)在THF(3mL)和H_2O(1mL)中的溶液中加入LiOH(66mg,1.58mmol)。将混合物在室温搅拌3h,然后将pH调节至1-2。将混合物用EtOAc萃取。将有机层浓缩以提供白色固体状的标题化合物(100mg,62%产率)。MS(ESI)m/z=479.8[M+H]$^+$。

[3614] 实施例559. 7-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酰胺(BL1-233)

[3615] 方案559



[3616]



[3617] 步骤1. 6-溴-7-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉的合成

[3618] 将7-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉(10.0g,56.2mmol)和NBS(10.0g,56.2mmol)在DMF(100mL)中的溶液在室温搅拌2h,然后将其用水(500mL)稀释并用EtOAc萃取(200mL×2)。将合并的有机相用盐水(300mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(石油醚/EtOAc=5:1)纯化以提供黄色固体状的标题粗化合物(10.0g,69%产率)。

[3619] 步骤2. 6-溴-7-硝基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酸叔丁酯的合成

[3620] 将6-溴-7-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉(10.0g,38.9mmol)、Boc_2O(17.0g,77.8mmol)和Et_3N(7.86g,77.8mmol)在DCM(100mL)中的溶液在室温搅拌2h,然后将其在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=5:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(11.0g,79%产率)。

[3621] 步骤3. 1-(叔丁基)6-甲基7-硝基-3,4-二氢喹啉-1,6(2H)-二甲酸酯的合成

[3622] 在CO气氛下,将6-溴-7-硝基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酸叔丁酯(6.00g,16.8mmol)、Pd(dppf)Cl_2(122mmol,0.168mmol)和Et_3N(3.39g,33.6mmol)在MeOH(60mL)中的溶液在65℃搅拌过夜,然后将其冷却至室温。将混合物用水(300mL)稀释并用EtOAc萃取

(150mL×2)。将合并的有机相用HCl水溶液(1M,300mL)和盐水(300mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=5:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(2.00g,35%产率)。MS(ESI)m/z=337.1$[M+H]^+$。

[3623] 步骤4. 1-(叔丁氧基羰基)-7-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸的合成

[3624] 将1-(叔丁基)6-甲基7-硝基-3,4-二氢喹啉-1,6(2H)-二甲酸酯(2.00g,5.95mmol)和LiOH.H_2O(2.50g,59.5mmol)在MeOH(20mL)和H_2O(5mL)中的溶液在室温搅拌1h,然后将其用水(100mL)稀释。加入HCl(1M)水溶液以将pH调节至4。将混合物用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩以提供黄色固体状的标题化合物(1.50g,78%产率)。MS(ESI)m/z=321.2$[M-H]^-$。

[3625] 步骤5. 6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)-7-硝基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酸叔丁酯的合成

[3626] 将1-(叔丁氧基羰基)-7-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸(1.50g,4.66mmol)、5-甲基吡啶-2-胺(755mg,6.99mmol)、HATU(2.66g,6.99mmol)和DIEA(1.20g,9.32mmol)在DMF(15mL)中的混合物在80℃搅拌1h,然后将其冷却至室温。将混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc萃取(50mL×2)。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=3:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(1.00g,52%产率)。MS(ESI)m/z=413.2$[M+H]^+$。

[3627] 步骤6. 7-氨基-6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酸叔丁酯的合成

[3628] 在氢气氛下,将6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)-7-硝基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酸叔丁酯(1.00g,2.43mmol)和Pd/C(10%,400mg)在MeOH(20mL)中的溶液在室温搅拌2h,然后将其过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=3:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(500mg,54%产率)。MS(ESI)m/z=383.2$[M+H]^+$。

[3629] 步骤7. 7-(2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酰氨基)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酸叔丁酯的合成

[3630] 将7-氨基-6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酸叔丁酯(300mg,0.785mmol)、2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酸(217mg,0.785mmol)、HATU(447mg,1.18mmol)和DIEA(203mg,1.57mmol)在DMF(3mL)中的溶液在80℃搅拌1h,然后将其冷却至室温。将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc萃取(20mL×2)。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=1:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(200mg,40%产率)。MS(ESI)m/z=642.8$[M+H]^+$。

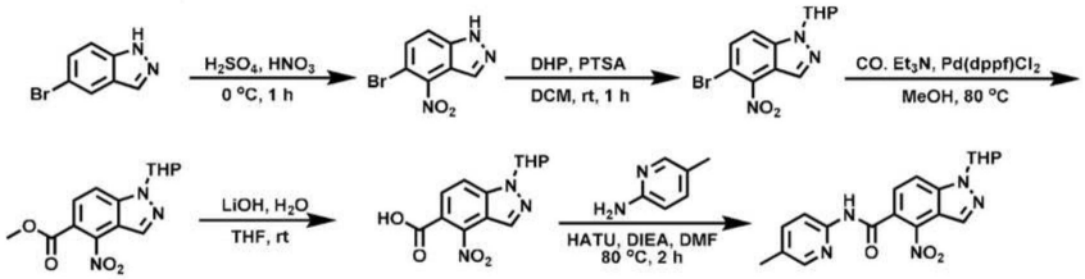
[3631] 步骤8. 7-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酰胺的合成

[3632] 将7-(2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酰氨基)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-甲酸叔丁酯(200mg,0.312mmol)在TFA(2mL)和DCM(2mL)中的溶液在室温搅拌2h,然后将其直接冻干以提供黄色固体状的标题化合物(TFA盐,147mg,85%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.43(s,1H),10.30(s,1H),8.20(d,J=1.2Hz,1H),7.88(d,J=8.4Hz,1H),7.72(br s,3H),7.69-7.63(m,1H),7.61(d,J=

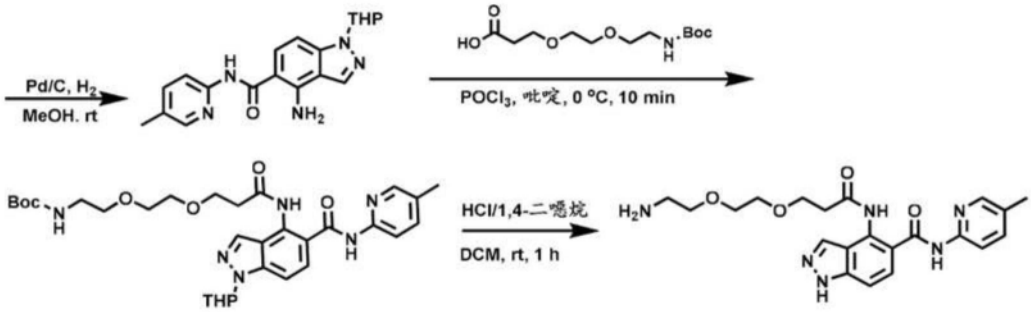
10.8Hz,2H),3.72-3.69(m,4H),3.58-3.52(m,4H),3.21(t,J=5.2Hz,2H),2.94-2.88(m,2H),2.64(t,J=6.0Hz,2H),2.53(t,J=6.0Hz,2H),2.28(s,3H),1.80-1.77(m,2H)。MS(ESI)m/z=442.3[M+H]$^+$。

[3633] 实施例560. 4-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)-1H-吲唑-5-甲酰胺(BL1-234)

[3634] 方案560



[3635]



[3636] 步骤1. 5-溴-4-硝基-1H-吲唑的合成

[3637] 将5-溴-1H-吲唑(20g,102mmol)在浓硫酸(水溶液,98wt%,400mL,7.6mol)中的溶液冷却至0℃。滴加发烟硝酸(70wt%,20mL,452mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1h,然后将其倒入冰水(900mL)中。通过过滤收集沉淀,用水(300mL)洗涤并在50℃在减压下干燥以提供黄色固体状的标题化合物(20g,82%产率)。MS(ESI)m/z=242.0[M+H]$^+$。

[3638] 步骤2. 5-溴-4-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑的合成

[3639] 向5-溴-4-硝基-1H-吲唑(18g,74.38mmol)在DCM(200mL)中的溶液中加入3,4-二氢-2H-吡喃(12.5g,148.76mmol)和PTSA(7.06g,37.19mmol)。将混合物在室温搅拌1h,然后将其浓缩。将残余物用EtOAc(450mL)稀释。将溶液用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤,并且经硫酸钠干燥。将有机层在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以提供无色液体状的标题化合物(16.2g,67%产率)。MS(ESI)m/z=326.1[M+H]$^+$。

[3640] 步骤3. 4-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯的合成

[3641] 在CO气氛(15psi)下,将5-溴-4-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(5.0g,15.3mmol)、Pd(dppf)Cl_2(1.12g,1.532mmol)、三乙胺(7.71g,76.58mmol)在MeOH(150mL)中的溶液在80℃搅拌过夜,然后将其冷却至室温。将混合物在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=4:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(2.0g,43%产率)。MS(ESI)m/z=306.1[M+H]$^+$。

[3642] 步骤4. 4-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-甲酸的合成

[3643] 将4-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-甲酸甲酯(2.0g,6.55mmol)和LiOH.H_2O(825mg,19.65mmol)在THF(10mL)和H_2O(5mL)中的溶液在室温搅拌过夜,然后将其

用水(50mL)稀释。将混合物用水性HCl(1M)酸化至pH＝3并用EtOAc(50mL×3)萃取。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩以提供浅黄色固体状的标题化合物(1.8g,95％产率)。MS(ESI)m/z＝292.1[M+H]$^+$。

[3644] 步骤5.N-(5-甲基吡啶-2-基)-4-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-甲酰胺的合成

[3645] 在室温向4-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-甲酸(1.80g,6.17mmol)、HATU(2.81g,7.40mmol)和DIPEA(1.59g,12.34mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入5-甲基吡啶-2-胺(734mg,6.79mmol)。将混合物在80℃搅拌2h,然后将其冷却至室温。将混合物倒入水(100mL)中并且将固体过滤。将滤饼通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc＝1:1)纯化以提供浅黄色固体状的标题化合物(700mg,65％产率)。MS(ESI)m/z＝382.1[M+H]$^+$。

[3646] 步骤6. 4-氨基-N-(5-甲基吡啶-2-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-甲酰胺的合成

[3647] 在H_2(1atm)下,将N-(5-甲基吡啶-2-基)-4-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-甲酰胺(700mg,1.83mmol)和Pd/C(10mg)在MeOH(7mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将催化剂通过过滤除去。将滤液在减压下浓缩以提供灰白色固体状的标题化合物(400mg,62％产率)。MS(ESI)m/z＝352.2[M+H]$^+$。

[3648] 步骤7.(2-(2-(3-((5-((5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

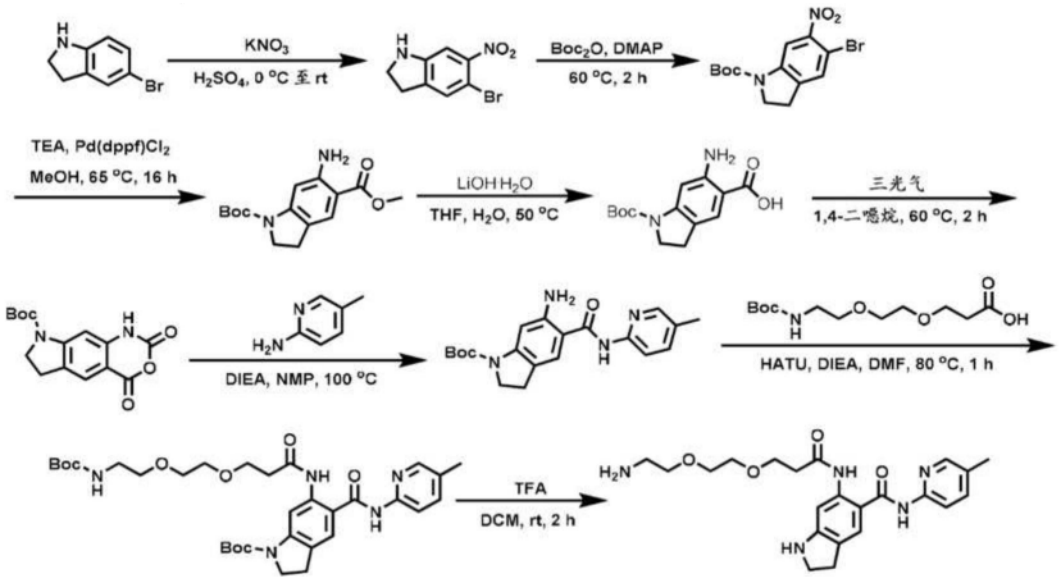
[3649] 向4-氨基-N-(5-甲基吡啶-2-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-甲酰胺(400mg,1.13mmol)和2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酸(631mg,2.26mmol)在吡啶(6mL)中的溶液中在0℃滴加$POCl_3$(346mg,2.26mmol)。将混合物在0℃搅拌10min,然后用MeOH(5mL)淬灭。将获得的混合物通过制备型HPLC纯化以提供淡黄色固体状的标题化合物(120mg,17％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.42(s,1H),10.36(s,1H),8.19-8.18(m,1H),8.09(s,1H),8.05(d,J＝8.4Hz,2H),7.71-7.60(m,3H),6.74-6.72(m,1H),5.89-5.86(m,1H),3.91-3.88(m,1H),3.79-3.73(m,1H),3.66(t,J＝6.4Hz,2H),3.47-3.44(m,4H),3.34-3.33(m,2H),3.05-3.01(m,2H),2.63(t,J＝6.4Hz,2H),2.44-2.39(m,1H),2.27(s,3H),2.07-1.95(m,2H),1.80-1.65(m,1H),1.60-1.52(m,2H),1.37(s,9H)。MS(ESI)m/z＝611.6[M+H]$^+$。

[3650] 步骤8. 4-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)-1H-吲唑-5-甲酰胺的合成

[3651] 在室温向(2-(2-(3-((5-((5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-4-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(13mg,21.31umol)在DCM(0.5mL)中的溶液中加入HCl(在1,4-二噁烷中的4M,0.2mL)。将反应搅拌1h,然后将其浓缩。将固体通过过滤收集并在真空中干燥以提供黄色固体状的标题化合物(7.9mg,88％产率)。MS(ESI)m/z＝427.3[M+H]$^+$。

[3652] 实施例561. 6-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)吲哚啉-5-甲酰胺(BL1-235)

[3653] 方案561

[3654] 

[3655] 步骤1. 5-溴-6-硝基吲哚啉的合成

[3656] 在0℃向5-溴吲哚啉(30.0g,152mmol)在浓H_2SO_4(150mL)的溶液中加入KNO_3(15.3g,152mmol)。将混合物在室温搅拌4h,然后将其倒入冰水(600mL)中并且用EtOAc(200mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=5:1)纯化以提供红色固体状的标题化合物(30.0g,81%产率)。MS(ESI)m/z=245.0$[M+H]^+$。

[3657] 步骤2-4.6-氨基-1-(叔丁氧基羰基)吲哚啉-5-甲酸的合成

[3658] 按照制备BL1-233的步骤2至4的程序合成棕色固体状的标题化合物(800mg,经3步的产率为4%)。MS(ESI)m/z=279.2$[M+H]^+$。

[3659] 步骤5. 2,4-二氧代-1,4,6,7-四氢-[1,3]噁嗪并[5,4-f]吲哚-8(2H)-甲酸叔丁酯的合成

[3660] 将6-氨基-1-(叔丁氧基羰基)吲哚啉-5-甲酸(800mg,2.88mmol)和三光气(284mg,0.958mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中的溶液在60℃搅拌2h,然后将其冷却至室温。将混合物过滤。将滤饼用THF(20mL)洗涤,并且在真空中干燥以提供白色固体状的标题化合物(600mg,69%产率)。MS(ESI)m/z=346.1$[M+H+MeCN]^+$。

[3661] 步骤6. 6-氨基-5-((5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)吲哚啉-1-甲酸叔丁酯的合成

[3662] 将2,4-二氧代-1,4,6,7-四氢-[1,3]噁嗪并[5,4-f]吲哚-8(2H)-甲酸叔丁酯(600mg,1.97mmol)、5-甲基吡啶-2-胺(426mg,3.94mmol)和DIEA(496mg,3.94mmol)在NMP(6mL)中的溶液在100℃搅拌过夜,然后将其冷却至室温。将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=2:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(300mg,41%产率)。MS(ESI)m/z=369.2$[M+H]^+$。

[3663] 步骤7-8. 6-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)吲哚啉-5-甲酰胺的合成

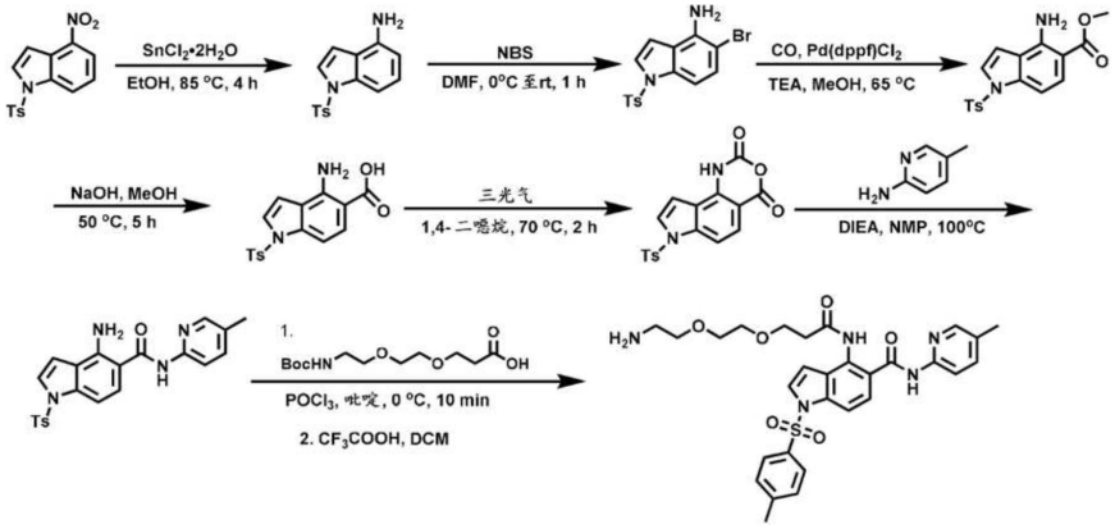
[3664] 按照制备BL1-233的步骤7-8的标准程序合成黄色固体状的BL1-235(TFA盐,

160mg,经两步的产率为36%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.53(s,1H),10.40(s,1H),8.21(s,1H),7.87(d,J=8.4Hz,1H),7.72-7.65(m,6H),3.70(t,J=6.0Hz,2H),3.60-3.53(m,8H),2.97-2.90(m,4H),2.55(t,J=6.0Hz,2H),2.29(s,3H)。MS(ESI)m/z=428.2[M+H]$^+$。

[3665] 实施例562. 4-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酰胺(BL1-236)

[3666] 方案562

[3667]



[3668] 步骤1. 1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-胺的合成

[3669] 将4-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚(24.0g,75.9mmol)、$SnCl_2 \cdot 2H_2O$(68.5g,303.6mmol)在EtOH(400mL)中的溶液在85℃搅拌4h,然后将其冷却至室温。将混合物在真空中浓缩。将残余物用水(1L)稀释并用DCM(500mL×3)萃取。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=3:1)纯化以提供白色固体状的标题化合物(20.0g,92%产率)。MS(ESI)m/z=287.1[M+H]$^+$。

[3670] 步骤2. 5-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-胺的合成

[3671] 在0℃向1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-胺(2.00g,6.99mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入NBS(1.22g,6.85mmol)。将混合物在室温搅拌1h,然后将其用水(100mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=3:1)纯化以提供白色固体状的标题化合物(1.00g,39%产率)。MS(ESI)m/z=365.1[M+H]$^+$。

[3672] 步骤3. 4-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯的合成

[3673] 在CO气氛(15psi)下,将5-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-胺(1.00g,2.74mmol)、Pd(dppf)Cl_2(200mg,0.274mmol)和三乙胺(1.38g,13.7mmol)在MeOH(15mL)中的溶液在65℃搅拌过夜,然后将其冷却至室温并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=4:1)纯化以提供黄色固体状的标题化合物(粗品,400mg)。MS(ESI)m/z=345.1[M+H]$^+$。

[3674] 步骤4. 4-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酸的合成

[3675] 将4-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(粗品,400mg)和NaOH(232mg,5.80mmol)在MeOH(10mL)和H_2O(5mL)中的溶液在50℃搅拌5h,然后将其用水(50mL)稀释。将混合物用水性HCl(1M)酸化至pH=3并用EtOAc(50mL×3)萃取。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以提供灰黄色固体状的标

