



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117241805 A

(43) 申请公布日 2023. 12. 15

(21) 申请号 202280018641.2

(22) 申请日 2022.01.07

(30) 优先权数据

63/135,427 2021.01.08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.09.01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/011560 2022.01.07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/150555 EN 2022.07.14

(71) 申请人 设计治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 阿西姆·安萨里 阿比·巴特

肖恩·杰弗里斯 普拉蒂克·沙阿

张承智

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 徐爱文 张奎燕

(51) Int.Cl.

A61K 31/785 (2006.01)

权利要求书16页 说明书210页

(54) 发明名称

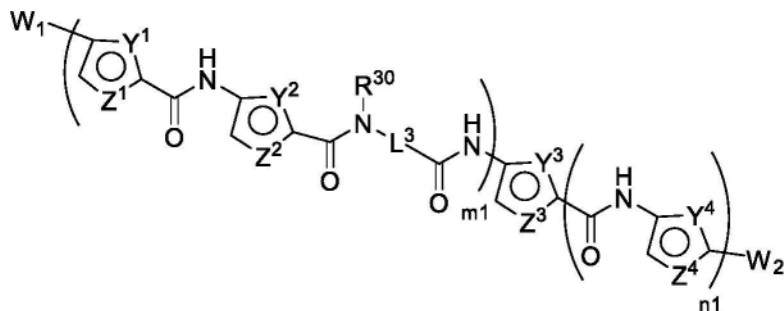
用于治疗弗里德希氏共济失调的方法和化合物

(57) 摘要

本公开涉及用于调节fxn的表达和治疗fxn在其中起积极作用的疾病和病状的化合物和方法。所述化合物可以为具有第一末端、第二末端和低聚主链的转录调节剂分子,其中:a) 第一末端包含能够非共价地结合至三核苷酸重复序列GAA的DNA结合部分;b) 第二末端包含结合至调节分子的蛋白质结合部分,所述调节分子调节包含核苷酸重复序列GAA的基因的表达;并且c) 低聚主链包含在第一末端和第二末端之间的接头。

1. 一种转录调节剂分子, 其具有第一末端、第二末端和低聚主链, 其中:

a) 所述第一末端包括能够非共价地结合至核苷酸重复序列GAA的DNA结合部分, 其中所述第一末端具有式(A-2)的结构, 或其药学上可接受的盐:



式(A-2),

其中:

m_1 为1-4;

n_1 为0-2;

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 各自独立地为CH或N;

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自独立地为O、S或 NR^{1D} ;

L^3 各自为任选地取代的 C_1-C_6 亚烷基、 C_3-C_7 亚环烷基、3至7元亚杂环基或5至6元亚杂芳基;

R^{30} 各自为氢或 C_1-C_6 烷基; 或者

R^{30} 和 L^3 各自与它们所连接的原子接合在一起以形成4至7元杂环;

W_1 为氢、任选地取代的 C_1-C_6 烷基、 $-NR^{1E}-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 、 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 或 $(AA)_{1-10}$;

W_2 为氢、任选地取代的 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 或 $(AA)_{1-10}$;

R^{1D} 和 R^{1E} 各自独立地为氢、任选地取代的 C_1-C_{50} 烷基、 C_1-C_{50} 杂烷基或 PEG_{1-50} ;

R^{1F} 为氢、任选地取代的 C_1-C_{20} 烷基、 C_1-C_{20} 杂烷基、 PEG_{1-20} 或一个或多个AA; 并且

AA各自独立地为天然存在的氨基酸;

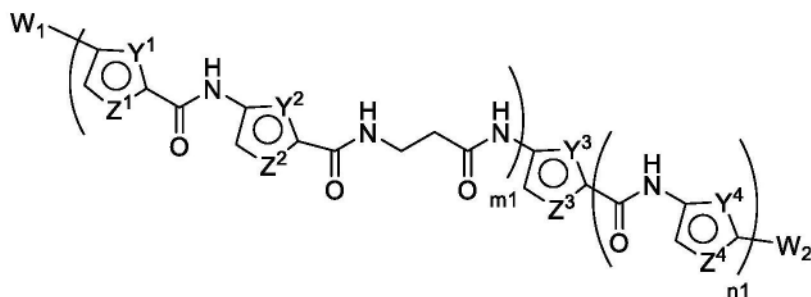
b) 所述第二末端包含结合至调节分子的蛋白质结合部分, 所述调节分子调节包含所述核苷酸重复序列GAA的基因的表达; 并且

c) 所述低聚主链包含所述第一末端和所述第二末端之间的接头。

2. 根据权利要求1所述的转录调节剂分子, 其中所述第一末端包含线性聚酰胺。

3. 根据权利要求1或2所述的转录调节剂分子, 其中所述聚酰胺能够以小于500nM的亲合力结合DNA。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的转录调节剂分子, 其中所述第一末端包含式(A-3)的结构或其药学上可接受的盐:



式 (A-3),

其中:

m_1 为 1-4;

n_1 为 0-2;

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 各自独立地为 CH 或 N;

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自独立地为 O、S 或 NR^{1D} ;

W_1 为氢、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-NR^{1E}-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 、 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 或 $(AA)_{1-10}$;

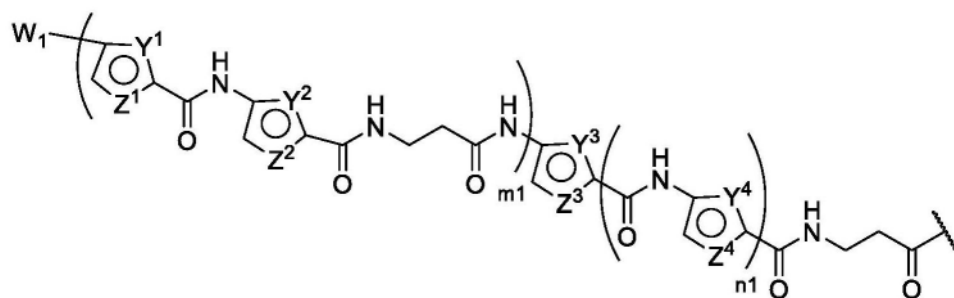
W_2 为氢、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 或 $(AA)_{1-10}$;

R^{1D} 和 R^{1E} 各自独立地为氢、任选地取代的 C_1 - C_{50} 烷基、 C_1 - C_{50} 杂烷基或 PEG_{1-50} ;

R^{1F} 为氢、任选地取代的 C_1 - C_{20} 烷基、 C_1 - C_{20} 杂烷基、 PEG_{1-20} 或一个或多个 AA; 并且

AA 各自独立地为选自 β -丙氨酸、赖氨酸和精氨酸的氨基酸残基。

5. 根据权利要求 4 所述的转录调节剂分子, 其中所述第一末端包含式 (A-4) 的结构或其药学上可接受的盐:



式 (A-4)。

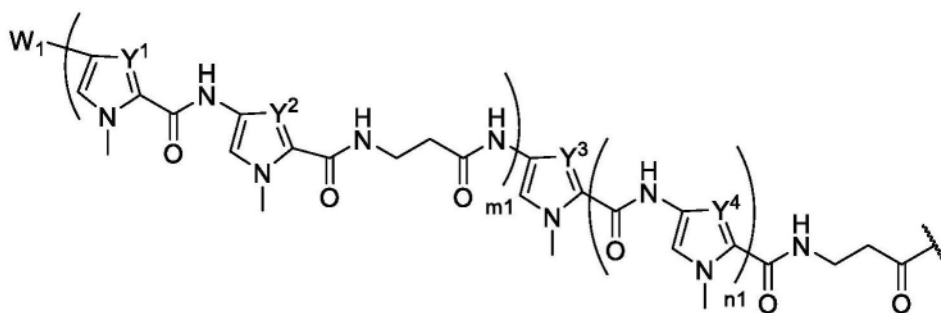
6. 根据权利要求 1、4 或 5 中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐, 其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自独立地为 NR^{1D} , 其中 R^{1D} 各自独立地为任选地取代的 C_1 - C_6 烷基。

7. 根据权利要求 6 所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐, 其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自独立地为 NCH_3 。

8. 根据权利要求 1 或 4 至 7 中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐, 其中 Y^1 和 Y^3 各自为 N; 并且 Y^2 和 Y^4 各自独立地为 CH 或 N。

9. 根据权利要求 8 所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐, 其中 Y^2 和 Y^4 各自为 CH。

10. 根据权利要求 1 或 4 至 9 中任一项所述的转录调节剂分子, 其中所述第一末端包含式 (A-5) 的结构或其药学上可接受的盐:



式 (A-5)。

11. 根据权利要求1或4至9中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐, 其中 W_1 为任选地取代的 C_1 - C_6 烷基, 或 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 。

12. 根据权利要求11的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐, 其中 W_1 为 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$, 其中 R^{1E} 为氢; 并且 R^{1F} 为氢、任选地取代的 C_1 - C_{10} 烷基或 PEG_{1-20} 。

13. 根据权利要求1或4至9中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐, 其中 W_1 为氢。

14. 根据权利要求1或4至13中任一项的转录调节剂分子, 其中 m_1 为2或3; 并且 n_1 为0或1。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐, 其中所述接头具有小于约50埃的长度。

16. 根据权利要求1至14中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐, 其中所述接头具有约15至40埃的长度。

17. 根据权利要求1至14中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐, 其中所述接头包含5至50个链原子。

18. 根据权利要求1至14中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐, 其中所述接头包含具有2至50个间隔部分的多聚体, 并且其中所述间隔部分独立地选自由以下组成的群组: $-((CR^{3a}R^{3b})_x-O)_y-$ 、 $-((CR^{3a}R^{3b})_x-NR^{4a})_y-$ 、 $-((CR^{3a}R^{3b})_x-CH=CH-(CR^{3a}R^{3b})_x-O)_y-$ 、任选地取代的 $-C_{1-12}$ 烷基、任选地取代的 C_{2-10} 烯基、任选地取代的 C_{2-10} 炔基、任选地取代的 C_{6-10} 亚芳基、任选地取代的 C_{3-7} 亚环烷基、任选地取代的5至10元亚杂芳基、任选地取代的4至10元亚杂环烷基、氨基酸残基、 $-O-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{4a}-$, 以及它们的任何组合; 其中

x 各自独立地为2-4;

y 各自独立地为1-10;

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地选自氢、任选地取代的烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的烷氧基、任选地取代的氨基、羧基、羧酸酯、酰基、酰氧基、酰基氨基、氨基酰基、任选地取代的烷基酰胺、磺酰基、任选地取代的硫代烷氧基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的环烷基和任选地取代的杂环基; 并且

R^{4a} 各自独立地为氢或任选地取代的 C_{1-6} 烷基。

19. 根据权利要求1至14中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐, 其中所述接头包含 $-(T^1-V^1)_a-(T^2-V^2)_b-(T^3-V^3)_c-(T^4-V^4)_d-(T^5-V^5)_e-$,

其中 a 、 b 、 c 、 d 和 e 各自独立地为0或1, 并且其中 a 、 b 、 c 、 d 和 e 的总和为1至5;

T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 和 T^5 各自独立地选自任选地取代的(C_1 - C_{12})亚烷基、任选地取代的亚烯基、任

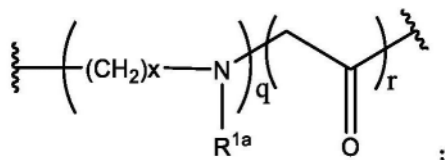
选地取代的亚炔基、 $(\text{EA})_w$ 、 $(\text{EDA})_m$ 、 $(\text{PEG})_n$ 、(改性的PEG) $_n$ 、 $(\text{AA})_p$ 、 $-(\text{CR}^{2a}\text{OH})_h$ 、任选地取代的 $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 亚芳基、任选地取代的 C_{3-7} 亚环烷基、任选地取代的5至10元亚杂芳基、任选地取代的4至10元亚杂环烷基、二硫化物、胍、碳水化合物、 β -内酰胺和酯；

m 、 p 和 w 各自独立地为1-20的整数；

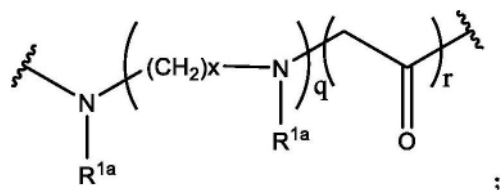
n 为1至30的整数；

h 为1至12的整数；

EA具有以下结构：



EDA具有以下结构：



其中 q 各自独立地为1-6的整数；

x 各自独立地为2-4的整数，并且

r 各自独立地为0或1； $(\text{PEG})_n$ 具有 $-(\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{O})_n-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-$ 的结构；

(改性的PEG) $_n$ 具有用 $-(\text{CH}_2-\text{CR}^{2a}=\text{CR}^{2a}-\text{CH}_2-\text{O})-$ 或 $-(\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{S})-$ 替换 $(\text{PEG})_n$ 中的至少一个 $-(\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{O})-$ 的结构；

AA为氨基酸残基；

V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 和 V^5 各自独立地选自自由键、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}-$ 、 $-\text{CONR}^{1a}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{1a}\text{C}_{1-4}$ 烷基-和 $-\text{NR}^{1a}\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ 烷基-组成的群组；

R^{1a} 各自独立地为氢或\和任选地取代的 C_{1-6} 烷基；并且 R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、卤素、烷氧基、取代的烷氧基、氨基、取代的氨基、羧基、羧酸酯、酰基、酰氧基、酰基氨基、氨基酰基、烷基酰胺、取代的烷基酰胺、磺酰基、硫代烷氧基、取代的硫代烷氧基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、环烷基、取代的环烷基、杂环基和取代的杂环基。

20. 根据权利要求19所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐，其中 T^1 、 T^2 、 T^3 和 T^4 和 T^5 各自独立地选自 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基、取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基、 $(\text{EA})_w$ 、 $(\text{EDA})_m$ 、 $(\text{PEG})_n$ 、(改性的PEG) $_n$ 、 $(\text{AA})_p$ 、 $-(\text{CR}^{2a}\text{OH})_h$ 、任选地取代的苯基、哌啶-4-氨基(P4A)、哌啶-3-氨基、哌嗪、吡咯烷-3-氨基、氮杂环丁烷-3-氨基、对氨基苄氧基羰基(PABC)、间氨基苄氧基羰基(MABC)、对氨基苄氧基(PABO)、间氨基苄氧基(MABO)、对氨基苄基、缩醛基团、二硫化物、胍、碳水化合物、 β -内酰胺、酯、 $(\text{AA})_p$ -MABC- $(\text{AA})_p$ 、 $(\text{AA})_p$ -MABO- $(\text{AA})_p$ 、 $(\text{AA})_p$ -PABO- $(\text{AA})_p$ 和 $(\text{AA})_p$ -PABC- $(\text{AA})_p$ 。

21. 根据权利要求20所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐，其中 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 和 T^5 各自独立地选自 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基、取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基、 $(\text{EA})_w$ 、 $(\text{EDA})_m$ 、 $(\text{PEG})_n$ 、(改性的PEG) $_n$ 、 $(\text{AA})_p$ 、 $-(\text{CR}^{2a}\text{OH})_h$ 、任选地取代的 $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 亚芳基、4-10元杂环烯烃(cycloalkene)和任选

地取代的5-10元亚杂芳基。

22. 根据权利要求20或21所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中 T^4 或 T^5 为任选地取代的(C_6 - C_{10})亚芳基。

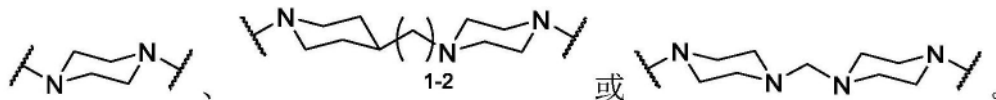
23. 根据权利要求22所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中 T^4 或 T^5 为任选地取代的亚苯基。

24. 根据权利要求1至23中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述接头包含 $-N(R^{1a})(CH_2)_xN(R^{1b})(CH_2)_xN-$,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地选自氢或任选地取代的 C_1 - C_6 烷基;并且x各自独立地为在1-6的范围内的整数。

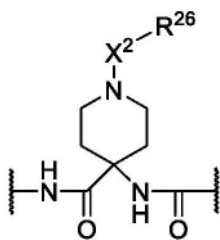
25. 根据权利要求1至20中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述接头包含 $-(CH_2-C(O)N(R''))-(CH_2)_q-N(R')-(CH_2)_q-N(R'')C(O)-(CH_2)_x-C(O)N(R'')-A-$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)N(R'')-(CH_2CH_2O)_y(CH_2)_x-C(O)N(R'')-A-$ 、 $-C(O)N(R'')-(CH_2)_q-N(R')-(CH_2)_q-N(R'')C(O)-(CH_2)_x-A-$ 、 $-(CH_2)_x-O-(CH_2CH_2O)_y-(CH_2)_x-N(R'')C(O)-(CH_2)_x-A-$ 或 $-N(R'')C(O)-(CH_2)_x-C(O)N(R'')-(CH_2)_x-O-(CH_2CH_2O)_y(CH_2)_x-A-$;其中 R' 为甲基; R'' 为氢;x和y各自独立地为1至10的整数;q各自独立地为2至10的整数;并且A各自独立地选自键、任选地取代的 C_{1-12} 烷基、任选地取代的 C_{6-10} 亚芳基、任选地取代的 C_{3-7} 亚环烷基、任选地取代的5-10元亚杂芳基和任选地取代的4-10元亚杂环烷基。

26. 根据权利要求25所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述接头包含 $-(CH_2CH_2-O)_{x1}-$ 或 $-(CH_2CH_2-O)_{x2}-A^2-(CH_2CH_2-O)_{x3}-$,其中 A^2 为任选地取代的4至10元亚杂环烷基或螺环烷基,并且 $x1$ 、 $x2$ 和 $x3$ 各自独立地为1-15的整数。

27. 根据权利要求26所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中 A^2 选自



28. 根据权利要求26所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中 A^2 包含



其中,

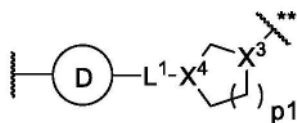
$X2$ 不存在或者为 $-C(O)-$;并且

$R26$ 为任选地取代的 $C1$ -50烷基或 $C1$ -50杂烷基。

29. 根据权利要求1至28中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述接头以选自 $-CO-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、 C_{1-12} 烷基、 $-CONR^{1a}-$ 和 $-NR^{1a}CO-$ 的基团与所述第二末端接合;其中 R^{1a} 各自独立为氢或任选地取代的 C_{1-6} 烷基或任选地取代的 $-C_{1-12}$ 亚烷基、任选地取代的 C_{2-10} 亚烯基、任选地取代的 C_{2-10} 亚炔基、任选地取代的 C_{6-10} 亚芳基、任选地取代的 C_{3-7} 亚环烷基、任选地取代的5至10元亚杂芳基和任选地取代的4至10元亚杂环烷基。

30. 根据权利要求29所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述接头以选自任选地取代的4至10元亚杂环烷基的基团与所述第二末端接合。

31. 根据权利要求1至28中任一项所述的转录调节剂分子, 其中所述接头以包含式 (C-1) 的结构或其药学上可接受的盐的部分与所述第二末端接合:



式 (C-1),

其中,

环D不存在或者为亚芳基或亚杂环烷基;

L^1 不存在, 为任选地取代的亚烷基或亚烯基;

X^3 和 X^4 各自独立地为CH或N;

p_1 为0-3; 并且

**表示与所述第二末端的连接。

32. 根据权利要求31所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐, 其中所述环D不存在。

33. 权利要求31的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐, 其中环D为4至7元亚杂环基。

34. 根据权利要求31至33中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐, 其中 p_1 为0、1或2。

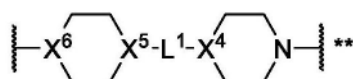
35. 根据权利要求31-34中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐, 其中 X^3 为N。

36. 根据权利要求31至35中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐, 其中 L^1 为 $-(C^{R^{1G}}R^{1G})_x-$ (亚烷基) $_2-(CR^{1G}R^{1G})_y-$; 其中,

x 和 y 各自独立地为0或1; 并且

R^{1G} 各自为氢或 C_1 - C_3 烷基。

37. 根据权利要求31所述的转录调节剂分子, 其中所述接头以包含式 (C-2) 的结构或其药学上可接受的盐的部分与所述第二末端接合:



式 (C-2),

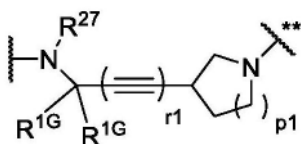
其中 X^5 和 X^6 各自独立地为N或CH。

38. 根据权利要求37所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐, 其中 X^4 和 X^5 各自独立地为N或CH; 并且 X^6 为N。

39. 根据权利要求31至37中任一项所述的转录调节剂分子, 其中 L^1 为 C_1 - C_3 亚烷基或 C_1 - C_3 亚烯基。

40. 根据权利要求39所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐, 其中 L^1 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-$ 。

41. 根据权利要求1至31中任一项所述的转录调节剂分子, 其中所述接头以包含式 (C-3) 的结构或其药学上可接受的盐的部分与所述第二末端接合:



式 (C-3),

其中，

p_1 为 0-3;

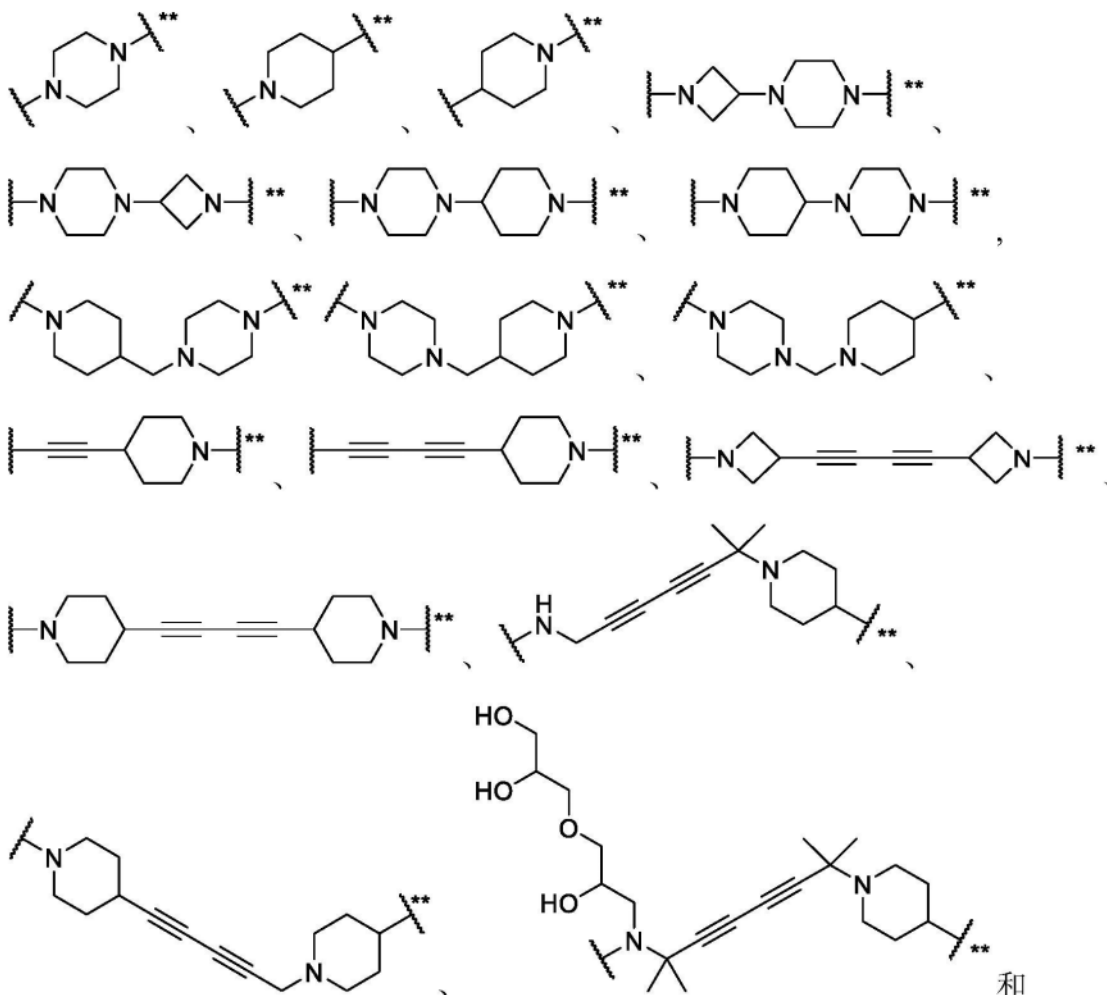
r_1 为1-3;

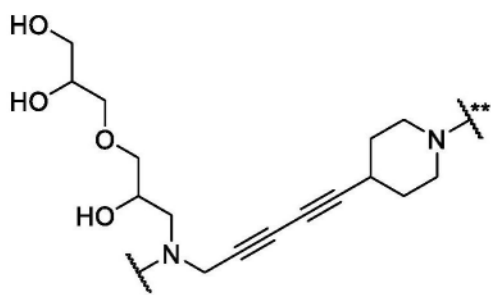
R²⁷为任选地取代的C₁₋₅₀烷基、C₁₋₅₀杂烷基、-C(O)(C₁₋₅₀烷基)或-C(O)(C₁₋₅₀杂烷基),其中烷基和杂烷基各自任选地被取代;

R^{1G}为氢或C₁-C₃烷基;并且

**表示与所述第二末端的连接。

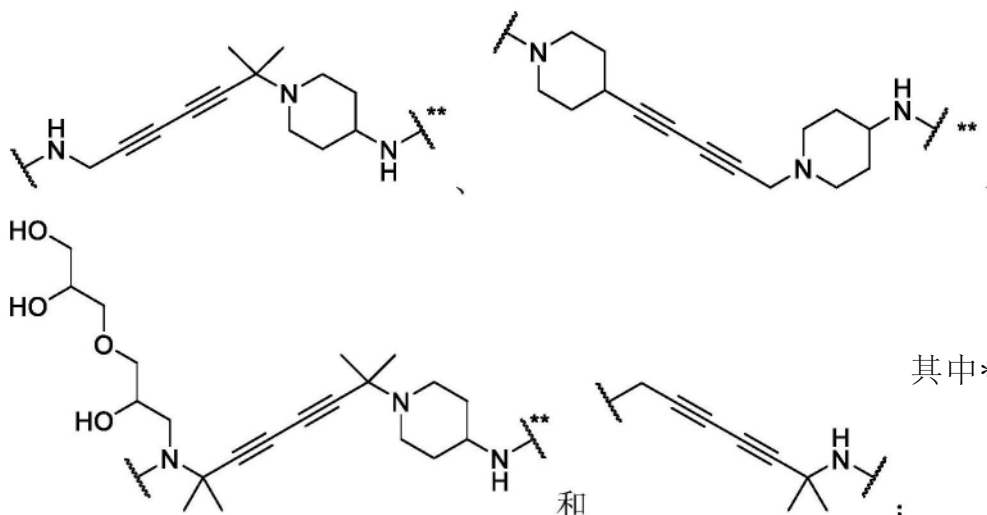
42. 根据权利要求31至41中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述接头以选自以下的基团与所述第二末端接合:





其中**表示与所述第二末端的连接。

43. 根据权利要求31至41中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述接头以选自以下的基团与所述第二末端接合:



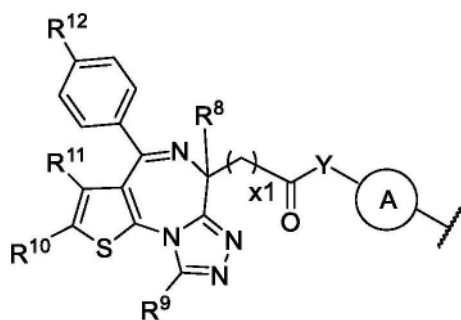
其中**表示与所述

第二末端的连接。

44. 根据权利要求1至43中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述第二末端包含能够结合至调节蛋白的部分,并且所述部分来自能够结合至调节蛋白的化合物。

45. 根据权利要求1至44中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述第二末端包含结合至布罗莫结构域蛋白的部分。

46. 根据权利要求1至45中任一项所述的转录调节剂分子,其中所述第二末端包含具有式(9-A)的结构的化合物或其药学上可接受的盐:



式(9-A),

其中,

环A不存在或者为任选地取代的6元单环芳基或杂芳基;

Y为-NH-或-O-;

R^8 为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自氢、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 羟烷基；

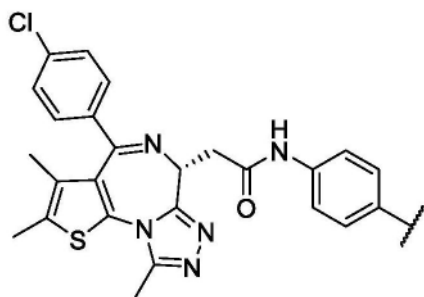
R^{12} 选自氢、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、任选地取代的芳基、任选地取代的 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 杂烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 羟烷基；

或者 R^{12} 为 $-NR^A R^B$ ，其中

R^A 和 R^B 各自独立地为氢、任选地取代的 C_{1-20} 烷基或 C_{1-20} 杂烷基；并且

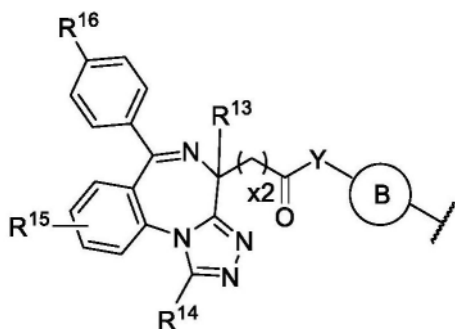
x_1 为1-6的整数。

47. 根据权利要求46所述的转录调节剂分子，其中所述第二末端包含具有式(9-B)的结构的化合物或其药学上可接受的盐：



式(9-B)。

48. 根据权利要求1至45中任一项所述的转录调节剂分子，其中所述第二末端包含具有式(10-A)的结构的化合物或其药学上可接受的盐：



式(10-A)，

其中，

环B不存在或者为任选地取代的5-6元单环芳基或杂芳基或4-8元杂环；

Y为 $-NH-$ 或 $-O-$ ；

R^{13} 选自氢或任选地取代的 C_1-C_6 烷基；

R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自氢、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 羟烷基；

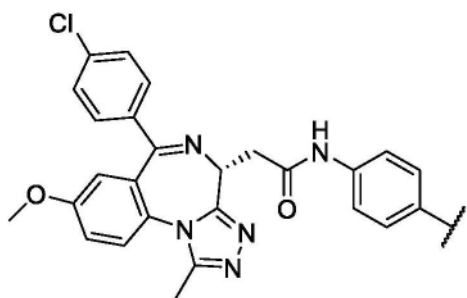
R^{16} 选自氢、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、任选地取代的芳基、任选地取代的 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 杂烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 羟烷基；

或者 R^{16} 为 $-NR^A R^B$ ，其中

R^A 和 R^B 各自独立地为氢、任选地取代的 C_{1-20} 烷基或 C_{1-20} 杂烷基；并且

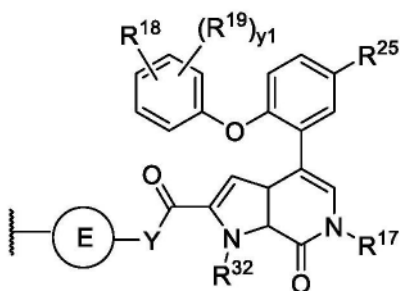
x_2 为1-6的整数。

49. 根据权利要求48所述的转录调节剂分子，其中所述第二末端包含具有式(10-B)的结构的化合物或其药学上可接受的盐：



式 (10-B)。

50. 根据权利要求1至45中任一项所述的转录调节剂分子,其中所述第二末端包含具有式(11-A)的结构的化合物或其药学上可接受的盐:



式 (11-A),

其中,

环E不存在或者为任选地取代的5-6元单环芳基或杂芳基或4-8元杂环;

Y为-NH-或-O-;

R¹⁷为氢或-C₁-C₆烷基;

R¹⁸和R¹⁹各自独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、任选地取代的-C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆羟烷基;

或者R¹⁸为-NR^AR^B,其中

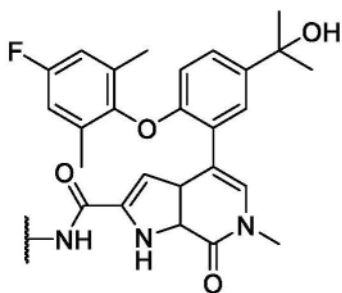
R^A和R^B各自独立地为氢、任选地取代的C₁₋₆烷基或C₁₋₆杂烷基;

R²⁵为任选地取代的任选地取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、C₁₋₆羟烷基或-NHSO₂R^A;

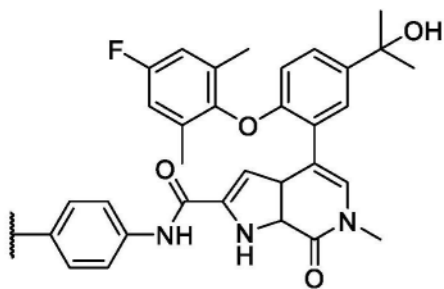
R³²为氢或任选地取代的C₁₋₆烷基;并且

y₁为1-3。

51. 根据权利要求50所述的转录调节剂分子,其中所述第二末端包含具有式(11-B)或(11-C)的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

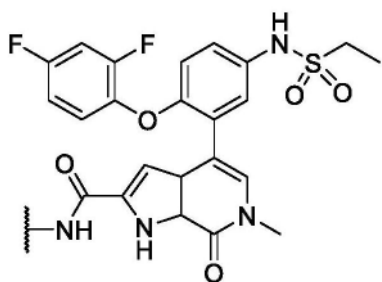


式 (11-B), 或



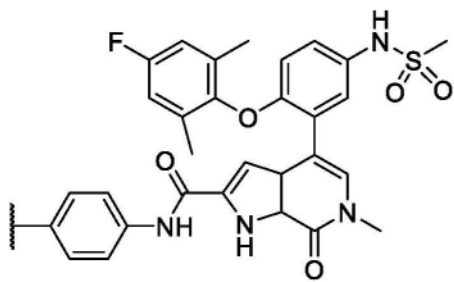
式 (11-C)。

52. 根据权利要求50所述的转录调节剂分子, 其中所述第二末端包含具有式(11-D)的结构的化合物或其药学上可接受的盐:



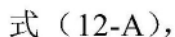
式 (11-D)。

53. 根据权利要求50所述的转录调节剂分子, 其中所述第二末端包含具有式(11-F)的结构的化合物或其药学上可接受的盐:



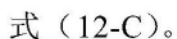
式 (11-F)。

54. 根据权利要求1至45中任一项所述的转录调节剂分子, 其中所述第二末端包含具有式(12-A)的结构的化合物或其药学上可接受的盐:



z_1 、 z_2 和 z_3 各自独立地为1-4。

式 (12-B) 或



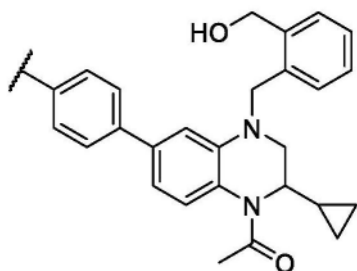
式 (13-A),

R²⁴为卤素、烷基、羟烷基、卤代烷基；任选地取代的C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆羟

烷基;并且

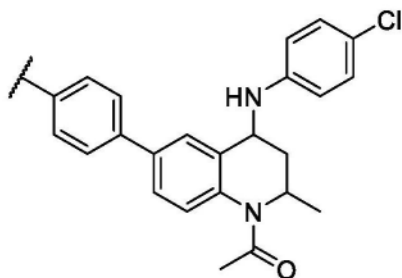
R^D为氢或C₁₋₃烷基。

57. 根据权利要求56所述的转录调节剂分子,其中所述第二末端包含具有式(13-B)的结构的化合物或其药学上可接受的盐:



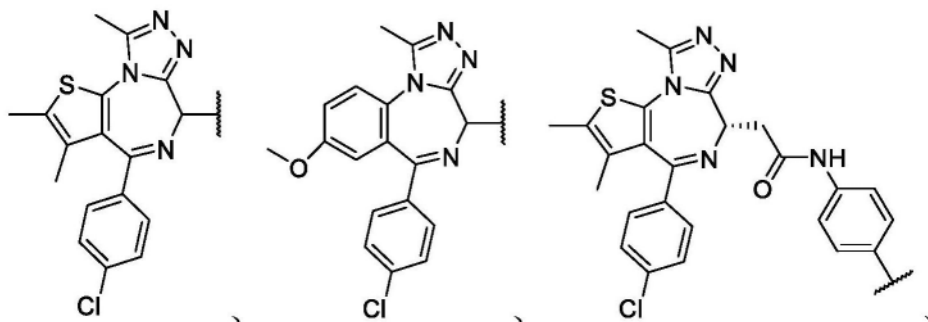
式 (13-B)。

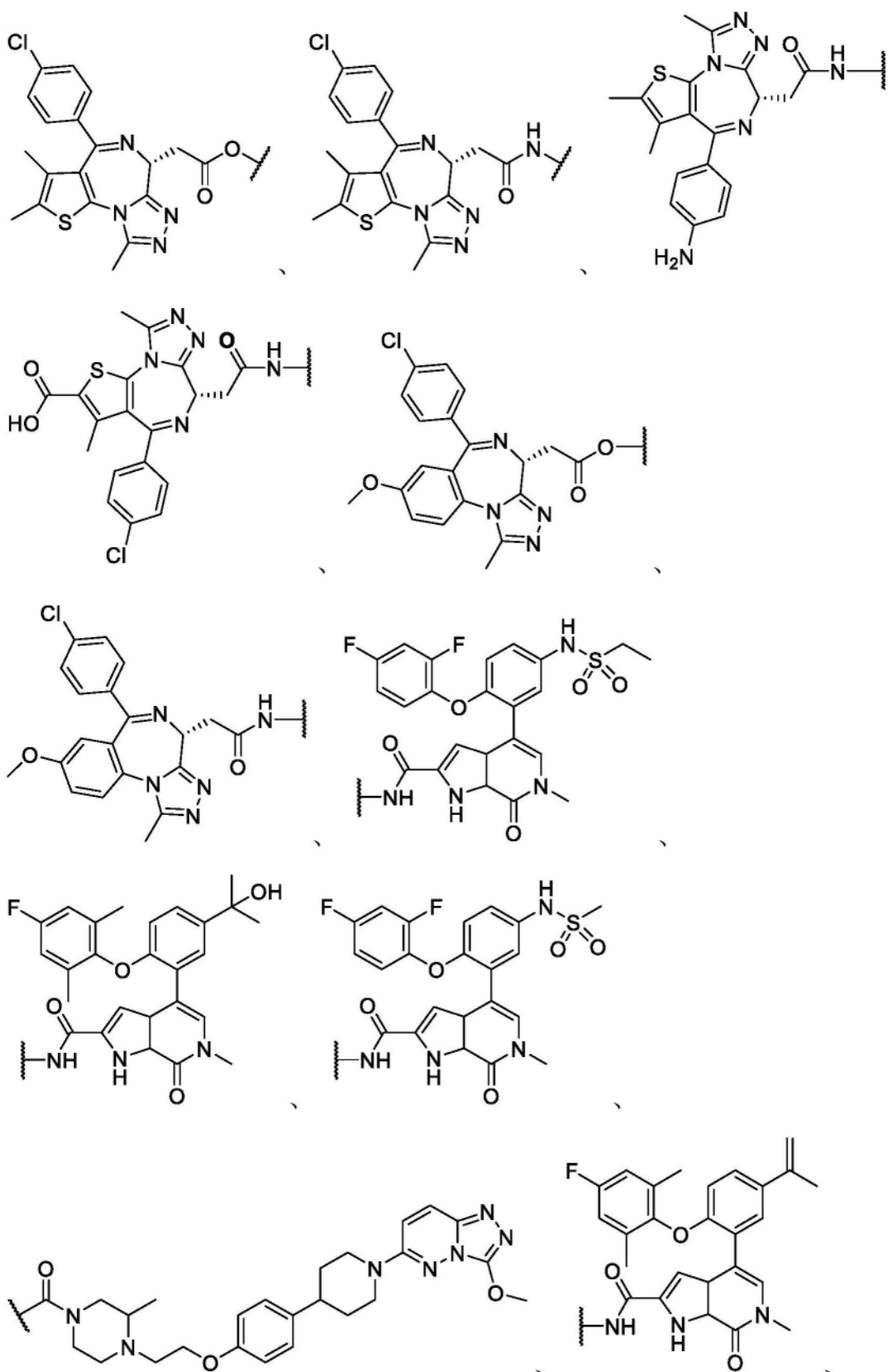
58. 根据权利要求56所述的转录调节剂分子,其中所述第二末端包含具有式(13-C)结构的化合物或其药学上可接受的盐:

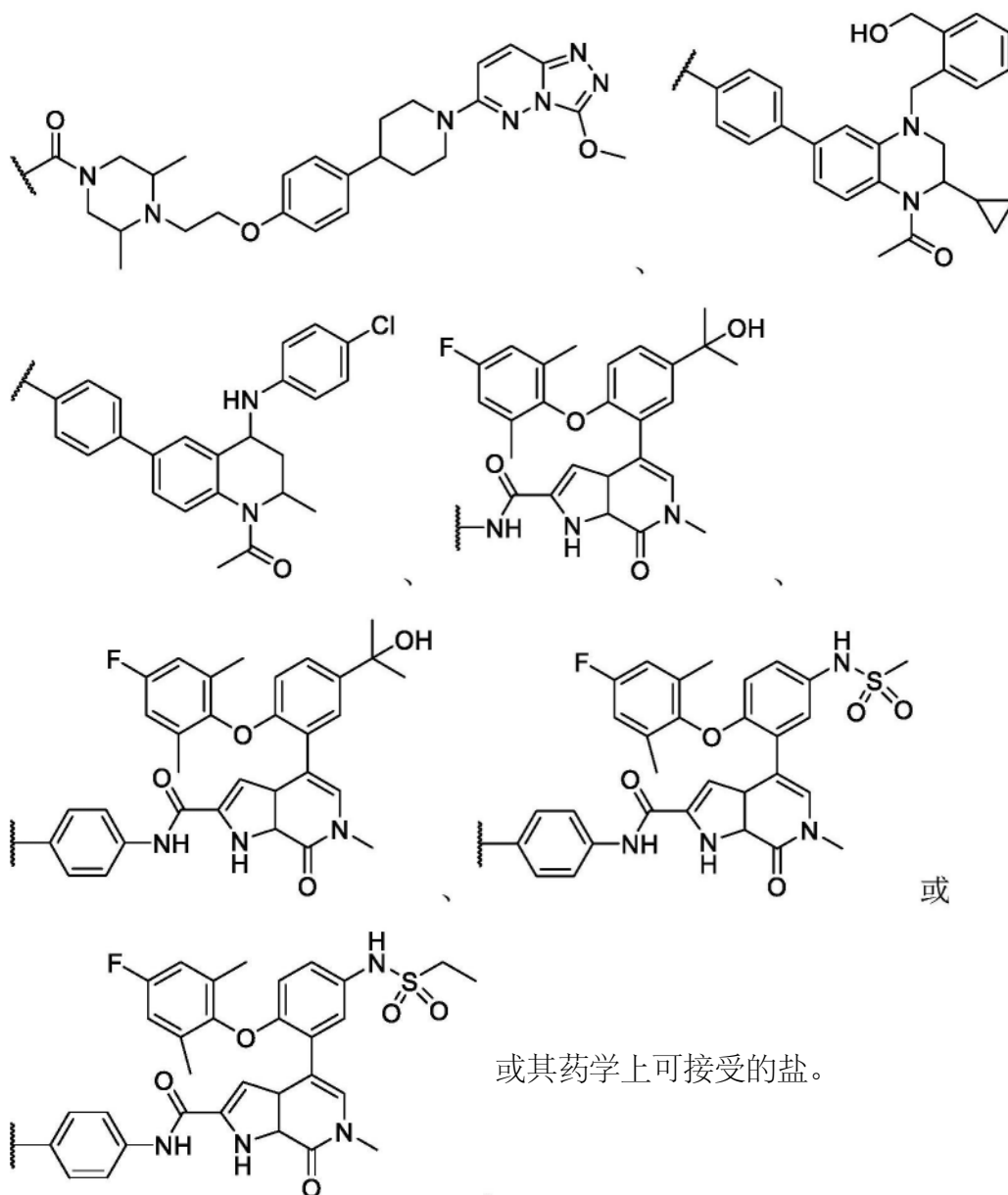


式 (13-C)。

59. 根据权利要求1至45中任一项所述的转录调节剂分子,其中所述第二末端为







60. 根据权利要求1至59中任一项所述的转录调节剂分子,其中所述分子为表3中公开的化合物或其药学上可接受的盐。

61. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至60中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

62. 一种调节fxn的表达的方法,其包括使fxn与根据权利要求1至60中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐或根据权利要求61所述的药物组合物接触。

63. 一种在有此需求的患者中治疗由缺陷型fxn的表达引起的疾病或病状的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的根据权利要求1至60中任一项所述的转录调节剂分子、或其药学上可接受的盐或根据权利要求61所述的药物组合物。

64. 根据权利要求63所述的方法,其中所述疾病为弗里德希氏共济失调(FA)。

65. 一种在有此需求的患者中治疗弗里德里希氏共济失调(FA)的方法,其包括向所述患者施用根据权利要求1至60中任一项所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐。

66. 根据权利要求63至65中任一项所述的方法,其包括施用第二治疗药剂。

67. 根据权利要求63至65中任一项所述的方法,其中所述方法包括缓解肌萎缩、共济失调、肌束震颤或痴呆中的一种或多种。

用于治疗弗里德希氏共济失调的方法和化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年1月8日提交的美国申请第63/135,427号的权益,该申请据此通过引用以其整体并入。

技术领域

[0003] 本文公开了新型的嵌合杂环聚酰胺化合物和组合物以及它们作为药物用于治疗疾病的应用。还提供了调节人或动物受试者中fxn的表达的方法,用于治疗疾病如弗里德希氏共济失调。

背景技术

[0004] 本公开涉及以mRNA的过度产生为特征的遗传性遗传疾病的治疗。

[0005] 弗里德希氏共济失调(“FA”或“FRDA”)为一种由fxn基因中的突变引起的常染色体隐性神经退行性病症,fxn基因编码蛋白质共济蛋白(“FXN”)——一种参与电子转运和代谢的铁结合线粒体蛋白。在大多数患有FA的受试者中,在fxn的第一内含子中包含GAA三核苷酸重复(约66至超过1000个三核苷酸),并且这种过度扩增为所观察到的病理学的原因。GAA重复的过度扩增导致FXN的表达减少。

[0006] 弗里德希氏共济失调的特征在于神经系统特别是感觉神经元的进行性退化。此外,心肌细胞和胰腺 β 细胞易受共济蛋白耗竭的影响。症状通常到18岁时出现;然而,FA的晚期诊断并不少见。FA患者出现大感觉神经元和脊髓小脑束的神经变性,以及心肌病和糖尿病。FA的临床症状包括共济失调、步态共济失调、肌肉无力、上身力量丧失、失去平衡、下肢和肌腱中缺乏反射、感觉丧失(尤其是对振动的感觉丧失)、位置感觉受损、对温度、触觉和疼痛的感知受损、听力和视力受损,包括色觉失真和不自主的眼球运动、足部形态不合常规,包括足弓凹陷和内翻、听力受损、构音障碍、吞咽困难、呼吸障碍、脊柱侧凸、糖尿病、对葡萄糖和碳水化合物的不耐受、心脏功能障碍,包括肥厚性心肌病、心律失常、心肌纤维化和心力衰竭。当前,还没有治愈FA的方法,其中医学治疗仅限于脊柱和心脏的手术干预,以及帮助平衡、协调、运动和言语的疗法。

发明内容

[0007] 本公开利用了细胞核中存在的控制基因表达的调节分子。真核细胞提供了用于控制基因复制、转录和/或翻译的若干种机制。由细胞内的各种生物化学机制产生的调节分子可以调节遗传信息转化为细胞组分所涉及的各种过程。已知若干种调节分子调节mRNA的产生,并且如果对于fxn,则可以调节引起弗里德希氏共济失调的fxn mRNA的产生,从而逆转疾病的进展。

[0008] 本公开提供了用于将调节分子募集到fxn附近的化合物和方法。本文公开的化合物包含:(a)将结合至调节分子的募集部分,其与(b)将选择性地结合至fxn的DNA结合部分连接。这些化合物将以下列方式抵消缺陷型fxn的表达:

- [0009] (1)DNA结合部分将选择性地结合fxn的特征性GAA三核苷酸重复序列;
- [0010] (2)与DNA结合部分连接的募集部分因此将保持在fxn附近;
- [0011] (3)现在邻近fxn的募集部分将调节分子募集到基因附近;以及
- [0012] (4)调节分子将调节表达,并且因此通过与基因的直接相互作用抵消缺陷型fxn的产生。
- [0013] 上述机制将针对由缺陷型fxn基因的表达引起的弗里德希氏共济失调提供有效的治疗。因此,纠正缺陷型fxn基因的表达代表了用于治疗弗里德希氏共济失调的有前景的方法。
- [0014] 本公开提供了募集部分,所述募集部分将结合至调节分子。调节分子的小分子抑制剂用作设计募集部分的模板,因为这些抑制剂通常经由与调节分子的非共价结合而起作用。
- [0015] 本公开进一步提供了DNA结合部分,其将选择性地结合至缺陷型fxn基因所特有的GAA三核苷酸重复的一个或多个拷贝。DNA结合部分与fxn的选择性结合(由于与缺陷型fxn基因相关的高GAA计数而成为可能)将指导募集部分进入基因附近,并将调节分子募集到适当的位置中以上调基因转录。
- [0016] DNA结合部分将包含聚酰胺区段,所述聚酰胺区段将选择性地结合至靶标GAA序列。Dervan(美国专利第9,630,950号和第8,524,899号)和其他人已经设计了可以选择性地结合至选定的DNA序列的聚酰胺。这些聚酰胺位于双螺旋DNA的小沟中,并且与沃森-克里克碱基对形成氢键相互作用。选择性地结合至特定DNA序列的聚酰胺可以根据既定的化学规则通过连接单酰胺构建块来设计。为每个DNA碱基对提供一个构建块,其中每个构建块非共价地且选择性地结合至DNA碱基对:A/T、T/A、G/C和C/G中的一个。根据这一原则,三核苷酸将结合至具有三个酰胺单元即三酰胺的分子。一般来说,这些聚酰胺将定向于DNA序列的任一方,使得fxn的5'-GAA-3'三核苷酸重复序列可以被对GAA或AAG具有选择性的聚酰胺靶向。此外,结合至互补序列(在这种情况下为TTC或CTT)的聚酰胺也将结合至fxn的三核苷酸重复序列,并且也可以被采用。
- [0017] 原则上,通过将较大数量的单酰胺构建块组合成更长的聚酰胺链,可以以更高的特异性和/或更高的亲和力靶向更长的DNA序列。理想地,对聚酰胺的结合亲和力将简单地等于每个单独的单酰胺/DNA碱基对相互作用的总和。然而,在实践中,由于相当刚性的聚酰胺和DNA结构之间的几何不匹配,因此较长的聚酰胺序列不能如将由简单的相加贡献所预期的那样紧密地结合至较长的DNA序列。较长的聚酰胺序列和较长的DNA序列之间的几何不匹配诱导不利的几何应变,所述几何应变从原本预期的结合亲和力中减去。
- [0018] 因此,本公开提供了包含由柔性间隔基连接的三酰胺的DNA部分。间隔基缓和了原本将降低较大的聚酰胺序列的结合亲和力的几何应变。
- [0019] 本文公开了包含聚酰胺的化合物(即转录调节剂分子),所述聚酰胺可以结合至三核苷酸重复序列GAA的一个或多个拷贝,并且可以调节缺陷型fxn基因的表达。用这些化合物治疗受试者可以抵消缺陷型fxn基因的表达,并且这可以减少与弗里德希氏共济失调相关联的症状的发生、降低严重程度和/或减少频率。本文公开的某些化合物可以提供比以前针对这类化合物所观察到的更高的结合亲和力和/或选择性。
- [0020] 本文所述的化合物、方法和组合物的其他目的、特征和优点将从以下详细描述中

变得显而易见。然而,应当理解,详细描述和具体实例虽然指示了具体实施方案,但仅通过说明的方式给出,因为根据此详细描述,在本公开的精神和范围内的各种改变和修改对于本领域技术人员来说将变得显而易见。

[0021] 通过引用并入

[0022] 本说明书中所提到的所有公开、专利和专利申请均通过相同的程度引用结合在此,如同特定且单独地指示每个单独的公开、专利或专利申请为通过引用并入的。

具体实施方式

[0023] 本文所述的转录调节剂分子代表了化学、生物学和精密医学的交融,因为所述分子可以被编程以调节含有核苷酸重复GAA的靶基因的表达。转录调节剂分子包含DNA结合部分,其可以选择性地结合至缺陷型fxn基因所特有的GAA六核苷酸重复序列的一个或多个拷贝。转录调节剂分子也包含结合至调节蛋白的部分。靶基因的选择性结合可以使调节蛋白靠近靶基因,从而下调靶基因的转录。本文公开的分子和化合物提供了比以前针对这类化合物所观察到的更高的结合亲和力和选择性,并且可以更有效地治疗与缺陷型fxn基因相关联的疾病。

[0024] 本文所述的转录调节剂分子可以募集调节分子以调节缺陷型fxn基因的表达,并且有效地治疗和/或减轻与疾病如弗里德希氏共济失调相关的症状。

[0025] 转录调节剂分子

[0026] 本文公开的转录调节剂分子对调节具有一个或多个GAA重复的靶基因(例如,fxn)的转录具有有用的活性,并且可用于治疗或预防靶基因(例如,fxn)在其中起活性作用的疾病或病状。因此,在广义方面,某些实施方案还提供了包含一种或多种本文公开的化合物以及药学上可接受的载剂的药物组合物,以及制备和使用所述化合物和组合物的方法。某些实施方案提供了用于调节fxn的表达的方法。其他实施方案提供了用于在有此类治疗需求的患者中治疗fxn介导的病征的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的根据本公开的化合物或组合物。还提供了本文公开的某些化合物在制备用于治疗通过调节fxn的表达而改善的疾病或病状的药物中的用途。

[0027] 一些实施方案涉及一种具有第一末端、第二末端和低聚主链的转录调节剂分子或化合物,其中:a)第一末端包含能够非共价地结合至核苷酸重复序列GAA的DNA结合部分;b)第二末端包含结合至调节分子的蛋白质结合部分,所述调节分子调节包含核苷酸重复序列GAA的基因的表达;并且c)低聚主链包含在第一末端和第二末端之间的接头。在一些实施方案中,第二末端是Brd4结合部分。在一些实施方案中,第二末端不是Brd4结合部分。

[0028] 在某些实施方案中,化合物具有结构式(I):

[0029] X-L-Y

[0030] 式(I)

[0031] 或其盐,其中:

[0032] X包含能够与核内的调节部分非共价结合的募集部分;

[0033] Y包含能够与三核苷酸重复序列GAA的一个或多个拷贝非共价结合的DNA识别部分;并且

[0034] L为接头。

[0035] 本文公开的某些化合物可以具有对于调节fxn的转录有用的活性,并且可以用于治疗和/或预防fxn在其中起积极作用的疾病或病状。因此,在广义方面,某些实施方案还提供了包含一种或多种本文公开的化合物以及药学上可接受的载剂的药物组合物,以及制备和使用所述化合物和组合物的方法。某些实施方案提供了用于调节fxn的表达的方法。其他实施方案提供了用于在由此类治疗需求的患者中治疗fxn介导的病状的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的根据本公开的化合物或组合物。还提供了本文公开的某些化合物在制备用于治疗通过调节fxn的表达而改善的疾病或病状的药物中的用途。

[0036] 在某些实施方案中,调节分子选自含有布罗莫结构域的蛋白质、核小体重塑因子(NURF)、布罗莫结构域PHD指转录因子(BPTF)、10-11易位酶(ten-eleven translocationenzyme, TET)、甲基胞嘧啶双加氧酶(TET1)、DNA脱甲基酶、解旋酶、乙酰基转移酶和组蛋白脱乙酰基酶("HDAC")。

[0037] 在一些实施方案中,第一末端为Y,第二末端为X,并且低聚主链为L。

[0038] 在某些实施方案中,化合物具有结构式(II):

[0039] $X-L-(Y_5-Y_6-Y_7)_n-Y_0$

[0040] 式(II);

[0041] 或其盐,其中:

[0042] X包含能够与核内的调节分子非共价结合的募集部分;

[0043] L为接头;

[0044] Y_5 、 Y_6 和 Y_7 为内部亚单元,所述内部亚单元各自包含选自杂环或 C_{1-6} 直链脂肪族区段的部分,并且所述内部亚单元各自化学连接于其两个相邻者;

[0045] Y_0 为末端亚单元,其包含选自杂环或直链脂肪族区段的部分,其化学连接于它的单一相邻者;并且

[0046] 每个亚单元可以非共价地结合至GAA重复序列中的单独的核苷酸;

[0047] n为1至200(包括端值)的整数;并且

[0048] $(Y_5-Y_6-Y_7)_n-Y_0$ 组合以形成能够与三核苷酸序列GAA的一个或多个拷贝非共价结合的DNA识别部分。

[0049] 在某些实施方案中,结构式(II)的化合物包含对于GAA重复序列中的每个单独的核苷酸的亚单元。

[0050] 在某些实施方案中,每个内部亚单元具有氨基(-NH-)基团和羧基(-CO-)基团。

[0051] 在某些实施方案中,结构式(II)的化合物在每对内部亚单元之间包含酰胺(-NHCO-)键。

[0052] 在某些实施方案中,结构式(II)的化合物在L与最左侧内部亚单元之间包含酰胺(-NHCO-)键。

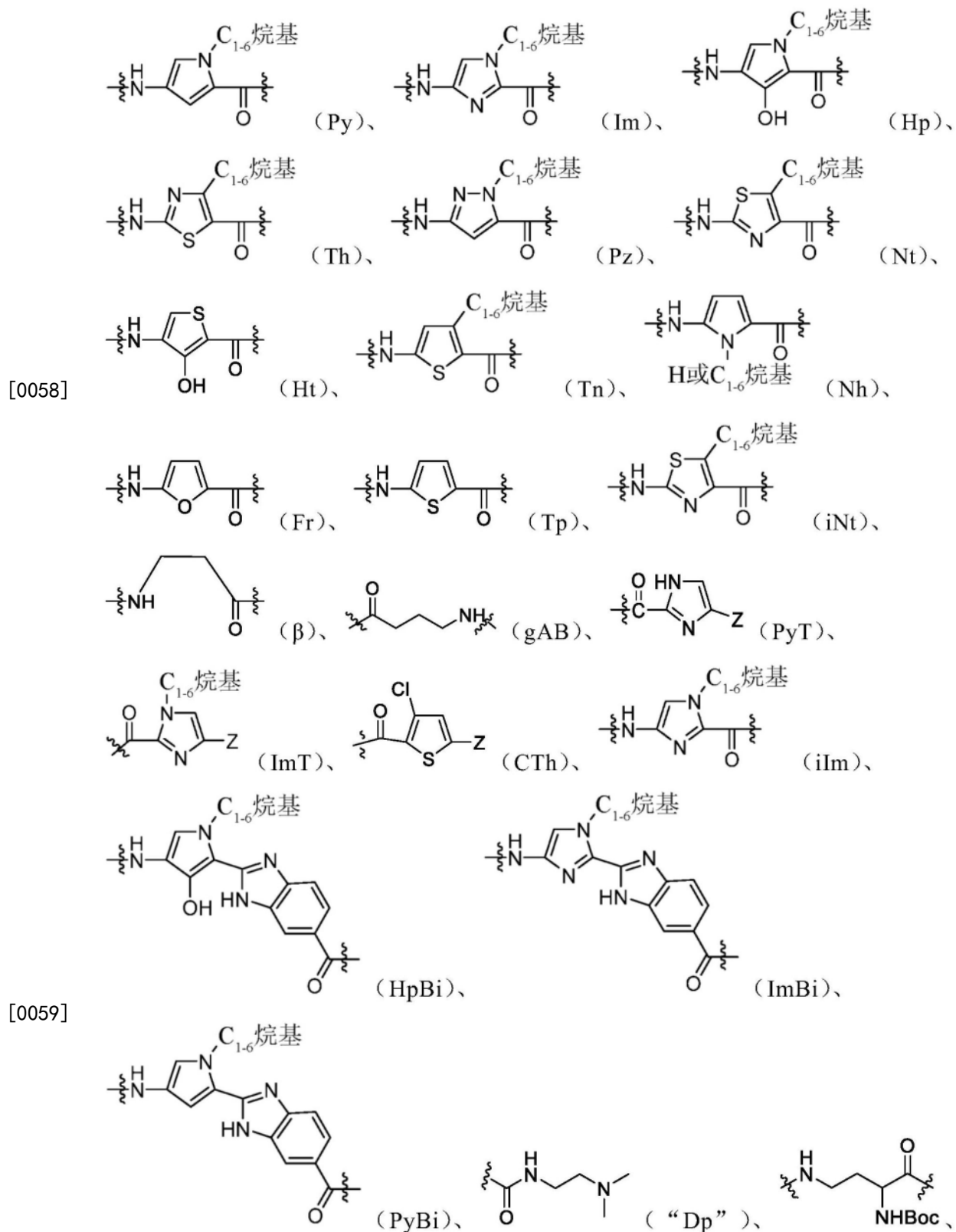
[0053] 在某些实施方案中,结构式(II)的化合物在最右侧内部亚单元与末端亚单元之间包含酰胺键。

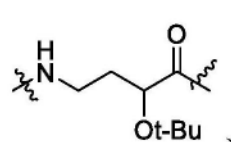
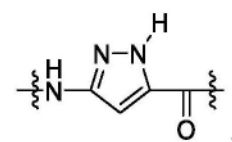
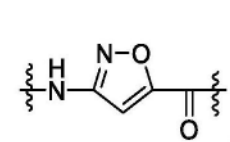
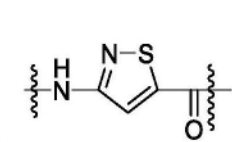
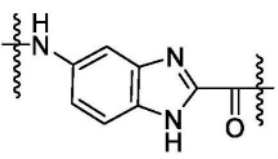
[0054] 在某些实施方案中,每个亚单元包含独立地选自杂环和脂肪族链的部分。

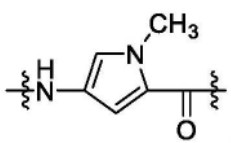
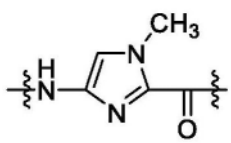
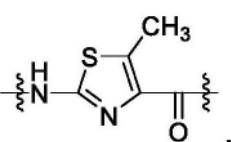
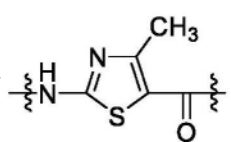
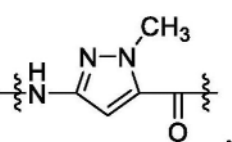
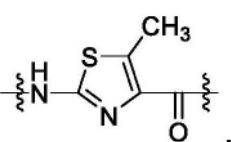
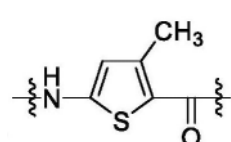
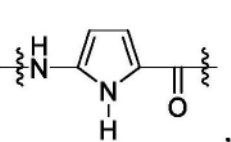
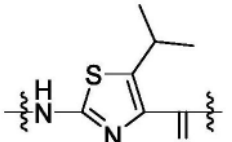
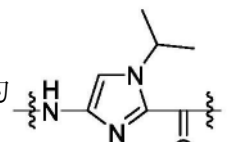
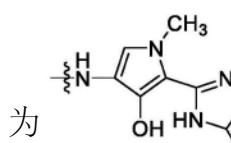
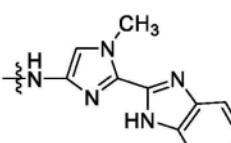
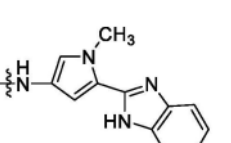
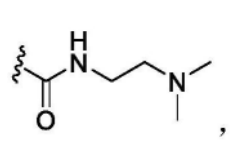
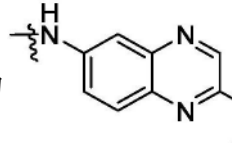
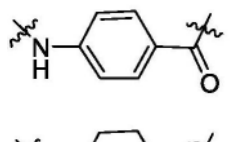
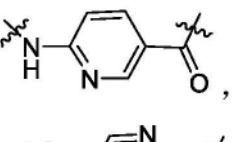
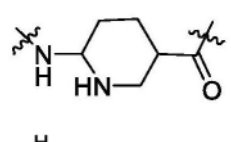
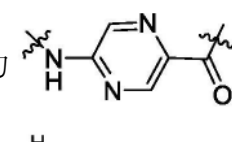
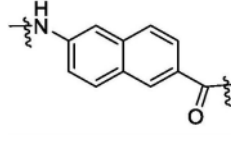
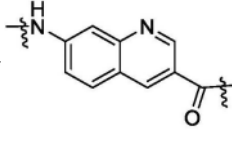
[0055] 在某些实施方案中,杂环为单环杂环。在某些实施方案中,杂环为单环5元杂环。在某些实施方案中,每个杂环含有独立地选自N、O或S的杂原子。在某些实施方案中,每个杂环独立地选自吡咯、咪唑、噻唑、噁唑、噻吩和呋喃。

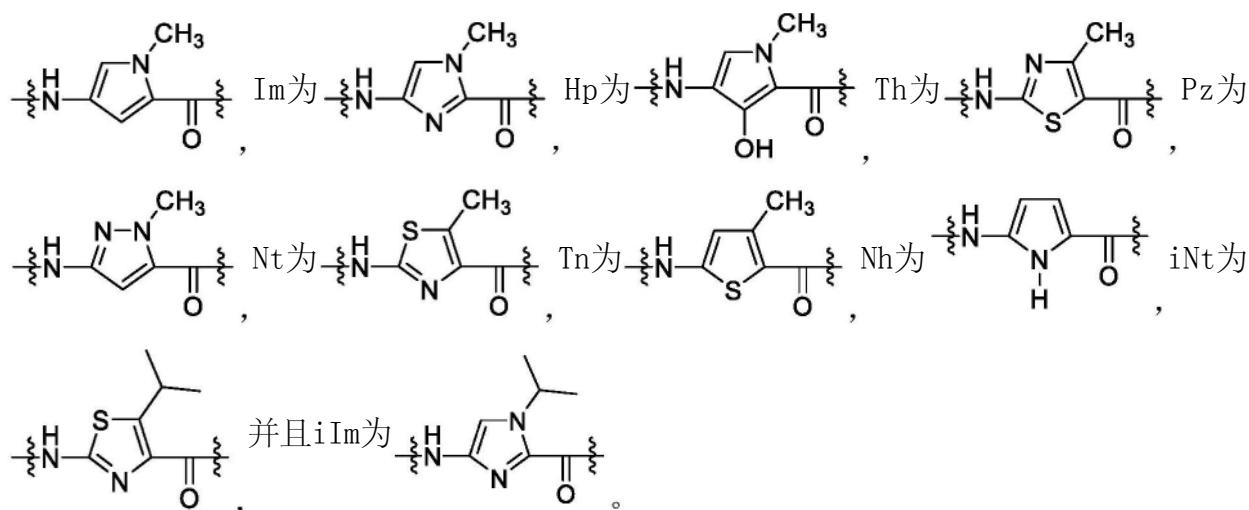
[0056] 在某些实施方案中,脂肪族链为 C_{1-6} 直链脂肪族链。在某些实施方案中,脂肪族链具有结构式 $-(CH_2)_m-$, m 选自1、2、3、4和5。在某些实施方案中,脂肪族链为 $-CH_2CH_2-$ 。

[0057] 在某些实施方案中,每个亚单元包含独立地选自以下的部分:



、
、
、
、
 -NH-亚苯并吡嗪基-CO-、-NH-亚苯基-CO-、-NH-亚吡啶基-CO-、-NH-亚哌啶基-CO-、-NH-亚嘧啶基-CO-、-NH-亚噻基-CO-、-NH-亚喹啉基-CO-和

 其中Z为H、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₁₋₆烷基-NH₂。

[0060] 在一些实施方案中,Py为

 , Im为

 , Hp为

 , Th为

 , Pz为

 , Nt为

 , Tn为

 , Nh为

 , iNt为

 , iIm为

 , HpBi为

 , ImBi为

 , PyBi为

 , Dp为

 , -NH-亚苯并吡嗪基-CO-为

 , -NH-亚苯基-CO-为

 , -NH-亚吡啶基-CO-为

 , -NH-亚哌啶基-CO-为

 , -NH-亚吡嗪基-CO-为

 , -NH-亚噻基-CO-为

 , 并且-NH-亚喹啉基-CO-为

 。



[0061] 在某些实施方案中, n 为 1 至 100, 包括端值。在某些实施方案中, n 为 1 至 50, 包括端值。在某些实施方案中, n 为 1 至 20, 包括端值。在某些实施方案中, n 为 1 至 10, 包括端值。在某些实施方案中, n 为 1 至 5, 包括端值。在某些实施方案中, n 为 1 至 3 (包括端值) 的整数。在某些实施方案中, n 选自 1 和 2。在某些实施方案中, n 为 1。

[0062] 在某些实施方案中, n 为 1 至 5 (包括端值) 的整数。

[0063] 在某些实施方案中, n 为 1 至 3 (包括端值) 的整数。

[0064] 在某些实施方案中, n 为 1 至 2 (包括端值) 的整数。

[0065] 在某些实施方案中, n 为 1。

[0066] 在某些实施方案中, L 包含 C_{1-6} 直链脂肪族区段。

[0067] 在某些实施方案中, L 包含 $(CH_2OCH_2)_m$; 并且 m 为 1 至 20 (包括端值) 的整数。在某些另外的实施方案中, m 为 1 至 10 (包括端值) 的整数。在某些另外的实施方案中, m 为 1 至 5 (包括端值) 的整数。

[0068] 在某些实施方案中, 化合物具有结构式 (III):

[0069] $X-L-(Y_5-Y_6-Y_7)-(W-Y_5-Y_6-Y_7)_n-Y_0$

[0070] 式 (III)

[0071] 或其盐, 其中:

[0072] X 包含能够与核内的调节分子非共价结合的募集部分;

[0073] L 为接头;

[0074] Y_5 、 Y_6 和 Y_7 为内部亚单元, 所述内部亚单元各自包含选自杂环或 C_{1-6} 直链脂肪族区段的部分, 并且所述内部亚单元各自化学连接于其两个相邻者;

[0075] Y_0 为末端亚单元, 其包含选自杂环或直链脂肪族区段的部分, 其化学连接于它的单一相邻者; 并且

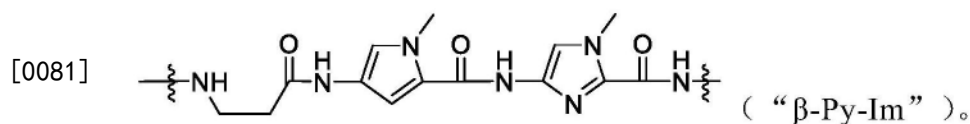
[0076] 每个亚单元可以非共价地结合至 GAA 重复序列中的单独的核苷酸;

[0077] W 为间隔基;

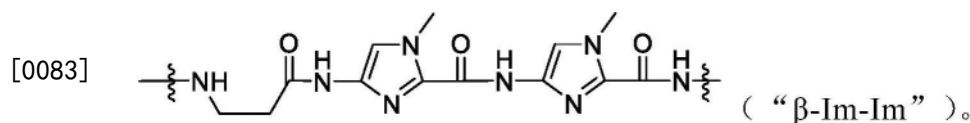
[0078] n 为 1 至 200 (包括端值) 的整数; 并且

[0079] $(Y_5-Y_6-Y_7)-(W-Y_5-Y_6-Y_7)_n-Y_0$ 组合以形成能够与三核苷酸重复序列 GAA 的一个或多个拷贝非共价结合的 DNA 识别部分。

[0080] 在某些实施方案中, $Y_5-Y_6-Y_7$ 为:



[0082] 在某些实施方案中, Y_5 - Y_6 - Y_7 为:



[0084] 在某些实施方案中, Y_5 - Y_6 - Y_7 为Im-Py-β。

[0085] 在某些实施方案中, Y_5 - Y_6 - Y_7 为Im-Im-β。

[0086] 在某些实施方案中, Y_5 - Y_6 - Y_7 各自独立地选自β-Py-Im和β-Im-Im。

[0087] 在某些实施方案中,至多一个 Y_5 - Y_6 - Y_7 为β-Im-Im。

[0088] 在结构式(III)的化合物的某些实施方案中, n 为1至100,包括端值。在结构式(III)的化合物的某些实施方案中, n 为1至50,包括端值。在结构式(III)的化合物的某些实施方案中, n 为1至20,包括端值。在结构式(III)的化合物的某些实施方案中, n 为1至10,包括端值。在结构式(III)的化合物的某些实施方案中, n 为1至5,包括端值。在结构式(III)的化合物的某些实施方案中, n 选自1和2。在结构式(III)的化合物的某些实施方案中, n 为1。

[0089] 在某些实施方案中,化合物具有结构式(IV):

[0090] $X-L-(Y_5-Y_6-Y_7)-V-(Y_8-Y_9-Y_{10})-Y_0$

[0091] 式IV

[0092] 或其盐,其中:

[0093] X 包含能够与核内的调节分子非共价结合的募集部分;

[0094] Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 、 Y_9 和 Y_{10} 为内部亚单元,所述内部亚单元各自包含选自杂环或 C_{1-6} 直链脂肪族区段的部分,并且所述内部亚单元各自化学连接于其两个相邻者;

[0095] Y_0 为末端亚单元,其包含选自杂环或直链脂肪族区段的部分,其化学连接于它的单一相邻者;并且

[0096] 每个亚单元可以非共价地结合至GAA重复序列中的单独的核苷酸;

[0097] L 为接头;

[0098] V 为用于形成发夹转角的转角部件;

[0099] n 为1至200(包括端值)的整数;并且

[0100] $(Y_5-Y_6-Y_7)-V-(Y_8-Y_9-Y_{10})-Y_0$ 组合以形成能够与三核苷酸重复序列GAA的一个或多个拷贝非共价结合的DNA识别部分。

[0101] 在结构式(IV)的化合物的某些实施方案中, n 为1至100,包括端值。在结构式(IV)的化合物的某些实施方案中, n 为1至50,包括端值。在结构式(IV)的化合物的某些实施方案中, n 为1至20,包括端值。在结构式(IV)的化合物的某些实施方案中, n 为1至10,包括端值。在结构式(IV)的化合物的某些实施方案中, n 为1至5,包括端值。在结构式(IV)的化合物的某些实施方案中, n 选自1和2。在结构式(IV)的化合物的某些实施方案中, n 为1。

[0102] 在某些实施方案中, V 为 $-HN-CH_2CH_2CH_2-CO-$ 。

[0103] 在某些实施方案中,化合物具有结构式(V):

[0104] $X-C(=O)-CH_2CH_2-(Y_5-Y_6-Y_7)_n-NH-Y_0$

[0105] 式 (V)

[0123] 或其盐,其中:

[0124] X包含能够与核内的调节分子非共价结合的募集部分;并且

[0125] W为间隔基;

[0126] Y0为末端亚单元,其包含选自杂环或直链脂肪族区段的部分,其化学连接于它的单一相邻者;并且

[0127] n为1至200(包括端值)的整数。

[0128] 在结构式(VII)的化合物的某些实施方案中,n为1至100,包括端值。在结构式(VII)的化合物的某些实施方案中,n为1至50,包括端值。在结构式(VII)的化合物的某些实施方案中,n为1至20,包括端值。在结构式(VII)的化合物的某些实施方案中,n为1至10,包括端值。在结构式(VII)的化合物的某些实施方案中,n为1至5,包括端值。在结构式(VII)的化合物的某些实施方案中,n选自1和2。在结构式(VII)的化合物的某些实施方案中,n为1。

[0129] 在结构式(VII)的化合物的某些实施方案中,其中:W为 $-\text{NHCH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_p-\text{CH}_2\text{CO}-$;并且p为1至4(包括端值)的整数。

[0130] 在一些实施方案中,(V)为 $-(\text{CH}_2)_a-\text{NR}^1-(\text{CH}_2)_b-$ 、 $-(\text{CH}_2)_a-$ 、 $-(\text{CH}_2)_a-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-$ 、 $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}(\text{NHR}^1)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}(\text{NHR}^1)-$ 、 $-(\text{CR}^2\text{R}^3)_a-$ 或 $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}(\text{NR}_3^1)^+-$ $(\text{CH}_2)_b-$,其中a各自独立地为2至4的整数; R^1 为H、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{3-10} 环烷基、任选地取代的 C_{6-10} 芳基、任选地取代的4-10元杂环基或任选地取代的5-10元杂芳基; R^2 和 R^3 各自独立地为H、卤素、OH、NHAc或 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^1 为H。在一些实施方案中, R^1 为任选地被1-3个选自 $-\text{C}(\text{O})-$ 苯基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,(V)为 $-(\text{CR}^2\text{R}^3)-(\text{CH}_2)_a-$ 或 $-(\text{CH}_2)_a-(\text{CR}^2\text{R}^3)-(\text{CH}_2)_b-$,其中a各自独立地为1-3,b为0-3,并且 R^2 和 R^3 各自独立地为H、卤素、OH、NHAc或 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中,(V)为 $-(\text{CH}_2)-\text{CH}(\text{NH}_3)^+-$ $(\text{CH}_2)-$ 或 $-(\text{CH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_3)^+-$ 。

[0131] 在一个方面,本公开的化合物结合至fxn的GAA,并且将调节部分募集至fxn的附近。由于调节部分邻近于基因,因此调节部分将更可能调节fxn的表达。

[0132] 还提供了其中包括式(I)-(VIII)的化合物在内的以上公开的任何化合物被单一、部分或完全氘化的实施方案。用于实现氢的氘交换的方法在本领域中为已知的。

[0133] 还提供了其中以上任何实施方案可以与这些实施方案中的任何一者或多者组合的实施方案,条件为组合不互相排斥。

[0134] 如本文所用,当一个实施方案被定义为不同于另一实施方案时,两个实施方案为“互相排斥的”。例如,其中两个基团组合以形成环烷基的实施方案与其中一个基团为乙基,另一基团为氢的实施方案互相排斥。类似地,其中一个基团为 CH_2 的实施方案与其中相同的基团为NH的实施方案互相排斥。

[0135] 在一个方面,本公开的化合物结合至fxn的GAA,并且将调节部分募集至fxn的附近。由于调节部分邻近于基因,因此调节部分将更可能调节fxn的表达。

[0136] 在一个方面,本公开的化合物提供了用于单一聚酰胺亚单元与GAA重复序列中的每个碱基对的相互作用的聚酰胺序列。在一个方面,本公开的化合物提供转角部件V,以便使得能够实现化合物与GAA的发夹结合,其中每个核苷酸对与聚酰胺的两个亚单元相互作用。

[0137] 在一个方面,本公开的化合物提供用于与fxn非共价结合的聚酰胺序列的多于一

个拷贝,并且这种化合物中的单独的聚酰胺序列由如上定义的间隔基W连接。间隔基W允许这种化合物根据需要调整它的几何结构以缓和影响较长的聚酰胺序列的非共价结合的几何应变。

[0138] 第一末端DNA结合部分

[0139] 第一末端与基因,特别是与GAA序列的小沟相互作用和结合。在一个方面,本公开的化合物提供了用于单一聚酰胺亚单元与GAA重复序列中的每个碱基对的相互作用的聚酰胺序列。在一个方面,本公开的化合物提供转角部件(例如脂肪族氨基酸部分),以便使得能够实现化合物与GAA的发夹结合,其中每个核苷酸对与聚酰胺的两个亚单元相互作用。

[0140] 在一个方面,由于与fxn相关的GAA重复的数目较高,因此与结合至受试者的DNA中其他地方的GAA相比,本公开的化合物更可能结合至fxn的重复的GAA。

[0141] 在一个方面,本公开的化合物提供用于与GAA非共价结合的聚酰胺序列的多于一个拷贝。在一个方面,本公开的化合物以与含有单一聚酰胺序列的相应化合物相比更大的亲和力结合至fxn。

[0142] 在一个方面,本公开的化合物提供用于与GAA非共价结合的聚酰胺序列的多于一个拷贝,并且这种化合物中的单独的聚酰胺序列由如上定义的间隔基W连接。间隔基W允许这种化合物根据需要调整它的几何结构以缓和影响较长的聚酰胺序列的非共价结合的几何应变。

[0143] 在某些实施方案中,DNA识别或结合部分在DNA的小沟中结合。

[0144] 在某些实施方案中,DNA识别或结合部分包含单体的聚合物序列,其中聚合物中的每个单体选择性地结合至某一DNA碱基对。

[0145] 在某些实施方案中,DNA识别或结合部分包含聚酰胺部分。

[0146] 在某些实施方案中,DNA识别或结合部分包含有包含含杂芳族单体的聚酰胺部分,其中每个杂芳族单体非共价地结合至特定核苷酸,并且每个杂芳族单体经由酰胺键连接至其一个或多个相邻者。

[0147] 在某些实施方案中,DNA识别部分结合至包含至少1000个五核苷酸重复的序列。在某些实施方案中,DNA识别部分结合至包含至少500个三核苷酸重复的序列。在某些实施方案中,DNA识别部分结合至包含至少200个三核苷酸重复的序列。在某些实施方案中,DNA识别部分结合至包含至少100个三核苷酸重复的序列。在某些实施方案中,DNA识别部分结合至包含至少50个三核苷酸重复的序列。在某些实施方案中,DNA识别部分结合至包含至少20个三核苷酸重复的序列。

[0148] 在某些实施方案中,化合物包含细胞穿透配体部分。

[0149] 在某些实施方案中,细胞穿透配体部分为多肽。

[0150] 在某些实施方案中,细胞穿透配体部分为含有少于30个氨基酸残基的多肽。

[0151] 在某些实施方案中,多肽选自SEQ ID NO.1至SEQ ID NO.37中的任一者,包括SEQ ID NO.1和SEQ ID NO.37。

[0152] 所选的聚酰胺的形式可以基于靶基因而变化。第一末端可以包括选自由线性聚酰胺、发夹聚酰胺、H销聚酰胺(H-pin polyamide)、重叠聚酰胺(overlapped polyamide)、滑移聚酰胺(slipped polyamide)、环状聚酰胺、串联聚酰胺(tandem polyamide)和延伸聚酰胺组成的群组的聚酰胺。在一些实施方案中,第一末端包含线性聚酰胺。在一些实施方案

中,第一末端包含发夹聚酰胺。

[0153] 聚酰胺与靶基因之间的结合亲和力可以基于聚酰胺的组成来调整。在一些实施方案中,聚酰胺能够以小于约600nM、约500nM、约400nM、约300nM、约250nM、约200nM、约150nM、约100nM或约50nM的亲和力结合DNA。在一些实施方案中,聚酰胺能够以小于约300nM的亲和力结合DNA。在一些实施方案中,聚酰胺能够以小于约200nM的亲和力结合DNA。在一些实施方案中,聚酰胺能够以大于约200nM、约150nM、约100nM、约50nM、约10nM或约1nM的亲和力结合DNA。在一些实施方案中,聚酰胺能够以在约1-600nM、10-500nM、20-500nM、50-400nM或100-300nM的范围内的亲和力结合DNA。

[0154] 可以使用定量足迹滴定实验来确定聚酰胺与靶标DNA之间的结合亲和力。实验涉及在24℃或37℃下测量聚酰胺对于靶序列的解离常数 K_d ,以及使用标准聚酰胺测定溶液条件或近似细胞内溶液条件。

[0155] 可以使用适合于特定蛋白质的测定来确定调节蛋白和在第二末端上的配体之间的结合亲和力。实验涉及测量配体对于蛋白质的解离常数 K_d ,以及使用标准蛋白质测定溶液条件或近似细胞内溶液条件。