题化合物(100mg,经两步的产率为11%)。MS(ESI)m/z=331.2[M+H]$^+$。

[3676] 步骤5. 7-甲苯磺酰基-1,7-二氢-[1,3]噁嗪并[4,5-e]吲哚-2,4-二酮的合成

[3677] 将4-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酸(1.00g,3.03mmol)、三光气(300mg,1.01mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液在70℃搅拌2h,然后将其冷却至室温。将固体过滤并将滤饼用石油醚(50mL)洗涤以提供灰黄色固体状的标题化合物(700mg,65%产率)。MS(ESI)m/z=357.1[M+H]$^+$。

[3678] 步骤6. 4-氨基-N-(5-甲基吡啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酰胺的合成

[3679] 将7-甲苯磺酰基-1,7-二氢-[1,3]噁嗪并[4,5-e]吲哚-2,4-二酮(700mg,1.97mmol)、5-甲基吡啶-2-胺(425mg,3.94mmol)和DIEA(1.02g,7.88mmol)在NMP(7mL)中的溶液在100℃搅拌过夜,然后将其冷却至室温。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc萃取(50mL×3)。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=2:1)纯化以提供灰黄色固体状的标题化合物(180mg,22%产率)。MS(ESI)m/z=421.2[M+H]$^+$。

[3680] 步骤7.(2-(2-(3-((5-((5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

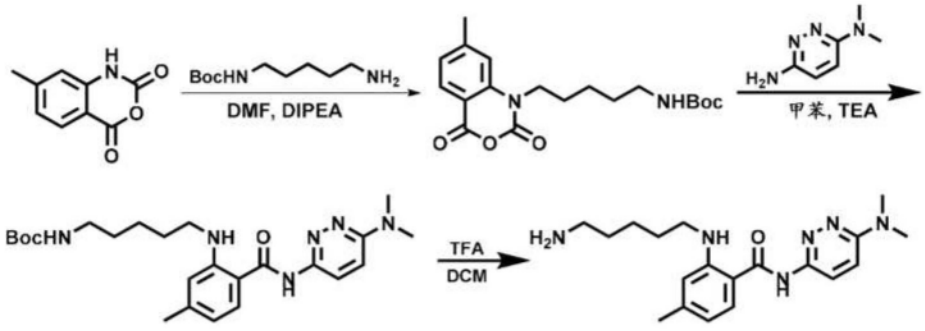
[3681] 向4-氨基-N-(5-甲基吡啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酰胺(180mg,0.429mmol)、2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酸(238mg,0.858mmol)在吡啶(3mL)中的溶液在0℃滴加$POCl_3$(131mg,0.858mmol)。将混合物在0℃搅拌10min,然后将其用MeOH(2mL)淬灭。将所得混合物通过制备型HPLC纯化以提供灰黄色固体状的标题化合物(60mg,21%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.30(s,1H),9.98(s,1H),8.15-8.14(m,1H),8.01(d,J=8.4Hz,1H),7.90(d,J=8.4Hz,2H),7.87-7.84(m,2H),7.64(dd,J=8.4Hz,2.0Hz,1H),7.59(d,J=8.8Hz,1H),7.41(d,J=8.4Hz,2H),6.81(d,J=4.0Hz,1H),6.75(t,J=1.6Hz,1H),3.60(t,J=6.4Hz,2H),3.44-3.42(m,4H),3.38-3.32(m,2H),3.05-3.01(m,2H),2.55(t,J=6.4Hz,2H),2.33(s,3H),2.26(s,3H),1.37(s,9H)。MS(ESI)m/z=680.3[M+H]$^+$。

[3682] 步骤8. 4-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酰胺的合成

[3683] 按照制备BL1-233的步骤8的标准程序合成黄色固体状的BL1-236(TFA盐,62mg,98%产率)。MS(ESI)m/z=580.2[M+H]$^+$。

[3684] 实施例563. 2-((5-氨基戊基)氨基)-N-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-4-甲基苯甲酰胺(BL1-237)

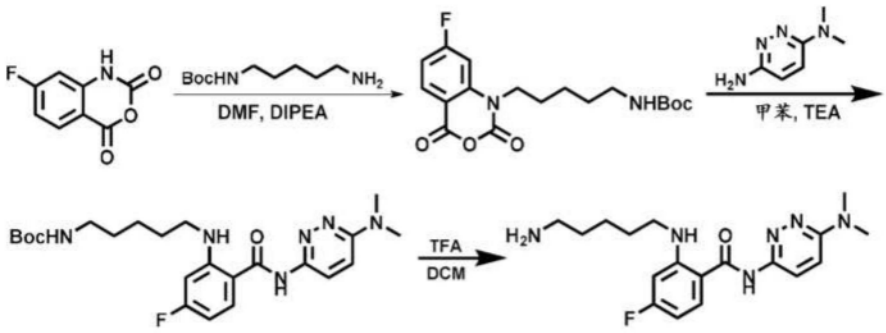
[3685] 方案563

[3686] 

[3687] 按照制备BL1-238的程序合成TFA盐状的BL1-237(40mg,经3步的产率为7%)。MS(ESI)m/z=357.4[M+H]$^+$。

[3688] 实施例564. 2-((5-氨基戊基)氨基)-N-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-4-氟苯甲酰胺(BL1-238)

[3689] 方案564

[3690] 

[3691] 步骤1.(5-(7-氟-2,4-二氧代-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-1(4H)-基)戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3692] 在室温向7-氟-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(200mg,1.1mmol)和DIPEA(428mg,3.3mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入(5-溴戊基)氨基甲酸叔丁酯(352mg,1.3mmol)。将反应混合物在70℃搅拌16h。冷却至室温后,将该反应用水(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩以给出无色油状的粗产物(85mg,21%产率)。MS(ESI)m/z=267.2[M-100+H]$^+$。

[3693] 步骤2.(5-((2-((6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)氨基甲酰基)-5-氟苯基)氨基)戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3694] 在室温向(5-(7-氟-2,4-二氧代-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-1(4H)-基)戊基)氨基甲酸叔丁酯(70mg,0.19mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中加入TEA(57mg,0.57mmol)和N^3,N^3-二甲基哒嗪-3,6-二胺(31mg,0.22mmol)。在100℃搅拌16h后,将溶液在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶快速色谱法纯化以提供黄色油状的期望产物(45mg,51%产率)。MS(ESI)m/z=461.5[M+H]$^+$。

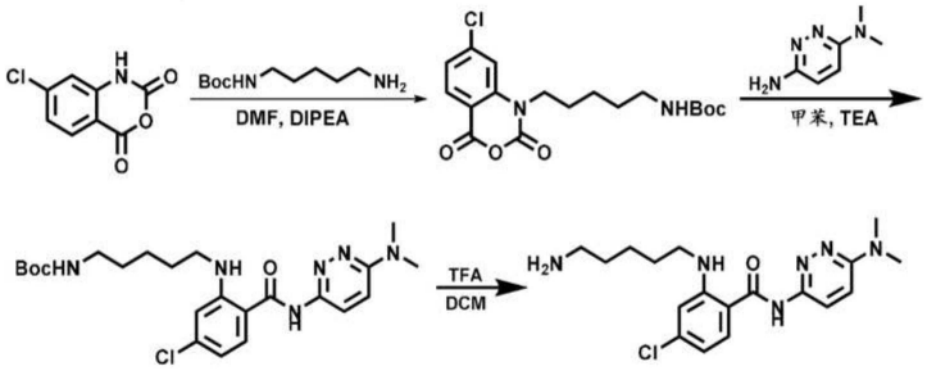
[3695] 步骤3. 2-((5-氨基戊基)氨基)-N-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-4-氟苯甲酰胺的合成

[3696] 在0℃向(5-((2-((6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)氨基甲酰基)-5-氟苯基)氨基)戊基)氨基甲酸叔丁酯(45mg,0.09mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。将反应混合物在室温搅拌1h后,将其在减压下浓缩以提供TFA盐状的期望产物(35mg,75%产率)。MS(ESI)m/z=361.4[M+H]$^+$。

[3697] 实施例565. 2-((5-氨基戊基)氨基)-4-氯-N-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺(BL1-239)

[3698] 方案565

[3699]

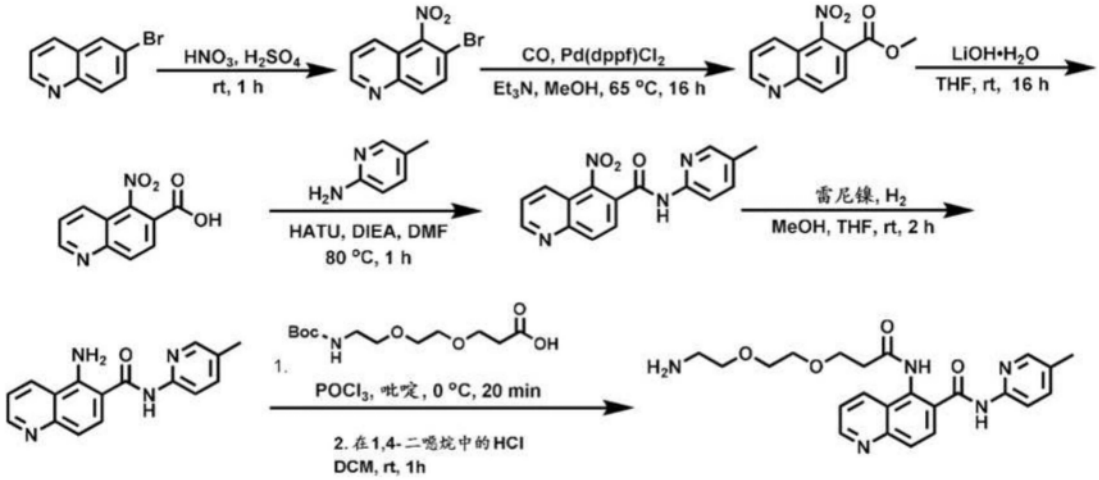


[3700] 按照制备BL1-238的程序合成TFA盐状的BL1-239(42mg,经3步的产率为18%)。MS(ESI)m/z=377.3[M+H]$^+$。

[3701] 实施例566. 5-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)喹啉-6-甲酰胺(BL1-240)

[3702] 方案566

[3703]



[3704] 步骤1. 6-溴-5-硝基喹啉的合成

[3705] 在0℃向6-溴喹啉(20.0g,96.1mmol)在浓H_2SO_4(50mL)中的溶液中加入浓HNO_3(8mL)。将混合物在室温搅拌1h,然后将其用冰水(200mL)稀释。将混合物用NaOH水溶液(4.5M)酸化至pH=7。将沉淀过滤并将固体在真空中干燥以提供白色固体状的标题化合物(20.0g,82%产率)。MS(ESI)m/z=253.0[M+H]$^+$。

[3706] 步骤2-4.N-(5-甲基吡啶-2-基)-5-硝基喹啉-6-甲酰胺的合成

[3707] 按照制备BL1-234的步骤3-5的标准程序合成浅黄色固体状的标题化合物(1.40g,经3步的产率为6%)。MS(ESI)m/z=309.0[M+H]$^+$。

[3708] 步骤5.甲基5-氨基-N-(5-甲基吡啶-2-基)喹啉-6-甲酰胺的合成

[3709] 在H_2气氛下,将N-(5-甲基吡啶-2-基)-5-硝基喹啉-6-甲酰胺(1.40g,4.54mmol)和雷尼镍(800mg,13.6mmol)在MeOH(10mL)和THF(10mL)中的混合物在室温搅拌2h。将混合物过滤并在真空中浓缩以提供白色固体状的化合物(260mg,21%产率)。MS(ESI)m/z=396.3[M+H]$^+$。

[3710] 步骤6.(2-(2-(3-((6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)喹啉-5-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

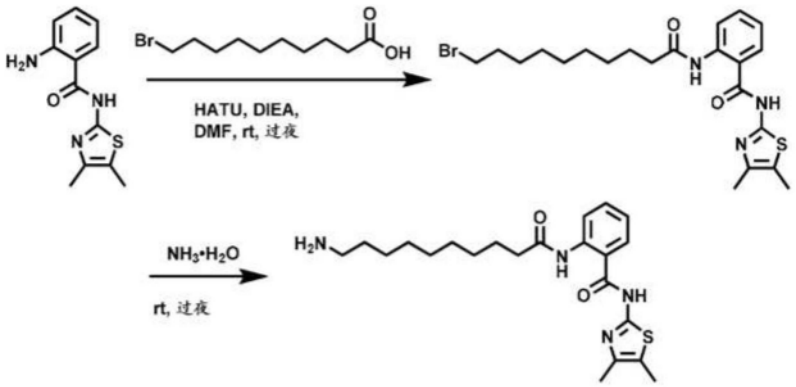
[3711] 向甲基5-氨基-N-(5-甲基吡啶-2-基)喹啉-6-甲酰胺(260mg,0.934mmol)和2,2-二甲基-4-氧代-3,8,11-三氧杂-5-氮杂十四烷-14-酸(518mg,1.87mmol)在吡啶(2mL)中的溶液中加入$POCl_3$(290mg,1.87mmol)。将反应混合物在0℃搅拌20min,然后将其通过制备型HPLC纯化以提供白色固体状的标题化合物(70mg,14%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 10.39(s,1H),10.11(s,1H),8.99(d,J=2.8Hz,1H),8.48(d,J=8.4Hz,1H),8.19(s,1H),8.09(d,J=8.0Hz,1H),8.03(d,J=8.4Hz,1H),7.93(d,J=8.8Hz,1H),7.69-7.63(m,2H),6.75(t,J=5.2Hz,1H),3.66(t,J=6.4Hz,2H),3.51-3.44(m,6H),3.07-3.03(m,2H),2.65(t,J=6.0Hz,2H),2.29(s,3H),1.39(s,9H)。MS(ESI)m/z=538.5$[M+H]^+$。

[3712] 步骤7. 4-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)-1H-吲唑-5-甲酰胺的合成

[3713] 在室温向(2-(2-(3-((6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)喹啉-5-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,18.60umol)在DCM(0.5mL)中的溶液中加入HCl(在1,4-二噁烷中的4M,0.2mL)。将反应混合物搅拌1h,然后将其浓缩以去除DCM和1,4-二噁烷。将所得固体通过过滤收集并在真空中干燥以提供黄色固体(5.5mg,67%产率)。MS(ESI)m/z=438.21$[M+H]^+$。

[3714] 实施例567. 2-(10-氨基癸酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL1-241)

[3715] 方案567

[3716] 

[3717] 步骤1. 2-(10-溴癸酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

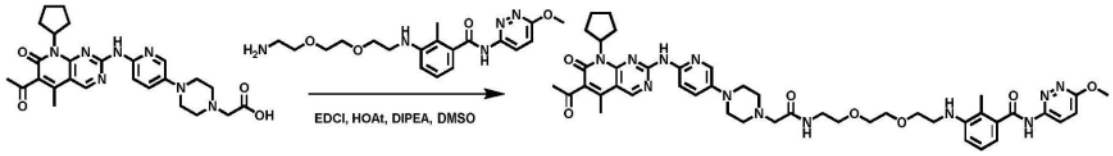
[3718] 向2-氨基-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(150mg,0.6mmol)和10-溴癸酸(150mg,0.6mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入HATU(342mg,0.9mmol)和DIEA(232mg,1.8mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后将其用水淬灭。将混合物用EtOAc萃取,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以提供白色固体状的标题化合物(300mg,100%产率)。MS(ESI)m/z=480.4$[M-H]^-$。

[3719] 步骤2. 2-(10-氨基癸酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[3720] 将2-(10-溴癸酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(300mg,0.62mmol)在NH_4OH(5ml)中的溶液在室温搅拌过夜,然后将其通过反相色谱法纯化以提供黄色油状的标题化合物(130mg,51%产率)。MS(ESI)m/z=417.2$[M+H]^+$。

[3721] 实施例568. 3-((2-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-341)

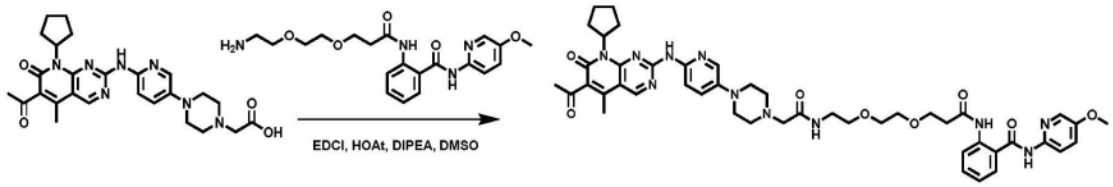
[3722] 方案568

[3723] 

[3724] 在室温向2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸(15.1mg,0.030mmol)和3-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(15mg,0.03mmol)在DMSO(2mL)中的混合物中加入HOAT(6.1mg,0.045mmol)、EDCI(8.6mg,0.045mmol)和DIPEA(19.3mg,0.15mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h后,将其通过反相色谱法纯化以提供黄色固体状的期望产物(14.3mg,48%产率)。MS(ESI)m/z=877.7[M+H]$^+$。

[3725] 实施例569. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯甲酰胺(CPD-342)

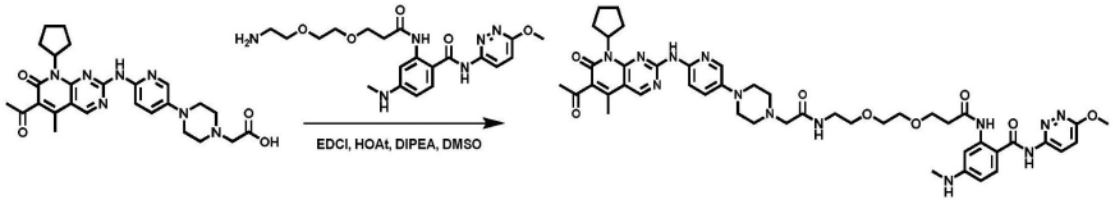
[3726] 方案569

[3727] 

[3728] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-342(14.9mg,43%产率)。MS(ESI)m/z=890.7[M+H]$^+$。

[3729] 实施例570. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙-酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺(CPD-343)

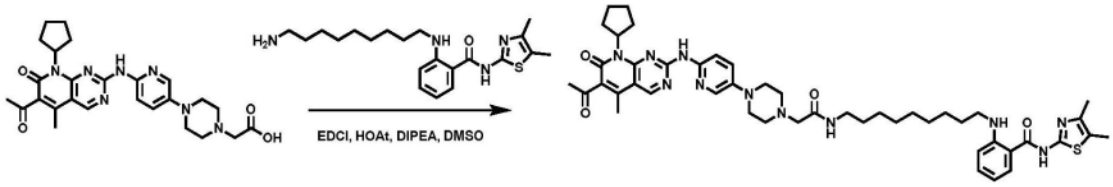
[3730] 方案570

[3731] 

[3732] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-343(6.6mg,19%产率)。MS(ESI)m/z=920.5[M+H]$^+$。

[3733] 实施例571. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺(CPD-344)

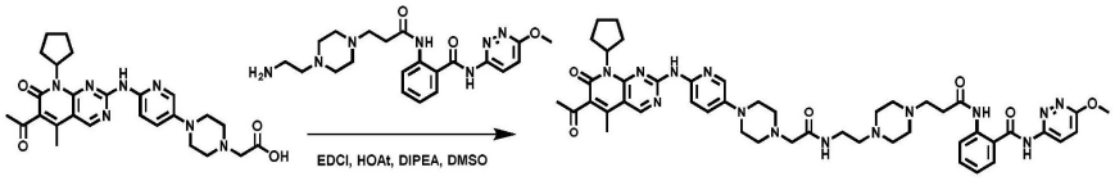
[3734] 方案571

[3735] 

[3736] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-344(1.4mg,2%产率)。MS(ESI)m/z=876.9[M+H]$^+$。

[3737] 实施例572. 2-(3-(4-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙基)哌嗪-1-基)丙酰氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(CPD-345)

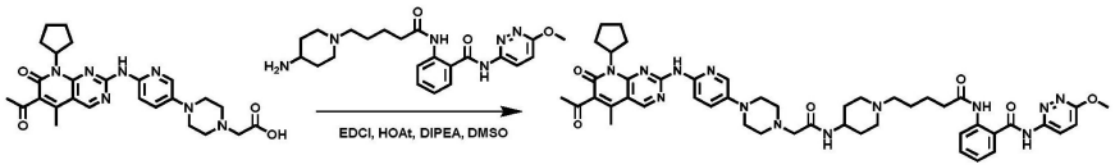
[3738] 方案572

[3739] 

[3740] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-345(2.5mg,10%产率)。MS(ESI)m/z=915.8[M+H]$^+$。

[3741] 实施例573. 2-(5-(4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)哌啶-1-基)戊酰氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(CPD-346)

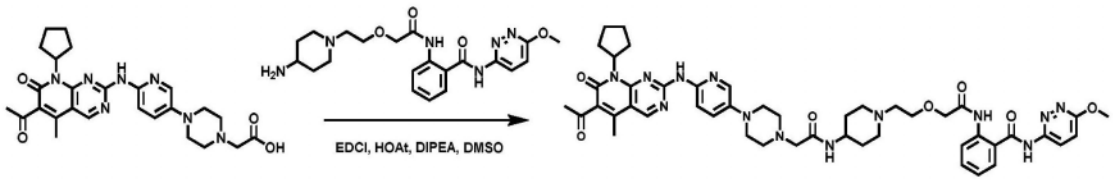
[3742] 方案573

[3743] 

[3744] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-346(14.8mg,78%产率)。MS(ESI)m/z=914.8[M+H]$^+$。

[3745] 实施例574. 2-(2-(2-(4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)哌啶-1-基)乙氧基)乙酰氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(CPD-347)

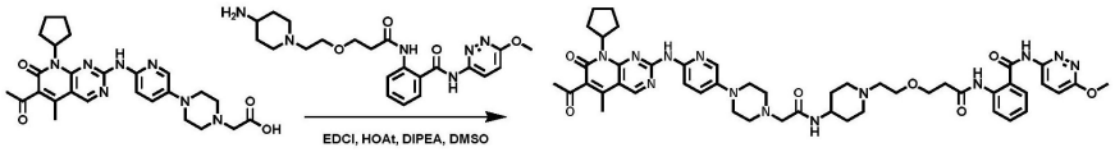
[3746] 方案574

[3747] 

[3748] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-347(20.5mg,90%产率)。MS(ESI)m/z=916.6[M+H]$^+$。

[3749] 实施例575. 2-(3-(2-(4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)哌啶-1-基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(CPD-348)

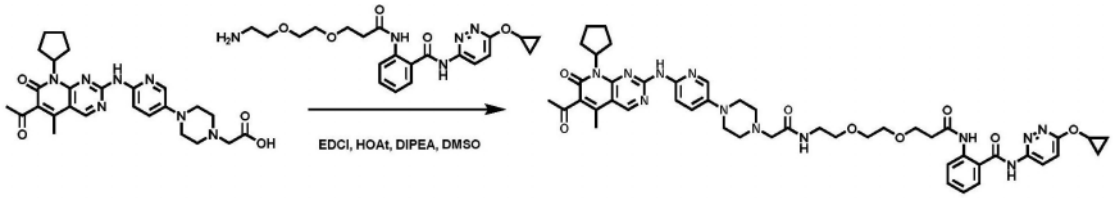
[3750] 方案575

[3751] 

[3752] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-348(5.7mg,34%产率)。MS(ESI)m/z=930.7[M+H]$^+$。

[3753] 实施例576. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-环丙氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(CPD-350)

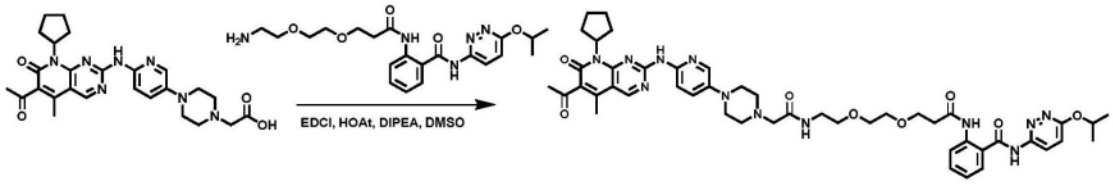
[3754] 方案576

[3755] 

[3756] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-350(4.8mg,10%产率)。MS(ESI)m/z=917.7[M+H]$^+$。

[3757] 实施例577. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-异丙氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(CPD-351)

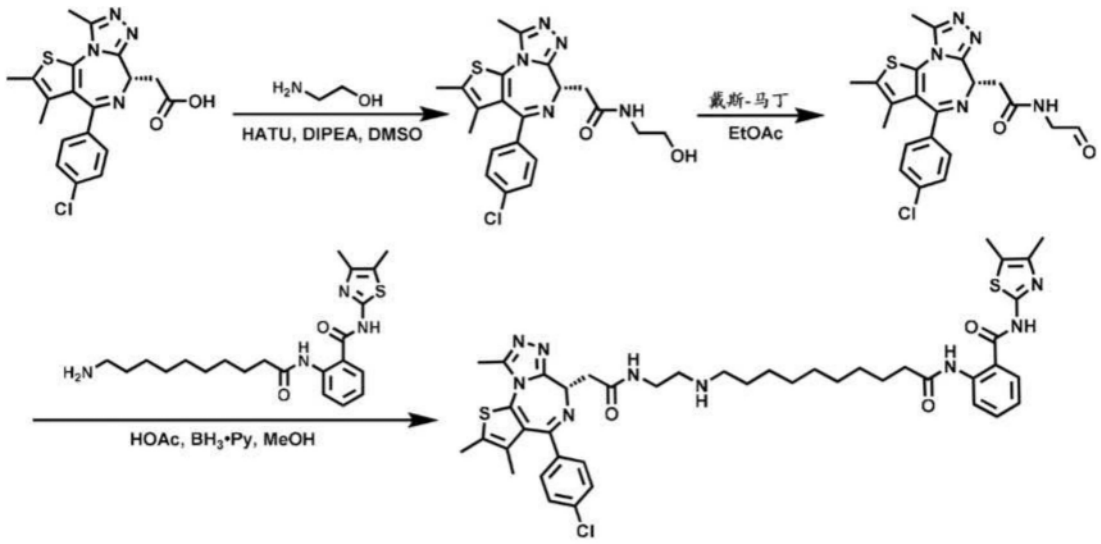
[3758] 方案577

[3759] 

[3760] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-351(10.1mg,21%产率)。MS(ESI)m/z=919.6[M+H]$^+$。

[3761] 实施例578.(S)-2-(10-((2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂**䓬**-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基)癸酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-353)

[3762] 方案578

[3763] 

[3764] 步骤1.(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-N-(2-羟基乙基)乙酰胺的合成

[3765] 向(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酸(234mg,0.58mmol)和2-氨基乙醇(HCl盐,74.02mg,0.76mmol)在DMSO(3mL)中的溶液中加入HATU(332.9mg,0.88mmol)和DIPEA(301.7mg,2.33mmol)。将混合物在室温搅拌0.5h,然后将其通过反相色谱法纯化以提供白色固体状的标题化合物(248mg,94%产率)。MS(ESI)m/z=444.15$[M+H]^+$。

[3766] 步骤2.(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-N-(2-氧代乙基)乙酰胺的合成

[3767] 向(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-N-(2-羟基乙基)乙酰胺(100mg,0.23mmol)在EtOAc(3mL)中的溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(143.31mg,0.34mmol)。将混合物在30℃搅拌6h,然后过滤并在减压下浓缩。将残余物通过反相色谱法纯化以提供白色固体状的标题化合物(85mg,84%产率)。MS(ESI)m/z=442.11$[M+H]^+$。

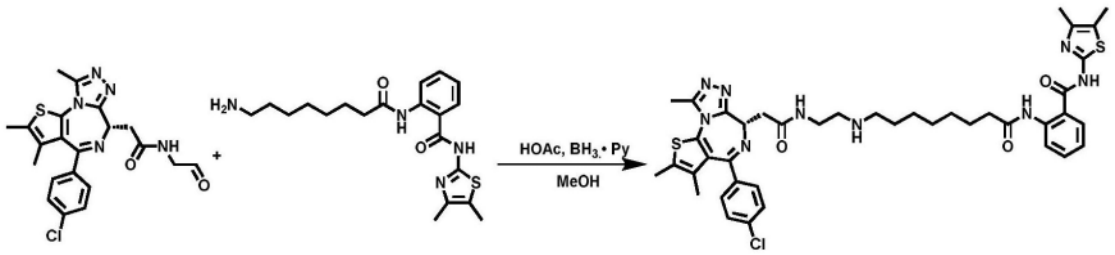
[3768] 步骤3.(S)-2-(10-((2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基)癸酰氨基)-N-(4,5-二甲基-噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

[3769] 向HOAc(15mmol)在甲醇(3mL)中的溶液中加入(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-N-(2-氧代-乙基)乙酰胺(22mg,0.05mmol)和2-(10-氨基癸基氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(20.74mg,0.05mmol)。将混合物在室温搅拌0.5h,然后加入硼烷-2-甲基吡啶复合物(10.65mg,0.1mmol)。将混合物在室温搅拌另外12h,然后将其在减压下浓缩。将残余物通过反相色谱法随后通过制备型HPLC纯化以提供白色固体状的标题化合物(8mg,19%产率)。MS(ESI)m/z=422.02$[M/2+H]^+$。

[3770] 实施例579.(S)-2-(8-((2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基)辛酰氨基)-N-(4,5-二

甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-354)

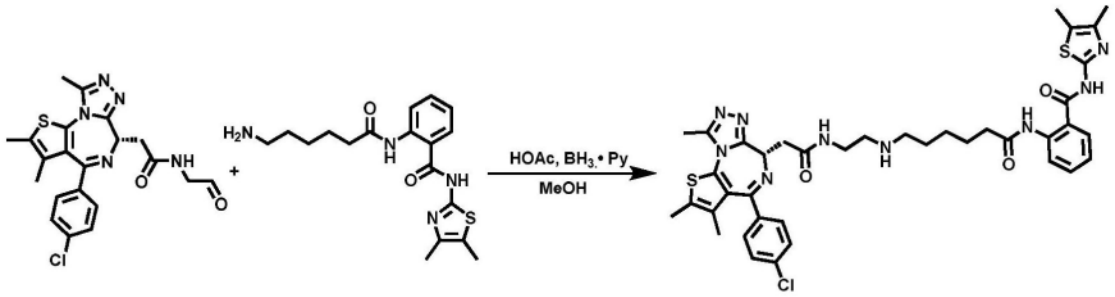
[3771] 方案579

[3772] 

[3773] 按照制备CPD-353的步骤3的标准程序合成白色固体状的CPD-354(1.93mg,10%产率)。MS(ESI)m/z=408.4[M/2+H]$^+$。

[3774] 实施例580.(S)-2-(6-((2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基)己酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-355)

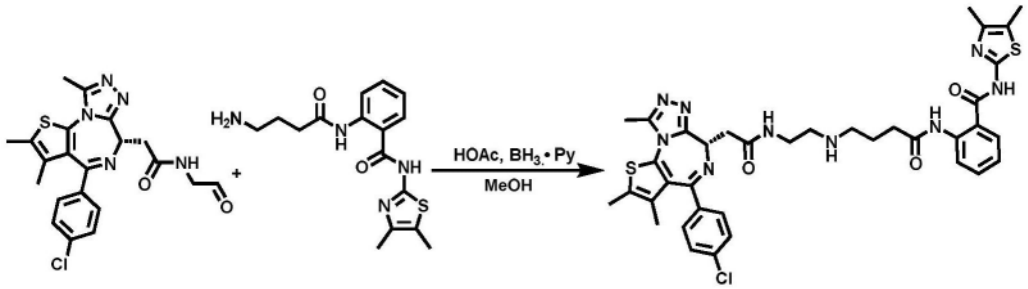
[3775] 方案580

[3776] 

[3777] 按照制备CPD-353的步骤3的标准程序合成白色固体状的CPD-355(2.29mg,26%产率)。MS(ESI)m/z=394.4[M/2+H]$^+$。

[3778] 实施例581.(S)-2-(4-((2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基)丁酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-356)

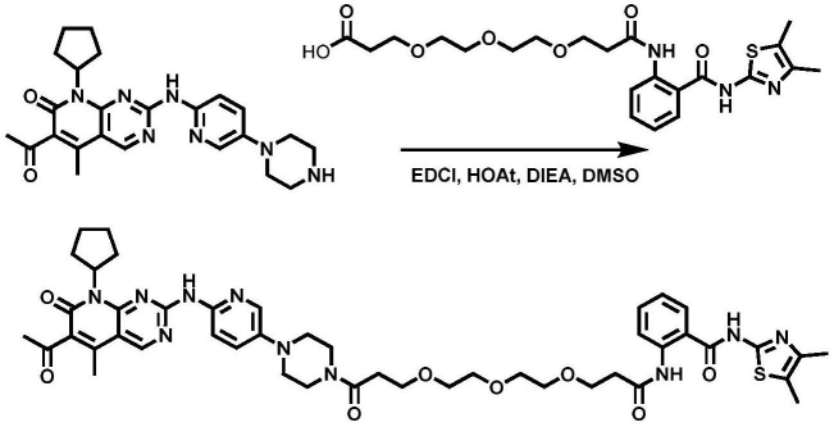
[3779] 方案581

[3780] 

[3781] 按照制备CPD-353的步骤3的标准程序合成白色固体状的CPD-356(7.8mg,45%产率)。MS(ESI)m/z=380.01[M/2+H]$^+$。

[3782] 实施例582. 2-(3-(2-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-357)

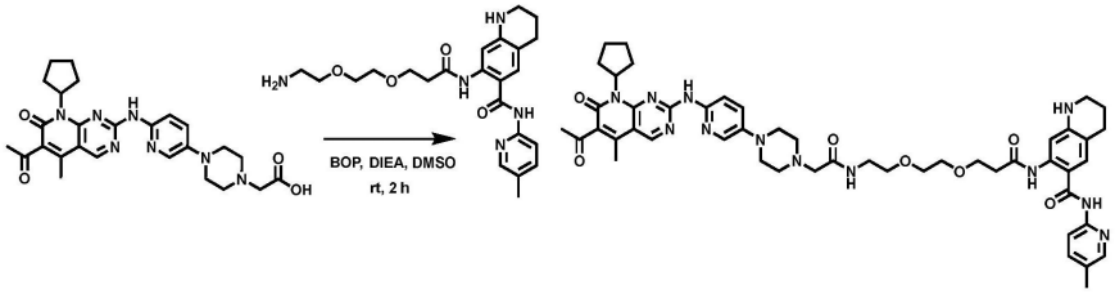
[3783] 方案582

[3784] 

[3785] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-357(2.3mg,11%产率)。MS(ESI)m/z=909.7$[M+H]^+$。

[3786] 实施例583. 7-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酰胺(CPD-358)

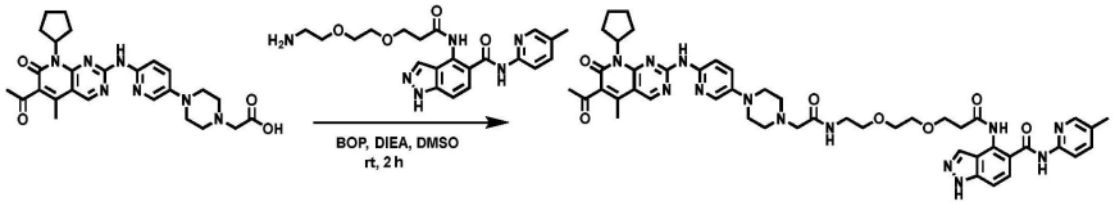
[3787] 方案583

[3788] 

[3789] 按照制备CPD-336的标准程序合成黄色固体状的CPD-358(8.8mg,42%产率)。MS(ESI)m/z=929.48$[M+H]^+$。

[3790] 实施例584. 2-(3-(2-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-359)

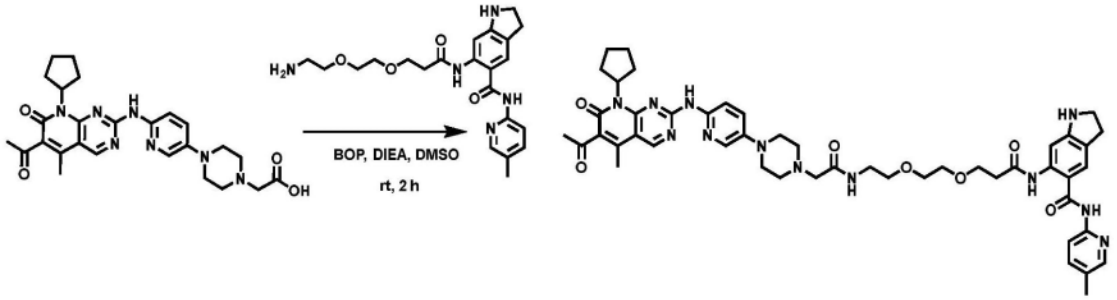
[3791] 方案584

[3792] 

[3793] 按照制备CPD-336的标准程序合成黄色固体状的CPD-359(4.7mg,28%产率)。MS(ESI)m/z=914.5$[M+H]^+$。

[3794] 实施例585. 6-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)吲哚啉-5-甲酰胺(CPD-360)

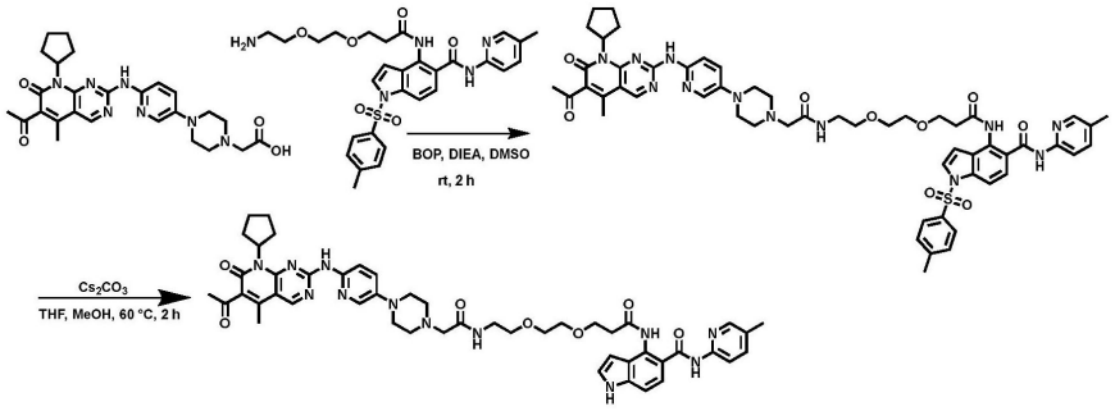
[3795] 方案585

[3796] 

[3797] 按照制备CPD-336的标准程序合成黄色固体状的CPD-360(7.5mg,35％产率)。MS(ESI)m/z＝915.46[M+H]$^+$。

[3798] 实施例586. 4-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-5-甲酰胺(CPD-361)

[3799] 方案586

[3800] 

[3801] 步骤1. 4-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酰胺的合成

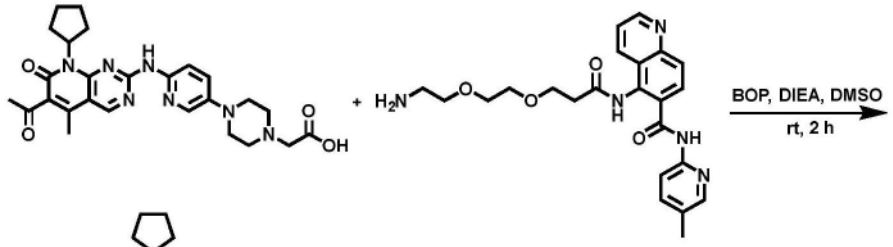
[3802] 按照制备CPD-336的标准程序合成黄色固体状的标题化合物(38mg,46％产率)。MS(ESI)m/z＝534.40[M/2+H]$^+$。

[3803] 步骤2. 4-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)-1H-吲哚-5-甲酰胺的合成

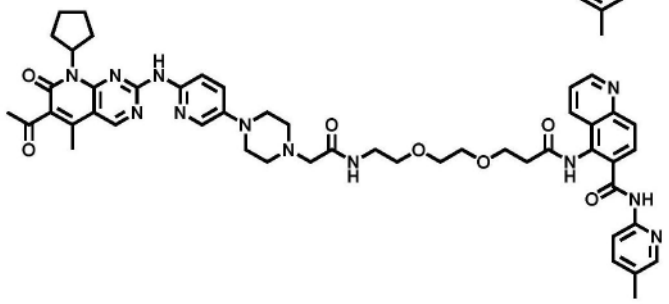
[3804] 将4-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酰胺(20mg,0.019mmol)和Cs_2CO_3(19.0mg,0.059mmol)在THF(0.6mL)中的混合物在60℃搅拌2h。将该反应混合物与另一批来自4-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酰胺(14mg,0.013mmol)的反应混合物合并。将合并的混合物通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇＝15:1)、随后通过制备型HPLC纯化以提供黄色固体状的标题化合物(10.6mg,36％产率)。MS(ESI)m/z＝457.4[M/2+H]$^+$。