[0156] 在一些实施方案中,第一末端包含-NH-Q-C(O)-,其中Q为任选地取代的 C_{6-10} 亚芳基、任选地取代的4-10元亚杂环基、任选地取代的5-10元亚杂芳基或任选地取代的亚烷基。在一些实施方案中,Q为任选地取代的 C_{6-10} 亚芳基或任选地取代的5-10元亚杂芳基。在一些实施方案中,Q为任选地取代的5-10元亚杂芳基。在一些实施方案中,5-10元亚杂芳基任选地被1-4个选自以下的取代基取代:H、OH、卤素、 C_{1-10} 烷基、 NO_2 、CN、NR'R''、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-7} 碳环基、4-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、(C_{3-7} 碳环基) C_{1-6} 烷基、(4-10元杂环基) C_{1-6} 烷基、(C_{6-10} 芳基) C_{1-6} 烷基、(C_{6-10} 芳基) C_{1-6} 烷氧基、(5-10元杂芳基) C_{1-6} 烷基、(C_{3-7} 碳环基)-胺、(4-10元杂环基)胺、(C_{6-10} 芳基)胺、(5-10元杂芳基)胺、酰基、C-羧基、O-羧基、C-酰胺基、N-酰胺基、S-磺酰胺基、N-磺酰胺基、-SR'、COOH或CONR'R'';其中R'和R''各自独立地为H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基。

[0157] 在一些实施方案中,第一末端包含至少三个被选择以对应于核苷酸重复序列GAA的芳族羧酰胺部分,和至少一个选自甘氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、2,4-二氨基丁酸和5-氨基戊酸组成的群组的脂肪族氨基酸残基。在一些实施方案中,第一末端包含至少一个 β -丙氨酸亚单元。

[0158] 在一些实施方案中,单体元件独立地选自自由任选地取代的吡咯羧酰胺单体、任选地取代的咪唑羧酰胺单体、任选地取代的C-C连接的杂单环/杂双环部分以及 β -丙氨酸组成的群组。

[0159] 在一些实施方案中,第一末端包含式(A-1)的结构或其药学上可接受的盐:

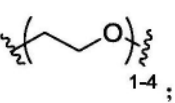
[0160] $-L_{1a}-[A-M]_p-E_1$

[0161] (A-1)

[0162] 其中,

[0163] 每个[A-M]出现p次,并且p为在1至10的范围内的整数,

[0164] L_{1a} 为键、 C_{1-6} 亚烷基、-NR^a- C_{1-6} 亚烷基-C(O)-、-NR^aC(O)-、-NR^a- C_{1-6} 亚烷基、-O-或-O- C_{1-6} 亚烷基;

[0165] A各自选自自由以下组成的群组:键、 C_{1-10} 亚烷基、任选地取代的 C_{6-10} 亚芳基、任选地取代的4-10元亚杂环基、任选地取代的5-10元亚杂芳基、 $-C_{1-10}$ 亚烷基- $C(O)-$ 、 $-C_{1-10}$ 亚烷基- NR^a- 、 $-CO-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-CONR^a-$ 、 $-CONR^aC_{1-4}$ 亚烷基-、 $-NR^aCO-C_{1-4}$ 亚烷基-、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=S)-NH-$ 、 $-C(O)-NH-NH-$ 、 $-C(O)-N=N-$ 、 $-C(O)-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-N(CH_3)-C_{1-6}$ 亚烷基-和  $-NH-C_{1-6}$ 亚烷基- $NH-$ 、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- $O-$ 、 $-NH-N=N-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ 、以及它们的任何组合,并且至少一个A为 $-CONH-$;

[0166] M各自为任选地取代的 C_{6-10} 亚芳基、任选地取代的4-10元亚杂环基、任选地取代的5-10元亚杂芳基或任选地取代的亚烷基;

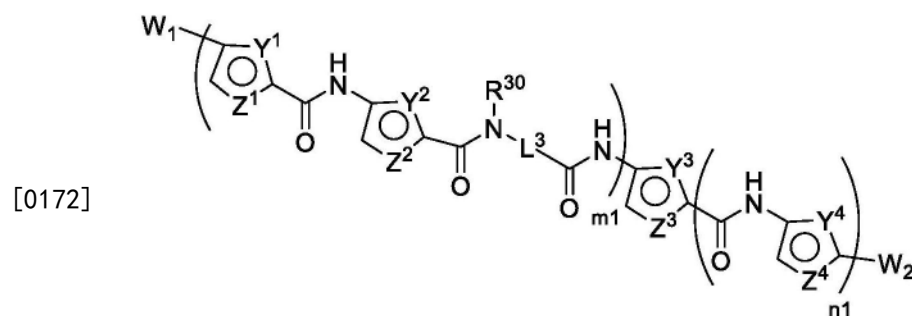
[0167] E_1 为H或 $-A^E-G$;

[0168] A^E 不存在或者为 $-NHCO-$;

[0169] G选自自由以下组成的群组:任选地取代的 C_{6-10} 芳基、任选地取代的4-10元杂环基、任选地取代的5-10元杂芳基、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{0-4} 亚烷基- $NHC(=NH)NH-$ 、 $-CN-$ 、 $-C_{0-4}$ 亚烷基- $C(=NH)(NR^aR^b)$ 、 $-C_{0-4}$ 亚烷基- $C(=N^+H_2)(NR^aR^b)$ 、 C_{1-5} 亚烷基- NR^aR^b 、 C_{0-4} 亚烷基- $NHC(=NH)R^a$ 和任选地取代的胺;并且

[0170] R^a 和 R^b 各自独立地选自自由以下组成的群组:H、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{3-10} 环烷基、任选地取代的 C_{6-10} 芳基、任选地取代的4-10元杂环基和任选地取代的5-10元杂芳基。

[0171] 在一些实施方案中,第一末端包含具有式(A-2)的结构的聚酰胺或其药学上可接受的盐:



式(A-2),

[0173] 其中:

[0174] m_1 为1-4;

[0175] n_1 为0-2;

[0176] Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 各自独立地为CH或N;

[0177] Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自独立地为O、S或 NR^{1D} ;

[0178] L^3 各自为任选地取代的 C_1-C_6 亚烷基、 C_3-C_7 亚环烷基、3至7元亚杂环烷基或5至6元亚杂芳基;

[0179] R^{30} 各自为氢或 C_1-C_6 烷基;或者

[0180] R^{30} 和 L^3 各自与它们所连接的原子接合在一起以形成4至7元杂环;

[0181] W_1 为氢、任选地取代的 C_1-C_6 烷基、 $-NR^{1E}-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 、 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 或 $(AA)_{1-10}$;

[0182] W_2 为氢、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 或 $(AA)_{1-10}$;

[0183] R^{1D} 和 R^{1E} 各自独立地为氢、任选地取代的 C_1 - C_{50} 烷基、 C_1 - C_{50} 杂烷基或 PEG_{1-50} ;

[0184] R^{1F} 为氢、任选地取代的 C_1 - C_{20} 烷基、 C_1 - C_{20} 杂烷基、 PEG_{1-20} 或一个或多个AA;并且

[0185] 氨基酸各自独立地为天然存在的氨基酸。

[0186] 在一些实施方案中, L^3 各自为任选地取代的 C_1 - C_6 亚烷基。在一些实施方案中, L^3 为任选地被一个或多个氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_3 - C_6 环烷基或4至7元杂环烷基环取代的 C_2 、 C_3 、 C_4 或 C_5 亚烷基。在一些实施方案中, L^3 为任选地被一个或多个氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_3 - C_6 环烷基或4至7元杂环烷基环取代的 C_2 或 C_3 亚烷基。在一些实施方案中, L^3 为任选地被一个或两个氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_3 - C_6 环烷基或4至7元杂环烷基环取代的 C_2 亚烷基。

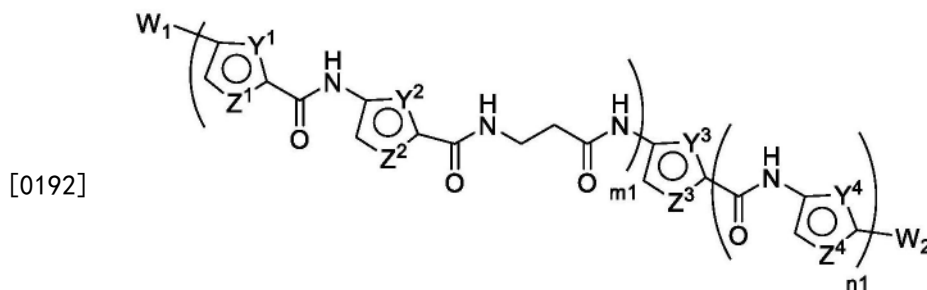
[0187] 在一些实施方案中, L^3 各自独立地为 C_3 - C_7 亚环烷基。在一些实施方案中, L^3 为环丁烯、环戊烯、环己烯或环庚烯环。在一些实施方案中, L^3 为环丁烯。在一些实施方案中, L^3 为环戊烯。在一些实施方案中, L^3 为环己烯。

[0188] 在一些实施方案中, L^3 各自为3至7元亚杂环基。在一些实施方案中, L^3 为4元、5元或6元亚杂环基。

[0189] 在一些实施方案中, R^{30} 各自独立地为氢。在一些实施方案中, R^{30} 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基。

[0190] 在一些实施方案中, L^3 和 R^{30} 与它们所连接的原子接合在一起,以形成4至7元杂环。在一些实施方案中,环为4元杂环。在一些实施方案中,环为5元杂环。在一些实施方案中,环为6元杂环。在一些实施方案中,环为7元杂芳环。

[0191] 在一些实施方案中,第一末端包含具有式(A-3)的结构的聚酰胺或其药学上可接受的盐:



式(A-3),

[0193] 其中,

[0194] m_1 为1-4;

[0195] n_1 为0-2;

[0196] Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 各自独立地为CH或N;

[0197] Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自独立地为O、S或 NR^{1D} ;

[0198] W_1 为氢、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-NR^{1E}-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 、 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 或 $(AA)_{1-10}$;

[0199] W_2 为氢、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 或 $(AA)_{1-10}$;

[0200] R^{1D} 和 R^{1E} 各自独立地为氢、任选地取代的 C_1 - C_{50} 烷基、 C_1 - C_{50} 杂烷基或 PEG_{1-50} ;

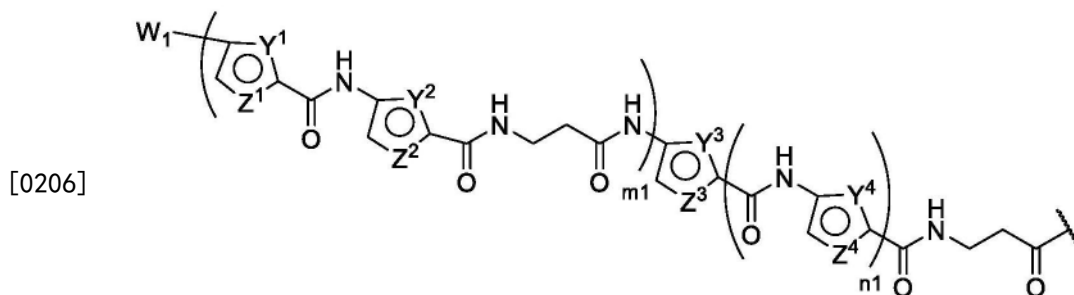
[0201] R^{1F} 为氢、任选地取代的 C_1 - C_{20} 烷基、 C_1 - C_{20} 杂烷基、 PEG_{1-20} 或一个或多个AA;并且

[0202] AA各自独立地为选自 β -丙氨酸、赖氨酸和精氨酸的氨基酸残基。

[0203] 在一些实施方案中,接头部分在 W_2 处被连接至DNA结合部分(即聚酰胺)。在一些实施方案中, W_2 为任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 或 $(AA)_{1-10}$ 。在一些实施方案中, W_2 为氢。

[0204] 在一些实施方案中, W_2 为 $(AA)_{1-10}$ 。在一些实施方案中,AA为 β -丙氨酸。在一些实施方案中,AA为一个 β -丙氨酸。在一些实施方案中,AA为两个 β -丙氨酸。

[0205] 在一些实施方案中,第一末端包含具有式(A-4)的结构的聚酰胺或其药学上可接受的盐:



式(A-4)。

[0207] 在一些实施方案中, R^{1D} 和 R^{1E} 各自独立地为氢、任选地取代的 C_1 - C_{20} 烷基、 C_1 - C_{20} 杂烷基或 PEG_{1-20} 。在一些实施方案中, R^{1D} 和 R^{1E} 各自独立地为氢、任选地取代的 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 杂烷基或 PEG_{1-20} 。

[0208] 在一些实施方案中, R^{1D} 各自独立地为任选地取代的 C_1 - C_{20} 烷基、 C_1 - C_{20} 杂烷基或 PEG_{1-20} ,它们各自任选地被酰胺基、烷基、炔基、叠氮基、氨基、卤素、卤代烷基、羟基、硝基、氧代(=O)、氢氧化磷或PEG取代。在一些实施方案中, R^{1D} 各自独立地为任选地取代的 C_1 - C_{20} ,其任选地被 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 CF_3 、 $-OP(=O)(OH)_2$ 、 $-OP(=O)(OCH_3)_2$ 、 $-OP(=O)(OCH_3)(OH)$ 或 $-OP(=O)_2OH$ 取代。在一些实施方案中, R^{1D} 各自独立地为 PEG_{1-50} 。在一些实施方案中, R^{1D} 各自独立地为 $-C(O)-NR^{2A}R^{2B}$ 或 $-NR^{2A}R^{2B}$,其中 R^{2A} 和 R^{2B} 各自独立地为氢、 C_1 - C_{50} 烷基或 PEG_{1-50} 。

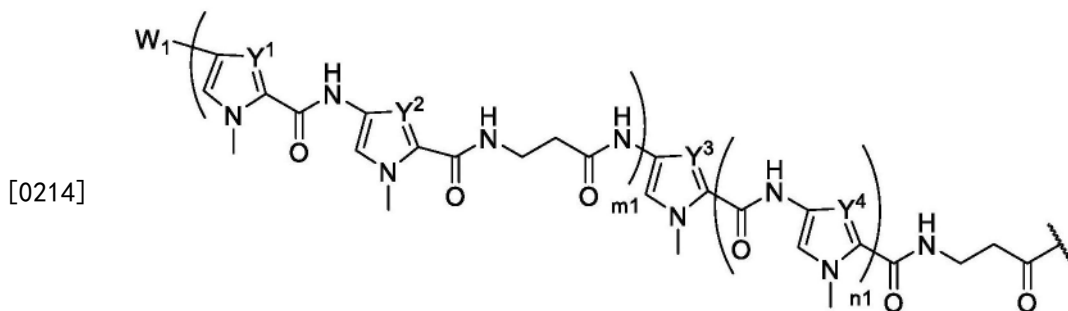
[0209] 在一些实施方案中, Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自独立地为O或S。

[0210] 在一些实施方案中, Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自独立地为 NR^{1D} ,其中 R^{1D} 为任选地取代的 C_1 - C_{20} 烷基或 C_1 - C_{20} 杂烷基。

[0211] 在一些实施方案中, Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自独立地为 NCH_3 。

[0212] 在一些实施方案中, Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自独立地为NH。

[0213] 在一些实施方案中,第一末端包含具有式(A-5)的结构的聚酰胺或其药学上可接受的盐:



式 (A-5)。

[0215] 在一些实施方案中, Y^1 和 Y^3 各自为 N; 并且 Y^2 和 Y^4 各自独立地为 CH 或 N。在一些实施方案中, Y^2 和 Y^4 各自独立地为 CH。在一些实施方案中, Y^2 和 Y^4 各自独立地为 N。在一些实施方案中, Y^2 为 CH 和 Y^4 为 N。在一些实施方案中, Y^2 为 N 和 Y^4 为 CH。

[0216] 在一些实施方案中, 单元 m_1 和 n_1 各自不同或相同。在一些实施方案中, 单元 m_1 各自不同。在一些实施方案中, 单元 m_1 各自相同。在一些实施方案中, 单元 n_1 各自不同。在一些实施方案中, 单元 n_1 各自相同。

[0217] 在一些实施方案中, m_1 为 2 或 3; 并且 n_1 为 0 或 1。

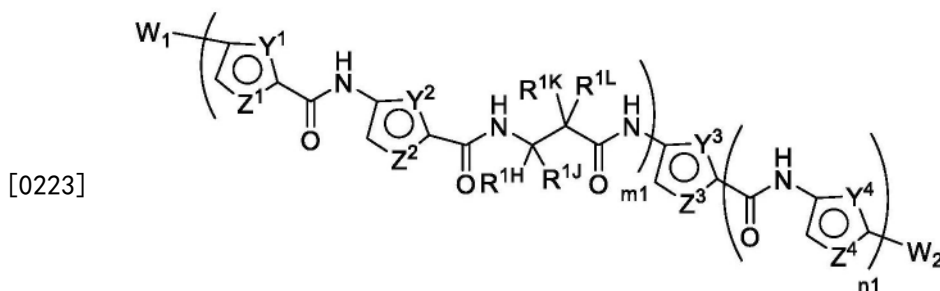
[0218] 在一些实施方案中, m_1 为 2。在一些实施方案中, m_1 为 1。

[0219] 在一些实施方案中, n_1 为 0。在一些实施方案中, n_1 为 1。

[0220] 在一些实施方案中, 接头部分通过 W_1 连接到 DNA 结合部分。在一些实施方案中, W_1 为任选地取代的 C_1 - C_6 烷基, 或 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 。在一些实施方案中, W_1 为 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$, 其中 R^{1E} 为氢; 并且 R^{1F} 为氢、任选地取代的 C_1 - C_{10} 烷基或 PEG_{1-20} 。

[0221] 在一些实施方案中, W_1 为氢。

[0222] 在一些实施方案中, 第一末端包含具有式 (A-6) 的结构的聚酰胺或其药学上可接受的盐:



式 (A-6),

[0224] 其中,

[0225] R^{1H} 、 R^{1J} 、 R^{1K} 和 R^{1L} 各自独立地为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟烷基; 或者

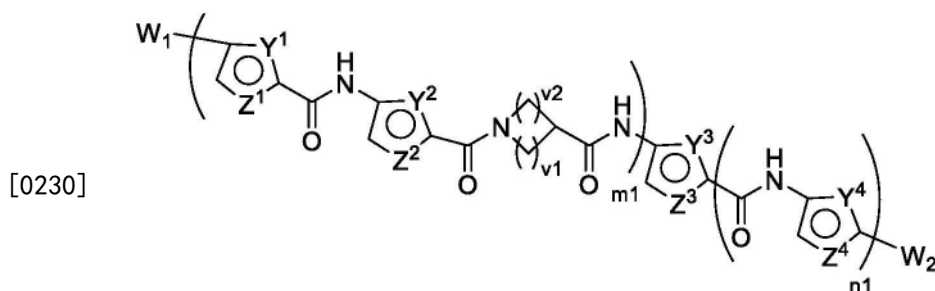
[0226] R^{1H} 和 R^{1J} 或 R^{1L} 和 R^{1K} 与它们所连接的原子组合在一起以形成 C_3 - C_6 环烷基或 4 至 7 元杂环烷基环。

[0227] 在一些实施方案中, R^{1H} 、 R^{1J} 、 R^{1K} 和 R^{1L} 各自独立地为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟烷基。在一些实施方案中, R^{1H} 、 R^{1J} 、 R^{1K} 和 R^{1L} 各自独立地为氢、卤素或 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^{1H} 、 R^{1J} 、 R^{1K} 和 R^{1L} 各自独立地为卤素。在一些实施方案

中, R^{1H} 、 R^{1J} 、 R^{1K} 和 R^{1L} 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^{1H} 、 R^{1J} 、 R^{1K} 和 R^{1L} 各自独立地为氢。

[0228] 在一些实施方案中, R^{1H} 和 R^{1J} 或 R^{1L} 和 R^{1K} 与它们所连接的原子组合在一起以形成 C_3 - C_6 环烷基或4至7元杂环烷基环。在一些实施方案中, R^{1H} 和 R^{1J} 或 R^{1L} 和 R^{1K} 与它们所连接的原子组合在一起以形成 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施方案中, R^{1H} 和 R^{1J} 或 R^{1L} 和 R^{1K} 与它们所连接的原子组合在一起以形成4至7元杂环烷基环。

[0229] 在一些实施方案中,第一末端包含具有式(A-7)的结构的聚酰胺或其药学上可接受的盐:

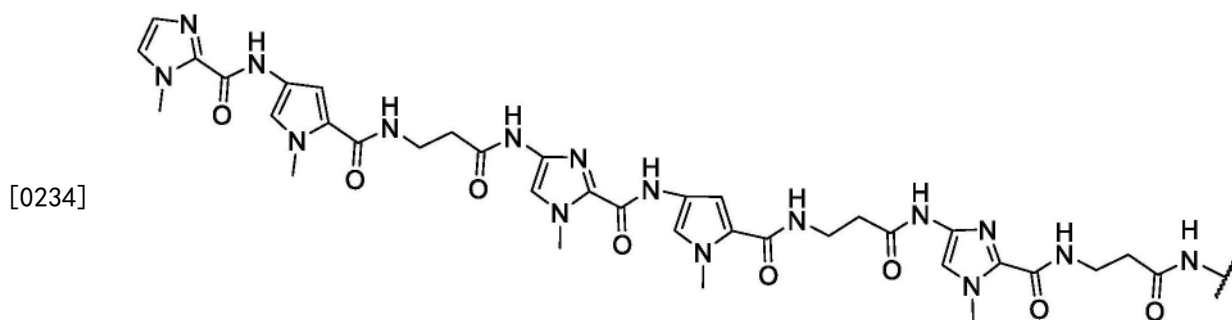


式(A-7),

[0231] 其中 v_1 和 v_2 各自独立地为1-3。

[0232] 在一些实施方案中, v_1 各自独立地为1。在一些实施方案中, v_1 各自独立地为2。在一些实施方案中, v_1 各自独立地为3。在一些实施方案中, v_2 各自独立地为1。在一些实施方案中, v_2 各自独立地为2。在一些实施方案中, v_2 各自独立地为3。

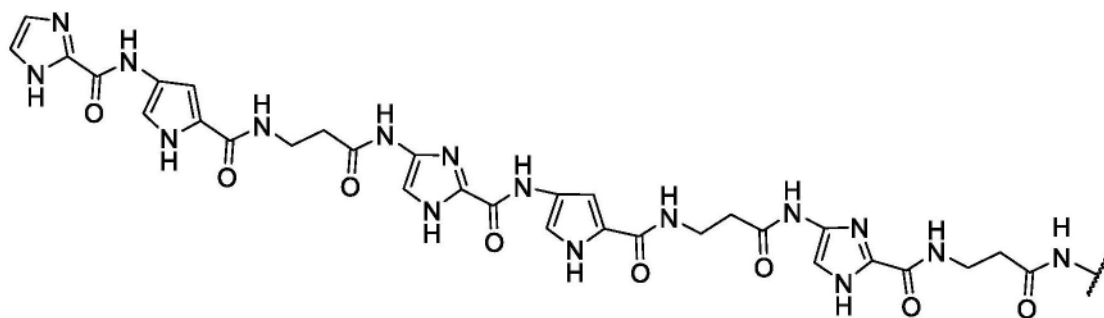
[0233] 在一些实施方案中,第一末端包含具有式(A-8)的结构的聚酰胺或其药学上可接受的盐:



式(A-8)。

[0235] 在一些实施方案中,第一末端包含具有式(A-9)的结构的聚酰胺或药学上可接受的

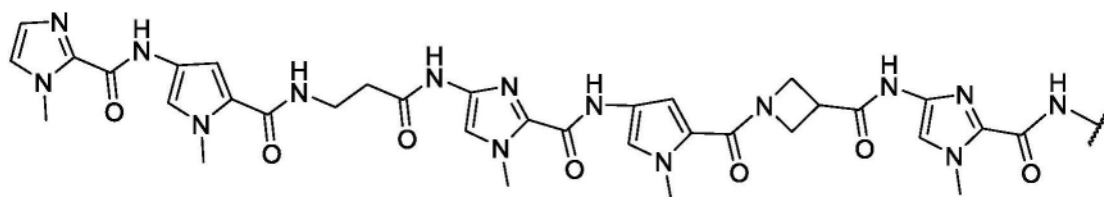
[0236]



式 (A-9)。

[0237] 在一些实施方案中,第一末端包含具有式 (A-10) 的结构的聚酰胺或其药学上可接受的盐:

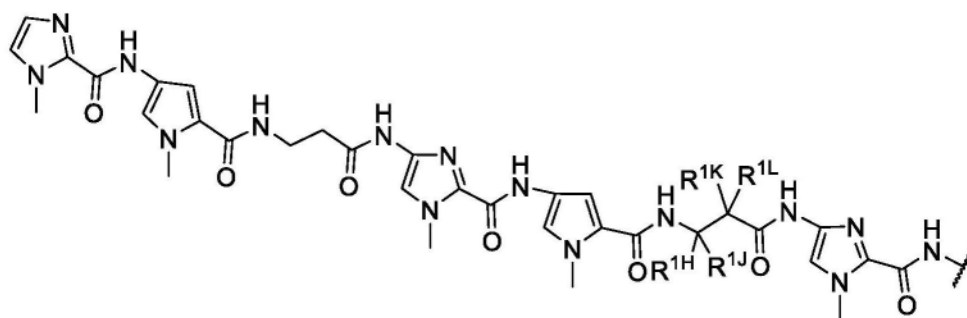
[0238]



式 (A-10)。

[0239] 在一些实施方案中,第一末端包含具有式 (A-11) 的结构的聚酰胺或其药学上可接受的盐:

[0240]



式 (A-11),

[0241] 其中,

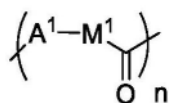
[0242] R^{1H} 、 R^{1J} 、 R^{1K} 和 R^{1L} 各自独立地为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟烷基;或者

[0243] R^{1H} 和 R^{1J} 或 R^{1L} 和 R^{1K} 与它们所连接的原子组合在一起以形成 C_3 - C_6 环烷基或4至7元杂环烷基环

[0244] R^{1H} 和 R^{1J} 或 R^{1L} 和 R^{1K} 与它们所连接的原子组合在一起以形成 C_3 - C_6 环烷基或4至7元杂环烷基环。

[0245] 在一些实施方案中,第一末端包含具有式 (A-12) 的结构的聚酰胺或其药学上可接受的盐:

[0246]



式 (A-12),

[0247] 其中:

[0248] A^1 各自为-NH-或-NH-(CH₂)_m-CH₂-C(O)-NH-;

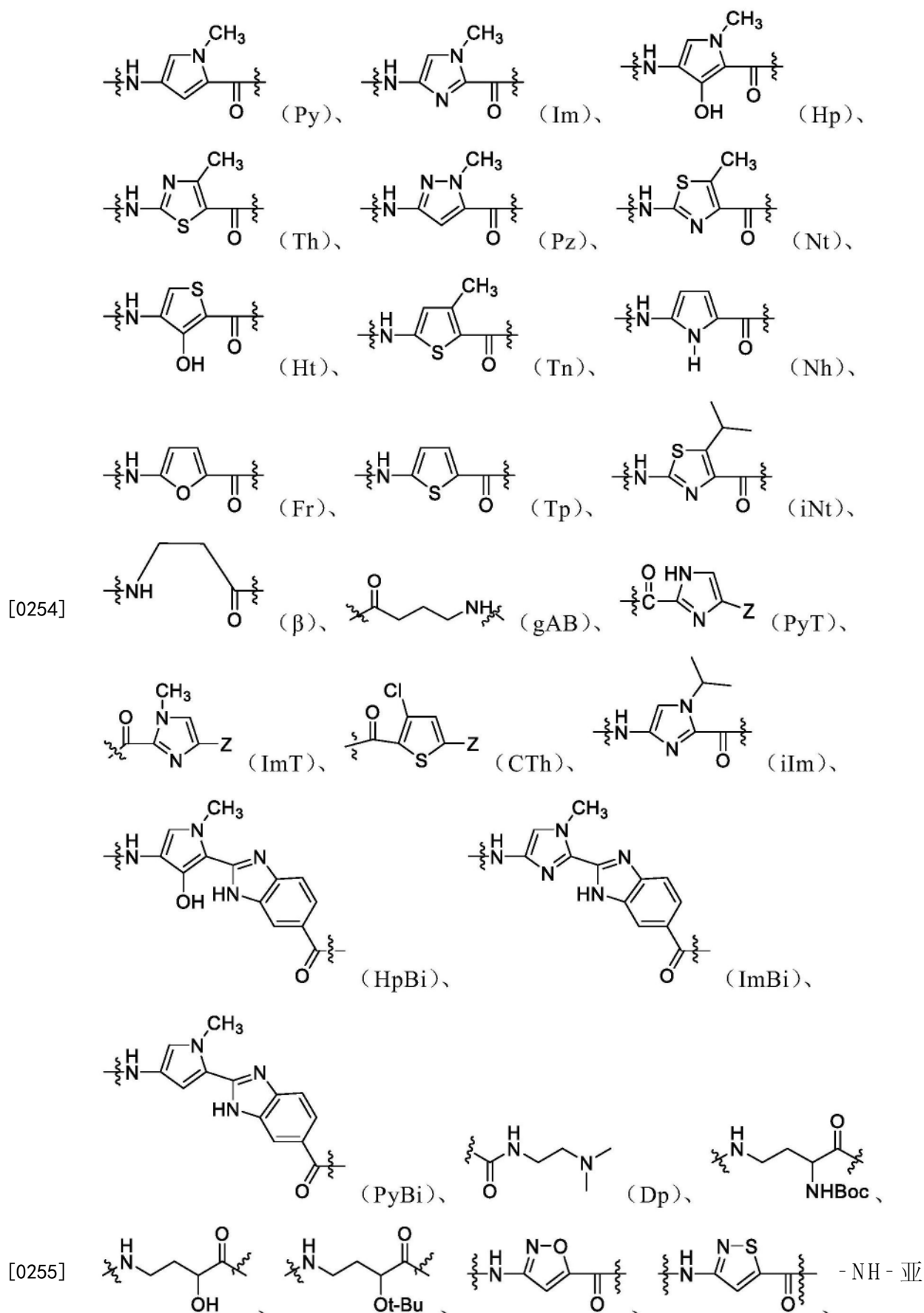
[0249] M各自为任选地取代的C₆₋₁₀亚芳基、任选地取代的4-10元亚杂环基、任选地取代的5-10元亚杂芳基或任选地取代的亚烷基;

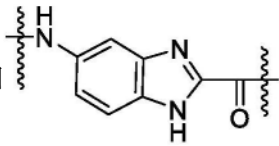
[0250] m为1至10的整数;并且

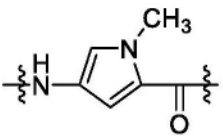
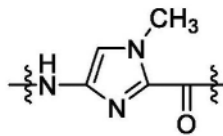
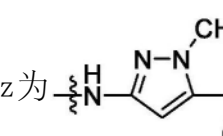
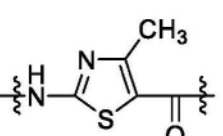
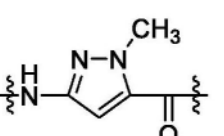
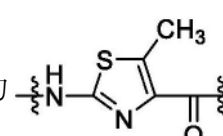
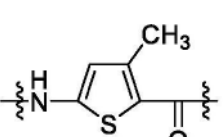
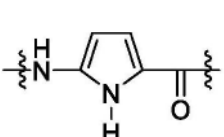
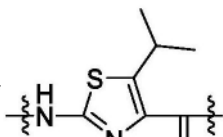
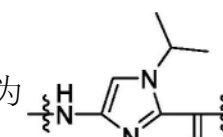
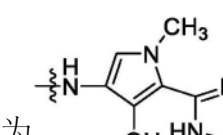
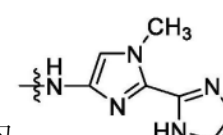
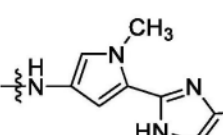
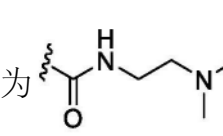
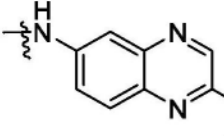
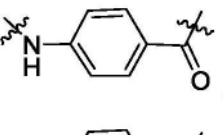
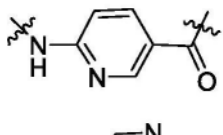
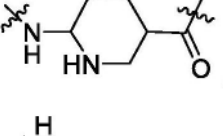
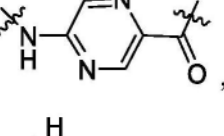
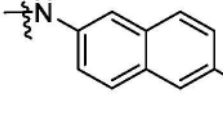
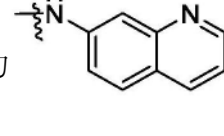
[0251] n为1至6的整数。

[0252] 在一些实施方案中,式(A-6)的[A¹-M¹]中的M¹各自为C₆₋₁₀亚芳基、4-10元亚杂环基、任选地取代的5-10元亚杂芳基或C₁₋₆亚烷基;各自任选地被1-3个选自以下的取代基取代:H、OH、卤素、C₁₋₁₀烷基、NO₂、CN、NR'R''、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、(C₁₋₆烷氧基)C₁₋₆烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₇碳环基、4-10元杂环基、4-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-(C₃₋₇碳环基)C₁₋₆烷基、(4-10元杂环基)C₁₋₆烷基、(C₆₋₁₀芳基)C₁₋₆烷基、(C₆₋₁₀芳基)C₁₋₆烷氧基、(5-10元杂芳基)C₁₋₆烷基、-(C₃₋₇碳环基)-胺、(4-10元杂环基)胺、(C₆₋₁₀芳基)胺、(5-10元杂芳基)胺、酰基、C-羧基、O-羧基、C-酰胺基、N-酰胺基、S-磺酰胺基、N-磺酰胺基、-SR'、COOH或CONR'R'';其中R'和R''各自独立地为H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、-C₁₋₁₀烷氧基。在一些实施方案中,式(A-12)的[A¹-R¹]中的R¹各自为含有至少一个选自O、S和N的杂原子的5-10元亚杂芳基或C₁₋₆亚烷基,并且所述亚杂芳基或所述C₁₋₆亚烷基任选地被1-3个选自以下的取代基取代:OH、卤素、C₁₋₁₀烷基、NO₂、CN、NR'R''、C₁₋₆卤代烷基、-C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₇碳环基、4-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、-SR'、COOH或CONR'R'';其中R'和R''各自独立地为H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、-C₁₋₁₀烷氧基。在一些实施方案中,式(A-12)的[A¹-R¹]中的R¹各自为含有至少一个选自O、S和N的杂原子的5-10元亚杂芳基,并且所述亚杂芳基任选地被1-3个选自OH、C₁₋₆烷基、卤素和C₁₋₆烷氧基的取代基取代。

[0253] DNA识别、结合部分或聚酰胺可以包括一个或多个选自由以下组成的群组的亚单元:



CO-、-NH-亚蒽基-CO-、-NH-亚喹啉基-CO和  其中Z为H、NH₂、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基NH₂。

[0256] 在一些实施方案中,Py为 , Im为 , Hp为 , Th为 , Pz为 , Nt为 , Tn为 , Nh为 , iNt为 , iIm为 , HpBi为 , ImBi为 , PyBi为 , Dp为 , -NH-亚苯并吡嗪基-CO-为 , -NH-亚苯基-CO-为 , -NH-亚吡啶基-CO-为 , -NH-亚哌啶基-CO-为 , -NH-亚吡嗪基-CO-为 , -NH-亚蒽基-CO-为 , 并且-NH-亚喹啉基-CO-为 .

[0257] 在一些实施方案中,第一末端包含一个或多个选自由任选地取代的N-甲基吡咯、任选地取代的N-甲基咪唑和β-丙氨酸组成的群组的亚单元。

[0258] 本文所述的分子中的第一末端对具有GAA的多个重复的序列具有高结合亲和力,并且与其他核苷酸重复或核苷酸序列相比,优先与靶标核苷酸重复结合。在一些实施方案中,第一末端对具有GAA的多个重复的序列的结合亲和力高于对具有CGG的重复的序列的结

合亲和力。在一些实施方案中,第一末端对具有GAA的多个重复的序列的结合亲和力高于对具有CCG的重复的序列的结合亲和力。在一些实施方案中,第一末端对具有GAA的多个重复的序列的结合亲和力高于对具有CCTG的重复的序列的结合亲和力。在一些实施方案中,第一末端对具有GAA的多个重复的序列的结合亲和力高于对具有TGGAA的重复的序列的结合亲和力。在一些实施方案中,第一末端对具有GAA的多个重复的序列的结合亲和力高于对具有GGGGCC的重复的序列的结合亲和力。在一些实施方案中,第一末端对具有GAA的多个重复的序列的结合亲和力高于对具有CAG的重复的序列的结合亲和力。在一些实施方案中,第一末端对具有GAA的多个重复的序列的结合亲和力高于对具有CTG的重复的序列的结合亲和力。

[0259] 由于第一末端与靶核苷酸重复之间的优先结合,因此本文所述的转录调节剂分子变得定位在具有GAA的多个重复的区域周围。在一些实施方案中,相比于在具有CCG的重复的序列附近,本文所述的第一末端或分子的局部浓度在具有GAA的多个重复的序列附近更高。在一些实施方案中,相比于在具有CCG的重复的序列附近,本文所述的第一末端或分子的局部浓度在具有GAA的多个重复的序列附近更高。在一些实施方案中,相比于在具有CCTG的重复的序列附近,本文所述的第一末端或分子的局部浓度在具有GAA的多个重复的序列附近更高。在一些实施方案中,相比于在具有TGGAA的重复的序列附近,本文所述的第一末端或分子的局部浓度在具有GAA的多个重复的序列附近更高。在一些实施方案中,相比于在具有GGGGCC的重复的序列附近,本文所述的第一末端或分子的局部浓度在具有GAA的多个重复的序列附近更高。在一些实施方案中,相比于在具有CTG的重复的序列附近,本文所述的第一末端或分子的局部浓度在具有GAA的多个重复的序列附近更高。在一些实施方案中,相比于在具有CAG的重复的序列附近,本文所述的第一末端或分子的局部浓度在具有GAA的多个重复的序列附近更高。

[0260] 第一末端被定位于具有GAA的多个重复的序列,并且与其他核苷酸重复相比,优先与靶核苷酸重复结合。在一些实施方案中,序列具有GAA的至少2、3、4、5、8、10、12、15、20、25、30、40、50、100、200、300、400或500个重复。在某些实施方案中,序列包含GAA的至少1000个核苷酸重复。在某些实施方案中,序列包含GAA的至少500个核苷酸重复。在某些实施方案中,序列包含GAA的至少200个核苷酸重复。在某些实施方案中,序列包含GAA的至少100个核苷酸重复。在某些实施方案中,序列包含GAA的至少50个核苷酸重复。在某些实施方案中,序列包含GAA的至少20个核苷酸重复。

[0261] 在一个方面,相比于结合至受试者的DNA中其他地方的GAA,本公开的化合物可以结合至fxn的重复的GAA。

[0262] 由预先选择的亚单元的组合组成的聚酰胺可以在小沟中选择性地结合至DNA。在它们的发夹结构中,两个芳族氨基酸的反平行并排配对物结合至DNA序列,其中聚酰胺环特异性地抵靠每个DNA碱基堆积。N-甲基吡咯(Py)偏好T、A和C碱基,排除G;N-甲基咪唑(Im)为G读取物(G-reader);并且3-羟基-N-甲基吡咯(Hp)对胸腺嘧啶碱基具有特异性。核苷酸碱基对可以使用以下表1A和表1B中所示的配对原则,使用氨基酸亚单元的不同配对物来识别。例如,Im/Py配对物对称地读取G·C,Py/Im配对物读取C·G, Hp/Py配对物可以区分T·A与A·T、G·C和C·G,并且Py/Py配对物非特异性地区分A·T和T·A与G·C和C·G。

[0263] 在一些实施方案中,第一末端包含对应于核苷酸G的Im;对应于核苷酸A的Py或β;

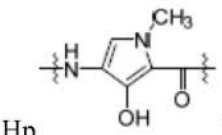
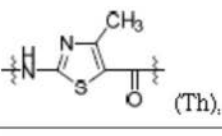
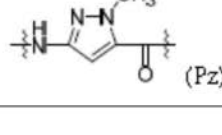
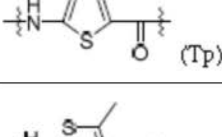
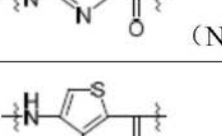
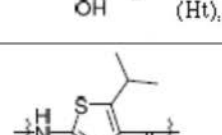
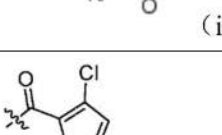
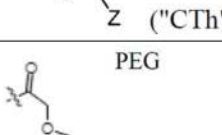
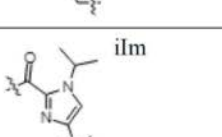
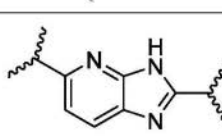
对应于核苷酸A的Py,其中Im为N-烷基咪唑,Py为N-烷基吡咯,并且 β 为 β -丙氨酸。在一些实施方案中,第一末端包含对应于核苷酸对G/C的Im/Py,对应于核苷酸对A/T的Py/ β 或Py/Py,并且其中Im为N-烷基咪唑(例如N-甲基咪唑),Py为N-烷基吡咯(例如N-甲基吡咯),并且 β 为 β -丙氨酸。

[0264] 表1A. 单一氨基酸亚单元的碱基配对(偏好(+),不偏好(-))。

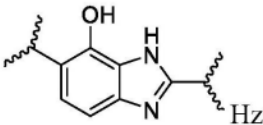
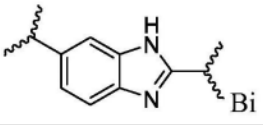
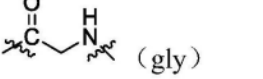
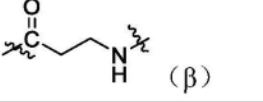
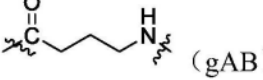
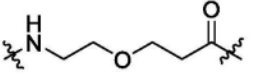
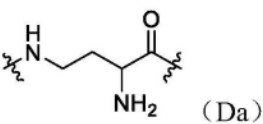
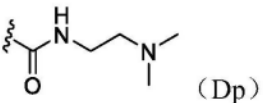
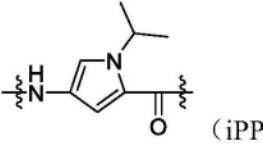
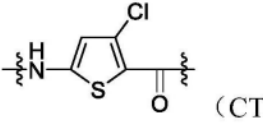
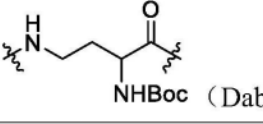
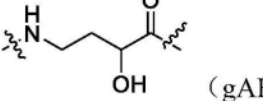
[0265]

亚单元	G	C	A	T
Py	-	+	+	+
Im	+	-	-	

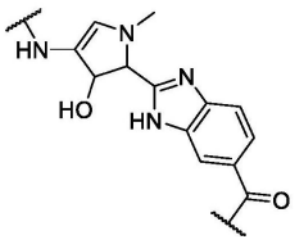
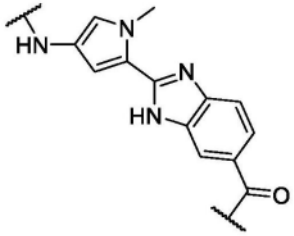
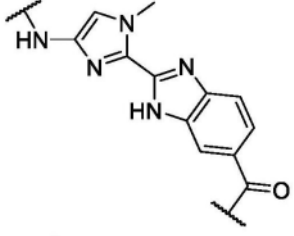
[0266]

 Hp (Hp)	-	-	-	+
 (Th) _i	-	-	+	+
 (Pz) _i	-	-	+	+
 (Tp) _i	-	-	+	+
 (Nt)	+	-	-	-
 (Ht) _i	-	-	-	+
 (iPTA)	+	-	-	-
 ("CTh");	-	-	-	+
 PEG	-	+	+	+
 ilm	+	-	-	-
 Ip	+	-	-	-

[0267]

	-	-	-	+
	-	-	-	+
	-	-	-	-
	-	-	+	+
	-	-	+ (作为转角的一部分)	+ (作为转角的一部分)
	-	+	-	-
	-	-	+	+
	-	-	+	+
	-	-	+	+
	+	+	-	-
	-	-	+	+
	-	-	+	+

[0268]

 HpBi	WW* (以与 Hp-Py 相同的选择性结合至两个核苷酸)
 PyBi	WW* (以与 Py-Py 相同的选择性结合至两个核苷酸)
 ImBi	GW* (以与 Im-Py 相同的选择性结合至两个核苷酸)

[0269] *亚单元HpBi、ImBi和PyBi作为两个单体亚单元的缀合物,并且结合至两个核苷酸。HpBi、ImBi和PyBi的结合性质分别对应于Hp-Py、Im-Py和Py-Py。

[0270] 表1B. 用于发夹聚酰胺的碱基配对。

[0271]

	G·C	C·G	T·A	A·T
Im/β	+	-	-	-
β/Im	-	+	-	-
Py/β	-	-	+	+
β/Py	-	-	+	+
β/β	-	-	+	+
Py/Py	-	-	+	+
Im/Im	-	-	-	-
Im/Py	+	-	-	-
Py/Im	-	+	-	-
Th/Py	-	-	+	-
Py/Th	-	-	-	+
Th/Im	+	-	-	-
Im/Th	-	+	-	-
β/Th	-	-	+	-
Th/β	-	-	-	+
Hp/Py,	-	-	+	-
Py/Hp,	-	-	-	+

[0272]

Hp/Im	+	-	-	-
Im/Hp	-	+	-	-
Tn/Py	-	-	+	+
Py/Tn,	-	-	+	+
Ht/Py,	-	-	+	+
Py/Ht,	-	-	+	+
Bi/Py,	-	-	+	+
Py/Bi,	-	-	+	+
β /Bi	-	-	+	+
Bi/ β	-	-	+	+
Bi/Im,	-	+	-	-
Im/Bi,	+	-	-	-
Tp/Py,	-	-	+	+
Py/Tp,	-	-	+	+
β /Tp	-	-	+	+
Tp/ β	-	-	+	+
Tp/Im,	-	+	-	-
Im/Tp	+	-	-	-
Tp/Tp	-	-	+	+
Tp/Tn	-	-	+	+
Tn/Tp	-	-	+	+
Hz/Py,	-	-	+	-
Py/Hz,	-	-	-	+
Ip/Py	+	-	-	-
Py/Ip,	-	+	-	-
Bi/Hz,	-	-	+	+
Hz/Bi,	-	-	+	+
Bi/Bi	-	+	+	+
Th/Py,	-	-	+	+
Py/Th	-	-	+	+
Im/gAB	+	-	-	-
gAB/Im	-	+	-	-
Py/ gAB	+	-	-	-
gAB/Py	-	+	-	-
gAB/ β	-	-	+	+
β /gAB	-	-	+	+
Im/Dp	+	-	-	-
Dp/Im	-	+	-	-
Py/ Dp	-	-	+	+
Dp/Py	-	-	+	+
Dp/ β	-	-	+	+
HpBi、ImBi 和 PyBi 各自都可以结合至两个核苷酸，并且具有分别对应于 Hp-Py、Im-Py 和 Py-Py 的结合性质。HpBi、ImBi 和 PyBi 可以与两个单体亚单元配对，或者在发夹结构中与其它自身配对，以结合至两个核苷酸对。				

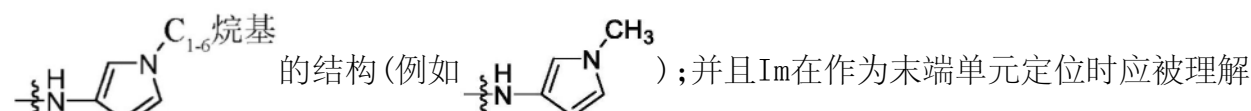
[0273] 聚酰胺的单体亚单元可以基于表1A和表1B中所示的配对原则串在一起。聚酰胺的单体亚单元可以基于表1C和表1D中所示的配对原则串在一起。

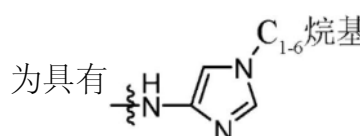
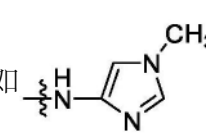
[0274] 表1C示出了可以结合至特定核苷酸的单体亚单元的实例。第一末端可以包括具有串在一起的若干单体亚单元的所描述的聚酰胺，其中单体亚单元选自每行。例如，聚酰胺可以包括结合至GAA的Im- β -Py，其中Im选自第一G列， β 选自A列，并且Py选自第二A列。聚酰胺可以为结合至GAA的亚单元的任何组合，其中亚单元选自表1C中的每列，其中亚单元按照GAA顺序串在一起。

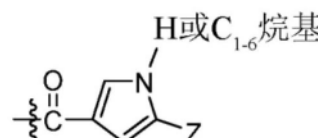
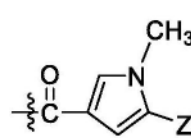
[0275] 此外,聚酰胺还可以包括五个亚单元的部分或多个集合,如三个亚单元的1.5、2、2.5、3、3.5或4个集合。聚酰胺可以包括3、4、5、6、7、8、9、10、12、14和16个单体亚单元。多个集合可以通过W接合在一起。除了五个亚单元或十个亚单元之外,聚酰胺还可以包括1-4个可以连接五个亚单元的多个集合的额外亚单元。

[0276] 聚酰胺可以包括结合至GAA的2、3、4或5个核苷酸的单体亚单元。例如,聚酰胺可以结合至GA、AA、GAA、AAG、AGA、GAAG、AAGA、GAAGA或GAAGAA。聚酰胺可以包括结合至GAA重复的3、4、5、6、7、8、9或10个核苷酸的单体亚单元。核苷酸可以通过W接合。

[0277] 单体亚单元在作为末端单元定位时在末端不具有胺、羰基或羧酸基团。末端中的胺或羧酸基团由氢替换。例如,Py在作为末端单元定位时应被理解为具有



为具有  的结构(例如 )。此外,当Py或Im用作末端单元时,

Py和Im可以分别由PyT  (例如 )和ImT



[0278] 线性聚酰胺可以具有包括但不限于 β -Py-Im、Im-Py- β -Im-Py- β -Im-Py、Im-Py- β -Im-Py-Py-Im- β 、Im-Py-Py-Im-Py- β -Im- β ,以及它们的任何组合的非限制性实例。

[0279] 表1C:结合至GAA的线性聚酰胺中单体亚单元的实例。

[0280]	核苷酸	G	A	A
	选择性地结合至核苷酸的亚单元	Im 或 ImT	Py	Py
		ilm 或 ilmT	Th	Th
		PEG	Pz	Pz
[0281]		CTh	Tp	Tp
		Nt	PEG	PEG
		iPTA	β	β
		Ip	iPP	iPP
		CTh	Da	Da
			Dp	Dp
			Dab	Dab
			gAH	gAH

[0282] DNA结合部分还可以包括具有基于表1B中所示的配对原则串在一起的亚单元的发夹聚酰胺。表1D示出了选择性地结合至核苷酸对的单体亚单元对的一些实例。发夹聚酰胺可以包括2n个单体亚单元(n为在2-8的范围内的整数),并且聚酰胺还在2n个单体亚单元的中心包括W。W可以为 $-(CH_2)_a-NR^1-(CH_2)_b-$ 、 $-(CH_2)_a-$ 、 $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$ 、 $-(CH_2)_a-CH$

$(\text{NHR}^1)_b^-$ 、 $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}(\text{NHR}^1)_b^-$ 、 $-(\text{CR}^2\text{R}^3)_a^-$ 或 $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}(\text{NR}^1_3)^+-(\text{CH}_2)_b^-$,其中a各自独立地为2至4的整数; R^1 为H、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{3-10} 环烷基、任选地取代的 C_{6-10} 芳基、任选地取代的4-10元杂环基或任选地取代的5-10元杂芳基; R^2 和 R^3 各自独立地为H、卤素、OH、NHAc或 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中,W为 $-(\text{CH}_2)_b-\text{CH}(\text{NH}_3)^+-(\text{CH}_2)_b^-$ 或 $-(\text{CH}_2)_b-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_3)^+$ 。在一些实施方案中, R^1 为H。在一些实施方案中, R^1 为任选地被1-3个选自 $-\text{C}(\text{O})-$ 苯基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,W为 $-(\text{CR}^2\text{R}^3)_a-(\text{CH}_2)_b^-$ 或 $-(\text{CH}_2)_a-(\text{CR}^2\text{R}^3)_b^-$,其中a各自独立地为1-3,b为0-3,并且 R^2 和 R^3 各自独立地为H、卤素、OH、NHAc或 C_{1-4} 烷基。W可以为表4中所示的脂肪族氨基酸残基如gAB。

[0283] 因为靶基因可以包括GAA的多个重复,所以亚单元可以串在一起以结合一个或多个GAA重复(例如GAAGAAGAAGAA)中的至少两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个核苷酸。例如,聚酰胺可以通过结合至GAA的部分拷贝、完全拷贝或多个重复(如GA、AA、GAA、AAG、AGA、GAAG、AAGA、GAAGA或GAAGAA)而结合至GAA重复。例如,聚酰胺可以包括与在双链DNA上的GAA和其互补性核苷酸结合的Im-Py- β -W-Py- β -Py,其中Im/Py对结合至G·C,Py/ β 对结合至A·T,并且 β /Py对结合至G·A。在另一实例中,Im-Py- β -Im-W- β -Py- β -Py与在双链DNA上的GAAG和其互补性核苷酸结合,其中Im/Py对结合至G·C,Py/ β 对结合至A·T, β /Py对结合至G·A,并且Im/ β 对结合至G·C,W可以为脂肪族氨基酸残基如gAB或如表4中所示的其他适当间隔基。在另一实例中,Im-Py- β -Im-gAB-Im-Py与在双链DNA上的互补性核苷酸(ACG)的一部分结合,其中Im结合至G,Py结合至A, β /Py结合至A·T,Im/Im结合至G·C。

[0284] 聚酰胺的一些额外实例包括但不限于Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-Py;Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-PyT;Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im- β ;Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im- β -G;Im- β - β -Py-Im-gAB-Py-Im-Im- β ;Im- β -Py-Im-gAB-Py-Im-Im- β -G;Im- β -Py-Im-gAB-Py-Im-Im-Py;Im- β -Py-Im-gAB-Py-Im-Im-PyT;Py-Py-Im- β -gAB-Im-Py-Im-Im;Py-Py-Im- β -gAB-Im-Py-Im-ImT;Py-Py-Im-Py-gAB-Im-Py-Im-Im;Py-Py-Im-Py-gAB-Im-Py-Im-ImT;Py-Py-Im- β -gAB-Im- β -Im-Im;Py-Py-Im- β -gAB-Im- β -Im-ImT;Py-Py-Im-Py-gAB-Im- β -Im-Im;Py-Py-Im-Py-gAB-Im- β -Im-ImT;Im- β -Py-gAB-Im-Im-Py;Im- β -Py-gAB-Im-Im-PyT;Im- β -Py-gAB-Im-Im- β ;Im- β -Py-gAB-Im-Im- β -G;Im-Py-Py-gAB-Im-Im- β ;Im-Py-Py-gAB-Im-Im- β -G;Im-Py-Py-gAB-Im-Im-Py;Im-Py-Py-gAB-Im-Im-PyT;Im-p-Py-gAB-Im-Im-Py;和Im- β -Py-gAB-Im-Im-PyT;其中G可以为氢、烷基、烯基、炔基或 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_b$;并且 R_b 可以为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基或 C_1-C_6 炔基。在一些实施方案中,发夹聚酰胺具有Im-Py- β -Im-gAB-Im-Py;Im-Py- β -Im-gAB-Im-Py- β -Im;Py- β -Im-gAB-Im-Py- β -Im;或 β -Im-gAB-Im-Py- β -Im的结构。

[0285] 表1D. 结合至CAG或CTG的发夹或H销聚酰胺中单体对的实例。

核苷酸	G·C	A·T	A·T
[0286]	Im/β	Py/β	Py/β
	Im/Py	β/Py	β/Py
	Th/Im	β/β	β/β
	Hp/Im	Py/Py	Py/Py
	Im/Bi	Py/Th	Py/Th
	Im/Tp	Th/β	Th/β
	Ip/Py	Py/Hp,	Py/Hp,
	Im/gAB	Tn/Py	Tn/Py
	Py/gAB	Py/Tn,	Py/Tn,
	Im/Dp	Ht/Py,	Ht/Py,
		Py/Ht,	Py/Ht,
		Bi/Py,	Bi/Py,
		Py/Bi,	Py/Bi,
		β/Bi	β/Bi
		Bi/β	Bi/β
		Tp/Py,	Tp/Py,
		Py/Tp,	Py/Tp,
		β/Tp	β/Tp
		Tp/β	Tp/β
		Tp/Tp	Tp/Tp
		Tp/Tn	Tp/Tn
		Tn/Tp	Tn/Tp
		Py/Hz,	Py/Hz,
		Bi/Hz,	Bi/Hz,
		Ht/Bi,	Ht/Bi,
		Bi/Bi	Bi/Bi
[0287]		Th/Py,	Th/Py,
		Py/Th	Py/Th
		gAB/β	gAB/β
		β/gAB	β/gAB
		Py/Dp	Py/Dp
		Dp/Py	Dp/Py
		Dp/β	Dp/β

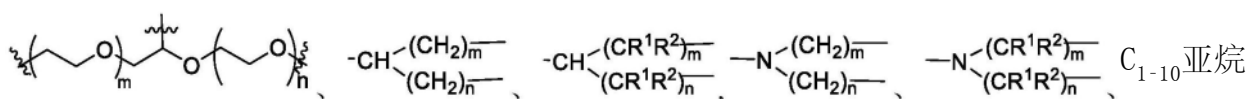
[0288] 通过两个反平行聚酰胺链对核苷酸重复或DNA序列的识别取决于小沟中并排芳族氨基酸对的编码,所述并排芳族氨基酸对通常相对于DNA螺旋的5'至3'方向以N至C定向。聚酰胺核苷酸结合的增强的亲和力和特异性通过共价连接反平行链来实现。“发夹基序”用W(例如γ-氨基丁酸单元(γ转角))连接两个链的N末端和C末端以形成折叠的直链。“H销基序”通过短的柔性桥跨越中心或接近中心的环/环对来连接反平行链。

[0289] DNA结合部分还可以包括具有基于表1A和/或表1B中所示的配对原则串在一起的亚单元的H销聚酰胺。表1C示出了选择性地结合至核苷酸的单体亚单元的一些实例,并且表1D示出了选择性地结合至核苷酸对的单体亚单元对的一些实例。h销聚酰胺可以包括2个链,并且每个链可以具有许多单体亚单元(每个链可以包括2-8个单体亚单元),并且聚酰胺还包括桥L₁以在各链的中心或接近中心处连接两个链。遵循表1D中的配对原则,每个链上的至少一个或两个单体亚单元与另一链上的相应单体亚单元配对以有利于G·C或C·G, A·T或T·A对的结合,并且这些单体亚单元对经常被定位在中心,接近于中心区域,在连接两个链的桥处,或接近于桥。在一些情况下,H销聚酰胺的所有单体亚单元都可以基于表1B

和1D中的配对原则与在反平行链上的相应单体亚单元配对以结合至双链DNA上的核苷酸对。在一些情况下,H销聚酰胺的一部分单体亚单元(2、3、4、5或6个)可以基于表1B和1D中的结合原则与反平行链上的相应单体亚单元配对以结合至双链DNA上的核苷酸对,而其余单体亚单元基于表1A和表1C中的结合原则结合至核苷酸,但不与反平行链上的单体亚单元配对。h销聚酰胺可以具有一个或多个结合至核苷酸,但不与反平行链上的单体亚单元配对的突出单体亚单元。

[0290] 源于h销结构的另一聚酰胺结构为通过桥在末端处连接两个反平行链,但仅有通过所述桥连接的两个单体亚单元形成基于表1B/1D中的结合原则结合至核苷酸对G•C或C•G的配对,而在链上的其余单体亚单元形成突出端,基于表1A和/或1C中的结合原则结合至核苷酸,并且不与另一链上的单体亚单元配对。

[0291] 桥可以为选自以下的二价或三价基团:



C_{1-10} 亚烷基、 ---NH---C_{0-6} 亚烷基、 ---C(O)--- 、 $\text{---N(CH}_3\text{)---C}_{0-6}$ 亚烷基和 $\left(\text{---} \text{CH}_2 \right)_a \text{---NR}^1 \text{---} \left(\text{CH}_2 \right)_b \text{---}$ 、 $\left(\text{CH}_2 \right)_a \text{---}$ 、 $\text{---} \left(\text{CH}_2 \right)_a \text{---O---} \left(\text{CH}_2 \right)_b \text{---}$ 、 $\text{---} \left(\text{CH}_2 \right)_a \text{---CH(NHR}^1\text{)---}$ 、 $\text{---} \left(\text{CH}_2 \right)_a \text{---CH(NHR}^1\text{)---}$ 、 $\text{---} \left(\text{CR}^2 \text{R}^3 \right)_a \text{---}$ 或 $\text{---} \left(\text{CH}_2 \right)_a \text{---CH(NR}^1_3\text{)}^+ \text{---} \left(\text{CH}_2 \right)_b \text{---}$,其中m为在0至10的范围内的整数;n为在0至10的范围内的整数;a各自独立地为2至4的整数; R^1 为H、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、任选地取代的 C_{3-10} 环烷基、任选地取代的 C_{6-10} 芳基、任选地取代的4-10元杂环基或任选地取代的5-10元杂芳基; R^2 和 R^3 各自独立地为H、卤素、OH、NHAc或 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中,W为 $\text{---} \left(\text{CH}_2 \right)_a \text{---CH(NH}_3\text{)}^+ \text{---} \left(\text{CH}_2 \right)_b \text{---}$ 或 $\text{---} \left(\text{CH}_2 \right)_a \text{---CH}_2 \text{CH(NH}_3\text{)}^+ \text{---}$ 。在一些实施方案中, R^1 为H。在一些实施方案中, R^1 为任选地被1-3个选自 ---C(O)--- 苯基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, L_1 为 $\text{---} \left(\text{CR}^2 \text{R}^3 \right)_a \text{---} \left(\text{CH}_2 \right)_a \text{---}$ 或 $\text{---} \left(\text{CH}_2 \right)_a \text{---} \left(\text{CR}^2 \text{R}^3 \right)_b \text{---}$,其中a各自独立地为1-3,b为0-3,并且 R^2 和 R^3 各自独立地为H、卤素、OH、NHAc或 C_{1-4} 烷基。 L_1 可以为 C_{2-9} 亚烷基或(PEG) $_{2-8}$ 。

[0292] 聚酰胺的一些额外实例包括但不限于Im-Py-Py-Im(在中间即位置2或3连接)至Py-Py-Py-Py;Im-Py-Py-Im(在中间即位置3py和Py连接)至Im-Py- β -Py-Py;Im-Py- β -Im(连接于粗体位置)Im-Py;Im-Py- β -Im(在中间即位置2或3连接)Im-Py-b-Im;Py- β -Im(连接于粗体中间位置)Im-Py- β -Im;或 β -Im(在粗体位置处连接)Im-Py- β -Im。

[0293] 第二末端-调节结合部分

[0294] 在某些实施方案中,调节分子选自核小体重塑因子(NURF)、布罗莫结构域PHD指转录因子(BPTF)、10-11易位酶(TET)、甲基胞嘧啶双加氧酶(TET1)、DNA脱甲基酶、解旋酶、乙酰基转移酶和组蛋白脱乙酰基酶(“HDAC”)。

[0295] 在一些实施方案中,蛋白质结合部分结合至选自由以下组成的群组的调节分子:CREB结合蛋白(CBP)、P300、O-连接的 β -N-乙酰基葡萄糖胺转移酶-(OGT-)、P300-CBP相关因子-(PCAF-)、组蛋白甲基转移酶、组蛋白脱甲基酶、染色质结构域、周期蛋白依赖性激酶-9-(CDK9-)、核小体重塑因子-(NURF-)、布罗莫结构域PHD指转录因子-(BPTF-)、10-11易位酶-(TET-)、甲基胞嘧啶双加氧酶-(TET1-)、组蛋白乙酰基转移酶(HAT)、组蛋白脱乙酰基酶

(HDAC)、宿主细胞因子-1 (HCF1-)、八聚体结合转录因子- (OCT1-)、P-TEFb-、周期蛋白-T1-、PRC2-、DNA脱甲基酶、解旋酶、乙酰基转移酶、组蛋白脱乙酰基酶、甲基化组蛋白赖氨酸蛋白。

[0296] 在一些实施方案中,第二末端包含结合至O-连接的 β -N-乙酰基葡萄糖胺转移酶(OGT)或CREB结合蛋白(CBP)的部分。在一些实施方案中,蛋白质结合部分为结合至O-连接的 β -N-乙酰基葡萄糖胺转移酶(OGT)或CREB结合蛋白(CBP)的化合物的残基。

[0297] 在一些实施方案中,第二末端包含布罗莫结构域结合部分。在一些实施方案中,布罗莫结构域结合部分为BRD2、BRD3、BRD4或BRDT结合部分。在一些实施方案中,布罗莫结构域结合部分为BRD4结合部分。

[0298] 在一些实施方案中,调节分子为选自BRD2、BRD3、BRD4和BRDT的含有布罗莫结构域的蛋白质。

[0299] 在一些实施方案中,调节分子为BRD4。在某些实施方案中,募集部分为BRD4活化剂。

[0300] 在某些实施方案中,调节分子调节组蛋白的重排。

[0301] 在某些实施方案中,调节分子调节组蛋白的糖基化、磷酸化、烷基化或酰化。

[0302] 在某些实施方案中,调节分子为转录因子。

[0303] 在某些实施方案中,调节分子为RNA聚合酶。

[0304] 在某些实施方案中,调节分子为调节RNA聚合酶的活性的部分。

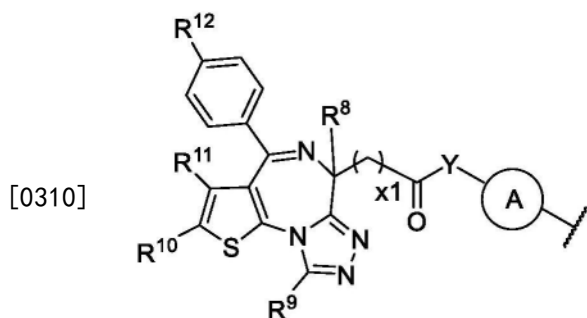
[0305] 在某些实施方案中,募集部分结合至调节分子,但不抑制调节分子的活性。在某些实施方案中,募集部分结合至调节分子,并抑制调节分子的活性。在某些实施方案中,募集部分结合至调节分子,并增加调节分子的活性。

[0306] 在某些实施方案中,募集部分结合至调节分子的活性位点。在某些实施方案中,募集部分结合至调节分子的调节位点。

[0307] 调节蛋白和第二末端之间的结合亲和力可以基于分子的组成或蛋白的类型来调节。在一些实施方案中,第二末端以小于约600nM、约500nM、约400nM、约300nM、约250nM、约200nM、约150nM、约100nM或约50nM的亲和力结合调节分子。在一些实施方案中,第二末端以小于约300nM的亲和力结合调节分子。在一些实施方案中,第二末端以小于约200nM的亲和力结合调节分子。在一些实施方案中,聚酰胺能够以大于约200nM、约150nM、约100nM、约50nM、约10nM或约1nM的亲和力结合DNA。在一些实施方案中,聚酰胺能够以在约1-600nM、10-500nM、20-500nM、50-400nM、100-300nM或50-200nM的范围内的亲和力结合DNA。

[0308] 在一些实施方案中,第二末端包含二噻或二氮杂萘环,其中二噻或二氮杂萘环与C₆₋₁₀芳基或包含一个或多个选自S、N和O的杂原子的5-10元杂芳基环稠合。在一些实施方案中,第二末端包含任选地取代的双环或三环结构。在一些实施方案中,任选地取代的双环或三环结构包含与噻吩环稠合的二氮杂萘环。在一些实施方案中,第二末端包含任选地取代的双环结构,其中双环结构包含与噻吩环稠合的二氮杂萘环。

[0309] 在一些实施方案中,第二末端包含具有式(9-A)的结构的化合物或其药学上可接受的盐:



式 (9-A),

[0311] 其中:

[0312] 环A不存在或者为任选地取代的6元单环芳基或杂芳基;

[0313] Y为-NH-或-O-;

[0314] R⁸为氢或C₁₋₆烷基;

[0315] R⁹、R¹⁰和R¹¹各自独立地选自氢、任选地取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₁₋₆羟烷基;

[0316] R¹²选自氢、卤素、-NO₂、-CN、任选地取代的芳基、任选地取代的C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀杂烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₁₋₆羟烷基;

[0317] 或者R¹²为-NR^AR^B, 其中

[0318] R^A和R^B各自独立地为氢、任选地取代的C₁₋₂₀烷基或C₁₋₂₀杂烷基; 并且

[0319] x₁为1-6的整数。

[0320] 在一些实施方案中, 环A为任选地取代的6元单环芳基或杂芳基, 它们各自任选地被烷基、氨基、卤素、羟基、羟烷基或PEG取代。在一些实施方案中, 环A为苯基。在一些实施方案中, 环A为6元单环杂芳基。在一些实施方案中, 环A为吡啶或嘧啶。

[0321] 在一些实施方案中, 环A不存在。

[0322] 在一些实施方案中, Y为-NH-。在一些实施方案中, Y为-O-。

[0323] 在一些实施方案中, R⁸为氢。

[0324] 在一些实施方案中, R⁹、R¹⁰和R¹¹各自独立地选自任选地取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₁₋₆羟烷基。在一些实施方案中, R⁹、R¹⁰和R¹¹各自独立地选自任选地取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中, 在一些实施方案中, R⁹、R¹⁰和R¹¹各自独立地为甲基、乙基或丙基。在一些实施方案中, 在一些实施方案中, R⁹、R¹⁰和R¹¹各自独立地为甲基。

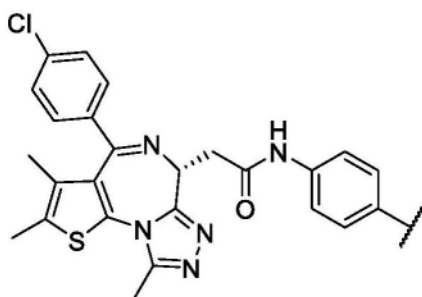
[0325] 在一些实施方案中, R¹²选自氢、卤素、任选地取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₁₋₆羟烷基。在一些实施方案中, R¹²为溴代、氯代或氟代。

[0326] 在一些实施方案中, R¹²为-NR^AR^B, 其中R^A和R^B各自独立地为氢、任选地取代的C₁₋₆烷基。

[0327] 在一些实施方案中, x₁为1-5、1-4、1-3或1-2的整数。在一些实施方案中, x₁为1。在一些实施方案中, x₁为2。

[0328] 在一些实施方案中, 第二末端包含具有式 (9-B) 的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

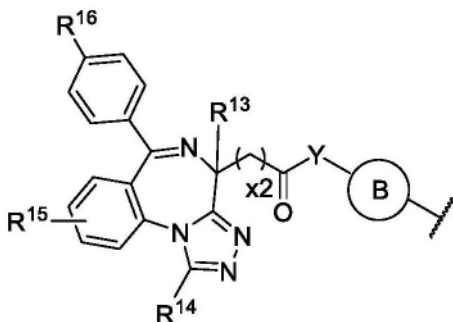
[0329]



式 (9-B)。

[0330] 在一些实施方案中,第二末端包含式 (10-A) 的化合物或其药学上可接受的盐:

[0331]



式 (10-A),

[0332] 其中,

[0333] 环B不存在或者为任选地取代的5-6元单环芳基或杂芳基或4-8元杂环;

[0334] Y为-NH-或-O-;

[0335] R^{13} 选自氢或任选地取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0336] R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自氢、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 羟烷基;

[0337] R^{16} 选自氢、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、任选地取代的芳基、任选地取代的 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 杂烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 羟烷基;

[0338] 或者 R^{16} 为 $-NR^A R^B$,其中

[0339] R^A 和 R^B 各自独立地为氢、任选地取代的 C_{1-20} 烷基或 C_{1-20} 杂烷基;并且

[0340] x_2 为1-6的整数。

[0341] 在一些实施方案中,环B为任选地取代的6元单环芳基或杂芳基,它们各自任选地被烷基、氨基、卤素、羟基、羟烷基或PEG取代。在一些实施方案中,环B为苯基。在一些实施方案中,环B为6元单环杂芳基。在一些实施方案中,环B为吡啶或嘧啶。

[0342] 在一些实施方案中,环B不存在。

[0343] 在一些实施方案中,Y为-NH-。在一些实施方案中,Y为-O-。

[0344] 在一些实施方案中, R^{13} 为氢。

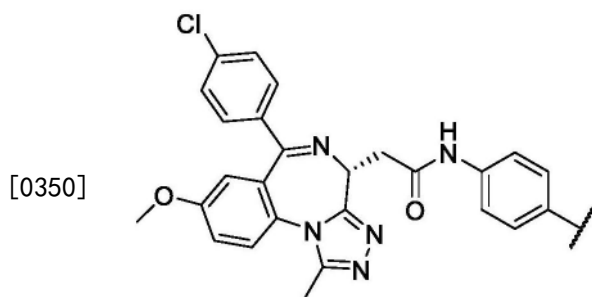
[0345] 在一些实施方案中, R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自任选地取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 羟烷基。在一些实施方案中, R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自任选地取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,在一些实施方案中, R^{14} 和 R^{15} 各自独立地为甲基、乙基或丙基。在一些实施方案中,在一些实施方案中, R^{14} 和 R^{15} 各自独立地为甲基。

[0346] 在一些实施方案中, R^{16} 选自氢、卤素、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 羟烷基。在一些实施方案中, R^{16} 为溴代、氯代或氟代。

[0347] 在一些实施方案中, R^{16} 为 $-NR^A R^B$, 其中 R^A 和 R^B 各自独立地为氢、任选地取代的 C_{1-6} 烷基。

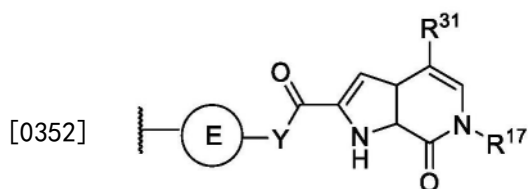
[0348] 在一些实施方案中, x_2 为 1-5、1-4、1-3 或 1-2 的整数。在一些实施方案中, x_2 为 1。在一些实施方案中, x_2 为 2。

[0349] 在一些实施方案中, 第二末端包含具有式 (10-B) 的结构的化合物或其药学上可接受的盐:



式 (10-B)。

[0351] 在一些实施方案中, 第二末端包含具有式 (11) 的结构的化合物或其药学上可接受的盐:



式 (11),

[0353] 其中,

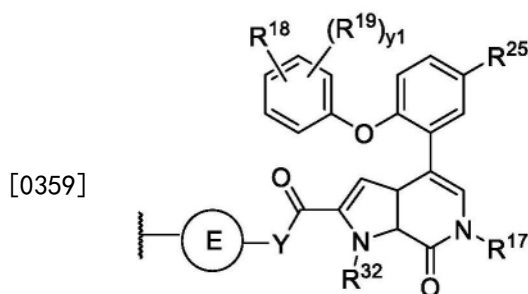
[0354] 环E不存在或者为任选地取代的5-6元单环芳基或杂芳基或4-8元杂环;

[0355] Y为-NH-或-O-;

[0356] R^{17} 为氢或 $-C_1-C_6$ 烷基; 并且

[0357] R^{31} 为氢或取代的单环芳基或杂芳基。

[0358] 在一些实施方案中, 第二末端包含具有式 (11-A) 的结构的化合物或其药学上可接受的盐:



式 (11-A),

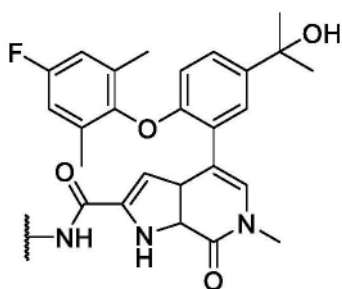
[0360] 其中,

[0361] 环E不存在或者为任选地取代的5-6元单环芳基或杂芳基或4-8元杂环;

[0362] Y为-NH-或-O-;

- [0363] R^{17} 为氢或 $-C_1-C_6$ 烷基；
- [0364] R^{18} 和 R^{19} 各自独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任选地取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 卤代烷基或 $-C_1-C_6$ 羟烷基；
- [0365] 或者 R^{18} 为 $-NR^A R^B$ ，其中
- [0366] R^A 和 R^B 各自独立地为氢、任选地取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基；
- [0367] R^{25} 为任选地取代的任选地取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、 C_{1-6} 羟烷基或 $-NHSO_2 R^A$ ；
- [0368] R^{32} 为氢或任选地取代的 C_{1-6} 烷基；并且
- [0369] y_1 为1-3。
- [0370] 在一些实施方案中，环E为任选地取代的5或6元单环芳基或杂芳基，其中其各自任选地被烷基、氨基、卤素、羟基、羟烷基或PEG取代。
- [0371] 在一些实施方案中，环E为苯基。在一些实施方案中，环E为6元杂芳基。在一些实施方案中，环E为吡啶、吡嗪或三嗪。在一些实施方案中，环E为吡啶。在一些实施方案中，环E为吡嗪。在一些实施方案中，环E为三嗪。在一些实施方案中，环E为5元杂芳基。在一些实施方案中，环E为吡唑。在一些实施方案中，环E为三唑、吡咯、咪唑、噁唑、噁二唑、噻唑或噻二唑。在一些实施方案中，环E为三唑。在一些实施方案中，环E为咪唑或吡咯。在一些实施方案中，噁唑或噁二唑。在一些实施方案中，环E为噻唑或噻二唑。
- [0372] 在一些实施方案中，环E不存在。
- [0373] 在一些实施方案中， R^{17} 为氢。在一些实施方案中， R^{17} 为 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中， R^{17} 为甲基、乙基、丙基。在一些实施方案中， R^{17} 为甲基。
- [0374] 在一些实施方案中， R^{18} 和 R^{19} 各自独立地为氢、 $-CN$ 或 $-NO_2$ 。在一些实施方案中， R^{18} 和 R^{19} 各自独立地为卤素或任选地取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。在一些实施方案中， R^{18} 和 R^{19} 各自独立地为溴代、氯代、氟代、甲基或乙基。在一些实施方案中， R^{18} 和 R^{19} 各自独立地为氟代或甲基。
- [0375] 在一些实施方案中， R^{25} 为任选地取代的任选地取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基或 C_{1-6} 羟烷基，它们各自任选地被酰胺基、烷基、炔基、叠氮基、氨基、卤素、卤代烷基、羟基、硝基、氧代(=O)、氢氧化磷或PEG取代。
- [0376] 在一些实施方案中， R^{25} 为任选地取代的任选地取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基或 C_{1-6} 羟烷基。在一些实施方案中， R^{25} 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基，它们各自任选地被 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OH$ 、 CF_3 或 $-OP(=O)(OH)_2$ 取代。
- [0377] 在一些实施方案中， R^{25} 为 $-NHSO_2 R^A$ 。在一些实施方案中， R^{25} 为 $-NHSO_2 Et$ 。在一些实施方案中， R^{25} 为 $-NHSO_2 Me$ 。
- [0378] 在一些实施方案中， R^{32} 为 C_{1-6} 烷基，其任选地被卤代烷基、氢氧化磷取代。在一些实施方案中， R^{32} 为被 $-OP(=O)(OH)_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中， R^{32} 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中， R^{32} 为甲基、乙基或三丁基。在一些实施方案中， R^{32} 为氢。
- [0379] 在一些实施方案中， y_1 为1。在一些实施方案中， y_1 为2。在一些实施方案中， y_1 为3。
- [0380] 在一些实施方案中，第二末端包含具有式(11-B)的结构的化合物或其药学上可接受的盐：

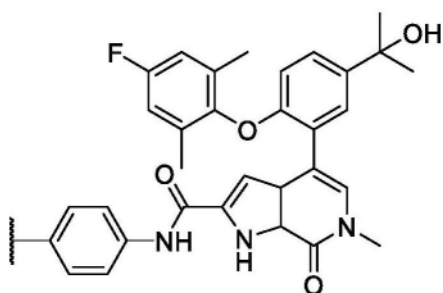
[0381]



式 (11-B)。

[0382] 在一些实施方案中,第二末端包含具有式 (11-C) 的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

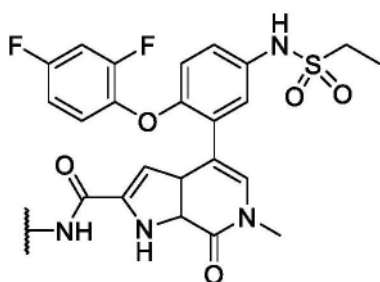
[0383]



式 (11-C)。

[0384] 在一些实施方案中,第二末端包含具有式 (11-D) 的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

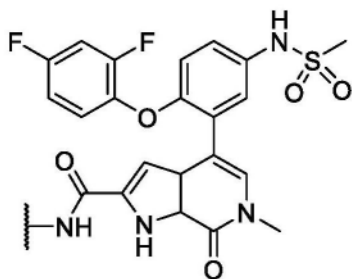
[0385]



式 (11-D)。

[0386] 在一些实施方案中,第二末端包含具有式 (11-E) 的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

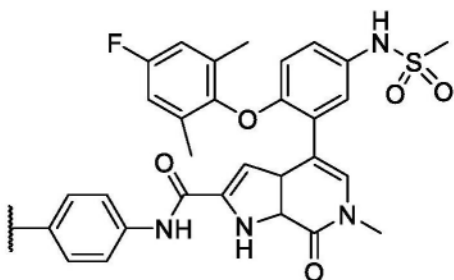
[0387]



式 (11-E)。

[0388] 在一些实施方案中,第二末端包含具有式 (11-F) 的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

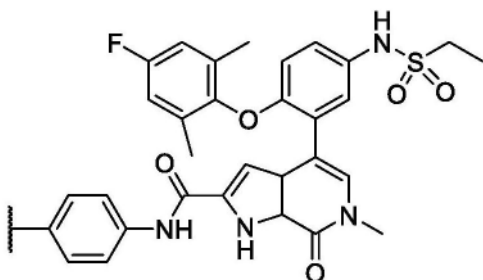
[0389]



式 (11-F)。

[0390] 在一些实施方案中,第二末端包含具有式 (11-G) 的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

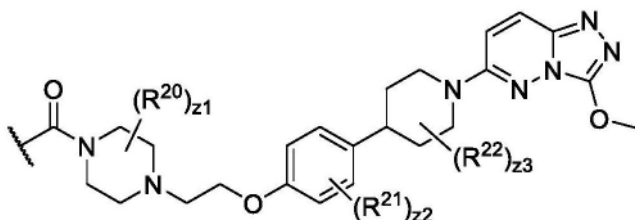
[0391]



式 (11-G)。

[0392] 在一些实施方案中,第二末端包含具有式 (12-A) 的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

[0393]



式 (12-A),

[0394] 其中,

[0395] R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 各自独立地为氢、卤素、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟烷基;并且

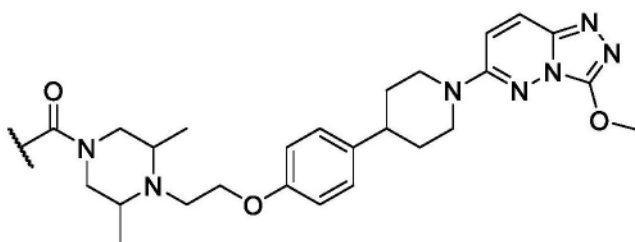
[0396] z_1 、 z_2 和 z_3 各自独立地为1-4。

[0397] 在一些实施方案中, R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 各自独立地为任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟烷基。在一些实施方案中, R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 各自独立地为甲基、乙基或丙基。在一些实施方案中, R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 独立地为卤素。在一些实施方案中, R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 独立地为氢。

[0398] 在一些实施方案中, z_1 、 z_2 和 z_3 各自独立地为1-3或1-2的整数。在一些实施方案中, z_1 、 z_2 和 z_3 各自独立地为1。在一些实施方案中, z_1 、 z_2 和 z_3 各自独立地为2。在一些实施方案中, z_1 、 z_2 和 z_3 各自独立地为3。

[0399] 在一些实施方案中,第二末端包含具有式 (12-B) 的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