[3805] 实施例587. 5-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)喹啉-6-甲酰胺(CPD-362)

[3806] 方案587



[3807]

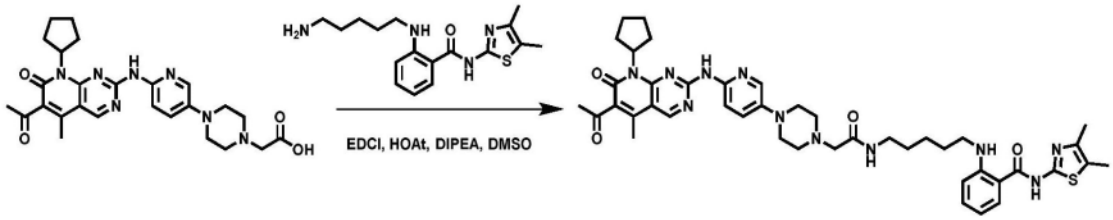


[3808] 按照制备CPD-336的标准程序合成黄色固体状的CPD-362(3.3mg,28%产率)。MS(ESI)m/z=925.44$[M+H]^+$。

[3809] 实施例588. 2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-363)

[3810] 方案588

[3811]

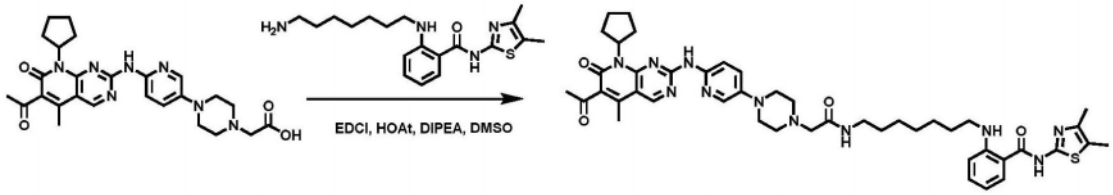


[3812] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-363(4.3mg,19%产率)。MS(ESI)m/z=820.7$[M+H]^+$。

[3813] 实施例589. 2-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-364)

[3814] 方案589

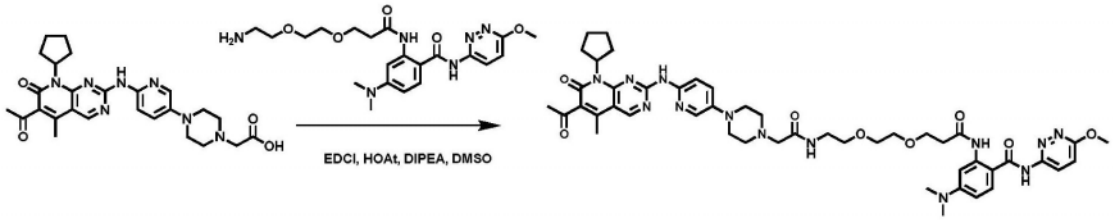
[3815]



[3816] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-364(7.8mg,26%产率)。MS(ESI)m/z=848.7$[M+H]^+$。

[3817] 实施例590．2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-4-(二甲基氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(CPD-365)

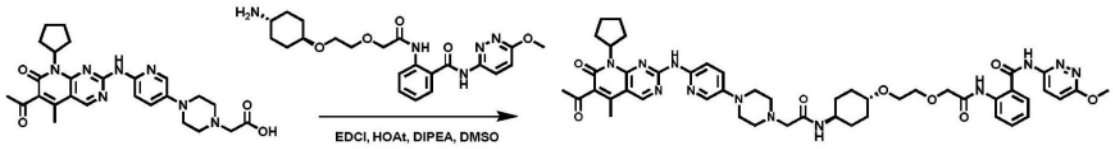
[3818] 方案590

[3819] 

[3820] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-365(2.2mg,16％产率)。MS(ESI)m/z＝934.6[M+H]$^+$。

[3821] 实施例591．2-(2-(2-((反式-4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)环己基)氧基)乙氧基)乙酰氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(CPD-366)

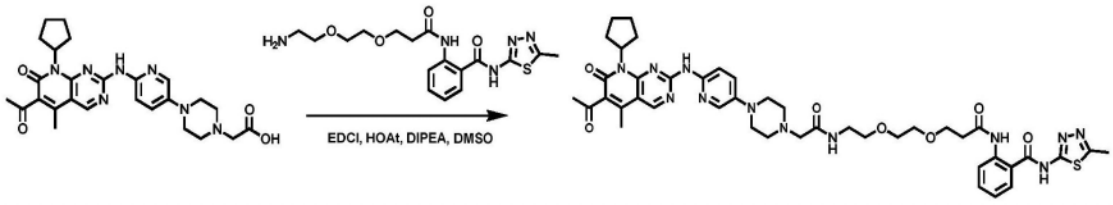
[3822] 方案591

[3823] 

[3824] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-366(15mg,40％产率)。MS(ESI)m/z＝931.6[M+H]$^+$。

[3825] 实施例592．2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺(CPD-367)

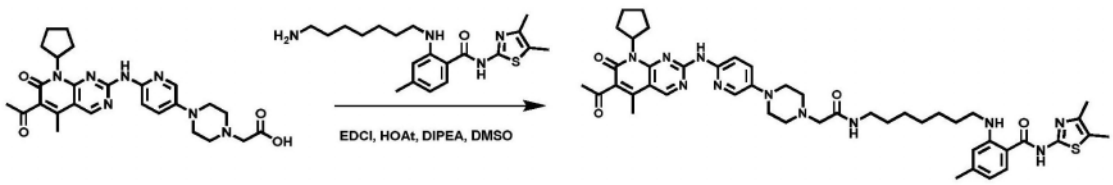
[3826] 方案592

[3827] 

[3828] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-367(15mg,40％产率)。MS(ESI)m/z＝881.5[M+H]$^+$。

[3829] 实施例593．2-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-甲基苯甲酰胺(CPD-368)

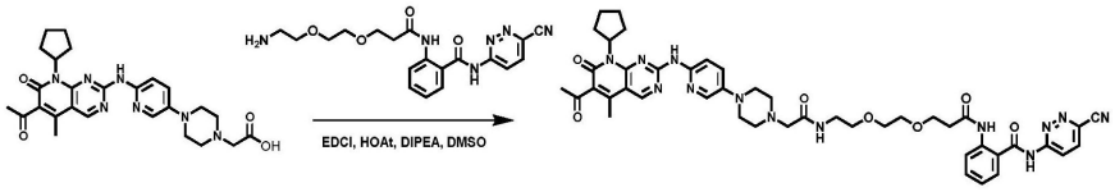
[3830] 方案593

[3831] 

[3832] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-368(8mg,41％产率)。MS(ESI)m/z＝862.7[M+H]$^+$。

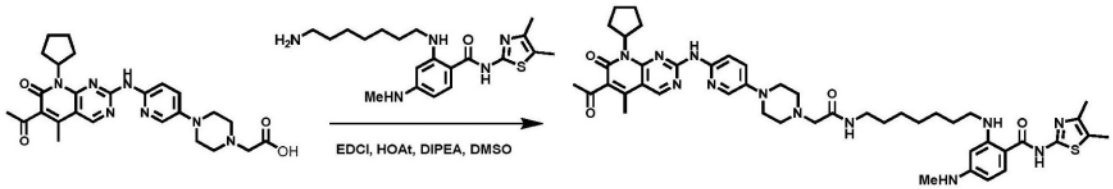
[3833] 实施例594. 2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-N-(6-氰基哒嗪-3-基)苯甲酰胺(CPD-369)

[3834] 方案594

[3835] 

[3836] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-369(8.9mg,21％产率)。MS(ESI)m/z＝866.8[M+H]$^+$。

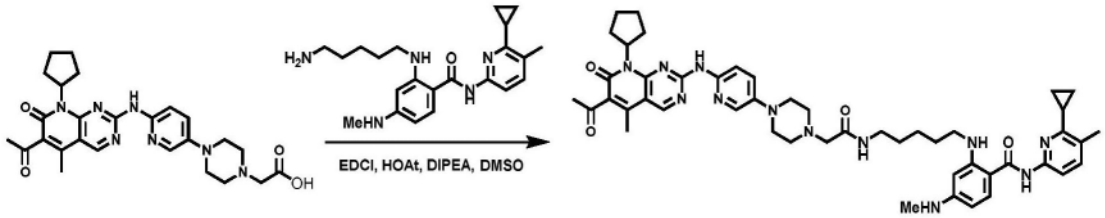
[3837] 实施例595. 2-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚基)氨基)-N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺(CPD-370)方案595

[3838] 

[3839] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-370(4.4mg,18％产率)。MS(ESI)m/z＝877.5[M+H]$^+$。

[3840] 实施例596. 2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-N-(6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺(CPD-371)

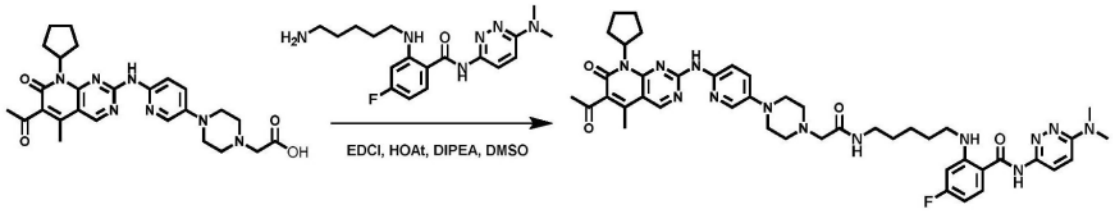
[3841] 方案596

[3842] 

[3843] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-371(4.3mg,27％产率)。MS(ESI)m/z＝869.8[M+H]$^+$。

[3844] 实施例597. 2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-N-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-4-氟苯甲酰胺(CPD-372)

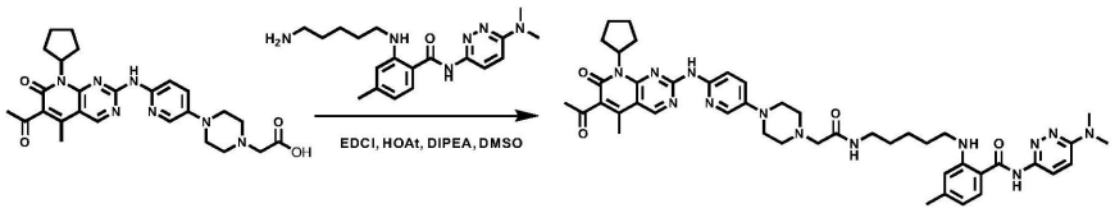
[3845] 方案597

[3846] 

[3847] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-372(10.6mg,17％产率)。MS(ESI)m/z＝848.6[M+H]$^+$。

[3848] 实施例598. 2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-N-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-4-甲基苯甲酰胺(CPD-373)

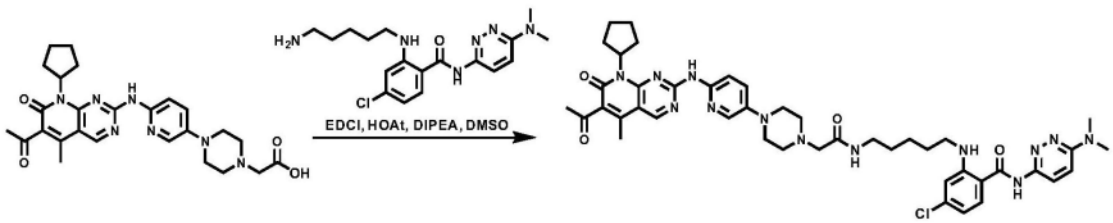
[3849] 方案598

[3850] 

[3851] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-373(5mg,5％产率)。MS(ESI)m/z＝844.7[M+H]$^+$。

[3852] 实施例599. 2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-4-氯-N-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺(CPD-374)

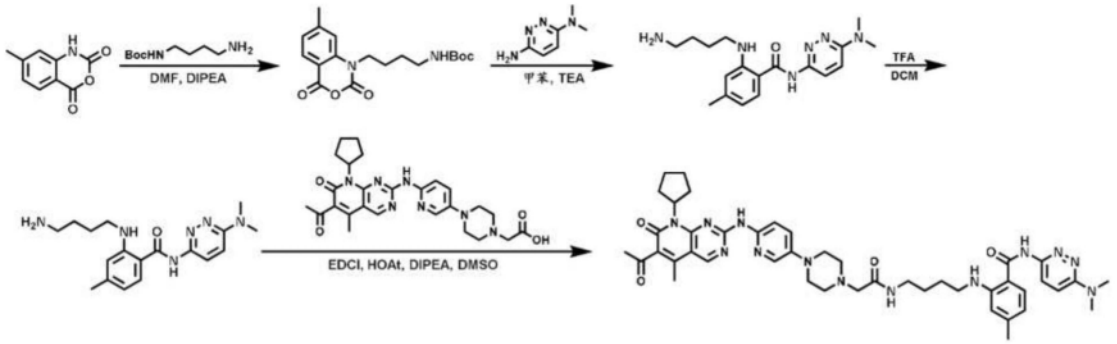
[3853] 方案599

[3854] 

[3855] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-374(11.8mg,12％产率)。MS(ESI)m/z＝864.8[M+H]$^+$。

[3856] 实施例600. 2-((4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丁基)氨基)-N-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-4-甲基苯甲酰胺(CPD-375)

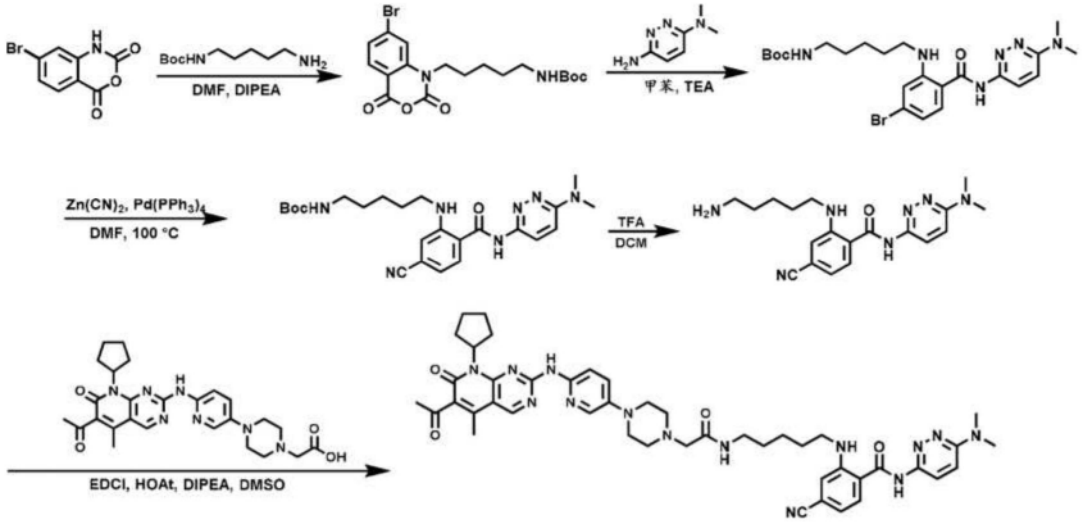
[3857] 方案600

[3858] 

[3859] 按照制备BL1-238和CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-375(3.7mg,经4步的产率为1%)。MS(ESI)m/z=830.7[M+H]$^+$。

[3860] 实施例601. 2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-4-氰基-N-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺(CPD-376)

[3861] 方案601

[3862] 

[3863] 步骤1.(5-(7-溴-2,4-二氧代-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-1(4H)-基)戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3864] 按照制备BL1-238的步骤1的程序合成标题化合物(420mg,51%产率)。MS(ESI)m/z=427.1[M+H]$^+$。

[3865] 步骤2.(5-((5-溴-2-((6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3866] 按照制备BL1-238的步骤2的程序合成标题化合物(150mg,60%产率)。MS(ESI)m/z=521.4[M+H]$^+$。

[3867] 步骤3. 2-((5-氨基戊基)氨基)-4-氰基-N-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺的合成

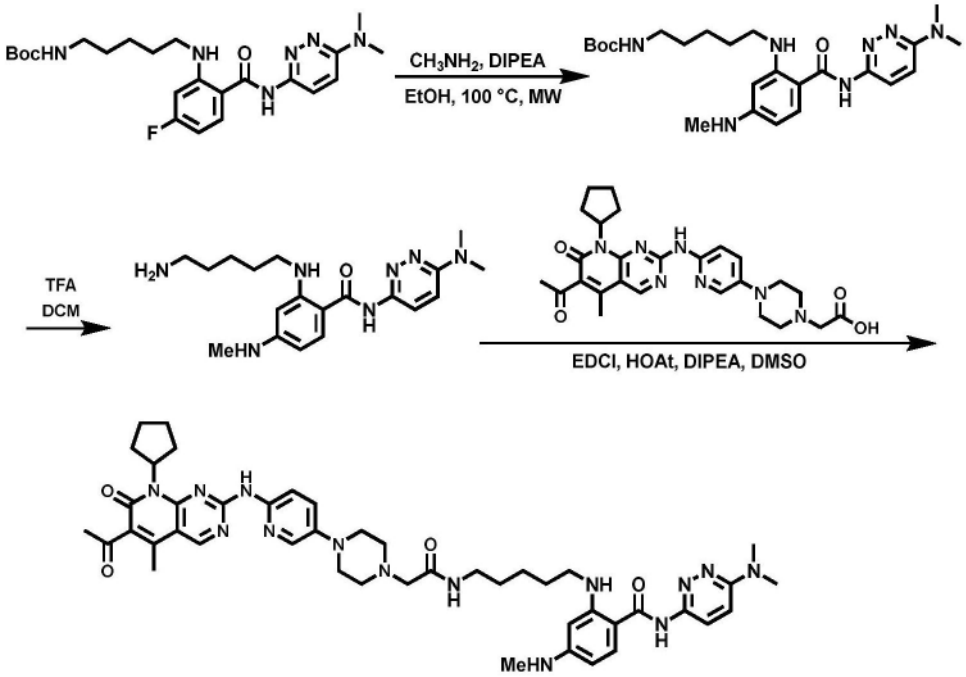
[3868] 在N_2下,在室温向(5-((5-溴-2-((6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)戊基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.058mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入氰化锌(27.0mg,0.23mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(6.65mg,0.0058mmol)。将反应混合物在100℃搅拌3h后,将其通过反相色谱法纯化以提供黄色固体状的期望产物(25mg,67%产率)。MS(ESI)m/z=

468.6[M+H]$^+$。

[3869] 剩余步骤根据标准程序进行以提供黄色固体状的期望产物(3.9mg,经两步的产率为9%)。MS(ESI)m/z=855.9[M+H]$^+$。

[3870] 实施例602. 2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-N-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-4-(甲基氨基)苯甲酰胺(CPD-377)

[3871] 方案602

[3872] 

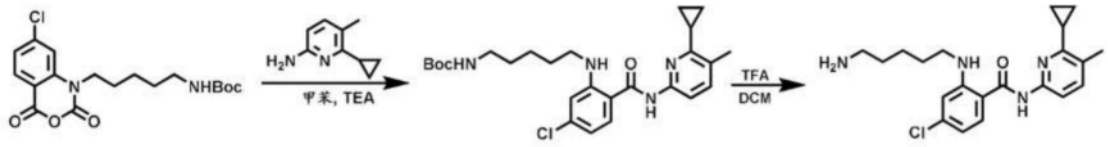
[3873] 步骤1.(5-((2-((6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)氨基甲酰基)-5-(甲基氨基)苯基)氨基)戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[3874] 在室温向(5-((2-((6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)氨基甲酰基)-5-氟苯基)氨基)戊基)氨基甲酸叔丁酯(45mg,0.098mmol)在EtOH(1mL)中的溶液中加入$MeNH_2$·HCl(33mg,0.49mmol)和DIPEA(126mg,0.98mmol)。在微波辐射下,将反应混合物在100℃搅拌8h。冷却至室温后,将混合物通过反相色谱法随后通过制备型HPLC纯化以提供无色油状的期望产物(7mg,12%产率)。MS(ESI)m/z=472.7[M+H]$^+$。

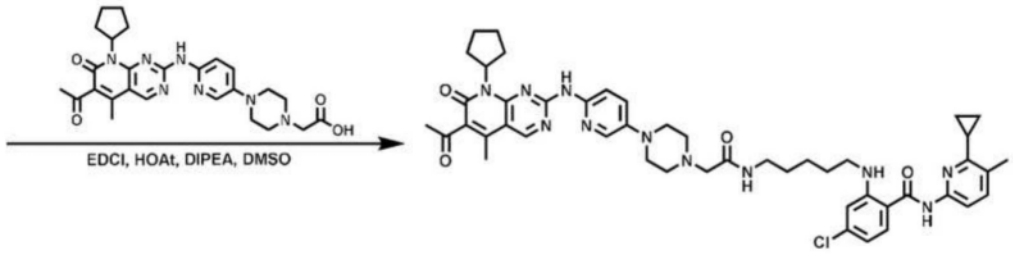
[3875] 剩余步骤根据CPD-341的标准程序进行以提供黄色固体状的期望产物(3.9mg,经两步的产率为23%)。MS(ESI)m/z=859.8[M+H]$^+$。

[3876] 实施例603. 2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-4-氯-N-(6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(CPD-378)

[3877] 方案603



[3878]

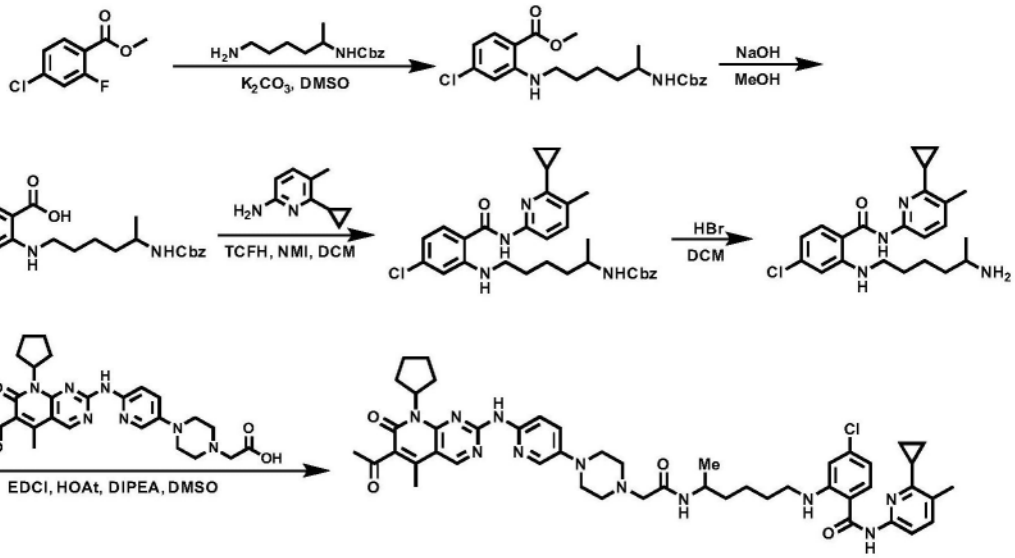


[3879] 按照制备BL1-238和CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-378(3.0mg,经3步的产率为4%)。MS(ESI)m/z=874.8[M+H]$^+$。

[3880] 实施例604. 2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)己基)氨基)-4-氯-N-(6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(CPD-379)

[3881] 方案604

[3882]



[3883] 步骤1. 2-((5-(((苄氧基)羰基)氨基)己基)氨基)-4-氯苯甲酸甲酯的合成

[3884] 在室温向4-氯-2-氟苯甲酸甲酯(50mg,0.3mmol)和(6-氨基己烷-2-基)氨基甲酸苄酯(66mg,0.26mmol)在DMSO(5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(112mg,0.81mmol)。将反应混合物在100℃搅拌16h。冷却至室温后,将混合物通过反相色谱法纯化以提供白色固体状的期望产物(52mg,46%产率)。MS(ESI)m/z=419.6[M+H]$^+$。

[3885] 步骤2. 2-((5-(((苄氧基)羰基)氨基)己基)氨基)-4-氯苯甲酸的合成

[3886] 2-((5-(((苄氧基)羰基)氨基)己基)氨基)-4-氯苯甲酸甲酯的混合物

[3887] (52mg,0.12mmol)和NaOH(15mg,0.36mmol)在THF/MeOH/H_2O(4:2:1,5mL)中在80℃搅拌3h。将所得混合物浓缩并且通过反相色谱法纯化以给出浅黄色固体状的期望产物(56mg,87%产率)。MS(ESI)m/z=405.6[M+H]$^+$。

[3888] 步骤3.(6-((5-氯-2-((6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)己-2-基)氨基甲酸苄酯的合成

[3889] 将2-((5-(((苄氧基)羰基)氨基)己基)氨基)-4-氯苯甲酸(45mg,0.1mmol)、6-环丙基-5-甲基吡啶-2-胺(16mg,0.11mmol)、TCFH(6mg,0.15mmol)和NMI(27mg,0.33mmol)在DCM(10mL)中的混合物在室温搅拌16h。将反应混合物倒入水(50mL)中并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。将所得残余物通过反相色谱法纯化以提供浅黄色固体状的期望产物(15mg,25%产率)。MS(ESI)m/z=535.7[M+H]$^+$。

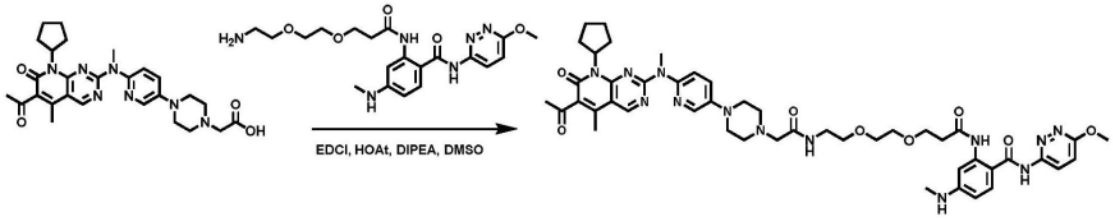
[3890] 步骤4. 2-((5-氨基己基)氨基)-4-氯-N-(6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成

[3891] 在0℃向(6-((5-氯-2-((6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基)己-2-基)氨基甲酸苄酯(15mg,0.03mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入HBr(1mL,48wt%)。将反应混合物在室温搅拌1h后,将其浓缩并通过反相色谱法纯化以提供白色固体状的期望产物(9mg,62%产率)。MS(ESI)m/z=401.6[M+H]$^+$。

[3892] 步骤5. 2-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)己基)氨基)-4-氯-N-(6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成

[3893] 将2-((5-氨基己基)氨基)-4-氯-N-(6-环丙基-5-甲基吡啶-2-基)苯甲酰胺(9mg,0.02mmol)、2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸(12mg,0.02mmol)、EDCI(5.8mg,0.03mmol)、HOAt(4.2mg,0.03mmol)和DIPEA(13mg,0.10mmol)在DMSO(2mL)中的混合物在室温搅拌16h。将反应混合物倒入水(10mL)中并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。将所得残余物通过反相色谱法纯化以提供黄色固体状的期望产物(1.8mg,10%产率)。MS(ESI)m/z=888.8[M+H]$^+$。

[3894] 实施例605. 3-((2-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(CPD-380)

[3895] 

[3896] 按照制备CPD-341的标准程序合成黄色固体状的CPD-380(3.3mg,34%产率)。MS(ESI)m/z=934.9[M+H]$^+$。

[3897] 实施例606.结合至DDB1的CPD-004和CPD-031

[3898] 通过SPR测定(图1A-图1B)来确定异双功能化合物与DDB1的结合亲和力。将纯化的DDB1ΔBPB蛋白固定在CM5传感器芯片上,并以多循环动力学形式注射一定剂量范围的化合物溶液。数据拟合至稳态模型以提供等效离解常数(K_d)。SPR实验显示,异双功能化合物CPD-004和CPD031以浓度依赖性方式结合至DDB1,且它们的结合亲和力(K_d)分别为9.4μM和5.7μM。

[3899] 实施例607.SPR结合测定

[3900] 所选的DDB1配体和异双功能化合物的SPR结合亲和力结果在表5中列出。

[3901] 表5.对于DDB1的结合亲和力。

[3902]

化合物	Kd	化合物	Kd
B1-1	D	CPD-002	B
B1-2	D	CPD-004	A
B1-3	C	CPD-020	A
B1-4	A	CPD-021	B
B1-5	B	CPD-022	A
B1-6	B	CPD-023	C
B1-7	D	CPD-031	A
B1-8	D	CPD-033	A
B1-31	D	CPD-042	A
B1-53	B	CPD-043	A
B1-67	B	CPD-044	A
B1-71	B	CPD-046	A
B1-73	D	CPD-047	A
B1-79	B	CPD-049	B
B1-80	A	CPD-114	A
B1-83	B	CPD-115	A
B1-88	A		
BL1-24	A		
BL1-36	A		
BL1-38	A		

[3903] 通过SPR测定来确定与DDB1的结合亲和力。A:Kd<20uM;B:20uM<Kd<50uM;C:50uM<Kd<100uM;D:Kd>100uM。

[3904] 实施例608.CPD-002和CPD-004浓度依赖性地降低细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2、细胞周期蛋白D3、CDK4和CDK6的蛋白水平。

[3905] 将Calu-1(图2A)或BT-549(图2B)细胞用CPD-002、CPD-004或帕博西尼在所指示浓度处理16h。CPD-002和CPD-004以浓度依赖性方式在两种细胞系中降低细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2、细胞周期蛋白D3、CDK4和CDK6的蛋白水平。相反,帕博西尼在任一细胞系中都不显著改变这些蛋白质的水平。此外,CPD-002和CPD-004还以浓度依赖性方式抑制下游Rb磷酸化和诱导裂解的半胱天冬酶-3。

[3906] 实施例609.CPD-031浓度依赖性地降低细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2、细胞周期蛋白D3、CDK4和CDK6的蛋白水平(图3)。

[3907] 将Calu-1细胞用CPD-031在所指示浓度处理16h。CPD-031以浓度依赖性方式下调细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2、细胞周期蛋白D3、CDK4、CDK6和下游磷酸化Rb的蛋白水平。

[3908] 实施例610.CPD-002和CPD-031迅速地降低细胞周期蛋白D的蛋白水平(图4A-图4B)。

[3909] 将Calu-1细胞分别用CPD-002或CPD-031以500nM或100nM处理所指示的时间段。数据显示,细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2和细胞周期蛋白D3蛋白水平早在处理后一小时

就显著降低,而与细胞周期蛋白D相比,CDK4和CDK6降低得慢得多。

[3910] 实施例611.细胞周期蛋白D的异双功能化合物介导的降解取决于泛素-蛋白酶体系统和E3连接酶DDB1。

[3911] 在免疫印迹之前,将Calu-1细胞用DMSO、20μM MG-132(MG)、5μM MLN4924(MLN)或1μM TAK-243(TAK)预处理2h,并且随后与500nM CPD-002、500nM CPD-004或100nM CPD-031一起温育另外4h或2h(图5A-图5B)。数据显示,用蛋白酶体抑制剂MG-132、滞蛋白E3连接酶抑制剂MLN4924或泛素活化酶(UAE)抑制剂TAK-243预处理减弱了CPD-002、CPD-004和CPD-031的细胞周期蛋白D降解作用。

[3912] 将亲本和DDB1敲除的Hs578T细胞用一定剂量范围的CPD-031处理4h(图5C)。数据显示CPD-031介导的细胞周期蛋白D1降解受DDB1 E3连接酶的损耗而部分地损害。

[3913] 实施例612.异双功能化合物介导的细胞周期蛋白D的降解取决于结合至靶蛋白(图6A-图6D)。

[3914] 将Calu-1细胞用一定剂量范围的阴性对照化合物CPD-042或CPD-049处理16h(图6A-图6B)。免疫印迹数据显示,与它们相应的活性异双功能化合物相比,这两种阴性对照化合物显示弱得多的降解效力(图2A和图3)。

[3915] 将Calu-1细胞接种在96-孔板中并且在9点连续稀释之后用CPD-002、CPD-042、CPD-031或CPD-049处理3天(图6C-图6D)。细胞生存力数据显示阴性对照化合物CPD-042和CPD-049分别显示与CPD-002和CPD-031相比弱得多的细胞抗增殖活性。

[3916] 实施例613.异双功能化合物介导的细胞周期蛋白D的降解取决于结合至靶蛋白(图10A-图10B)。

[3917] 将T47D细胞用一定剂量范围的异双功能化合物CPD-343或其阴性对照化合物CPD-380处理48h。免疫印迹数据显示,与其对应的活性异双功能化合物相比,CPD-380显示弱得多的降解效力(图10A)。

[3918] 将T47D细胞接种在96孔板中并且在10点连续稀释之后用CP-343或CPD-380处理6天。细胞生存力数据显示,与其对应的活性异双功能化合物CPD-343相比,阴性对照化合物CPD-380显示弱得多的细胞抗增殖活性(图10B)。

[3919] 实施例614.CRBN募集的异双功能化合物CP-10和BSJ-03-123不降低细胞周期蛋白D1的蛋白水平或抑制在Calu-1细胞中的细胞生长(图11A-11B)

[3920] 将Calu-1细胞用参考化合物CP-10或BSJ-03-123以所指示浓度处理8h。免疫印迹数据显示这两种化合物显著降低CDK4和CDK6蛋白水平,但不影响细胞周期蛋白D1的蛋白水平(图11A)。

[3921] 将Calu-1细胞接种在96孔板中并且在11点连续稀释之后用参考化合物CP-10或BSJ-03-123处理3天。细胞生存力数据显示这两种化合物没有显著地抑制肿瘤细胞生存力(图11B)。

[3922] 实施例615.异双功能化合物降低细胞周期蛋白D1和CDK4的蛋白水平。

[3923] 所选的异双功能化合物的细胞蛋白降解结果在表6A和表6B中列出。

[3924] 表6A.在Calu-1细胞中细胞周期蛋白D1和CDK4降解百分比。

[3925]

化合物	细胞周期蛋白D1降解(200nM)	CDK4降解(200nM)
CPD-001	D	D
CPD-002	A	B
CPD-003	D	D
CPD-004	A	C
CPD-005	D	D
CPD-006	D	D
CPD-007	D	D
CPD-008	D	D
CPD-009	D	D
CPD-010	D	D
CPD-011	D	D
CPD-012	D	D
CPD-013	D	D
CPD-014	D	D
CPD-015	D	D
CPD-016	D	D
CPD-017	D	D
CPD-018	C	C
CPD-019	D	D
CPD-024	D	D
CPD-025	D	D
CPD-026	B	C
CPD-027	D	D
CPD-028	D	D
CPD-029	D	D
CPD-030	B	C
CPD-031	A	A
CPD-032	D	D
CPD-033	A	A
CPD-034	D	D

化合物	细胞周期蛋白D1降解(200nM)	CDK4降解(200nM)
CPD-035	C	C
CPD-036	D	D
CPD-037	D	D
CPD-038	D	D
CPD-039	D	D
CPD-040	D	D
CPD-041	D	D
CPD-042	D	D
CPD-043	A	A
CPD-044	A	B
CPD-045	A	B
CPD-046	A	A
CPD-047	A	A
CPD-048	D	D
CPD-049	D	D
CPD-050	A	A
CPD-051	A	A
CPD-052	A	B
CPD-053	B	B
CPD-054	A	B
CPD-055	D	D
CPD-056	A	B
CPD-057	A	B
CPD-058	D	D
CPD-059	D	D
CPD-060	A	B
CPD-061	A	B
CPD-062	D	D
CPD-063	D	D
CPD-064	D	D

[3926]

化合物	细胞周期蛋白D1降解(200nM)	CDK4降解(200nM)
CPD-065	A	B
CPD-066	D	D
CPD-067	A	B
CPD-068	A	B
CPD-069	D	D
CPD-070	A	A
CPD-071	A	A
CPD-072	D	B
CPD-073	D	B
CPD-074	B	B
CPD-075	A	A
CPD-076	C	B
CPD-077	D	B
CPD-078	D	D
CPD-079	D	D
CPD-080	D	D
CPD-081	A	A
CPD-082	A	A
CPD-083	A	B
CPD-084	A	B
CPD-085	A	A
CPD-086	D	D
CPD-087	D	D
CPD-088	D	D
CPD-089	B	B
CPD-090	A	B
CPD-091	D	D
CPD-092	D	D
CPD-093	D	D
CPD-094	D	D
CPD-095	D	D
CPD-096	D	D
CPD-097	A	B
CPD-098	D	D
CPD-099	D	D
CPD-100	D	D
CPD-101	A	B
CPD-102	A	B
CPD-103	D	D
CPD-104	A	C
CPD-105	A	B
CPD-106	A	B
CPD-107	A	A

化合物	细胞周期蛋白D1降解(200nM)	CDK4降解(200nM)
CPD-108	D	D
CPD-109	D	D
CPD-110	D	D
CPD-111	D	D
CPD-112	D	D
CPD-113	A	B
CPD-114	A	A
CPD-115	A	A
CPD-116	D	D
CPD-117	C	C
CPD-118	D	D
CPD-119	D	D
CPD-120	D	D
CPD-121	C	C
CPD-122	A	B
CPD-123	A	B
CPD-124	D	D
CPD-125	D	D
CPD-126	B	B
CPD-127	C	C
CPD-128	C	B
CPD-129	D	D
CPD-130	D	D
CPD-131	D	D
CPD-132	A	A
CPD-133	A	B
CPD-134	D	D
CPD-135	D	D
CPD-136	A	B
CPD-137	D	D
CPD-138	D	D
CPD-139	D	D
CPD-140	A	B
CPD-141	A	B
CPD-142	D	D
CPD-143	A	A
CPD-144	A	B
CPD-145	D	D
CPD-146	D	D
CPD-147	D	D
CPD-148	D	D
CPD-149	A	A
CPD-150	A	B

[3927]

化合物	细胞周期蛋白D1降解(200nM)	CDK4降解(200nM)
CPD-151	C	B
CPD-152	A	B
CPD-153	D	D
CPD-154	D	D
CPD-155	A	B
CPD-156	D	D
CPD-157	D	D
CPD-158	D	D
CPD-159	D	C
CPD-160	C	B
CPD-161	D	D
CPD-162	C	D
CPD-163	A	B
CPD-164	A	B
CPD-165	D	D
CPD-166	B	C
CPD-167	D	D
CPD-168	A	B
CPD-169	D	D
CPD-170	A	B
CPD-171	D	D
CPD-172	D	C
CPD-173	A	A
CPD-174	A	A
CPD-175	A	A
CPD-176	A	A
CPD-177	D	D
CPD-178	D	D
CPD-179	D	D
CPD-180	D	D
CPD-181	D	D
CPD-182	D	D
CPD-183	D	D
CPD-184	A	B
CPD-185	A	A
CPD-186	B	B
CPD-187	D	D
CPD-188	D	D
CPD-267	A	B
CPD-268	A	B
CPD-269	B	B

化合物	细胞周期蛋白D1降解(200nM)	CDK4降解(200nM)
CPD-270	A	B
CPD-271	D	D
CPD-328	D	D
CPD-329	A	A
CPD-337	D	D
CPD-338	A	B
CPD-339	A	A
CPD-340	D	D
CPD-341	D	D
CPD-342	A	B
CPD-343	A	A
CPD-344	A	B
CPD-345	A	B
CPD-346	A	B
CPD-347	D	D
CPD-348	D	D
CPD-350	A	B
CPD-351	D	D
CPD-357	A	B
CPD-358	A	B
CPD-359	A	B
CPD-360	A	A
CPD-361	A	B
CPD-362	D	D
CPD-363	A	B
CPD-364	A	B
CPD-365	A	A
CPD-366	D	D
CPD-367	D	D
CPD-368	A	A
CPD-369	D	D
CPD-370	A	A
CPD-371	A	B
CPD-372	A	B
CPD-373	A	B
CPD-374	A	B
CPD-375	A	B
CPD-376	A	B
CPD-377	A	B
CPD-378	B	D
CPD-379	A	B

[3928] 将Calu-1细胞用异双功能化合物以200nM处理16h:A:蛋白降解百分比>=80%;B:蛋白降解百分比<80%,且>=50%;C:蛋白降解百分比<50%,且>=30%;D:蛋白降解百分比<30%。