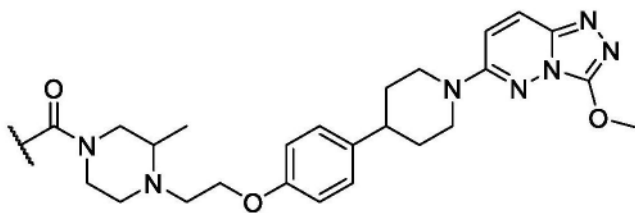
[0400]



式 (12-B)。

[0401] 在一些实施方案中,第二末端包含具有式 (12-C) 的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

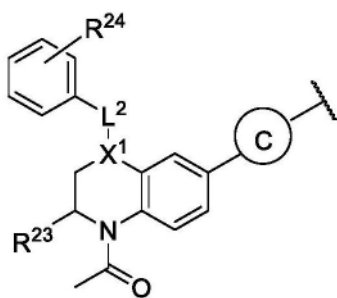
[0402]



式 (12-C)。

[0403] 在一些实施方案中,第二末端包含具有式 (13-A) 的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

[0404]



式 (13-A),

[0405] 其中:

[0406] 环C不存在或者为任选地取代的单环6元芳基或杂芳基;

[0407] X^1 为CH或N;

[0408] L^2 为 $-NR^D-$ 或 $-CR^D H-$;

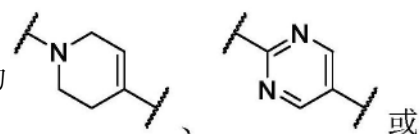
[0409] R^{23} 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基;并且

[0410] R^{24} 为卤素、烷基、羟烷基、卤代烷基;任选地取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 羟烷基;并且

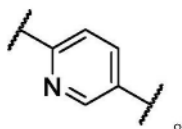
[0411] R^D 为氢或 C_{1-3} 烷基。

[0412] 在一些实施方案中,在一些实施方案中,环C为任选地取代的6元单环芳基或杂芳基,其中其各自任选地被烷基、氨基、卤素、羟基、羟烷基或PEG取代。在一些实施方案中,环C为苯基。在一些实施方案中,环C为6元单环杂芳基。在一些实施方案中,环C为吡啶或嘧啶。

[0413] 在一些实施方案中,在一些实施方案中,环C为



或



[0414] 在一些实施方案中,环C不存在。

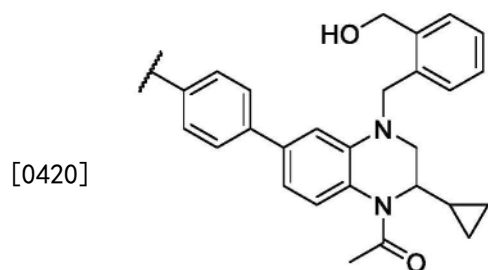
[0415] 在一些实施方案中, X^1 为CH。在一些实施方案中, X^1 为N。

[0416] 在一些实施方案中, L^2 为 $-NR^D-$ 。在一些实施方案中, L^2 为 $-NH-$ 。在一些实施方案中, L^2 为 $-CR^D H$ 。在一些实施方案中, L^2 为 $-CH_2-$ 。

[0417] 在一些实施方案中, R^{23} 为甲基、乙基或丙基。在一些实施方案中, R^{23} 为甲基。在一些实施方案中, R^{23} 为乙基。在一些实施方案中, R^{23} 为丙基。在一些实施方案中, R^{23} 为环丙基。

[0418] 在一些实施方案中, R^{24} 为烷基、羟烷基、卤代烷基;任选地取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 羟烷基。在一些实施方案中, R^{24} 为羟烷基。在一些实施方案中, R^{24} 为卤素。在一些实施方案中, R^{24} 为溴代、氯代或氟代。

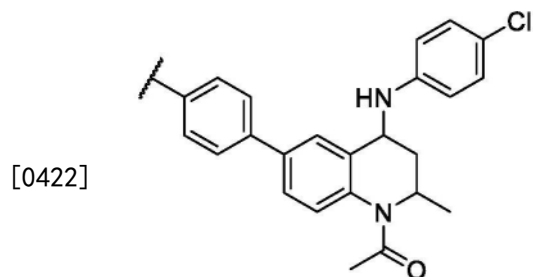
[0419] 在一些实施方案中,第二末端包含具有式(13-B)的结构的化合物或其药学上可接受的盐:



[0420]

式(13-B)。

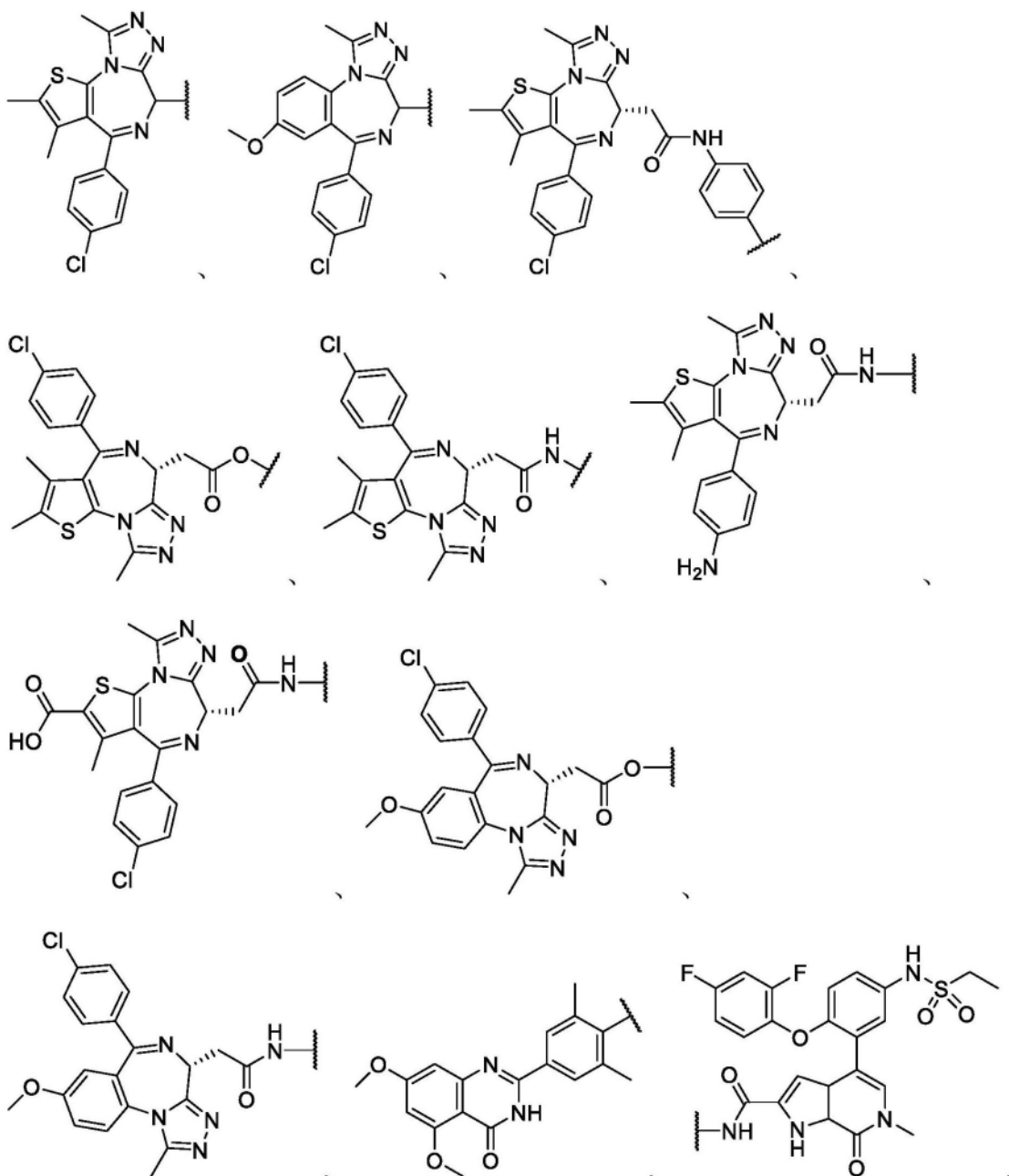
[0421] 在一些实施方案中,第二末端包含具有式(13-C)的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

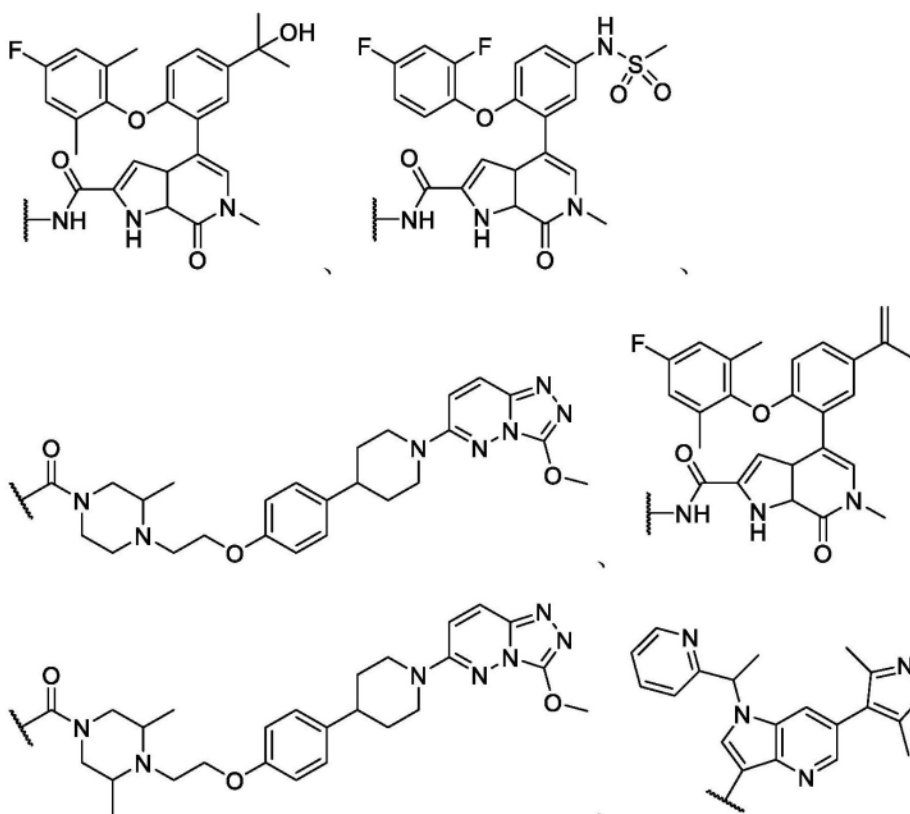


[0422]

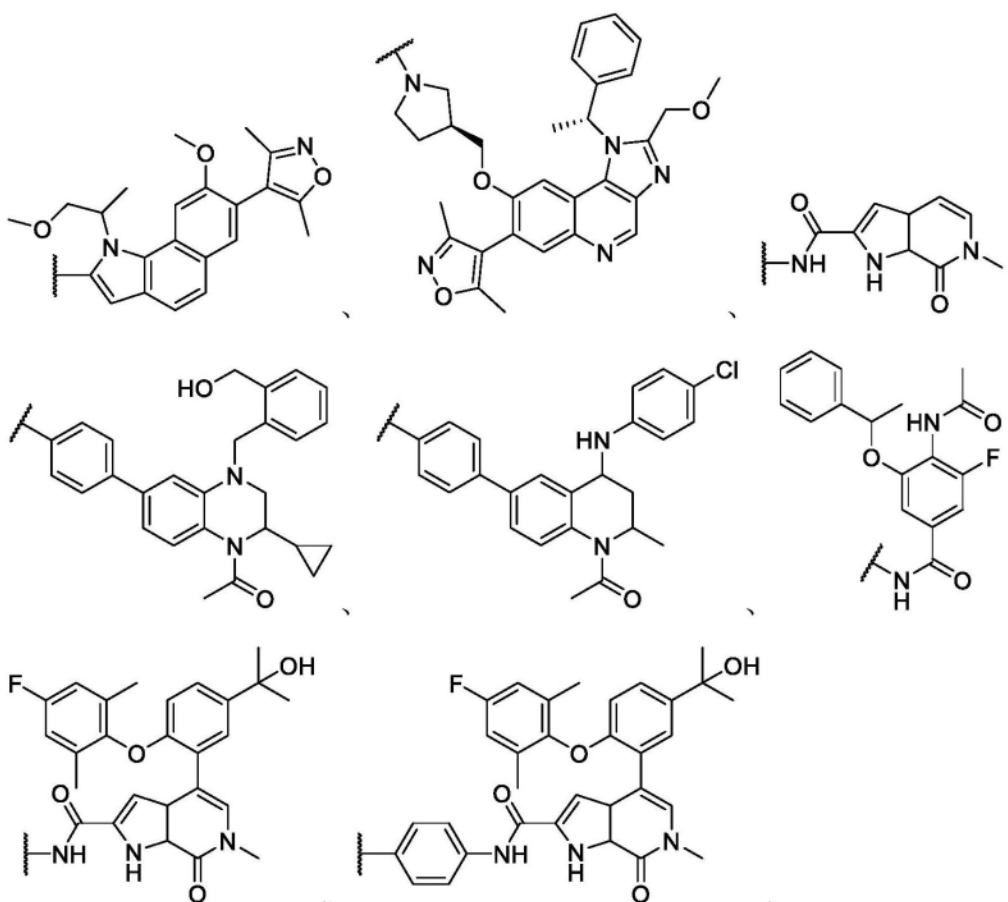
式(13-C)。

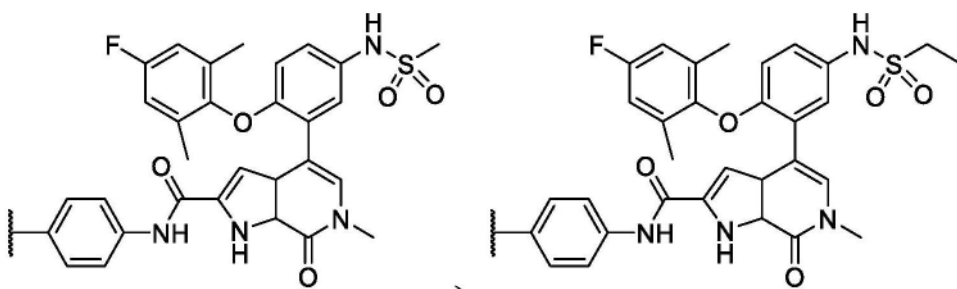
[0423] 在一些实施方案中,第二末端选自:



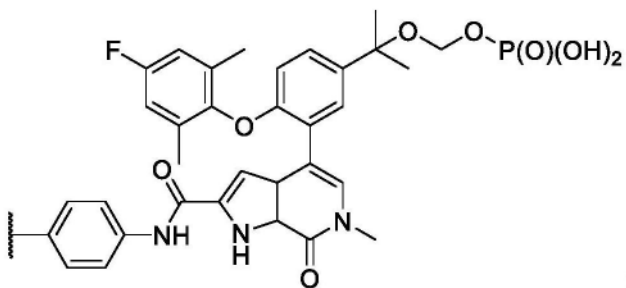


[0425]

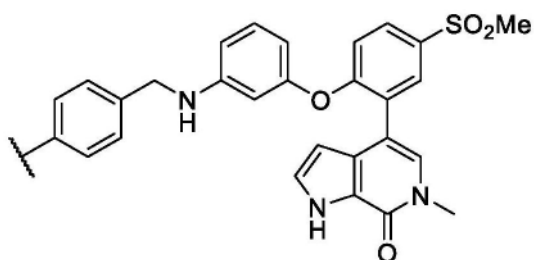




[0426]

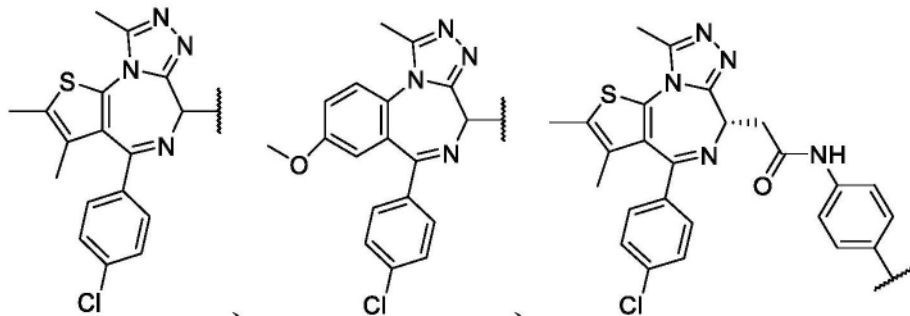


和

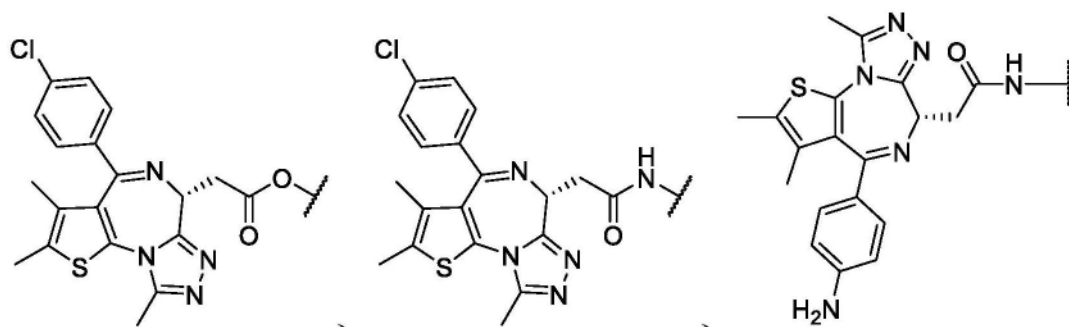


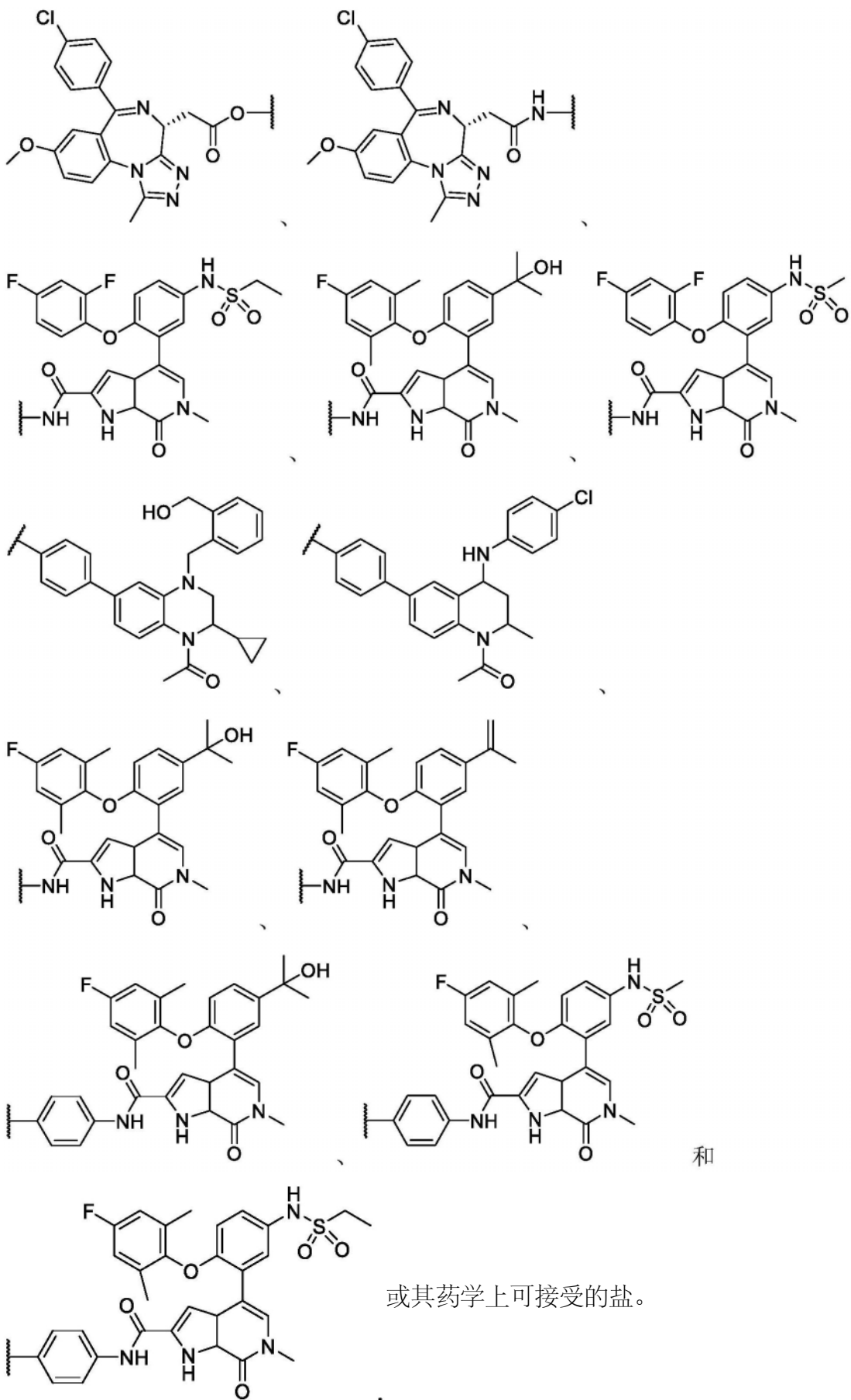
或其药学上可接受的盐。

[0427] 在一些实施方案中,第二末端选自:

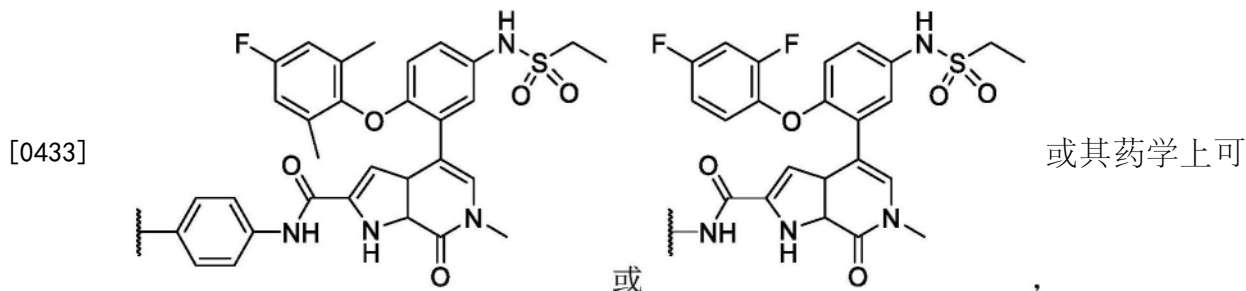
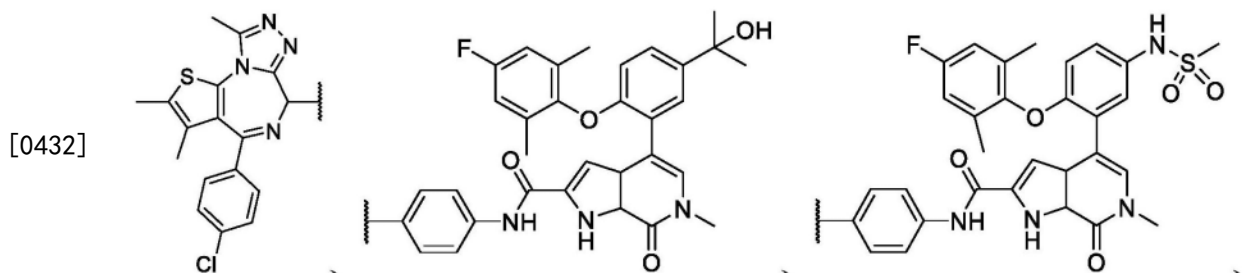


[0428]





[0431] 在一些实施方案中,蛋白质结合部分为



接受的盐。

[0434] 接头

[0435] 低聚主链包含接头,所述接头连接第一末端和第二末端并且使调节分子邻近于靶基因以调节基因表达。

[0436] 接头的长度取决于调节蛋白的类型以及靶基因。在一些实施方案中,接头具有小于约50埃的长度。在一些实施方案中,接头具有约20至30埃的长度。

[0437] 在一些实施方案中,接头包含5至50个链原子。

[0438] 在一些实施方案中,接头包含具有2至50个间隔部分的多聚体,

[0439] 其中所述间隔部分独立地选自由以下组成的群组: $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_x-\text{O})_y-$ 、 $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_x-\text{NR}^{4a})_y-$ 、 $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_x-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_x-\text{O})_y-$ 、任选地取代的 C_{1-12} 烷基、任选地取代的 C_{2-10} 烯基、任选地取代的 C_{2-10} 炔基、任选地取代的 C_{6-10} 亚芳基、任选地取代的 C_{3-7} 亚环烷基、任选地取代的5至10元亚杂芳基、任选地取代的4至10元亚杂环烷基、氨基酸残基、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4a}-$ 、 $-\text{NR}^{4a}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^1-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{4a}-$ 、 $-\text{NR}^{4a}\text{SO}_2-$ 和 $-\text{P}(\text{O})\text{OH}-$,以及它们的任何组合;其中

[0440] x 各自独立地为2-4;

[0441] y 各自独立地为1-10;

[0442] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地选自氢、任选地取代的烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的烷氧基、任选地取代的氨基、羧基、羧酸酯、酰基、酰氧基、酰基氨基、氨基酰基、任选地取代的烷基酰胺、磺酰基、任选地取代的硫代烷氧基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的环烷基和任选地取代的杂环基;并且

[0443] R^{4a} 各自独立地为氢或任选地取代的 C_{1-6} 烷基。

[0444] 在一些实施方案中,低聚主链包含 $-(\text{T}^1-\text{V}^1)_a-(\text{T}^2-\text{V}^2)_b-(\text{T}^3-\text{V}^3)_c-(\text{T}^4-\text{V}^4)_d-(\text{T}^5-\text{V}^5)_e-$,

[0445] 其中 a 、 b 、 c 、 d 和 e 各自独立地为0或1,并且其中 a 、 b 、 c 、 d 和 e 的总和为1至5;

[0446] T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 和 T^5 各自独立地选自任选地取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 亚烷基、任选地取代的亚烯基、任选地取代的亚炔基、 $(\text{EA})_w$ 、 $(\text{EDA})_m$ 、 $(\text{PEG})_n$ 、(改性的 $\text{PEG})_n$ 、 $(\text{AA})_p$ 、 $-(\text{CR}^{2a}\text{OH})_h-$ 、任选地

取代的(C₆-C₁₀)亚芳基、任选地取代的C₃₋₇亚环烷基、任选地取代的5至10元亚杂芳基、任选地取代的4至10元亚杂环烷基、缩醛基团、二硫化物、肼、碳水化合物、β-内酰胺和酯,

[0447] w为1至20的整数;

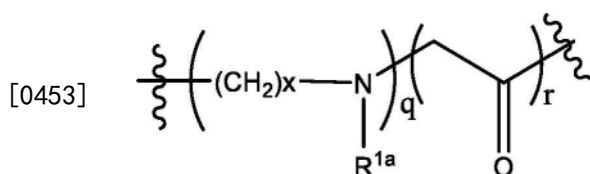
[0448] m为1至20的整数;

[0449] n为1至30的整数;

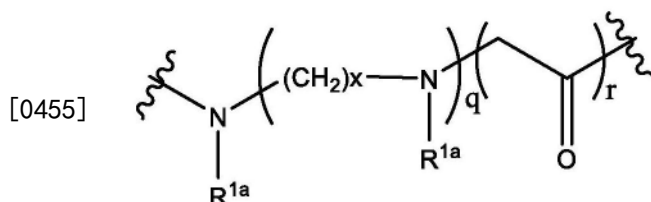
[0450] p为1至20的整数;

[0451] h为1至12的整数;

[0452] EA具有以下结构



[0454] EDA具有以下结构:



[0456] 其中q各自独立地为1-6的整数,x各自独立地为1-4的整数,并且r各自独立地为0或1;

[0457] (PEG)_n具有-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-O)_n-CR^{2a}R^{2b}-的结构;

[0458] (改性的PEG)_n具有用-(CH₂-CR^{2a}=CR^{2a}-CH₂-O)-或-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-S)-替换(PEG)_n中的至少一个-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-O)-的结构;

[0459] AA为氨基酸残基;

[0460] V¹、V²、V³、V⁴和V⁵各自独立地选自由键、CO-、-NR^{1a}-、-CONR^{1a}-、-NR^{1a}CO-、-CONR^{1a}C₁₋₄烷基-、-NR^{1a}CO-C₁₋₄烷基-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-SO₂NR^{1a}-、-NR^{1a}SO₂-和-P(O)OH-组成的群组;

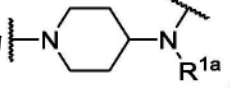
[0461] R^{1a}各自独立地为氢或/和任选地取代的C₁₋₆烷基;并且

[0462] R^{2a}和R^{2b}各自独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、卤素、烷氧基、取代的烷氧基、氨基、取代的氨基、羧基、羧酸酯、酰基、酰氧基、酰基氨基、氨基酰基、烷基酰胺、取代的烷基酰胺、磺酰基、硫代烷氧基、取代的硫代烷氧基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、环烷基、取代的环烷基、杂环基和取代的杂环基。

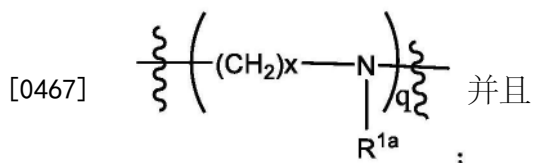
[0463] 在一些实施方案中,a、b、c、d和e各自独立地为0或1,其中a、b、c、d和e的总和为1。在一些实施方案中,a、b、c、d和e各自独立地为0或1,其中a、b、c、d和e的总和为2。在一些实施方案中,a、b、c、d和e各自独立地为0或1,其中a、b、c、d和e的总和为3。在一些实施方案中,a、b、c、d和e各自独立地为0或1,其中a、b、c、d和e的总和为4。在一些实施方案中,a、b、c、d和e各自独立地为0或1,其中a、b、c、d和e的总和为5。

[0464] 在一些实施方案中,n为3-9。在一些实施方案中,n为4-8。在一些实施方案中,n为5或6。

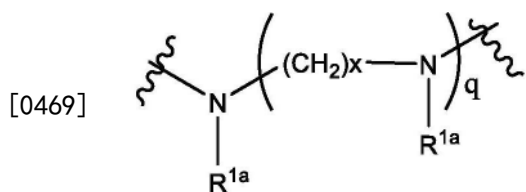
[0465] 在一些实施方案中, T^1 、 T^2 、 T^3 和 T^4 和 T^5 各自独立地选自 (C_1-C_{12}) 烷基、取代的 (C_1-C_{12}) 烷基、 $(EA)_w$ 、 $(EDA)_m$ 、 $(PEG)_n$ 、(改性的 PEG) $_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{2a}OH)_h$ 、苯基、取代的苯基、哌啶-4-氨基 (P4A)、对氨基苄氧基羰基 (PABC)、间氨基苄氧基羰基 (MABC)、对氨基苄氧基 (PABO)、间氨基苄氧基 (MABO)、对氨基苄基、缩醛基团、二硫化物、肼、碳水化合物、 β -内酰胺、酯、 $(AA)_p$ -MABC- $(AA)_p$ 、 $(AA)_p$ -MABO- $(AA)_p$ 、 $(AA)_p$ -PABO- $(AA)_p$ 和 $(AA)_p$ -PABC- $(AA)_p$ 。在一些

些实施方案中, 哌啶-4-氨基 (P4A) 为  其中 R^{1a} 为H或 C_{1-6} 烷基。

[0466] 在一些实施方案中, T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 和 T^5 各自独立地选自 (C_1-C_{12}) 烷基、取代的 (C_1-C_{12}) 烷基、 $(EA)_w$ 、 $(EDA)_m$ 、 $(PEG)_n$ 、(改性的 PEG) $_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{2a}OH)_h$ 、任选地取代的 (C_6-C_{10}) 亚芳基、4-10元杂环烯烃、任选地取代的5-10元亚杂芳基。在一些实施方案中, EA具有以下结构:



[0468] EDA具有以下结构:



[0470] 在一些实施方案中, 对于EA和EDA, x 为2-3, 并且 q 为1-3。在一些实施方案中, R^{1a} 为H或 C_{1-6} 烷基。

[0471] 在一些实施方案中, T^4 或 T^5 为任选地取代的 (C_6-C_{10}) 亚芳基。

[0472] 在一些实施方案中, T^4 或 T^5 为亚苯基或取代的亚苯基。在一些实施方案中, T^4 或 T^5 为亚苯基或被1-3个选自 $-C_{1-6}$ 烷基、卤素、OH或胺的取代基取代的亚苯基。在一些实施方案中, T^4 或 T^5 为5-10元亚杂芳基或取代的亚杂芳基。在一些实施方案中, T^4 或 T^5 为4-10元亚杂环基或取代的亚杂环基。在一些实施方案中, T^4 或 T^5 为任选地被1-3个选自 $-C_{1-6}$ 烷基、卤素、OH或胺的取代基取代的亚杂芳基或亚杂环基。

[0473] 在一些实施方案中, T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 和 T^5 以及 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 和 V^5 选自下表2。

[0474] 表2: 代表性的接头

[0475]

T ¹	V ¹	T ²	V ²	T ³	V ³	T ⁴	V ⁴	T ⁵	V ⁵
(C ₁ -C ₁₂) 亚烷基	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	NR ¹¹ CO	----	----	----	----
(C ₁ -C ₁₂) 亚烷基	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	亚芳基	NR ¹¹ CO	----	----
(C ₁ -C ₁₂) 亚烷基	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	取代的 亚芳基	NR ¹¹ CO	----	----
(C ₁ -C ₁₂) 亚烷基	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	NR ¹¹ CO	(C ₁ -C ₁₂) 烷基	取代的 亚芳基	NR ¹¹ CO
(C ₁ -C ₁₂) 亚烷基	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(C ₁ -C ₁₂) 烷基	NR ¹¹ CO-C ₁₋₄ 烷基	取代的 亚芳基	NR ¹¹	----	----
(C ₁ -C ₁₂) 亚烷基	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	取代的 亚芳基	---	----	----
(PEG) _n	CONR ^{1a} -C ₁₋₄ 烷基	----	----	----	----	----	----	----	---
(EA) _w	CO	(C ₁ -C ₁₂) 烷基	CONR ¹¹ -C ₁₋₄ 烷基	----	----	----	----	----	---
(C ₁ -C ₁₂) 亚烷基	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	NR ¹¹ CO-C ₁₋₄ 烷基	----	----	----	----
(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	苯基	NR ¹¹ CO-C ₁₋₄ 烷基	----	----	----	----
(C ₁ -C ₁₂) 亚烷基	CONR ^{1a}	(PEG) _n	CO	----	----	----	----	----	---
(C ₁ -C ₁₂) 亚烷基	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	改性的 (PEG) _n	O	亚芳基	NR ¹¹ CO	----	----

[0476] 在一些实施方案中,接头包含 $\left(\text{---}\text{CH}_2\text{---}\text{CH}_2\text{---}\text{X}\right)_r$ 或 $\left(\text{---}\text{CH}=\text{CH}\text{---}\text{X}\right)_r$, 或它们的任何组合,其中r为1至10,优选地3至7的整数;并且X为O、S或NR^{1a}。在一些实施方案中,X为O或NR^{1a}。在一些实施方案中,X为O。

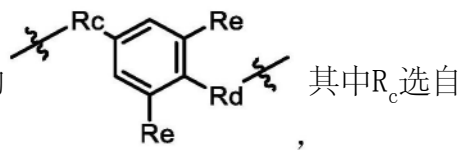
[0477] 在一些实施方案中,接头包含 $\left(\text{---}\text{CH}_2\text{---}\text{CH}_2\text{---}\text{X}\right)_r\text{W}'\text{---}\text{E}^3$ 或 $\left(\text{---}\text{CH}=\text{CH}\text{---}\text{X}\right)_r\text{W}'\text{---}\text{E}^3$, 或它们的任何组合;其中至少一个-(CH₂-CH₂-O)-被-((CR^{1a}R^{1b})_x-CH=CH-(CR^{1a}R^{1b})_x-O)-或其任何组合替换;W'不存在,为(CH₂)₁₋₅、-(CH₂)₁₋₅O、(CH₂)₁₋₅-C(O)NH-(CH₂)₁₋₅-O、(CH₂)₁₋₅-C(O)NH-(CH₂)₁₋₅、-(CH₂)₁₋₅NHC(O)-(CH₂)₁₋₅-O或-(CH₂)₁₋₅NHC(O)-(CH₂)₁₋₅-;E³为任选地取代的C₆₋₁₀亚芳基、任选地取代的4-10元亚杂环烷基或任选地取代的5-10元亚杂芳基;X为O、S或NH;R^{1a}和R^{1b}各自独立地为H或C₁₋₆烷基;r为1至10的整数;并且x为1至15的整数。在一些实施方案中,X为O。在一些实施方案中,X为NH。在一些实施方案中,E³为任选地被1-3个选自-C₁₋₆烷基、卤素、OH或胺的取代基取代的C₆₋₁₀亚芳基。

[0478] 在一些实施方案中,E³为亚苯基或取代的亚苯基。

[0479] 在一些实施方案中,接头包含 $\left(\text{---}\text{CH}_2\text{---}\text{CH}_2\text{---}\text{O}\right)_r$ 或 $\left(\text{---}\text{CH}=\text{CH}\text{---}\text{CH}_2\text{---}\text{O}\right)_r$, 或 $\left(\text{---}\text{CH}_2\text{---}\text{CH}_2\text{---}\text{O}\right)_r$ 或 $\left(\text{---}\text{CH}=\text{CH}\text{---}\text{CH}_2\text{---}\text{O}\right)_r$ 。

[0480] 在一些实施方案中,接头包含 $-X(CH_2)_m(CH_2CH_2O)_n-$,其中X为-O-、-NH-或-S-,其中m为0或更大,并且n为至少1。

[0481] 在一些实施方案中,接头包含在第二末端之后的



键、 $-N(R^{1a})-$ 、 $-O-$ 和 $-S-$; R_d 选自 $-N(R^{1a})-$ 、 $-O-$ 和 $-S-$;并且 R_e 独立地选自氢和任选地取代的 C_{1-6} 烷基。

[0482] 在一些实施方案中,接头包含一个或多个选自以下的结构:

、、 $-C_{1-12}$ 烷基、亚芳基、亚环烷基、亚杂芳基、亚杂环烷基、 $-O-$ 、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、 $-(CH_2CH_2CH_2O)_y-$ 和 $-(CH_2CH_2CH_2NR^{1a})_y-$,其中d和y各自独立地为1-10,并且 R^{1a} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,d为4-8。

[0483] 在一些实施方案中,接头包含并且d各自独立地为3-7。在一些实施方案中,d为4-6。

[0484] 在一些实施方案中,接头包含 $-N(R^{1a})(CH_2)_xN(R^{1b})(CH_2)_xN-$,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地选自氢或任选地取代的 C_1-C_6 烷基;并且x各自独立地为在1-6的范围内的整数。

[0485] 在一些实施方案中,接头包含接头包含 $-(CH_2-C(O)N(R''))-(CH_2)_q-N(R')-(CH_2)_q-N(R'')C(O)-(CH_2)_x-C(O)N(R'')-A^2-$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)N(R'')-(CH_2CH_2O)_y(CH_2)_x-C(O)N(R'')-A^2-$ 、 $-C(O)N(R'')-(CH_2)_q-N(R')-(CH_2)_q-N(R'')C(O)-(CH_2)_x-A^2-$ 、 $-(CH_2)_x-O-(CH_2CH_2O)_y-(CH_2)_x-N(R'')C(O)-(CH_2)_x-A^2-$ 或 $-N(R'')C(O)-(CH_2)_x-C(O)N(R'')-(CH_2)_x-O-(CH_2CH_2O)_y(CH_2)_x-A^2-$;其中 R' 为甲基; R'' 为氢;x和y各自独立地为1至10的整数;q各自独立地为2至10的整数;并且 A^2 各自独立地选自键、任选地取代的 C_{1-12} 烷基、任选地取代的 C_{6-10} 亚芳基、任选地取代的 C_{3-7} 亚环烷基、任选地取代的5至10元亚杂芳基和任选地取代的4至10元亚杂环烷基。

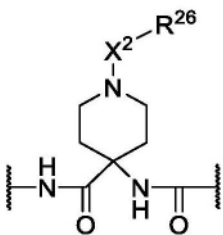
[0486] 在一些实施方案中,接头包含 $-(CH_2CH_2-O)_{x1}-$ 或 $-(CH_2CH_2-O)_{x2}-A^2-(CH_2CH_2-O)_{x3}-$,其中 A^2 为任选地取代的4至10元亚杂环烷基或螺环烯基,并且 $x1$ 、 $x2$ 和 $x3$ 各自独立地为1-15的整数。

[0487] 在一些实施方案中, A^2 选自、或

。在一些实施方案中, A^2 为。在一些实施方案中, A^2 为。在一些实施方案中, A^2 为。

[0488] 在一些实施方案中, A^2 包含具有以下结构的部分:

[0489]



[0490] 其中,

[0491] X^2 不存在或者为 $-C(O)-$;并且[0492] R^{26} 为任选地取代的 C_{1-50} 烷基或 C_{1-50} 杂烷基。[0493] 在一些实施方案中, X^2 为 $-C(O)-$ 。在一些实施方案中, X^2 不存在。

[0494] 在一些实施方案中, R^{26} 为 C_{1-50} 烷基。在一些实施方案中, R^{26} 为 C_{1-40} 烷基。在一些实施方案中, R^{26} 为 C_{1-30} 烷基。在一些实施方案中, R^{26} 为 C_{1-20} 烷基。在一些实施方案中, R^{26} 为 C_{1-10} 烷基。在一些实施方案中, R^{26} 为 C_{1-50} 杂烷基。在一些实施方案中, R^{26} 为 C_{1-40} 杂烷基。在一些实施方案中, R^{26} 为 C_{1-30} 杂烷基。在一些实施方案中, R^{26} 为 C_{1-20} 杂烷基。在一些实施方案中, R^{26} 为 C_{1-10} 杂烷基。在一些实施方案中,杂烷基为聚乙二醇(PEG)。

[0495] 在一些实施方案中,接头以选自以下的基团与第一末端接合: $-CO-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、 C_{1-12} 烷基、 $-CONR^{1a}-$ 和 $-NR^{1a}CO-$;其中 R^{1a} 各自独立地为氢或任选地取代的 C_{1-6} 烷基或任选地取代的 $-C_{1-12}$ 亚烷基、任选地取代的 C_{2-10} 亚烯基、任选地取代的 C_{2-10} 亚炔基、任选地取代的 C_{6-10} 亚芳基、任选地取代的 C_{3-7} 亚环烷基、任选地取代的5至10元亚杂芳基和任选地取代的4至10元亚杂环烷基。

[0496] 在一些实施方案中,接头以选自以下的基团与第一末端接合: $-CO-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、 $-CONR^{1a}-$ 、 $-NR^{1a}CO-$ 、 $-CONR^{1a}C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{1a}CO-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{1a}-$ 、 $-NR^{1a}SO_2-$ 、 $-P(O)OH-$ 、 $-((CH_2)_x-O)-$ 、 $-((CH_2)_y-NR^{1a})-$ 、任选地取代的 $-C_{1-12}$ 亚烷基、任选地取代的 C_{2-10} 亚烯基、任选地取代的 C_{2-10} 亚炔基、任选地取代的 C_{6-10} 亚芳基、任选地取代的 C_{3-7} 亚环烷基、任选地取代的5至10元亚杂芳基和任选地取代的4至10元亚杂环烷基,其中 x 各自独立地为1-4, y 各自独立地为1-4,并且 R^{1a} 各自独立地为氢或任选地取代的 C_{1-6} 烷基。

[0497] 在一些实施方案中,接头以选自以下的基团与第一末端接合: $-CO-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、 C_{1-12} 烷基、 $-CONR^{1a}-$ 和 $-NR^{1a}CO-$ 。

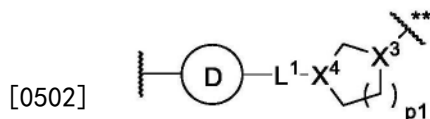
[0498] 在一些实施方案中,接头以选自以下的基团与第二末端接合: $-CO-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、 $-CONR^{1a}-$ 、 $-NR^{1a}CO-$ 、 $-CONR^{1a}C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{1a}CO-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{1a}-$ 、 $-NR^{1a}SO_2-$ 、 $-P(O)OH-$ 、 $-((CH_2)_x-O)-$ 、 $-((CH_2)_y-NR^{1a})-$ 、任选地取代的 $-C_{1-12}$ 亚烷基、任选地取代的 C_{2-10} 亚烯基、任选地取代的 C_{2-10} 亚炔基、任选地取代的 C_{6-10} 亚芳基、任选地取代的 C_{3-7} 亚环烷基、任选地取代的5至10元亚杂芳基和任选地取代的4至10元亚杂环烷基,其中 x 各自独立地为1-4, y 各自独立地为1-4,并且 R^{1a} 各自独立地为氢或任选地取代的 C_{1-6} 烷基。

[0499] 在一些实施方案中,接头以选自以下的基团与第二末端接合: $-CO-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、 $-CONR^{1a}-$ 、 $-NR^{1a}CO-$ 、 $-((CH_2)_x-O)-$ 、 $-((CH_2)_y-NR^{1a})-$ 、 $-O-$ 、任选地取代的 $-C_{1-12}$ 烷基、任选地取代的 C_{6-10} 亚芳基、任选地取代的 C_{3-7} 亚环烷基、任选地取代的5至10元亚杂芳基和任选地取代的4至10元亚杂环烷基,其中 x 各自独立地为1-4, y 各自独立地为1-4,并且 R^{1a} 各自独立地

为氢或任选地取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,接头以选自以下的基团与第二末端接合: $-CO-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、 C_{1-12} 烷基、 $-CONR^{1a}-$ 和 $-NR^{1a}CO-$ 。

[0500] 在一些实施方案中,接头以选自任选地取代的4至10元亚杂环烷基的基团与第一末端或第二末端接合。在一些实施方案中,接头以选自任选地取代的4至10元亚杂环烷基的基团与第二末端接合。

[0501] 在一些实施方案中,接头以包含式(C-1)的结构的部分或其药学上可接受的盐与第二末端接合:



式(C-1),

[0503] 其中,

[0504] 环D不存在或者为亚芳基或亚杂环烷基;

[0505] L^1 不存在或者为任选地取代的亚烷基或亚烯基;

[0506] X^3 和 X^4 各自独立地为CH或N;

[0507] p_1 为0-3;并且

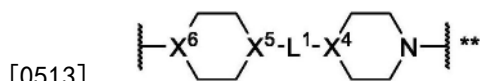
[0508] **表示与所述第二末端的连接。

[0509] 在一些实施方案中,环D不存在。在一些实施方案中,环D为 C_4 - C_7 亚杂环烷基。

[0510] 在一些实施方案中, X^3 为N。在一些实施方案中, X^3 为CH。

[0511] 在一些实施方案中, X^4 为N。在一些实施方案中, X^4 为CH。

[0512] 在一些实施方案中,接头以包含式(C-2)的结构的部分或其药学上可接受的盐与第二末端接合:



式(C-2),

[0514] 其中,

[0515] X^5 和 X^6 各自独立地为N或CH。

[0516] 在一些实施方案中, X^4 和 X^5 各自独立地为N或CH;并且 X^6 为N。

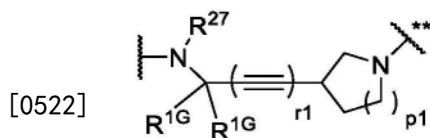
[0517] 在一些实施方案中, L^1 不存在。

[0518] 在一些实施方案中, L^1 为 $-(C^{R^{1G}}R^{1G})_x-(\text{亚烷基})_2-(C^{R^{1G}}R^{1G})_y-$;其中x和y各自独立地为0或1;并且 R^{1G} 各自为氢或 C_1 - C_3 烷基。

[0519] 在一些实施方案中, L^1 为 C_1 - C_3 亚烷基或 C_1 - C_3 亚烯基。

[0520] 在一些实施方案中, L^1 为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-C\equiv C-$ 或 $-C\equiv C-C\equiv C-$ 。在一些实施方案中, L^1 为 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 。在一些实施方案中, L^1 为 $-C\equiv C-$ 。在一些实施方案中, L^1 为 $-C\equiv C-C\equiv C-$ 。

[0521] 在一些实施方案中,接头以包含式(C-3)的结构的部分或其药学上可接受的盐与第二末端接合:



式 (C-3),

[0523] 其中,

[0524] p_1 为 0-3;

[0525] r_1 为 1-3;

[0526] R^{27} 为任选地取代的 C_{1-50} 烷基、 C_{1-50} 杂烷基、-C(O) (C_{1-50} 烷基) 或 -C(O) (C_{1-50} 杂烷基), 其中烷基和杂烷基各自任选地被取代;

[0527] R^{16} 各自独立地为氢或 C_1-C_3 烷基; 并且

[0528] **表示与所述第二末端的连接。

[0529] 在一些实施方案中, R^{27} 为任选地取代的 C_{1-50} 烷基或 C_{1-50} 杂烷基。在一些实施方案中, R^{27} 为 -C(O) (C_{1-50} 烷基) 或 -C(O) (C_{1-50} 杂烷基), 其中烷基和杂烷基各自任选地被取代。

[0530] 在一些实施方案中, R^{27} 为 C_{1-50} 烷基。在一些实施方案中, R^{27} 为 C_{1-40} 烷基。在一些实施方案中, R^{27} 为 C_{1-30} 烷基。在一些实施方案中, R^{27} 为 C_{1-20} 烷基。在一些实施方案中, R^{27} 为 C_{1-10} 烷基。在一些实施方案中, R^{27} 为 C_{1-50} 杂烷基。在一些实施方案中, R^{27} 为 C_{1-40} 杂烷基。在一些实施方案中, R^{27} 为 C_{1-30} 杂烷基。在一些实施方案中, R^{27} 为 C_{1-20} 杂烷基。在一些实施方案中, R^{27} 为 C_{1-10} 杂烷基。在一些实施方案中, 杂烷基为聚乙二醇 (PEG)。

[0531] 在一些实施方案中, R^{16} 各自独立地为氢。在一些实施方案中, R^{16} 独立地为 C_1-C_3 烷基。在一些实施方案中, C_1-C_3 烷基为甲基、乙基或丙基。在一些实施方案中, R^{16} 各自独立地为甲基。

[0532] 在一些实施方案中, p_1 为 0、1 或 2。在一些实施方案中, p_1 为 0。在一些实施方案中, p_1 为 1。在一些实施方案中, p_1 为 2。

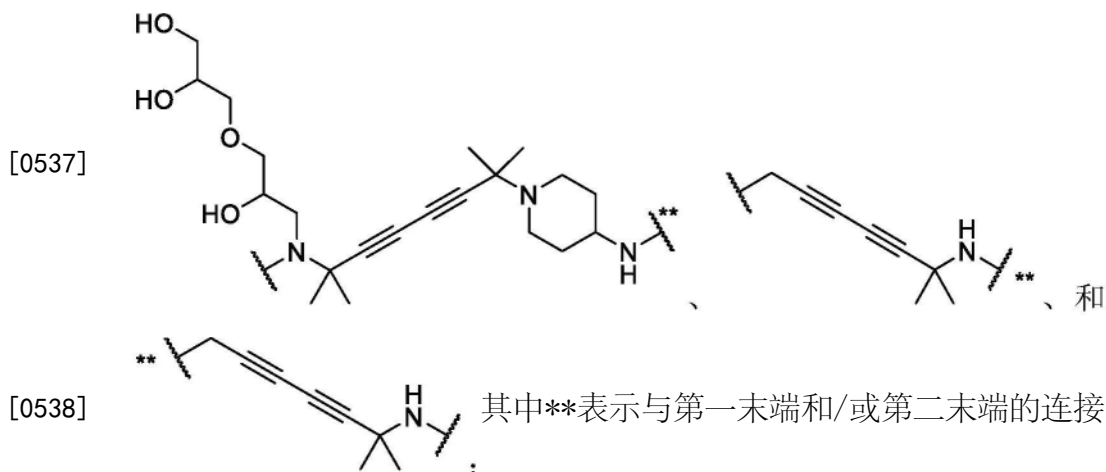
[0533] 在一些实施方案中, r_1 为 1 或 2。在一些实施方案中, r_1 为 1。在一些实施方案中, r_1 为 2。

[0534] 在一些实施方案中, 接头以选自以下的基团与第一末端和/或第二末端接合:



接。在一些实施方案中,接头以选自以下的基团与第一末端和/或第二末端接合:





[0539] 在一些实施方案中,接头以上述基团中的一个与第一末端和第二末端接合。在一些实施方案中,接头以上述基团中的任何一个与第一末端接合。在一些实施方案中,接头以上述基团中的任何一个与第二末端接合。

[0540] 细胞穿透配体

[0541] 在某些实施方案中,化合物包含细胞穿透配体部分。

[0542] 在某些实施方案中,细胞穿透配体部分为多肽。

[0543] 在某些实施方案中,细胞穿透配体部分为含有少于30个氨基酸残基的多肽。

[0544] 在某些实施方案中,多肽选自SEQ ID NO.1至SEQ ID NO.37中的任一者,包括SEQ ID NO.1和SEQ ID NO.37。

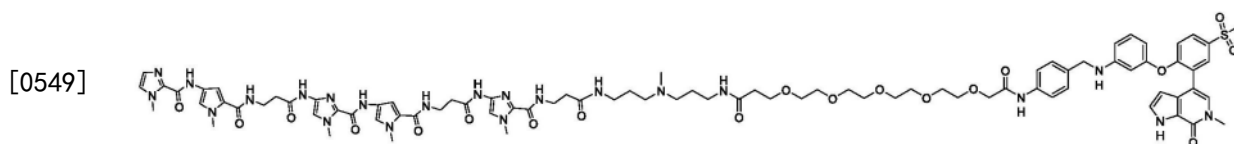
[0545] 还提供了其中以上任何实施方案可以与这些实施方案中的任何一者或多者组合的实施方案,条件为组合不互相排斥。

[0546] 如本文所用,当一个实施方案被定义为不同于另一实施方案时,两个实施方案为“互相排斥的”。例如,其中两个基团组合以形成环烷基的实施方案与其中一个基团为乙基,另一基团为氢的实施方案互相排斥。类似地,其中一个基团为CH₂的实施方案与其中相同的基团为NH的实施方案互相排斥。

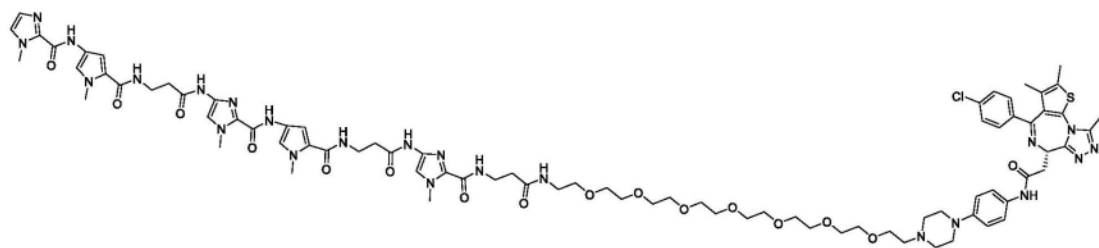
[0547] 在一些实施方案中,本文所述转录调节剂化合物或其药学上可接受的盐的非限制性实例呈现在表3中。

[0548] 表3.本公开的化合物。

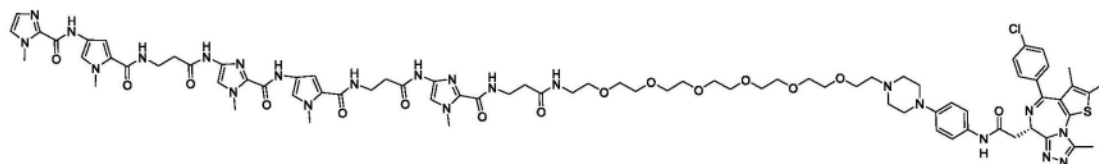
1



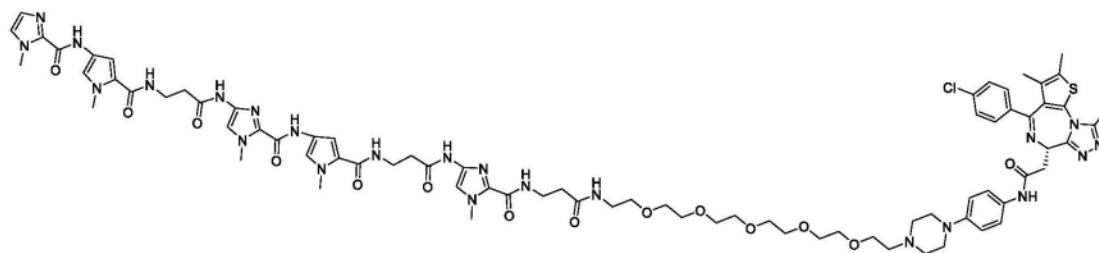
2



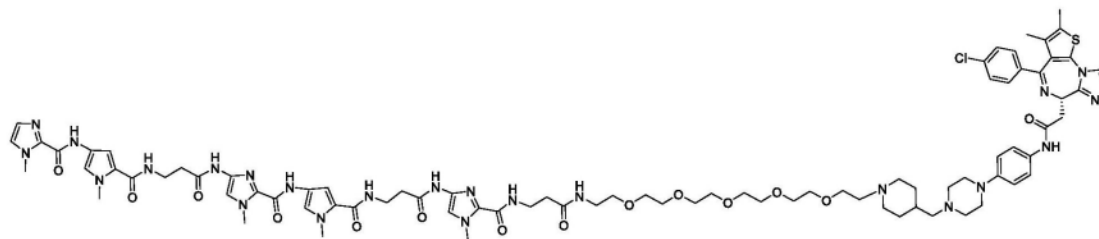
3



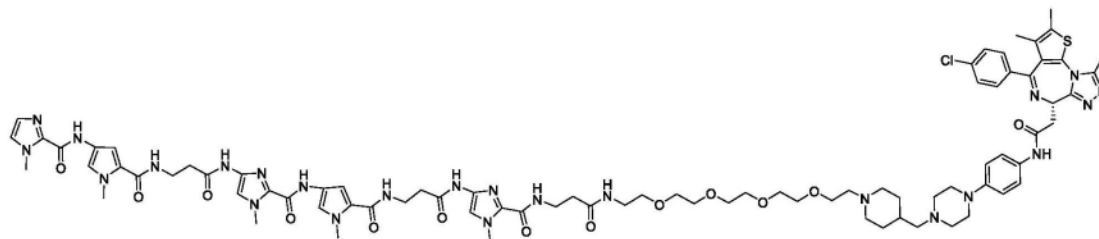
4



5

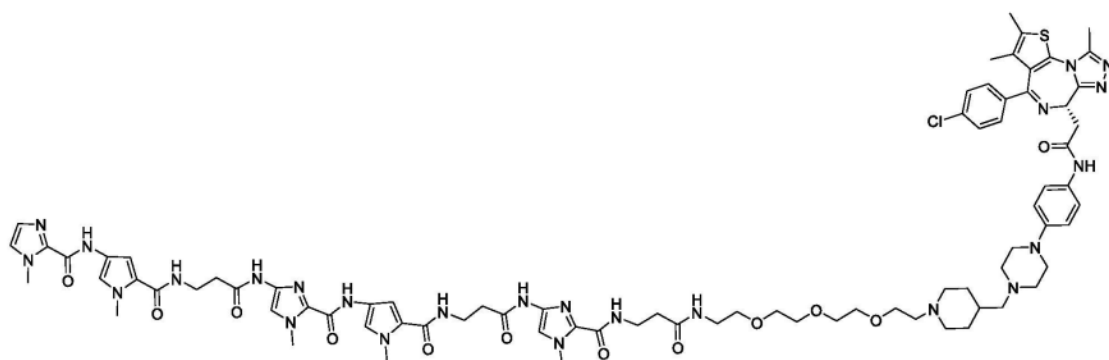


6

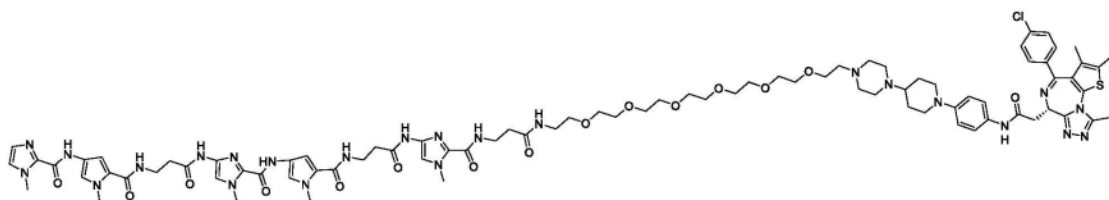


7

[0550]

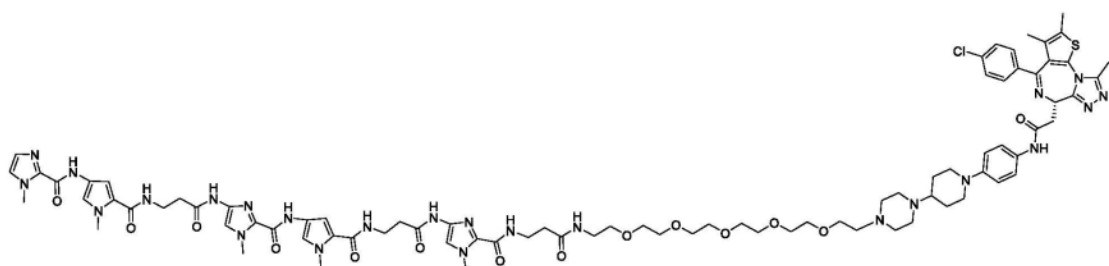


8

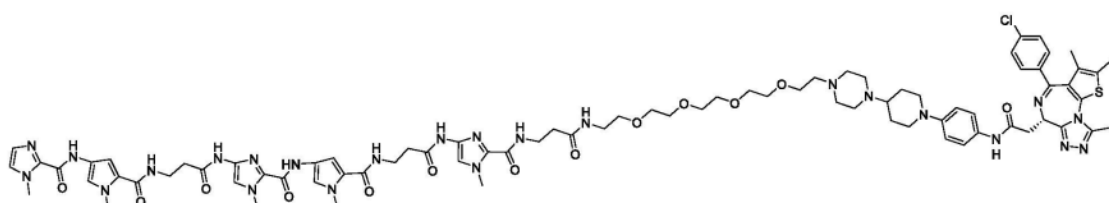


9

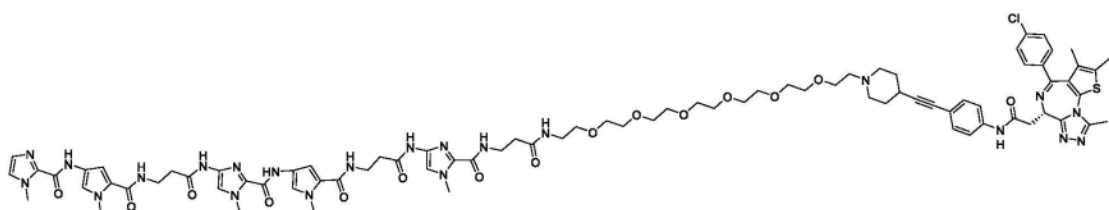
[0551]



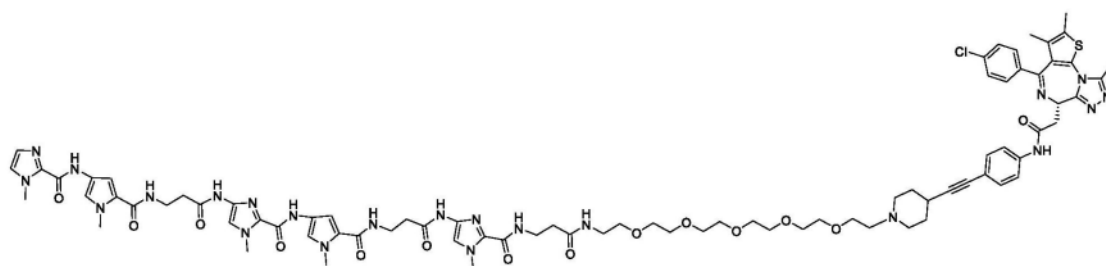
10



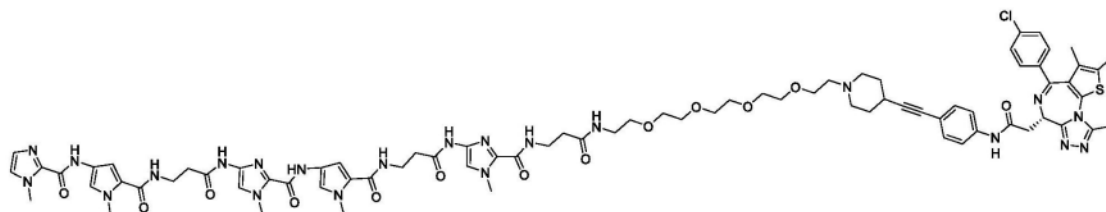
11



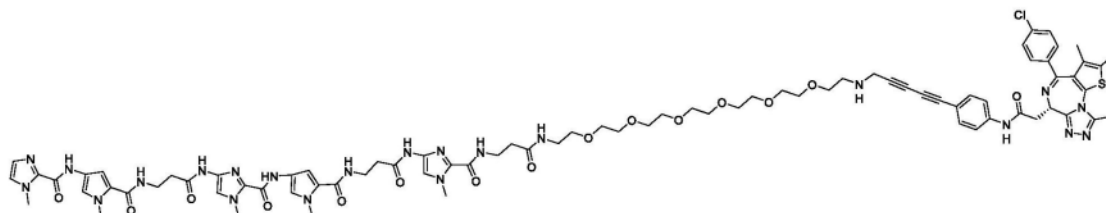
12



13

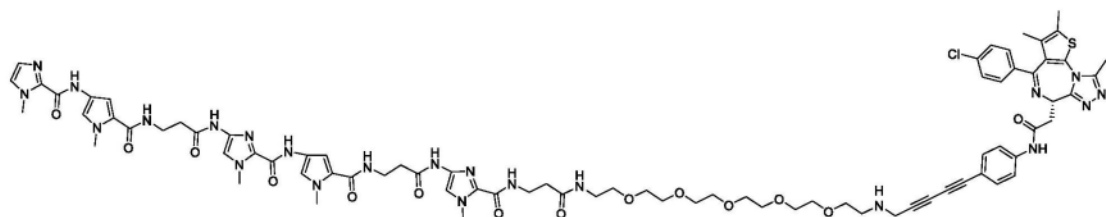


14

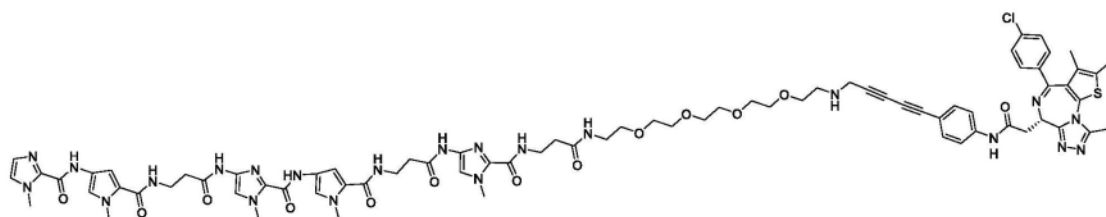


[0552]

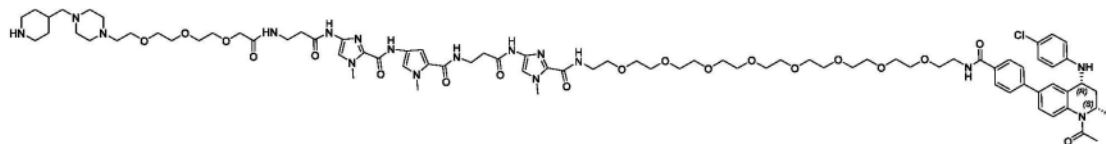
15



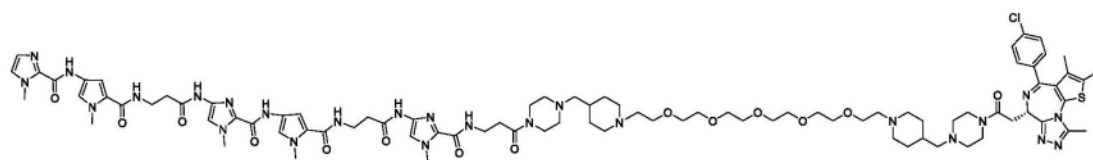
16



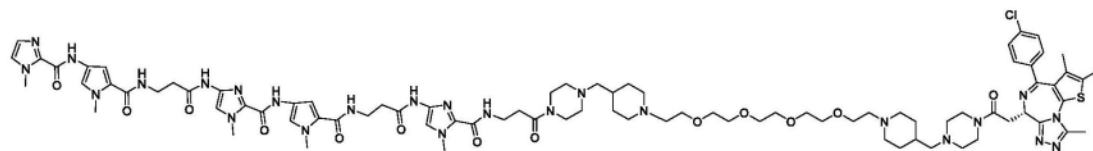
17



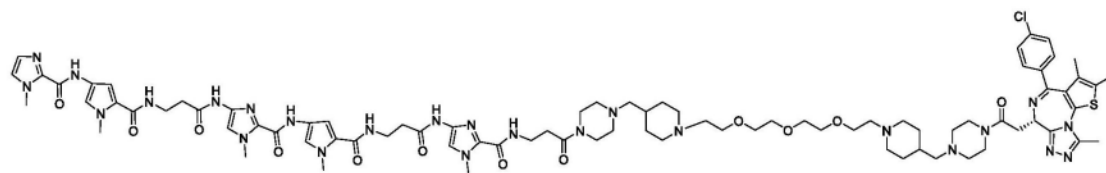
18



19

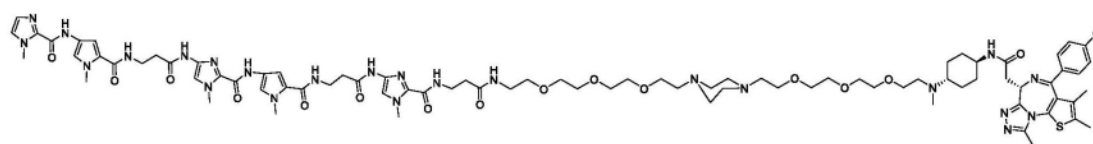


20

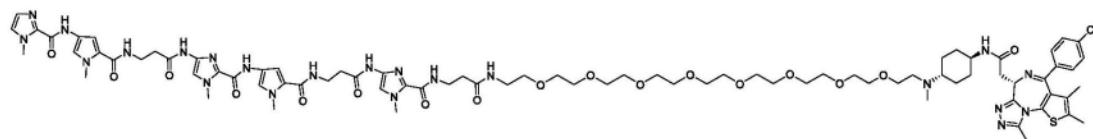


21

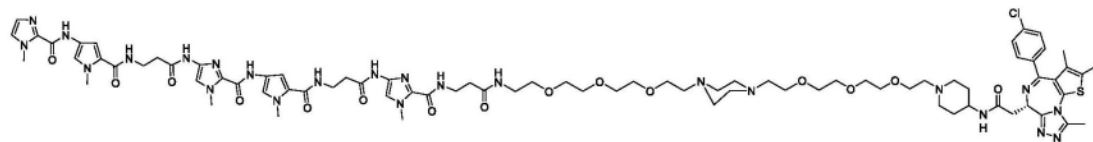
[0553]



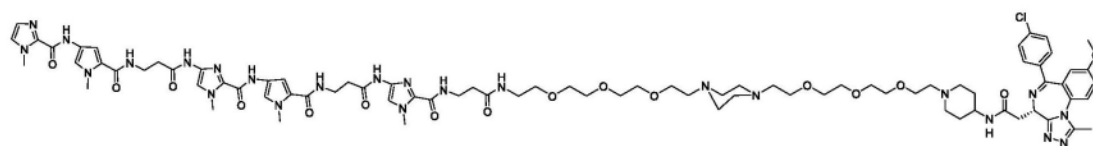
22



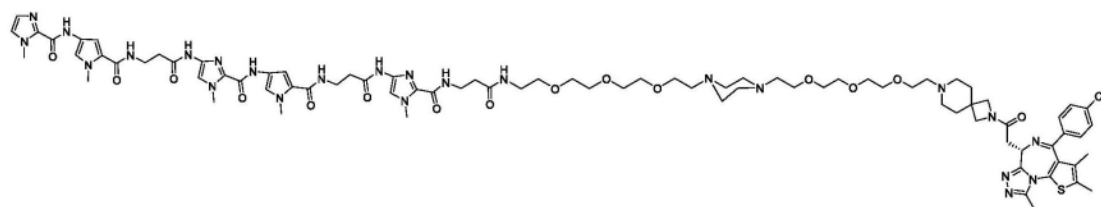
23



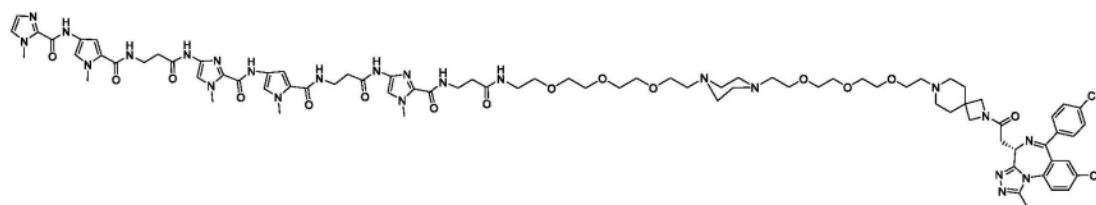
24



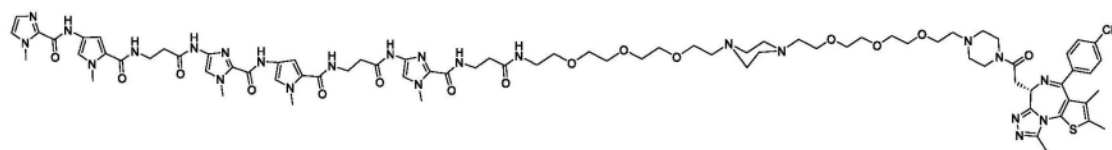
25



26

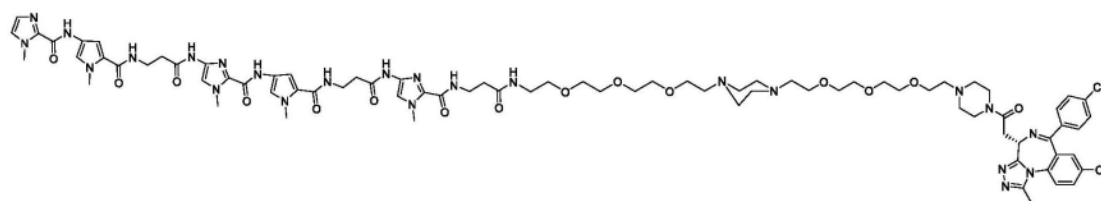


27

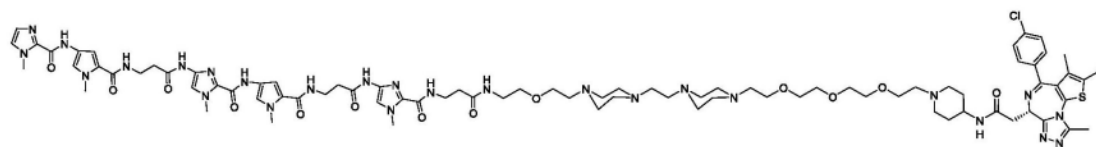


28

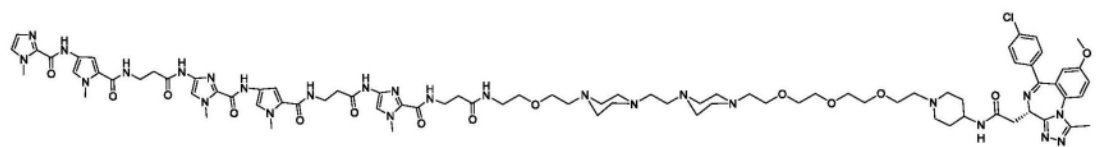
[0554]



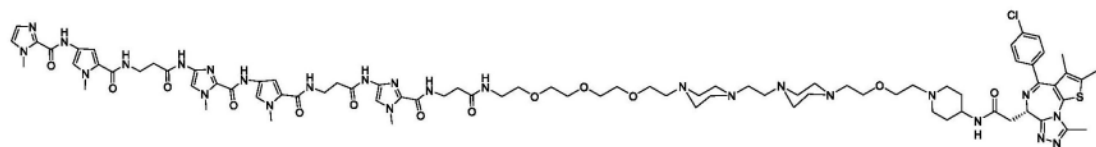
29



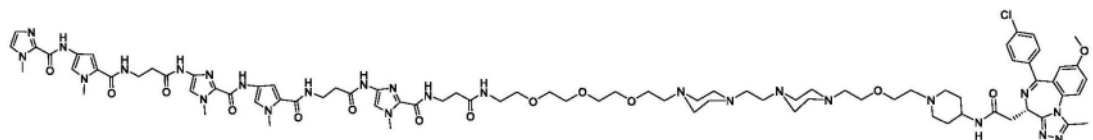
30



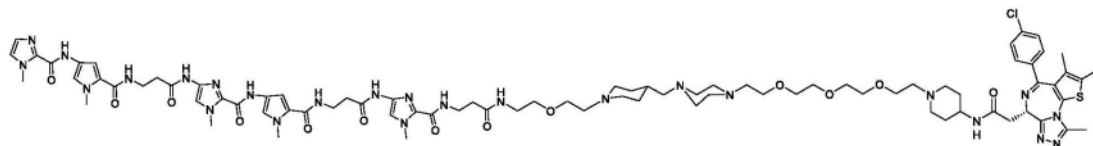
31



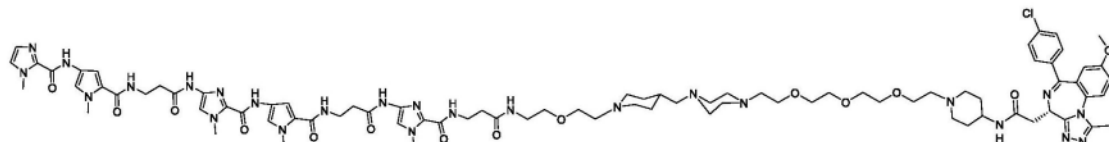
32



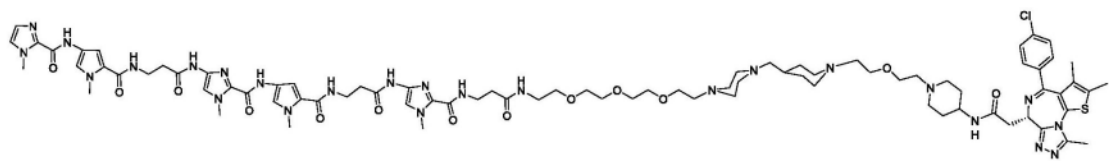
33



34

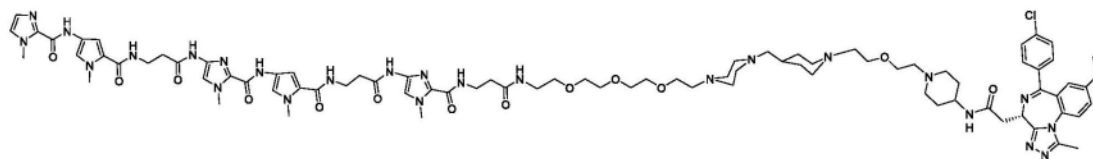


35

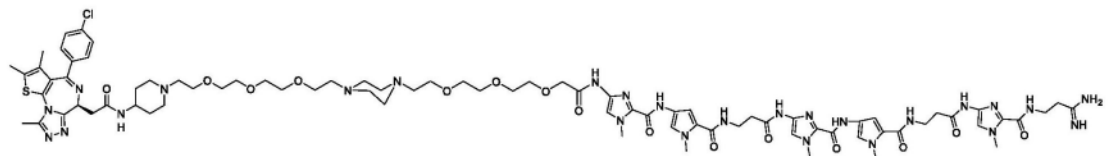


[0555]

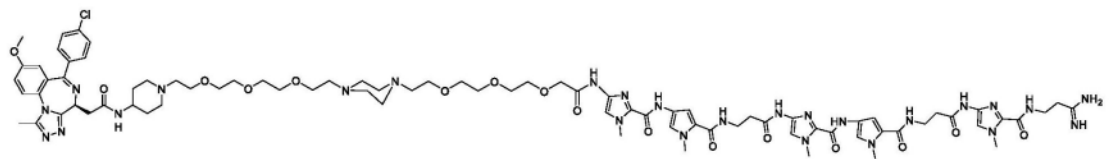
36



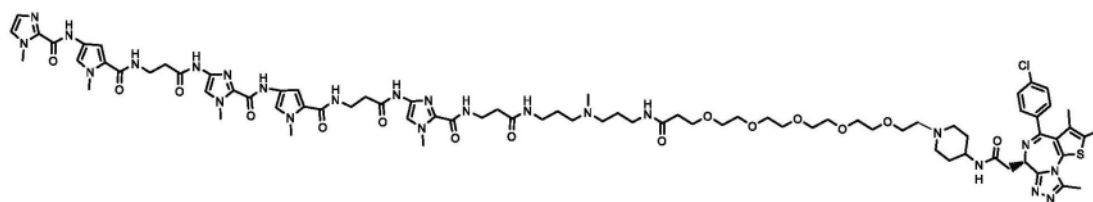
37



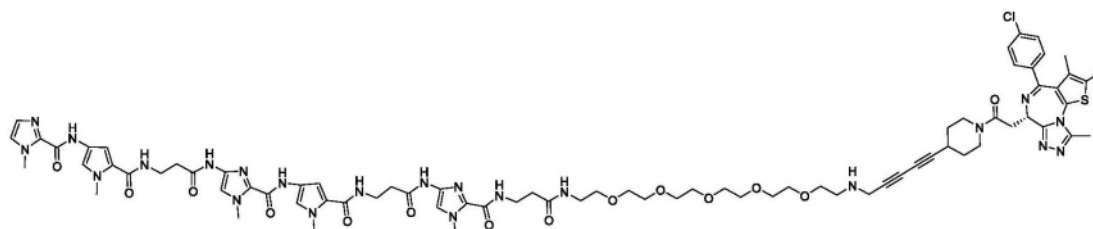
38



39

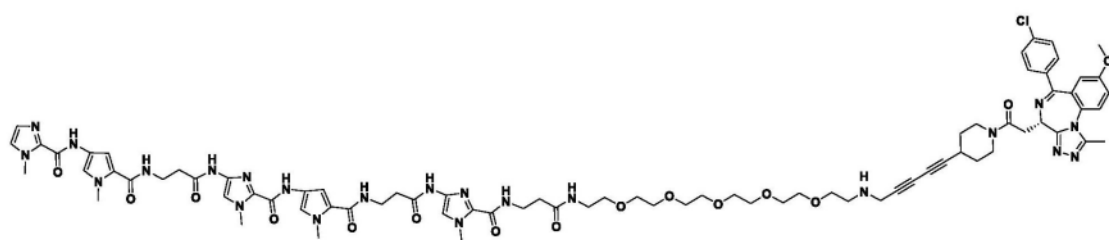


40

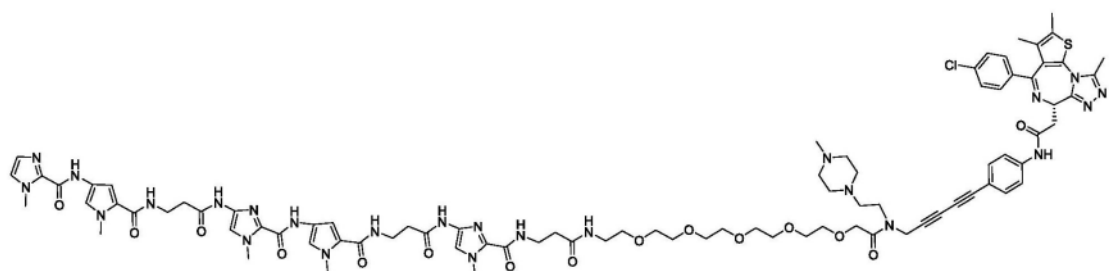


41

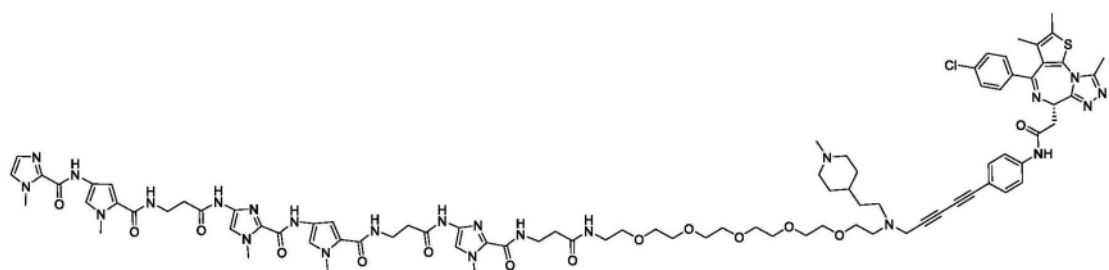
[0556]