[3929] 表6B.在Calu-1细胞中细胞周期蛋白D1和CDK4降解百分比。

[3930]

化合物	细胞周期蛋白D1降解(10 μM)	CDK4降解(10 μM)
CPD-020	D	D
CPD-021	A	B
CPD-022	A	A
CPD-023	A	A
CPD-272	D	D
CPD-273	D	D
CPD-274	B	D
CPD-275	D	D
CPD-276	D	D
CPD-277	D	D
CPD-278	D	D
CPD-279	D	D
CPD-280	D	D
CPD-281	D	D
CPD-282	D	D
CPD-283	D	D
CPD-284	D	D
CPD-285	D	D
CPD-286	A	B
CPD-287	A	C
CPD-288	A	B
CPD-289	A	C
CPD-290	B	C
CPD-291	B	C
CPD-292	B	D
CPD-293	A	B
CPD-294	A	B
CPD-295	A	B
CPD-296	A	B
CPD-297	A	B

化合物	细胞周期蛋白D1降解(10 μM)	CDK4降解(10 μM)
CPD-298	A	B
CPD-299	B	C
CPD-300	D	D
CPD-301	D	D
CPD-302	D	D
CPD-303	D	D
CPD-304	D	D
CPD-305	D	D
CPD-306	D	D
CPD-307	D	D
CPD-308	B	D
CPD-309	D	C
CPD-310	A	D
CPD-311	A	C
CPD-312	A	D
CPD-313	A	D
CPD-314	D	D
CPD-315	D	D
CPD-316	D	D
CPD-317	A	B
CPD-318	D	C
CPD-319	A	B
CPD-320	A	B
CPD-321	A	B
CPD-322	A	B
CPD-323	A	B
CPD-324	A	B
CPD-325	A	B
CPD-326	A	B
CPD-327	A	B

[3931] 将Calu-1细胞用异双功能化合物以10μM处理16h:A:蛋白降解百分比>=80%;B:蛋白降解百分比<80%,且>=50%;C:蛋白降解百分比<50%,且>=30%;D:蛋白降解百分比<30%。

[3932] 实施例616.CPD-002和CPD-031抑制细胞生存力遍及多种癌症类型(图7和表7)。

[3933] 在9点连续稀释后,将细胞用CDK4/6抑制剂帕博西尼、瑞博西尼或阿贝西利,或异双功能化合物CPD-002或CPD-031处理3天。通过靶向广泛的癌细胞系,异双功能化合物显示超过CDK4/6抑制剂的显著优点。

[3934] 所选的异双功能化合物和FDA批准的CDK4/6抑制剂的细胞生存力抑制结果在表7中列出。在图7中示出了另外的数据。

[3935] 表7.在不同细胞系中所选的化合物的细胞抗增殖活性(IC_{50},NM)。

[3936]

细胞系 (IC_{50}, nM)	肿瘤类型	CPD-031	CPD-002	帕博西尼	瑞博西尼	阿贝西利
Calu-1	NSCLC	9	68	>10000	>10000	29000
NCI-H522	NSCLC	155	638	>10000	>10000	>3000
MDA-MB-157	TNBC	28	151	>10000	>10000	>10000
MDA-MB-453	TNBC	300	741	2700	>3000	30
MDA-MB-468	TNBC		1480	>10000	>10000	3090
Hs578T	TNBC	38	215	>10000	>10000	1200
BT-549	TNBC	110	690	>10000	>10000	2070
KURAMOCHI	OC	190	920	>10000	>10000	2500
OVCAR3	OC	39	107	>10000	>10000	>10000
MIA PaCa-2	PC	57	175	>3000	>3000	550
Cal-62	TC	5	50	>10000	>10000	2120

[3937] 使用GraphPad Prism 5.0软件来确定和计算各化合物的IC_{50}值。NSCLC:非小细胞肺癌,TNBC:三阴性乳腺癌,OC:卵巢癌,PC:胰腺癌,TC:甲状腺癌。

[3938] 实施例617.CPD-343引起ER^+乳腺癌T47D细胞中的细胞凋亡(图12)

[3939] 将T47D细胞用DMSO、帕博西尼、异双功能化合物CPD-343或阴性对照化合物CPD-380以接近如所指示的IC_{50}和IC_{90}浓度的剂量处理6天。将细胞通过胰蛋白酶消化收获,使用膜联蛋白V细胞凋亡检测试剂盒进行染色。流式细胞术分析显示CPD-343引起显著的细胞凋亡(膜联蛋白V^+群体,在10nM为26.9%;在200nM为52.6%),而帕博西尼或CPD-380显示对细胞凋亡的作用小得多。

[3940] 实施例618.CPD-343抑制T47Dpalbo抗性模型中的细胞生存力(图13)

[3941] 在1μM帕博西尼存在下,将T47D细胞长期培养至抗性。通过CellTiter-Lumi细胞生存力测定来确定Palbo抗性。在10点连续稀释后,将T47D亲本或palbo抗性细胞用帕博西尼或异双功能化合物CPD-343处理6天。细胞生存力数据显示CPD-343在T47D palbo抗性模型中保持有效。

[3942] 实施例619.CPD-191浓度依赖性地降低多种细胞系中P300和CBP的蛋白水平(图8)。

[3943] 将LNCaP、Calu-1、NCI-H1703或MM.1R细胞用CPD-191以所指示浓度处理8h。异双功能化合物CPD-191以浓度依赖性方式在多种细胞系中降低P300和CBP的蛋白水平。

[3944] 实施例620.CPD-253浓度依赖性地降低多种细胞系中BRD4的蛋白水平(图9)。

[3945] 将Daudi、SU-DHL-4或MDA-MB-231细胞用CPD-253以所指示浓度处理8h。异双功能化合物CPD-253在多个细胞系中以浓度依赖性方式降低BRD4的蛋白水平。

[3946] 实施例621.本文所述的实验的材料和方法

[3947] 抗体和试剂

[3948] 抗细胞周期蛋白D1(2978S)、抗细胞周期蛋白D2(3741S)、抗细胞周期蛋白D3(2936S)、抗CDK4(12790S)、抗CDK6(3136S)、抗磷酸Rb(8516S)、抗裂解的半胱天冬酶-3(9664S)、抗FoxM1(5436S)、抗细胞周期蛋白A2(4656S)、抗P300抗体(86377S)、抗CBP抗体(7389S)、抗黏着斑蛋白抗体(18799S)和抗BRD4(13440S)抗体购自Cell Signaling

Technology。抗DDB1抗体(ab109027)购自Abcam。HRP缀合的抗α-微管蛋白抗体和抗α-GAPDH抗体购自GNI。培养基和其他细胞培养试剂购自Thermo Fisher Scientific。CellTiter-Glo发光测定试剂盒购自Promega。

[3949] 细胞培养和转染

[3950] 在补充有10％胎牛血清的RPMI 1640或DMEM培养基中,将Calu-1、T47D、MCF7、NCI-H522、BT-549、MDA-MB-157、MDA-MB-453、MDA-MB-468、Hs578T、KURAMOCHI、OVCAR3、MIA PaCa-2、Cal-62、LNCaP、NCI-H1703、MM.1R、Daudi、SU-DHL-4、MDA-MB-231和其他细胞在37℃用5％ CO_2培养。使用短串联重复序列(STR)测定鉴定细胞。支原体测试结果呈阴性。按照制造商的说明书,使用PEI或Lipofectamine 2000(Invitrogen)进行细胞转染。对于帕博西尼抗性细胞模型,在1μM帕博西尼存在下,将T47D细胞长期培养至抗性。当在帕博西尼存在下以与亲本细胞相同的速率生长时,细胞被认为是抗性的。

[3951] CRISPR-Cas9介导的敲除

[3952] CRISPR-Cas9介导的敲除的程序遵循先前公开的方案(Ran等人,2013)。使用在线CRISPR设计工具(chopchop.cbu.uib.no/)设计靶向人DDB1的sgRNA(sgRNA序列:CGATTAGGGTCAGACCGCAG)(SEQ ID NO:1),并且将其构建至CRISPR-Cas9载体pLentiCRISPR V2(Addgene#52961)中。通过pLentiCRISPR构建体和包装载体的共转染在HEK293T细胞中产生慢病毒。通过慢病毒转导,选择,并且维持在含有1μg/mL嘌呤霉素的培养基中建立稳定表达Cas9酶和sgRNA的Hs578T细胞。

[3953] 免疫印迹

[3954] 用冷PBS洗涤培养的细胞一次,并在补充有蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂(Beyotime Biotechnology)的冷RIPA缓冲剂中裂解。然后将溶液在4℃下温育30min,轻轻搅动以完全裂解细胞。将细胞裂解物在4℃下以13,000rpm离心10min,且弃去沉淀。根据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上样缓冲剂混合,并在99℃下加热5分钟。将蛋白质在SDS-PAGE上分离并使用ChemiDoc MP成像系统(Bio-Rad)上的Western ECL底物试剂盒可视化。使用Bio-Rad提供的Image Lab软件对蛋白质条带进行定量。

[3955] 蛋白表达和纯化

[3956] 将人DDB1ΔBPB(UniProt:Q16531.BPB结构域,aa 396至705,用GNGNSG接头替换)编码序列克隆至pFastBacHTB载体中,并使用Bac-to-Bac杆状病毒表达系统(Thermo Fisher Scientific)在SF9细胞中表达。表达构建体包含N-末端His6标签以有利于纯化,以及在其间的TEV蛋白酶切割位点。从细胞裂解物的上清液中获得DDB1ΔBPB蛋白,并通过依次应用Ni亲和柱(Ni-NTA柱,Bio-Rad)和尺寸排阻柱(Superdex 200 16/600GL柱,GE Healthcare)色谱法进行纯化。通过TEV蛋白酶切割掉蛋白质标签,并且通过Ni亲和柱进一步纯化所得的未加标签的蛋白质。将纯化的蛋白质通过免疫印迹、分析SEC以及LC-MS验证。

[3957] 表面等离子体共振(SPR)结合测定

[3958] 在Biacore X100 plus仪器(GE Healthcare)上进行SPR研究。使用CM5传感器芯片在25℃进行纯化的DDB1ΔBPB的固定。在用EDC/NHS活化之前,使表面在HBS-EP运行缓冲剂(10mM HEPES pH7.4、150mM NaCl、3mM EDTA、0.05％ P20)中预平衡。将DDB1ΔBPB蛋白通过胺偶联固定至流动池FC2上,密度为10,000-12,000共振单位(RU),而流动池FC1用作参考。

用1M乙醇胺将固定的蛋白和参考表面两者失活。所有相互作用实验在25℃进行。制备测试化合物,并在含有最终5% DMSO的HBS-EP运行缓冲剂中连续稀释(6点两倍连续稀释,100μM-3.125μM最终化合物浓度)。化合物溶液以多循环动力学形式单独注射,无需再生(流速30μl/min,结合时间120s,解离时间120s)。从原始数据中减去参考表面和空白注射的传感图(双重参考),并在分析前对数据进行溶剂校正。使用Biacore评估软件将所有数据拟合至稳态亲和力模型,以提供等效解离常数(K_d)。

[3959] 细胞生存力测定

[3960] 将细胞以每孔2,000-5,000个细胞的密度接种在96孔测定板中,并在10点连续稀释后用测试化合物处理3-6天。根据制造商的说明书,使用CellTiter-Lumi测定试剂盒确定细胞生存力。使用GraphPad Prism软件,按照非线性回归(最小平方拟合)方法,确定剂量-反应曲线并计算IC_{50}值。除非另有说明,呈现的数据为平均数±标准差(SD)。

[3961] 流式细胞术

[3962] 在CytoFLEX细胞仪(Beckman Coulter)上进行测定,并且使用CytExpert软件分析数据。对于细胞死亡和细胞凋亡分析,将细胞通过胰蛋白酶消化收获,使用膜联蛋白V细胞凋亡检测试剂盒(BD Biosciences)进行染色。简要地,将细胞重悬浮在1x结合缓冲剂中,并且与荧光染料缀合的膜联蛋白V和7-AAD在室温在黑暗中温育15min。

[3963] 实施例622.P300降解

[3964] 所选的异双功能化合物的细胞蛋白降解结果在表8中列出。

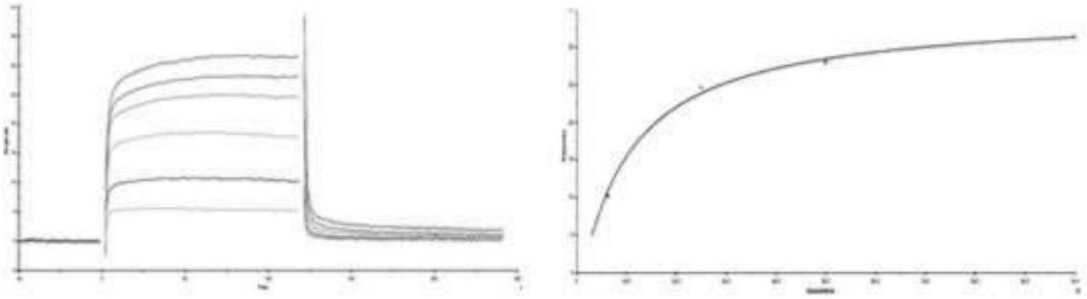
[3965] 表8.P300降解

[3966]

化合物No.	P300/CBP 降解 (100nM)	化合物No.	P300/CBP 降解 (100nM)
CPD-189	D	CPD-204	D
CPD-190	C	CPD-205	D
CPD-191	A	CPD-206	D
CPD-192	D	CPD-207	D
CPD-193	D	CPD-208	D
CPD-194	D	CPD-209	D
CPD-195	D	CPD-210	D
CPD-196	D	CPD-211	D
CPD-197	D	CPD-212	D
CPD-198	D	CPD-213	D
CPD-199	D	CPD-214	D
CPD-200	D	CPD-215	D
CPD-201	D	CPD-216	D
CPD-202	D	CPD-217	D
CPD-203	D	CPD-218	D

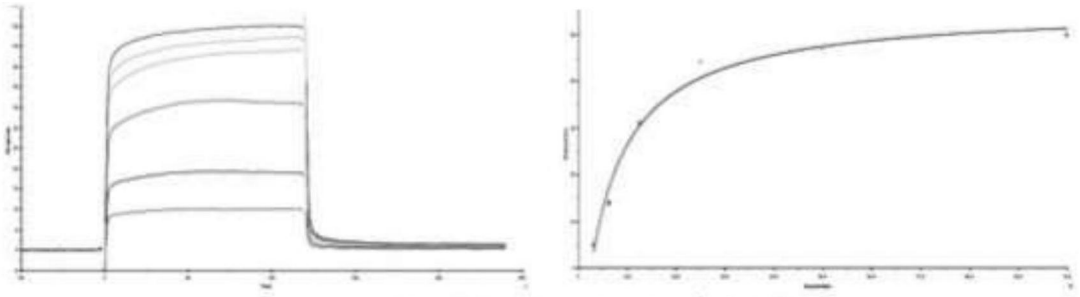
[3967] A:降解活性>=80%;B:降解活性<80%,且>=50%;C:B:降解活性<50%,且>=30%;D:降解活性<30%。

[3968] 虽然本文已经示出和描述了本发明的优选实施方案,在不脱离本发明的情况下,本领域技术人员将会想到变化、改变和替换。应该理解,在实施本发明时,可以采用本文描述的本发明的实施方案的各种替代方案。以下权利要求旨在限定本发明的范围,并且由此覆盖这些权利要求及其等同物范围内的方法和结构。



CPD-004: K_d = 9.4 uM 对于 DDB1

图1A



CPD-031: K_d = 5.7 uM 对于 DDB1

图1B

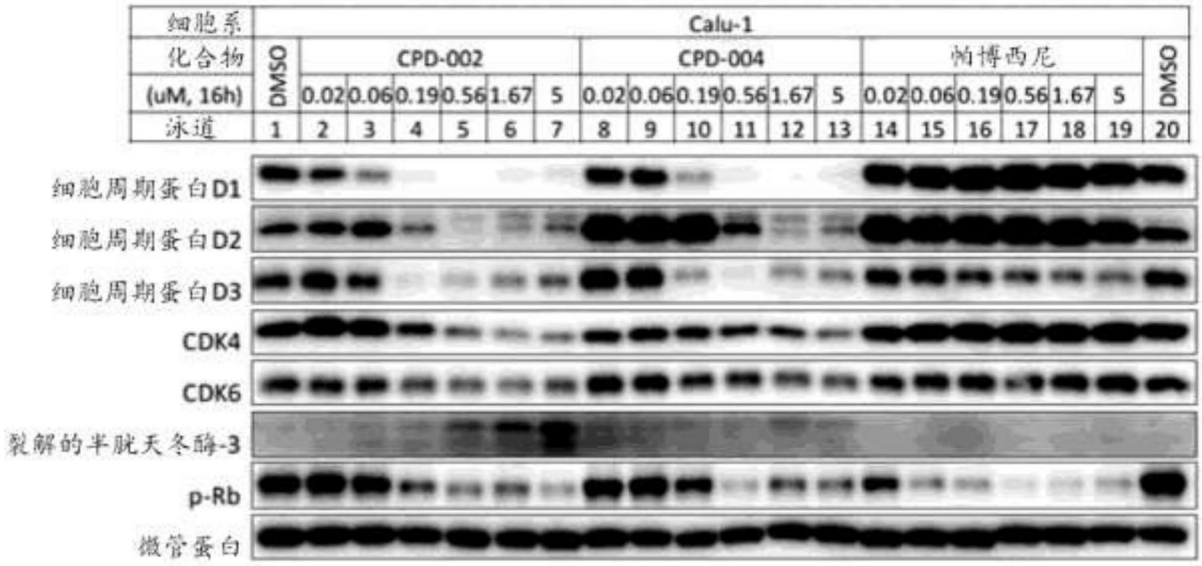


图2A

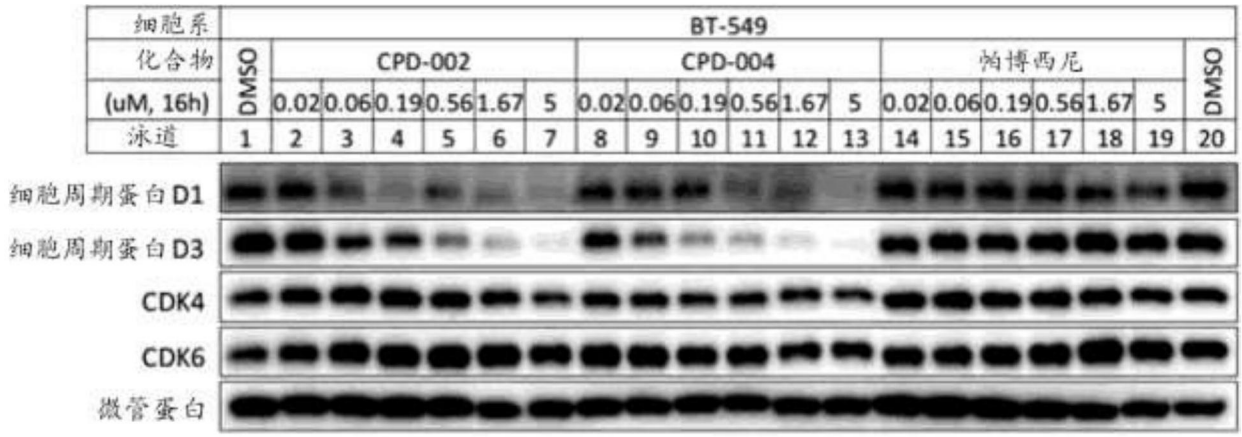

细胞系
BT-549
化合物
DMSO
CPD-002
CPD-004
帕博西尼
DMSO
(uM, 16h)
0.02 0.06 0.19 0.56 1.67 5
0.02 0.06 0.19 0.56 1.67 5
0.02 0.06 0.19 0.56 1.67 5
泳道
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
细胞周期蛋白D1
细胞周期蛋白D3
CDK4
CDK6
微管蛋白

图2B

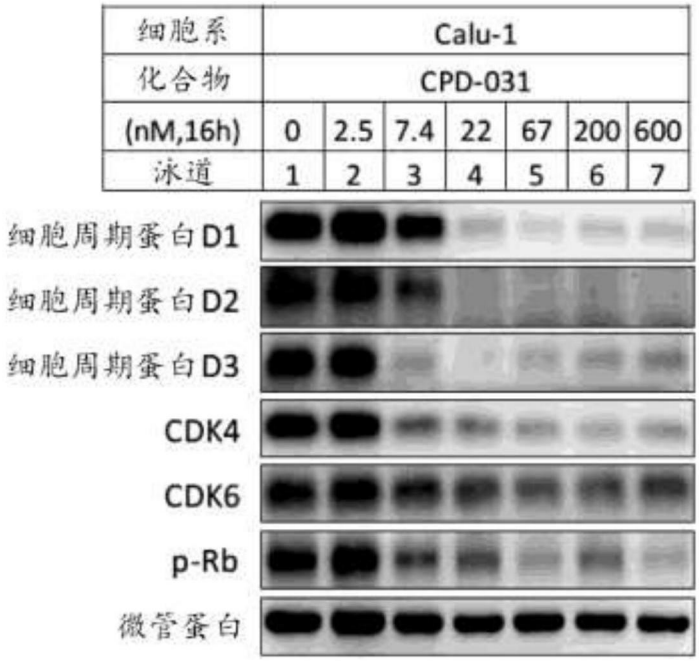

细胞系
Calu-1
化合物
CPD-031
(nM,16h)
0 2.5 7.4 22 67 200 600
泳道
1 2 3 4 5 6 7
细胞周期蛋白D1
细胞周期蛋白D2
细胞周期蛋白D3
CDK4
CDK6
p-Rb
微管蛋白

图3

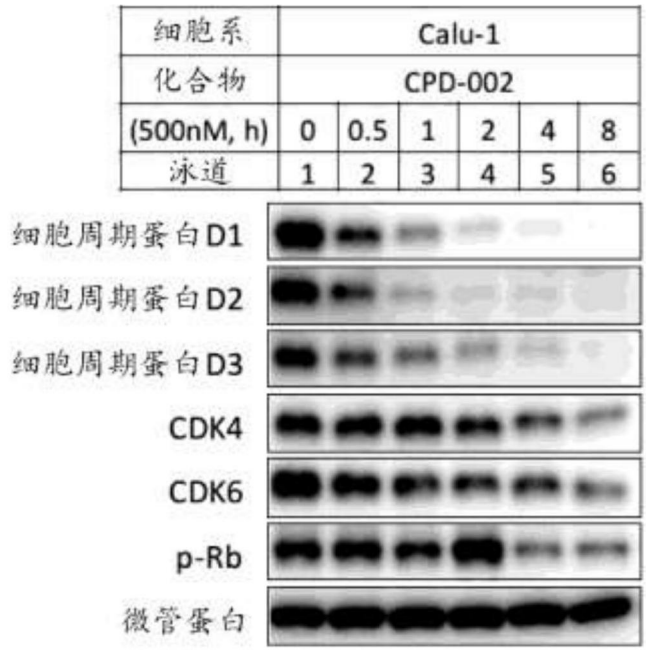

细胞系 Calu-1
化合物 CPD-002
(500nM, h) 0 0.5 1 2 4 8
泳道 1 2 3 4 5 6
细胞周期蛋白D1
细胞周期蛋白D2
细胞周期蛋白D3
CDK4
CDK6
p-Rb
微管蛋白

图4A

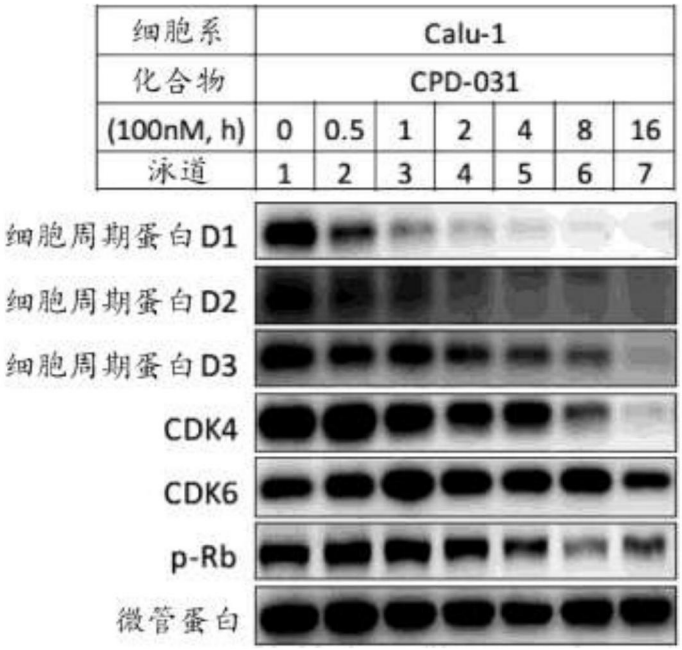

细胞系 Calu-1
化合物 CPD-031
(100nM, h) 0 0.5 1 2 4 8 16
泳道 1 2 3 4 5 6 7
细胞周期蛋白D1
细胞周期蛋白D2
细胞周期蛋白D3
CDK4
CDK6
p-Rb
微管蛋白

图4B

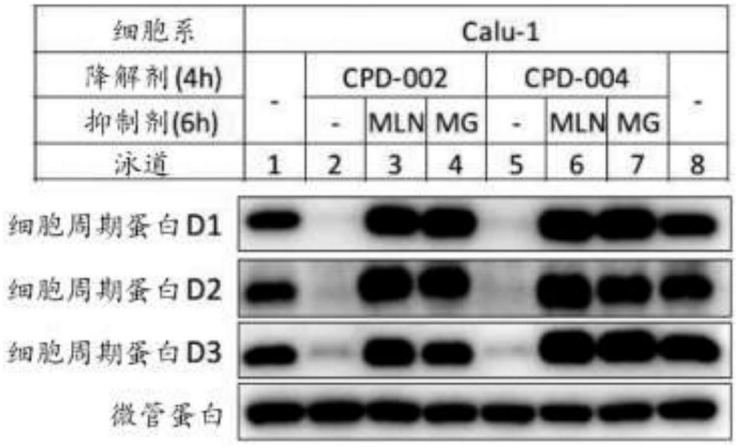

细胞系
Calu-1
降解剂(4h)
-
CPD-002
CPD-004
-
抑制剂(6h)
-
MLN
MG
-
MLN
MG
泳道
1
2
3
4
5
6
7
8
细胞周期蛋白D1
细胞周期蛋白D2
细胞周期蛋白D3
微管蛋白

图5A

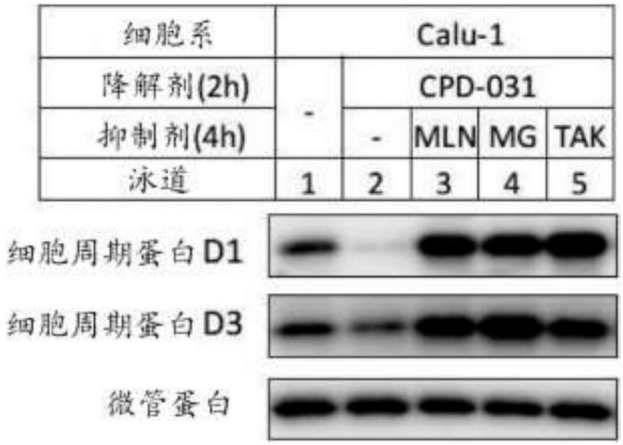

细胞系
Calu-1
降解剂(2h)
-
CPD-031
抑制剂(4h)
-
MLN
MG
TAK
泳道
1
2
3
4
5
细胞周期蛋白D1
细胞周期蛋白D3
微管蛋白

图5B

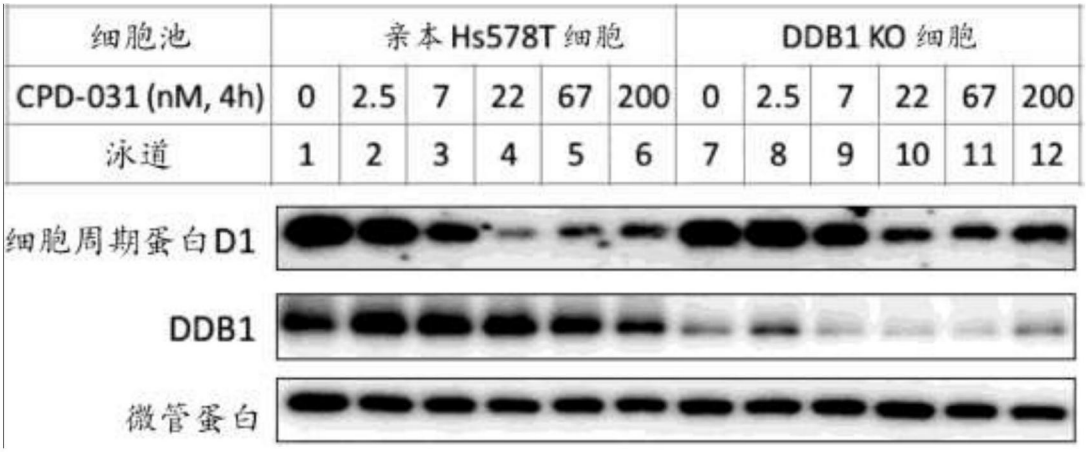

细胞池
亲本Hs578T细胞
DDB1 KO细胞
CPD-031 (nM, 4h)
0
2.5
7
22
67
200
0
2.5
7
22
67
200
泳道
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
细胞周期蛋白D1
DDB1
微管蛋白

图5C

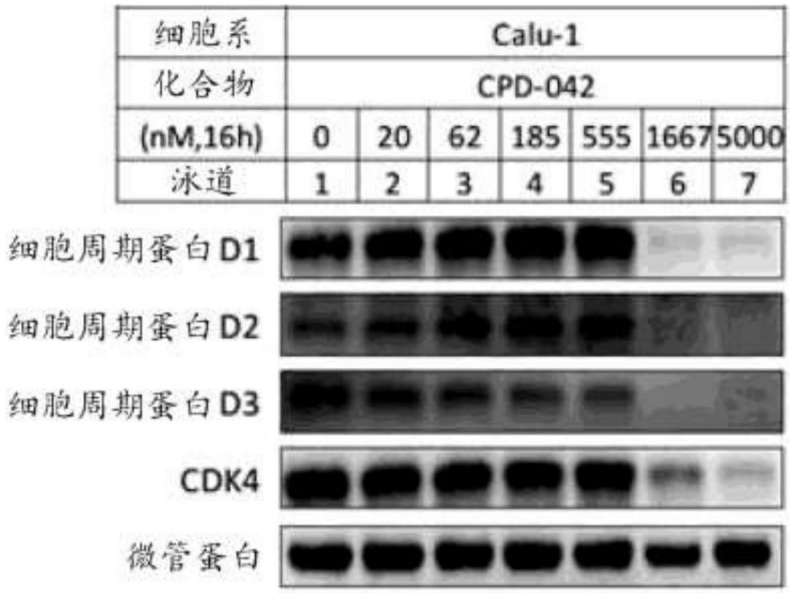

细胞系 Calu-1
化合物 CPD-042
(nM,16h) 0 20 62 185 555 1667 5000
泳道 1 2 3 4 5 6 7
细胞周期蛋白D1
细胞周期蛋白D2
细胞周期蛋白D3
CDK4
微管蛋白

图6A

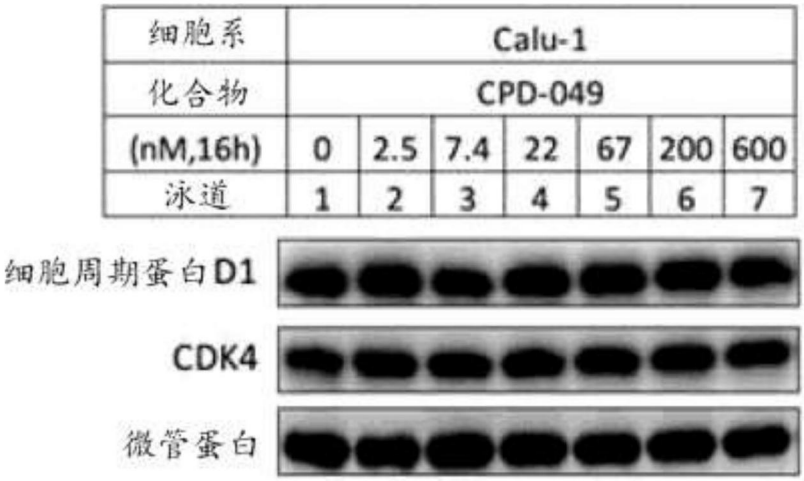

细胞系 Calu-1
化合物 CPD-049
(nM,16h) 0 2.5 7.4 22 67 200 600
泳道 1 2 3 4 5 6 7
细胞周期蛋白D1
CDK4
微管蛋白

图6B

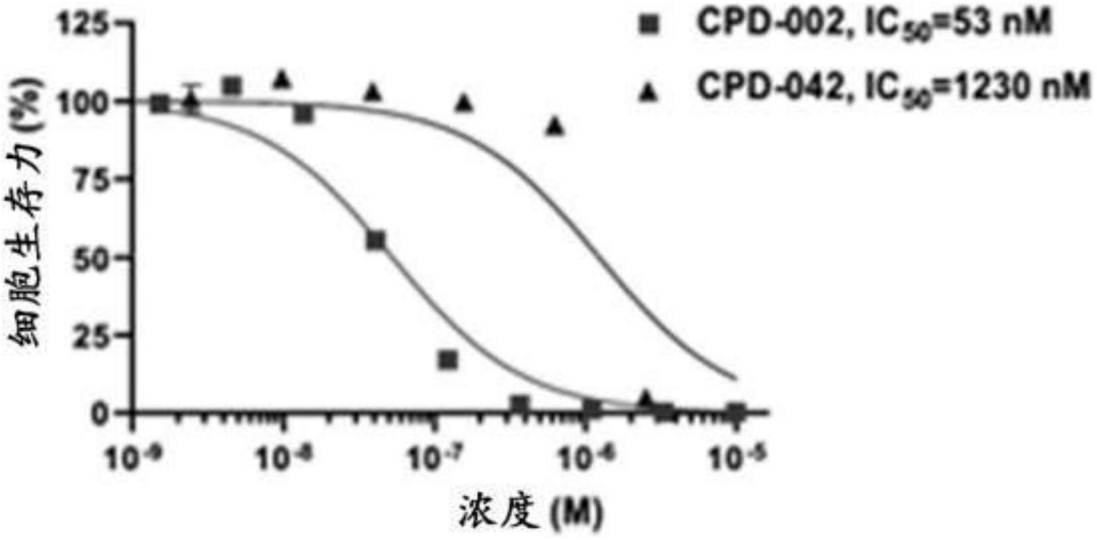

CPD-002, IC50=53 nM
CPD-042, IC50=1230 nM
细胞生存力(%)
125
100
75
50
25
0
10-9
10-8
10-7
10-6
10-5
浓度 (M)

图6C

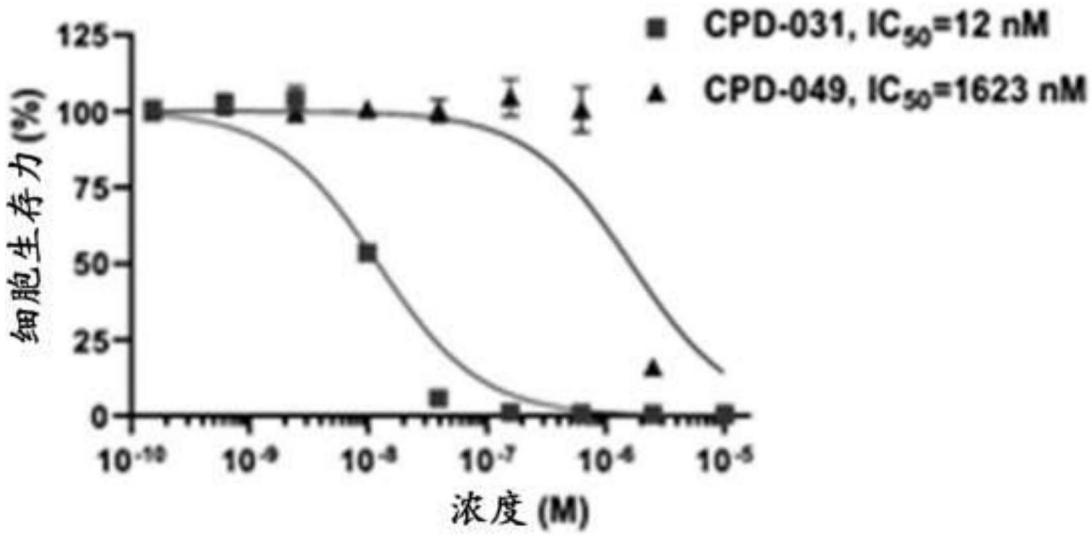

CPD-031, IC50=12 nM
CPD-049, IC50=1623 nM
细胞生存力(%)
125
100
75
50
25
0
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
10-5
浓度 (M)

图6D

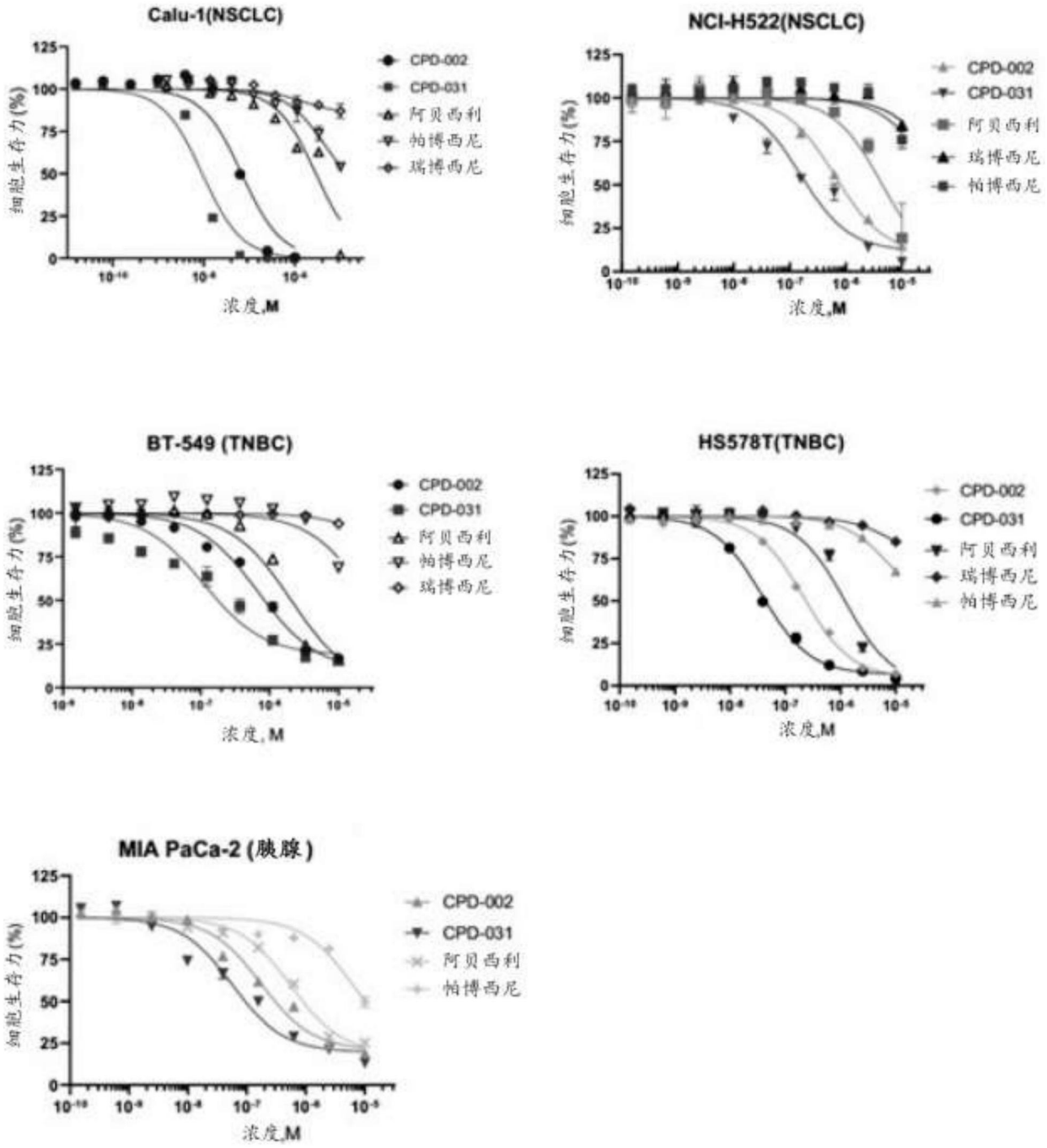

Calu-1(NSCLC)
细胞生存力(%)
浓度,M
CPD-002
CPD-031
阿贝西利
帕博西尼
瑞博西尼
NCI-H522(NSCLC)
细胞生存力(%)
浓度,M
CPD-002
CPD-031
阿贝西利
瑞博西尼
帕博西尼
BT-549 (TNBC)
细胞生存力(%)
浓度,M
CPD-002
CPD-031
阿贝西利
帕博西尼
瑞博西尼
HS578T(TNBC)
细胞生存力(%)
浓度,M
CPD-002
CPD-031
阿贝西利
瑞博西尼
帕博西尼
MIA PaCa-2 (胰腺)
细胞生存力(%)
浓度,M
CPD-002
CPD-031
阿贝西利
帕博西尼