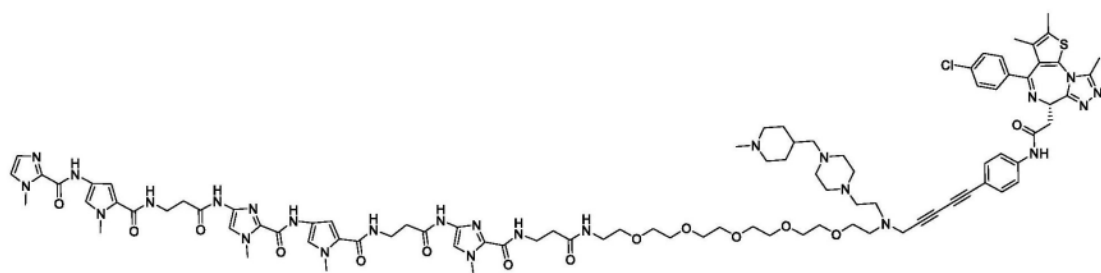
42



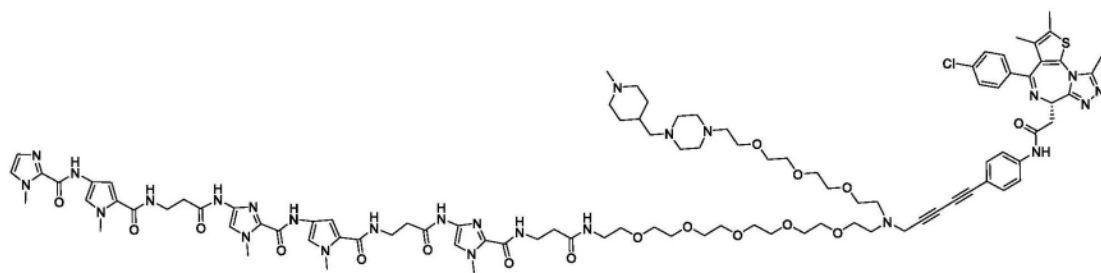
43



44

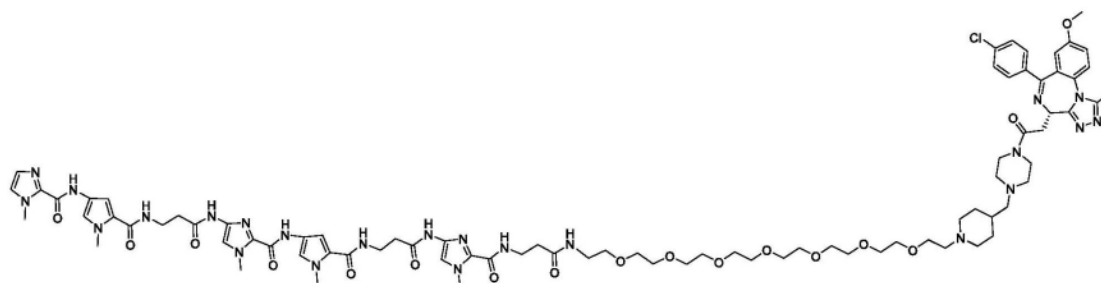


45

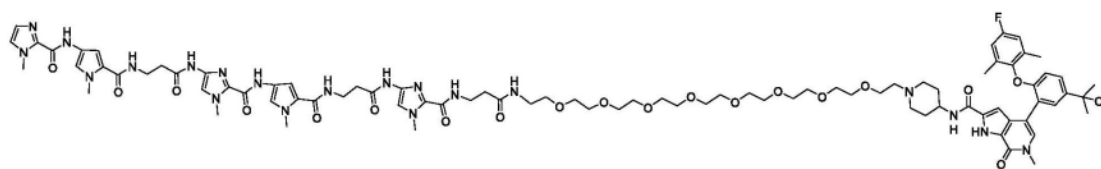


46

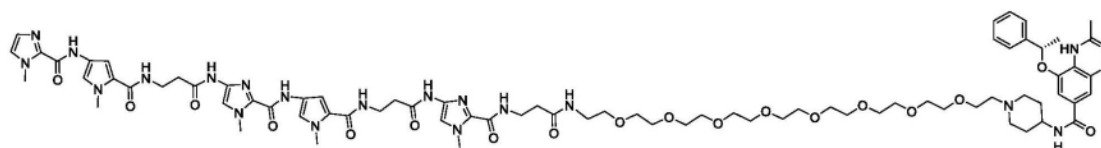
[0557]



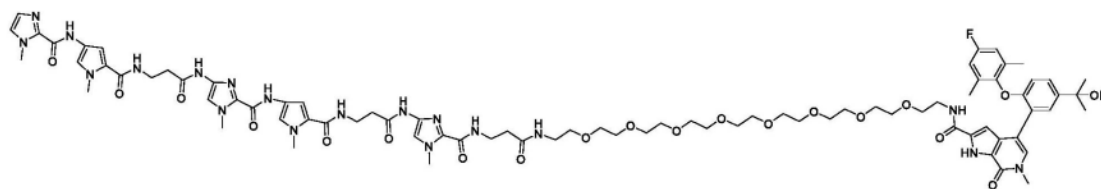
47



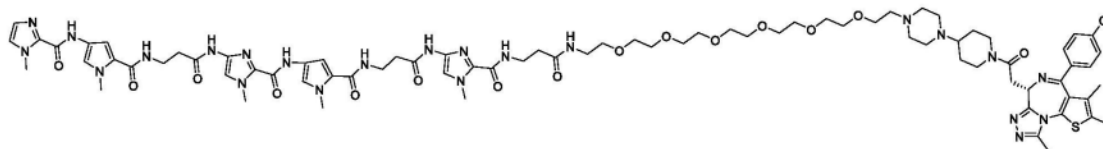
48



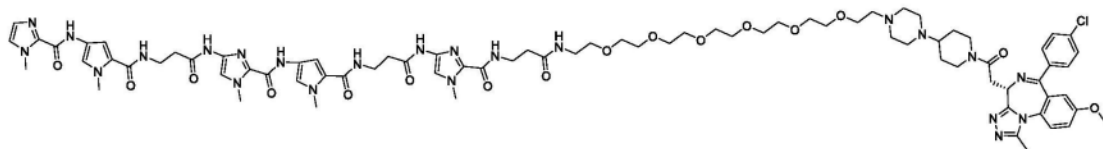
50



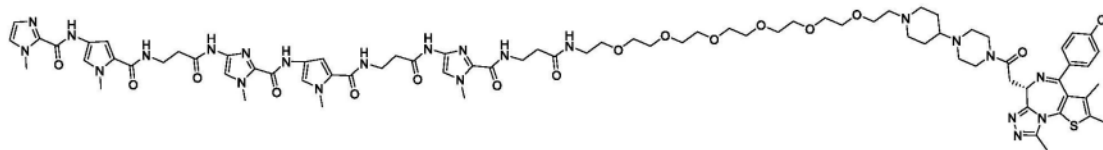
51



52

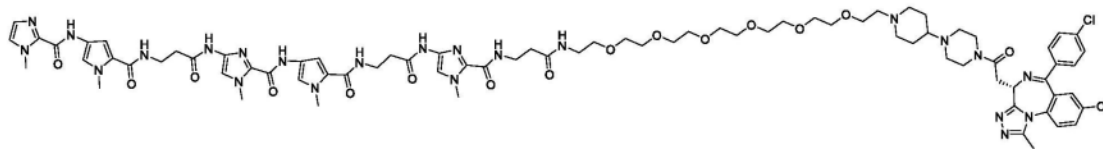


53

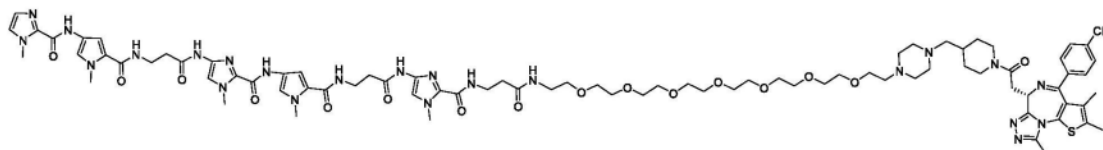


54

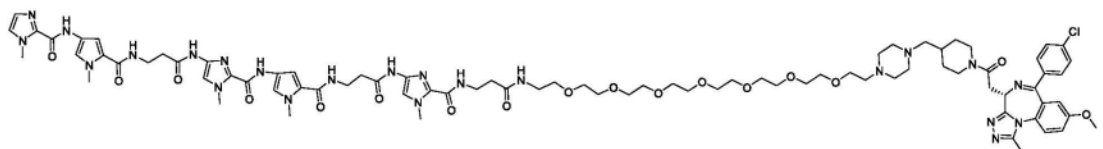
[0558]



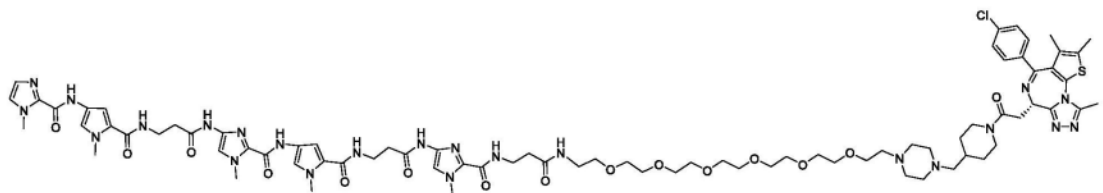
55



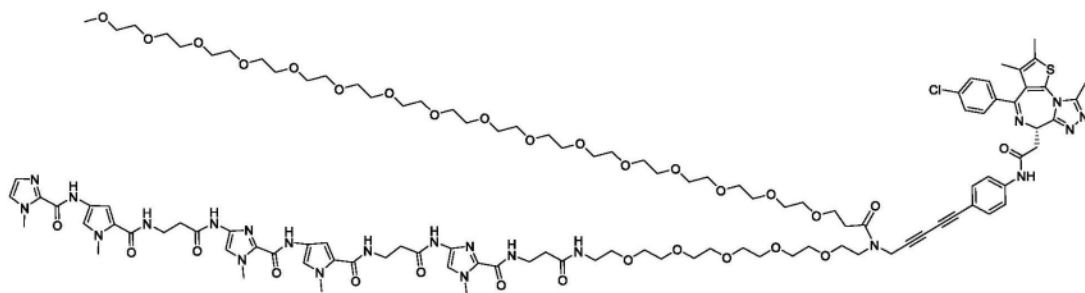
56



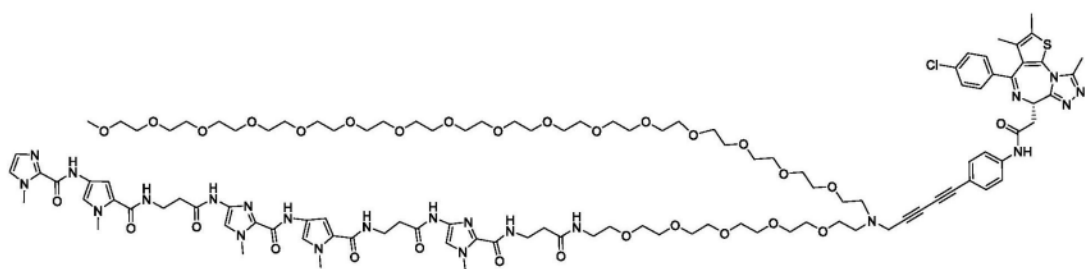
57



58

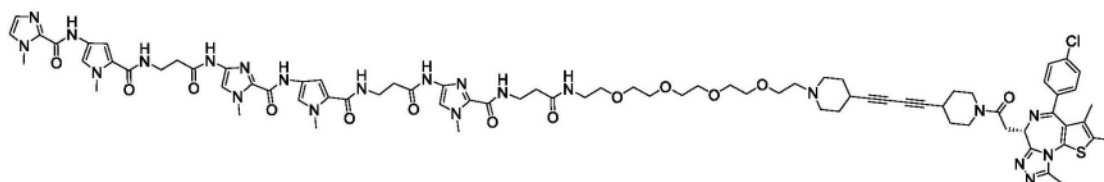


59

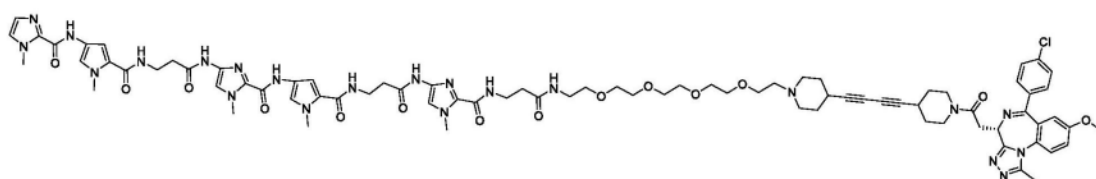


60

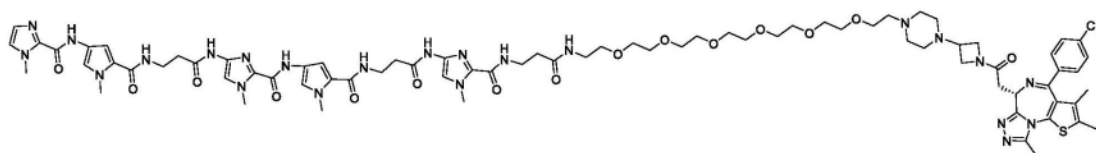
[0559]



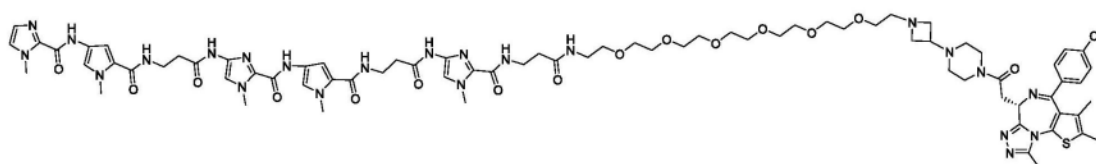
61



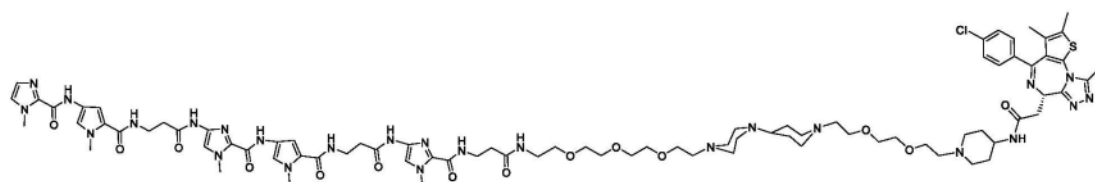
62



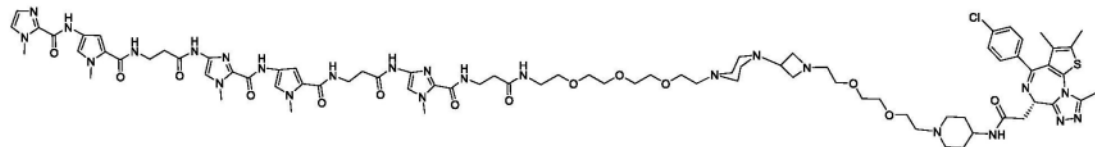
63



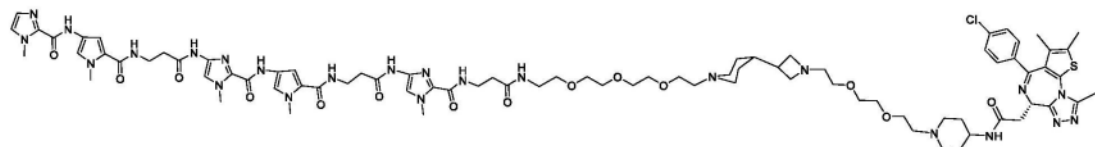
64



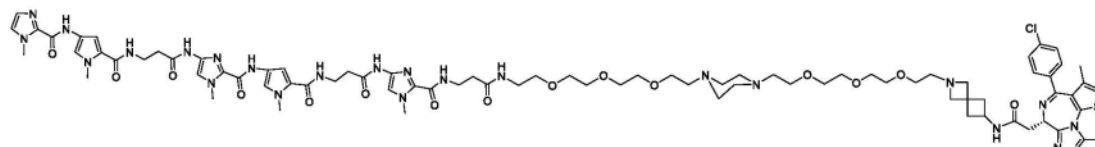
65



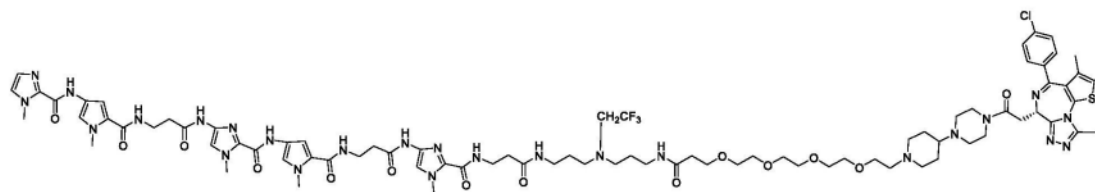
66



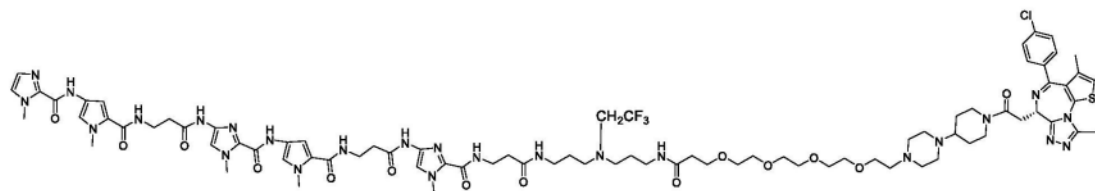
67



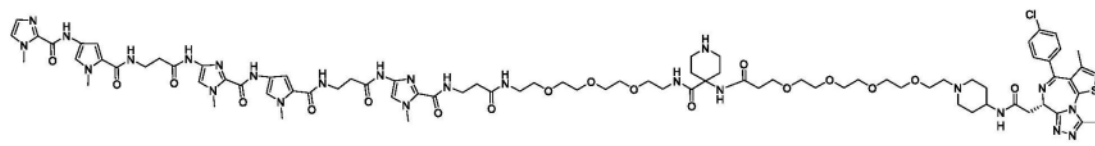
68



69

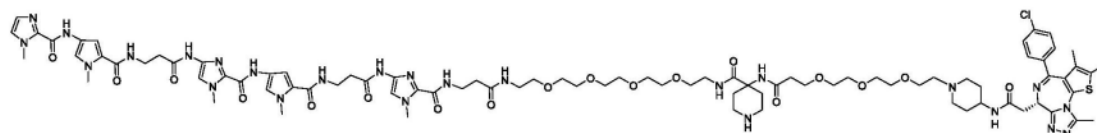


70

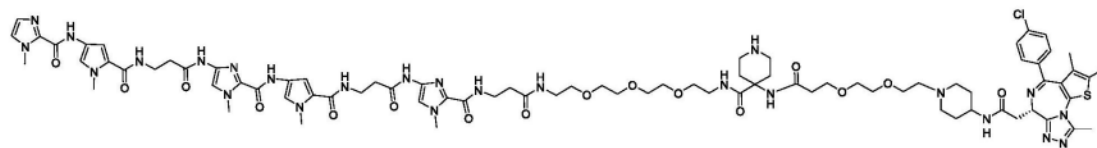


71

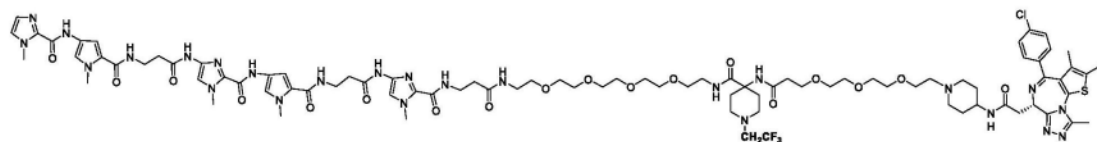
[0560]



72

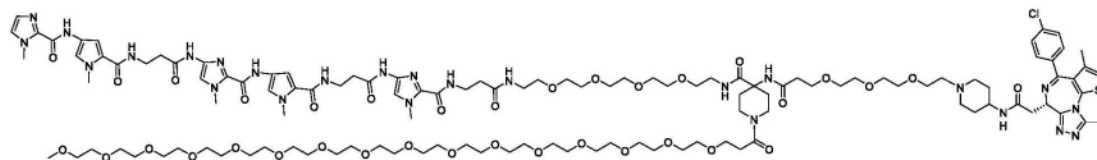


73

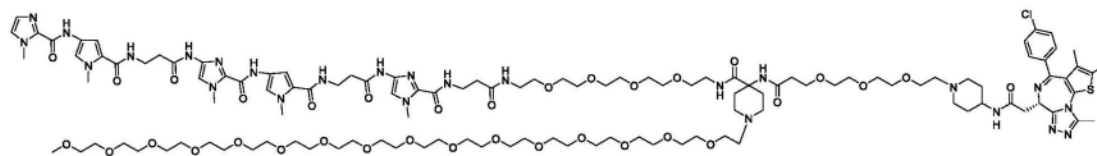


74

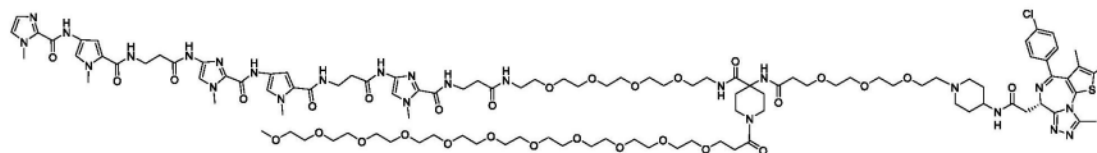
[0561]



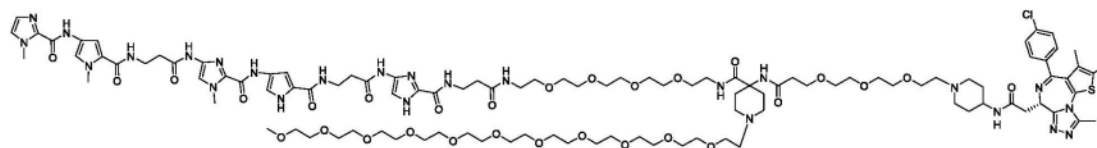
75



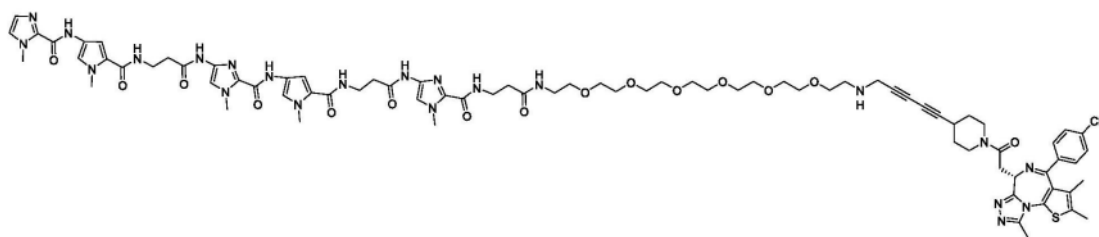
76



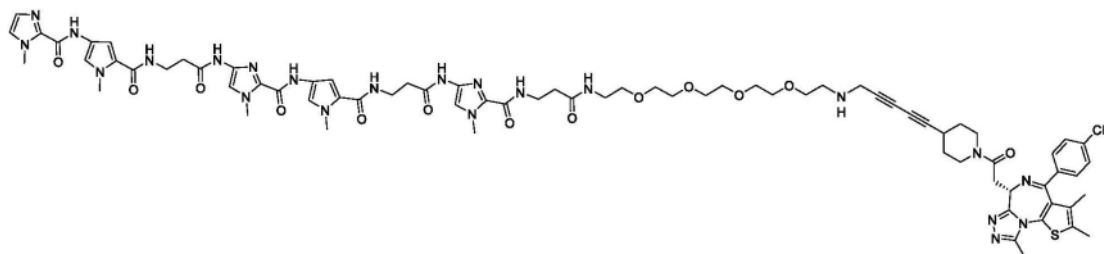
77



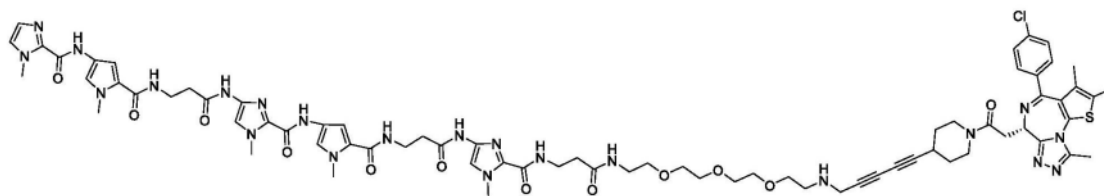
78



79

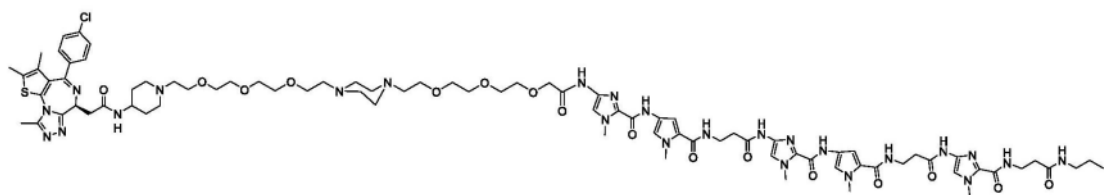


80

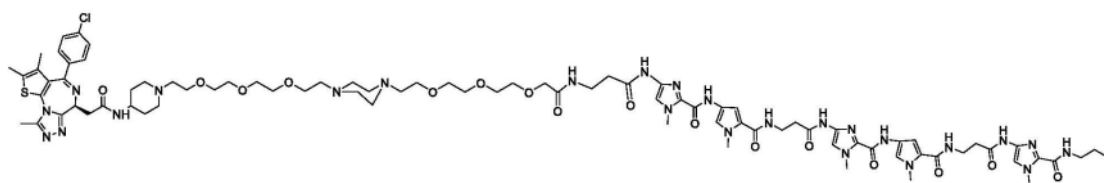


[0562]

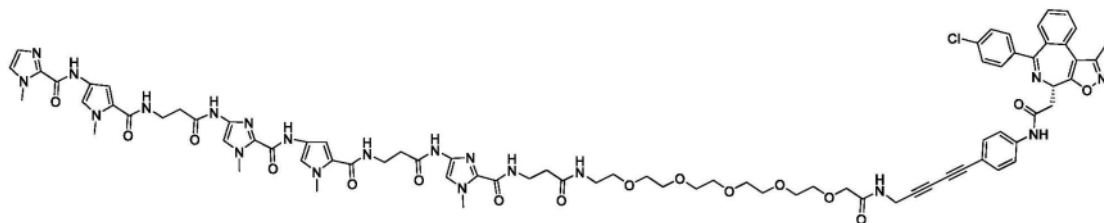
81



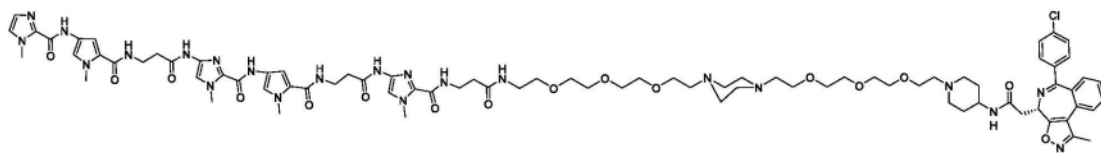
82



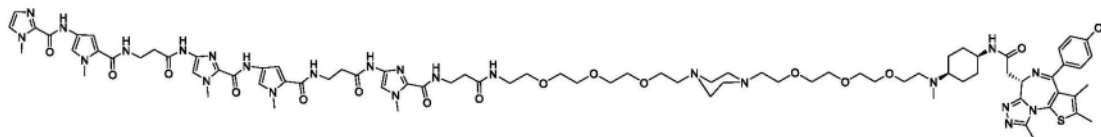
84



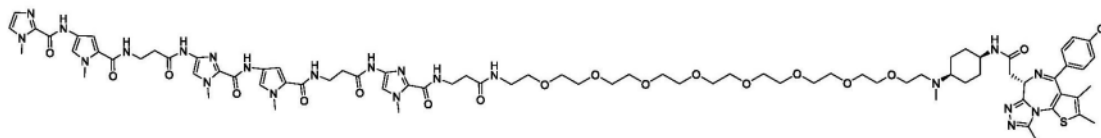
85



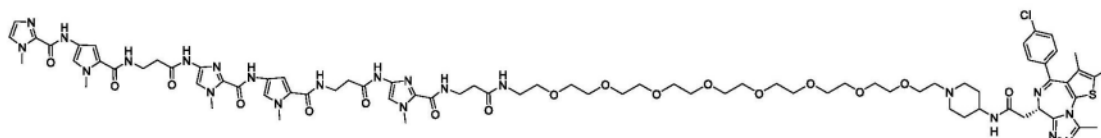
86



87

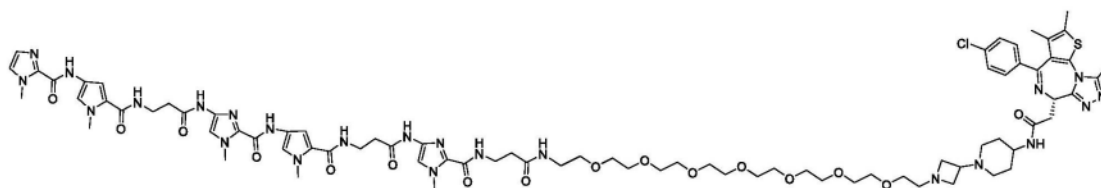


88

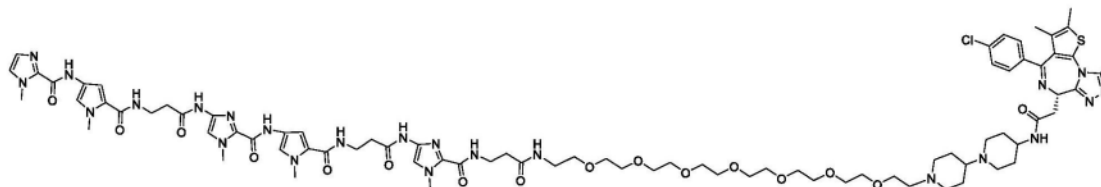


[0563]

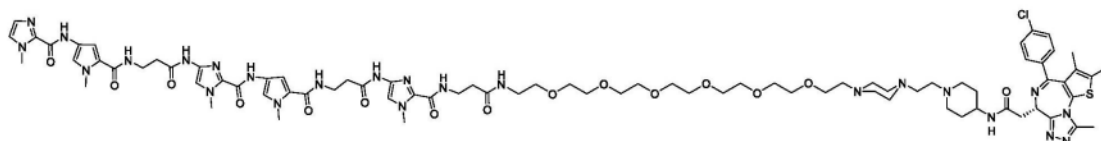
89



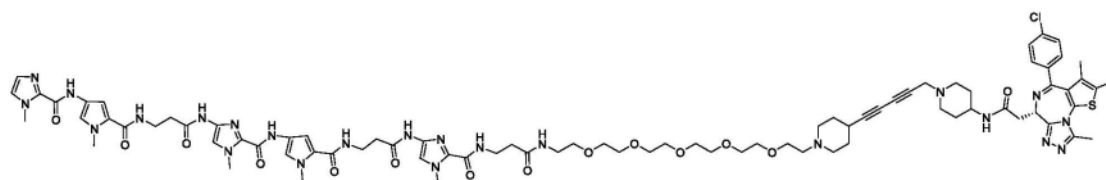
90



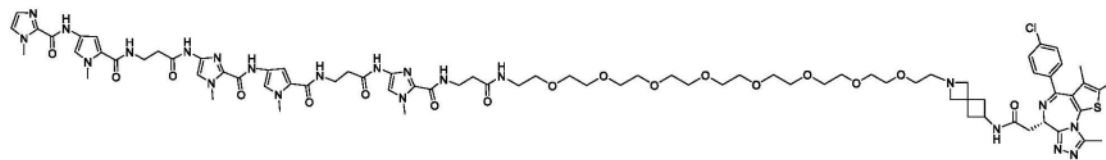
91



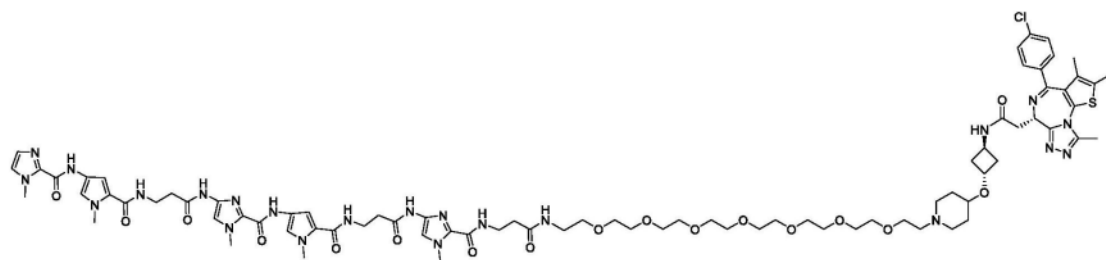
92



93

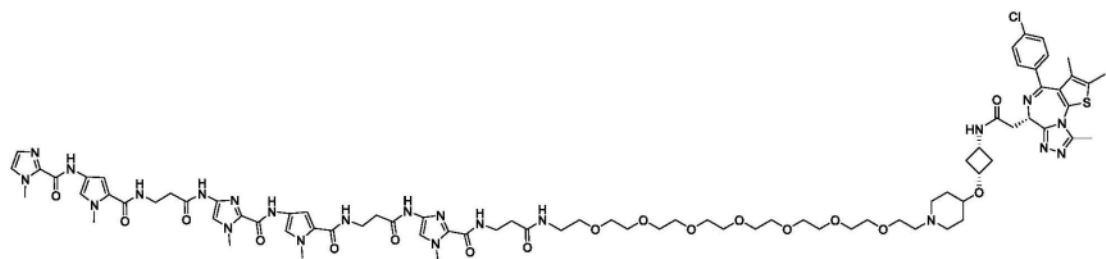


94

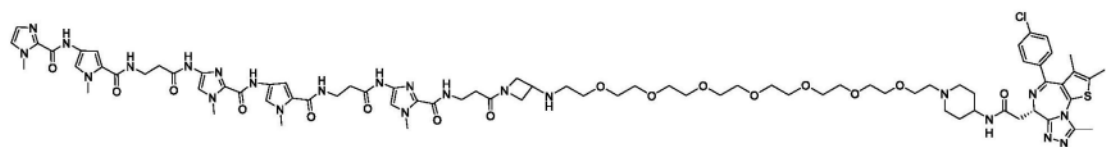


95

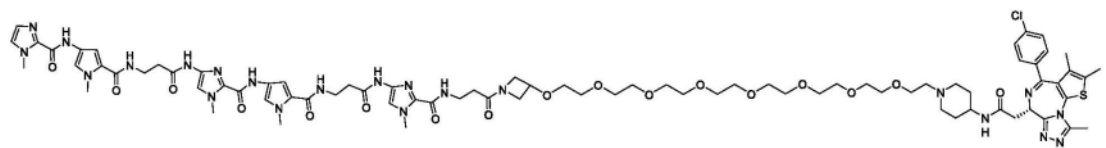
[0564]



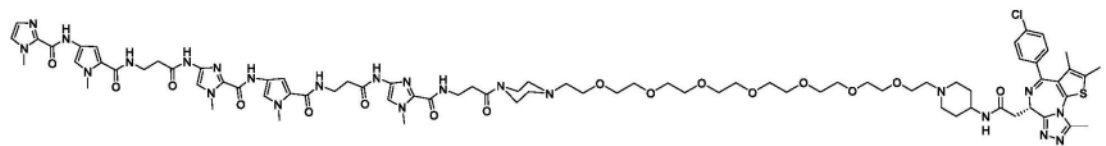
96



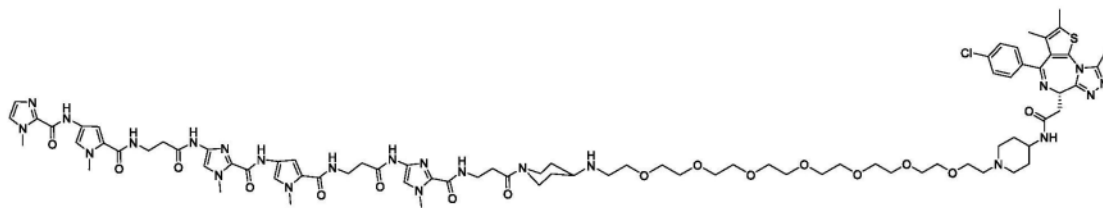
97



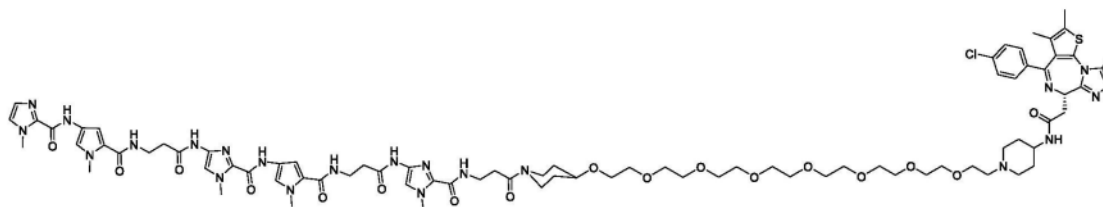
98



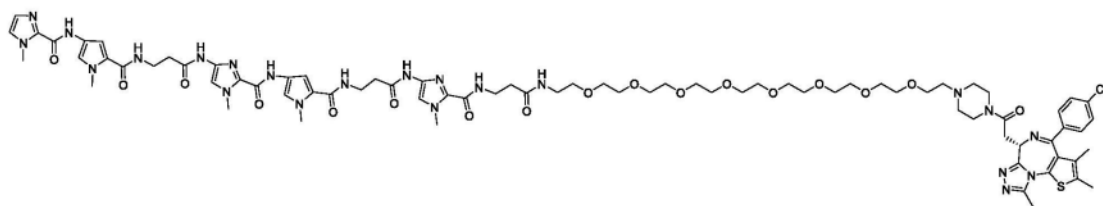
99



100

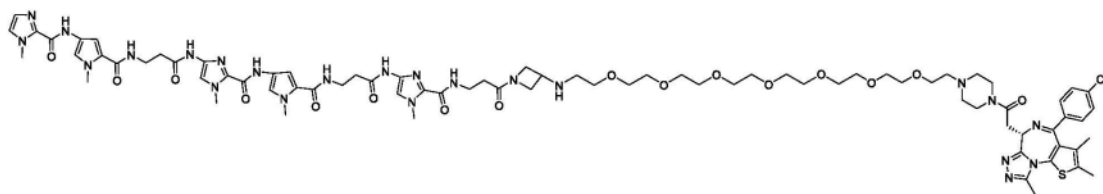


101

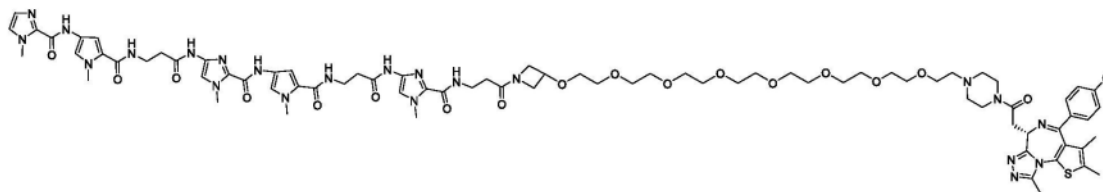


[0565]

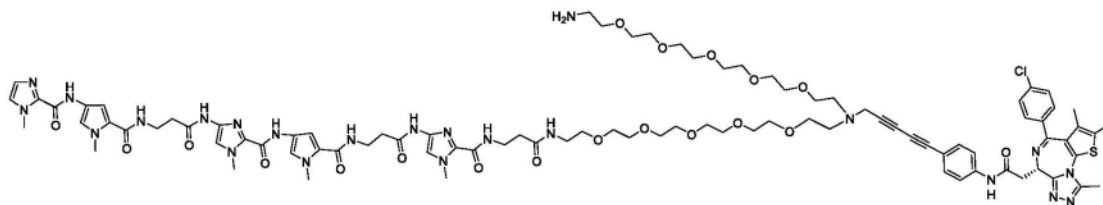
102



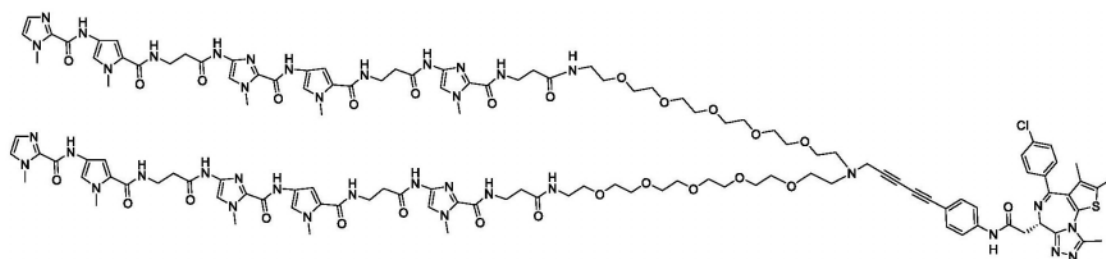
103



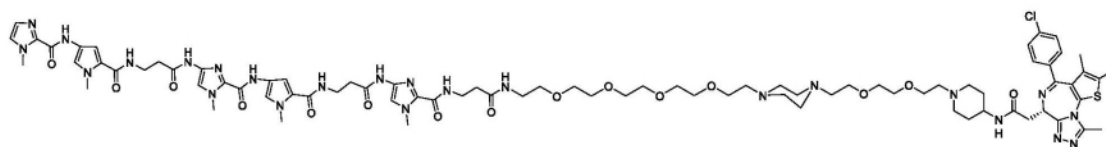
104



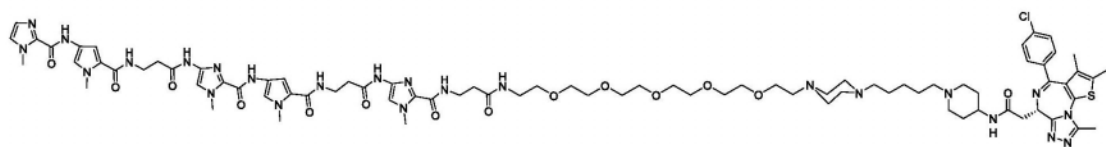
105



106

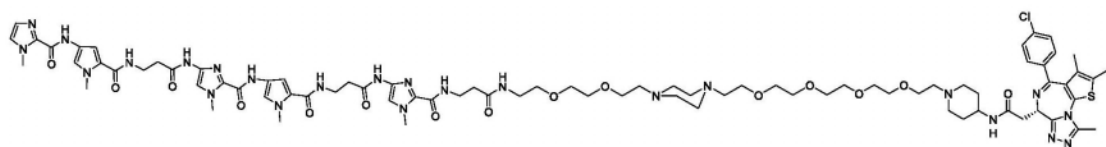


107

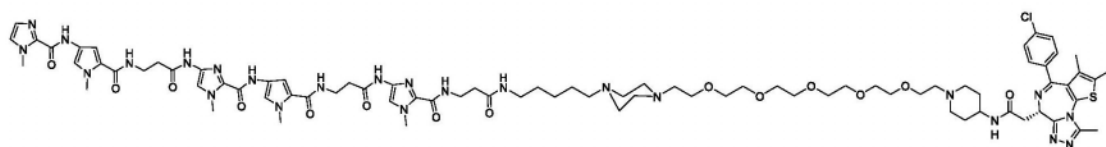


108

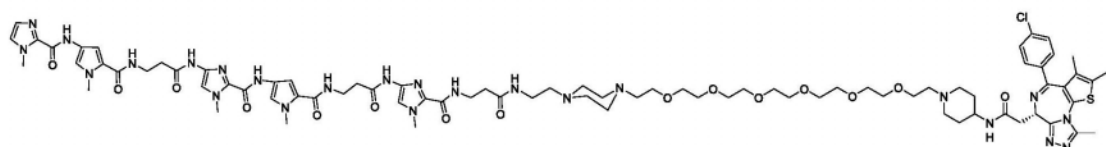
[0566]



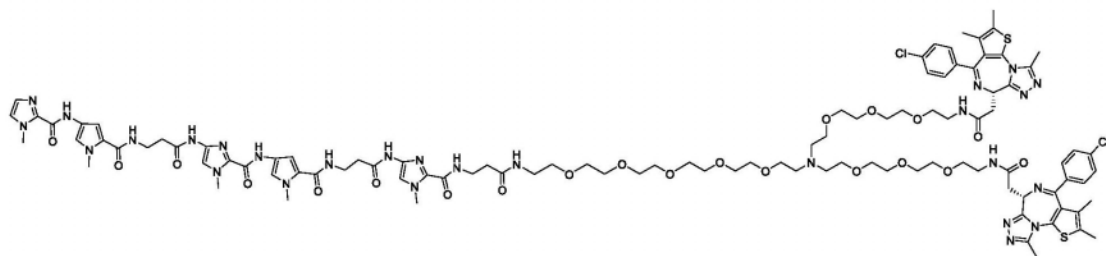
109



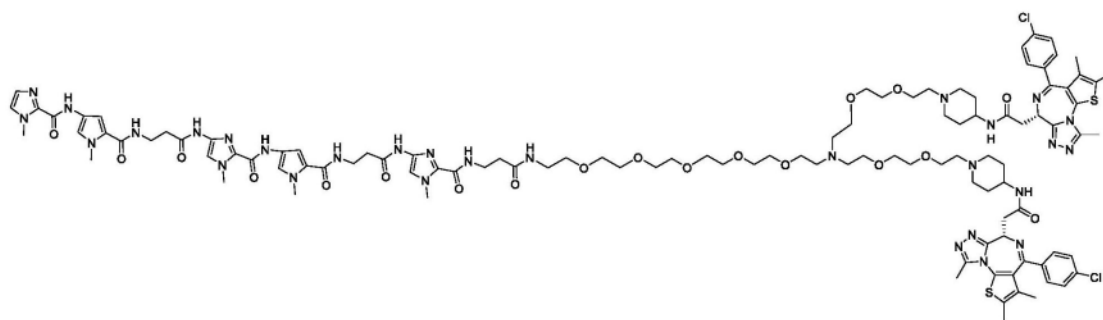
110



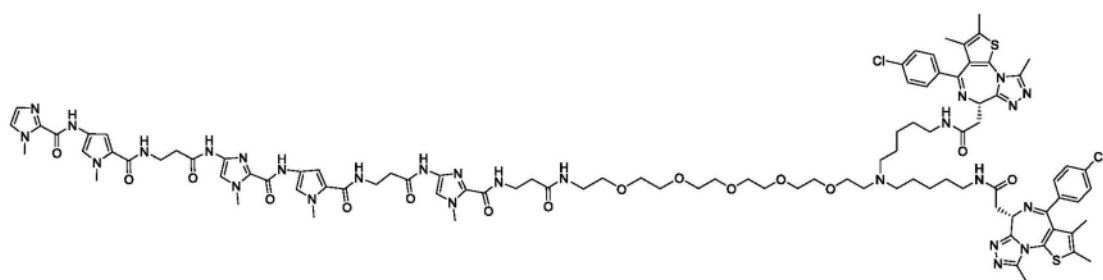
111



112

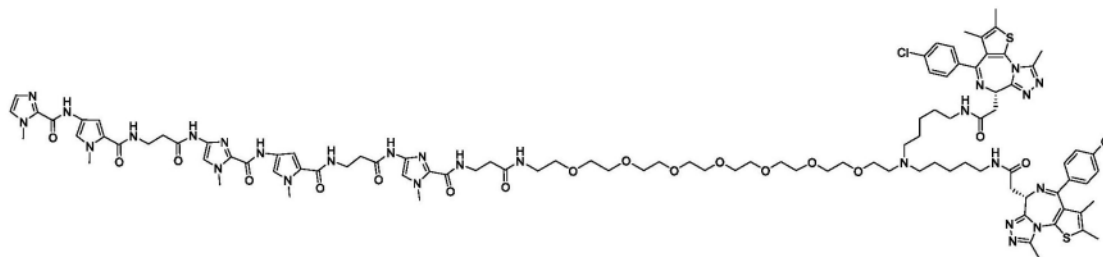


113

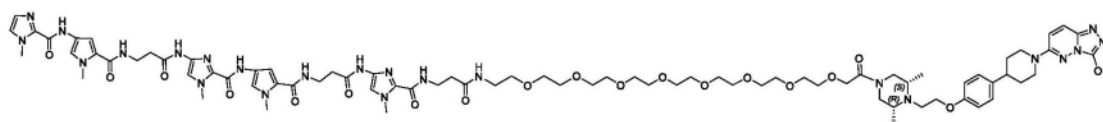


[0567]

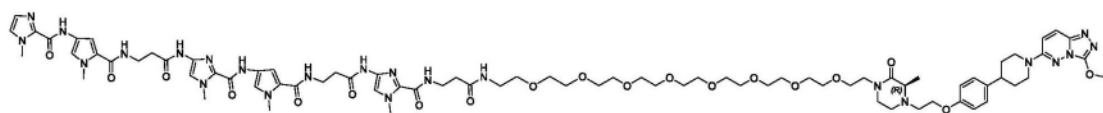
114



115

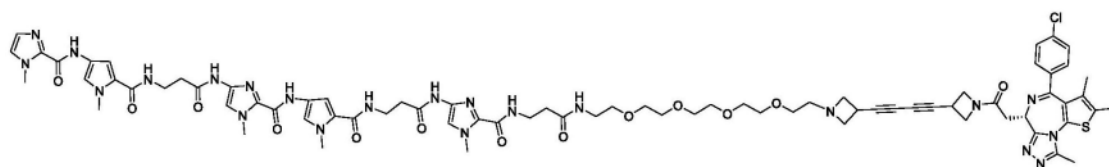


116

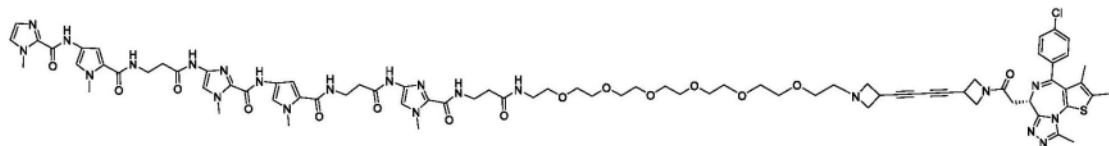


117

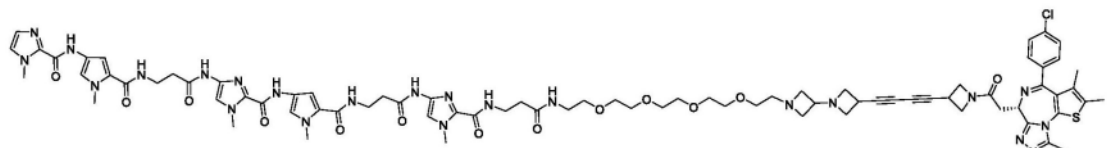
[illegible]



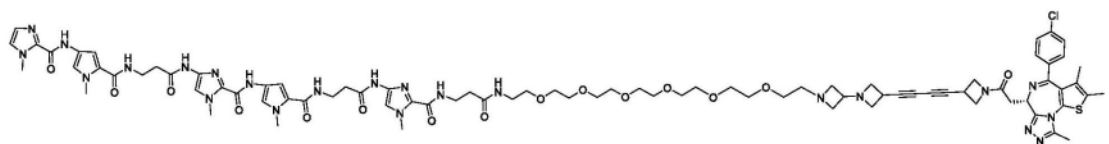
127



128

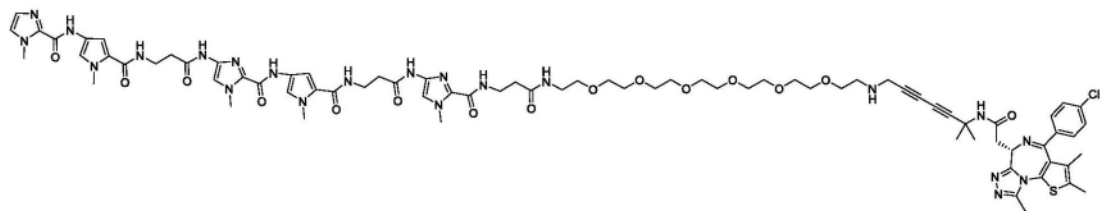


129

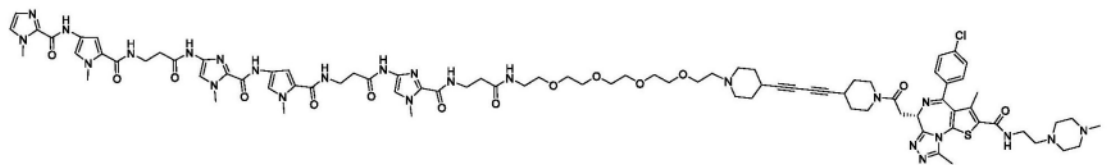


[0570]

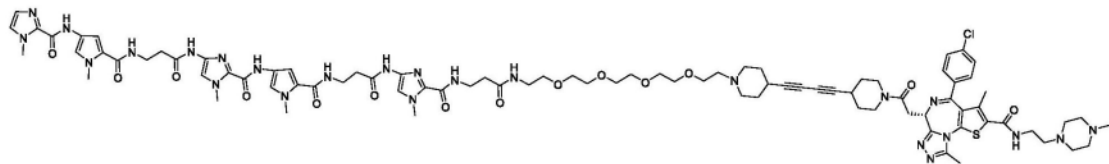
130



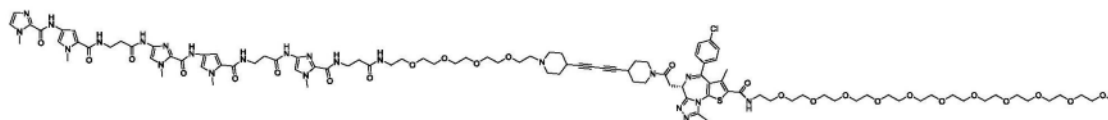
131



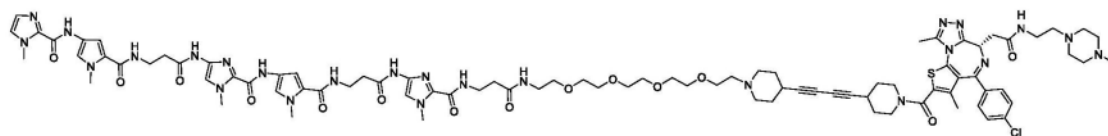
132



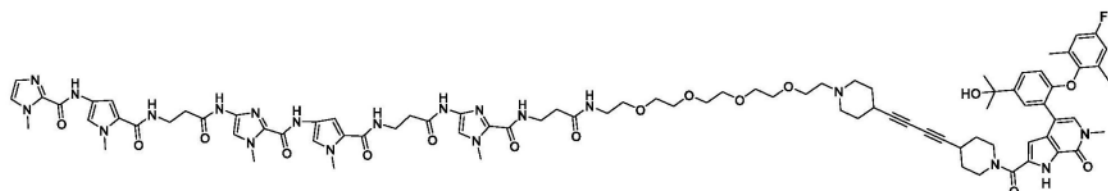
133



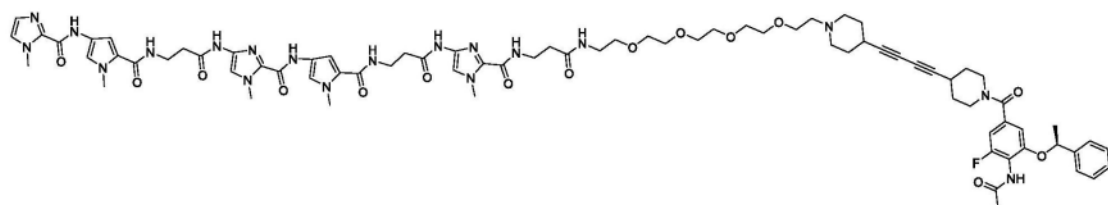
134



135

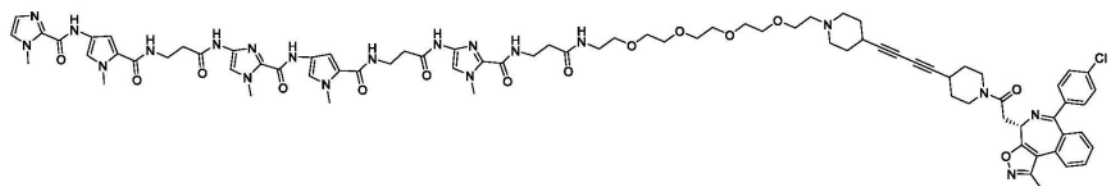


136

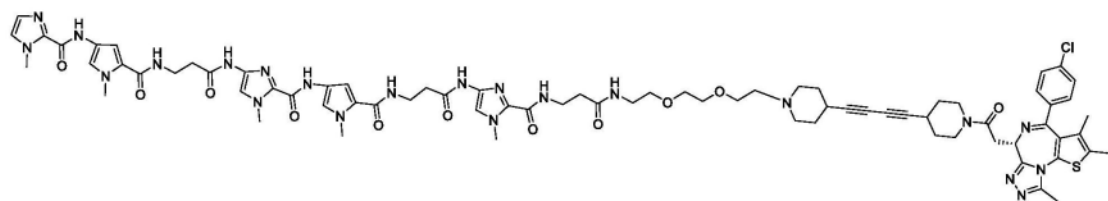


[0571]

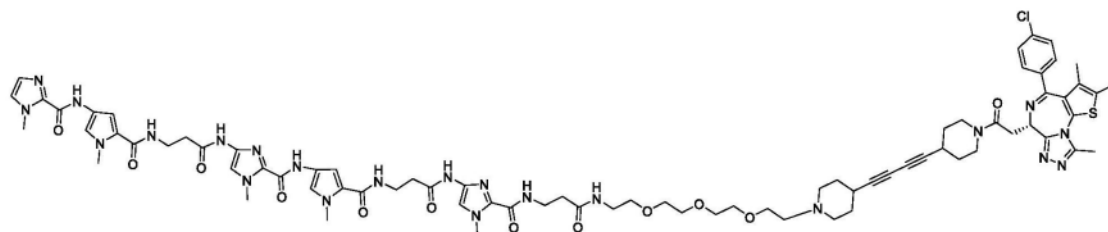
137



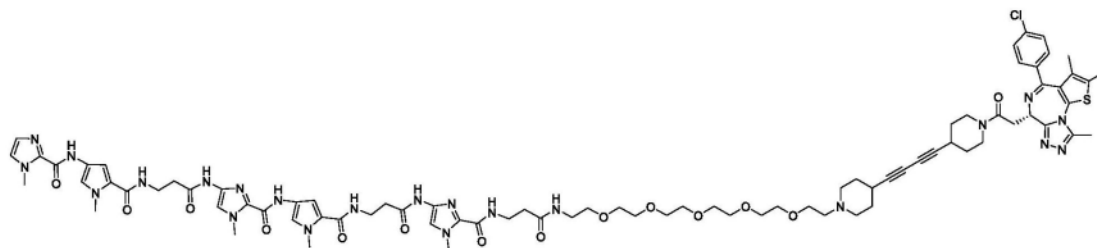
138



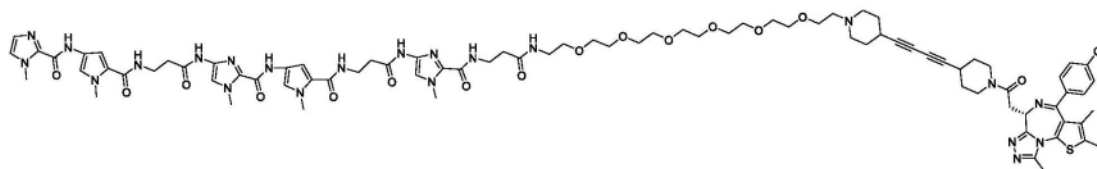
139



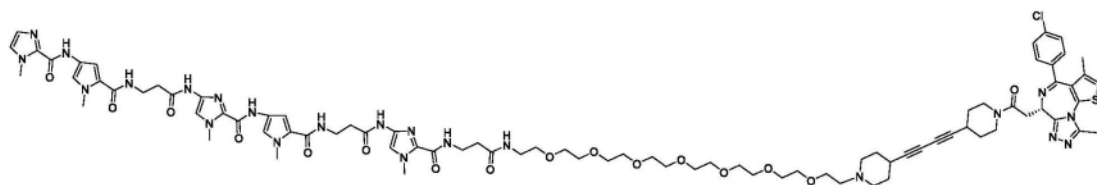
140



141

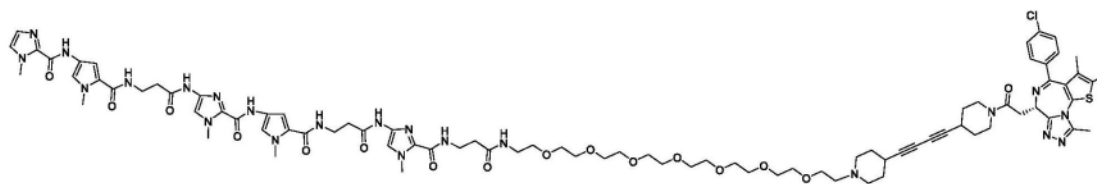


142

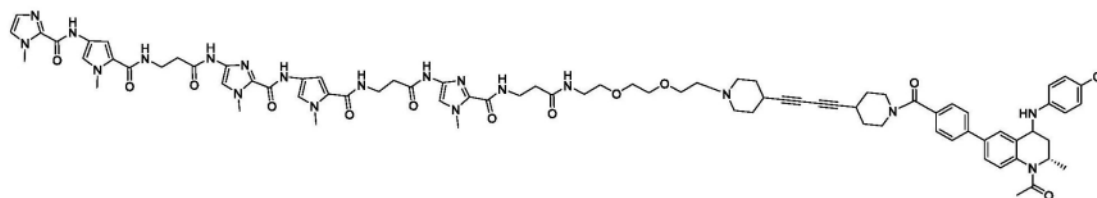


[0572]

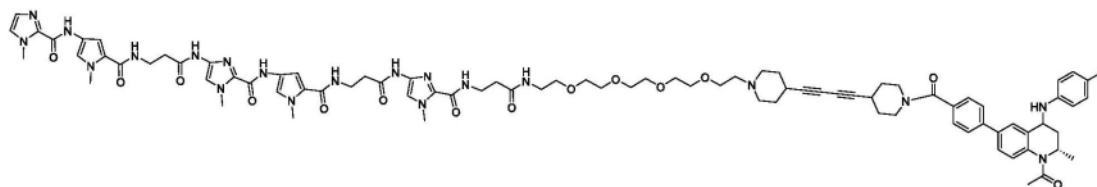
143



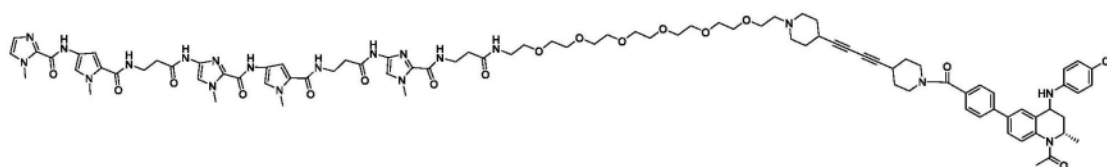
144



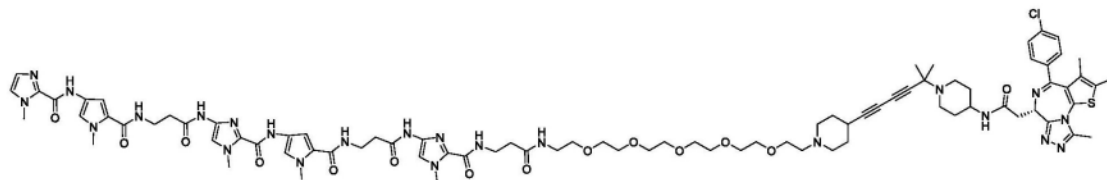
145



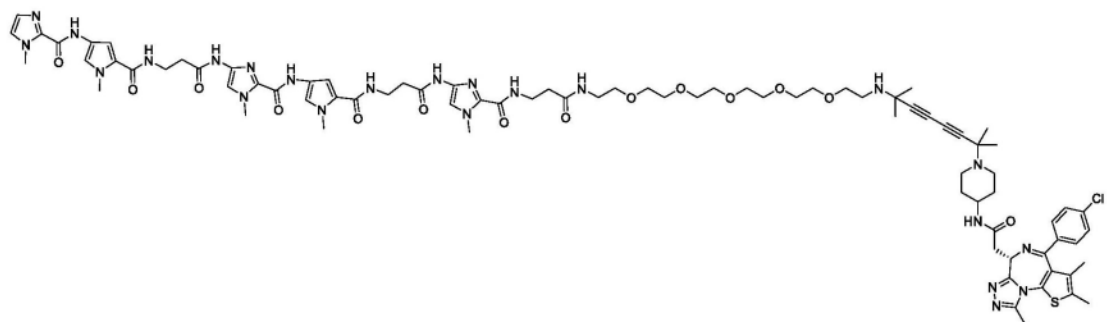
150



151

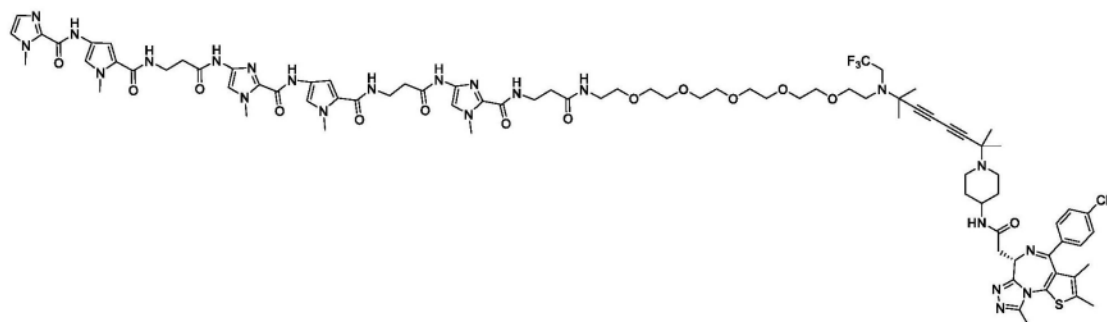


152

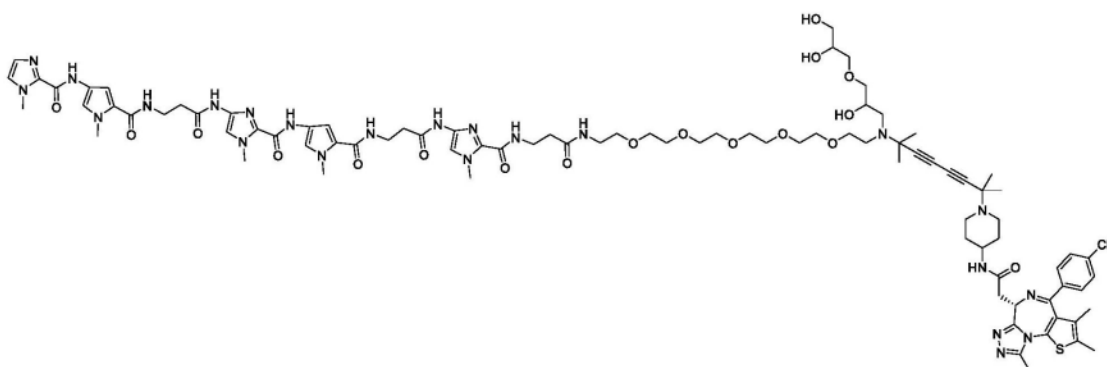


[0573]

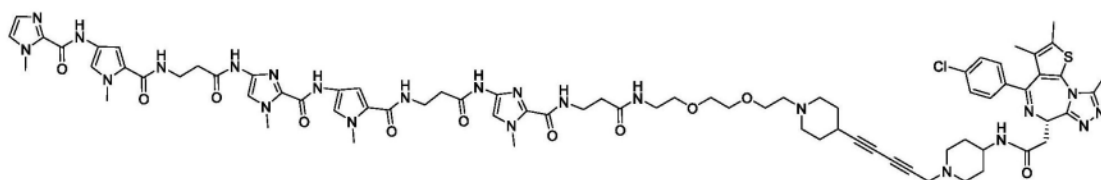
153



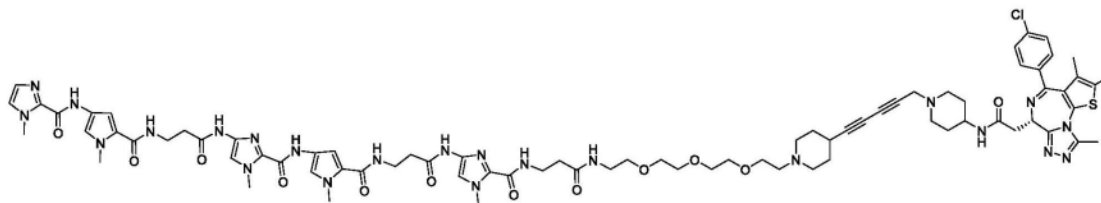
154



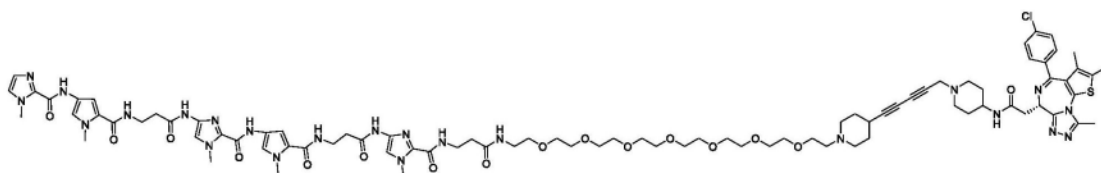
155



156

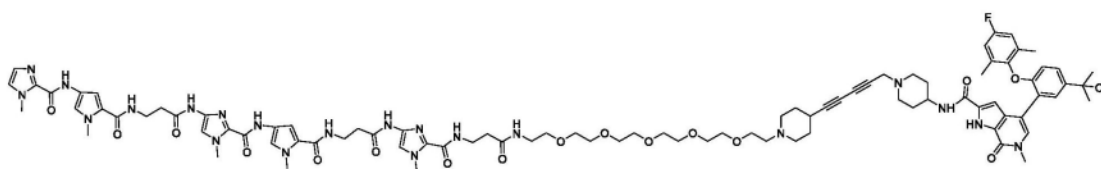


157

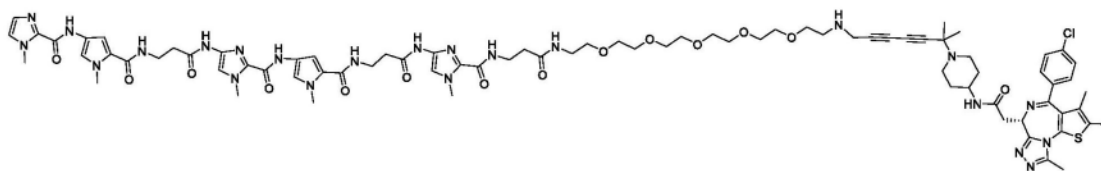


158

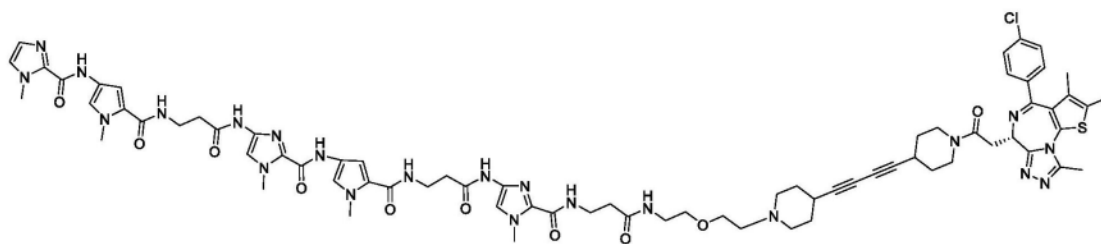
[0574]



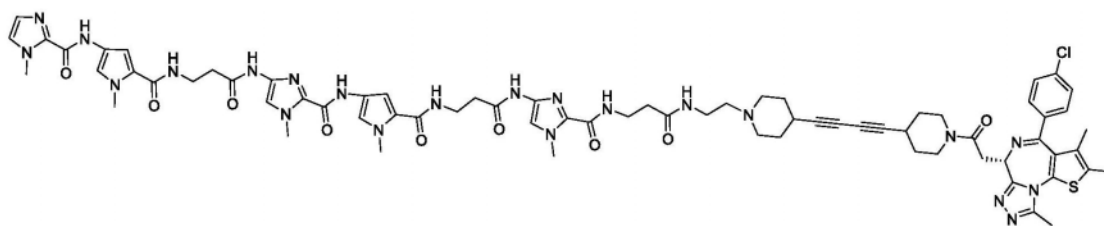
159



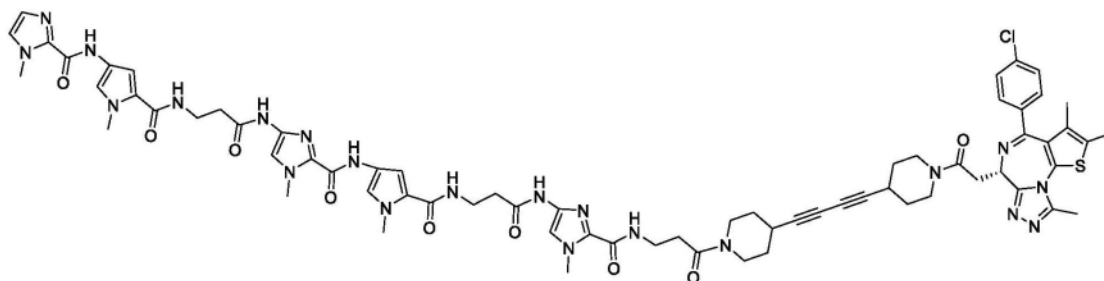
160



161

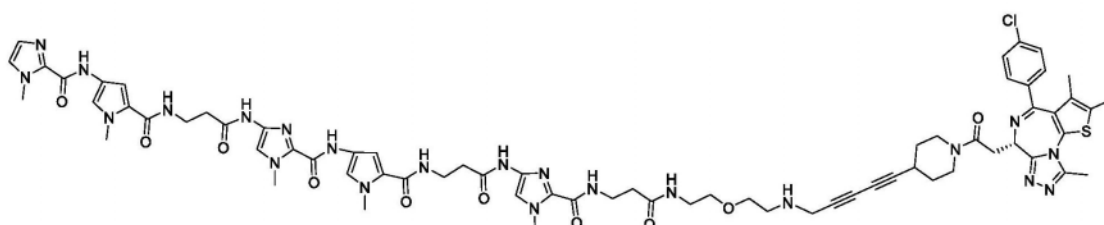


162

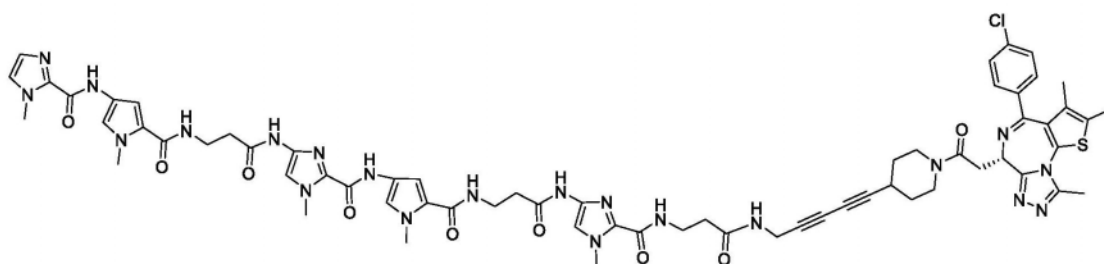


163

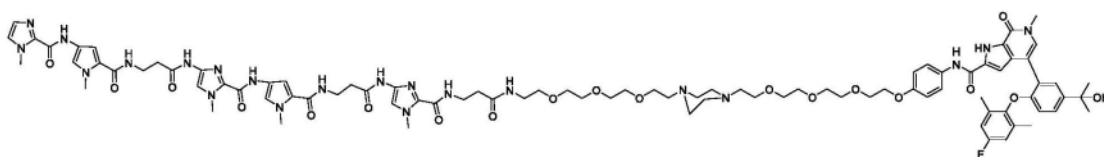
[0575]



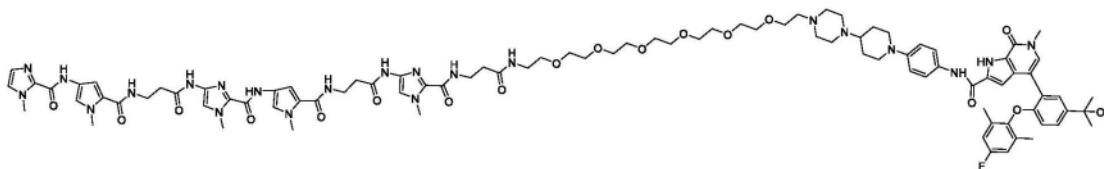
164



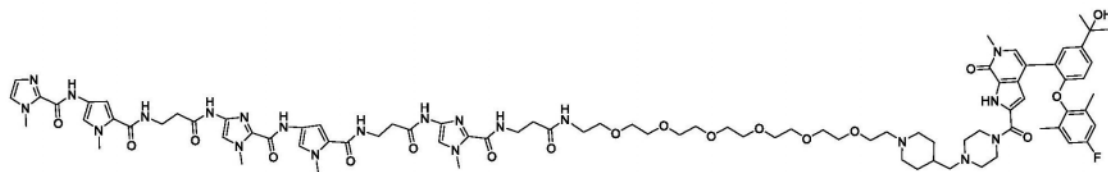
165



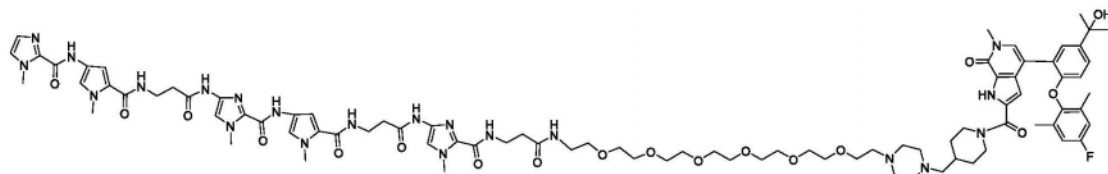
166



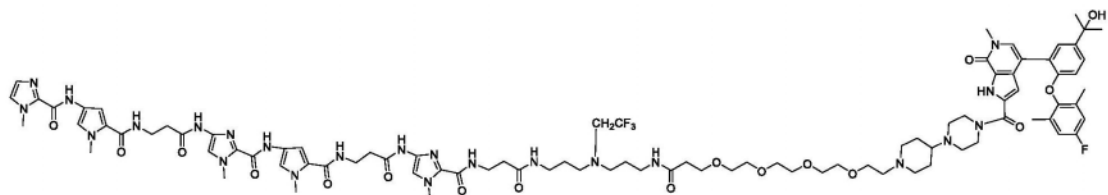
167



168

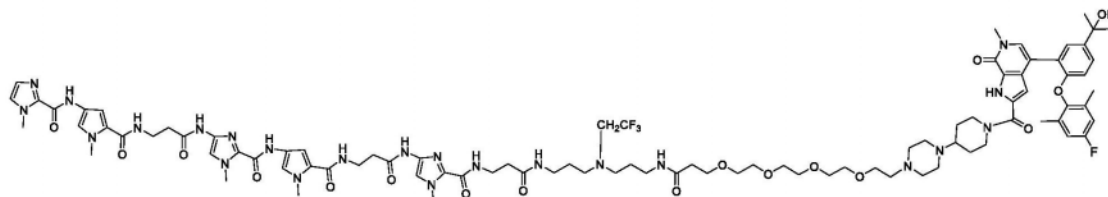


169

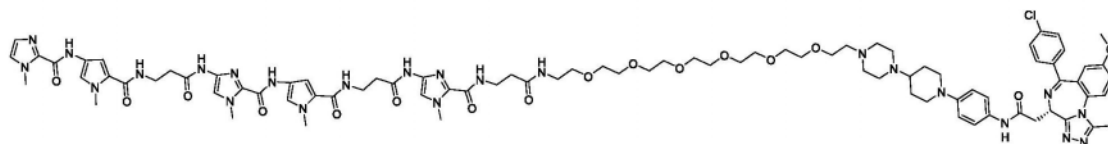


170

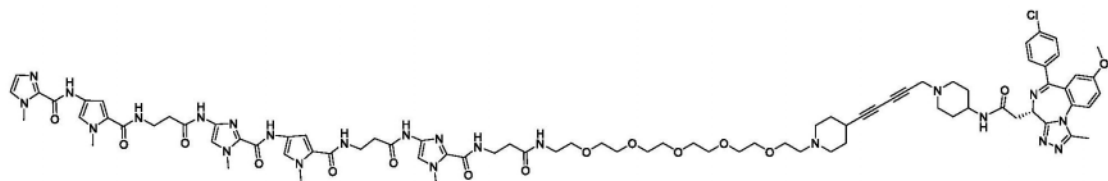
[0576]