图7

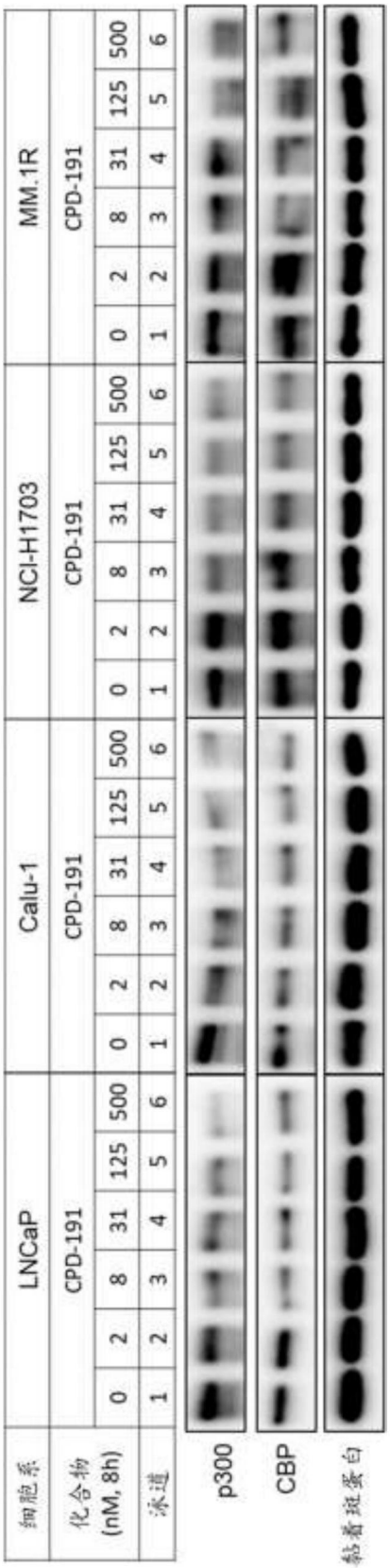

细胞系
LNCaP
Calu-1
NCI-H1703
MM.1R
化合物 (nM, 8h)
CPD-191
0 2 8 31 125 500
泳道
1 2 3 4 5 6
p300
CBP
粘着斑蛋白

图8

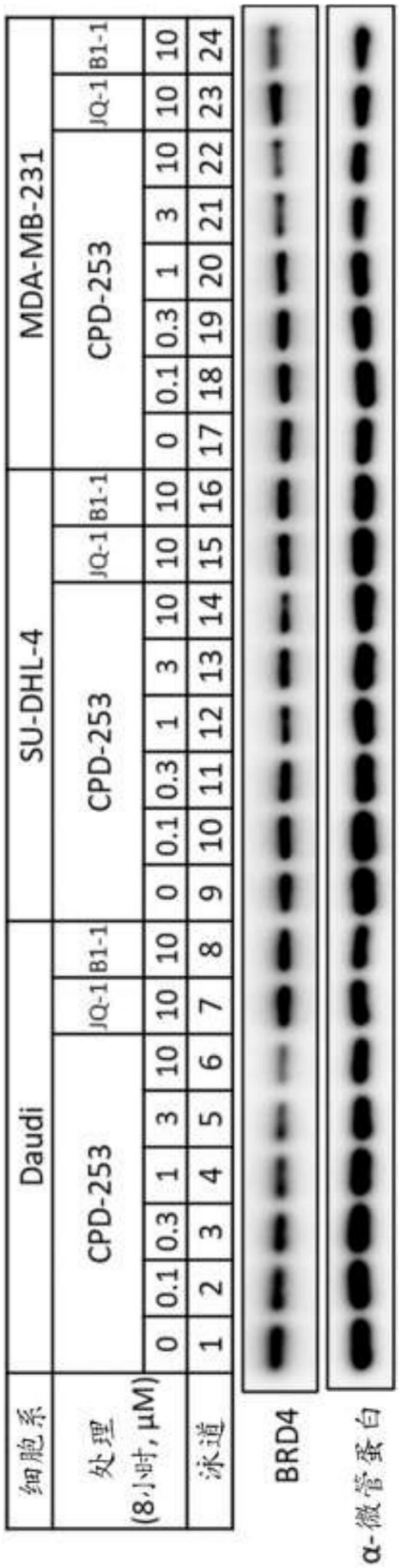

细胞系
Daudi
SU-DHL-4
MDA-MB-231
处理(8小时，μM)
CPD-253
JQ-1
B1-1
CPD-253
JQ-1
B1-1
CPD-253
JQ-1
B1-1
泳道
0 0.1 0.3 1 3 10 10 10 0 0.1 0.3 1 3 10 10 10 0 0.1 0.3 1 3 10 10 10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24
BRD4
α-微管蛋白

图9

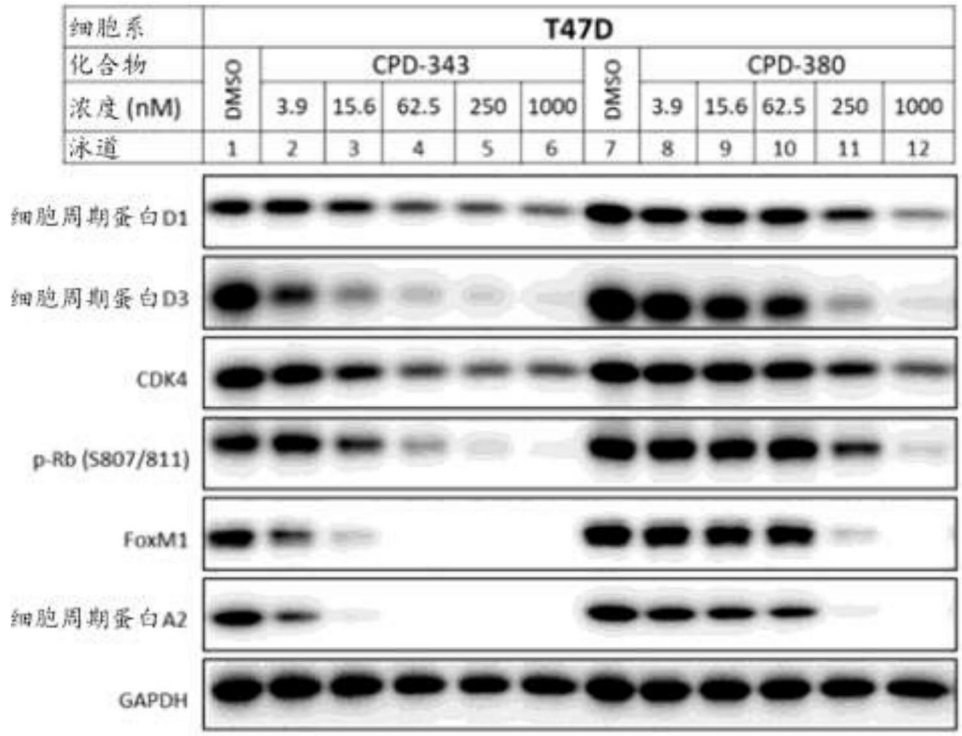

细胞系
T47D
化合物
DMSO
CPD-343
DMSO
CPD-380
浓度(nM)
3.9
15.6
62.5
250
1000
3.9
15.6
62.5
250
1000
泳道
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
细胞周期蛋白D1
细胞周期蛋白D3
CDK4
p-Rb (S807/811)
FoxM1
细胞周期蛋白A2
GAPDH

图10A

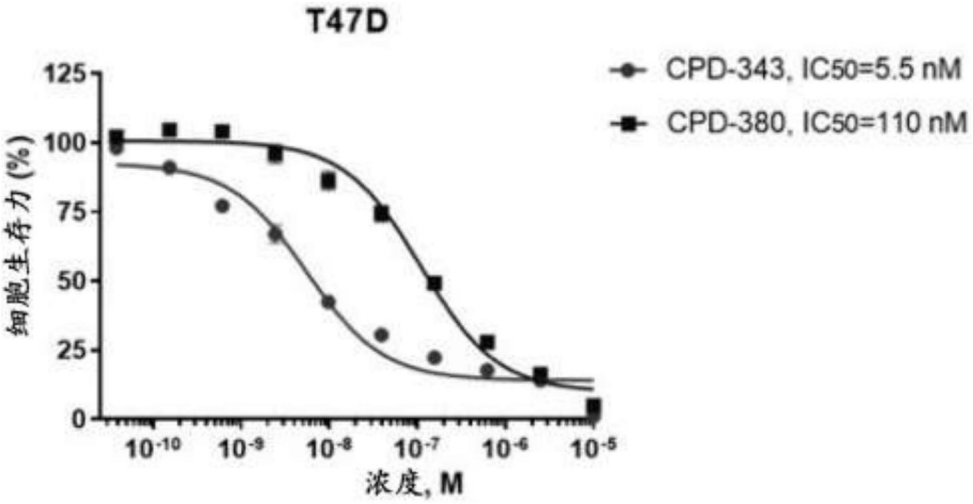

T47D
CPD-343, IC50=5.5 nM
CPD-380, IC50=110 nM
细胞生存力(%)
125
100
75
50
25
0
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
10-5
浓度, M

图10B

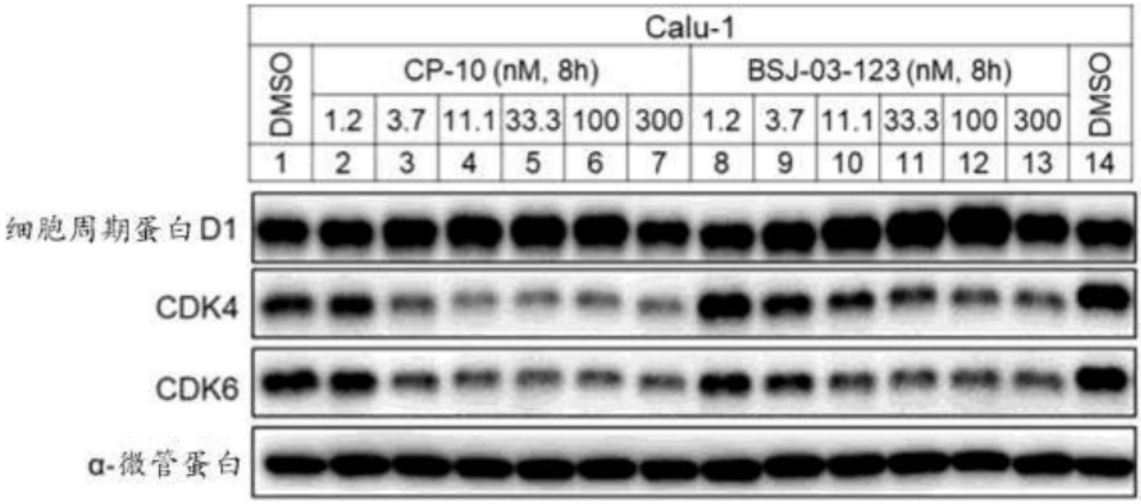

Calu-1
DMSO
CP-10 (nM, 8h)
BSJ-03-123 (nM, 8h)
DMSO
1.2 3.7 11.1 33.3 100 300 1.2 3.7 11.1 33.3 100 300
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
细胞周期蛋白D1
CDK4
CDK6
α-微管蛋白

图11A

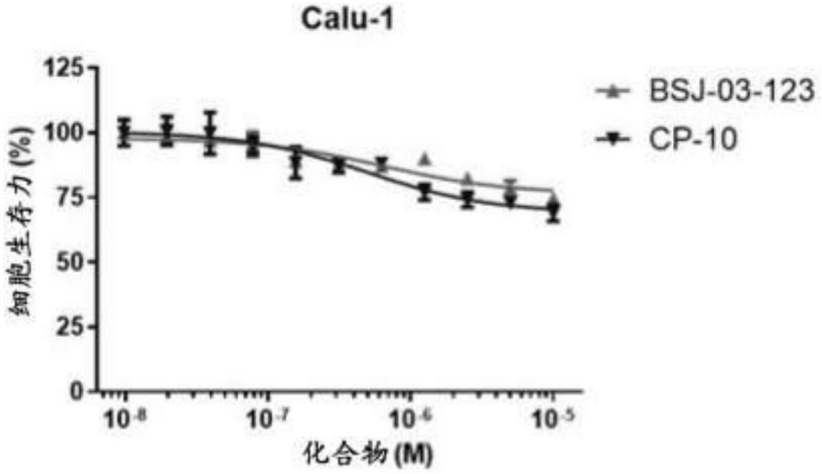

Calu-1
BSJ-03-123
CP-10
细胞生存力(%)
125
100
75
50
25
0
10-8
10-7
10-6
10-5
化合物(M)

图11B

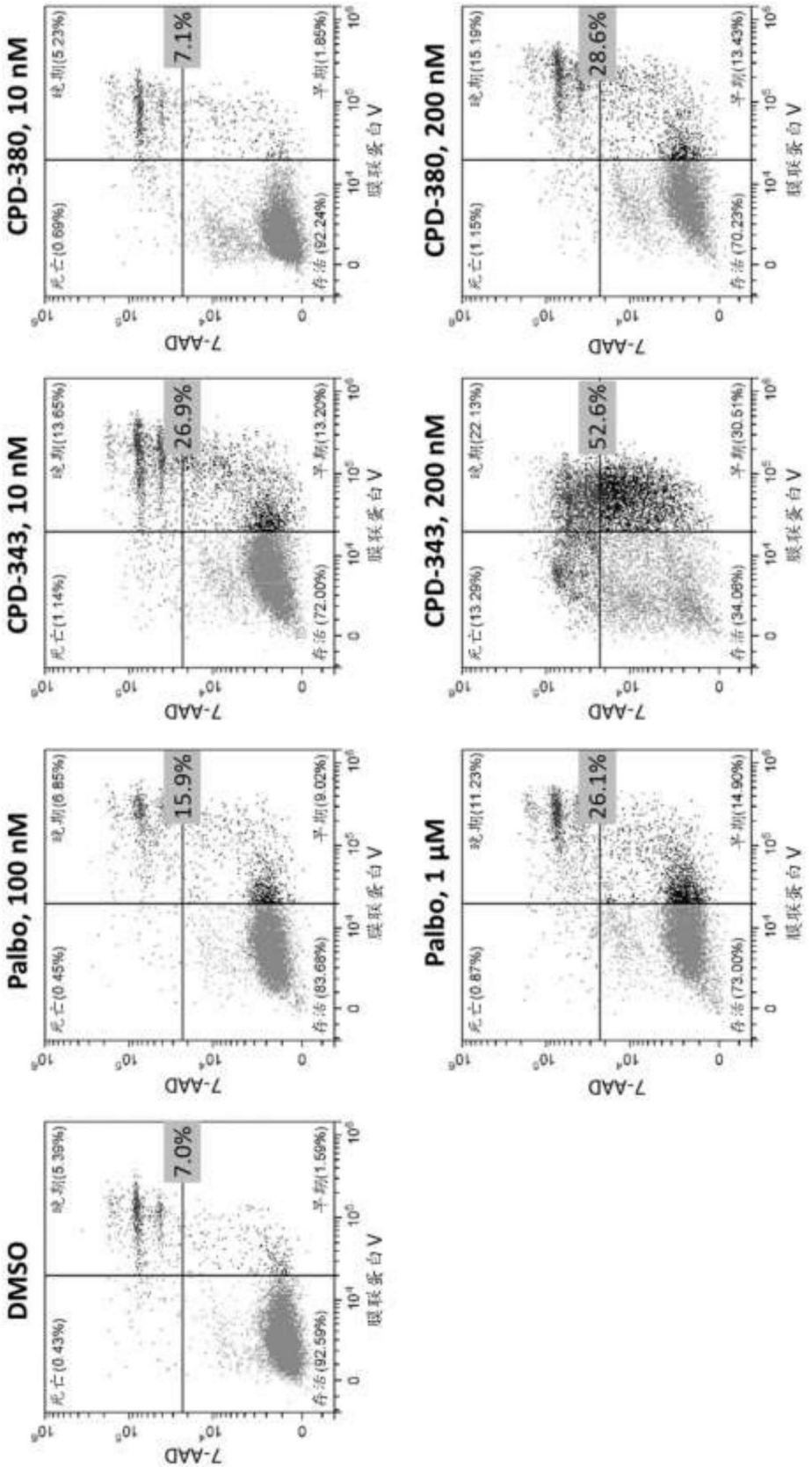

DMSO
Palbo, 100 nM
CPD-343, 10 nM
CPD-380, 10 nM
Palbo, 1 μM
CPD-343, 200 nM
CPD-380, 200 nM
7.0%
15.9%
26.9%
7.1%
26.1%
52.6%
28.6%
死亡(0.43%)
晚期(5.39%)
早期(1.59%)
存活(92.59%)
死亡(0.45%)
晚期(6.85%)
早期(9.02%)
存活(83.68%)
死亡(1.14%)
晚期(13.65%)
早期(13.20%)
存活(72.00%)
死亡(0.69%)
晚期(5.23%)
早期(1.85%)
存活(92.24%)
死亡(0.87%)
晚期(11.23%)
早期(14.90%)
存活(73.00%)
死亡(13.29%)
晚期(22.13%)
早期(30.51%)
存活(34.08%)
死亡(1.15%)
晚期(15.19%)
早期(13.43%)
存活(70.23%)
7-AAD
膜联蛋白 V

图12

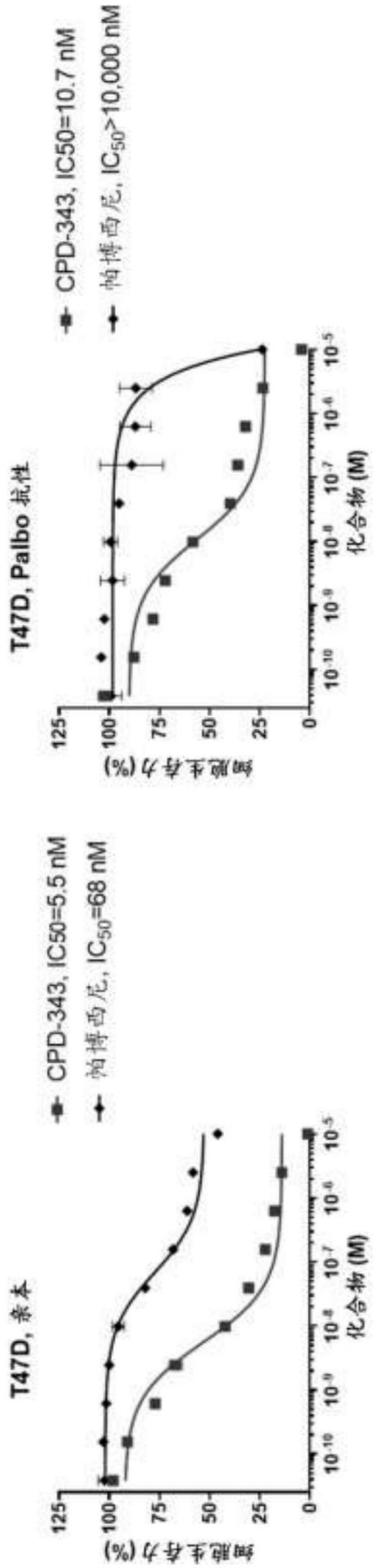

T47D, Palbo 抗性
CPD-343, IC50=10.7 nM
帕博西尼, IC50>10,000 nM
细胞生存力 (%)
化合物 (M)
T47D, 亲本
CPD-343, IC50=5.5 nM
帕博西尼, IC50=68 nM
细胞生存力 (%)
化合物 (M)

图13