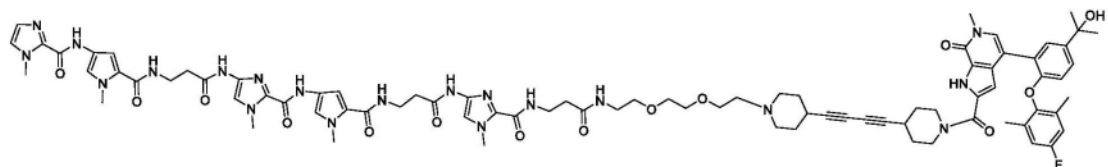
171



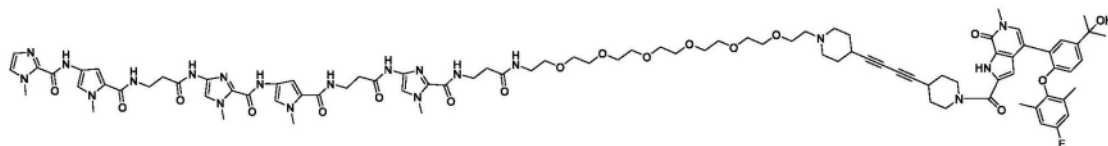
172



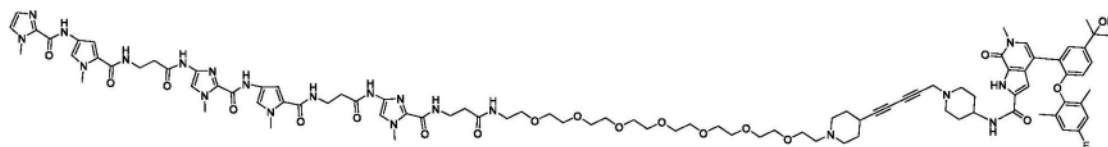
173



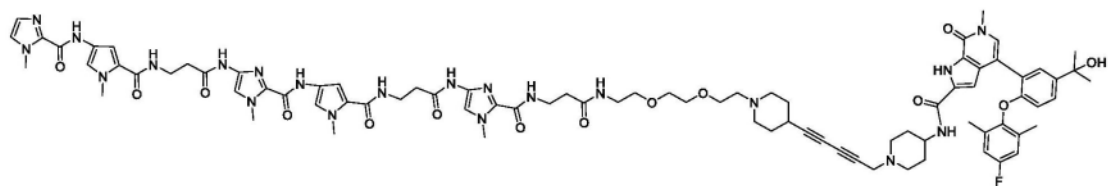
174



175

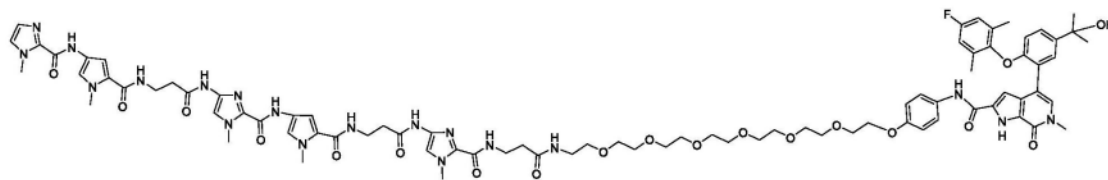


176

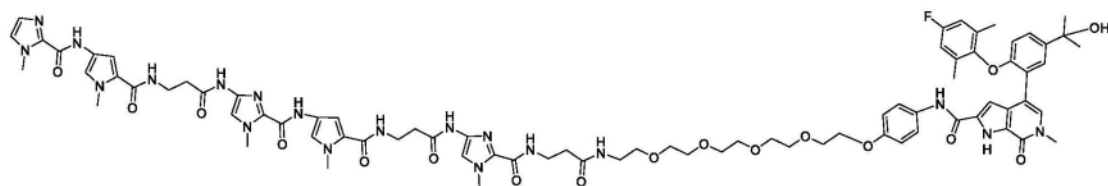


177

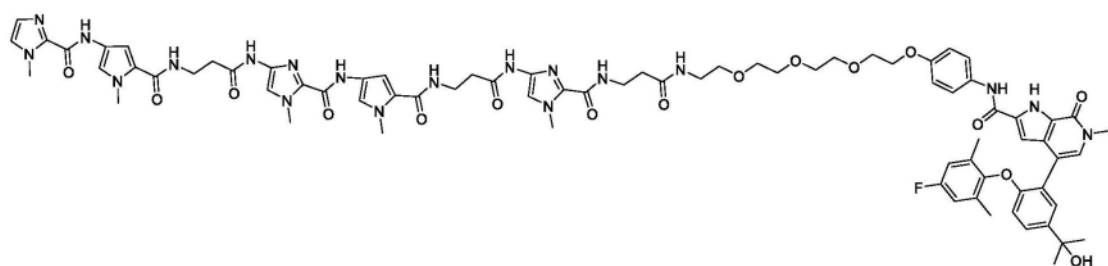
[0577]



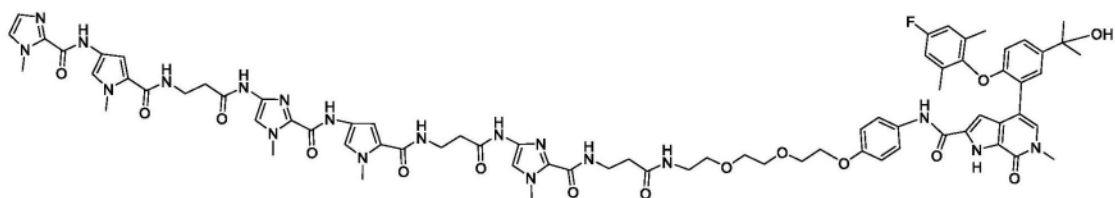
178



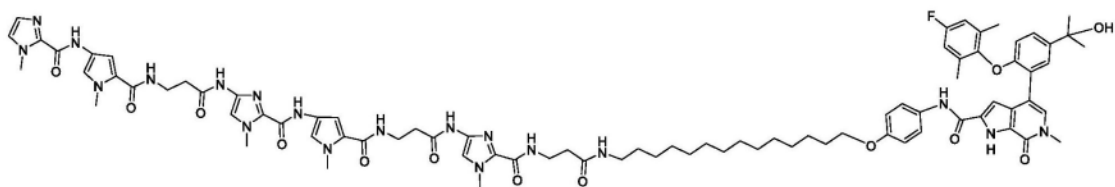
179



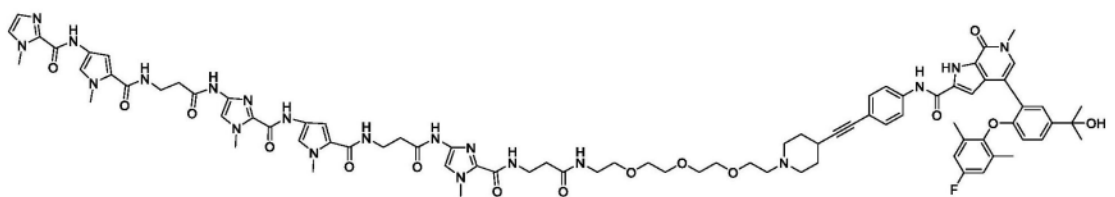
180



181

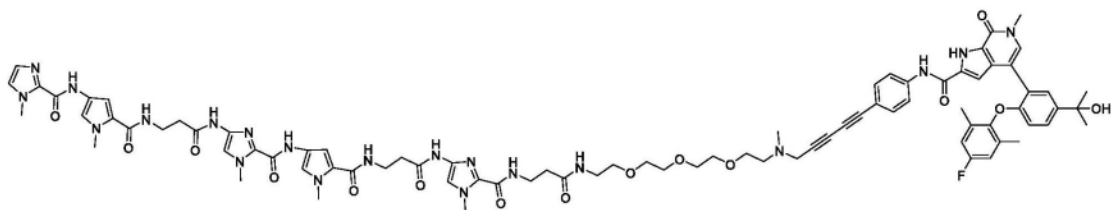


182

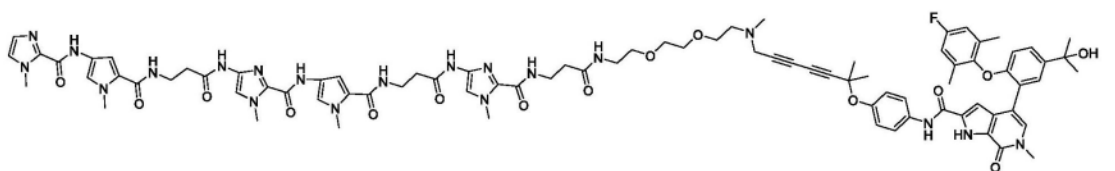


[0578]

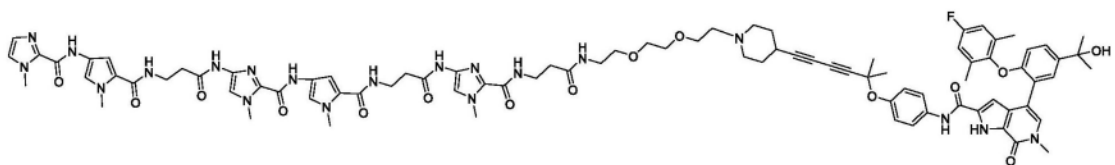
183



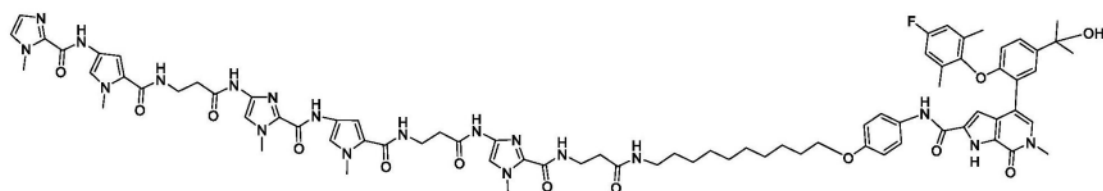
184



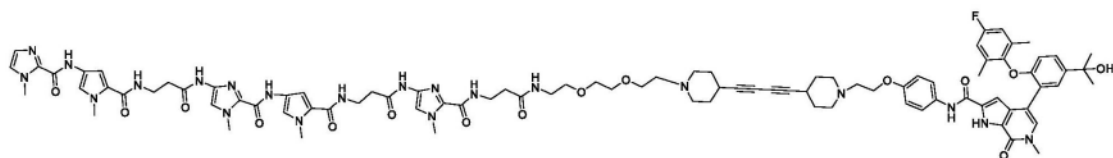
185



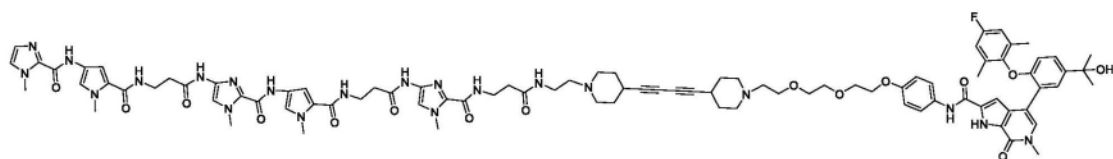
186



187

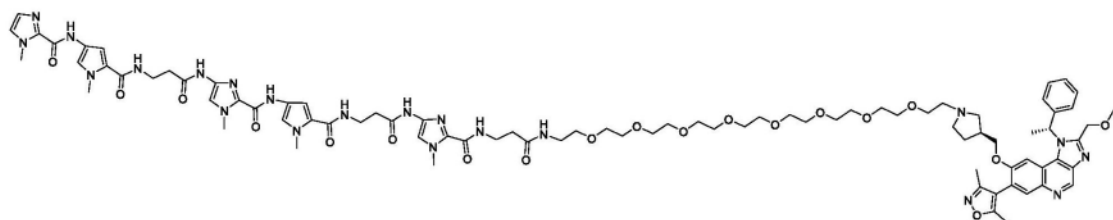


188

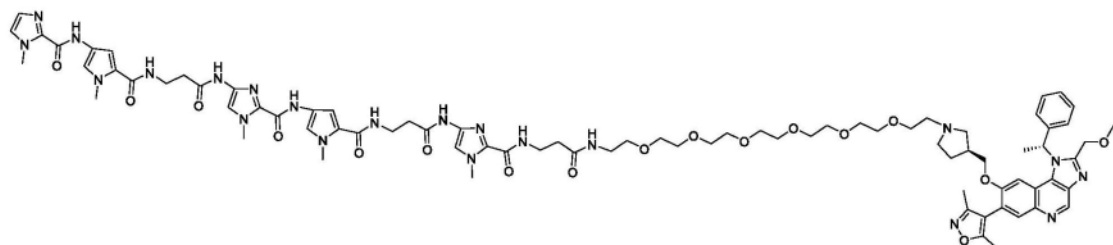


189

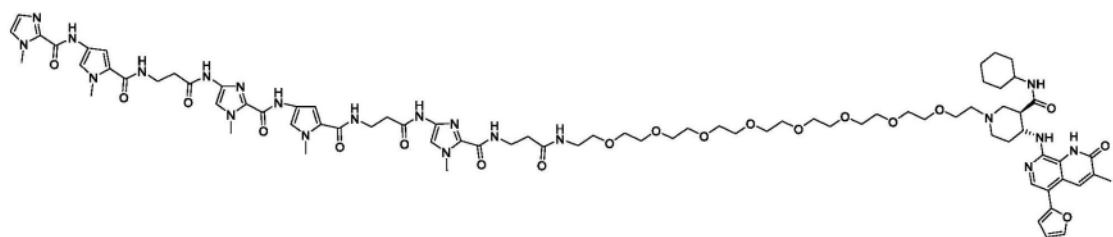
[0579]



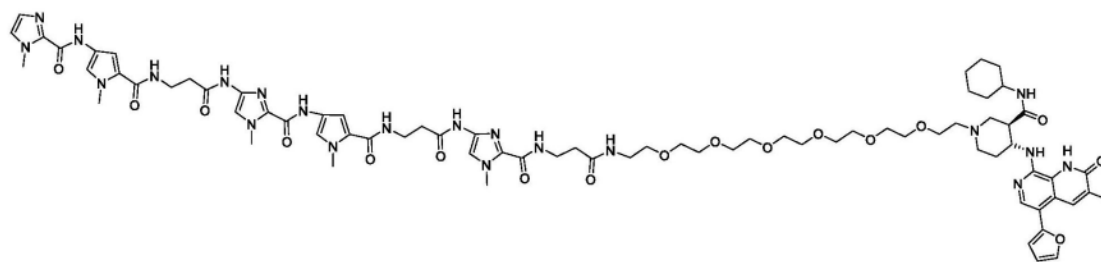
190



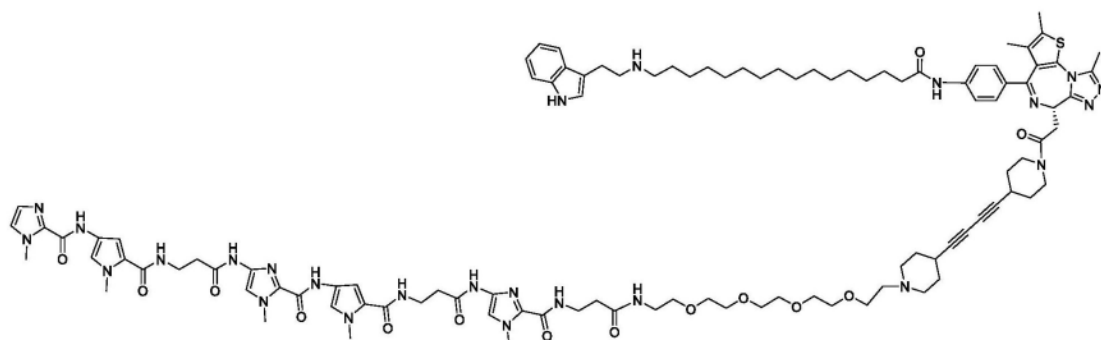
191



192

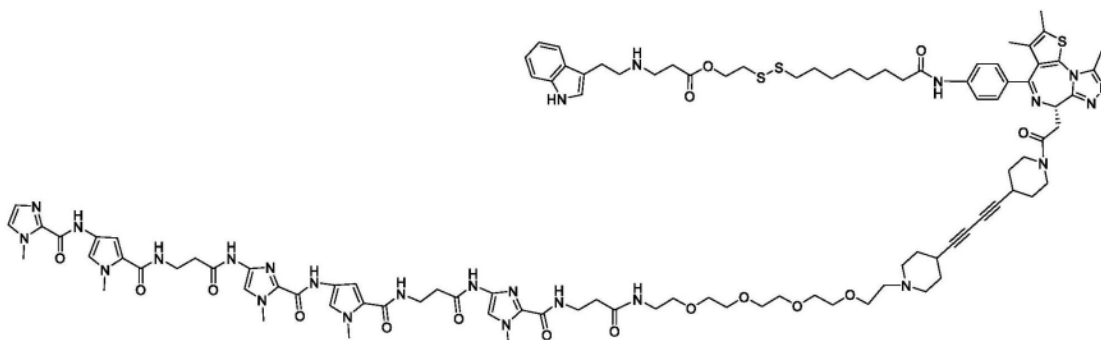


193

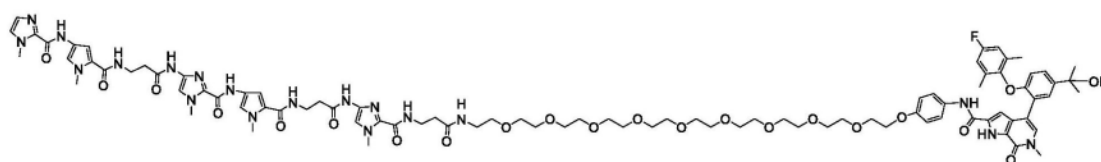


194

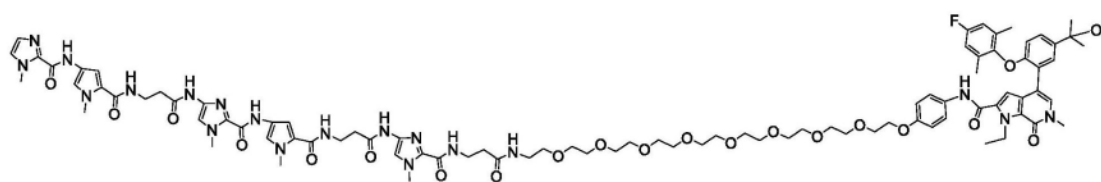
[0580]



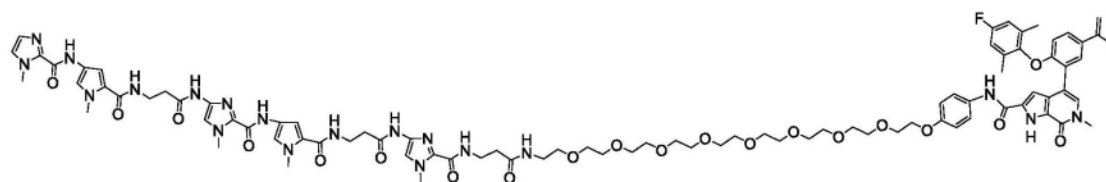
195



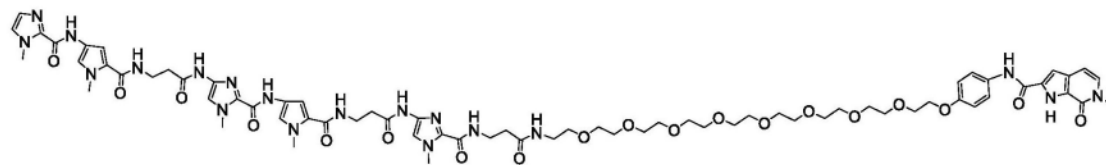
196



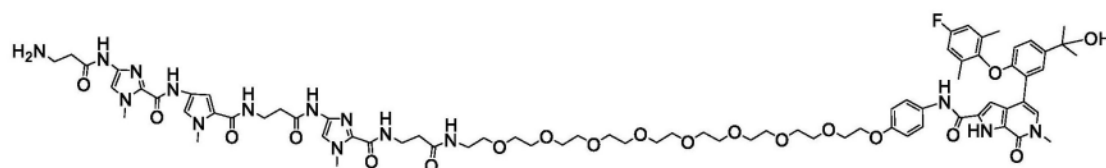
197



198

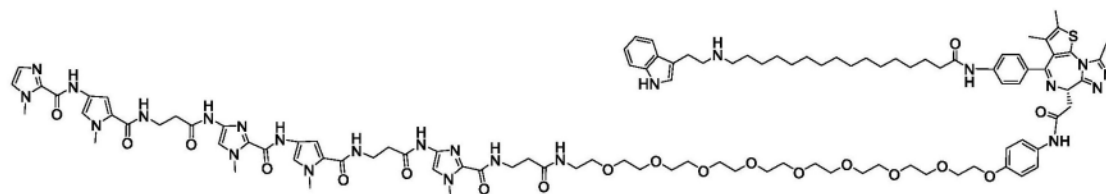


199

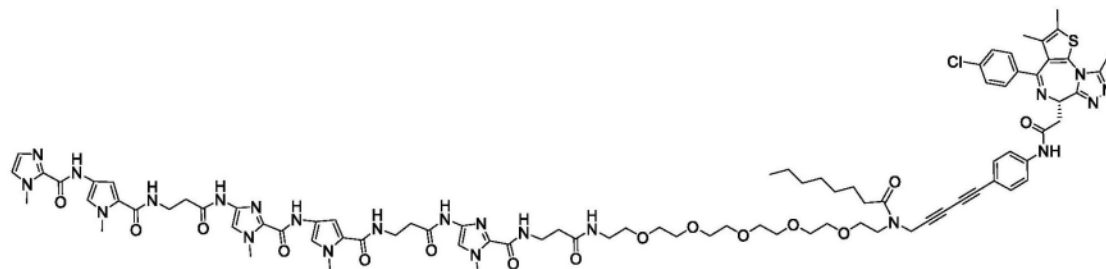


200

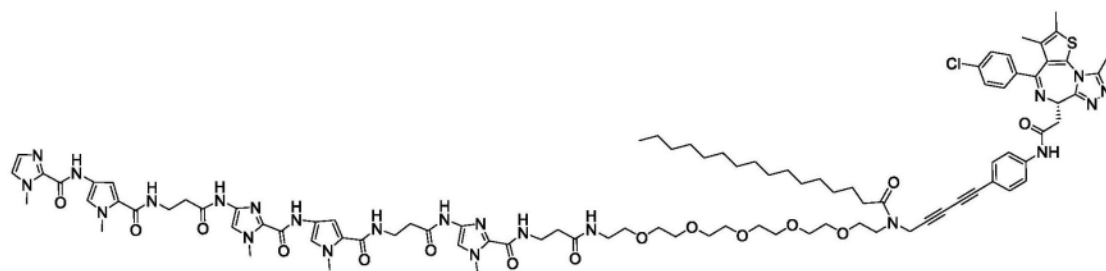
[0581]



201



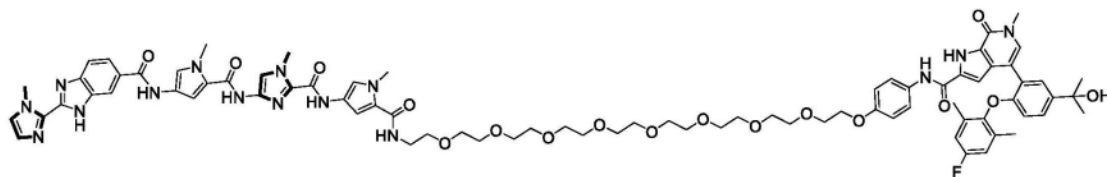
202



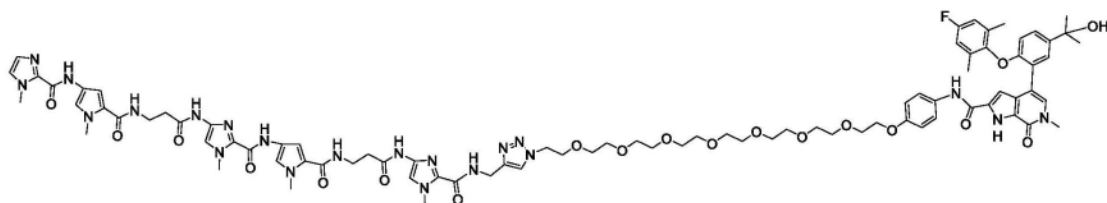
203



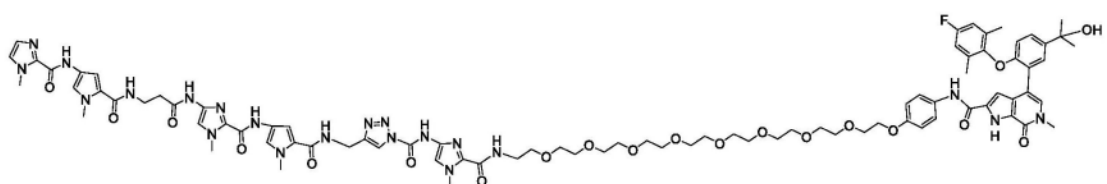
215



217

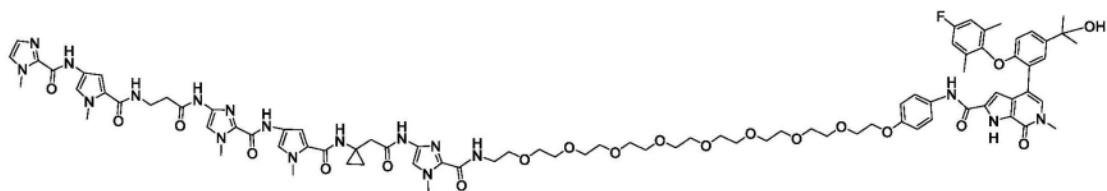


218

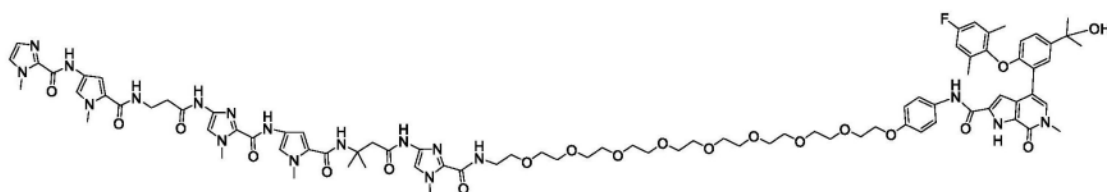


219

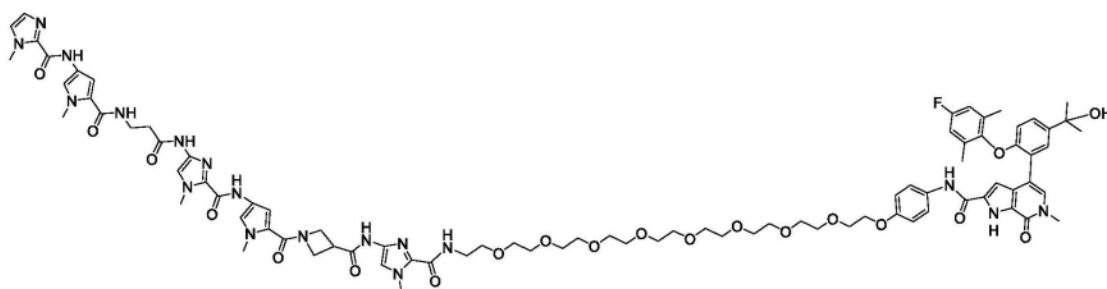
[0583]



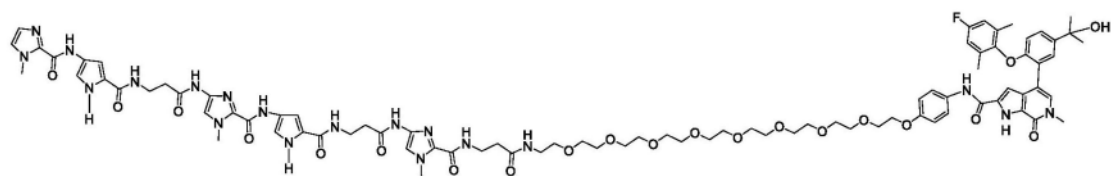
220



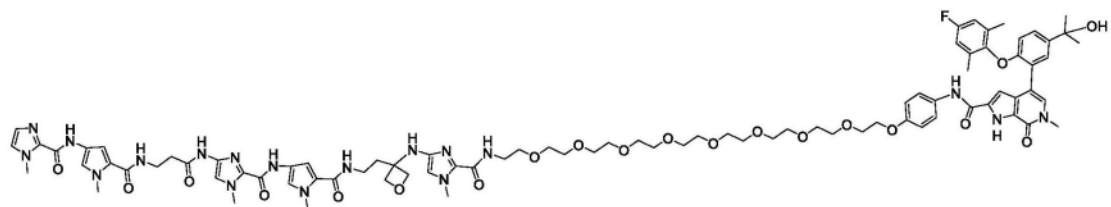
222



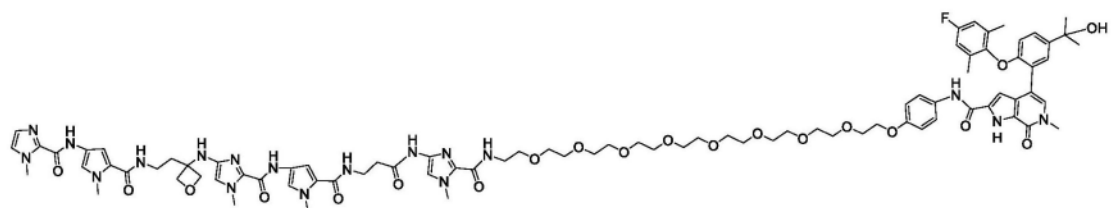
224



225

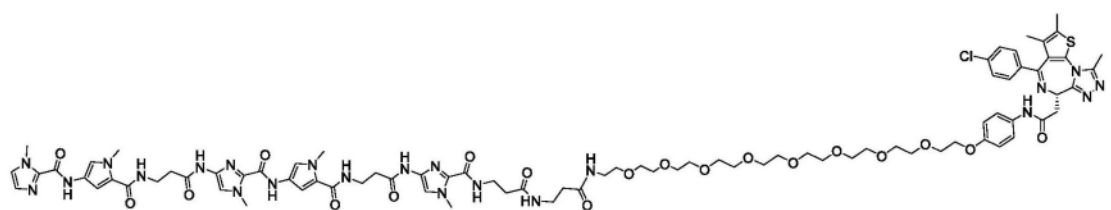


226

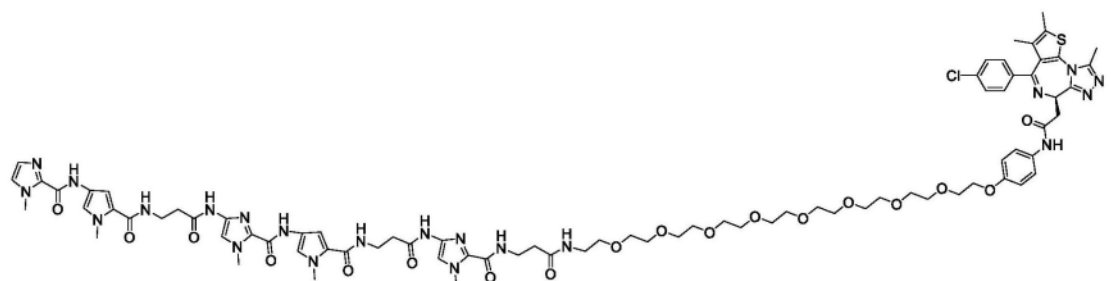


229

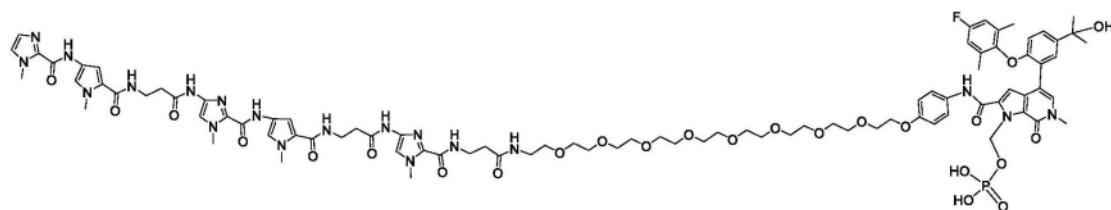
[0584]



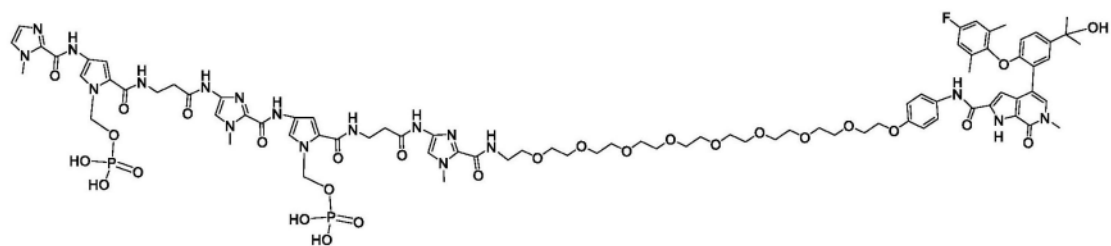
231



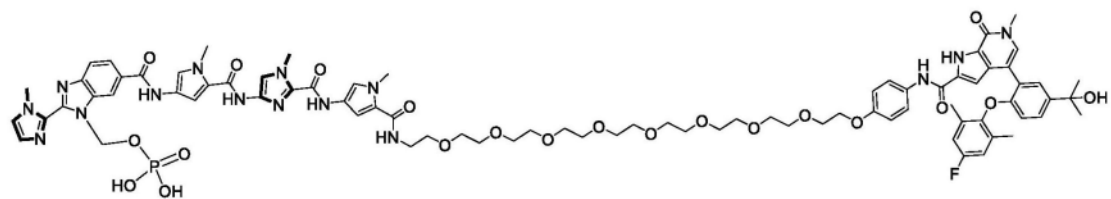
233



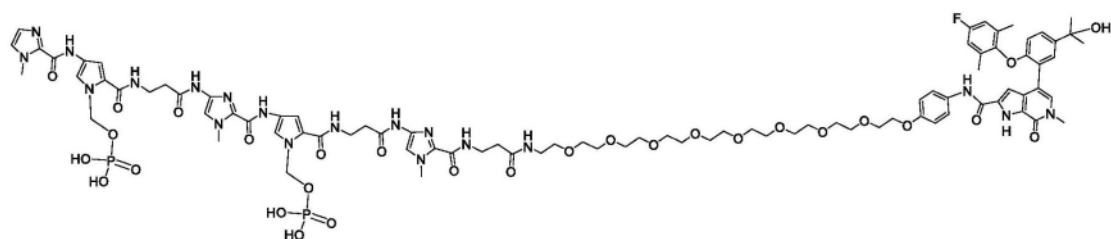
235



236

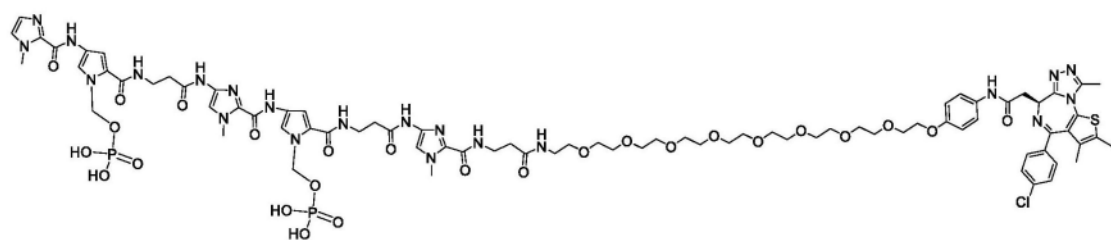


237

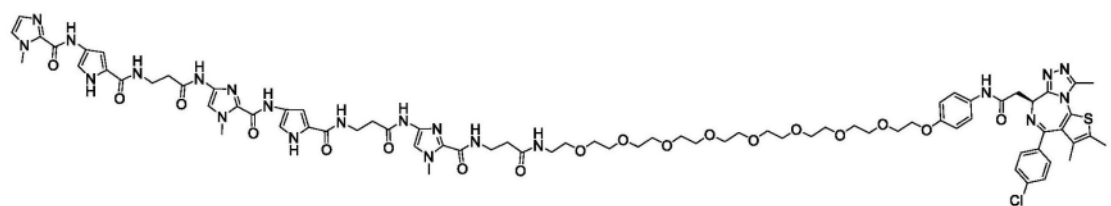


[0585]

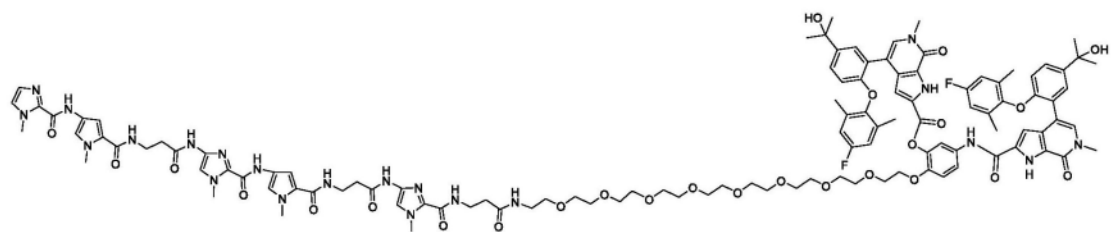
238



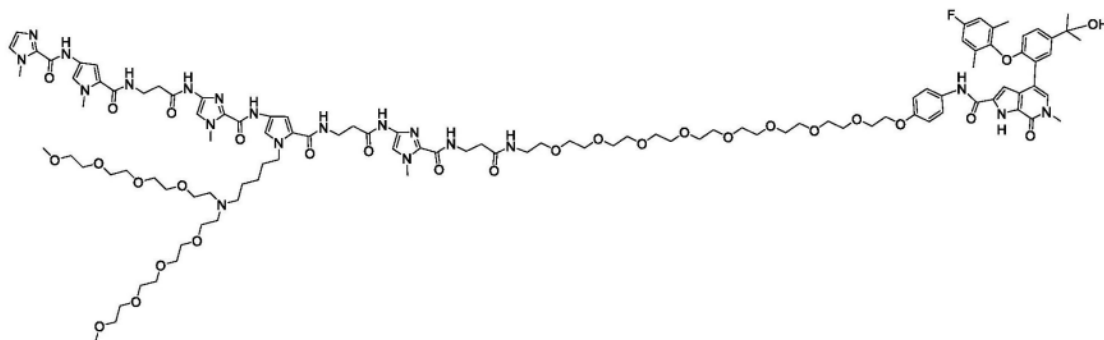
239



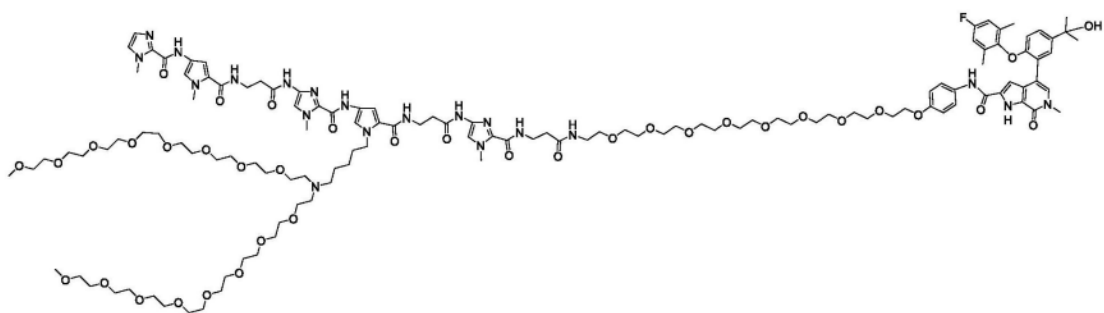
240



241

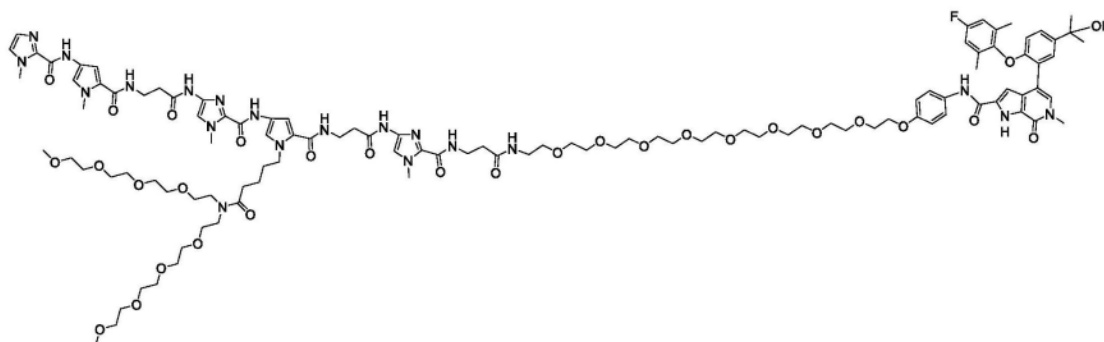


242

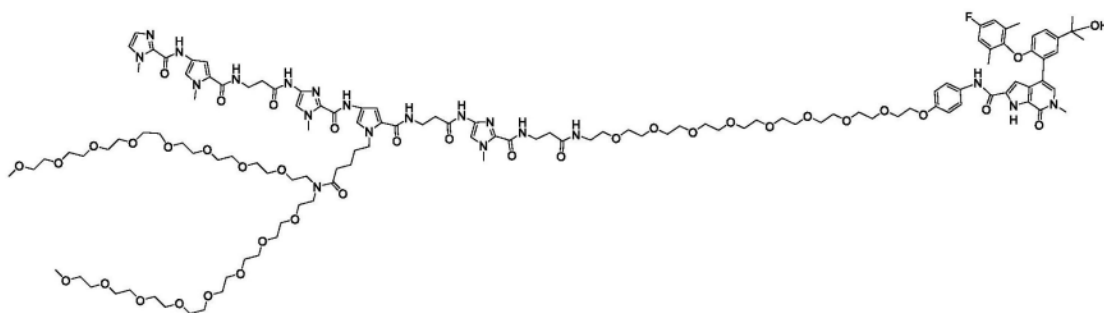


[0586]

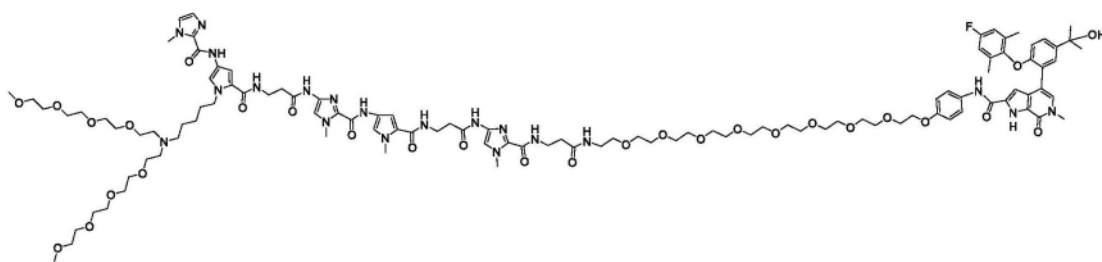
243



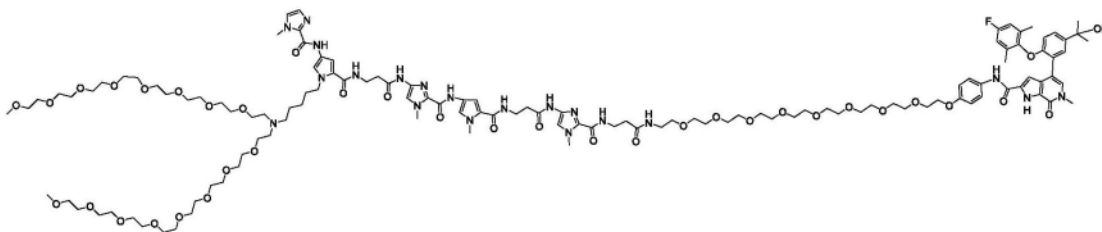
244



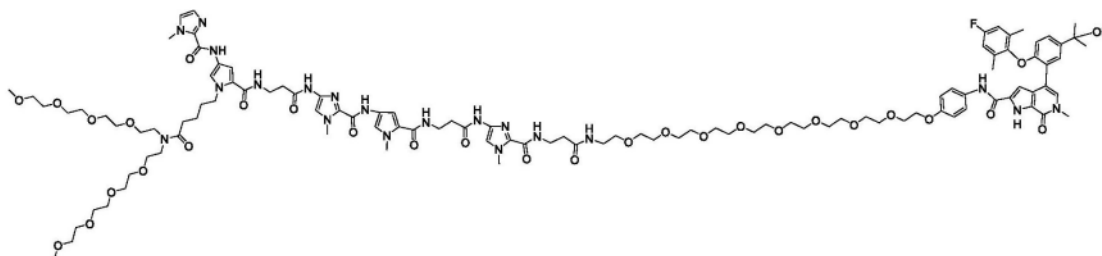
245



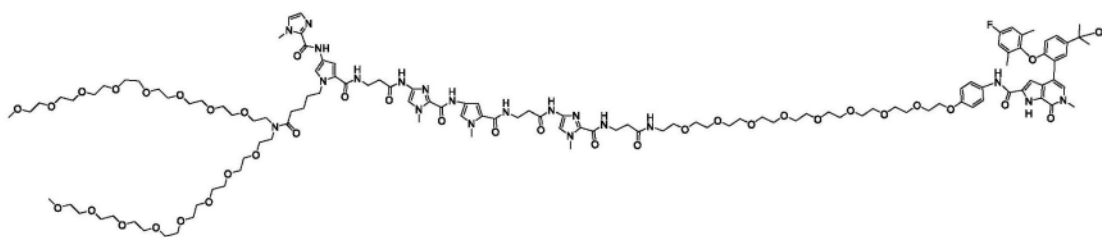
246



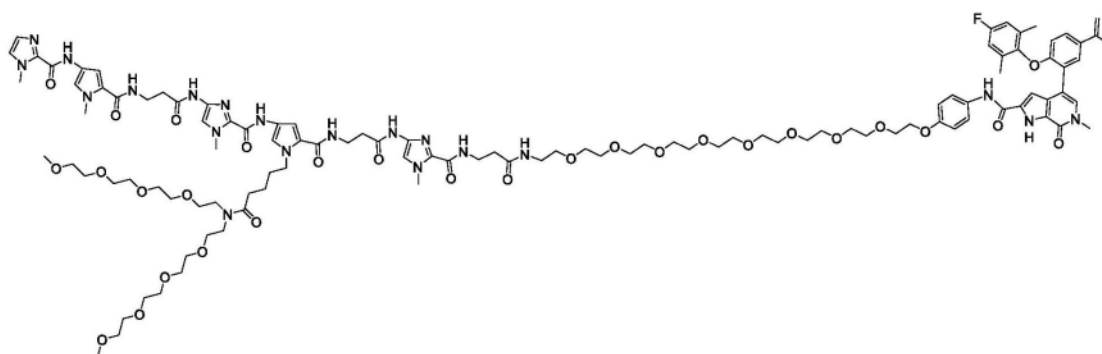
247



248

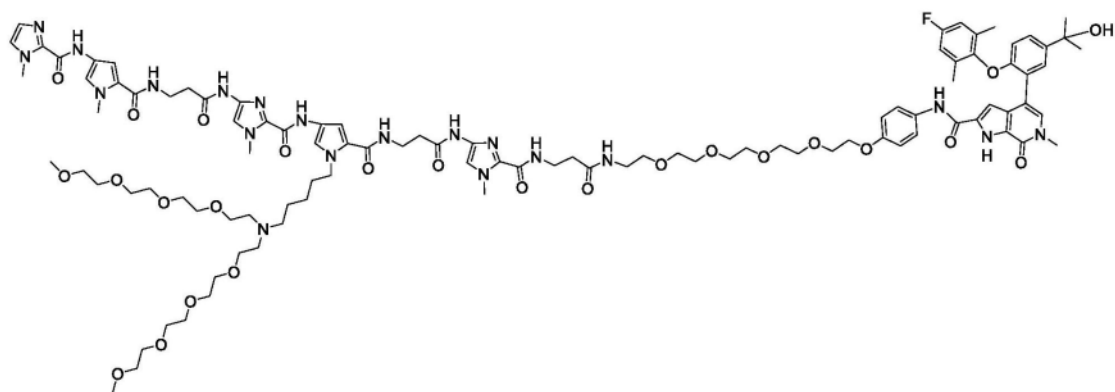


249



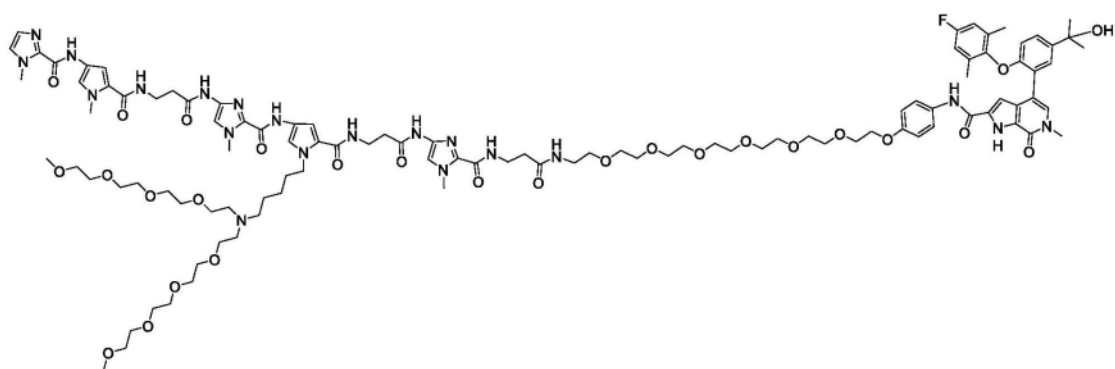
250

[0587]

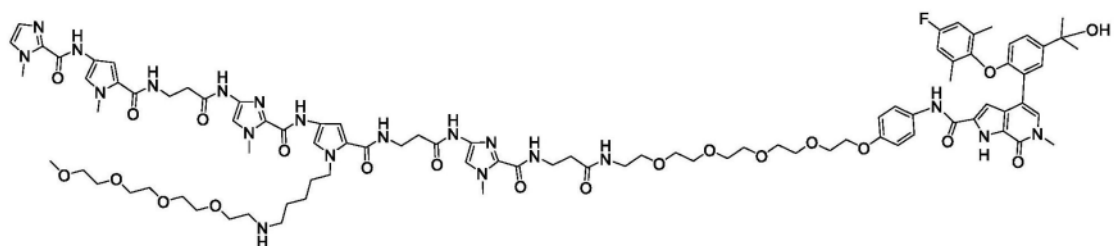


251

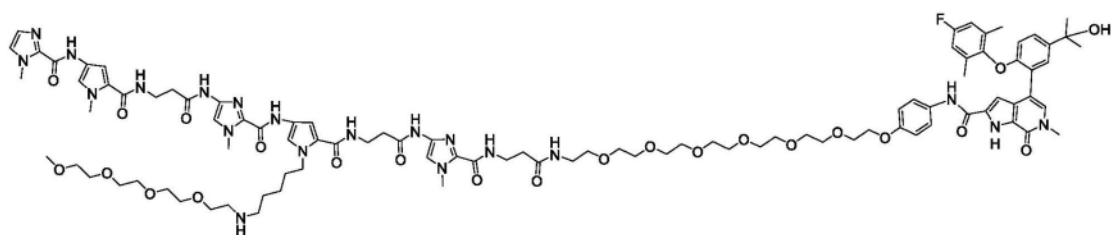
[0588]



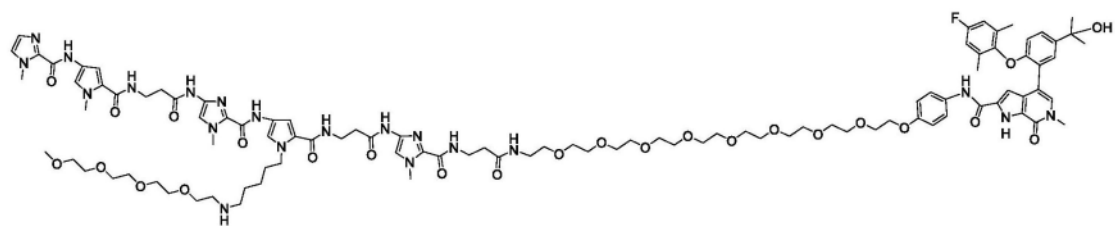
252



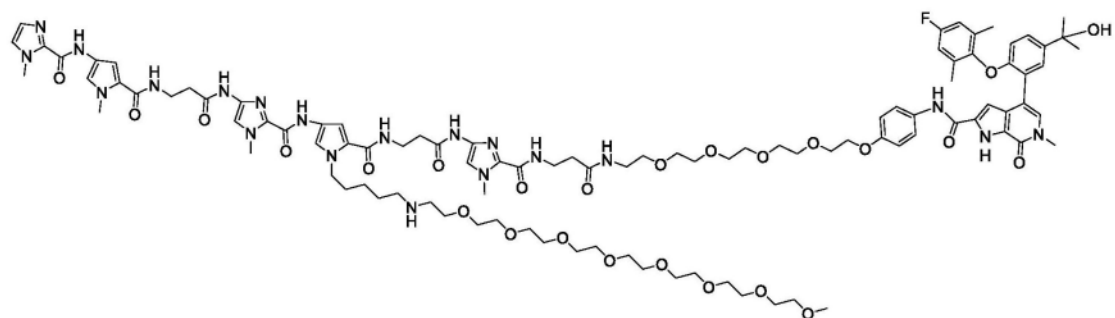
253



254

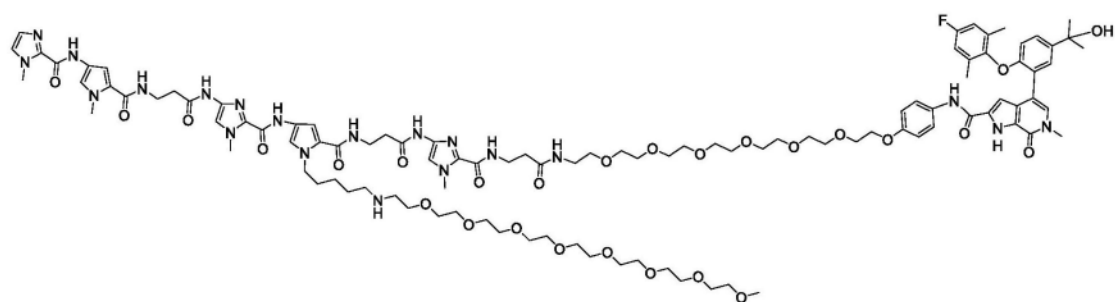


255

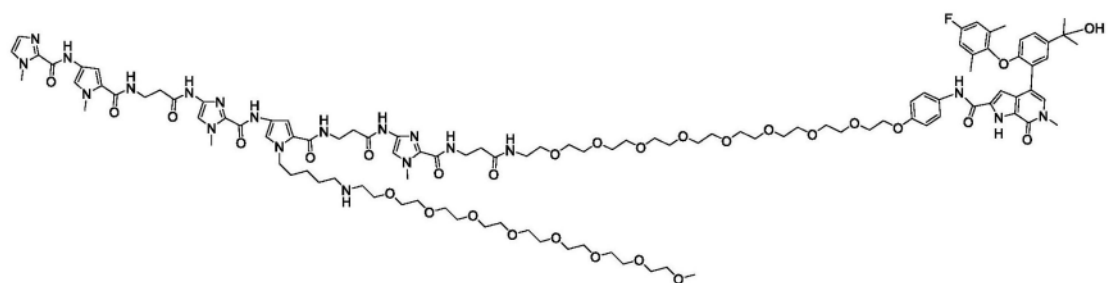


256

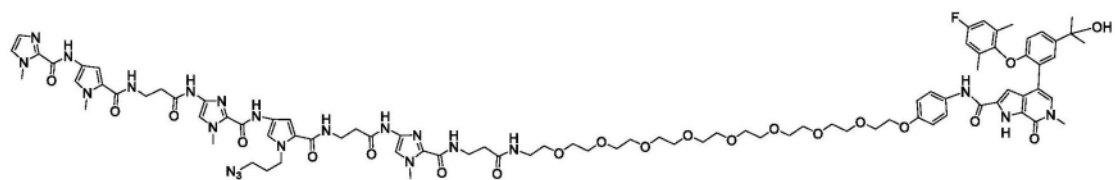
[0589]



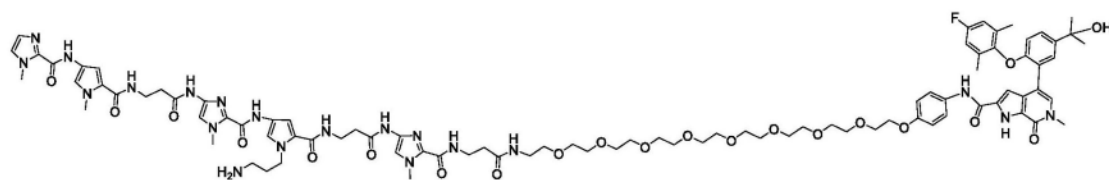
257



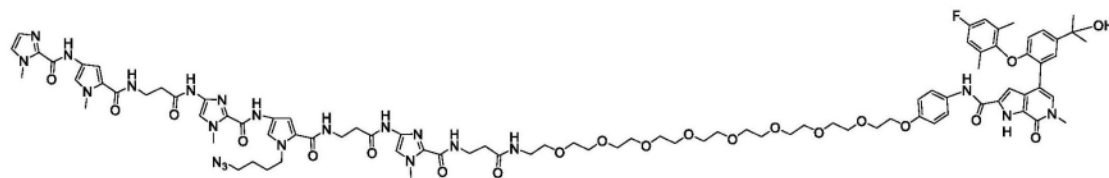
258



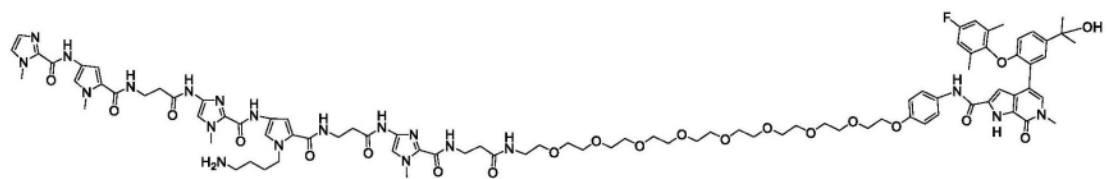
259



260

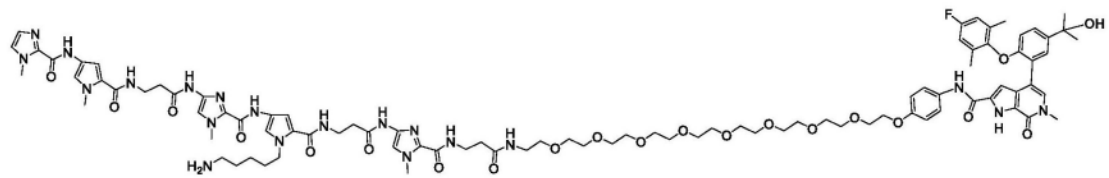


261

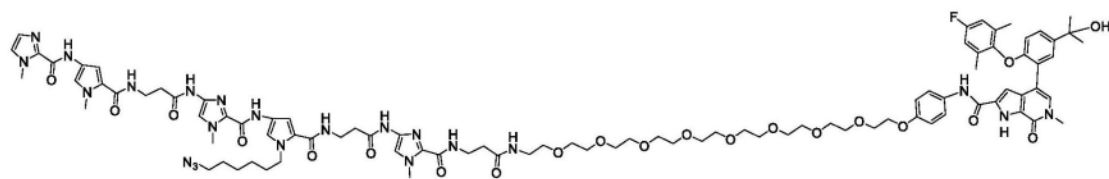


262

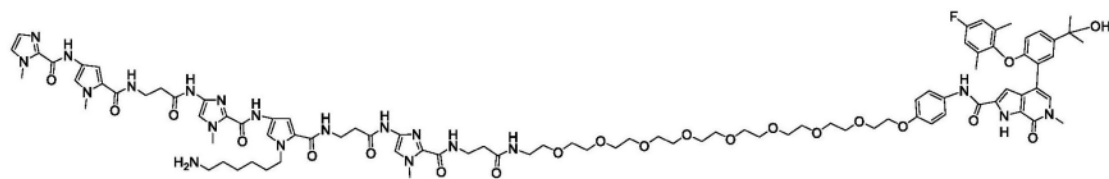
[0590]



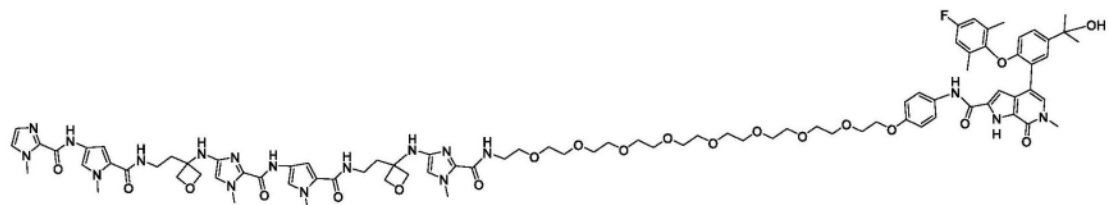
263



264



265



[0591] 使用方法

[0592] 本公开还涉及一种调节fxn的转录的方法,所述方法包括使fxn与如本文所述的化合物接触的步骤。可以监测细胞表型、细胞增殖、fxn的转录、由fxn的转录产生mRNA、fxn的翻译、通过由fxn编码的蛋白质产生的生物化学输出的变化、或由fxn编码的蛋白质与天然

结合配偶体的非共价结合。此类方法可以为疾病治疗、生物学测定、细胞测定、生物化学测定等的模式。

[0593] 本文还提供了一种治疗由fxn的转录介导的疾病的方法,所述方法包括向有此需求的患者施用治疗有效量的如本文公开的转录调节剂分子或其盐。

[0594] 在某些实施方案中,疾病为弗里德希氏共济失调(FA)。

[0595] 还提供了如本文公开的转录调节剂分子作为用于治疗由fxn的转录介导的疾病的药物的用途。

[0596] 本文还提供了一种调节fxn的转录的方法,所述方法包括使fxn与如本文公开的转录调节剂分子或其盐接触。

[0597] 本文还提供了一种在有此需求的患者中治疗弗里德希氏共济失调的方法,所述方法包括向患者施用如本文所述的转录调节剂分子。

[0598] 本文还提供了一种用于在患者中实现作用的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的如本文公开的化合物或其盐,其中所述作用选自神经感觉改善、视力改善、平衡改善、步态改善、对葡萄糖的敏感性降低以及对碳水化合物的敏感性降低。

[0599] 在一些实施方案中,所述方法包括缓解肌萎缩、共济失调、肌束震颤或痴呆中的一种或多种。

[0600] 本公开的某些化合物可以有效地用于治疗其基因型具有GAA的5个或更多个重复的受试者。本公开的某些化合物可以有效地用于治疗其基因型具有GAA的10个或更多个重复的受试者。本公开的某些化合物可以有效地用于治疗其基因型具有GAA的20个或更多个重复的受试者。本公开的某些化合物可以有效地用于治疗其基因型具有GAA的50个或更多个重复的受试者。本公开的某些化合物可以有效地用于治疗其基因型具有GAA的100个或更多个重复的受试者。本公开的某些化合物可以有效地用于治疗其基因型具有GAA的200个或更多个重复的受试者。本公开的某些化合物可以有效地用于治疗其基因型具有GAA的500个或更多个重复的受试者。

[0601] 还提供了一种调节对象中fxn介导的功能的方法,所述方法包括施用治疗有效量的如本文公开的化合物。

[0602] 还提供了一种药物组合物,其包含如本文公开的化合物以及药学上可接受的载剂。

[0603] 在某些实施方案中,药物组合物被配制用于口服施用。

[0604] 在某些实施方案中,药物组合物被配制用于静脉内注射和/或输注。

[0605] 在某些实施方案中,口服药物组合物选自片剂和胶囊。

[0606] 在某些实施方案中,提供了离体治疗方法。离体方法通常包括从受试者中移除的细胞、器官和/或组织。可以例如将细胞、器官和/或组织与药剂一起在适当的条件下温育。通常将经接触的细胞、器官和/或组织返回至供体中,放置在接受者中,或储存以供未来使用。因此,化合物通常在药学上可接受的载剂中。

[0607] 在某些实施方案中,药物组合物的施用在治疗的6小时内调节fxn的表达。在某些实施方案中,药物组合物的施用在治疗的24小时内调节fxn的表达。在某些实施方案中,药物组合物的施用在治疗的72小时内调节fxn的表达。

[0608] 在某些实施方案中,药物组合物的施用导致fxn的表达增加2倍。在某些实施方案

中,药物组合物的施用导致fxn的表达增加5倍。在某些实施方案中,药物组合物的施用导致fxn的表达增加10倍。在某些实施方案中,药物组合物的施用导致fxn的表达增加20倍。

[0609] 在某些实施方案中,药物组合物的施用导致fxn的表达降低20%。在某些实施方案中,药物组合物的施用导致fxn的表达降低50%。在某些实施方案中,药物组合物的施用导致fxn的表达降低80%。在某些实施方案中,药物组合物的施用导致fxn的表达降低90%。在某些实施方案中,药物组合物的施用导致fxn的表达降低95%。在某些实施方案中,药物组合物的施用导致fxn的表达降低99%。

[0610] 在某些实施方案中,药物组合物的施用导致fxn的表达落在对于健康个体观察到的表达水平的25%内。在某些实施方案中,药物组合物的施用导致fxn的表达落在对于健康个体观察到的表达水平的50%内。在某些实施方案中,药物组合物的施用导致fxn的表达落在对于健康个体观察到的表达水平的75%内。在某些实施方案中,药物组合物的施用导致fxn的表达落在对于健康个体观察到的表达水平的90%内。

[0611] 药物组合物和施用

[0612] 还提供了一种调节对象中fxn介导的功能的方法,所述方法包括施用治疗有效量的如本文公开的化合物。

[0613] 还提供了一种药物组合物,其包含如本文公开的化合物以及药学上可接受的载剂。

[0614] 在某些实施方案中,药物组合物被配制用于口服施用。

[0615] 在某些实施方案中,药物组合物被配制用于静脉内注射和/或输注。

[0616] 在某些实施方案中,口服药物组合物选自片剂和胶囊。

[0617] 在某些实施方案中,提供了离体治疗方法。离体方法通常包括从受试者中移除的细胞、器官或组织。可以例如将细胞、器官或组织与药剂一起在适当的条件下温育。通常将经接触的细胞、器官或组织返回至供体中,放置在接受者中,或储存以供未来使用。因此,化合物通常在药学上可接受的载剂中。

[0618] 在某些实施方案中,化合物在小于约5 μ M的浓度下为有效的。在某些实施方案中,化合物在小于约1 μ M的浓度下为有效的。在某些实施方案中,化合物在小于约400nM的浓度下为有效的。在某些实施方案中,化合物在小于约200nM的浓度下为有效的。在某些实施方案中,化合物在小于约100nM的浓度下为有效的。在某些实施方案中,化合物在小于约50nM的浓度下为有效的。在某些实施方案中,化合物在小于约20nM的浓度下为有效的。在某些实施方案中,化合物在小于约10nM的浓度下为有效的。

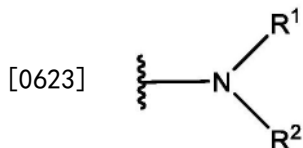
[0619] 缩写和定义

[0620] 如本文所用,以下术语具有指示的含义。

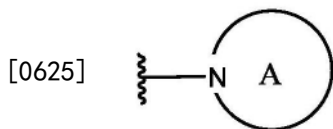
[0621] 应当理解,取决于上下文,某些基团命名惯例可以包括单价基团或二价基团。例如,在取代基需要与分子的其余部分的两个连接点的情况下,应当理解,所述取代基为二价基团。例如,需要两个连接点的被识别为烷基的取代基包括二价基团,诸如-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)CH₂-等。其他基团命名惯例明确指示基团为二价基团,诸如“亚烷基”、“亚烯基”、“亚芳基”、“亚杂芳基”。

[0622] 当两个R基团被称为“与它们所连接的原子一起”形成环(例如,碳环基、杂环基、芳基或杂芳基环)时,这意指所述原子和所述两个R基团的集合单元为所叙述的环。环不另外

受到每个R基团在单独采用时的定义的限制。例如,当存在以下子结构:

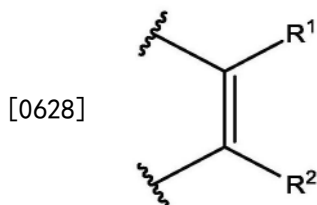


[0624] 并且R¹和R²被义为选自由氢和烷基组成的群组,或者R¹和R²与它们所连接的氮一起形成杂环基时,这意指R¹和R²可以选自氢或烷基,或者可替代地,所述子结构具有以下结构:

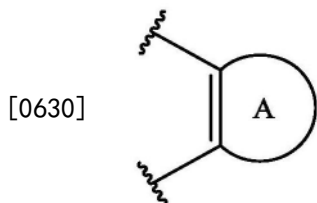


[0626] 其中环A为含有描绘的氮的杂芳基环。

[0627] 类似地,当两个“相邻”R基团被称为与它们所连接的原子一起形成环时,这意指所述原子、间插键和所述两个R基团的集合单元为所叙述的环。例如,当存在以下子结构:

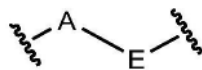


[0629] 并且R¹和R²被义为选自由氢和烷基组成的群组,或者R¹和R²与它们所连接的原子一起形成芳基或碳环基时,这意指R¹和R²可以选自氢或烷基,或者可替代地,所述子结构具有以下结构:



[0631] 其中A为含有描绘的双键的芳基环或碳环基。

[0632] 每当取代基被描绘为二价基团(即与分子的其余部分具有两个连接点)时,应当理解,除非另外指示,否则所述取代基可以以任何方向构型连接。因此,例如,描绘为-AE-或



的取代基包括被定向以使得A在分子的最左侧连接点处连接的取代基,以及其中A在分子的最右侧连接点处连接的情况。

[0633] 当公开数值的范围并且使用表示法“n₁…至n₂”或“在n₁…与n₂之间”(其中n₁和n₂为数字)时,则除非另外指定,否则这个表示法旨在包括所述数字自身以及在它们之间的范围。这个范围在端值之间可以为整数的或连续的,并且包括端值。作为实例,范围“2至6个碳”旨在包括两个、三个、四个、五个和六个碳,因为碳以整数单位出现。作为比较,举例来说,范围“1至3μM(微摩尔)”旨在包括1μM、3μM以及介于之间的具有任何数目的有效数字的每个值(例如1.255μM、2.1μM、2.9999μM等)。

[0634] 如本文所用的术语“约”旨在限定它修饰的数值,从而将此值表示为在某一误差界

限内的变量。当未叙述数据图或数据表中给出的平均值的特定误差界限(如标准偏差)时,术语“约”应被理解为意指将涵盖所叙述的值以及将在考虑有效数字的情况下通过上舍入或下舍入至那个数字而包括的范围的那个范围。

[0635] 术语“聚酰胺”是指通过酰胺(即CONH)键化学结合的可连接单元的聚合物;任选地,聚酰胺包括与其缀合的化学探针。聚酰胺可以使用本领域中已知的方法,通过羧酸(COOH)与胺(RR'NH)的逐步缩合合成。可替代地,聚酰胺可以使用体外酶促反应,或通过采用微生物发酵来形成。

[0636] 术语“可连接单元”是指任选地含有氮取代基的甲基咪唑、甲基吡咯以及直链和支链脂肪族官能团(例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基等),以及它们的化学衍生物。可连接单元的脂肪族官能团可以例如通过在合成聚酰胺期间以本领域中熟知的方法缩合B-丙氨酸或二甲基氨基丙胺来提供。

[0637] 术语“接头”是指至少10个连续原子的链。在某些实施方案中,接头含有不超过20个非氢原子。在某些实施方案中,接头含有不超过40个非氢原子。在某些实施方案中,接头含有不超过60个非氢原子。在某些实施方案中,接头含有选自C、H、N、O和S的原子。在某些实施方案中,每个非氢原子化学键合于接头中的2个相邻原子,或接头中的一个相邻原子和接头的末端。在某些实施方案中,接头与它所连接的两个其他基团中的至少一者形成酰胺键。在某些实施方案中,接头与它所连接的两个其他基团中的至少一者形成酯或醚键。在某些实施方案中,接头与它所连接的两个其他基团中的至少一者形成硫代酸酯或硫醚键。在某些实施方案中,接头与它所连接的两个其他基团中的至少一者形成直接碳-碳键。在某些实施方案中,接头与它所连接的两个其他基团中的至少一者形成胺或酰胺键。在某些实施方案中,接头包含 $-(CH_2OCH_2)-$ 单元。在某些实施方案中,接头包含 $-(CH(CH_3)OCH_2)-$ 单元。在某些实施方案中,接头包含 $-(CH_2NR_NCH_2)-$ 单元, $R_N=C_{1-4}$ 烷基。在某些实施方案中,接头包含亚芳基、亚环烷基或亚杂环烷基部分。

[0638] 术语“间隔基”是指至少5个连续原子的链。在某些实施方案中,间隔区含有不超过10个非氢原子。在某些实施方案中,间隔区含有选自C、H、N、O和S的原子。在某些实施方案中,间隔区与它所连接的两个其他基团形成酰胺键。在某些实施方案中,间隔区包含 $-(CH_2OCH_2)-$ 单元。在某些实施方案中,间隔区包含 $-(CH_2NR_NCH_2)-$ 单元, $R_N=C_{1-4}$ 烷基。在某些实施方案中,间隔区在生理pH下含有至少一个正电荷。

[0639] 术语“转角部件”是指约4至10个连续原子的链。在某些实施方案中,转角部件含有选自C、H、N、O和S的原子。在某些实施方案中,转角部件与它所连接的两个其他基团形成酰胺键。在某些实施方案中,转角部件在生理pH下含有至少一个正电荷。

[0640] 术语“核酸”和“核苷酸”是指本领域中熟知的核糖核苷酸和脱氧核糖核苷酸,以及它们的类似物。

[0641] 术语“寡核苷酸序列”是指具有定义的序列和长度(例如2、3、4、5、6个或甚至更多个核苷酸)的多个核酸。术语“寡核苷酸重复序列”是指寡核苷酸序列的连续扩增。

[0642] 本领域中熟知的术语“转录”是指通过DNA指导的RNA聚合酶合成RNA(即核糖核酸)。术语“调节转录”是指可以通过本领域中熟知的方法来测量的转录水平变化,所述方法例如为转录产物mRNA的测定。在某些实施方案中,调节为转录的增加。在其他实施方案中,调节为转录的降低。

[0643] 术语“接触”是指将化合物(例如,本公开的转录分子)带到期望的靶基因附近。接触可以导致与靶标部分的结合或导致靶标部分的构象变化。

[0644] 如本文单独或组合使用的术语“酰基”是指连接于烯基、烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环或与羰基连接处的原子为碳的任何其他部分的羰基。“乙酰基”基团是指 $-C(=O)CH_3$ 基团。“烷基羰基”或“烷酰基”是指通过羰基连接于母体分子部分的烷基。此类基团的实例包括甲基羰基和乙基羰基。酰基的实例包括甲酰基、烷酰基和芳酰基。

[0645] 如本文单独或组合使用的术语“烯基”是指具有一个或多个双键并且含有2至20个碳原子的直链或支链烃基团。在某些实施方案中,所述烯基将包含2至6个碳原子。术语“亚烯基”是指在两个或更多个位置处连接的碳-碳双键系统,如亚乙烯基 $[-CH=CH-]$, $(-C::C-)$ 。合适的烯基自由基的实例包括乙烯基、丙烯基、2-甲基丙烯基、1,4-丁二烯基等。除非另外指定,否则术语“烯基”可以包括“亚烯基”。

[0646] 如本文单独或组合使用的术语“烷氧基”是指烷基醚自由基,其中术语烷基如下所定义。合适的烷基醚自由基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0647] 如本文单独或组合使用的术语“烷基”是指含有1至20个碳原子的直链或支链烷基自由基。在某些实施方案中,所述烷基将包含1至10个碳原子。在其他实施方案中,所述烷基将包含1至8个碳原子。烷基可以如本文所定义任选地被取代。烷基自由基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、辛基、壬基等。如本文单独或组合使用的术语“亚烷基”是指由直链或支链饱和烃衍生的在两个或更多个位置处连接的饱和脂肪族基团,如亚甲基 $(-CH_2-)$ 。除非另外指定,否则术语“烷基”可以包括“亚烷基”。

[0648] 如本文单独或组合使用的术语“烷基氨基”是指通过氨基连接于母体分子部分的烷基。合适的烷基氨基可以为单烷基化的或二烷基化的,从而形成如例如N-甲基氨基、N-乙基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-乙基甲基氨基等的基团。

[0649] 如本文单独或组合使用的术语“次烷基(alkylidene)”是指其中碳-碳双键的一个碳原子属于烯基所连接的部分的烯基。

[0650] 如本文单独或组合使用的术语“烷基硫基”是指烷基硫醚 $(R-S-)$ 自由基,其中术语烷基如上所定义,并且其中硫可以为单一或双重氧化的。合适的烷基硫醚自由基的实例包括甲基硫基、乙基硫基、正丙基硫基、异丙基硫基、正丁基硫基、异丁基硫基、仲丁基硫基、叔丁基硫基、甲硫磺酰基、乙硫磺酰基等。

[0651] 如本文单独或组合使用的术语“炔基”是指具有一个或多个三键并且含有2至20个碳原子的直链或支链炔基自由基。在某些实施方案中,所述炔基包含2至6个碳原子。在其他实施方案中,所述炔基包含2至4个碳原子。术语“亚炔基”是指在两个位置处连接的碳-碳三键,如亚乙炔基 $[-C::C-, -C\equiv C-]$ 。炔基自由基的实例包括乙炔基、丙炔基、羟基丙炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、戊炔-1-基、3-甲基丁炔-1-基、己炔-2-基等。除非另外指定,否则术语“炔基”可以包括“亚炔基”。

[0652] 如本文单独或组合使用的术语“酰胺基”和“氨基甲酰基”是指通过羰基连接于母体分子部分的如下所述的氨基,或者反之亦然。如本文单独或组合使用的术语“C-酰胺基”是指 $-C(=O)N(RR')$ 基团,其中R和R'如本文所定义或如通过具体列举的指定的“R”基团所定

义。如本文单独或组合使用的术语“N-酰胺基”是指 RC(O)N(R') -基团,其中R和R'如本文所定义或如通过具体列举的指定的“R”基团所定义。如本文单独或组合使用的术语“酰基氨基”包括通过氨基连接于母体部分的酰基。“酰基氨基”的实例为乙酰基氨基($\text{CH}_3\text{C(O)NH-}$)。

[0653] 如本文单独或组合使用的术语“酰胺”是指 $-\text{C(O)NRR'}$,其中R和R'独立地选自氢、烷基、酰基、杂烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基,其中任一者都可以自身任选地被取代。另外,R和R'可以组合以形成杂环烷基,其中任一者都可以任选地被取代。酰胺可以通过羧酸与胺的直接缩合或通过使用酰氯来形成。此外,偶联试剂在本领域中为已知的,包括基于碳二亚胺的化合物如DCC和EDCI。

[0654] 如本文单独或组合使用的术语“氨基”是指 $-\text{NRR'}$,其中R和R'独立地选自氢、烷基、酰基、杂烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基,其中任一者都可以自身任选地被取代。另外,R和R'可以组合以形成杂环烷基,其中任一者都可以任选地被取代。

[0655] 如本文单独或组合使用的术语“芳基”意指含有一个、两个或三个环的碳环芳族系统,其中此类多环系统被稠合在一起。术语“芳基”包括芳族基团,如苯基、萘基、蒽基和菲基。术语“亚芳基”包括芳族基团,如亚苯基、亚萘基、亚蒽基和亚菲基。

[0656] 如本文单独或组合使用的术语“芳基烯基”或“芳烯基”是指通过烯基连接于母体分子部分的芳基。

[0657] 如本文单独或组合使用的术语“芳基烷氧基”或“芳烷氧基”是指通过烷氧基连接于母体分子部分的芳基。

[0658] 如本文单独或组合使用的术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指通过烷基连接于母体分子部分的芳基。

[0659] 如本文单独或组合使用的术语“芳基炔基”或“芳炔基”是指通过炔基连接于母体分子部分的芳基。

[0660] 如本文单独或组合使用的术语“芳基烷酰基”或“芳烷酰基”或“芳酰基”是指由芳基取代的烷烃羧酸衍生的酰基,如苯甲酰基、萘甲酰基、苯基乙酰基、3-苯基丙酰基(氢化肉桂酰基)、4-苯基丁酰基、(2-萘基)乙酰基、4-氯氢化肉桂酰基等。

[0661] 如本文单独或组合使用的术语芳基氧基是指通过氧基连接于母体分子部分的芳基。

[0662] 如本文单独或组合使用的术语“苯并(benzo)”和“苯并(benz)”是指由苯衍生的二价基团 $\text{C}_6\text{H}_4=$ 。实例包括苯并噻吩和苯并咪唑。

[0663] 如本文单独或组合使用的术语“氨基甲酸酯”是指氨基甲酸($-\text{NHC(O)-}$)的酯,其可以从氮或酸端连接于母体分子部分,并且其可以如本文所定义任选地被取代。

[0664] 如本文单独或组合使用的术语“O-氨甲酰基”是指 $-\text{OC(O)NRR'}$ 基团-,其中R和R'如本文所定义。

[0665] 如本文单独或组合使用的术语“N-氨甲酰基”是指 ROC(O)NR' -基团,其中R和R'如本文所定义。

[0666] 如本文所用的术语“羰基”在单独时包括甲酰基 $[-\text{C(O)H}]$,并且在组合时为 $-\text{C(O)-}$ 基团。

[0667] 如本文所用的术语“羧基(carboxyl/carboxy)”是指 $-\text{C(O)OH}$ 或相应的“羧酸根”阴离子,如在羧酸盐中。“O-羧基”是指 RC(O)O- 基团,其中R如本文所定义。“C-羧基”是指 $-\text{C(O)}$

OR基团,其中R如本文所定义。

[0668] 如本文单独或组合使用的术语“氰基”是指-CN。

[0669] 如本文单独或组合使用的术语“环烷基”或可替代地“碳环”是指饱和或部分饱和的单环、双环或三环烷基,其中每个环状部分含有3至12个碳原子环成员,并且其可以任选地为如本文所定义任选地取代的苯并稠环系统。在某些实施方案中,所述环烷基将包含5至7个碳原子。此类环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、四氢萘基、茛满基、八氢萘基、2,3-二氢-1H-茛基、金刚烷基等。如本文所用的“双环”和“三环”旨在包括稠环系统(如十氢萘、八氢萘)以及多环(多中心)饱和或部分不饱和类型两者。后者类型的异构体通常由双环[1,1,1]戊烷、樟脑、金刚烷和双环[3,2,1]辛烷例示。

[0670] 如本文单独或组合使用的术语“酯”是指桥接在碳原子处连接的两个部分的羧基。

[0671] 如本文单独或组合使用的术语“醚”是指桥接在碳原子处连接的两个部分的氧基。

[0672] 如本文单独或组合使用的术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0673] 如本文单独或组合使用的术语“卤代烷基”是指通过氧原子连接于母体分子部分的卤代烷基。

[0674] 如本文单独或组合使用的术语“卤代烷基”是指具有如上定义的含意的烷基自由基,其中一个或多个氢被卤素替换。具体地包括单卤代烷基、二卤代烷基和多卤代烷基自由基。作为一个实例,单卤代烷基自由基可以在自由基内具有碘、溴、氯或氟原子。二卤代烷基和多卤代烷基自由基可以具有两个或更多个相同卤原子或不同卤自由基(halo radical)的组合。卤代烷基自由基的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。“卤代亚烷基”是指在两个或更多个位置处连接的卤代烷基。实例包括氟亚甲基(-CFH-)、二氟亚甲基(-CF₂-)、氯亚甲基(-CHCl-)等。

[0675] 如本文单独或组合使用的术语“杂烷基”是指稳定的直链或支链,或它们的组合,完全饱和的或含有1至3个不饱和度,由所陈述数目的碳原子和一至三个选自N、O和S的杂原子组成,并且其中N和S原子可以任选地被氧化,并且N杂原子可以任选地被季铵化。杂原子可以放置在杂烷基的任何内部位置处。多达两个杂原子可以为连续的,如例如-CH₂-NH-OCH₃。

[0676] 如本文单独或组合使用的术语“杂芳基”是指3至15元不饱和杂单环或其中至少一个稠环为芳族的稠合单环、双环或三环环系统,其含有至少一个选自N、O和S的原子。在某些实施方案中,所述杂芳基将包含1至4个杂原子作为环成员。在其他实施方案中,所述杂芳基将包含1至2个杂原子作为环成员。在某些实施方案中,所述杂芳基将包含5至7个原子。所述术语还包括稠合多环基团,其中杂环与芳基环稠合,其中杂芳基环与其他杂芳基环稠合,其中杂芳基环与杂环烷基环稠合,或者其中杂芳基环与环烷基环稠合。杂芳基的实例包括吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、吡喃基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、异吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、喹啉基、吡啶基、苯并三唑基、苯并间二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、苯并吡喃基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、四氢喹啉基、四唑并噻吩基、四氢异喹啉基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基等。示例性的三环杂环

基团包括呋唑基、苯并呋唑基、菲咯啉基、二苯并呋喃基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

[0677] 如本文单独或组合使用的术语“杂环烷基”和可互换地“杂环”各自是指含有至少一个杂原子作为环成员的饱和、部分不饱和或完全不饱和(但非芳族)单环、双环或三环杂环基团,其中每个所述杂原子可以独立地选自氮、氧和硫。在某些实施方案中,所述杂环烷基将包含1至4个杂原子作为环成员。在其他实施方案中,所述杂环烷基将包含1至2个杂原子作为环成员。在某些实施方案中,所述杂环烷基将在每个环中包含3至8个环成员。在其他实施方案中,所述杂环烷基将在每个环中包含3至7个环成员。在其他实施方案中,所述杂环烷基将在每个环中包含5至6个环成员。“杂环烷基”和“杂环”旨在包括砷、亚砷、三级氮环成员的N-氧化物、以及碳环稠环和苯并稠环系统;另外,两个术语还包括其中杂环与如本文定义的芳基或另一杂环基团稠合的系统。杂环基团的实例包括四氢异喹啉、氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、二氢异呋唑基、二氢异喹啉基、二氢喹啉基、二氢苯并二氧杂环己二烯基、二氢[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、苯并噻唑基、二氢呋唑基、二氢吡啶基、1,3-二氧杂环己烷基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、异呋唑基、吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢吡啶基、哌啶基、硫代吗啉基等。除非明确禁止,否则杂环基团可以任选地被取代。

[0678] 如本文单独或组合使用的术语“胼基”是指由单键接合的两个氨基,即-N-N-。

[0679] 如本文单独或组合使用的术语“羟基”是指-OH。

[0680] 如本文单独或组合使用的术语“羟基烷基”是指通过烷基连接于母体分子部分的羟基。

[0681] 如本文单独或组合使用的术语“亚氨基”是指=N-。

[0682] 如本文单独或组合使用的术语“亚氨基羟基”是指=N(OH)和=N-O-。

[0683] 短语“在主链中”是指起始于基团与具有本文公开的任一个式的化合物或分子的连接点的最长连续或相邻碳原子链。

[0684] 术语“异氰酸基”是指-NCO基团。

[0685] 术语“异硫氰基”是指-NCS基团。

[0686] 短语“原子的直链”是指独立地选自碳、氮、氧和硫的原子的最长直链。

[0687] 如本文单独或组合使用的术语“低级”在不另外明确定义的情况下意指含有1至(并且包括)6个碳原子(即C₁-C₆烷基)。

[0688] 如本文单独或组合使用的术语“低级芳基”意指苯基或萘基,其中任一者都可以如所提供任选地被取代。

[0689] 如本文单独或组合使用的术语“低级杂芳基”意指1)单环杂芳基,其包含五或六个环成员,其中一至四个所述成员可以为选自N、O和S的杂原子,或2)双环杂芳基,其中稠环中的每一者包含五或六个环成员,在它们之间包含一至四个选自N、O和S的杂原子。

[0690] 如本文单独或组合使用的术语“低级环烷基”意指具有三至六个环成员的单环环烷基(即C₃-C₆环烷基)。低级环烷基可为不饱和的。低级环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0691] 如本文单独或组合使用的术语“低级杂环烷基”意指具有在三至六个环成员的单环杂环烷基,其中在一至四个可以为选自N、O和S的杂原子(即C₃-C₆杂环烷基)。低级杂环烷基的实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基。低级杂环烷基可以

为不饱和的。

[0692] 如本文单独或组合使用的术语“低级氨基”是指-NRR',其中R和R'独立地选自氢和低级烷基,其中任一者都可以任选地被取代。

[0693] 如本文单独或组合使用的术语“巯基”是指RS-基团,其中R如本文所定义。

[0694] 如本文单独或组合使用的术语“硝基”是指-NO₂。

[0695] 如本文单独或组合使用的术语“氧基”或“氧杂”是指-O-。

[0696] 如本文单独或组合使用的术语“氧代”是指=O。

[0697] 术语“全卤代烷氧基”是指其中所有氢原子都由卤素原子替换的烷氧基。

[0698] 如本文单独或组合使用的术语“全卤代烷基”是指其中所有氢原子都由卤素原子替换的烷基。

[0699] 如本文单独或组合使用的术语“磺酸根”、“磺酸”和“磺酸基”是指-SO₃H基团和其阴离子(当磺酸用于形成盐时)。

[0700] 如本文单独或组合使用的术语“硫烷基”是指-S-。

[0701] 如本文单独或组合使用的术语“亚磺酰基”是指-S(O)-。

[0702] 如本文单独或组合使用的术语“磺酰基”是指-S(O)₂-。

[0703] 术语“N-磺酰胺基”是指RS(=O)₂NR'-基团,其中R和R'如本文所定义。

[0704] 术语“S-磺酰胺基”是指-S(=O)₂NR'-基团,其中R和R'如本文所定义。

[0705] 如本文单独或组合使用的术语“硫杂”和“硫基”是指-S-基团或其中氧被硫替换的醚。硫基的氧化衍生物,即亚磺酰基和磺酰基,包括在硫杂和硫基的定义中。

[0706] 如本文单独或组合使用的术语“硫醇”是指-SH基团。

[0707] 如本文所用的术语“硫代羰基”在单独时包括硫代甲酰基-C(S)H,并且在组合时为-C(S)-基团。

[0708] 术语“N-硫代氨甲酰基”是指ROC(S)NR'-基团,其中R和R'如本文所定义。

[0709] 术语“O-硫代氨甲酰基”是指-OC(S)NR'-基团,其中R和R'如本文所定义。

[0710] 术语“硫氰基”是指-CNS基团。

[0711] 术语“三卤代甲烷磺酰胺基”是指X₃CS(O)₂NR基团,其中X为卤素,并且R如本文所定义。

[0712] 术语“三卤代甲烷磺酰基”是指X₃CS(O)₂基团,其中X为卤素。

[0713] 术语“三卤代甲氧基”是指X₃CO基团,其中X为卤素。

[0714] 如本文单独或组合使用的术语“三取代的甲硅烷基”是指在它的三个自由价处被如本文在取代的氨基的定义下所列出的基团取代的硅酮基团。实例包括三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基等。

[0715] 本文中的任何定义都可与任何其他定义组合用于描述复合结构基团。按照惯例,任何此类定义的尾部组成部分(trailing element)为连接于母体部分的组成部分。例如,复合基团烷基酰胺基将代表通过酰胺基连接于母体分子的烷基,并且术语烷氧基烷基将代表通过烷基连接于母体分子的烷氧基。

[0716] 术语“任选地被取代”意指先前基团可以被取代或未被取代。当被取代时,“任选地取代的”基团的取代基可以包括但不限于一个或多个独立地选自单独或组合的以下基团或一组特定指定基团的取代基:低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级烷酰基、低级杂烷基、低

级杂环烷基、低级卤代烷基、低级卤代烯基、低级卤代炔基、低级全卤代烷基、低级全卤代烷氧基、低级环烷基、苯基、芳基、芳基氧基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基、氧基、低级酰氧基、羰基、羧基、低级烷基羰基、低级羧酸酯、低级羧酰胺基、氰基、氢、卤素、羟基、氨基、低级烷基氨基、芳基氨基、酰胺基、硝基、硫醇、低级烷基硫基、低级卤代烷基硫基、低级全卤代烷基硫基、芳基硫基、磺酸酯、磺酸、三取代的甲硅烷基、 N_3 、SH、SCH₃、C(O)CH₃、CO₂CH₃、CO₂H、吡啶基、噻吩、呋喃基、低级氨基甲酸酯和低级脲。当在结构上可行时,两个取代基可以被接合在一起以形成由零至三个杂原子组成的稠合五、六或七元碳环或杂环,例如形成亚甲基二氧基或亚乙基二氧基。任选地取代的基团可以未被取代(例如-CH₂CH₃),完全被取代(例如-CF₂CF₃),被单取代(例如-CH₂CH₂F),或在介于完全被取代与被单取代之间的任何水平上被取代(例如-CH₂CF₃)。当在未关于取代进行限定的情况下叙述取代基时,涵盖取代的形式与未取代的形式两者。当取代基被限定为“被取代”时,明确意指取代的形式。另外,可以根据需要定义特定部分的不同组的任选的取代基;在这些情况下,任选的取代将如所定义,经常紧接在短语“任选地被……取代”之后。

[0717] 如本文所用,取代的基团衍生自未取代的母体基团,其中已经存在一个或多个氢原子更换成另一原子或基团。除非另外指示,否则当基团被视为“被取代”时,这意指所述基团被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_3 - C_7 碳环基(任选地被卤基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基取代)、 C_3 - C_7 -碳环基- C_1 - C_6 -烷基(任选地被卤基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基取代)、3-10元杂环基(任选地被卤基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基取代)、3-10元杂环基- C_1 - C_6 -烷基(任选地被卤基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基取代)、芳基(任选地被卤基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基取代)、芳基(C_1 - C_6)烷基(任选地被卤基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基取代)、5-10元杂芳基(任选地被卤基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基取代)、5-10元杂芳基(C_1 - C_6)烷基(任选地被卤基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基取代)、卤基、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基(C_1 - C_6)烷基(即醚)、芳基氧基、氢硫基(巯基)、卤代(C_1 - C_6)烷基(例如-CF₃)、卤代(C_1 - C_6)烷氧基(例如-OCF₃)、 C_1 - C_6 烷基硫基、芳基硫基、氨基、氨基(C_1 - C_6)烷基、硝基、O-氨甲酰基、N-氨甲酰基、O-硫代氨甲酰基、N-硫代氨甲酰基、C-酰胺基、N-酰胺基、S-磺酰胺基、N-磺酰胺基、C-羧基、O-羧基、酰基、氰氧基、异氰酸基、氰硫基、异硫氰基、亚磺酰基、磺酰基和氧代(=O)。每当基团被描述为“任选地被取代”时,所述基团可以被以上取代基取代。

[0718] 除非另外定义,否则单独以及在一数字标号的情况下出现的术语R或术语R'是指选自以下的部分:氢、烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基,其中任一者都可以任选地被取代。此类R和R'基团应被理解为如本文所定义任选地被取代。无论R基团是否具有数字标号,就从群组进行选择而言,每个R基团(包括R、R'和Rⁿ,其中n=(1,2,3,...n))、每个取代基和每个术语都应被理解为彼此独立。如果任何变量、取代基或术语(例如芳基、杂环、R等)在结构式或通用结构中出现超过一次,则它在每次出现时的定义独立于在其他每次出现时的定义。本领域技术人员将进一步认识到某些基团可以从如所书写的任一端连接于母体分子或可以占据元素链中的位置。例如,不对称基团如-C(O)N(R)-可以在碳或氮处连接

于母体部分。

[0719] 不对称中心存在于本文公开的化合物或分子中。取决于围绕手性碳原子的取代基的构型,这些中心由符号“R”或“S”指定。应当理解,本公开涵盖所有立体化学异构形式,包括非对映异构、对映异构和差向异构形式以及d-异构体和l-异构体,以及它们的混合物。化合物或分子的单独的立体异构体可以从含有手性中心的可商购获得的起始材料合成制备,或通过制备对映异构产物的混合物,随后进行分离来制备,如转化成非对映异构体的混合物,随后进行分离或重结晶、色谱技术、在手性色谱柱上直接分离对映异构体、或本领域中已知的任何其他适当方法。具有特定立体化学成分的起始化合物或分子可商购获得,或可以通过本领域中已知的技术制备和拆分。另外,本文公开的化合物或分子可以以几何异构体存在。本公开包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺(syn)、反(anti)、entgegen(E)和zusammen(Z)异构体,以及它们的适当混合物。另外,化合物或分子可以以互变异构体存在;所有互变异构体都由本公开提供。另外,本文公开的化合物或分子可以以未溶剂化形式以及及与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等的溶剂化形式存在。一般来说,溶剂化形式被视为等效于未溶剂化形式。

[0720] 术语“键”是指两个原子或两个部分之间的共价键联,此时由键接合的原子被视为较大子结构的一部分。除非另外指定,否则键可以为单键、双键或三键。在分子的绘图中在两个原子之间的虚线指示在那个位置处可以存在或不存在额外的键。

[0721] 如本文所用的术语“疾病”意图大体上与术语“病症”、“综合征”和“病状”(如在医学状况中)同义,并且可以与之互换使用,因为所有这些术语都反映人或动物身体或它的一个部分的异常状况,所述异常状况使正常功能受损,通常通过识别性体征和症状来显现,并且导致人或动物的生存期或生活质量降低。

[0722] 术语“组合疗法”意指施用两种或更多种治疗药剂以治疗本公开中所述的治疗病状或病症。此类施用涵盖以基本上同时的方式共同施用这些治疗药剂,如采用具有固定比率的活性成分的单一胶囊或采用每种活性成分的多个单独的胶囊。此外,此类施用还涵盖以顺序方式使用每种类型的治疗药剂。在任一情况下,治疗方案将提供药物组合在治疗本文所述的病状或病症方面的有益作用。

[0723] 短语“治疗有效”旨在限定活性成分的用于治疗疾病或病症或实现临床终点的量。

[0724] 术语“治疗上可接受”是指这样的化合物或分子(或盐、前药、互变异构体、两性离子形式等),其适用于与患者的组织接触而无过度毒性、刺激和过敏应答,与合理的益处/风险比相称,并且有效实现它们的预期用途。

[0725] 如本文所用,提及“治疗”患者旨在包括预防。治疗在性质上还可以为抢先的,即它可以包括预防疾病。预防疾病可以涉及完全保护免受疾病,例如,如在预防病原体感染的情况下,或者可以涉及防止疾病进展。例如,预防疾病可以不意指在任何水平上完全阻止与疾病相关的任何影响,而是可以意指在临床显著或可检测水平上预防疾病的症状。预防疾病还可以意指防止疾病进展至所述疾病的更晚时期。

[0726] 术语“患者”大体上与术语“对象”同义,并且包括所有哺乳动物,包括人。患者的实例包括人;家畜,如母牛、山羊、绵羊、猪和兔;以及伴侣动物,诸如狗、猫、兔和马。优选地,患者为人。

[0727] 术语“前药”是指被在体内变得更具活性的化合物或分子。本文公开的某些化合物

或分子还可以以前药形式存在,如在《药物和前药代谢中的水解:化学、生物化学和酶学(Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism:Chemistry,Biochemistry and Enzymology)》(Testa,Bernard和Mayer,Joachim M.Wiley-VHCA,Zurich,Switzerland 2003)中所述。本文所述的化合物的前药为化合物的在结构上经修饰的形式,其在生理条件下易于经受化学变化以提供化合物。另外,前药可以在离体环境中通过化学或生物化学方法被转化成化合物。例如,当放置在具有适合的酶或化学试剂的经皮贴剂储库中时,前药可以被缓慢地转化成化合物。前药经常为有用的,因为在一些情况下,它们可以比化合物或母体药物更容易施用。它们可以例如通过口服施用为生物可用的,而母体药物不行。与母体药物相比,前药还可以在药物组合物中具有改善的溶解性。各种前药衍生物在本领域中为已知的,如依赖于前药的水解切割或氧化活化的那些。前药的非限制性实例将为以酯形式(即“前药”)施用,但接着代谢水解成羧酸(即活性实体)的化合物。额外的实例包括化合物的肽基衍生物。

[0728] 本文公开的化合物或分子可以以治疗上可接受的盐形式存在。本公开包括呈包括酸加成盐的盐形式的以上所列的化合物或分子。合适的盐包括用有机酸和无机酸两者形成的那些盐。此类酸加成盐通常将为药学上可接受的。然而,非药学上可接受的盐的盐可以在所讨论的化合物或分子的制备和纯化中具有效用。也可以形成碱加成盐,并且其可以为药学上可接受的。对于制备和选择盐的更全面讨论,参考《药用盐:性质、选择和用途(Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use)》(Stahl,P.Heinrich.Wiley-VCHA,Zurich,Switzerland,2002)。

[0729] 碱加成盐可以在最终分离和纯化化合物或分子期间,通过使羧基与合适的碱(如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)或与氨或有机伯胺、仲胺或叔胺反应来制备。治疗上可接受的盐的阳离子包括锂、钠、钾、钙、镁和铝以及无毒季胺阳离子,如铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因(procaine)、二苯甲胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-二苯羟甲胺(1-ephedrine)和N,N'-二苄基乙二胺。可用于形成碱加成盐的其他代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶和哌嗪。

[0730] 还可以使用制药领域中已知的其他载剂材料和施用模式。本公开的药物组合物可以通过熟知制药技术(如有效配制和施用程序)中的任一者制备。优选的单位剂量制剂为含有如本文在以下叙述的有效剂量或其适当分数的活性成分的那些制剂。

[0731] 应当理解,除了以上特别提及的成分之外,考虑到所讨论的制剂类型,以上所述的制剂还可以包括本领域中常规的其他药剂,例如适于口服施用的制剂可以包括调味剂。

[0732] 可以与载剂材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的主体和特定施用模式而变化。

[0733] 化合物或分子可以以各种模式施用,例如口服、局部或通过注射。施用至患者的化合物的精确量将为主治医师的职责。用于任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括所采用的特定化合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、膳食、施用时间、施用途径、排泄速率、药物组合、所治疗的确切病症、以及所治疗的适应症或病状的严重程度。此外,施用途径可以根据病状及其严重程度而变化。涉及有效配制和施用程序的以上考虑事项在本领域中为熟知的,并且描述于标准教科书中。

[0734] 组合和组合疗法

[0735] 在某些情况下,与另一治疗药剂组合施用至少一种本文所述的化合物(或其药学上可接受的盐)可以为适当的。仅举例来说,如果患者在接受一种本文中的化合物后经受的一种副作用为高血压,则与初始治疗药剂组合施用抗高血压药剂可以为适当的。或者,仅举例来说,一种本文所述的化合物的治疗有效性可以通过施用佐剂来增强(即佐剂本身可以仅具有最小治疗益处,但与另一治疗药剂组合时,对患者的总体治疗益处被增强)。或者,仅举例来说,由患者经历的益处可以通过与也具有治疗益处的另一治疗药剂(其也包括治疗方案)一起施用一种本文所述的化合物来增加。仅举例来说,在涉及施用一种本文所述的化合物的糖尿病的治疗中,可以通过也对患者提供另一糖尿病治疗药剂来增加治疗益处。在任何情况下,无论所治疗的疾病、病症或病状如何,由患者经历的总体益处可以简单地两种治疗药剂的累加,或患者可以经历协同益处。

[0736] 可能的组合疗法的具体非限制性实例包括与ACE抑制剂一起使用本公开的某些化合物。

[0737] 在任何情况下,多种治疗药剂(其中至少一者为本文公开的化合物)都可以以任何顺序或甚至同时施用。如果同时,则多种治疗药剂可以以单一统一形式或以多个形式提供(仅举例来说,以单一丸剂形式或以两个单独的丸剂形式)。治疗药剂中的一者可以以多次剂量给予,或两者均可以以多次剂量给予。如果不同时,则多次剂量之间的定时可以为在数分钟至四周的范围内的任何持续时间。

[0738] 因此,在另一方面,某些实施方案提供了用于在需要此类治疗的人或动物受试者中治疗fxn介导的病症的方法,所述方法包括向所述对象施用有效地减轻或预防所述受试者的所述病症的量的本文公开的化合物以及至少一种本领域中已知的用于治疗所述病症的额外药剂。在相关方面,某些实施方案提供了包含至少一种本文公开的化合物与一种或多种用于治疗fxn介导的病症的额外药剂的组的治疗性组合物。

[0739] 除了可用于人类治疗之外,本文公开的某些化合物和制剂还可以用于兽医学治疗伴侣动物、外来动物以及农场动物,包括哺乳动物、啮齿动物等。更优选的动物包括马、狗和猫。

[0740] 化合物合成

[0741] 本公开的化合物可以使用以下详述的一般性合成方案和实验程序中说明的方法制备。一般性合成方案和实验程序出于说明的目的提供,并且不旨在为限制性的。用于制备本公开的化合物的起始材料可商购获得,或者可以使用本领域中已知的常规方法制备。

[0742] 缩写的清单

[0743] Ac₂O=乙酸酐;AcCl=乙酰氯;AcOH=乙酸;AIBN=偶氮基双异丁腈;aq.=水性;Bu₃SnH=三丁基氢化锡;CD₃OD=氘化甲醇;CDCl₃=氘化氯仿;CDI=1,1'-羰基二咪唑;DBU=1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯;DCM=二氯甲烷;DEAD=偶氮二甲酸二乙酯;DIBAL-H=二异丁基氢化铝;DIEA=DIPEA=N,N-二异丙基乙胺;DMAP=4-二甲基氨基吡啶;DMF=N,N-二甲基甲酰胺;DMSO-d₆=氘化二甲亚砜;DMSO=二甲亚砜;DPPA=叠氮磷酸二苯酯;EDC.HCl=EDCI.HCl=1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐;Et₂O=乙醚;EtOAc=乙酸乙酯;EtOH=乙醇;h=小时;HATU=2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲正离子六氟磷酸盐甲铵;HMDS=六甲基二硅氮烷;HOBT=1-羟基苯并三唑;i-PrOH=异丙

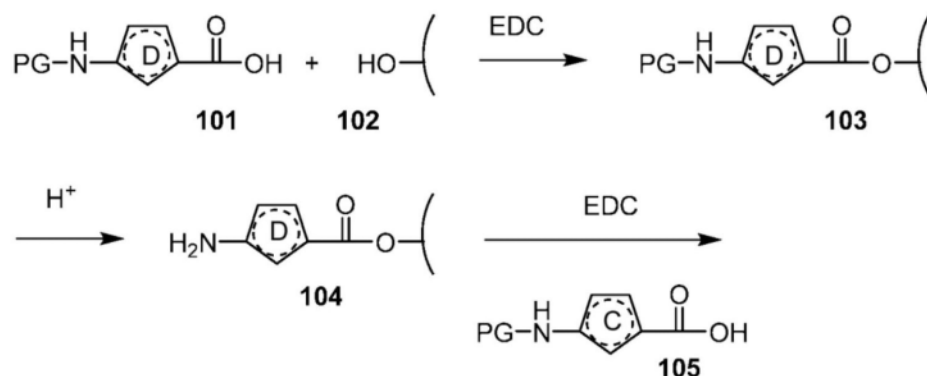
醇; LAH=氢化铝锂; LiHMDS=双(三甲基甲硅烷基)氨基锂; MeCN=乙腈; MeOH=甲醇; MP-碳酸盐树脂=大孔三乙基铵甲基聚苯乙烯碳酸盐树脂; MsCl=甲磺酰氯; MTBE=甲基叔丁基醚; MW=微波照射; n-BuLi=正丁基锂; NaHMDS=双(三甲基甲硅烷基)氨基钠; NaOMe=甲醇钠; NaOtBu=叔丁醇钠; NBS=N-溴丁二酰亚胺; NCS=N-氯丁二酰亚胺; NMP=N-甲基-2-吡咯烷酮; $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ =四(三苯基膦)钯(0); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ =三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0); $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ =双(三苯基膦)二氯化钯(II); PG=保护基; 制备型HPLC=制备型高效液相色谱法; PyBop=(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷六氟磷酸盐; Pyr=吡啶; RT=室温; RuPhos=2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯; sat.=饱和; ss=饱和溶液; t-BuOH=叔丁醇; T3P=丙基膦酸酐; TBS=TBDMS=叔丁基二甲基甲硅烷基; TBSCl=TBDMSCl=叔丁基二甲基氯硅烷; TEA= Et_3N =三乙胺; TFA=三氟乙酸; TFAA=三氟乙酸酐; THF=四氢呋喃; Tol=甲苯; TsCl=对甲苯磺酰氯; XPhos=2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯。

[0744] 用于制备化合物的一般性合成方法

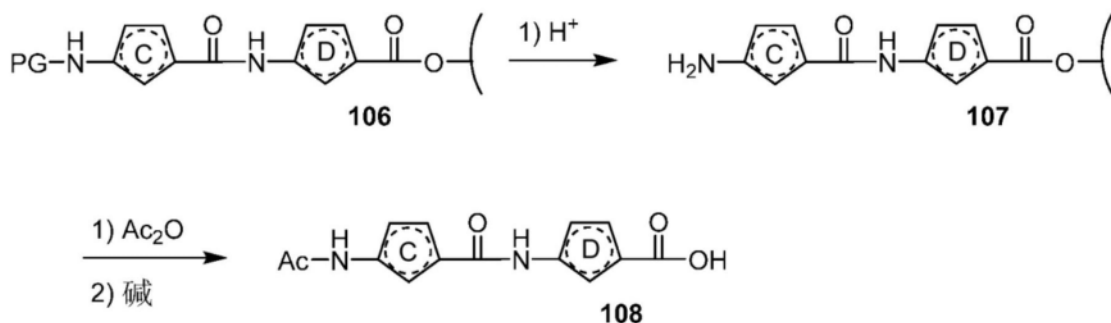
[0745] 一般来说,本公开的聚酰胺可以通过固载合成方法,使用化合物如Boc保护的直链脂肪族和杂芳族氨基酸及其烷基化衍生物来合成,将其通过氨解从载体裂解,脱保护(例如用苯硫酚钠),并且通过反相HPLC来纯化,如本领域中所熟知的那样。聚酰胺的特性和纯度可以使用本领域技术人员可获得的多种分析技术如 ^1H -NMR、分析型HPLC或质谱法中的任一者来验证。

[0746] 以下方案可以用于实践本公开:

[0747] 方案A:聚酰胺的合成



[0748]



[0749] 本文公开的化合物可以使用方案I合成。为了明晰和简洁起见,所述方案描绘了包含亚单元“C”和“D”的二酰胺的合成,其两者均被表示为非指定的具有氨基和羧基部分的五元环。亚单元“D”的氨基用保护基团“PG”如Boc或CBz氨基甲酸酯保护以产生101。接着使用偶联试剂如EDC,使游离羧酸与固体载体反应,以产生负载型化合物103。在酸性条件下移除

PG产生游离胺104,使其与氮保护的羧酸105偶联以产生酰胺106。在酸性条件下移除PG产生游离胺107。在这个实例中,使游离胺与乙酸酐反应以形成乙酰胺(未示出)。然后在碱性条件下将分子从固体载体裂解以产生羧酸108。以下公开了用于连接接头L和募集部分X的方法。

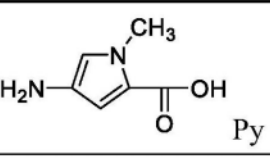
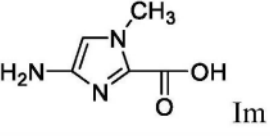
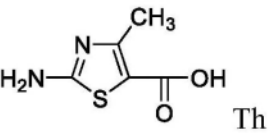
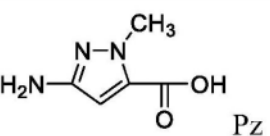
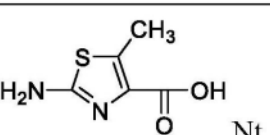
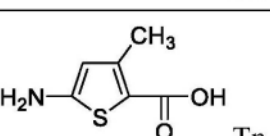
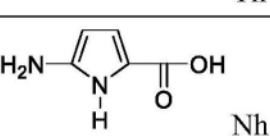
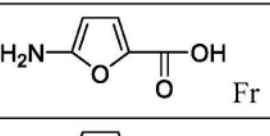
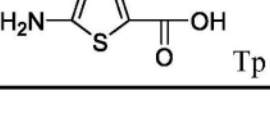
[0750] 技术人员将了解以上方案的许多变化可用于提供宽范围的化合物:

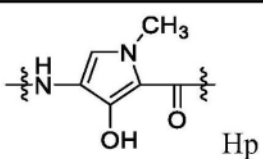
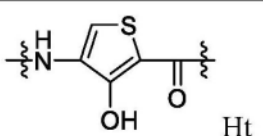
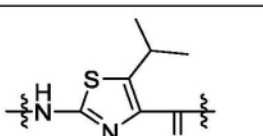
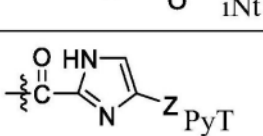
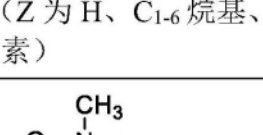
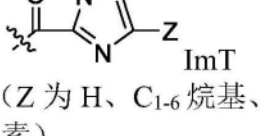
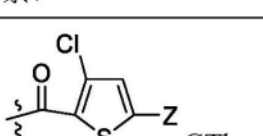
[0751] 1) 可以根据需要经常重复顺序104-106-107,以便形成较长的聚胺序列。

[0752] 2) 可以使用多种氨基杂环羧酸以形成不同亚单元。表4提供了预期用于合成本公开中的化合物的若干杂环氨基酸,但并不旨在进行限制。氨基甲酸酯保护基团PG可以使用本领域中良好建立的技术来并入。

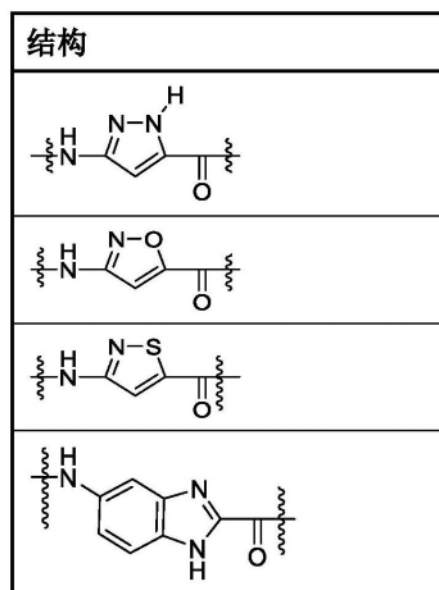
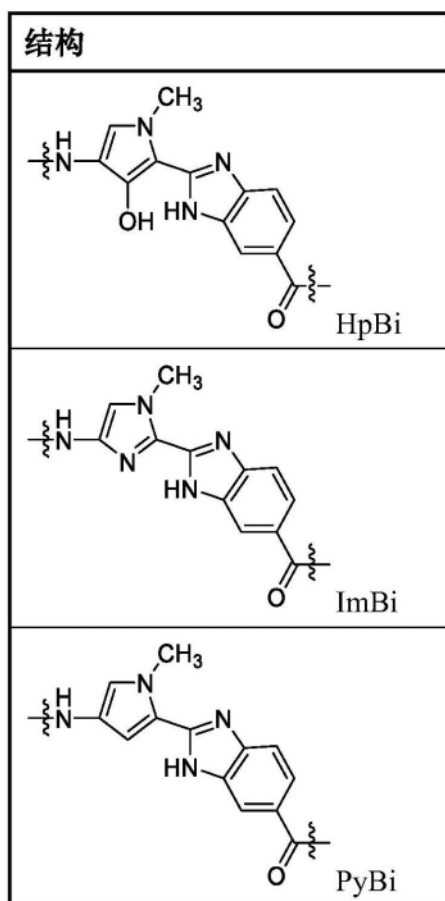
[0753] 表4. 杂环氨基酸。

[0754]

结构
 Py
 Im
 Th
 Pz
 Nt
 Tn
 Nh
 Fr
 Tp

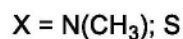
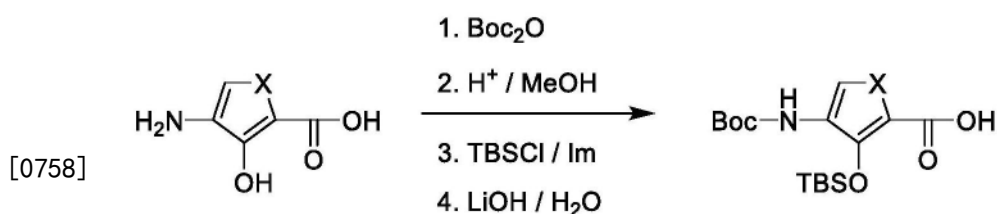
结构
 Hp
 Ht
 iNt
 PyT (Z 为 H、C ₁₋₆ 烷基、胺或卤素)
 ImT (Z 为 H、C ₁₋₆ 烷基、胺或卤素)
 CTh
 ilm

[0755]



[0756] 3) 含有羟基的杂环氨基酸可以以它们的TBS醚形式被并入到方案I中。虽然不旨在进行限制,但方案II提供了被预期用于合成本公开中的分子的TBS保护的杂环氨基酸的合成。

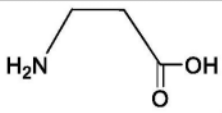
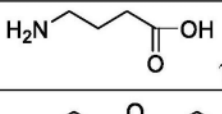
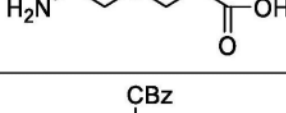
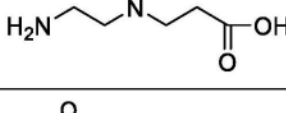
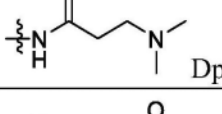
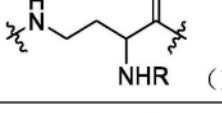
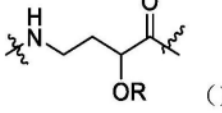
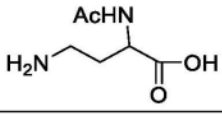
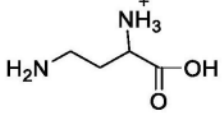
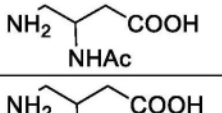
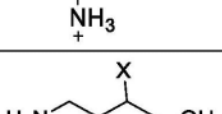
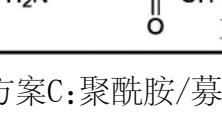
[0757] 方案B: TBS保护的杂环氨基酸的合成



[0759] 4) 脂肪族氨基酸可以在以上合成中用于形成间隔单元“W”和用于识别DNA核苷酸的亚单元。表5提供了被预期用于合成本公开中的分子的若干脂肪族氨基酸,但并不旨在进行限制。

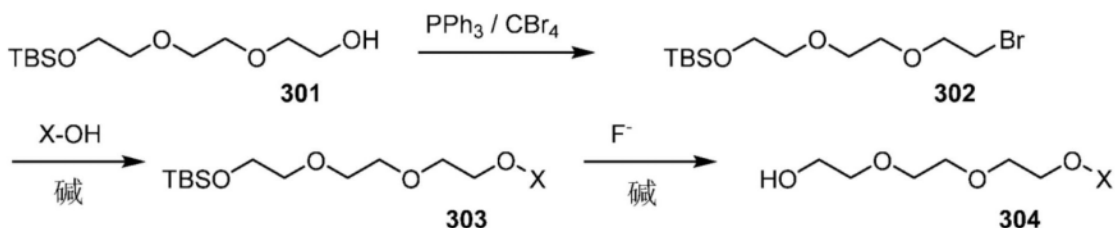
[0760] 表5. 脂肪族氨基酸

[0761]

结构
 β-丙氨酸 (β)
 γ-氨基丁酸 (“gAB” 或 γ)
 3-(2-氨基乙氧基)丙酸
 3-((2-氨基乙基)(2-氧代-2-苯基-1β²-乙基)氨基)丙酸
 Dp
 (R 为 H、C₁₋₆ 烷基)
 (R 为 H、C₁₋₆ 烷基、芳基或杂芳基)




 X 为 F 或 OH

[0762] 方案C:聚酰胺/募集剂/接头缀合物的合成。

[0763]



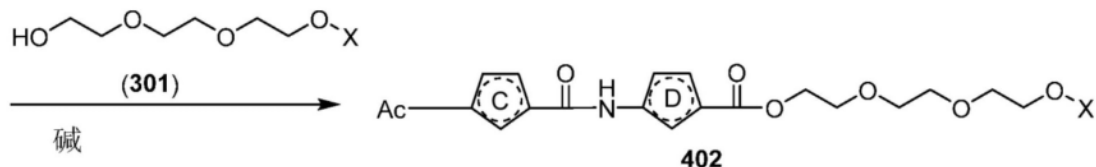
[0764] 接头L和募集部分X的连接可以用方案C中公开的方法实现,所述方案C将三乙二醇部分用于接头L。在Mitsunobu条件下,使三乙二醇的单TBS醚301转化成溴代化合物302。通

过用羟基部分置换溴来连接募集部分X,从而提供醚303。然后通过用氟化物处理来移除TBS基团,以提供醇304,其将适合于与聚酰胺部分偶联。用于纳入替代性接头L(包括但不限于丙二醇或聚胺接头)或募集部分X的替代性连接点的其他方法对于本领域技术人员来说将为显而易见的,包括但不限于使用胺和硫醇。

[0765] 方案D:聚酰胺/募集剂/接头缀合物的合成。



[0766]

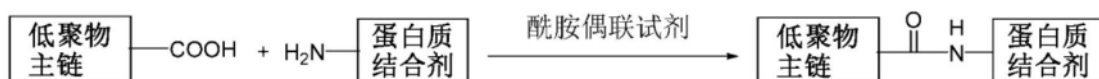


[0767] X-L-Y分子的合成可以用方案D中阐述的方法来完成。使羧酸108转化成酰氯401。与301的醇官能团在碱性条件下反应提供了偶联产物402。用于进行偶联程序的其他方法对于本领域技术人员来说将为显而易见的,包括但不限于使用碳二亚胺试剂。例如,可加以使用的酰胺偶联试剂为如二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(DIC)、乙基-(N',N'-二甲基氨基)丙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)的碳二亚胺与如1-羟基苯并三唑(HOBt)、4-(N,N-二甲基氨基)吡啶(DMAP)和二异丙基乙胺(DIEA)的试剂的组合,但不限于此。取决于实际偶联反应也经常使用的其他试剂为(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(BOP)、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷六氟磷酸盐(PyBOP)、(7-氮杂苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷六氟磷酸盐(PyAOP)、溴三吡咯烷基磷六氟磷酸盐(PyBrOP)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(BOP-Cl)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲正离子六氟磷酸盐(HBTU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲正离子四氟硼酸盐(TBTU)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲正离子六氟磷酸盐(HATU)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲正离子四氟硼酸盐(TATU)、O-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲正离子六氟磷酸盐(HCTU)、羰基二咪唑(CDI)和N,N,N',N'-四甲基氯甲脒正离子六氟磷酸盐(TCFH)。

[0768] 将蛋白质结合分子连接于低聚主链

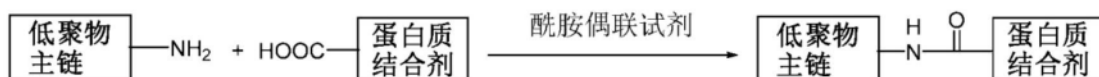
[0769] 通常,将低聚主链官能化以适合于可以将寡聚物连接于蛋白质结合部分中的连接位置的化学反应的类型。合适的典型反应为酰胺偶联反应、醚形成反应(O-烷基化反应)、胺形成反应(N-烷基化反应),有时为碳-碳偶联反应,但不限于此。用于将寡聚物和蛋白质结合剂连接的一般性反应显示于以下方案(E-G)中。表2中所示的化合物和结构可以在不干扰化合物与调节蛋白之间的氢键的情况下,在化学上可行的任何位置处连接于本文所述的低聚主链。

[0770] 方案E. 酰胺偶联



[0771]

或



[0772] 可以将寡聚物或蛋白质结合剂官能化以具有羧酸,并且另一偶联对应物用氨基官能化,以便这些部分可以通过酰胺偶联试剂介导而缀合在一起。可以使用的酰胺偶联试剂为如二环己基碳二亚胺(DCC)、二异丙基碳二亚胺(DIC)、乙基-(N',N'-二甲基氨基)丙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)的碳二亚胺与如1-羟基苯并三唑(HOBt)、4-(N,N-二甲基氨基)吡啶(DMAP)和二异丙基乙胺(DIEA)的试剂的组合,但不限于此。取决于实际偶联反应也经常使用的其他试剂为(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(BOP)、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷六氟磷酸盐(PyBOP)、(7-氮杂苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷六氟磷酸盐(PyAOP)、溴三吡咯烷基磷六氟磷酸盐(PyBrOP)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(BOP-Cl)、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲正离子六氟磷酸盐(HBTU)、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲正离子四氟硼酸盐(TBTU)、0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲正离子六氟磷酸盐(HATU)、0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲正离子四氟硼酸盐(TATU)、0-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲正离子六氟磷酸盐(HCTU)、羰基二咪唑(CDI)和N,N,N',N'-四甲基氯甲脒正离子六氟磷酸盐(TCFH)。

[0773] 方案F.醚形成反应(0-烷基化反应)



或

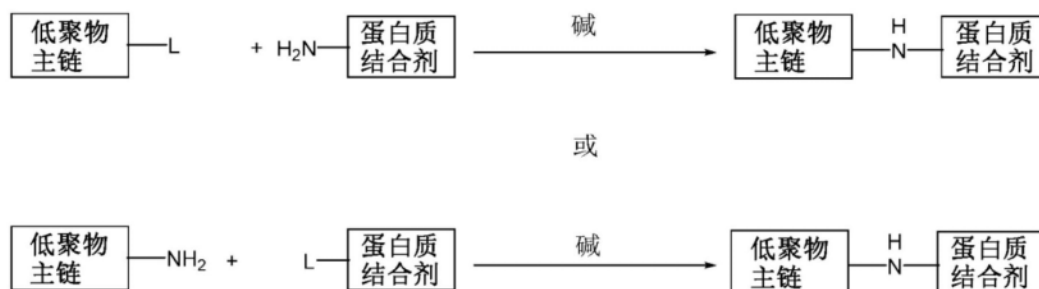
[0774]



L=离去基团,如碘、溴、氯、甲磺酸酯、苯磺酸酯、甲苯磺酸酯

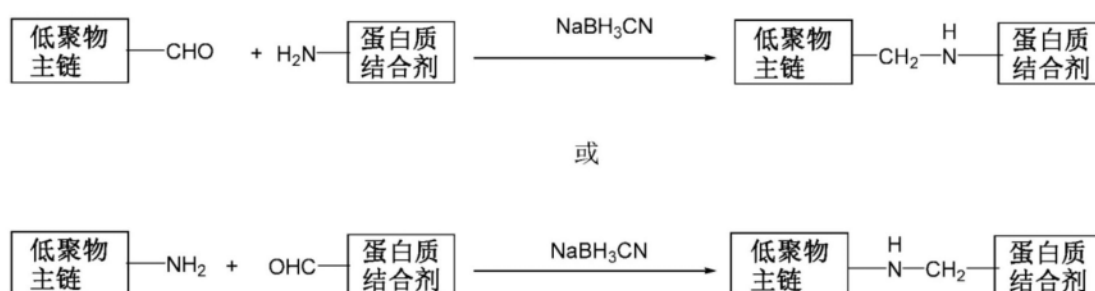
[0775] 在醚形成反应中,可以将寡聚物或蛋白质结合剂官能化以具有羟基(酚或醇),并且另一偶联对应物用离去基团如卤化物、甲苯磺酸酯和甲磺酸酯官能化,以便这些部分可以通过碱或催化剂介导而缀合在一起。碱可以选自但不限于氢化钠、氢化钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾。催化剂可以选自氧化银、相转移试剂、碘化物盐和冠醚。

[0776] 方案G.胺形成反应(N-烷基化反应)



L=离去基团, 如碘、溴、氯、甲磺酸酯、苯磺酸酯、甲苯磺酸酯

[0777]



[0778] 在N-烷基化反应中, 可以将寡聚物或蛋白质结合剂官能化以具有氨基团(芳基胺或烷基胺), 并且另一偶联对应物用离去基团如卤化物、甲苯磺酸酯和甲磺酸酯官能化, 以便这些部分可以直接地或在采用碱或催化剂的情况下缀合在一起。碱可以选自但不限于氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾。催化剂可以选自氧化银、相转移试剂、碘化物盐和冠醚。胺的烷基化还可以通过还原性胺化反应来实现, 其中可以将寡聚物或蛋白质结合剂官能化以具有氨基(芳基胺或烷基胺), 并且另一偶联对应物用醛或酮基团官能化, 以便这些部分可以在还原试剂(氢化物来源)处理的情况下直接地或与脱水剂组合处理而缀合在一起。还原试剂可以选自但不限于 NaBH_4 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaBH_3CN , 并且脱水剂通常为 $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ 、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ 、 $\text{Al}(\text{iPrO})_3$ 、原甲酸酯和活化的分子筛。

[0779] 细胞穿透配体

[0780] 在一个方面, 本公开的分子包含细胞穿透配体部分。细胞穿透配体部分起促进化合物跨细胞膜运输的作用。在某些实施方案中, 细胞穿透配体部分为多肽。若干肽序列可以促进移动进入细胞中, 包括聚阳离子序列如聚R; 穿插有间隔基的富含精氨酸的序列, 如 $(\text{RXR})_n$ ($\text{X}=\text{6-氨基己酸}$) 和 $(\text{RXRRBR})_n$ ($\text{B}=\beta\text{-丙氨酸}$); 衍生自Penetratin肽的序列; 以及衍生自PNA/PMO内化肽(Pip)的序列。Pip5系列通过序列ILFQY来表征。

[0781] 在某些实施方案中, 细胞穿透多肽包含N末端阳离子序列 $\text{H}_2\text{N}-(\text{R})_n-\text{CO}-$, 其中 $n=5-10$, 包括端值。在某些实施方案中, N末端阳离子序列含有1、2或3个用独立地选自 β -丙氨酸和6-氨基己酸的氨基酸残基对R的取代。

[0782] 在某些实施方案中, 细胞穿透多肽包含ILFQY序列。在某些实施方案中, 细胞穿透多肽包含QFLY序列。在某些实施方案中, 细胞穿透多肽包含QFL序列。

[0783] 在某些实施方案中, 细胞穿透多肽包含C末端阳离子序列 $-\text{HN}-(\text{R})_n-\text{COOH}$, 其中 $n=5-10$, 包括端值。在某些实施方案中, C末端阳离子序列含有1、2或3个用独立地选自 β -丙氨酸和6-氨基己酸的氨基酸残基对R的取代。在某些实施方案中, C末端阳离子序列在每隔一

个位置处用独立地选自 β -丙氨酸和6-氨基己酸的氨基酸残基取代。在某些实施方案中,C末端阳离子序列为-HN-RXRBRXR-B-COOH。

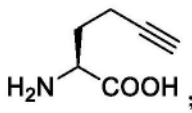
[0784] 表6.细胞穿透肽。

[0785]

SEQ ID NO.	序列
SEQ ID NO.1	GRKKRRQRRRPPQ
SEQ ID NO.2	RQIKIWFQNRRMKWKK
SEQ ID NO.3	KLALKLALKALKAALKLA
SEQ ID NO.4	GWTLNS/AGYLLGKINLKALAALAKKIL
SEQ ID NO.5	NAKTRRHERRRKLAIER
SEQ ID NO.6	RRRRRRRR
SEQ ID NO.7	RRRRRRRR
SEQ ID NO.8	GALFLGFLGAAGSTMGA
SEQ ID NO.9	KETWWETWWTEWSQPKKKRKV
SEQ ID NO.10	LLIILRRRIRKQAHASK
SEQ ID NO.11	YTAIAWVKAFIRKLRLK
SEQ ID NO.12	IAWVKAFIRKLRLKGPLG
SEQ ID NO.13	MVTVLFRRLRIRACGPPRV
SEQ ID NO.14	GLWRALWRLRLSLWRLWRA

[0786]

SEQ ID NO.15	RRRRRRR QIKIWFQNRRMKWKKGG
SEQ ID NO.16	RXRRXRRXRIKILFQNRRMKWKK
SEQ ID NO.17	RXRRXRRXRIdKILFQNdRRMKWHKB
SEQ ID NO.18	RXRRXRRXRIHILFQNdRRMKWHKB
SEQ ID NO.19	RXRRBRXRILFQYRXRBRXR
SEQ ID NO.20	RXRRBRXRILFQYRXRBRXR
SEQ ID NO.21	RXRRXRILFQYRXRBRXR
SEQ ID NO.22	RBRXRBRILFQYRBRXRBR
SEQ ID NO.23	RBRXRBRILFQYRBRXRBR
SEQ ID NO.24	RBRXRBRILFQYRXRBRXR
SEQ ID NO.25	RBRXRBRILFQYRBRBRXB
SEQ ID NO.26	RXRRBRXRILFQYRXRBRXR
SEQ ID NO.27	RXRRBRXRILFQYRBRBRXB
SEQ ID NO.28	RXRRBRXRQYQFLIRXRBRXR
SEQ ID NO.29	RXRRBRXRQIFLIRXRBRXR
SEQ ID NO.30	RXRRBRXRQFLIRXRBRXR
SEQ ID NO.31	RXRRBRXRQFLXRBRXR
SEQ ID NO.32	RXRRBRXRQYRFLIRXRBRXR
SEQ ID NO.33	RXRRBRXRQYRFLXRBRXR
SEQ ID NO.34	RXRRBRXRQYRFLXRBRXR
SEQ ID NO.35	RXRRBRXRILFRYRBRXR
SEQ ID NO.36	Ac-RRLSYSRRRFXBpgG
SEQ ID NO.37	Ac-RRLSYSRRRFPFVYLIXBpgG

[0787] Ac=乙酰基;Bpg=L-双-高炔丙基甘氨酸=; B= β -丙氨酸;X=6-氨基己酸;dK/dR=相应D-氨基酸。

[0788] 实施例

[0789] 以下实施例出于说明本发明的各种实施方案的目的给出,并且不意图以任何方式限制本发明。本发明的实施例以及本文所述的方法目前代表优选的实施方案,为示例性的,

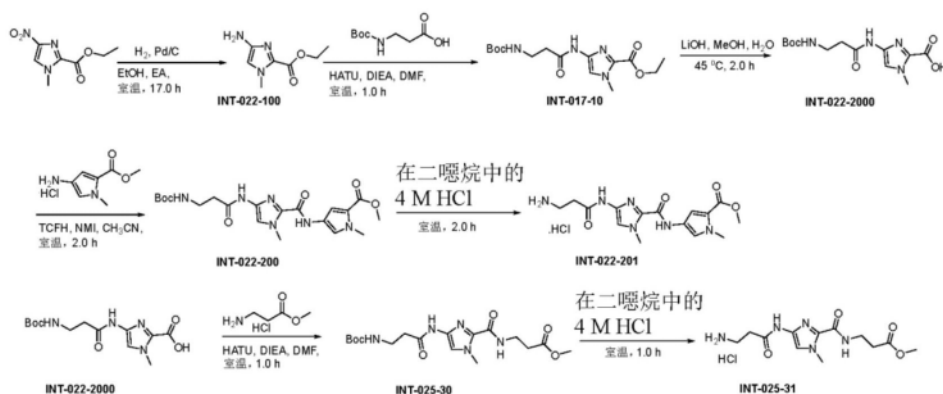
并且不意图作为对本发明的范围的限制。本领域技术人员将想到涵盖在本发明的如由权利要求的范围限定的精神内的其中的变化以及其他用途。

[0790] 虽然已经在本文中示出和描述了本发明的优选实施方案,但所属领域的技术人员应清楚这类实施方案仅为作为示例而提供的。在不脱离本发明的情况下,本领域的技术人员现在将意识到许多变化、改变和替代。应当理解,可以采用本文所描述的实施方案的各种替代方案。意图在于所附权利要求限定本发明的范围,并且在这些权利要求的范围内的方法和结构以及它们的等同物由所述权利要求涵盖。

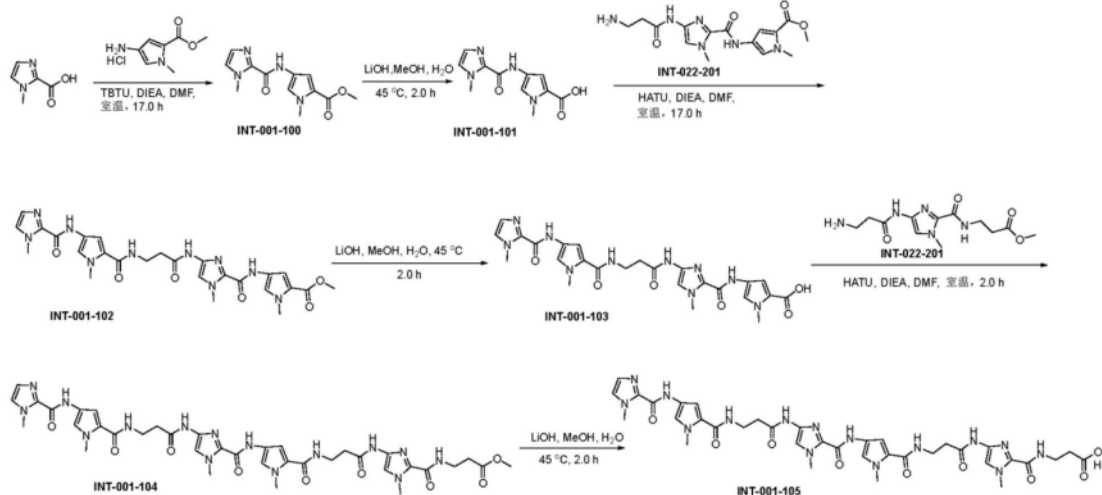
[0791] 代表性的聚酰胺的合成

[0792] 实施例1.3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基]丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基)丙酰胺基]咪唑-2-基]甲酰胺基)丙酸(PA-001)的合成

[0793] 方案1.



[0794]



[0795] 步骤1:4-氨基-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯的合成

[0796] 向在EtOH (120.00mL) 和EA (120.00mL) 中的1-甲基-4-硝基咪唑-2-甲酸乙酯 (30.00g, 150.63mmol, 1.00当量) 的溶液中添加Pd/C (8.01g, 27% w/w)。然后在室温下,在H₂气氛下将反应搅拌17.0h。将固体滤出,并且将滤液浓缩以提供呈黄色固体的4-氨基-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯 (22.30g, 75.20%)。LC/MS:对于C₇H₁₁N₃O₂计算的质量:169.09,实测值:170.10[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.37 (s, 1H), 4.29-4.34 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0797] 步骤2:4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯的合成

[0798] 向500mL烧瓶中添加3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸(22.45g,118.65mmol,0.90当量)、DMF(180.00mL)。将混合物冷却至0℃,然后添加HATU(75.18g,197.71mmol,1.50当量)和DIEA(51.11g,395.43mmol,3.00当量),将混合物搅拌10.0min,然后分批添加4-氨基-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(22.30g,131.81mmol,1.00当量)。将反应在室温下搅拌1.0h。将反应用冰水(600mL)淬灭,并且将溶液搅拌15.0min。通过过滤收集沉淀的固体,并且用水(3×50mL)洗涤并在真空下干燥。这产生了呈浅黄色固体的4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(34.50g,76.90%)。LC/MS:对于 $C_{15}H_{24}N_4O_5$ 计算的质量:340.17,实测值:341.20[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ :10.63(s,1H),7.52(s,1H),6.80(t,J=5.6Hz,1H),4.23-4.28(m,2H),3.90(s,3H),3.15-3.20(m,2H),2.42(t,J=7.2Hz,2H),1.37(s,9H),1.29(t,J=7.2Hz,3H)。

[0799] 步骤3:4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸的合成

[0800] 在室温下,向在MeOH(200.00mL)中的4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(34.50g,101.36mmol,1.00当量)的搅拌的溶液中逐滴添加LiOH溶液(2M,202.00mL,4.00当量)。将所得的混合物在45℃下搅拌2.0h。将所得的混合物在减压下浓缩。将残余物溶解在H₂O(50mL)中。将混合物用2M HCl酸化至pH3-5。通过过滤收集沉淀的固体,并且用H₂O(3×30mL)洗涤,在真空下干燥。获得了呈白色固体的4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(30.00g,94.77%)。LC/MS:对于 $C_{13}H_{20}N_4O_5$ 计算的质量:312.14,实测值:313.15[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ :10.53(s,1H),7.48(s,1H),6.79(t,J=5.4Hz,1H),3.89(s,3H),3.15-3.22(m,2H),2.43(t,J=7.2Hz,2H),1.37(s,9H)。

[0801] 步骤4:4-(4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯的合成

[0802] 在0℃下,向在CH₃CN(150.00mL)中的4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(16.00g,51.23mmol,1.00当量)的搅拌的溶液中分批添加TCFH(21.56g,76.84mmol,1.50当量)、NMI(12.62g,153.69mmol,3.00当量)和4-氨基-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯盐酸盐(10.74g,56.34mmol,1.10当量)。将所得的混合物在室温下搅拌2.0h。通过过滤收集沉淀的固体,并且用CH₃CN(3×20mL)洗涤,在真空下干燥。获得了呈白色固体的4-(4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(19.00g,82.70%)。LC/MS:对于 $C_{20}H_{28}N_6O_6$ 计算的质量:448.21,实测值:449.25[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ :10.24(s,1H),10.11(s,1H),7.52(s,1H),7.33(s,1H),6.99(s,1H),6.82(t,J=5.1Hz,1H),3.94(s,3H),3.85(s,3H),3.74(s,3H),3.16-3.23(m,2H),2.47(t,J=6.9Hz,2H),1.38(s,9H)。

[0803] 步骤5:4-[4-(3-氨基丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯盐酸盐的合成

[0804] 在室温下,将在HCl/1,4-二噁烷(4M,200.00mL)中的4-(4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(19.00g,42.37mmol,1.00当量)的溶液搅拌2.0h。将所得的混合物在真空下浓缩。获得了呈黄色固体的4-[4-(3-氨基丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯盐酸盐(19.00g粗品)。LC/MS:

对于C₁₅H₂₁C₁N₆O₄计算的质量:348.15,实测值:349.05[M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ: 7.37 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.09 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.64 (t, J=6.6Hz, 2H)。

[0805] 步骤6:3-[(4-[3-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 丙酰胺基] -1-甲基咪唑-2-基) 甲酰胺基] 丙酸甲酯的合成

[0806] 向1000mL烧瓶中添加4-[3-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 丙酰胺基] -1-甲基咪唑-2-甲酸 (11.00g, 35.22mmol, 1.00当量)、DMF (300.00mL), 将混合物冷却至0℃, 然后添加HATU (20.09g, 52.83mmol, 1.50当量), 逐滴添加DIEA (18.21g, 140.88mmol, 4.00当量), 将混合物搅拌10min, 分批添加3-氨基丙酸甲酯 (3.63g, 35.22mmol, 1.00当量)。将反应在室温下搅拌1.0h。将反应混合物倒入冰/水 (600mL) 中, 将固体滤出并在真空下干燥。将水相通过EA (3×200mL) 提取, 将有机相合并, 并且用H₂O (1×200mL) 和NaCl (1×200mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥。在过滤之后, 在减压下浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱来纯化, 用纯EA洗脱。将级分合并, 并浓缩。获得了呈黄色固体的3-[(4-[3-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 丙酰胺基] -1-甲基咪唑-2-基) 甲酰胺基] 丙酸甲酯 (13.00g, 87.95%)。LC/MS: 对于C₁₇H₂₇N₅O₆计算的质量: 397.20, 实测值: 398.20[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 10.28 (s, 1H), 7.92 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.77 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.42-3.47 (m, 2H), 3.13-3.18 (m, 2H), 2.56 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.42 (t, J=6.0Hz, 2H), 1.35 (s, 9H)。

[0807] 步骤7:3-[[4-(3-氨基丙酰胺基) -1-甲基咪唑-2-基] 甲酰胺基] 丙酸甲酯盐酸盐的合成

[0808] 在室温下, 将在HCl/1,4-二噁烷 (4M, 110.00mL) 中的3-[(4-[3-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 丙酰胺基] -1-甲基咪唑-2-基) 甲酰胺基] 丙酸甲酯 (11.00g, 27.678mmol, 1.00当量) 的溶液搅拌1.0h。将所得的混合物在真空下浓缩以提供呈黄色油状物的3-[[4-(3-氨基丙酰胺基) -1-甲基咪唑-2-基] 甲酰胺基] 丙酸甲酯盐酸盐 (11.00g, 粗品)。LC/MS: 对于C₁₂H₁₉N₅O₄计算的质量: 297.14, 实测值: 298.20[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 10.57 (s, 1H), 7.92 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.43-3.47 (m, 2H), 2.97-3.05 (m, 2H), 2.57-2.71 (m, 2H), 2.56 (t, J=6.0Hz, 2H)。

[0809] 步骤8:1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-甲酸甲酯的合成

[0810] 在0℃下, 向在DMF (150.00mL) 中的1-甲基咪唑-2-甲酸 (10.00g, 79.29mmol, 7.00当量) 的搅拌的溶液中分批添加TBTU (38.19g, 118.94mmol, 1.50当量)、4-氨基-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯盐酸盐 (16.63g, 87.24mmol, 1.10当量) 和DIEA (30.74g, 237.88mmol, 3.00当量)。在室温下将所得的混合物搅拌17.0h。将反应倒入冰/水 (450mL) 中。通过过滤收集沉淀的固体, 并且用H₂O (3×50mL) 洗涤, 在真空下干燥。获得了呈白色固体的1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-甲酸甲酯 (16.50g, 78.37%)。LC/MS: 对于C₁₂H₁₄N₄O₃计算的质量: 262.11, 实测值: 263.15[M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 10.54 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

[0811] 步骤9:1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-甲酸的合成

[0812] 在室温下, 向在MeOH (100.00mL) 中的1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-甲酸甲酯 (16.50g, 62.91mmol, 1.00当量) 的搅拌的溶液中逐滴添加LiOH溶液 (2M, 158.00mL, 5.00当量)。将所得的混合物在45℃下搅拌2.0h。将所得的混合物在减压下浓缩。

将残余物溶解在H₂O (50mL) 中。将混合物用2M HCl酸化至pH 3-5。通过过滤收集沉淀的固体,并且用H₂O (3×30mL) 洗涤,在真空下干燥。获得了呈白色固体的1-甲基-4- (1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-甲酸 (12.00g, 76.84%)。LC/MS:对于C₁₁H₁₂N₄O₃计算的质量:248.09, 实测值:249.10[M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ:10.52 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

[0813] 步骤10:1-甲基-4- [1-甲基-4- (3- [[1-甲基-4- (1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-基] 甲酰胺基] 丙酰胺基) 咪唑-2-酰胺基] 吡咯-2-甲酸甲酯的合成

[0814] 在0℃下,向在DMF (150.00mL) 中的1-甲基-4- (1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-甲酸 (9.00g, 36.255mmol, 1.00当量) 的搅拌的溶液中分批添加HATU (20.68g, 54.38mmol, 1.50当量)、DIEA (14.06g, 108.77mmol, 3.00当量) 和4- [4- (3-氨基丙酰胺基) -1-甲基咪唑-2-酰胺基] -1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯 (13.89g, 39.872mmol, 1.10当量)。在室温下将所得的混合物搅拌17.0h。在0℃下,将反应倒入水/冰 (450mL) 中。通过过滤收集沉淀的固体,并且用H₂O (3×50mL) 洗涤,在真空下干燥。获得了呈黄色固体的1-甲基-4- [1-甲基-4- (3- [[1-甲基-4- (1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-基] 甲酰胺基] 丙酰胺基) 咪唑-2-酰胺基] 吡咯-2-甲酸甲酯 (14.00g, 63.54%)。LC/MS:对于C₂₆H₃₀N₁₀O₆计算的质量:578.23, 实测值:579.10[M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ:10.53 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.10 (t, J=5.4Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.42-3.49 (m, 2H), 2.60 (t, J=7.2Hz, 2H)。

[0815] 步骤11:1-甲基-4- [1-甲基-4- (3- [[1-甲基-4- (1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-基] 甲酰胺基] 丙酰胺基) 咪唑-2-丙酰胺基] 吡咯-2-甲酸的合成

[0816] 向在MeOH (70.00mL) 中的1-甲基-4- [1-甲基-4- (3- [[1-甲基-4- (1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-基] 甲酰胺基] 丙酰胺基) 咪唑-2-酰胺基] 吡咯-2-基] 甲酰胺基甲酸甲酯 (14.00g, 24.20mmol, 1.00当量) 的溶液中添加LiOH (2M, 72.00mL, 6.00当量)。将混合物在45℃下搅拌2.0h。将所得的混合物在减压下浓缩。将残余物溶解在H₂O (50mL) 中。将混合物用2M HCl酸化至pH 3-5。通过过滤收集沉淀的固体,并且用H₂O (3×20mL) 洗涤,在真空下干燥。获得了呈黄色固体的1-甲基-4- [1-甲基-4- (3- [[1-甲基-4- (1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-基] 甲酰胺基] 丙酰胺基) 咪唑-2-酰胺基] 吡咯-2-甲酸 (12.00g, 81.49%)。LC/MS:对于C₂₅H₂₈N₁₀O₆计算的质量:564.22, 实测值:565.15[M+H]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ:10.72 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.14 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 3.44-3.46 (m, 2H), 2.60 (t, J=6.6Hz, 2H)。

[0817] 步骤12:3- ([1-甲基-4- [3- ([1-甲基-4- [1-甲基-4- (3- [[1-甲基-4- (1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-基] 甲酰胺基] 丙酰胺基) 咪唑-2-酰胺基] 吡咯-2-基] 甲酰胺基] 丙酰胺基) 咪唑-2-基] 甲酰胺基) 丙酸甲酯的合成

[0818] 在0℃下,向在DMF (100.00mL) 中的1-甲基-4- [1-甲基-4- (3- [[1-甲基-4- (1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-基] 甲酰胺基] 丙酰胺基) 咪唑-2-酰胺基] 吡咯-2-甲酸 (12.00g, 21.26mmol, 1.00当量) 的搅拌的溶液中分批添加HATU (12.12g, 31.88mmol, 1.50当量)、DIEA (8.24g, 63.77mmol, 3.00当量) 和3- [[4- (3-氨基丙酰胺基) -1-甲基咪唑-2-基] 甲酰胺基]

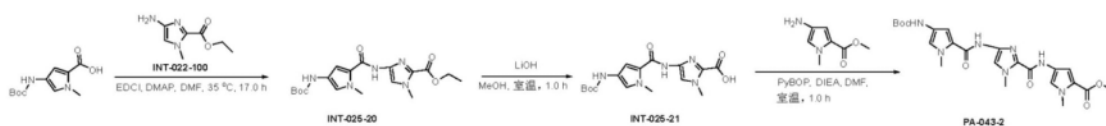
丙酸甲酯 (6.95g, 23.38mmol, 1.10当量)。将所得的混合物在室温下搅拌2.0h。在0℃下,将反应倒入冰/水(300mL)中。通过过滤收集沉淀的固体,并且用H₂O(3×30mL)洗涤,在真空下干燥。获得了呈黄色固体的3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基)丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基)丙酰胺基]咪唑-2-基]甲酰胺基)丙酸甲酯(13.00g, 64.77%)。LC/MS:对于C₃₇H₄₅N₁₅O₉计算的质量:843.35,实测值:844.55[M+H]⁺。1H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ: 10.41(s, 1H), 10.37(s, 1H), 10.32(s, 1H), 9.96(s, 1H), 8.08(s, 2H), 7.96(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.24(s, 2H), 7.03(s, 1H), 6.98(s, 1H), 6.93(s, 1H), 4.13(s, 3H), 3.98(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.81(s, 9H), 3.60(s, 6H), 2.57-2.69(m, 6H)。

[0819] 步骤13:3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基)丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基)丙酰胺基]咪唑-2-基]甲酰胺基)丙酸(PA-001)的合成

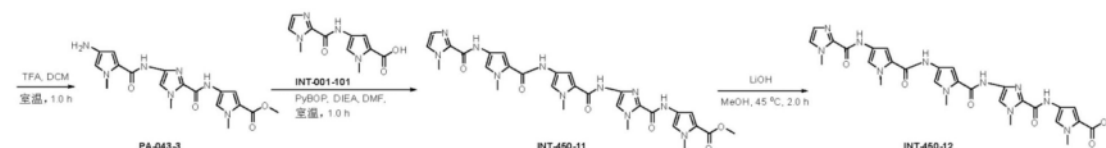
[0820] 向在MeOH(60.00mL)中的3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基)丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基)丙酰胺基]咪唑-2-基]甲酰胺基)丙酸甲酯(10.00g, 10.59mmol, 1.00当量)的溶液中添加2M LiOH(21.20mL, 42.40mmol, 4.00当量),在45℃下将所得的混合物搅拌2.0h。将所得的混合物在减压下浓缩。将所得的混合物用水(60mL)稀释。将混合物用2M HCl酸化至pH 3-5。通过过滤收集沉淀的固体,并且用水(3×20mL)洗涤。将固体在真空下干燥。这产生了呈棕色固体的3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基)丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基)丙酰胺基]咪唑-2-基]甲酰胺基)丙酸(8.70g, 84.14%)。LC/MS:对于C₃₆H₄₃N₁₅O₉计算的质量:829.34,实测值:830.25[M+H]⁺。1H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ: 10.46(s, 1H), 10.39(s, 1H), 10.31(s, 1H), 9.93(s, 1H), 8.05-8.10(m, 2H), 7.87(t, J=6.0Hz, 1H), 7.42-7.46(m, 3H), 7.20-7.23(m, 2H), 7.07(s, 1H), 6.90-6.95(m, 2H), 3.95(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.38-3.41(m, 6H), 2.44-2.59(m, 6H)。

[0821] 实施例2.1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸(PA-047)的合成

[0822] 方案2。



[0823]



[0824] 步骤1:4-[4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯的合成

[0825] 在0℃下,向在DMF(200.00mL)中的4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-甲酸

(11.50g, 47.87mmol, 1.00当量)的搅拌的溶液中添加EDCI (22.94g, 119.66mmol, 2.50当量)、4-氨基-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯 (8.10g, 47.87mmol, 1.00当量) 和DMAP (14.62g, 119.66mmol, 2.50当量)。将所得的混合物在35℃下搅拌17.0h。在反应之后,将反应倒入500mL冰/水中。通过过滤收集沉淀的固体,并且用水 (3×50mL) 洗涤,在真空下干燥。这产生了呈浅黄色固体的4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基}-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯 (16.00g, 85.48%产率)。LC/MS:对于 $C_{18}H_{25}N_5O_5$ 计算的质量:391.19,实测值:392.30[M+H]⁺。

[0826] 步骤2:4-[4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸的合成

[0827] 程序与4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(实施例1的步骤1)相同,但反应温度为室温,并且反应时间为1.0h。使用了970.00mg的4-[4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯,获得了呈黄色固体的638.00mg的4-[4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸 (64.36%产率)。LC/MS:对于 $C_{16}H_{21}N_5O_5$ 计算的质量:363.15,实测值:364.15[M+H]⁺。

[0828] 步骤3:4-(4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯的合成

[0829] 将4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基}-1-甲基咪唑-2-甲酸 (6.00g, 16.51mmol, 1.00当量) 溶解在DMF (60.00mL) 中。在0℃下,将PyBOP (8.59g, 16.51mmol, 1.00当量)、4-氨基-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯 (2.55g, 16.51mmol, 1.00当量) 和DIEA (6.40g, 49.536mmol, 3.00当量) 依次添加到溶液中。使混合物加热至室温并且搅拌1.0h。在反应完成之后,将混合物逐滴添加到冰水 (150mL) 中。生成固体,过滤,通过水 (2×15mL) 洗涤并且在真空下干燥以得到呈红棕色固体的4-(4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯 (7.10g, 86.08%)。LC/MS:对于 $C_{23}H_{29}N_7O_6$ 计算的质量499.21,实测值:500.15[M+H]⁺。

[0830] 步骤4:4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯的合成

[0831] 在室温下,向在DCM (2.50mL) 中的4-(4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯 (250.00mg, 0.500mmol, 1.00当量) 的溶液中逐滴添加TFA (0.50mL)。将所得的混合物在室温下搅拌1.0h。将所得的混合物在真空下浓缩。获得了呈棕黄色油状物的4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯 (250.00mg, 粗品)。LC/MS:对于 $C_{18}H_{21}N_7O_4$ 计算的质量:399.17,实测值:400.35[M+H]⁺。

[0832] 步骤5:1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸甲酯的合成

[0833] 在0℃下,向在DMF (2.00mL) 中的1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸 (156.62mg, 0.63mmol, 0.90当量) 的搅拌的溶液中分批添加PyBOP (361.16mg, 0.69mmol, 1.00当量)、4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯 (280.00mg, 0.70mmol, 1.00当量) 和DIEA (453.02mg, 3.51mmol, 5.00当量)。将所得的混合物在室温下搅拌1.0h。反应混合物在以下条件下通过反相柱直接纯化:柱,C18柱;

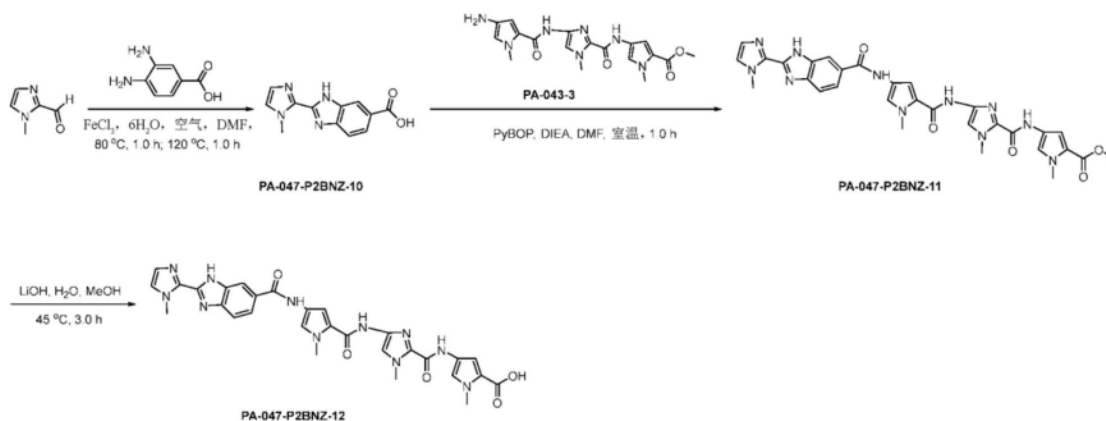
流动相,在水中的ACN(0.05%TFA),在50min内5%至70%梯度;检测器,UV254nm。将级分合并,并浓缩。获得了呈白色固体的1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]咪唑-2-酰胺基}吡咯-2-酰胺基)咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸甲酯(240.00mg,51.65%产率)。LC/MS:对于 $C_{29}H_{31}N_{11}O_6$ 计算的质量:629.25,实测值:630.25[M+H]⁺。

[0834] 步骤6:1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]咪唑-2-酰胺基}咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸(PA-047)的合成

[0835] 程序与4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(实施例1的步骤3)相同。使用了240.00mg的1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]咪唑-2-酰胺基}咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸甲酯,获得了呈白色固体的178.00mg的1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]咪唑-2-酰胺基}咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸(62.96%产率)。LC/MS:对于 $C_{28}H_{29}N_{11}O_6$ 计算的质量:615.23,实测值:616.25[M+H]⁺。

[0836] 实施例3.1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸(PA-047-P2BNZ)的合成

[0837] 方案3.



[0839] 步骤1:2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-甲酸的合成

[0840] 向在DMF(15.00mL)中的3,4-二氨基苯甲酸(1.00g,6.57mmol,1.00当量)的搅拌的溶液中添加1-甲基咪唑-2-甲醛(723.00mg,6.57mmol,1.00当量)。将所得的混合物在80℃下搅拌1.0h。分批添加 $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (53.00mg,0.20mmol,0.03当量)。将所得的混合物在空气气氛下在120℃下搅拌1.0h。将所得的混合物在真空下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(0-10%EA/MeOH)纯化,以得到呈黄色固体的2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-甲酸(130.00mg,8.17%产率)。LC/MS:对于 $C_{12}H_{10}N_4O_2$ 计算的质量:242.08,实测值:243.10[M+H]⁺。

[0841] 步骤2:1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸甲酯的合成

[0842] 程序与4-(4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤3)相同。使用了120.00mg的2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-甲酸,获得了呈黄色油状物的290.00mg的1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸甲酯(93.87%产率)。LC/MS:对于 $C_{30}H_{29}N_{11}O_5$ 计算的质量:

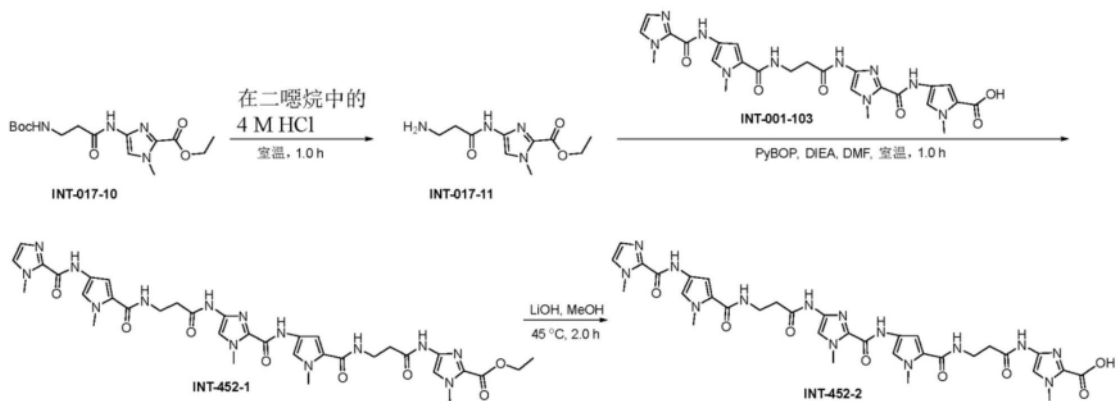
623.23, 实测值: 624.50 [M+H]⁺。

[0843] 步骤3: 1-甲基-4- (1-甲基-4- {1-甲基-4- [2- (1-甲基咪唑-2-基) -3H-1,3-苯并二唑-5-酰胺基] 吡咯-2-酰胺基} 咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-甲酸的合成

[0844] 程序与4- [3- [(叔丁氧基羰基) 氨基] 丙酰胺基] -1-甲基咪唑-2-甲酸 (实施例1的步骤3) 相同, 但反应时间为3.0h。使用了280.00mg的1-甲基-4- (1-甲基-4- {1-甲基-4- [2- (1-甲基咪唑-2-基) -3H-1,3-苯并二唑-5-酰胺基] 吡咯-2-酰胺基} 咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-甲酸甲酯, 获得了呈黄色固体的210.00mg的1-甲基-4- (1-甲基-4- {1-甲基-4- [2- (1-甲基咪唑-2-基) -3H-1,3-苯并二唑-5-酰胺基] 吡咯-2-酰胺基} 咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-甲酸 (76.73% 产率)。LC/MS: 对于C₂₉H₂₇N₁₁O₅ 计算的质量: 609.21, 实测值: 610.45 [M+H]⁺。

[0845] 实施例4. 1-甲基-4- [3- ({1-甲基-4- [1-甲基-4- (3- { [1-甲基-4- (1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-基] 甲酰胺基} 丙酰胺基) 咪唑-2-酰胺基] 吡咯-2-基} 甲酰胺基) 丙酰胺基] 咪唑-2-甲酸 (PA-048) 的合成

[0846] 方案4.



[0847] 步骤1: 2- (1-甲基咪唑-2-基) -3H-1,3-苯并二唑-5-甲酸的合成

[0849] 方案与 (实施例1的步骤7) 相同, 但反应时间为1.0h。使用了2.00g的4- [3- [(叔丁氧基羰基) 氨基] 丙酰胺基] -1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯, 获得了呈灰白色固体的2.00g的4- (3-氨基丙酰胺基) -1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸乙酯的粗品。LC/MS: 对于C₁₀H₁₆N₄O₃ 计算的质量: 240.12, 实测值: 241.10 [M+H]⁺。

[0850] 步骤2: 1-甲基-4- [3- ({1-甲基-4- [1-甲基-4- (3- { [1-甲基-4- (1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-基] 甲酰胺基} 丙酰胺基) 咪唑-2-酰胺基] 吡咯-2-基} 甲酰胺基) 丙酰胺基] 咪唑-2-甲酸的合成

[0851] 程序与4- (4- {4- [(叔丁氧基羰基) 氨基] -1-甲基吡咯-2-酰胺基} -1-甲基咪唑-2-酰胺基) -1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯 (实施例2的步骤3) 相同。使用了270.00mg的1-甲基-4- [1-甲基-4- (3- { [1-甲基-4- (1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-基] 甲酰胺基} 丙酰胺基) 咪唑-2-酰胺基] 吡咯-2-甲酸, 获得了呈灰白色固体的460.00mg的1-甲基-4- [3- ({1-甲基-4- [1-甲基-4- (3- { [1-甲基-4- (1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-基] 甲酰胺基} 丙酰胺基) 咪唑-2-酰胺基] 吡咯-2-基} 甲酰胺基) 丙酰胺基] 咪唑-2-甲酸乙酯 (96.45% 产率)。LC/MS: 对于C₃₅H₄₂N₁₄O₈ 计算的质量: 786.33, 实测值: 809.60 [M+Na]⁺。

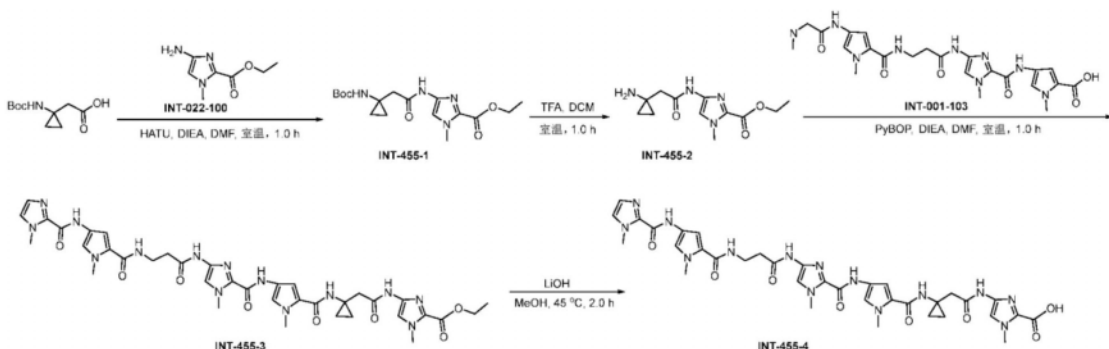
[0852] 步骤3: 1-甲基-4- [3- ({1-甲基-4- [1-甲基-4- (3- { [1-甲基-4- (1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-基] 甲酰胺基} 丙酰胺基) 咪唑-2-酰胺基] 吡咯-2-基} 甲酰胺基) 丙酰胺基] 咪唑-2-甲酸的合成

唑-2-甲酸的合成

[0853] 程序与4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(实施例1的步骤3)相同。使用了470.00mg的1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基]丙酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯,获得了呈灰白色固体的400.00mg的1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基]丙酰胺基]咪唑-2-甲酸(74.41%产率)。LC/MS:对于 $C_{33}H_{38}N_{14}O_8$ 计算的质量:758.30,实测值:759.55[M+H]⁺。

[0854] 实施例5.1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}环丙基)乙酰胺基]咪唑-2-甲酸(PA-048-P6CP)的合成

[0855] 方案5.



[0857] 步骤1:4-(2-{1-[(叔丁氧基羰基)氨基]环丙基}乙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯的合成

[0858] 程序与3-[(4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-基)甲酰胺基]丙酸乙酯相同。使用了260.00mg的{1-[(叔丁氧基羰基)氨基]环丙基}乙酸,获得了呈白色固体的320.00mg的4-(2-{1-[(叔丁氧基羰基)氨基]环丙基}乙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-羧酸乙酯(68.69%产率)。LC/MS:对于 $C_{17}H_{26}N_4O_5$ 计算的质量:366.19,实测值:367.10[M+H]⁺。

[0859] 步骤2:4-[2-(1-氨基环丙基)乙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯的合成

[0860] 程序与4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤4)相同。使用了260.00mg的4-(2-{1-[(叔丁氧基羰基)氨基]环丙基}乙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯,获得了呈黄色油状物的260.00mg的4-[2-(1-氨基环丙基)乙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯的粗品。LC/MS:对于 $C_{12}H_{18}N_4O_3$ 计算的质量:266.14,实测值:267.05[M+H]⁺。

[0861] 步骤3:1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}环丙基)乙酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯的合成

[0862] 程序与4-(4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤3)相同。使用了150.00mg的4-[2-(1-氨基环丙基)乙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯,获得了呈黄色固体的220.00mg的1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基]丙酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯

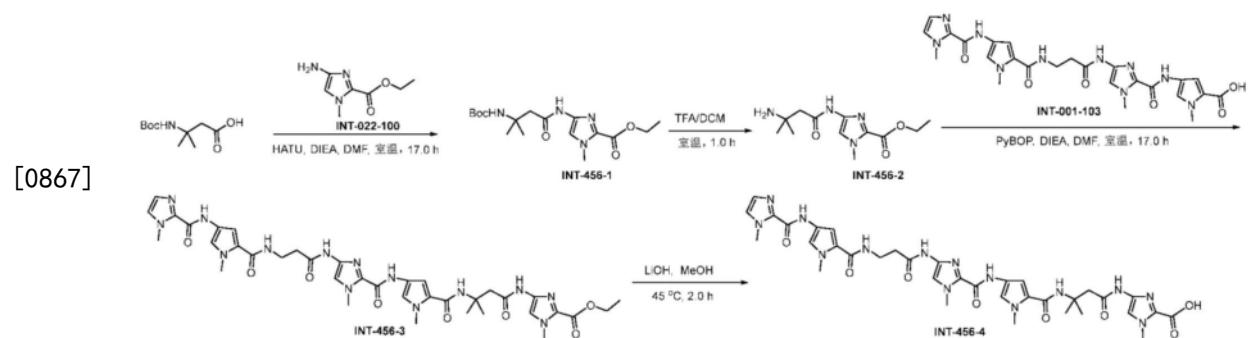
胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}环丙基)乙酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯(37.48%产率)。LC/MS:对于 $C_{37}H_{44}N_{14}O_8$ 计算的质量:812.35,实测值:813.35[M+H]⁺。

[0863] 步骤4:1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}环丙基)乙酰胺基]咪唑-2-甲酸的合成

[0864] 程序与4-[3-[叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(实施例1的步骤3)相同。使用了240.00mg的1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}环丙基)乙酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯,获得了呈白色固体的155.00mg的1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}环丙基)乙酰胺基]咪唑-2-甲酸(54.85%产率)。LC/MS:对于 $C_{35}H_{40}N_{14}O_8$ 计算的质量:784.32,实测值:785.55[M+H]⁺。

[0865] 实施例6.1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基)丁酰胺基]咪唑-2-甲酸(PA-048-P6GM)的合成

[0866] 方案6.



[0868] 步骤1:4-{3-[叔丁氧基羰基)氨基]-3-甲基丁酰胺基}-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯的合成

[0869] 程序与3-[4-[3-[叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-基]甲酰胺基]丙酸甲酯相同,但反应时间为17.0h,并且粗产物没有通过硅胶柱纯化。使用了385.00mg的3-[叔丁氧基羰基)氨基]-3-甲基丁酸,并且获得了呈白色固体的540.00mg的4-{3-[叔丁氧基羰基)氨基]-3-甲基丁酰胺基}-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯的粗品。LC/MS:对于 $C_{17}H_{28}N_4O_5$ 计算的质量:368.21,实测值:369.15[M+H]⁺。

[0870] 步骤2:4-(3-氨基-3-甲基丁酰胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯的合成

[0871] 程序与4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤3)相同。使用了540.00mg的4-{3-[叔丁氧基羰基)氨基]-3-甲基丁酰胺基}-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯,获得了呈黄色油状物的540.00mg的4-(3-氨基-3-甲基丁酰胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯的粗品。LC/MS:对于 $C_{12}H_{20}N_4O_3$ 计算的质量:268.15,实测值:269.30[M+H]⁺。

[0872] 步骤3:1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基)丁酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯的合成

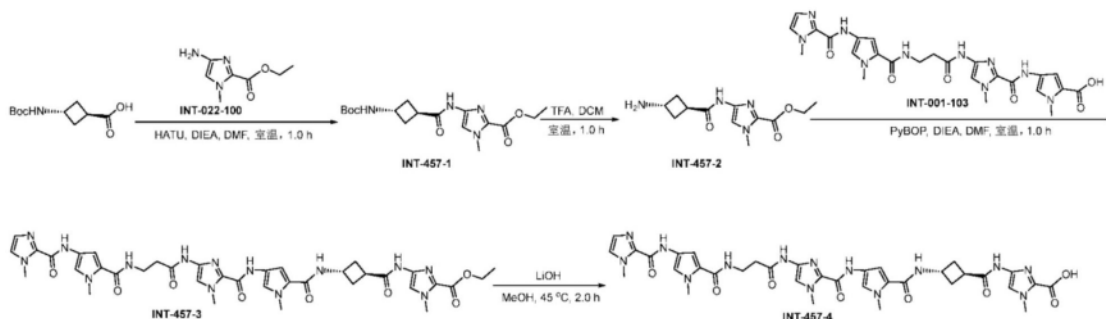
[0873] 在0℃下,向在DMF(5.00mL)中的1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-甲酸(600.00mg, 1.06mmol, 1.00当量)的搅拌的溶液中分批添加DIEA(412.07mg, 3.19mmol, 3.00当量)、4-(3-氨基-3-甲基丁酰胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(313.67mg, 1.17mmol, 1.10当量)和PyBOP(1106.11mg, 2.13mmol, 2.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌17.0h。将反应倒入冰/水(15mL)中。通过过滤收集沉淀的固体,并用H₂O(3×2mL)洗涤,在真空下干燥。将反应混合物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(5:1)洗脱,以得到呈黄色油状物的1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基)丁酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯(800.00mg, 77.49%产率)。LC/MS:对于C₃₇H₄₆N₁₄O₈计算的质量:814.36,实测值:408.50[M/2+H]⁺。

[0874] 步骤4:1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基)丁酰胺基]咪唑-2-甲酸的合成

[0875] 在室温下,向在MeOH(8.00mL)中的1-甲基-4-(3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-羰氧基)丁酰胺基)咪唑-2-甲酸乙酯(725.00mg, 0.89mmol, 1.00当量)的搅拌的溶液中添加LiOH溶液(2M, 在H₂O中, 1.80mL, 4.00当量)。将所得的混合物在45℃下搅拌2.0h。将所得的混合物在减压下浓缩。将残余物溶解在H₂O(9mL)中。将混合物用2M HCl酸化至pH 3-5。然后,将混合物浓缩,并且将残余物在以下条件下通过反相柱直接纯化:柱,C18硅胶;流动相,在水中的ACN(0.05%TFA),在50min内10%至50%梯度;检测器,UV254nm。将级分合并,并浓缩。获得了呈黄色固体的1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基)丁酰胺基]咪唑-2-甲酸(700.00mg, 95.88%产率)。LC/MS:对于C₃₅H₄₂N₁₄O₈计算的质量:786.33,实测值:394.40[M/2+H]⁺。

[0876] 实施例7.1-甲基-4-[(1r,3r)-3-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基]环丁烷酰胺基]咪唑-2-甲酸(PA-048-P6CB)的合成

[0877] 方案7.



[0879] 步骤1:1-甲基-4-[(1r,3r)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]环丁烷酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯的合成

[0880] 程序与3-[(4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-基)甲酰胺

基]丙酸甲酯相同。使用了200.00mg的(1r,3r)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]环丁烷-1-甲酸,获得了呈橙色固体的330.00mg的1-甲基-4-[(1r,3r)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]环丁烷酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯(96.93%产率)。LC/MS:对于 $C_{17}H_{26}N_4O_5$ 计算的质量:366.19,实测值:367.25[M+H]⁺。

[0881] 步骤2:1-甲基-4-[(1r,3r)-3-氨基环丁烷酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯的合成

[0882] 程序与4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤3)相同。使用了145.00mg的1-甲基-4-[(1r,3r)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]环丁烷酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯,获得了呈黄色油状物的145.00mg的1-甲基-4-[(1r,3r)-3-氨基环丁烷酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯的粗品。LC/MS:对于 $C_{12}H_{18}N_4O_3$ 计算的质量:266.14,实测值:267.10[M+H]⁺。

[0883] 步骤3:1-甲基-4-[(1r,3r)-3-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}环丁烷酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯的合成

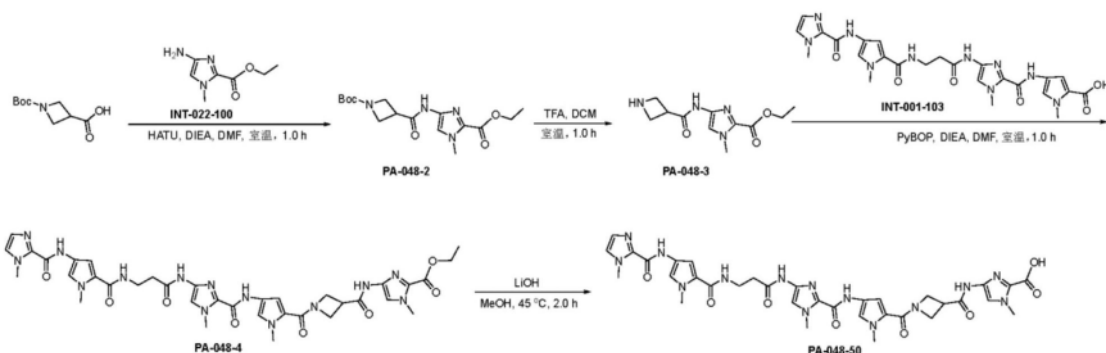
[0884] 程序与4-[4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤3)相同。使用了105.00mg的1-甲基-4-[(1r,3r)-3-氨基环丁烷酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯,获得了呈浅黄色固体的250.00mg的1-甲基-4-[(1r,3r)-3-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}环丁烷酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯(78.15%产率)。LC/MS:对于 $C_{37}H_{44}N_{14}O_8$ 计算的质量:812.35,实测值:813.50[M+H]⁺。

[0885] 步骤4:1-甲基-4-[(1r,3r)-3-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}环丁烷酰胺基]咪唑-2-甲酸的合成

[0886] 程序与4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(实施例1的步骤3)相同。使用了250.00mg的1-甲基-4-[(1r,3r)-3-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}环丁烷酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯,获得了呈浅黄色固体的210.00mg的1-甲基-4-[(1r,3r)-3-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}环丁烷酰胺基]咪唑-2-甲酸(87.00%产率)。LC/MS:对于 $C_{35}H_{40}N_{14}O_8$ 计算的质量:784.32,实测值:785.40[M+H]⁺。

[0887] 实施例8.1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-羰基}氮杂环丁烷-3-酰胺基)咪唑-2-甲酸(PA-048-P6AZ)的合成

[0888] 方案8.



[0889]

[0890] 步骤1: 4-[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯的合成

[0891] 程序与3-[4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-基]甲酰胺基丙酸甲酯(实施例1的步骤6)相同。使用了300.00mg的4-氨基-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯, 获得了呈白色固体的450.00mg的4-[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(72.02%产率)。LC/MS: 对于 $C_{16}H_{24}N_4O_5$ 计算的质量: 352.17, 实测值: 353.10 $[M+H]^+$ 。

[0892] 步骤2: 4-(氮杂环丁烷-3-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯的合成

[0893] 程序与4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤4)相同。使用了140.00mg的4-[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯, 获得了呈黄色固体的140.00mg的4-(氮杂环丁烷-3-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯的粗品。LC/MS: 对于 $C_{11}H_{16}N_4O_3$ 计算的质量: 252.12, 实测值: 253.10 $[M+H]^+$ 。

[0894] 步骤3: 1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-羰基}氮杂环丁烷-3-酰胺基)咪唑-2-甲酸乙酯的合成

[0895] 程序与4-(4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤3)相同。使用了140.00mg的4-(氮杂环丁烷-3-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯, 获得了呈白色固体的260.00mg的1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-羰基}氮杂环丁烷-3-酰胺基)咪唑-2-甲酸乙酯(53.96%产率)。LC/MS: 对于 $C_{36}H_{42}N_{14}O_8$ 计算的质量: 798.33, 实测值: 799.45 $[M+H]^+$ 。

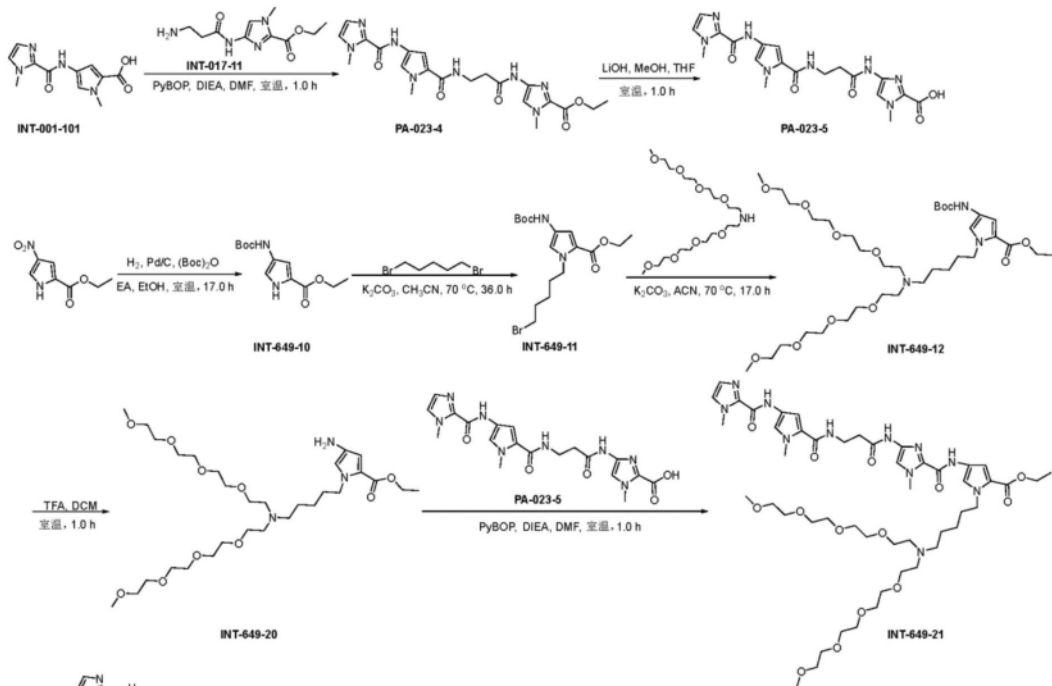
[0896] 步骤4: 1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-羰基}氮杂环丁烷-3-酰胺基)咪唑-2-甲酸的合成

[0897] 程序与4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(实施例1的步骤3)相同。使用了250.00mg的1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-羰基}氮杂环丁烷-3-酰胺基)咪唑-2-甲酸乙酯, 获得了呈黄色固体的160.00mg的1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-羰基}氮杂环丁烷-3-酰胺基)咪唑-2-甲酸(62.08%产率)。LC/

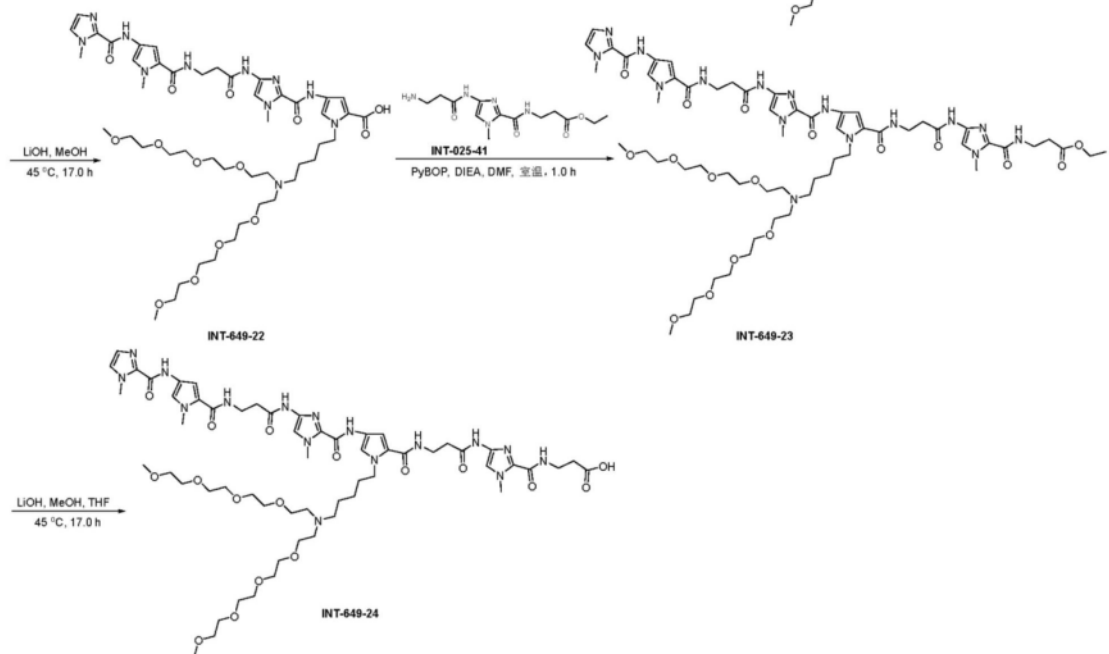
MS: 对于 $C_{34}H_{38}N_{14}O_8$ 计算的质量: 770.30, 实测值: 771.60 $[M+H]^+$ 。

[0898] 实施例9.3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基)咪唑-2-基}甲酰胺基)丙酸(PA-035-双(mPEG4)的合成

[0899] 方案9.



[0900]



[0901] 步骤1:1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酸乙酯的合成

[0902] 程序与4-(4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤3)相同。使用了2.00g的1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸,获得了呈灰白色固体的4.00g of 1-甲基-4-(3-[1-甲

基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酸乙酯。LC/MS: 对于 $C_{21}H_{26}N_8O_5$ 计算的质量:470.20,实测值:471.15[M+H]⁺。

[0903] 步骤2:1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酸乙酯的合成

[0904] 程序与4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(实施例1的步骤3)相同,但反应溶剂为MeOH/THF(2:1),反应温度为室温并且反应时间为1.0h。使用了4.00g的1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酸乙酯,获得了呈灰白色固体的2.85g的1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酸。LC/MS:对于 $C_{19}H_{22}N_8O_5$ 计算的质量:442.17,实测值:443.30[M+H]⁺。

[0905] 步骤3:4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1H-吡咯-2-甲酸乙酯的合成

[0906] 向在EtOH(50.00mL)和EA(50.00mL)中的4-硝基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(5.00g, 27.15mmol, 1.00当量)的溶液中添加Pd/C(1.00g, 20% w/w)和(Boc)₂O(11.85g, 54.304mmol, 2.00当量)。然后将反应在室温下在H₂气氛下搅拌17.0h。将混合物过滤,并且将滤液浓缩以得到呈白色固体的4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(5.00g, 71.54%产率)。LC/MS:对于 $C_{12}H_{18}N_2O_4$ 计算的质量:254.13,实测值:255.25[M+H]⁺。

[0907] 步骤4:1-(5-溴戊基)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡咯-2-甲酸乙酯的合成

[0908] 向在MeCN(70.00mL)中的4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(4.00g, 15.73mmol, 1.00当量)的溶液中添加K₂CO₃(6.52g, 47.19mmol, 3.00当量)和1,5-二溴戊烷(36.17g, 157.30mmol, 10.00当量)。然后将反应在70℃下搅拌36.0h。将反应混合物过滤,并且浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA(5:1)洗脱,以得到呈橙色固体的1-(5-溴戊基)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡咯-2-甲酸乙酯(4.82g, 67.43%产率)。LC/MS:对于 $C_{17}H_{27}BrN_2O_4$ 计算的质量:402.12,实测值:403.00[M+H]⁺。

[0909] 步骤5:4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸乙酯的合成

[0910] 程序与1-(5-溴戊基)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡咯-2-甲酸乙酯(实施例9的步骤4)相同,但反应时间为17.0h,并且粗产物通过反相柱纯化。使用了1.00g的1-(5-溴戊基)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡咯-2-甲酸乙酯,获得了呈棕黄色油状物的1.00g的4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸乙酯(61.29%产率)。LC/MS:对于 $C_{35}H_{65}N_3O_{12}$ 计算的质量:719.46,实测值:720.45[M+H]⁺。

[0911] 步骤6:4-氨基-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸乙酯的合成

[0912] 程序与4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤4)相同。使用了350.00mg的4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸乙酯,获得了呈黄色油状物的350.00mg的4-氨基-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸乙酯的粗品。LC/MS:对于 $C_{30}H_{57}N_3O_{10}$ 计算的质量:619.40,实测值:620.60[M+H]⁺。

[0913] 步骤7:4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸乙酯的合成

[0914] 程序与1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸甲酯(INT-450-11)相同。使用了220.00mg的1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酸,获得了呈黄色油状物的460.00mg的4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸乙酯(88.59%产率)。LC/MS:对于 $C_{49}H_{77}N_{11}O_{14}$ 计算的质量:1043.57,实测值:1044.60[M+H]⁺。

[0915] 步骤8:4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸的合成

[0916] 程序与1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基}甲酰胺基)丁酰胺基]咪唑-2-甲酸相同,但反应时间为17.0h。使用了450.00mg的4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸乙酯,获得了呈黄色油状物的400.00mg的4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸(91.34%产率)。LC/MS:对于 $C_{47}H_{73}N_{11}O_{14}$ 计算的质量:1015.53,实测值:1039.05[M+Na]⁺。

[0917] 步骤9:3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基]咪唑-2-基}甲酰胺基)丙酸乙酯的合成

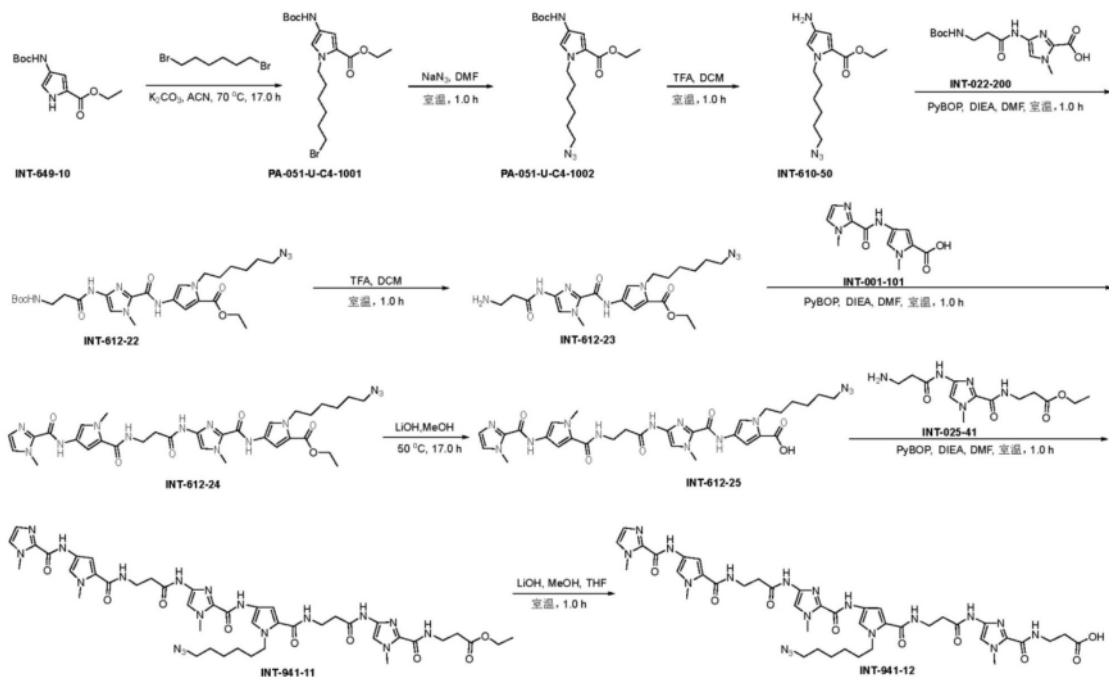
[0918] 程序与1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸甲酯(INT-450-11)相同。使用了390.00mg的4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸,获得了呈黄色油状物的180.00mg的3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基]咪唑-2-基}甲酰胺基)丙酸乙酯(35.82%产率)。LC/MS:对于 $C_{60}H_{92}N_{16}O_{17}$ 计算的质量:1308.68,实测值:1309.90[M+H]⁺。

[0919] 步骤10:3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基]咪唑-2-基}甲酰胺基)丙酸(PA-035-双(mPEG4))的合成

[0920] 程序与1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基)丁酰胺基)咪唑-2-甲酸相同,但反应溶剂为MeOH/THF (1:1) 并且反应时间为17.0h。使用了170.00mg的3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-基]甲酰胺基)丙酸乙酯,获得了呈黄色油状物的80.00mg的3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-基]甲酰胺基)丙酸(48.09%产率)。LC/MS:对于 $C_{58}H_{88}N_{16}O_{17}$ 计算的质量:1280.65,实测值:641.90[M/2+H]⁺。

[0921] 实施例10.3-{{4-(3-{[1-(6-叠氮己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲酰胺基}丙酸(PA-001-P5C6N3)的合成

[0922] 方案10.



[0924] 步骤1:1-(6-溴己基)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡咯-2-甲酸乙酯的合成

[0925] 程序与1-(5-溴戊基)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡咯-2-甲酸乙酯(实施例9的步骤4)相同,但反应时间为17.0h。使用了8.10g的4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1H-吡咯-2-甲酸乙酯,获得了呈白色固体的10.70g的1-(6-溴己基)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡咯-2-甲酸乙酯(80.49%产率)。LC/MS:对于 $C_{18}H_{29}BrN_2O_4$ 计算的质量:416.13,实测值417.20、419.20[M+H、M+2+H]⁺。

[0926] 步骤2:1-(6-叠氮己基)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡咯-2-甲酸乙酯的合成

[0927] 向250mL烧瓶中添加1-(6-溴己基)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡咯-2-甲酸乙酯(10.48g, 25.11mmol, 1.00当量)、DMF(100.00mL)、NaN₃(2.15g, 33.15mmol, 1.32当量),将反

应在室温下搅拌1.0h。在0℃下,通过添加饱和NH₄Cl(水溶液)(100mL)来猝灭反应。所得的混合物用EtOAc(3×100mL)提取。将合并的有几层用水(1×100mL)、NaCl溶液(1×100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。在过滤之后,在减压下浓缩滤液。这产生了呈黄色油状物的1-(6-叠氮己基)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡咯-2-甲酸乙酯(9.00g,粗品)。LC/MS:对于C₁₈H₂₉N₅O₄计算的质量:379.22,实测值:402.40[M+Na]⁺。

[0928] 步骤3:4-氨基-1-(6-叠氮己基)吡咯-2-甲酸乙酯的合成

[0929] 程序与4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤4)相同。使用300.00mg的1-(6-叠氮己基)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡咯-2-甲酸乙酯,获得了呈黄色油状物[8的300.00mg的4-氨基-1-(6-叠氮己基)吡咯-2-甲酸乙酯的粗品。LC/MS:对于C₁₃H₂₁N₅O₂计算的质量:279.17,实测值:280.35[M+H]⁺。

[0930] 步骤4:1-(6-叠氮己基)-4-(4-{3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸乙酯的合成

[0931] 程序与4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(INT-459-2)相同。使用了300.00mg的4-氨基-1-(6-叠氮己基)吡咯-2-甲酸乙酯,获得了呈粉红色固体的345.00mg的1-(6-叠氮己基)-4-(4-{3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸乙酯(56.00%产率)。LC/MS:对于C₂₆H₃₉N₉O₆精确质量计算的质量:573.30,实测值:574.55[M+H]⁺。

[0932] 步骤5:1-(6-叠氮己基)-4-(4-{3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸乙酯的合成

[0933] 程序与4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤4)相同。使用了340.00mg的1-(6-叠氮己基)-4-(4-{3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸乙酯,获得了呈黄色油状物的340.00mg的4-[4-(3-氨基丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-(6-叠氮己基)吡咯-2-甲酸乙酯的粗品(56.00%产率)。LC/MS:对于C₂₁H₃₁N₉O₄精确质量计算的质量:473.25,实测值:474.40[M+H]⁺。

[0934] 步骤6:1-(6-叠氮己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-甲酸乙酯的合成

[0935] 程序与1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基]丁酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯(实施例6的步骤3)相同。使用了140.00mg的1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸,获得了呈黄色油状物的320.00mg的1-(6-叠氮己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-甲酸乙酯(80.62%产率)。LC/MS:对于C₃₂H₄₁N₁₃O₆计算的质量:703.33,实测值:704.55[M+H]⁺。

[0936] 步骤7:1-(6-叠氮己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-甲酸的合成

[0937] 程序与4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(实施例1的步骤3)相同,但反应温度为50℃并且反应时间为17.0h。使用了310.00mg的1-(6-叠氮己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺

基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-甲酸乙酯,获得了呈黄色固体的270.00mg的1-(6-叠氮己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-甲酸(90.90%产率)。LC/MS:对于 $C_{30}H_{37}N_{13}O_6$ 精确质量计算的质量:675.30,实测值:676.60[M+H]⁺。

[0938] 步骤8:3-{[4-(3-{[1-(6-叠氮己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲酰胺基}丙酸乙酯的合成

[0939] 程序与4-(4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤3)相同。使用了200.00mg的1-(6-叠氮己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-甲酸,获得了呈白色固体的290.00mg的3-{[4-(3-{[1-(6-叠氮己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲酰胺基}丙酸乙酯的粗品。LC/MS:对于 $C_{43}H_{56}N_{18}O_9$ 计算的质量:968.45,实测值:969.30[M+H]⁺。

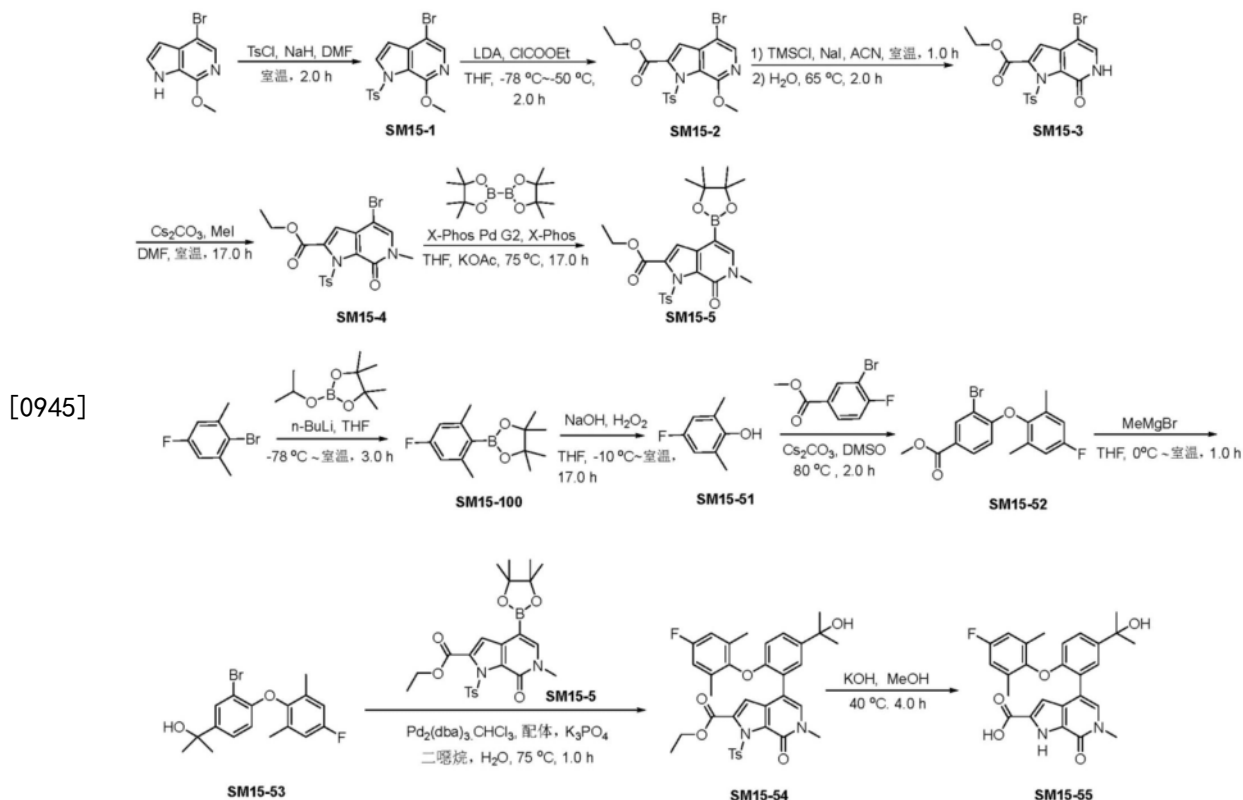
[0940] 步骤9:3-{[4-(3-{[1-(6-叠氮己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲酰胺基}丙酸的合成

[0941] 程序与4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(实施例1的步骤3)相同,但反应溶剂为MeOH/THF(1:1),反应温度为室温并且反应时间为1.0h。使用了280.00mg的3-{[4-(3-{[1-(6-叠氮己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲酰胺基}丙酸乙酯,获得了呈白色固体的240.00mg的3-{[4-(3-{[1-(6-叠氮己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲酰胺基}丙酸(88.27%产率)。LC/MS:对于 $C_{41}H_{52}N_{18}O_9$ 计算的质量:940.42,实测值:941.20[M+H]⁺。

[0942] 代表性配体的合成

[0943] 实施例11.4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸的合成

[0944] 方案11.



[0946] 步骤1:4-溴-7-甲氧基-1-(4-甲基苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶的合成

[0947] 在0℃下,向在DMF(20.00mL)中的4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(5.00g, 22.12mmol, 1.00当量)的溶液中分批添加NaH(60%, 796.46mg, 33.19mmol, 1.50当量)。然后在0℃下,将反应搅拌15.0min,随后添加TsCl(6.30g, 33.19mmol, 1.50当量)。在室温下,将所得的混合物搅拌另外的2.0h。将混合物倒入冰和水(60mL)中。将固体过滤出,用H₂O(10mL)洗涤并干燥,以得到呈白色固体的4-溴-7-甲氧基-1-(4-甲基苯磺酰基)吡咯并[2,3-c]吡啶(7.50g, 83.98%产率)。LCMS:对于C₁₅H₁₃BrN₂O₃S计算的质量:379.98,实测值:380.95、382.95[M+H、M+2+H]⁺。

[0948] 步骤2:4-溴-7-甲氧基-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯的合成

[0949] 在-78℃下,向在THF(80.00mL)中的4-溴-7-甲氧基-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(6.30g, 16.58mmol, 1.00当量)的溶液中逐滴添加LDA(在THF中的2M, 12.50mL, 24.87mmol, 1.50当量),并且将混合物在-78℃至-50℃下搅拌1.0h,随后逐滴添加ClCOOEt(2.69g, 24.87mmol, 1.50当量)。在2.0h之后,将反应混合物用饱和NH₄Cl(水溶液)淬灭,并且用EA(3×300mL)提取残余物。将有机相合并,并且经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA=10:1提取,以得到呈白色固体的4-溴-7-甲氧基-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(7.00g, 90.11%产率)。LCMS:对于C₁₈H₁₇BrN₂O₅S计算的质量:452.00,实测值:453.00, 455.00[M+H、M+2+H]⁺。

[0950] 步骤3:4-溴-7-氧代-1-对甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯的合成

[0951] 在室温下在N₂气氛下,向在CH₃CN(80.00mL)中的4-溴-7-甲氧基-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(4.00g, 8.850mmol, 1.00当量)的搅拌的溶液中分批添

加TMSCl (1.45g, 13.28mmol, 1.50当量) 和NaI (2.00g, 13.28mmol, 1.50当量)。将混合物在室温下搅拌1.0h, 然后在65℃下逐滴添加H₂O (238.95mg, 13.28mmol, 1.50当量)。将混合物在65℃下搅拌2.0h。将反应混合物冷却至室温。将沉淀物过滤, 用水 (50mL) 洗涤, 经真空干燥。获得了呈棕色固体的4-溴-7-氧代-1-对甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯 (4.30g, 粗品)。LCMS: 对于C₁₇H₁₅BrN₂O₅S计算的质量: 437.99, 实测值: 438.95, 440.95 [M+H, M+2+H]⁺。

[0952] 步骤4: 4-溴-6-甲基-1-(4-甲基苯磺酰基)-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯的合成

[0953] 向在DMF (20.00mL) 中的4-溴-7-氧代-1-对甲苯磺酰基-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯 (4.30g, 9.82mmol, 1.00当量) 的溶液中添加Cs₂CO₃ (3.83g, 11.78mmol, 1.20当量), 将MeI (1.67g, 11.78mmol, 1.20当量) 逐滴添加到此反应中。将反应混合物在室温下在N₂气氛下搅拌17.0h。将混合物倒入冰水 (60mL) 中。将固体过滤出, 用H₂O (10mL) 洗涤并干燥, 以得到呈棕色固体的4-溴-6-甲基-1-(4-甲基苯磺酰基)-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯 (4.30g, 粗品)。LCMS: 对于C₁₈H₁₇BrN₂O₅S计算的质量: 452.00, 实测值: 453.15、455.15 [M+H, M+2+H]⁺。

[0954] 步骤5: 6-甲基-1-(4-甲基苯磺酰基)-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯的合成

[0955] 在室温下在N₂气氛下, 向在THF (30.00mL) 中的4-溴-6-甲基-1-(4-甲基苯磺酰基)-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯 (1.00g, 2.21mmol, 1.00当量) 的溶液中添加双(频哪醇合)二硼 (1.12g, 4.41mmol, 2.00当量)、KOAc (650.00mg, 6.62mmol, 3.00当量)、X-Phos Pd G2 (175.00mg, 0.22mmol, 0.10当量) 和X-Phos (106.00mg, 0.22mmol, 0.10当量)。将所得的混合物在75℃下在N₂气氛下搅拌17.0h。将混合物浓缩, 将40mL H₂O添加到残余物中, 然后用EA (3×40mL) 提取混合物, 合并有机相并用NaCl溶液 (40mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥。过滤出固体, 并且浓缩滤液。获得呈黄色固体的6-甲基-1-(4-甲基苯磺酰基)-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯 (2.20g, 粗品)。粗品直接用于下一步骤。LCMS: 对于C₂₁H₂₅BN₂O₅S计算的质量: 500.18, 实测值: 501.10 [M+H]⁺。

[0956] 步骤6: 2-(4-氟-2,6-二甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷的合成

[0957] 在-78℃下在N₂气氛下, 向在THF (15.00mL) 中的2-溴-5-氟-1,3-二甲苯 (5.00g, 24.62mmol, 1.00当量) 的溶液中逐滴添加n-BuLi (2.5M, 14.77mL, 36.94mmol, 1.50当量)。将混合物在-78℃下搅拌3.0h, 然后在-78℃下逐滴添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (6.87g, 36.94mmol, 1.50当量)。将所得的混合物自然升温至室温并且搅拌3.0h。在反应之后, 反应用水 (20mL) 在0℃下猝灭, 所得的混合物用EtOAc (3×20mL) 提取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥。在过滤之后, 在减压下浓缩滤液, 以得到呈淡黄色油状物的2-(4-氟-2,6-二甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (6.70g, 粗品)。粗产物被直接用于下一步骤中, 而无需进一步纯化。LC/MS: 对于C₁₄H₂₀BF₂O₂计算的质量: 250.15, 实测值: 251.30 [M+1]⁺。

[0958] 步骤7: 4-氟-2,6-二甲基苯酚的合成

[0959] 在-10℃下在N₂气氛下,向在THF (20.00mL) 中的2-(4-氟-2,6-二甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (6.70g, 26.79mmol, 1.00当量) 的搅拌的溶液中逐滴添加NaOH (1.61g, 40.25mmol, 1.50当量) 和H₂O₂ (9.99mL, 428.59mmol, 16.00当量)。将所得的混合物在室温下搅拌17.0h。在反应之后,用HCl (2M水溶液) 将混合物酸化至pH=1。所得的混合物用EtOAc (3×20mL) 提取。用饱和NaHCO₃ (水溶液) (1×10mL) 和饱和Na₂S₂O₃ (水溶液) (1×10mL) 洗涤合并的有机层,经无水Na₂SO₄干燥。在过滤之后,在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用己烷/EtOAc (12:1) 洗脱,以得到呈白色固体的4-氟-2,6-二甲基苯酚 (2.70g, 66.88%产率)。¹HNMR (400MHz, DMSO) δ: 8.12 (s, 1H), 6.73 (d, J=9.3Hz, 2H), 2.16 (s, 6H)。

[0960] 步骤8: 3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基) 苯甲酸甲酯的合成

[0961] 在室温下,向在DMSO (20.00mL) 中的4-氟-2,6-二甲基苯酚 (2.70g, 19.26mmol, 1.00当量) 和3-溴-4-氟苯甲酸甲酯 (4.94g, 21.20mmol, 1.10当量) 的搅拌的溶液中添加Cs₂CO₃ (9.41g, 28.90mmol, 1.50当量)。将所得的混合物在80℃下搅拌2.0h。在反应之后,在室温下通过加入水 (30mL) 来淬灭反应。所得的混合物用EtOAc (3×20mL) 提取。将合并的有机层合并,并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤之后,在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用己烷/EtOAc (12:1) 洗脱,以得到呈白色固体的3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基) 苯甲酸甲酯 (6.80g, 94.95%产率)。LC/MS: 对于C₁₆H₁₄BrFO₃计算的质量: 352.01, 实测值: 353.15 [M+H]⁺。

[0962] 步骤9: 2-[3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基) 苯基] 丙-2-醇的合成

[0963] 在0℃下在N₂气氛下,向在THF (10.00mL) 中的3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基) 苯甲酸甲酯 (2.00g, 5.66mmol, 1.00当量) 的搅拌的溶液中添加溴 (甲基) 镁 (3.00M, 在2-Me-THF中, 11.33mL, 33.98mmol, 6.00当量)。将所得的混合物在0℃下在N₂气氛下搅拌1.0h。在反应之后,在0℃下通过加入饱和NH₄Cl (水溶液) (10mL) 来淬灭反应。所得的混合物用EtOAc (3×10mL) 提取。将合并的有机层合并,并经无水Na₂SO₄干燥。在过滤之后,在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用己烷/EtOAc (10:1) 洗脱,以得到呈白色固体的2-[3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基) 苯基] 丙-2-醇 (1.80g, 77.40%产率)。LC/MS: 对于C₁₇H₁₈BrFO₂计算的质量: 352.05, 实测值: 335.00 [M-OH]⁺。

[0964] 步骤10: 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基) 苯基]-6-甲基-1-(4-甲基苯磺酰基)-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯的合成

[0965] 在室温下在N₂气氛下,向在二噁烷 (16.00mL) 和H₂O (4.00mL) 中的2-[3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基) 苯基] 丙-2-醇 (500.00mg, 1.42mmol, 1.00当量) 和6-甲基-1-(4-甲基苯磺酰基)-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯 (1.42g, 2.83mmol, 2.00当量) 的搅拌的溶液中添加Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (129.62mg, 0.14mmol, 0.10当量)、K₃PO₄ (901.39mg, 4.25mmol, 3.00当量) 和1,3,5,7-四甲基-2,4,8-三氧杂-6-苯基-6-磷杂金刚烷 (82.00mg, 0.28mmol, 0.20当量)。将所得的混合物在75℃下在N₂气氛下搅拌1.0h。反应在室温下用水淬灭。所得的混合物用EtOAc (3×20mL) 提取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥。在过滤之后,在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用己烷/EtOAc (1:1) 洗脱,以得到呈白色固体4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基) 苯基]-6-甲基-1-(4-甲基苯磺酰基)-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-

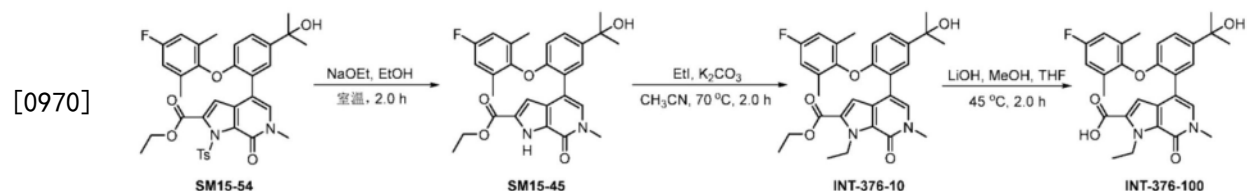
2-甲酸乙酯 (620.00mg, 48.76% 产率)。LC/MS: 对于 $C_{35}H_{35}FN_2O_7S$ 计算的质量: 646.21, 实测值: 647.20 $[M+H]^+$ 。

[0966] 步骤11: 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸的合成

[0967] 在室温下, 向在 MeOH (15.00mL) 中的 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-1-(4-甲基苯磺酰基)-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯 (600.00mg, 0.93mmol, 1.00 当量) 的搅拌的溶液中添加 KOH (2M, 3.71mL, 7.42mmol, 8.00 当量)。将所得的混合物在 40℃ 下搅拌 4.0h。在反应之后, 将所得的混合物在真空下浓缩。然后将残余物溶解在水 (10mL) 中, 并用 HCl (2M 水溶液) 酸化至 pH 3。通过过滤收集沉淀的固体并用水 (3×10mL) 洗涤。将固体在真空下浓缩, 以得到呈白色固体的 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸 (390.00mg, 64.26% 产率)。LC/MS: 对于 $C_{26}H_{25}FN_2O_5$ 计算的质量: 464.17, 实测值: 465.15 $[M+H]^+$ 。

[0968] 实施例12.1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸的合成

[0969] 方案12.



[0971] 步骤1: 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯的合成

[0972] 在室温下, 向在乙醇 (50.00mL) 中的 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-1-(4-甲基苯磺酰基)-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯 (3.40g, 5.26mmol, 1.00 当量) 的搅拌的溶液中添加乙醇钠 (894.40mg, 13.14mmol, 2.50 当量)。将所得的混合物在室温下搅拌 2.0h。在反应之后, 将反应物倒入柠檬酸溶液 (3.32g, 3.00 当量, 125mL) 中。然后用 EtOAc (3×150mL) 提取所得的混合物。将合并的有机层用水 (2×50mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤之后, 在减压下浓缩滤液。残余物用乙醚 (3×10mL) 洗涤, 以得到呈白色固体的 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯 (2.00g, 71.78% 产率)。LCMS: 对于 $C_{28}H_{29}FN_2O_5$ 计算的质量: 492.21, 实测值: 493.40 $[M+H]^+$ 。

[0973] 步骤2: 1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯的合成

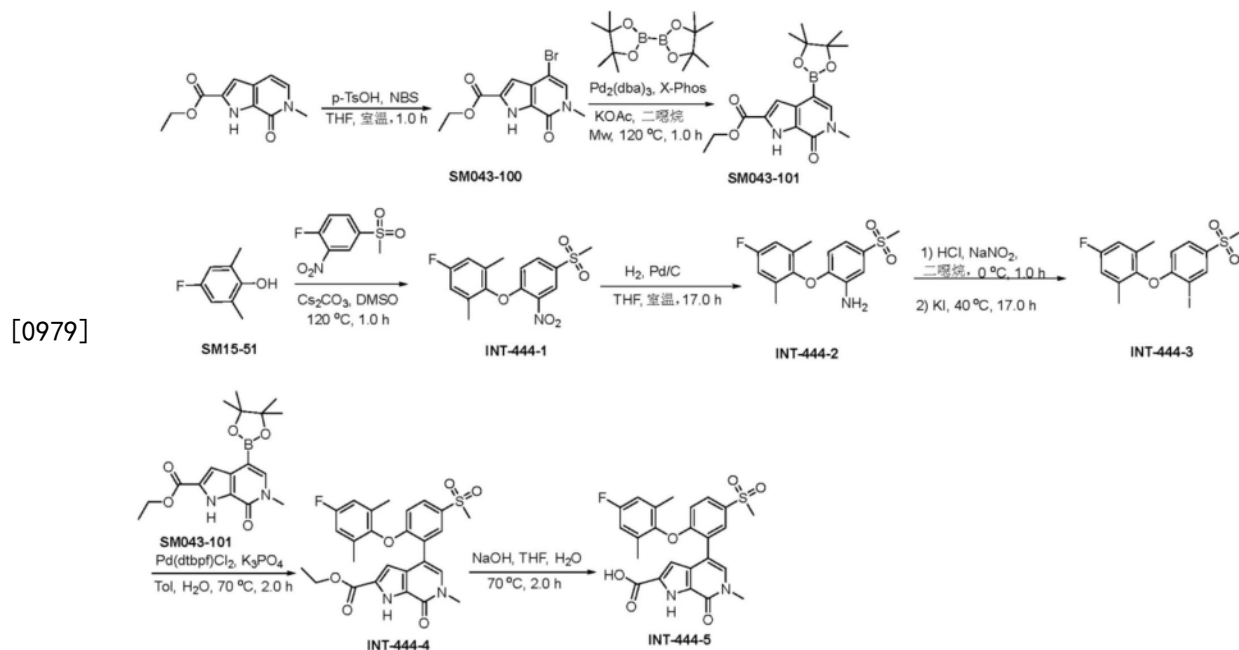
[0974] 程序与 1-(5-溴戊基)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡咯-2-甲酸乙酯相同, 但反应时间为 2.0h。使用了 500.00mg 的 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯, 获得了呈白色固体的 500.00mg 的 1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯 (94.61% 产率)。LC/MS: 对于 $C_{30}H_{33}FN_2O_5$ 计算的质量: 520.24, 实测值: 521.35 $[M+H]^+$ 。

[0975] 步骤3:1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸的合成

[0976] 程序与4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸相同,但反应溶剂为MeOH/THF(1:5)。使用了500.00mg的1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯,获得了呈浅黄色固体的514.00mg的1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸的粗品。LC/MS:对于 $C_{28}H_{29}FN_2O_5$ 计算的质量:492.21,实测值:493.15[M+H]⁺。

[0977] 实施例13.4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-甲磺酰基苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸的合成

[0978] 方案13.



[0980] 步骤1:4-溴-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯的合成

[0981] 向在四氢呋喃(150.00mL)中的6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(10.00g, 45.41mmol, 1.00当量)的搅拌的溶液中添加NBS(8.08g, 45.41mmol, 1.00当量)和p-TsOH(3.91g, 22.70mmol, 0.50当量)。将所得的混合物在室温下搅拌1.0h。将所得的混合物在真空下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(0-10%MeOH/DCM)纯化,以得到呈黄色固体的4-溴-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(13.00g, 95.71%产率)。LC/MS:对于 $C_{11}H_{11}BrN_2O_3$ 计算的质量:298.00,实测值:299.00, 301.00[M+H, M+2+H]⁺。

[0982] 步骤2:6-甲基-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯的合成

[0983] 向在二噁烷(150.00mL)中的4-溴-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(13.00g, 43.46mmol, 1.00当量)的搅拌的溶液中添加双(频哪醇合)二硼(22.07g, 86.92mmol, 2.00当量)、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (4.00g, 4.36mmol, 0.10当量)和AcOK(8.53g, 86.92mmol, 2.00当量)。将最终的反应混合物在120 °C下用微波辐射照射1.0h。在1.0g规模上进行反应,重复13次。然后将反应混合物合并,并且一起处理。加入150mL的 H_2O ,用EA(3×

150mL) 提取所得的混合物。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(50-70%EA/PE)纯化,以得到呈黄色固体的6-甲基-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(10.00g,66.47%产率)。LC/MS:对于 $C_{17}H_{23}BN_2O_5$ 计算的质量:346.17,实测值:347.20[M+H]⁺。

[0984] 步骤3:5-氟-2-(4-甲磺酰基-2-硝基苯氧基)-1,3-二甲苯的合成

[0985] 程序与3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯甲酸甲酯(SM15-52)相同,但反应温度为120℃并且反应时间为1.0h。使用了2.00g的4-氟-2,6-二甲基苯酚,获得了呈灰白色固体的4.60g的期望的产物(94.05%产率)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ:8.60(s,1H),8.07(d,J=9.0Hz,1H),7.16(d,J=9.0Hz,2H),6.88(d,J=9.0Hz,1H),3.31(s,3H),2.09(s,6H)。

[0986] 步骤4:2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺酰基苯胺的合成

[0987] 向在THF(10.00mL)中的1-(2,4-二氟苯氧基)-4-甲磺酰基-2-硝基苯(500.00mg,1.52mmol,1.00当量)的搅拌的溶液中添加Pd/C(100.00mg,20%w/w)。使用氢气球在H₂气氛下将混合物在室温下氢化17.0h。过滤所得的混合物,滤饼用EA(3×20mL)洗涤。在减压下浓缩滤液,以得到呈浅黄色油状的2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺酰基苯胺(450.00mg,粗品)。粗产物被直接用于下一步骤中,而无需进一步纯化。LC/MS:对于 $C_{15}H_{16}FNO_3S$ 计算的质量:309.08,实测值:310.10[M+H]⁺。

[0988] 步骤5:5-氟-2-(2-碘-4-甲磺酰基苯氧基)-1,3-二甲苯的合成

[0989] 在0℃下,向在二噁烷(5.00mL)中的2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-甲磺酰基苯胺(500.00mg,1.62mmol,1.00当量)的搅拌的溶液中加入浓缩的氯化氢(1.00mL)。将所得的混合物在0℃下搅拌10.0min。在0℃下,向上述混合物中添加亚硝酸钠(133.81mg,1.94mmol,1.20当量)。在0℃下,将所得的混合物搅拌另外的1.0h。在0℃下,向上述混合物中添加KI(536.60mg,3.23mmol,2.00当量)。将所得的混合物在40℃下搅拌另外的17.0h。在反应之后,在室温下用水(5mL)猝灭反应。所得的混合物用EtOAc(3×10mL)提取。将合并的有机层用水(1×10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。在过滤之后,在减压下浓缩滤液。残余物通过制备型TLC(PE/EA 5:1)纯化,以得到呈浅黄色油状物的5-氟-2-(2-碘-4-甲磺酰基苯氧基)-1,3-二甲苯(250.00mg,31.65%产率)。LC/MS: $C_{15}H_{14}FIO_3S$ 的计算的质量:419.97,实测值:442.95[M+Na]⁺。

[0990] 步骤6:4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-甲磺酰基苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯的合成

[0991] 在室温下在N₂气氛下,向在甲苯(6.00mL)和水(1.50mL)中的5-氟-2-(2-碘-4-甲磺酰基苯氧基)-1,3-二甲苯(380.00mg,0.90mmol,1.00当量)的搅拌的溶液中添加6-甲基-7-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(469.56mg,1.36mmol,1.50当量)、K₃PO₄(383.88mg,1.81mmol,2.00当量)和Pd(dtbpf)Cl₂(58.93mg,0.09mmol,0.10当量)。将所得的混合物在70℃下在N₂气氛下搅拌2.0h。在反应之后,在室温下用水(10mL)猝灭反应。所得的混合物用EtOAc(3×10mL)提取。将合并的有机层用水(1×5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。在过滤之后,在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱纯化,用PE/EA(0~100%)洗脱,以得到呈深黄色固体的4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-甲磺酰基苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(250.00mg,52.86%产率)。LC/MS: $C_{26}H_{25}FN_2O_6S$ 的计算的质量:512.14,实测值:513.30[M+

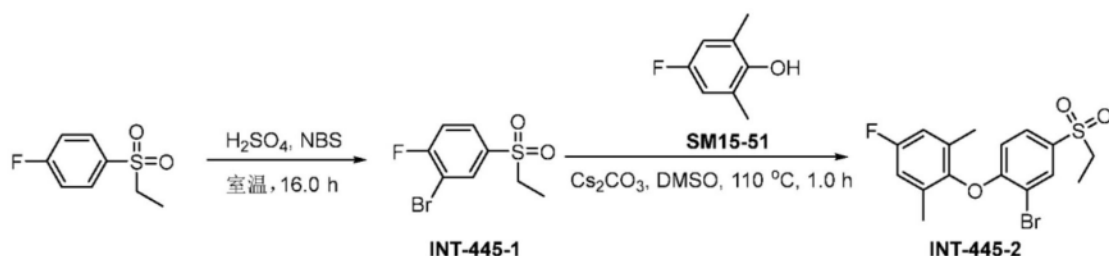
H]⁺。

[0992] 步骤7: 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-甲磺酰基苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸的合成

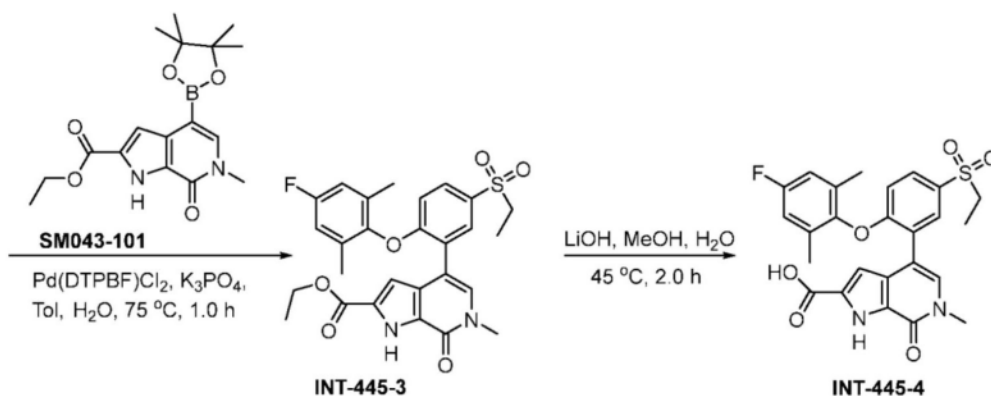
[0993] 在室温下,向在四氢呋喃(1.00mL)和水(5.00mL)中的4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-甲磺酰基苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(240.00mg, 0.47mmol, 1.00当量)的搅拌的溶液中添加烧碱(74.91mg, 1.87mmol, 4.00当量)。将所得的混合物在70℃下搅拌2.0h。在反应之后,将所得的混合物在减压下浓缩。将残余物溶解在水(5mL)中。将混合物用HCl(水溶液2M)酸化至pH 4。通过过滤收集沉淀的固体并用水(3×5mL)洗涤,在真空下干燥。这得到呈淡黄色固体的4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-甲磺酰基苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(170.00mg, 73.44%产率)。LC/MS: 对于C₂₄H₂₁FN₂O₆S计算的质量: 484.11, 实测值: 485.10[M+H]⁺。

[0994] 实施例14.4-[5-(乙烷磺酰基)-2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸的合成

[0995] 方案14.



[0996]



[0997] 步骤1: 2-溴-4-(乙烷磺酰基)-1-氟苯的合成

[0998] 向在H₂SO₄(6.00mL)中的氟苯乙砒(1.00g, 5.31mmol, 1.00当量)的搅拌的溶液中添加NBS(1.04g, 5.84mmol, 1.10当量)。将所得的混合物在室温下搅拌16.0h。将所得的混合物倒入冰水(20mL)中。通过过滤收集沉淀的固体,用PE(50mL)洗涤并干燥,以得到呈黄色固体的2-溴-4-(乙烷磺酰基)-1-氟苯(890.00mg, 62.71%产率)。LC/MS: 对于C₈H₈BrFO₂S计算的质量: 265.94, 267.05, 268.95[M+H, M+H⁺]⁺。

[0999] 步骤2: 2-[2-溴-4-(乙烷磺酰基)苯氧基]-5-氟-1,3-二甲苯的合成

[1000] 程序与3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯甲酸甲酯(SM15-52)相同,但反应温度为110℃,反应时间为1.0h并且粗产物用于下一步骤而无需纯化。使用了870.00mg的1,3-二溴-5-(乙烷磺酰基)-2-氟苯,获得了呈黄色固体的950.00mg的2-[2-溴-4-(乙烷磺酰基)苯氧基]-5-氟-1,3-二甲苯(97.56%产率)。LC/MS: C₁₆H₁₆BrFO₃S计算的质量: 386.00, 实测

值:387.05,389.05[M+H,M+2+H]⁺。

[1001] 步骤3:2-[2-溴-4-(乙烷磺酰基)苯氧基]-5-氟-1,3-二甲苯的合成

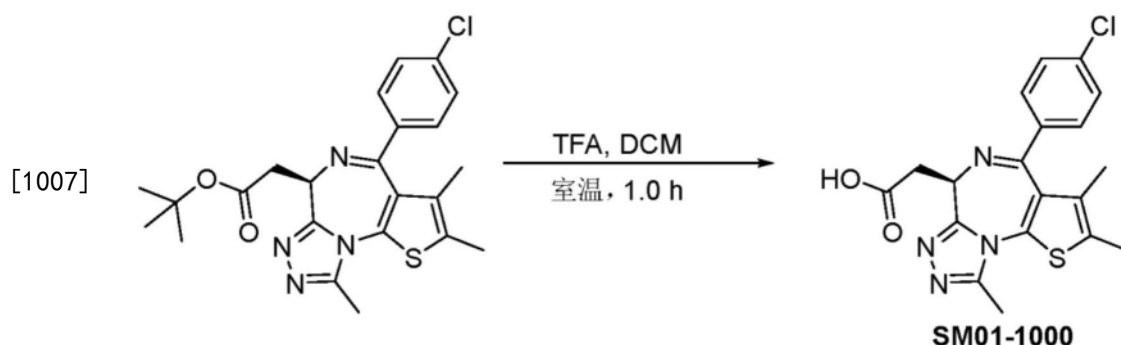
[1002] 程序与4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-甲磺酰基苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(INT-444-4)相同,但反应温度为75℃并且反应时间为1.0h。使用了950.00mg的2-[2-溴-4-(乙烷磺酰基)苯氧基]-5-氟-1,3-二甲苯,获得了呈黄色固体的870.00mg的4-[5-(乙烷磺酰基)-2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(67.35%产率)。LC/MS:C₂₇H₂₇FN₂O₆S计算的质量:526.15,实测值:527.35[M+H]⁺。

[1003] 步骤4:4-[5-(乙烷磺酰基)-2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸的合成

[1004] 程序与4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸相同。使用了860.00mg的4-[5-(乙烷磺酰基)-2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯,获得了呈黄色固体的590.00mg的4-[5-(乙烷磺酰基)-2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(72.46%产率)。LC/MS:C₂₅H₂₃FN₂O₆S的计算的质量:498.12,实测值:499.25[M+H]⁺。

[1005] 实施例15. (R)-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~~草~~-6-基)乙酸的合成

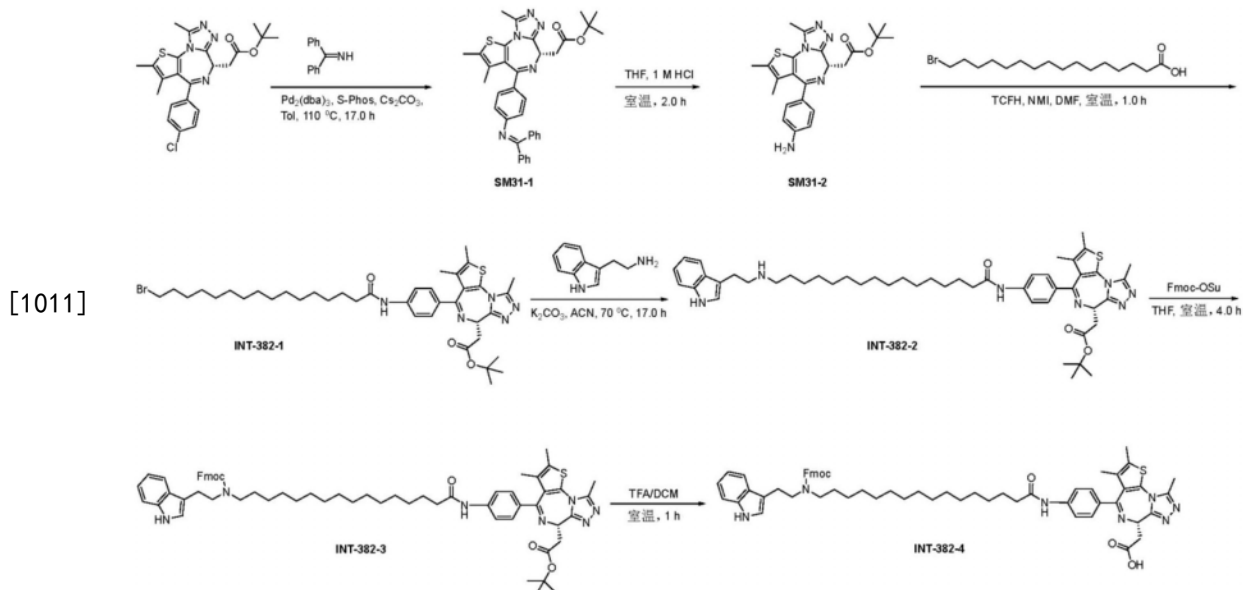
[1006] 方案15.



[1008] 程序与4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤3)相同。使用了500.00mg的(R)-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~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯,获得了呈黄色油状物的500.00mg的期望的产物的粗品。LC/MS:C₁₉H₁₇ClN₄O₂S计算的质量:400.08,实测值:400.95[M+H]⁺。

[1009] 实施例16. (S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)十六烷酰胺基)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~~草~~-6-基)乙酸的合成

[1010] 方案16.



[1012] 步骤1: (S)-2-(4-(4-((二苯基亚甲基)氨基)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~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯的合成

[1013] 在室温下在 N_2 气氛下,向在甲苯(30.00mL)中的(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~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯(1000.00mg,2.19mmol,1.00当量)中的溶液中添加二苯基甲烷(594.89mg,3.28mmol,1.50当量)、 Cs_2CO_3 (2138.91mg,6.56mmol,3.00当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (200.38mg,0.22mmol,0.10当量)和S-Phos(89.83mg,0.22mmol,0.10当量)。将所得的混合物在 110°C 下在 N_2 气氛下搅拌17.0h。在冷却至室温之后,在减压下除去反应溶剂。通过硅胶色谱法(40-50%EA/PE)纯化所获得的残余物,以得到呈黄色固体的期望的产物(1180.00mg,产率80.65%)。LC/MS:对于 $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 计算的质量:601.25,实测值:602.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1014] 步骤2: (S)-2-(4-(4-氨基苯基)-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~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯的合成

[1015] 在室温下,向在THF(10.00mL)中的(S)-2-(4-(4-((二苯基亚甲基)氨基)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~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯(1180.00mg,1.96mmol,1.00当量)的搅拌的溶液中逐滴添加1M HCl(2.00mL)。将所得的混合物在室温下搅拌2.0h。将混合物用EA(100mL)稀释,并分离有机层。将有机层浓缩并在以下条件下通过制备型HPLC纯化:柱:CHIRALPAK IH-3,3.0*50mm,3 μm ;流动相,MeOH(0.1%DEA;流速:2mL/min;梯度:10%B;220nm。将级分合并,并直接冻干。获得呈白色固体的(S)-2-(4-(4-氨基苯基)-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~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯(600.00mg,67.83%)。LC/MS:对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 计算的质量:437.19,实测值:438.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1016] 步骤3: (S)-2-(4-(4-(16-溴代十六烷酰胺基)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~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯的合成

[1017] 将16-溴代十六烷酸(191.59mg,0.57mmol,1.00当量)溶解在DMF(3.00mL)中。在 0°C 下,依次向溶液中加入NMI(93.82mg,1.14mmol,1.14mol,2.00当量)、TCFH(320.62mg,1.14mmol,2.00当量)和(S)-2-(4-(4-氨基苯基)-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~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯(250.00mg,0.57mmol,1.00当量)。使混合物加热至室温并在室温下搅拌1.0h。在反应完成之后,将混合物逐滴加入到冰水(7mL)中。生成固体,滤出,用水(2×5mL)洗涤,并在真空下干燥,以得到呈淡黄色固体的(S)-2-(4-(4-(16-溴代十六烷酰胺基)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~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯(450.00mg,90.77%)。LC/MS:对于 $C_{39}H_{56}BrN_5O_3S$ 计算的质量:753.32,实测值:754.55,756.55[M+H,M+2+H]⁺。

[1018] 步骤4: (S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)氨基)十六烷酰胺基)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~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯的合成

[1019] 向在ACN(3.00mL)中的(S)-2-(4-(4-(16-溴代十六烷酰胺基)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~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯(480.00mg,0.64mmol,1.00当量)和色胺(101.88mg,0.64mmol,1.00当量)的溶液中添加 K_2CO_3 (527.29mg,3.82mmol,6.00当量),并且将所得的混合物在70℃下搅拌17.0h。将所得的混合物过滤,用 CH_3CN (3×5mL)洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩并且在以下条件下通过反相快速色谱法纯化:柱,C18硅胶;流动相,在水和 CH_3CN 中的0.05%的 NH_4HCO_3 ,在15min内50%至60%梯度;检测器,UV 254和220nm。合并级分并浓缩,以得到呈白色固体的(S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)氨基)十六烷酰胺基)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~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯(100.00mg,15.08%产率)。LC/MS:对于 $C_{49}H_{67}N_7O_3S$ 计算的质量:833.50,实测值:834.75[M+H]⁺。

[1020] 步骤5: (S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)十六烷酰胺基)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~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯的合成

[1021] 向在THF(2.00mL)中的(S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)氨基)十六烷酰胺基)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~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯(90.00mg,0.11mmol,1.00当量)的搅拌的溶液中添加DIEA(41.83mg,0.32mmol,3.00当量)和2,5-二氧化吡咯烷-1-基9H-芴-9-基碳酸甲酯(36.39mg,0.11mmol,1.00当量),并且将混合物在室温下将混合物搅拌4.0h。将所得的混合物在真空下浓缩,并通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化,以得到呈白色固体的(S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)十六烷酰胺基)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~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯(80.00mg,56.15%产率)。LC/MS:对于 $C_{64}H_{77}N_7O_5S$ 计算的质量:1055.57,实测值:1056.50[M+H]⁺。

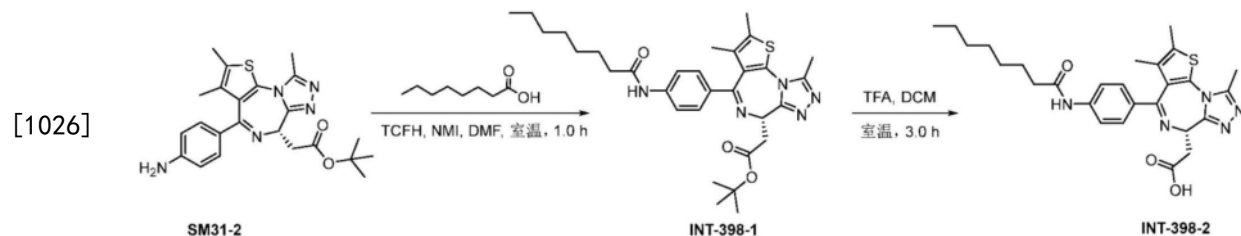
[1022] 步骤6: (S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)十六烷酰胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂~~草~~-6-基)乙酸的合成

[1023] 程序与4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤4)相同。使用了70.00mg的(S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)十六烷酰胺基)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~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯,获得了呈浅

黄色油状物的70.00mg的期望的产物的粗品。LC/MS:对于 $C_{60}H_{69}N_7O_5S$ 计算的质量:999.50,实测值:1000.80[M+H]⁺。

[1024] 实施例17. (S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-辛烷酰胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂~~草~~-6-基)乙酸的合成

[1025] 方案17.



[1027] 步骤1: (S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-辛烷酰胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯的合成

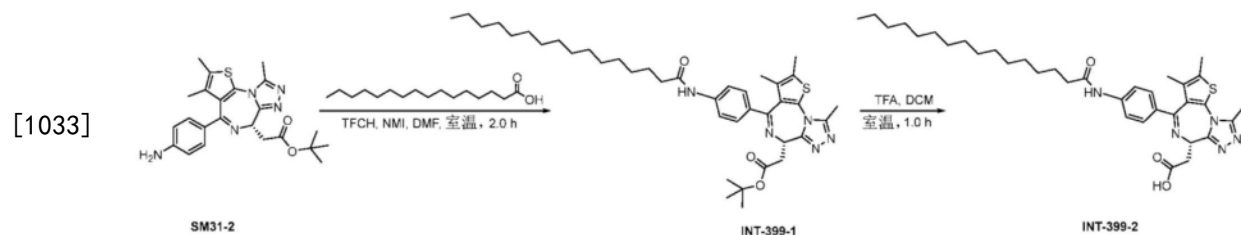
[1028] 程序与(S)-2-(4-(4-(16-溴代十六烷酰胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯相同。使用了100.00mg的(S)-2-(4-(4-氨基苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯,获得了呈黄色固体的117.00mg的期望的产物的粗品。LC/MS:对于 $C_{31}H_{41}N_5O_3S$ 计算的质量:563.29,实测值:564.45[M+H]⁺。

[1029] 步骤2: (S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-辛烷酰胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂~~草~~-6-基)乙酸的合成

[1030] 程序与4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤4)相同。使用了110.00mg的(S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-辛烷酰胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯,获得了呈黄色油状物的110.00mg的期望的产物的粗品。LC/MS:对于 $C_{27}H_{33}N_5O_3S$ 计算的质量:507.23,实测值:508.35[M+H]⁺。

[1031] 实施例18. (S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-棕榈酰胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂~~草~~-6-基)乙酸的合成

[1032] 方案18.



[1034] 步骤1: (S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-棕榈酰胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯的合成

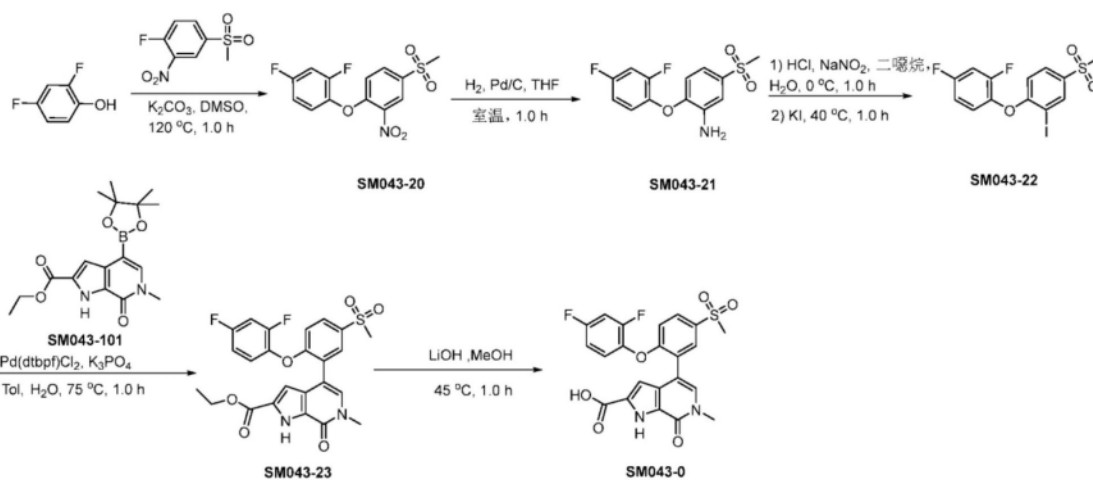
[1035] 程序与4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-[26-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂二十五烷-25-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂-26-氮杂三十一烷-31-基]吡咯-2-甲酸乙酯相同,但反应时间为2.0h。使用了60.00mg的棕榈酸,获得了呈黄色油状物的120.00mg的期望的产物(75.87%产率)。LC/MS:对于 $C_{39}H_{57}N_5O_3S$ 计算的质量:675.42,实测值:676.65[M+H]⁺。

[1036] 步骤2: (S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-棕榈酰胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂~~草~~-6-基)乙酸的合成

[1037] 程序与4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤4)相同。使用了110.00mg的(S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-棕榈酰胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂~~草~~-6-基)乙酸叔丁酯,获得了呈黄色油状物[8的110.00mg的期望的产物的粗品。LC/MS:对于 $C_{35}H_{49}N_5O_3S$ 计算的质量:619.36,实测值:620.50[M+H]⁺。

[1038] 实施例19.4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺酰基苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸的合成

[1039] 方案19.



[1041] 步骤1:1-(2,4-二氟苯氧基)-4-甲磺酰基-2-硝基苯的合成

[1042] 向在DMSO(50.00mL)中的2,4-二氟苯酚(1.78g,13.68mmol,1.00当量)的搅拌的溶液中添加1-氟-4-甲磺酰基-2-硝基苯(3.00g,13.682mmol,1.00当量)和 K_2CO_3 (1.89g,13.68mmol,1.00当量)。将所得的混合物在120℃下搅拌1.0h。将反应混合物倒入冰水(120mL)中,用EA(3×150mL)提取。将有机相合并,并用 H_2O (100mL)和NaCl(100mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥。滤出固体并浓缩滤液,以得到呈黄色固体的1-(2,4-二氟苯氧基)-4-甲磺酰基-2-硝基苯(4.20g,88.56%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ :8.61(s,1H),8.15(d,J=8.8Hz,1H),7.55-7.66(m,2H),7.24-7.30(m,2H),3.34(s,3H)。

[1043] 步骤2:2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺酰基苯胺的合成

[1044] 程序与2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺酰基苯胺(INT-444-2)相同,但反应时间为1.0h。使用了500.00mg的1-(2,4-二氟苯氧基)-4-甲磺酰基-2-硝基苯,获得了呈无色油状物的420.00mg的2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺酰基苯胺。LC/MS:对于 $C_{13}H_{11}F_2NO_3S$ 计算的质量:299.04,实测值:300.05[M+H]⁺。

[1045] 步骤3:1-(2,4-二氟苯氧基)-2-碘-4-甲磺酰基苯的合成

[1046] 程序与5-氟-2-(2-碘-4-甲磺酰基苯氧基)-1,3-二甲苯(实施例13Step5)相同,但在加入KI之后,反应时间为1.0h。使用了420.00mg的5-氟-2-(2-碘-4-甲磺酰基苯氧基)-1,3-二甲苯,获得了呈黄色固体的440.00mg的1-(2,4-二氟苯氧基)-2-碘-4-甲磺酰基苯(78.57%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ :8.38(s,1H),7.86d,J=8.4Hz,1H),7.50-7.61(m,1H),7.41-7.49(m,1H),7.15-7.25(m,1H),6.90(d,J=8.8Hz,1H),3.26(s,3H)。

[1047] 步骤4:4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺酰基苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯的合成

[1048] 程序与4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-甲磺酰基苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(INT-444-4)相同,但反应温度为75℃并且反应时间为1.0h。使用了420.00mg的1-(2,4-二氟苯氧基)-2-碘-4-甲磺酰基苯,获得了呈白色固体的340.00mg的4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺酰基苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(62.11%产率)。LC/MS:对于 $C_{24}H_{20}F_2N_2O_6S$ 计算的质量:502.10,实测值:503.25[M+H]⁺。

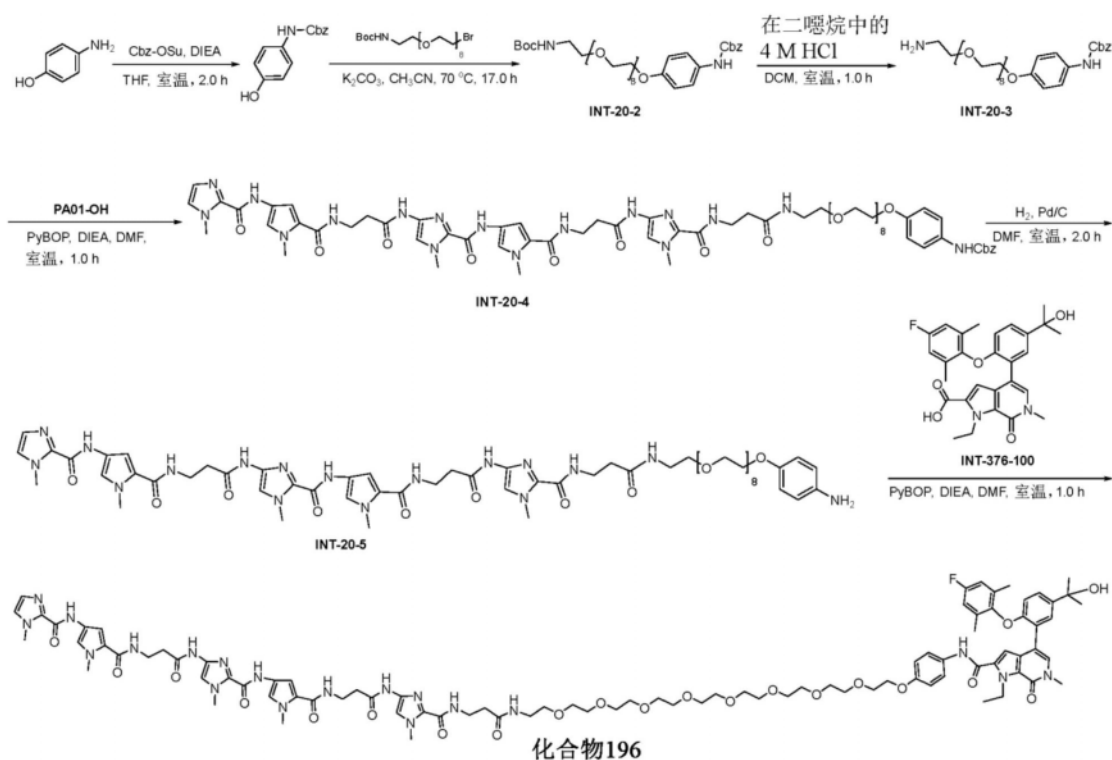
[1049] 步骤5:4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺酰基苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸的合成

[1050] 程序与4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(实施例1的步骤3)相同,但反应时间为1.0h。使用了320.00mg的4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺酰基苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯,获得了呈白色固体的290.00mg的4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺酰基苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(92.15%产率)。LC/MS:对于 $C_{22}H_{16}F_2N_2O_6S$ 计算的质量:474.07,实测值:475.20[M+H]⁺。

[1051] 本公开的代表性化合物的合成

[1052] 实施例20.N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(化合物196)的合成

[1053] 方案20.



[1055] 步骤1:N-(4-羟基苯基)氨基甲酸苄酯的合成

[1056] 将在THF (60.00mL) 中的氨基苯酚 (10.00g, 91.64mmol, 1.00当量) 和2,5-二氧代吡咯烷-1-基碳酸苄酯 (27.00g, 108.34mmol, 1.18当量)、DIEA (29.02g, 224.51mmol, 2.45当量) 的溶液在室温下搅拌2.0h。所得的混合物用EtOAc (3×150mL) 提取。将合并的有机层用盐水 (3×50mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥。在过滤之后, 在减压下浓缩滤液。将所得的粉红色固体用3×30mL的ACN洗涤。这得到呈白色固体的N-(4-羟基苯基)氨基甲酸苄酯 (15.00g, 63.93% 产率)。LC/MS: 对于C₁₄H₁₃N₃O₃计算的质量: 243.09, 实测值: 244.10[M+H]⁺。

[1057] 步骤2:N-[4-((26-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基)苯基]氨基甲酸苄酯的合成

[1058] 程序与1-(5-溴戊基)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡咯-2-甲酸乙酯相同, 但反应时间为17.0h。使用2.80g的N-(4-羟基苯基)氨基甲酸苄酯, 获得了呈无色油状物的7.00g的N-[4-((26-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基)苯基]氨基甲酸苄酯 (82.31% 产率)。LC/MS: 对于C₃₇H₅₈N₂O₁₃计算的质量: 738.39, 实测值: 756.55[M+H₂O]⁺。

[1059] 步骤3:N-{4-[(26-氨基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基]苯基}氨基甲酸苄酯的合成

[1060] 程序与4-[4-(3-氨基丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯盐酸盐相同, 但反应溶剂为在二噁烷/DCM (1:1) 中的4M HCl。使用了6.50g的N-[4-((26-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基)苯基]氨基甲酸苄酯, 获得了呈无色油状物6.50g的N-{4-[(26-氨基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基]苯基}氨基甲酸苄酯的粗品。LC/MS: 对于C₃₂H₅₀N₂O₁₁计算的质量: 638.34, 实测值: 639.40[M+H]⁺。

[1061] 步骤4:N-[4-((26-[3-((1-甲基-4-[3-((1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-

(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基]丙酰胺基]咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基]丙酰胺基]咪唑-2-基]甲酰胺基]丙酰胺基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基}氧基)苯基]氨基甲酸苄酯的合成

[1062] 程序与4-(4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤3)相同。使用了9.00g的N-{4-[(26-氨基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基]苯基}氨基甲酸苄酯,获得了呈黄色固体的15.50g的N-[4-({26-[3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基]丙酰胺基]咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基]丙酰胺基]咪唑-2-基]甲酰胺基]丙酰胺基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基}氧基)苯基]氨基甲酸苄酯(75.84%产率)。LC/MS:对于 $C_{68}H_{91}N_{17}O_{19}$ 计算的质量:1449.67,实测值:1450.90[M+H]⁺。

[1063] 步骤5:N-(5-{[2-({2-[(2-({26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基]丙酰胺基]咪唑-2-甲酰胺的合成

[1064] 向在DMF(40.00mL)中的N-[4-({26-[3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基]丙酰胺基]咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基]丙酰胺基]咪唑-2-基]甲酰胺基]丙酰胺基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基}氧基)苯基]氨基甲酸苄酯(5.50g,3.792mmol,1.00当量)的溶液中添加Pd/C(1.10g,20%w/w)。然后H₂交换三次。将混合物在H₂气氛下在室温下搅拌2.0h。滤出Pd/C并用MeOH洗涤,浓缩过滤物并且冻干。将所得的混合物倒入水/冰(60mL)中。通过过滤收集沉淀的固体,用H₂O(3×20mL)洗涤并冻干。获得了呈白色固体的N-(5-{[2-({2-[(2-({26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基]丙酰胺基]咪唑-2-甲酰胺(4.08g,81.74%)。LC/MS:对于 $C_{60}H_{85}N_{17}O_{17}$ 计算的质量:1315.63,实测值:1317.10[M+H]⁺。

[1065] 步骤6:化合物196的合成

[1066] 向25mL烧瓶中添加1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(280.00mg,0.57mmol,1.00当量)和DMF(3.00mL)。将混合物冷却到0℃,然后分批加入PyBOP(443.74mg,0.85mmol,1.50当量)和N-(5-{[2-({2-[(2-({26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基]丙酰胺基]咪唑-2-甲酰胺(748.36mg,0.57mmol,1.00当量),随后加入DIEA(220.41mg,1.70mmol,3.00当量)。将反应在室温下搅拌1.0h。过滤反应混合物,并在DMF(3.00mL)中的过滤物通过制备型HPLC在以下条件下纯化:柱:XSelect CSH Prep C18 OBD柱,19×250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在10min内48%B至56%B,56%B;波长:254nm;RT1(min):9.02;运行次数:0。将级分合并,并直接冻干。这得到了呈白色固体的N-(5-{[2-({2-[(2-({26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二

甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基}乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(171.10mg, 16.53%产率)。HRMS:对于 $C_{88}H_{112}FN_{19}O_{21}$ 计算的质量:1789.8264,实测值:1790.8420[M+H]⁺。

[1067] 实施例21-27通过实施例20的程序制备。

[1068] 实施例21.N-(5-{[2-({2-[2-({26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基}乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(化合物197)的合成

[1069] 使用了300.00mg的N-(5-{[2-({2-[2-({26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基}乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺,获得了呈白色固体的232.40mg的期望的产物(56.28%产率)。HRMS:对于 $C_{86}H_{106}FN_{19}O_{20}$ 计算的质量:1743.7845,实测值:1744.7899[M+H]⁺。

[1070] 实施例22.1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)-N-(1-甲基-5-{[2-({1-甲基-2-[2-({26-(4-{6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]咪唑-4-基}氨基甲酰基}乙基]氨基甲酰基}吡咯-3-基)咪唑-2-甲酰胺(化合物198)的合成

[1071] 使用了400.00mg的N-(5-{[2-({2-[2-({26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基}乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺,获得了呈白色固体的242.00mg的期望的产物(51.22%产率)。HRMS:对于 $C_{69}H_{91}N_{19}O_{19}$ 计算的质量:1489.6738,实测值:1490.6778[M+H]⁺。

[1072] 实施例23.(S)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺基)-1H-吡咯-2-甲酰胺基)丙酰胺基)-N-(1-甲基-5-((3-((1-甲基-2-((28-氧代-1-(4-(2-(2,3,9-三甲基-4-(4-辛烷酰胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂~~草~~-6-基)乙酰胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂-27-氮杂三十烷-30-基)氨基甲酰基)-1H-咪唑-4-基)氨基)-3-氧代丙基)氨基甲酰基)-1H-吡咯-3-基)-1H-咪唑-2-甲酰胺(化合物203)的合成

[1073] 使用了50.00mg的(S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-辛烷酰胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂~~草~~-6-基)乙酸,获得了呈白色固体的39.70mg的期望的产物(21.94%产率)。HRMS:对于 $C_{87}H_{116}N_{22}O_{19}S$ 精确质量计算的质量:1804.8508,实测值:1805.8650[M+H]⁺。

[1074] 实施例24.(S)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺基)-1H-吡

咯-2-甲酰胺基)丙酰胺基)-N-(1-甲基-5-((3-((1-甲基-2-((28-氧代-1-(4-(2-(2,3,9-三甲基-4-(4-棕榈酰胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂^草-6-基)乙酰胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂-27-氮杂三十烷-30-基)氨基甲酰基)-1H-咪唑-4-基)氨基)-3-氧代丙基)氨基甲酰基)-1H-吡咯-3-基)-1H-咪唑-2-甲酰胺(化合物204)的合成

[1075] 使用了110.00mg的(S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-棕榈酰胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂^草-6-基)乙酸,获得了呈白色固体的61.10mg的期望的产物(17.25%产率)。HRMS:对于 $C_{95}H_{132}N_{22}O_{19}S$ 计算的质量:1916.9760,实测值:1917.9832[M+H]⁺。

[1076] 实施例25.N-(5-{[2-({2-[2-({26-(4-{4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺酰基苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(化合物207)的合成

[1077] 使用了150.00mg的N-(5-{[2-({2-[2-({26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺,获得了呈白色固体的42.30mg的期望的产物(20.40%产率)。HRMS:对于 $C_{82}H_{99}F_2N_{19}O_{22}S$ 精确质量计算的质量:1771.6900,实测值:1772.6914[M+H]⁺。

[1078] 实施例26.(R)-N-(5-((3-((2-((1-(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^草-6-基)乙酰胺基)苯氧基)-28-氧代-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂-27-氮杂三十烷-30-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)氨基)-3-氧代丙基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺基)-1H-吡咯-2-甲酰胺基)丙酰胺基)-1H-咪唑-2-甲酰胺(化合物231)的合成

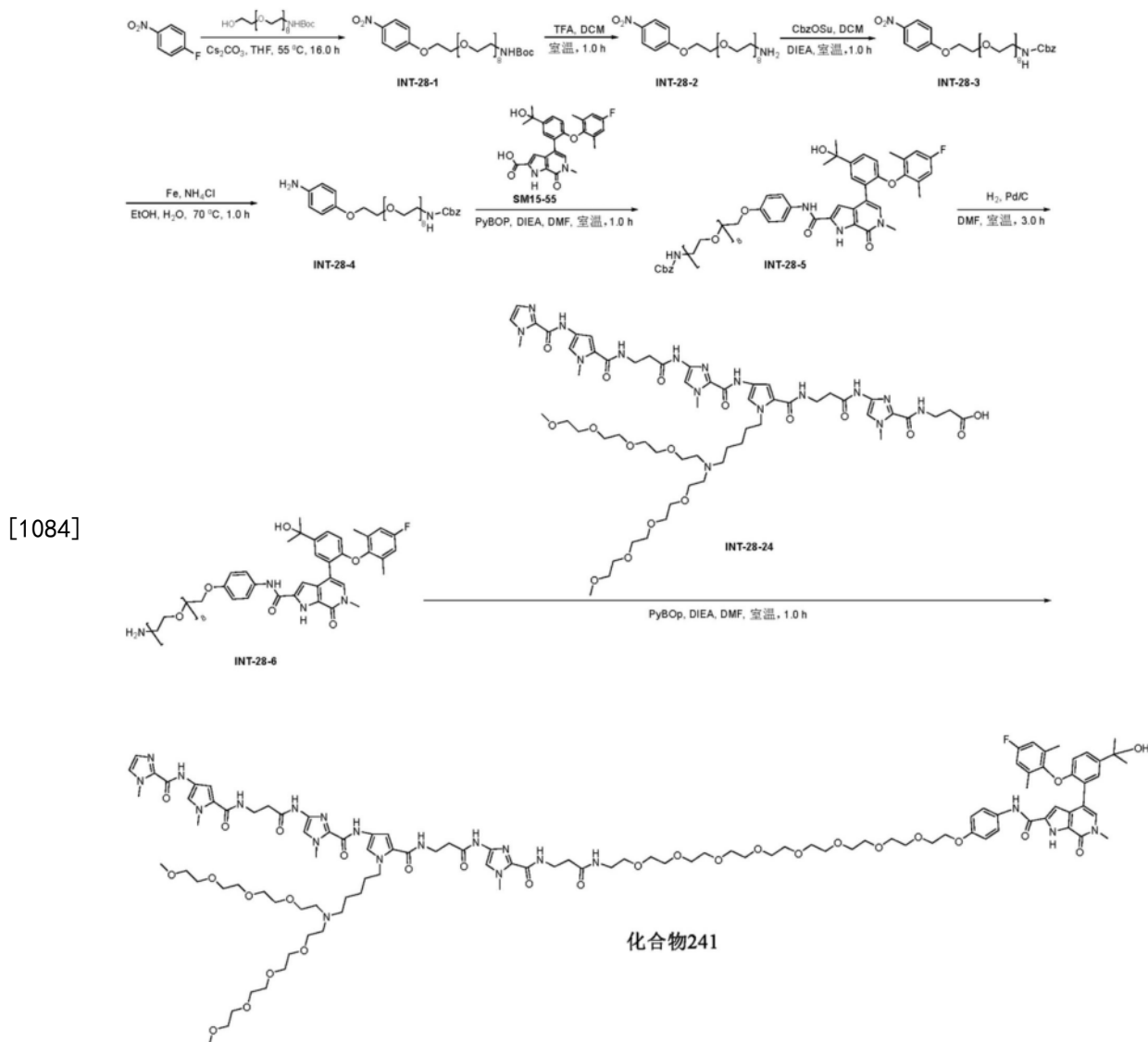
[1079] 使用了87.40mg的N-(5-{[2-({2-[2-({26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺,获得了呈白色固体的43.70mg的期望的产物(38.51%产率)。HRMS:对于 $C_{79}H_{100}ClN_{21}O_{18}S$ 计算的质量:1697.6964,实测值:1698.7020[M+H]⁺。

[1080] 实施例27.(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)氨基)十六烷酰胺基)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^草-6-基)乙酰胺基)苯氧基)-28-氧代-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂-27-氮杂三十烷-30-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)氨基)-3-氧代丙基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺基)-1H-吡咯-2-甲酰胺基)丙酰胺基)-1H-咪唑-2-甲酰胺(化合物200)的合成

[1081] 在0℃下,向在DMF (2.00mL) 的(S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)十六烷酰胺基)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]二氮杂草-6-基)乙酸(60.00mg,0.06mmol,1.00当量)的搅拌的溶液中依次添加PyBOP(31.21mg,0.06mmol,1.00当量)、N-(5-{[2-({2-[2-([26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(78.96mg,0.06mmol,1.00当量)和DIEA(23.26mg,0.180mmol,3.00当量)。使混合物加热至室温并搅拌1.0h。然后加入哌啶(0.20mL)(哌啶和DMF的体积比=1:10),并将混合物在室温下搅拌1.0h。在反应完成之后,将混合物逐滴加入到冰水(5mL)中。生成固体,滤出,用水(2×3mL)洗涤,并在真空下干燥。将粗产物(80.00mg)溶解在DMF(2.00mL)中,过滤所得的混合物,并通过制备HPLC在以下条件下纯化过滤:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19*250mm,10μm;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在10min内40%B至53%B,53%B;波长:254nm;RT1(min):9.83;运行次数:0。合并级分并直接冻干,以得到呈白色固体的期望的产物(15.00mg,20.13%)。HRMS:对于C₁₀₅H₁₄₂N₂₄O₁₉S计算的质量:2075.0603,实测值:2076.0676[M+H]⁺。

[1082] 实施例28.N-(5-{[2-({2-[2-([26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(化合物241)的合成

[1083] 方案21.



[1085] 步骤1:N-[26-(4-硝基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[1086] 向在THF (15.00mL) 中的4-氟硝基苯 (329.66mg, 2.34mmol, 1.20当量) 的搅拌的溶液中添加N-(26-羟基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.00g, 1.95mmol, 1.00当量) 和 Cs_2CO_3 (1.90g, 5.84mmol, 3.00当量)。将所得的混合物在55 °C下搅拌16.0h。将所得的混合物在真空下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法 (0-10% MeOH/DCM) 纯化, 以得到呈黄色油状物的N-[26-(4-硝基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酸叔丁酯 (1.10g, 89.01% 产率)。LC/MS: 对于 $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_{13}$ 计算的质量: 634.33, 实测值: 635.55 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1087] 步骤2:26-(4-硝基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-胺的合成

[1088] 程序与4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯 (实施例2的步骤4) 相同。使用了1.10g的N-[26-(4-硝基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酸叔丁酯, 获得了呈黄色的920.0mg的26-(4-硝基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-胺的粗品。LC/MS: 对于

$C_{24}H_{42}N_2O_{11}$ 计算的质量:534.27,实测值:535.45[M+H]⁺。

[1089] 步骤3:N-[26-(4-硝基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酸苄酯的合成

[1090] 向在DCM(6.00mL)中的26-(4-硝基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-胺(920.00mg,1.72mmol,1.00当量)的搅拌的溶液中添加2,5-二氧化吡咯烷-1-基碳酸苄基酯(514.66mg,2.07mmol,1.20当量)和DIEA(667.25mg,5.16mmol,3.00当量)。将所得的混合物在室温下搅拌1.0h。将所得的混合物在真空下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(0-10%MeOH/DCM)纯化,以得到呈黄色油状物的N-[26-(4-硝基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酸苄酯(1.10g,95.58%产率)。LC/MS:对于 $C_{32}H_{48}N_2O_{13}$ 计算的质量:668.31,实测值:669.25[M+H]⁺。

[1091] 步骤4:N-[26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酸苄酯的合成

[1092] 向在EtOH(6.00mL)和H₂O(2.00mL)中的N-[26-(4-硝基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酸苄酯(1.10g,1.65mmol,1.00当量)的搅拌的溶液中添加Fe(1.38g,24.67mmol,15.00当量)和NH₄Cl(1.32g,24.68mmol,15.00当量)。将所得的混合物在70℃下搅拌1.0h。过滤所得的混合物,在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法(0-10%MeOH/DCM)纯化,以得到呈黄色油状物的N-[26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酸苄酯(960.00mg,91.37%产率)。LC/MS:对于 $C_{32}H_{50}N_2O_{11}$ 计算的质量:638.34,实测值:639.35[M+H]⁺。

[1093] 步骤5:N-[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酸苄酯的合成

[1094] 程序与4-(4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤3)相同。使用了930.00mg的N-[26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酸苄酯,获得了呈黄色油状物的1.50g的N-[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酸苄酯(94.93%产率)。LC/MS:对于 $C_{58}H_{73}FN_4O_{15}$ 计算的质量:1084.50,实测值:1086.05[M+H]⁺。

[1095] 步骤6:N-{4-[(26-氨基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基]苯基}-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺的合成

[1096] 向在DMF(8.00mL)的N-[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酸苄酯(1.50g,1.38mmol,1.00当量)的搅拌的溶液中添加Pd/C(150.00mg,10%w/w)。将所得的混合物在H₂气氛下在室温下搅拌3.0h。将所得的混合物过滤并直接冻干,以得到呈黄色固体的N-{4-[(26-氨基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基]苯基}-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺(1.10g,83.68%产率)。LC/

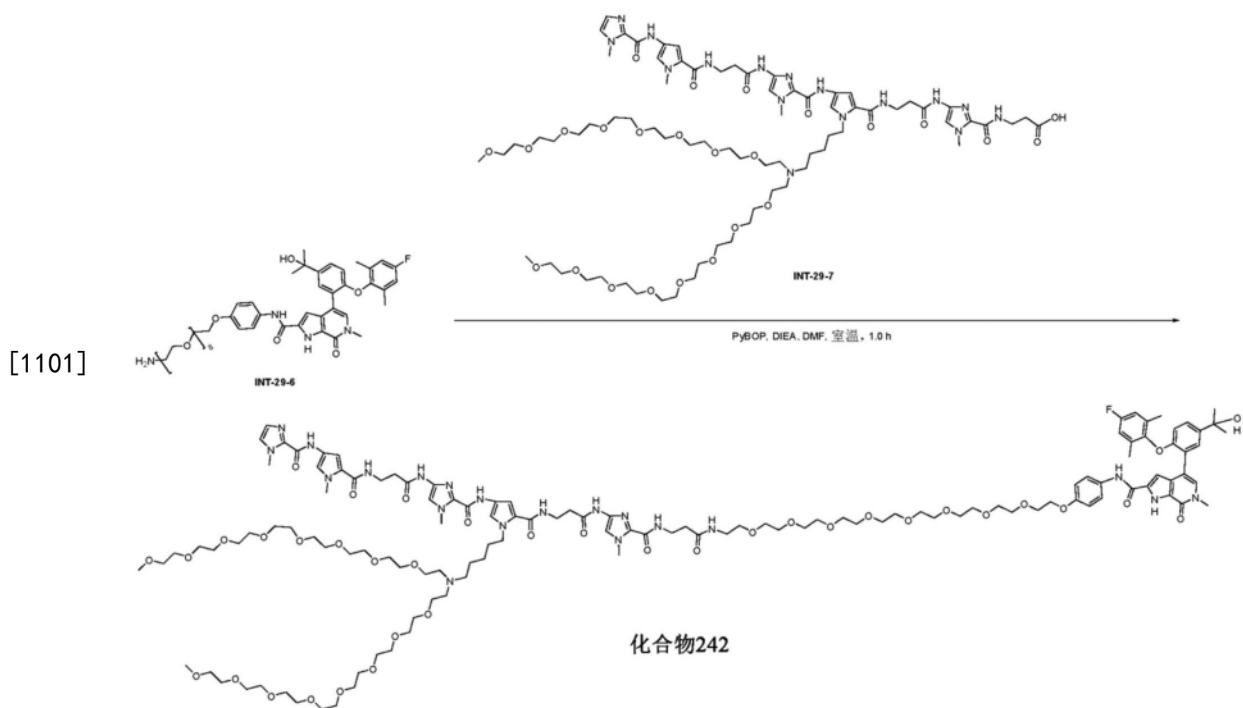
MS:对于 $C_{50}H_{67}FN_4O_{13}$ 计算的质量:950.46,实测值:951.40[M+H]⁺。

[1097] 步骤7:化合物241的合成

[1098] 程序与N-(5-{[2-(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基]苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺相同。使用了100.00mg的3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-基]甲酰胺基)丙酸,获得了呈白色固体的16.90mg的期望的产物(9.43%产率)。HRMS:对于 $C_{108}H_{153}FN_{20}O_{29}$ 计算的质量:2213.1096,实测值:2214.1118[M+H]⁺。

[1099] 实施例29.N-(5-{[2-(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基]苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-[26-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂二十五烷-25-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂-26-氮杂三十一烷-31-基]吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(化合物242)的合成

[1100] 方案22.

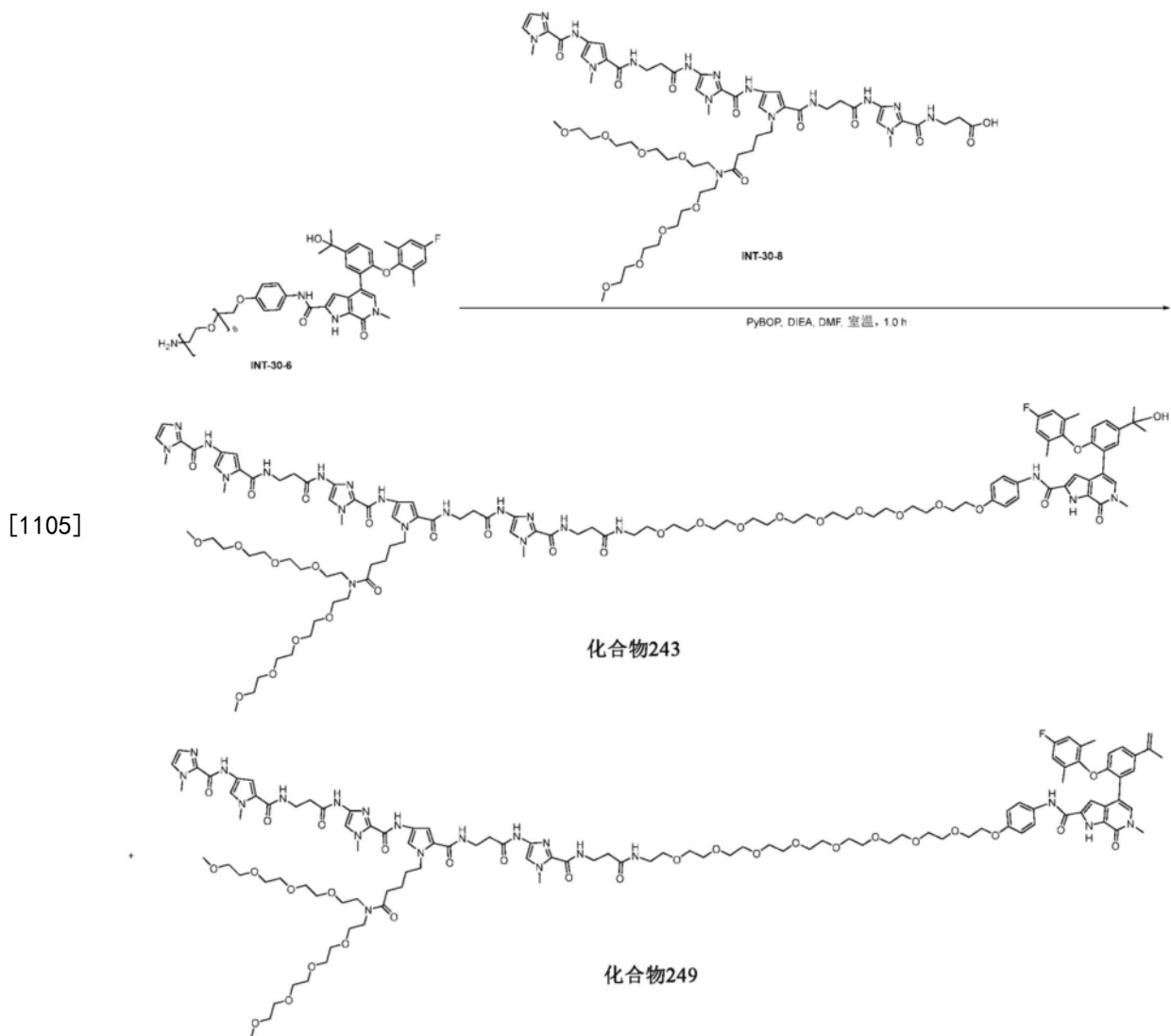


[1102] 程序与N-(5-{[2-(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基]苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲

基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(实施例20)相同。使用了100.00mg的N-{4-[(26-氨基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基]苯基}-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,获得了呈白色固体的51.90mg的期望的产物(17.84%产率)。HRMS:对于 $C_{124}H_{185}FN_{20}O_{37}$ 计算的质量:2565.3194,实测值:2566.3198[M+H]⁺。

[1103] 实施例30.N-(1-{4-[双(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)氨基甲酰基]丁基}-5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基)氨基甲酰基}乙基]氨基甲酰基}吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(化合物243)和N-(1-{4-[双(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)氨基甲酰基]丁基}-5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基)氨基甲酰基}乙基]氨基甲酰基}吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(化合物249)的合成

[1104] 方案23.



[1106] 在0℃下,向在DMF(3.00mL)中的3-[4-{3-[1-{4-[双(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)氨基甲酰基]丁基}-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基)甲酰胺基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-基)甲酰胺基]丙酸(130.00mg,0.10mmol,1.00当量)的搅拌的溶液中分批添加PyBOP(78.34mg,0.15mmol,1.50当量)、DIEA(38.91mg,0.30mmol,3.00当量)和N-{4-[(26-氨基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基]苯基}-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺(104.99mg,0.11mmol,1.10当量)。将所得的混合物在室温下搅拌1.0h。所得的混合物通过反相柱在以下条件下直接纯化:柱,C18硅胶;流动相,在水中的ACN(0.05% TFA),在10min内5%至93%梯度;检测器,UV254nm。将级分合并,并浓缩。获得了150.00mg的N-(1-{4-[双(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)氨基甲酰基]丁基}-5-{[2-(2-[2-[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基]苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基)氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺和N-(1-{4-[双(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)氨基甲酰基]丁基}-5-{[2-(2-[2-[26-(4-

{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基]氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺。将它们两者均溶解在DMF (2.0mL) 中,过滤,并通过制备型HPLC在以下条件下纯化DMF中的滤液:柱:XBridge制备型苯基OBD柱,19*250mm,5 μ m;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在18min中的32%B至57%B,57%B;波长:254nm;RT1 (min):13.3,16.97 (min)。将级分合并,并直接冻干。获得了呈白色固体的N-(1-{4-[双(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)氨基甲酰基]丁基}-5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(13.70mg,5.96%)。HRMS:对于 $\text{C}_{108}\text{H}_{151}\text{FN}_{20}\text{O}_{30}$ 计算的质量:2227.0889,实测值:2228.0912[M+H]⁺。获得了呈白色固体的N-(1-{4-[双(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)氨基甲酰基]丁基}-5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(26.40mg,32.97%产率)。HRMS:对于 $\text{C}_{108}\text{H}_{149}\text{FN}_{20}\text{O}_{29}$ 计算的质量:2209.0783,实测值:2210.0817[M+H]⁺。

[1107] 根据实施例30的程序来合成实施例31-33。

[1108] 实施例31.N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(化合物245)的合成

[1109] 使用了100.00mg的N-{4-[(26-氨基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基]苯基}-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺,获得了呈白色固体的17.30mg的期望的产物(6.88%产率)。HRMS:对于 $\text{C}_{108}\text{H}_{153}\text{FN}_{20}\text{O}_{29}$ 计算的质量:2213.1096,实测值:2214.1126[M+H]⁺。

[1110] 实施例32.N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-[26-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂二十五烷-25-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂-26-氮杂三十一烷-31-基]吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(化合物246)的合成

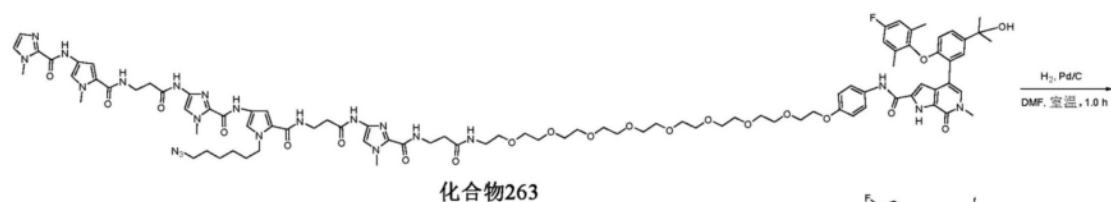
[1111] 使用了60.00mg的3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-[26-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂二十五烷-25-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂-26-氮杂三十一烷-31-基]吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-基]甲酰胺基}丙酸,获得了呈固体的2.80mg的期望的产物(2.73%产率)。HRMS:对于 $C_{124}H_{185}FN_{20}O_{37}$ 计算的质量:2565.3194,实测值:2566.3151[M+H]⁺。

[1112] 实施例33.N-[1-(6-叠氮己基)-5-{{2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(化合物263)的合成

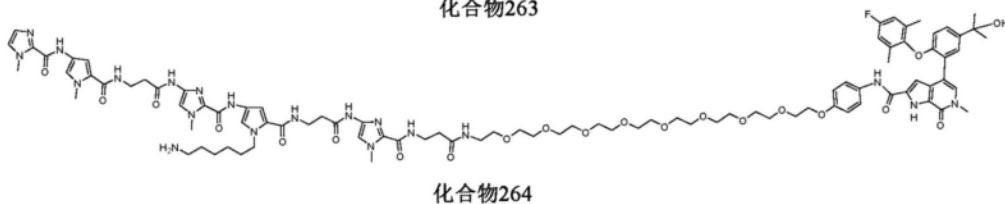
[1113] 使用了230.00mg的3-{{4-(3-{[1-(6-叠氮己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲酰胺基}丙酸,获得了呈黄色油状物的150.00mg的期望的产物。其50.00mg通过制备型HPLC纯化,获得了呈白色固体的11.30mg的期望的产物。HRMS:对于 $C_{91}H_{117}FN_{22}O_{21}$ 计算的质量:1872.8748,实测值:1873.8771[M+H]⁺。

[1114] 实施例34.N-[1-(6-氨基己基)-5-{{2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(化合物264)的合成

[1115] 方案24.



[1116]

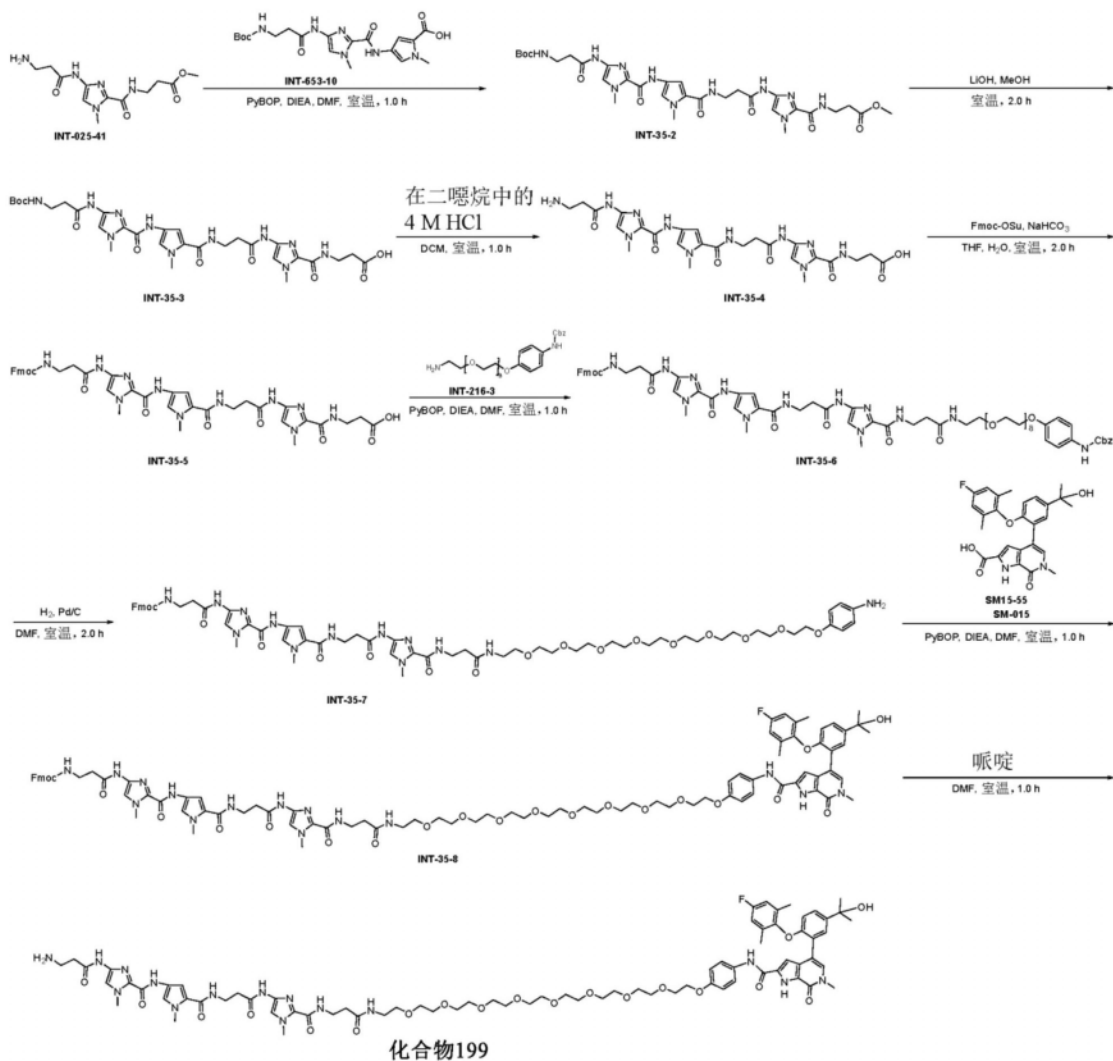


[1117] 向在DMF(4.00mL)中的N-[1-(6-叠氮己基)-5-{{2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(90.00mg,0.05mmol,1.00当量)的溶液中添加Pd/C(30.00mg,33.3%w/w)。然后在H₂气氛下在室温下将反应物搅拌1.0h。过滤混合物,并在真空下浓缩滤液。将残余物溶解在DMF

(3.00mL)中并过滤,并通过制备型HPLC在以下条件下纯化DMF中的滤液:柱:XBridge制备型苯基OBD柱,19*250mm,5 μ m;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在15min中的35%B至60%B,60%B;波长:254nm;RT1(min):13。将级分合并,并直接冻干。获得了呈白色固体的N-[1-(6-氨基己基)-5-{{2-({2-[[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基}-1-甲基咪唑-4-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基}吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(10.00mg,10.87%产率)。HRMS:对于 $\text{C}_{91}\text{H}_{119}\text{FN}_{20}\text{O}_{21}$ 计算的质量:1846.8843,实测值:1847.8887[M+H]⁺。

[1118] 实施例35.4-(3-氨基丙酰胺基)-N-(5-{{2-({2-[[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基}-1-甲基咪唑-4-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基咪唑-2-甲酰胺(化合物199)的合成

[1119] 方案25.



[1120]

[1121] 步骤1:3-{[4-(3-{[4-(4-{3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲酰胺基}丙酸甲酯的合成

[1122] 程序与4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(INT-459-2)相同。使用了380.00mg的3-{[4-(3-氨基丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲酰胺基}丙酸甲酯,获得了呈浅黄色固体的790.00mg的3-{[4-(3-{[4-(4-{3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲酰胺基}丙酸甲酯(82.27%产率)。LC/MS:对于 $C_{31}H_{43}N_{11}O_9$ 计算的质量:713.32,实测值:714.55[M+H]⁺。

[1123] 步骤2:3-{[4-(3-{[4-(4-{3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲酰胺基}丙酸的合成

[1124] 程序与4-[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(实施例1的步骤3)相同,但反应温度为室温。使用了790.00mg的3-{[4-(3-{[4-(4-{3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲酰胺基}丙酸甲酯,获得了呈浅黄色固体的700.00mg的3-{[4-(3-{[4-(4-{3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲酰胺基}丙酸(86.77%产率)。LC/MS:对于 $C_{30}H_{41}N_{11}O_9$ 计算的质量:699.31,实测值:701.50[M+H]⁺。

[1125] 步骤3:3-({4-[3-({4-[4-(3-氨基丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-基}甲酰胺基)丙酸的合成

[1126] 程序与4-[4-(3-氨基丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯盐酸盐(实施例4的步骤步骤1)相同,但反应溶剂为在二噁烷/DCM(1:1)中的4M HCl,并且反应时间为1.0h。使用了650.00mg的3-{[4-(3-{[4-(4-{3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲酰胺基}丙酸,获得了呈黄色油状物的650.00mg的期望的产物的粗品。LC/MS:对于 $C_{25}H_{33}N_{11}O_7$ 计算的质量:599.26,实测值:600.25[M+H]⁺。

[1127] 步骤4:3-({4-[3-({4-[4-(3-[(9H-苄-9-基甲氧基)羰基]氨基}丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-基}甲酰胺基)丙酸的合成

[1128] 在室温下,向在THF(10.00mL)和H₂O(2.00mL)中的3-({4-[3-({4-[4-(3-氨基丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-基}甲酰胺基)丙酸(600.00mg,1.00mmol,1.00当量)的搅拌的溶液中添加2,5-二氧化吡咯烷-1-基9H-苄-9-基碳酸甲酯(337.55mg,1.00mmol,1.00当量)和NaHCO₃(420.30mg,5.00mmol,5.00当量)。将所得的混合物在室温下搅拌2.0h。在反应之后,将所得的混合物在减压下浓缩。将pH调节至3-4,然后用EA(3×20mL)提取,合并有机相并浓缩。这得到了呈浅黄色固体的3-({4-[3-({4-[4-(3-[(9H-苄-9-基甲氧基)羰基]氨基}丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-基}甲酰胺基)丙酸(800.00mg,粗品)。粗产物被直接用于下一步骤中,而无需进一步纯化。LC/MS:对于 $C_{40}H_{43}N_{11}O_9$ 计算的质量:821.32,实测值:822.55[M+H]⁺。

[1129] 步骤5:N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{[(苄氧基)羰基]氨基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸9H-苈-9-基甲酯的合成

[1130] 程序与1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基)丁酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯相同,但反应时间为1.0h。使用了650.00mg的3-({4-[3-({4-[4-(3-{[(9H-苈-9-基甲氧基)羰基]氨基}丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲酰胺基)丙酰胺基]-1-甲基咪唑-2-基]甲酰胺基)丙酸,获得了呈黄色油状物的740.00mg的期望的产物(57.72%产率)。LC/MS:对于 $C_{72}H_{91}N_{13}O_{19}$ 计算的质量:1441.66,实测值:722.40 $[M/2+H]^+$ 。

[1131] 步骤6:N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸9H-苈-9-基甲酯的合成

[1132] 在50mL圆底烧瓶中,向在DMF(8.00mL)中的N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{[(苄氧基)羰基]氨基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸9H-苈-9-基甲酯(730.00mg,0.51mmol,1.00当量)的溶液中添加Pd/C(146.00mg,20%w/w)。使用氢气球在 H_2 气氛下将混合物在室温下氢化2.0h。过滤所得的混合物,滤饼用MeOH(3×5 mL)洗涤。在减压下浓缩滤液并冻干,以得到呈深黄色油状物的N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸9H-苈-9-基甲酯(600.00mg,粗品)。粗产物被直接用于下一步骤中,而无需进一步纯化。LC/MS:对于 $C_{64}H_{85}N_{13}O_{17}$ 计算的质量:1307.62,实测值:655.40 $[M/2+H]^+$ 。

[1133] 步骤7:N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸9H-苈-9-基甲酯的合成

[1134] 程序与4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(INT-459-2)相同。使用了500.00mg的N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸9H-苈-9-基甲酯,获得了呈浅黄色固体的420.00mg的N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-

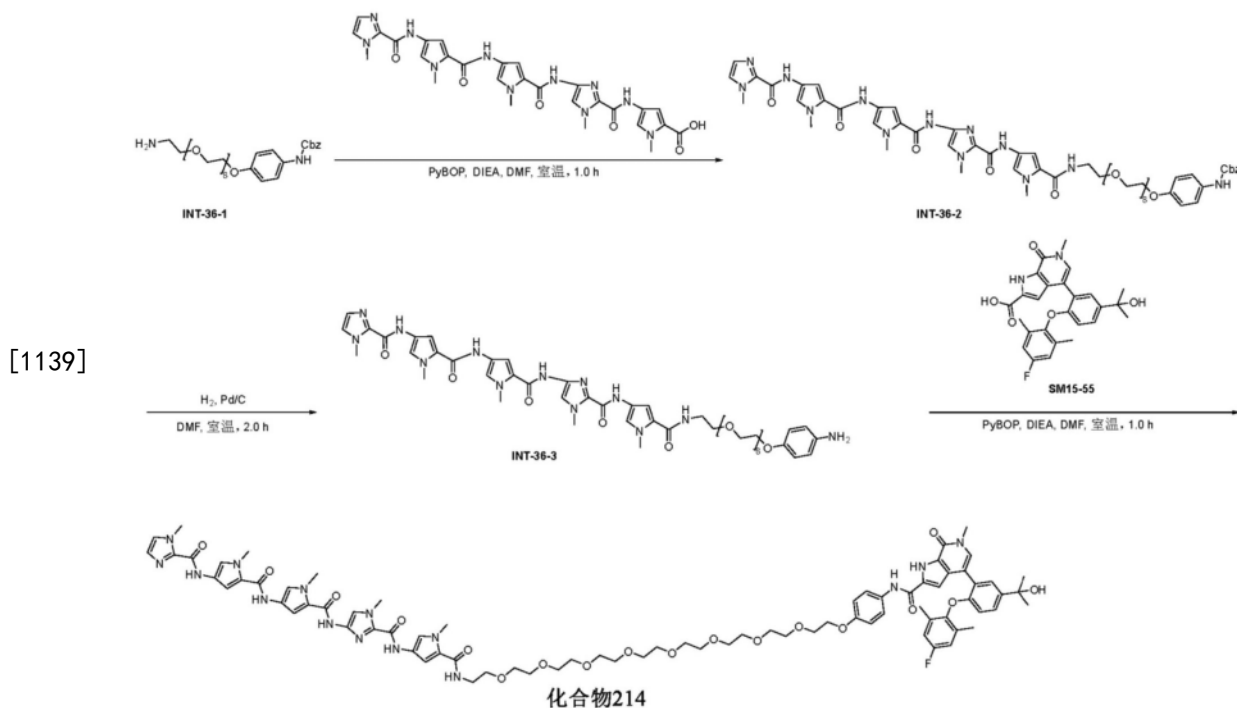
1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基}乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基}乙基]氨基甲酸9H-苻-9-基甲酯(50.10%产率)。LC/MS:对于 $C_{90}H_{108}FN_{15}O_{21}$ 计算的质量:1753.78,实测值:869.65[(M-OH)/2+H]⁺。

[1135] 步骤8:化合物199的合成

[1136] 在室温下,向在DMF(3.00mL)中的N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基)氨基甲酰基}乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基)氨基甲酰基}乙基]氨基甲酸9H-苻-9-基甲酯(400.00mg, 0.23mmol, 1.00当量)的搅拌的溶液中逐滴添加哌啶(0.30mL)。将所得的混合物在室温下搅拌1.0h。在反应之后,过滤反应混合物,并通过制备型HPLC纯化在DMF(3.00mL)中的过滤:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19*250mm,10 μ m;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在10min内40%B至50%B,50%B;波长:254nm;RT1(min):9.15;运行次数:0。将级分合并,并直接冻干。这得到了呈白色固体的4-(3-氨基丙酰胺基)-N-(5-{[2-({2-[(26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基)氨基甲酰基}乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基咪唑-2-甲酰胺(121.60mg, 33.67%产率)。HRMS:对于 $C_{75}H_{98}FN_{15}O_{19}$ 计算的质量:1531.7147,实测值:1532.7252[M+H]⁺。

[1137] 实施例36.N-(5-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]咪唑-2-甲酰胺(化合物214)的合成

[1138] 方案26.



[1140] 步骤1:N-{4-[(26-{[1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基]苯基}氨基甲酸苄酯的合成

[1141] 程序与1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸甲酯(INT-450-11)相同。使用了170.00mg的N-{4-[(26-氨基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基]苯基}氨基甲酸苄酯,获得了呈黄色固体的150.00mg的N-{4-[(26-{[1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基]苯基}氨基甲酸苄酯(43.31%产率)。LC/MS:对于C₆₀H₇₇N₁₃O₁₆计算的质量:1235.56,实测值:619.25[M/2+H]⁺。

[1142] 步骤2:N-(5-{[26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]咪唑-2-甲酰胺}的合成

[1143] 程序与N-[2-((2-[(5-{[2-((2-[(2-[(26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基)氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基)氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸9H-芴-9-基甲酯(实施例35的步骤6)相同。使用了150.00mg的N-{4-[(26-{[1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基]苯基}氨基甲酸苄酯,获得了呈黄色油状物的110.00mg的N-(5-{[26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]咪唑-2-甲酰胺}的粗品。LC/MS:对于C₅₂H₇₁N₁₃O₁₄计算的质量:1101.52,实测值:552.25

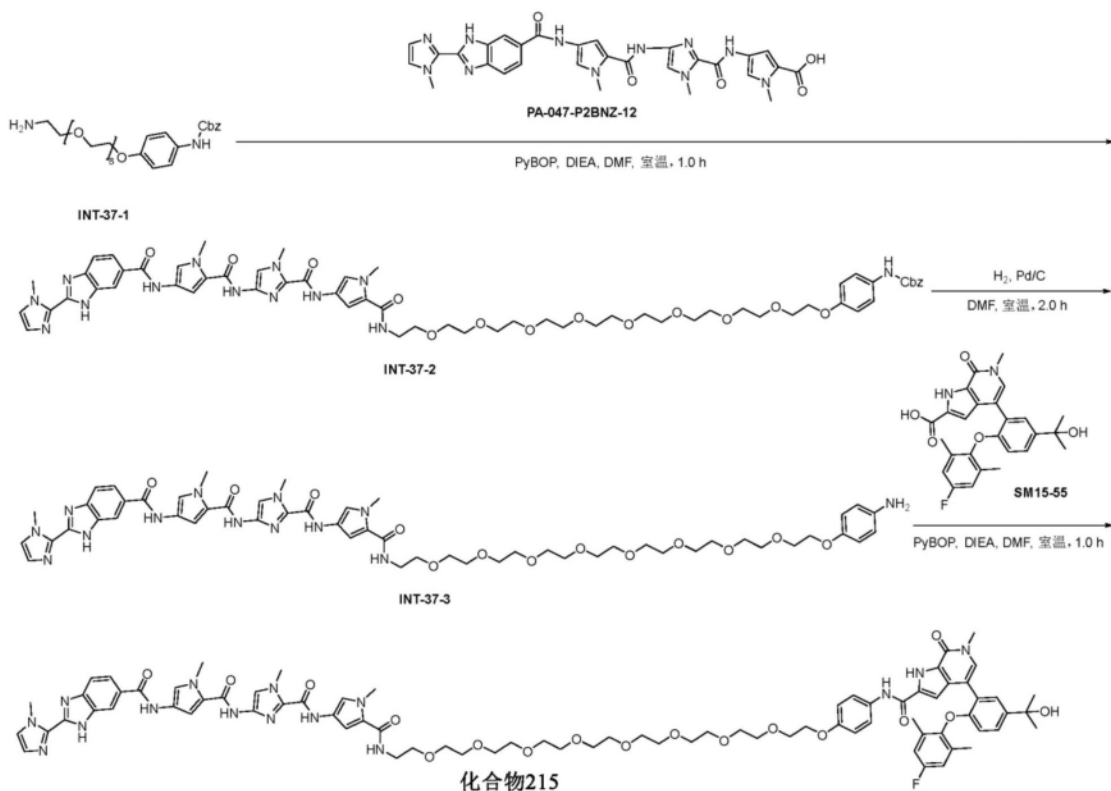
$[M/2+H]^+$ 。

[1144] 步骤3:化合物214的合成

[1145] 程序与N-(5-{[2-({2-[2-({26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(实施例20)相同。使用了100.00mg的N-(5-{[26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}咪唑-2-甲酰胺,获得了呈浅黄色固体的41.20mg的期望的产物(29.33%产率)。HRMS:对于 $C_{78}H_{94}FN_{15}O_{18}$ 计算的质量:1547.6885,实测值:1548.7098 $[M+H]^+$ 。

[1146] 实施例37.N-[5-({2-[5-({26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基]-1-甲基吡咯-3-基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)-2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺(化合物215)的合成

[1147] 方案27.



[1149] 步骤1:N-{4-[(26-{[1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基]苯基}氨基甲酸苄酯的合成

[1150] 程序与4-(4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基}-1-甲基咪唑-2-

酰胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤3)相同。使用了210.00mg的N-{4-[(26-氨基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基]苯基}氨基甲酸苄酯,获得了呈黄色固体的320.00mg的期望的产物(79.11%产率)。LC/MS:对于 $C_{61}H_{75}N_{13}O_{15}$ 计算的质量:1229.55,实测值:1231.10[M+H]⁺。

[1151] 步骤2:N-[5-({2-[(5-{[26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基]-2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺的合成

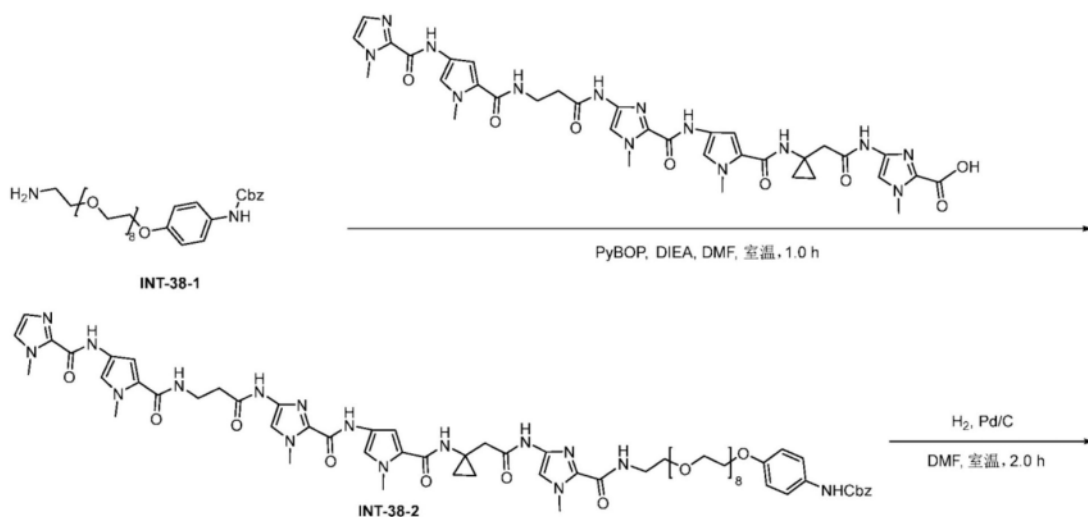
[1152] 程序与N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-[(26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸9H-芴-9-基甲酯(实施例35的步骤6)相同。使用了150.00mg的N-{4-[(26-{[1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基]苯基}氨基甲酸苄酯,获得了呈黄色油状物的120.00mg的期望的产物的粗品。LC/MS:对于 $C_{53}H_{69}N_{13}O_{13}$ 计算的质量:1095.51,实测值:1097.00[M+H]⁺。

[1153] 步骤3:化合物215的合成

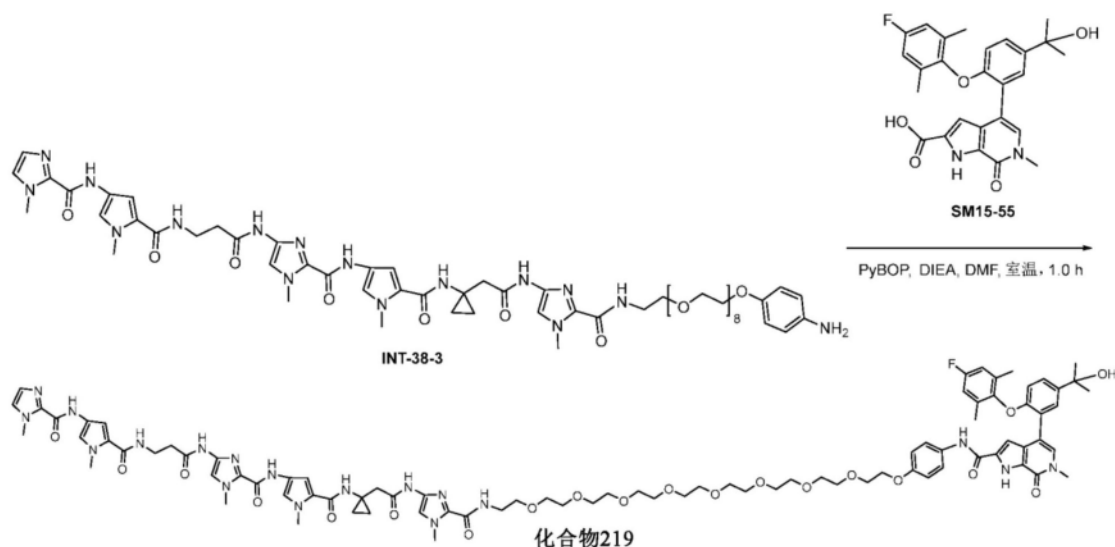
[1154] 程序与N-(5-{[2-({2-[(2-[(26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基]苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(实施例20)相同。使用了120.00mg的N-[5-({2-[(5-{[26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基]-2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺,获得了呈白色固体的7.10mg的期望的产物(4.09%产率)。HRMS:对于 $C_{79}H_{92}FN_{15}O_{17}$ 计算的质量:1541.6779,实测值:1542.6900[M+H]⁺。

[1155] 实施例38.N-[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基]苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]-1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基)环丙基)乙酰胺基]咪唑-2-甲酰胺(化合物219)的合成

[1156] 方案28.



[1157]



[1158] 步骤1:N-(4-{[26-({1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}环丙基)乙酰胺基]咪唑-2-基}甲酰胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氧基}苯基)氨基甲酸苄酯的合成

[1159] 程序与1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酰胺基相同。使用了155.00mg的1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基)环丙基)乙酰胺基]咪唑-2-甲酰胺, 获得了呈白色固体的172.00mg的期望的产物(58.86%产率)。LC/MS:对于C₆₇H₈₈N₁₆O₁₈计算的质量:1404.65,实测值:703.95[M/2+H]⁺。

[1160] 步骤2:N-[26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]-1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}环丙基)乙酰胺基]咪唑-2-甲酰胺的合成

[1161] 程序与N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-({26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基

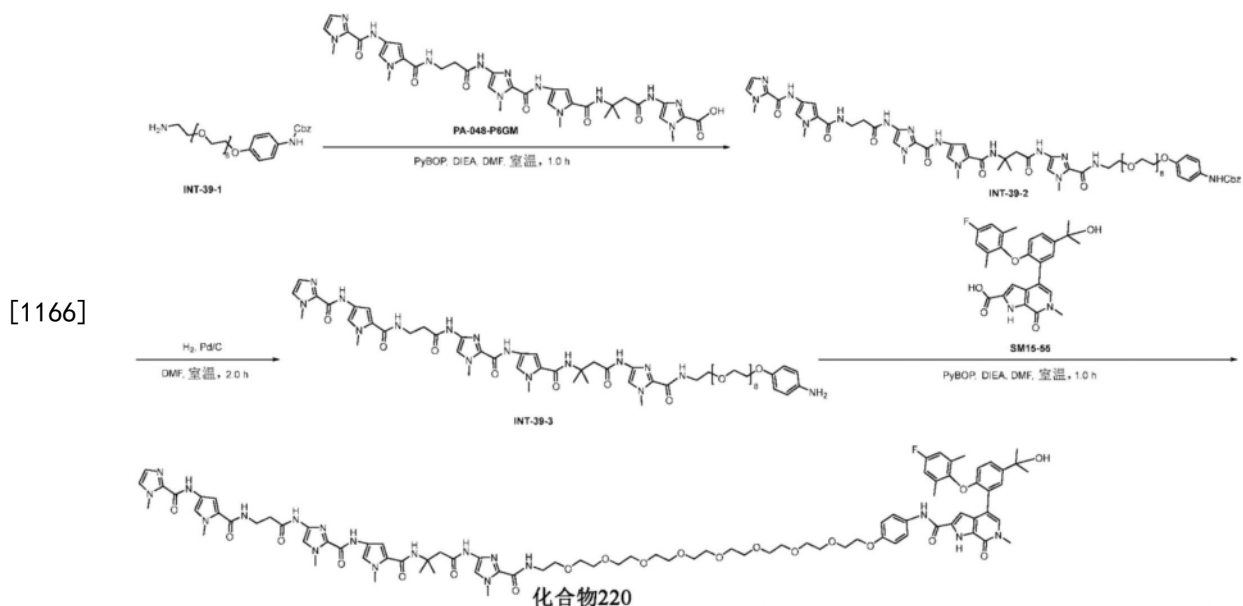
基)乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基)氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸9H-芴-9-基甲酯相同。使用了172.00mg的N-(4-{[26-({1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}环丙基)乙酰胺基]咪唑-2-基]甲酰胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氧基}苯基)氨基甲酸苄酯,获得了呈黄色油状物的140.00mg的期望的产物的粗品。LC/MS:对于 $C_{59}H_{82}N_{16}O_{16}$ 计算的质量:1270.61,实测值:636.90[M/2+H]⁺。

[1162] 步骤3:化合物219的合成

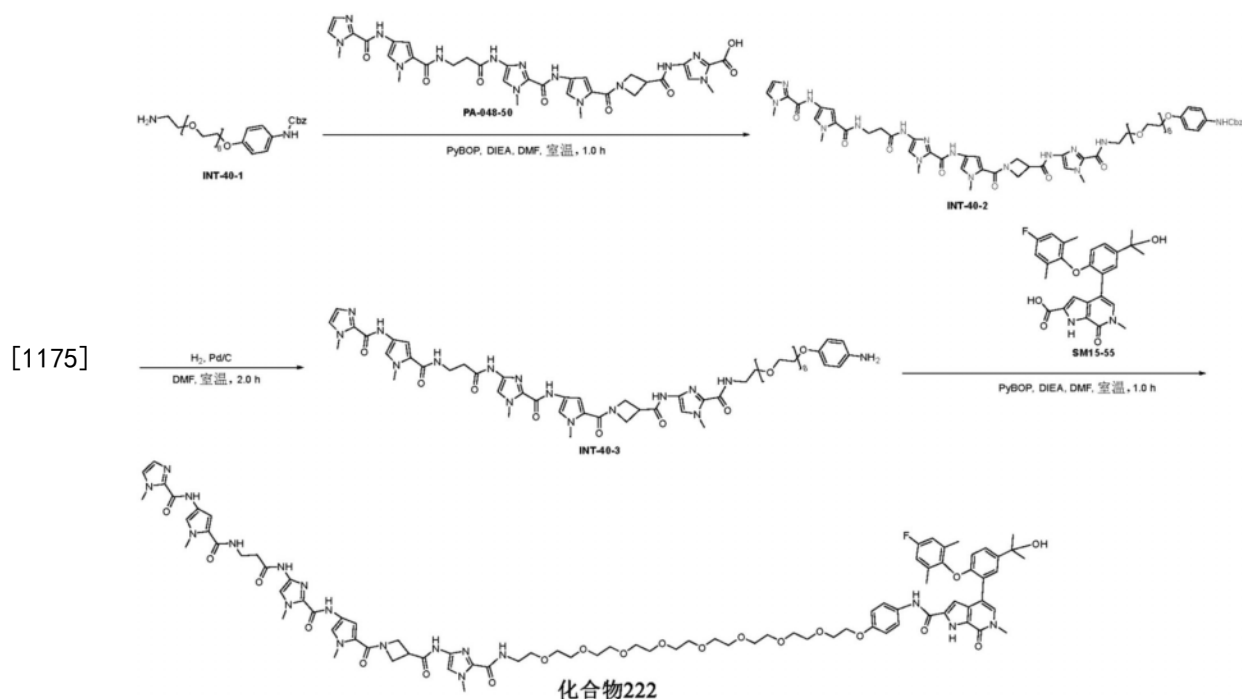
[1163] 程序与N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基)氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(实施例20)相同。使用了140.00mg的N-[26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]-1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}环丙基)乙酰胺基]咪唑-2-甲酰胺,获得了呈白色固体的36.40mg的期望的产物(17.64%产率)。HRMS:对于 $C_{85}H_{105}FN_{18}O_{20}$ 计算的质量:1716.7737,实测值:1717.7741[M+H]⁺。

[1164] 实施例39.N-[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]-1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基)丁酰胺基]咪唑-2-甲酰胺(化合物220)的合成

[1165] 方案29.



[1167] 步骤1:N-(4-{[26-({1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-



[1176] 步骤1:N-{4-[(26-{[1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-羰基}氮杂环丁烷-3-酰胺基)咪唑-2-基]甲酰胺基}-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基]苯基}氨基甲酸苄酯的合成

[1177] 程序与1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸甲酯相同。使用了140.00mg的1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-羰基}氮杂环丁烷-3-酰胺基)咪唑-2-甲酸, 获得了呈白色固体的137.00mg的期望的产物(52.04%产率)。LC/MS:对于 $\text{C}_{66}\text{H}_{86}\text{N}_{16}\text{O}_{18}$ 计算的质量:1390.63,实测值:696.95[M/2+H]⁺。

[1178] 步骤2:N-[26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]-1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-羰基}氮杂环丁烷-3-酰胺基)咪唑-2-甲酰胺的合成

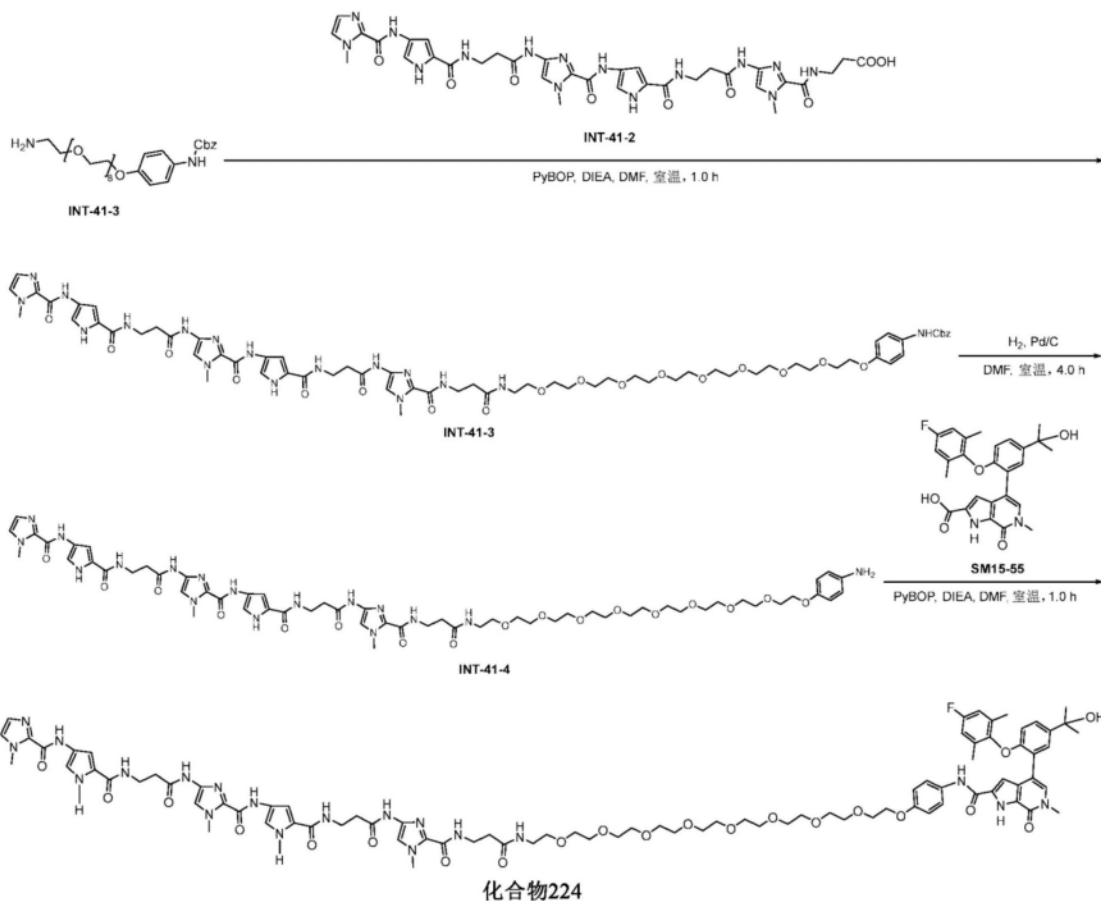
[1179] 程序与N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸9H-芴-9-基甲酯(实施例35的步骤6)相同。使用了137.00mg的N-{4-[(26-{[1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-羰基}氮杂环丁烷-3-酰胺基)咪唑-2-基]甲酰胺基}-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基]苯基}氨基甲酸苄酯,获得了呈黄色油状物的90.00mg的期望的产物的粗品。LC/MS:对于 $\text{C}_{58}\text{H}_{80}\text{N}_{16}\text{O}_{16}$ 计算的质量:1256.59,实测值:629.80[M/2+H]⁺。

[1180] 步骤3:化合物222的合成

[1181] 程序与N-(5-{[2-(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基]苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(实施例20)相同。使用了70.00mg的N-[26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]-1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]氮杂环丁烷-3-酰胺基)咪唑-2-甲酰胺,获得了呈白色固体的6.90mg的期望的产物(6.94%产率)。HRMS:对于 $C_{84}H_{103}FN_{18}O_{20}$ 计算的质量:1702.7580,实测值:1703.7563[M+H]⁺。

[1182] 实施例41.N-(5-{[2-(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基]苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1H-吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(化合物224)的合成

[1183] 方案31.



[1185] 步骤1:N-[4-({26-[3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1H-吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]-1H-吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-基]甲酰胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氧基)苯基]氨基甲酸苄酯的合成

[1186] 程序与4-(4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤3)相同。使用了265.00mg的3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1H-吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]-1H-吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-基]甲酰胺基)丙酸,获得了呈棕色固体的383.50mg的期望的产物(60.71%产率)。LC/MS:对于 $C_{66}H_{87}N_{17}O_{19}$ 计算的质量:1421.64,实测值:712.40[M/2+H]⁺。

[1187] 步骤2:N-(5-{[2-({2-([2-([26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1H-吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺的合成

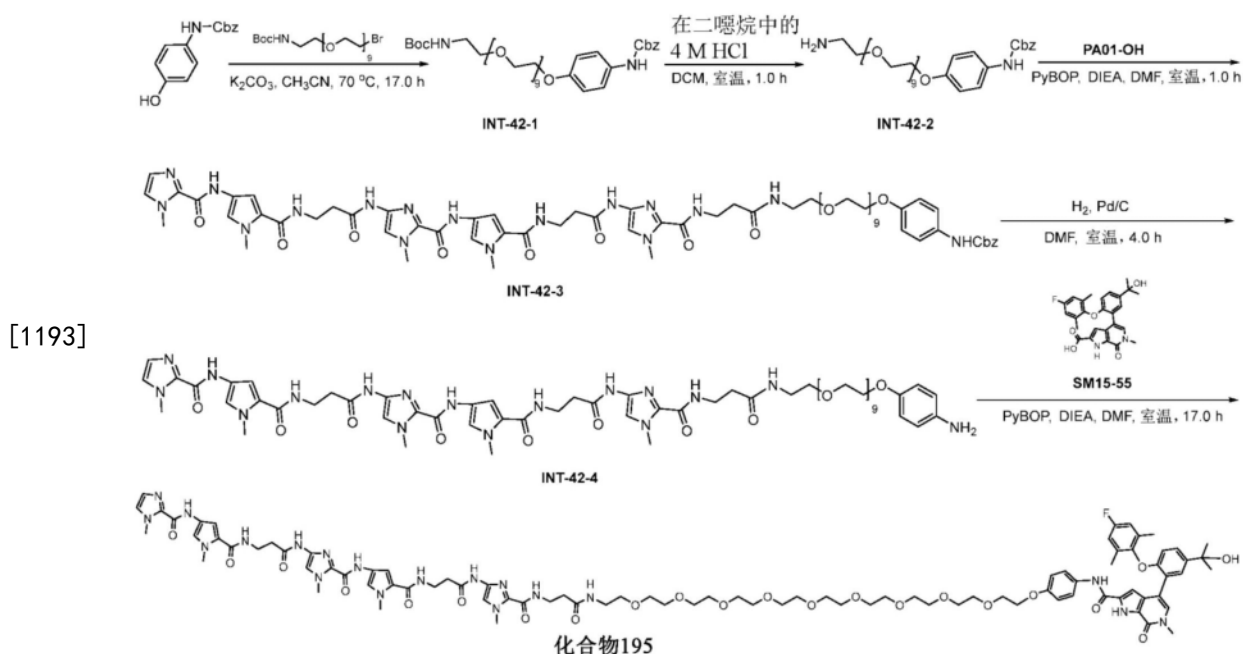
[1188] 程序与N-[2-({2-([5-{[2-({2-([2-([26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酸9H-苻-9-基甲酯相同,但反应时间为4.0h。使用了373.50mg的N-[4-({26-[3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1H-吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]-1H-吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-基]甲酰胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基}氧基)苯基]氨基甲酸苻酯,获得了呈棕色固体的326.20mg的期望的产物的粗品。LC/MS:对于 $C_{58}H_{81}N_{17}O_{17}$ 计算的质量:1287.60,实测值:645.35[M/2+H]⁺。

[1189] 步骤3:化合物224的合成

[1190] 程序与N-(5-{[2-({2-([2-([26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺相同。使用了150.00mg的N-(5-{[2-({2-([2-([26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1H-吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺,获得了呈白色固体的31.00mg的期望的产物(14.90%产率)。HRMS:对于 $C_{84}H_{104}FN_{19}O_{21}$ 计算的质量:1733.7638,实测值:1734.7781[M+H]⁺。

[1191] 实施例42.N-(5-{[2-({2-([2-([29-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧杂二十九烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(化合物195)的合成

[1192] 方案32.



[1194] 步骤1:N-[4-({29-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧杂二十九烷-1-基}氧基)苯基]氨基甲酸苄酯的合成

[1195] 程序与1-(5-溴戊基)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡咯-2-甲酸乙酯相同,但反应时间为17.0h。使用了100.00mg的N-(4-羟基苯基)氨基甲酸苄酯,获得了呈黄色油状物的180.00mg的期望的产物(55.93%产率)。LC/MS:对于 $\text{C}_{39}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_{14}$ 计算的质量:782.42,实测值:800.55 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ 。

[1196] 步骤2:N-{4-[(29-氨基-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧杂二十九烷-1-基)氧基]苯基}氨基甲酸苄酯的合成

[1197] 程序与4-[4-(3-氨基丙酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯盐酸盐相同,但反应溶剂为在二噁烷/DCM(1:1)中的4M HCl并且反应时间为1.0h。使用了170.00mg的N-[4-({29-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧杂二十九烷-1-基}氧基)苯基]氨基甲酸苄酯,获得了呈无色油状物的170.00mg的期望的产物的粗品。LC/MS:对于 $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_{12}$ 计算的质量:682.37,实测值:683.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1198] 步骤3:N-[4-({29-[3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基]咪唑-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基]-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧杂二十九烷-1-基}氧基)苯基]氨基甲酸苄酯的合成

[1199] 程序与1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基}甲酰胺基)丁酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯相同。使用了170.00mg的N-{4-[(29-氨基-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧杂二十九烷-1-基)氧基]苯基}氨基甲酸苄酯,获得了呈黄色固体的320.00mg的粗产物(85.99%产率)。LC/MS:对于 $\text{C}_{70}\text{H}_{95}\text{N}_{17}\text{O}_{20}$ 计算的质量:1493.69,实测值:1494.90 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1200] 步骤4:N-(5-{[2-({2-[(2-[(29-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧杂二十九烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基}氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)

吡咯-2-基]甲酰胺基)丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺的合成

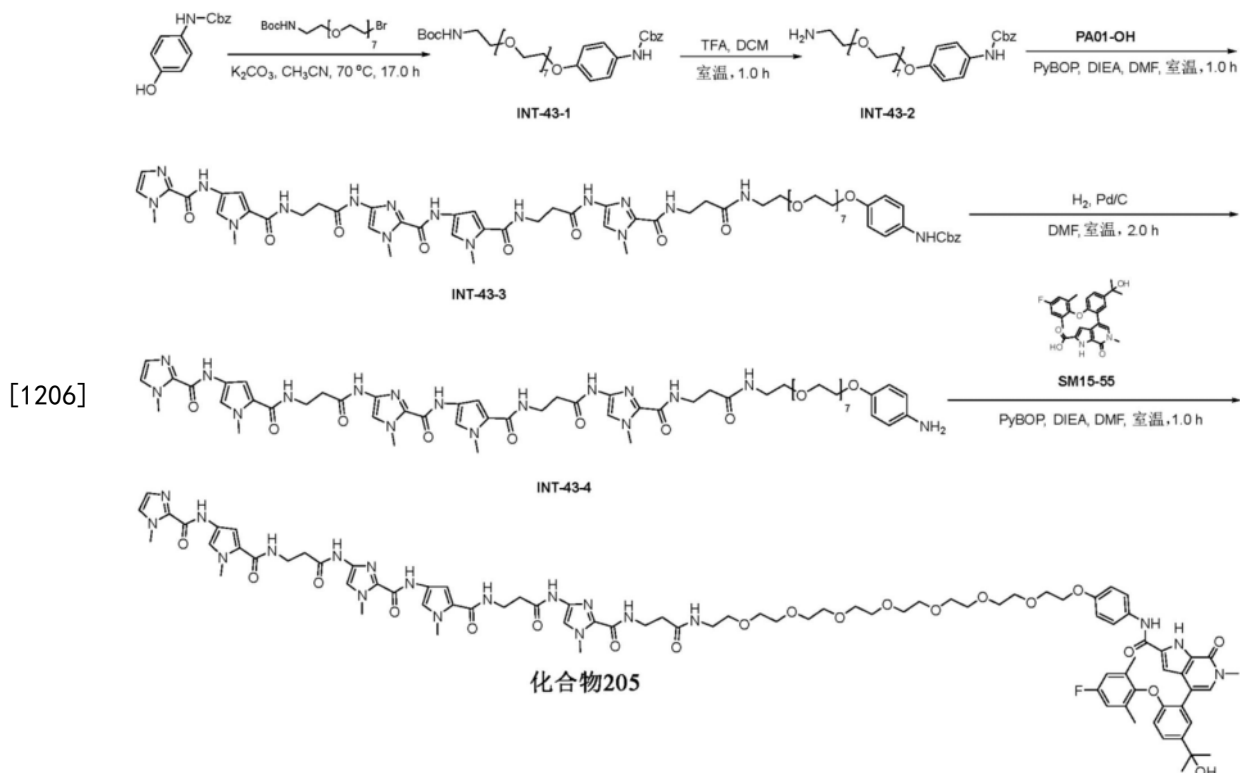
[1201] 程序与N-(5-{[2-({2-[2-([26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺相同,但反应时间为4.0h。使用了300.00mg的N-[4-({29-[3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基]-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧杂二十九烷-1-基}氧基)苯基]氨基甲酸苄酯,获得了呈白色固体的230.00mg的期望的产物(84.23%产率)。LC/MS:对于 $C_{62}H_{89}N_{17}O_{18}$ 计算的质量:1359.66,实测值:1360.90[M+H]⁺。

[1202] 步骤5:化合物195的合成

[1203] 程序与N-(5-{[2-({2-[2-([26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(实施例20)相同。使用了210.00mg的N-(5-{[2-({2-[2-([29-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧杂二十九烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺,获得了呈白色固体的32.50mg的期望的产物(11.42%产率)。HRMS:对于 $C_{88}H_{112}FN_{19}O_{22}$ 计算的质量:1805.8213,实测值:1806.8270[M+H]⁺。

[1204] 实施例43.N-(5-{[2-({2-[2-([23-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(化合物205)的合成

[1205] 方案33.



[1207] 步骤1:N-[4-({23-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基}氧基)苯基]氨基甲酸苄酯的合成

[1208] 程序与1-(5-溴戊基)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡咯-2-甲酸乙酯相同,但反应时间为17.0h。使用了300.00mg的N-(4-羟基苯基)氨基甲酸苄酯,获得了呈黄色固体的760.00mg的N-[4-({23-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基}氧基)苯基]氨基甲酸苄酯(77.16%产率)。LC/MS:对于 $C_{35}H_{54}N_2O_{12}$ 计算的质量:694.37,实测值:695.55[M+H]⁺。

[1209] 步骤2:N-{4-[(23-氨基-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基)氧基]苯基}氨基甲酸苄酯的合成

[1210] 程序与4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤4)相同。使用了760.00mg的N-[4-({23-[(叔丁氧基羰基)氨基]-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基}氧基)苯基]氨基甲酸苄酯,获得了呈黄色油状物的760.00mg的N-{4-[(23-氨基-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基)氧基]苯基}氨基甲酸苄酯的粗品。LC/MS:对于 $C_{30}H_{46}N_2O_{10}$ 计算的质量:594.31,实测值:595.45[M+H]⁺。

[1211] 步骤3:N-[4-({23-[3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基]咪唑-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基]-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基}氧基)苯基]氨基甲酸苄酯的合成

[1212] 程序与1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基}甲酰胺基)丁酰胺基]咪唑-2-甲酸乙酯相同。使用了650.00mg的N-{4-[(23-氨基-3,6,9,12,15,18,21-七

氧杂二十三烷-1-基)氧基]苯基]氨基甲酸苄酯,获得了呈黄色固体的870.00mg的期望的产物(45.27%产率)。LC/MS:对于 $C_{66}H_{87}N_{17}O_{18}$ 计算的质量:1405.64,实测值:704.35[M/2+H]⁺。

[1213] 步骤4:N-(5-{[2-({2-[2-([23-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺的合成

[1214] 程序与N-(5-{[2-({2-[2-([26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(INT-216-5)相同。使用了820.00mg的N-[4-({23-[3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基]咪唑-2-基]甲酰胺基)丙酰胺基]-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基)氧基]苯基]氨基甲酸苄酯,获得了呈黄色固体的650.00mg的期望的产物的粗品。LC/MS:对于 $C_{58}H_{81}N_{17}O_{16}$ 计算的质量:1271.60,实测值:637.20[M/2+H]⁺。

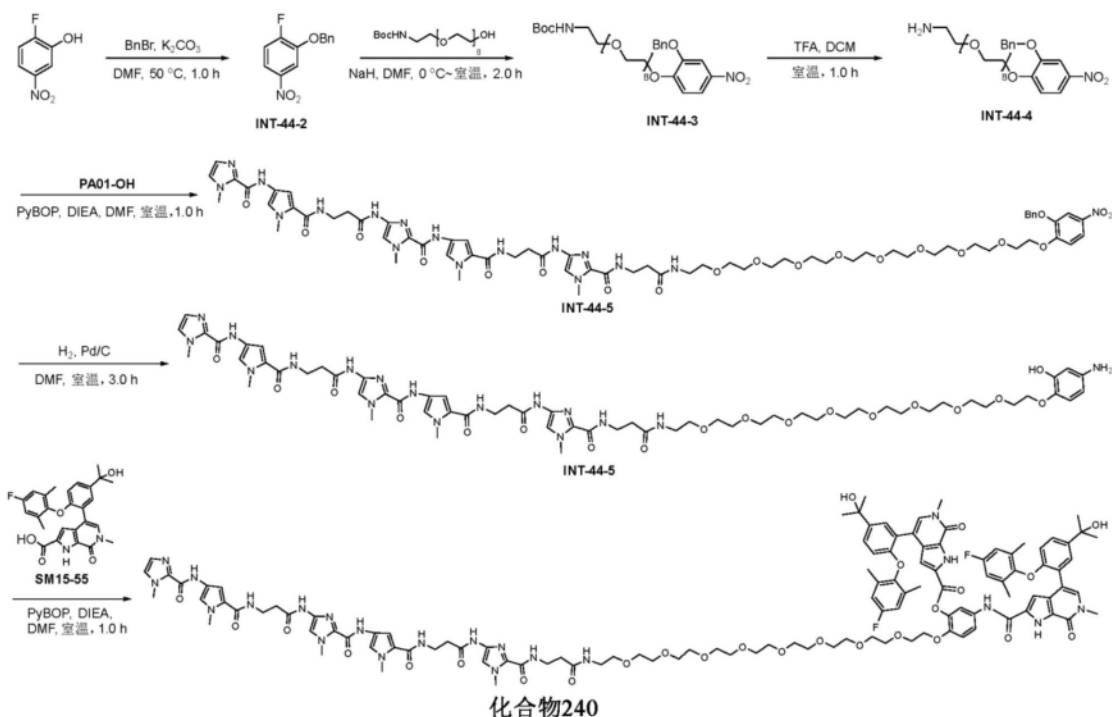
[1215] 步骤5:化合物205的合成

[1216] 向50mL烧瓶中加入4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(166.00mg,0.36mmol,1.01当量)、DMF(8.00mL)、N-(5-{[2-({2-[2-([23-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(450.00mg,0.35mmol,1.00当量)、PyBOP(240.00mg,0.46mmol,1.30当量),将混合物在室温下搅拌5.0min,然后加入DIEA(184.00mg,1.42mmol,4.03当量),将反应在室温下搅拌1.0h。将反应物倒入冰水(30mL)中。通过过滤收集沉淀的固体并用水(3×5mL)洗涤,在真空下干燥。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH₂Cl₂/MeOH(8:1)洗脱。将级分合并,并浓缩。残余物通过反相快速色谱法在以下条件下纯化:柱,硅胶;流动相,在水中的MeCN(0.05%TFA),在30.0min内10%至50%梯度;检测器,UV254nm。将级分合并,并直接冻干。这得到了呈白色固体的N-(5-{[2-({2-[2-([23-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基]苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基]氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(215.10mg,34.80%产率)。HRMS:对于 $C_{84}H_{104}FN_{19}O_{20}$ 计算的质量:1717.7689,实测值:1718.7775[M+H]⁺。

[1217] 实施例44.5-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基]-2-({26-[3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基]咪唑-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基]苯基4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-

(2-羟基丙-2-基) 苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸酯(化合物240)的合成

[1218] 方案34.



[1220] 步骤1:2-(苄氧基)-1-氟-4-硝基苯的合成

[1221] 向在DMF (15.00mL) 中的2-氟-5-硝基苯酚 (1.00g, 6.365mmol, 1.00当量) 的搅拌的溶液中添加苄基溴 (1.63g, 9.547mmol, 1.50当量) 和 K_2CO_3 (2.64g, 19.095mmol, 3.00当量)。将所得的混合物在50℃下搅拌1.0h。将反应混合物倒入冰水 (50mL) 中, 用EA (3×80mL) 提取。将有机相合并, 并用 H_2O (50mL) 和NaCl (50mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥。滤出固体, 并浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法 (0-10% EA/PE) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-(苄氧基)-1-氟-4-硝基苯 (1.50g, 95.32%)。LC/MS: 对于 $C_{13}H_{10}FNO_3$ 计算的质量: 247.06, 实测值: 222.15 $[M+H]^+$ 。

[1222] 步骤2:2-(苄氧基)-1-氟-4-硝基苯的合成

[1223] 程序与2-(苄氧基)-5-硝基苯酚相同, 但反应温度为0℃至室温, 并且反应时间为2.0h。使用了100.00mg的2-(苄氧基)-1-氟-4-硝基苯, 获得了呈黄色油状物的290.00mg的N-{26-[2-(苄氧基)-4-硝基苯氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基}氨基甲酸叔丁酯 (96.78%产率)。LC/MS: 对于 $C_{36}H_{56}N_2O_{14}$ 计算的质量: 740.37, 实测值: 741.50 $[M+H]^+$ 。

[1224] 步骤3:26-[2-(苄氧基)-4-硝基苯氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-胺的合成

[1225] 程序与4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯 (实施例2的步骤3) 相同。使用了240.00mg的N-{26-[2-(苄氧基)-4-硝基苯氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基}氨基甲酸叔丁酯, 获得了呈黄色油状物的240.00mg的26-[2-(苄氧基)-4-硝基苯氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-胺的粗品。LC/MS: 对于 $C_{31}H_{48}N_2O_{12}$ 计算的质量: 640.32, 实测值: 641.55 $[M+H]^+$ 。

[1226] 步骤4:N-[5-({2-[(2-({2-({26-[2-(苄氧基)-4-硝基苯氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基}氨基甲酰基)乙基}氨基甲酰基)-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基}氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺的合成

[1227] 程序与4-(4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]-1-甲基吡咯-2-酰胺基}-1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤3)相同。使用了240.00mg的26-[2-(苄氧基)-4-硝基苯氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-胺,获得了呈黄色固体的500.00mg的N-[5-({2-[(2-({2-({26-[2-(苄氧基)-4-硝基苯氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基}氨基甲酰基)乙基}氨基甲酰基)-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基}氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(91.90%产率)。LC/MS:对于 $C_{67}H_{89}N_{17}O_{20}$ 计算的质量:1451.64,实测值:727.45[M/2+H]⁺。

[1228] 步骤5:N-(5-{[2-({2-[(2-({26-(4-氨基-2-羟基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基}氨基甲酰基)乙基}氨基甲酰基)-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基}氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺的合成

[1229] 程序与N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-({26-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基}氨基甲酰基)乙基}氨基甲酰基)-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基}氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基}氨基甲酰基)-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基}氨基甲酸9H-苻-9-基甲酯相同,但反应时间为3.0h。使用了250.00mg的N-[5-({2-[(2-({2-({26-[2-(苄氧基)-4-硝基苯氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基}氨基甲酰基)乙基}氨基甲酰基)-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基}氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺,获得了呈棕色油状物的250.00mg的N-(5-{[2-({2-[(2-({26-(4-氨基-2-羟基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基}氨基甲酰基)乙基}氨基甲酰基)-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基}氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺的粗品。LC/MS:对于 $C_{60}H_{85}N_{17}O_{18}$ 计算的质量:1331.62,实测值:667.30[M/2+H]⁺。

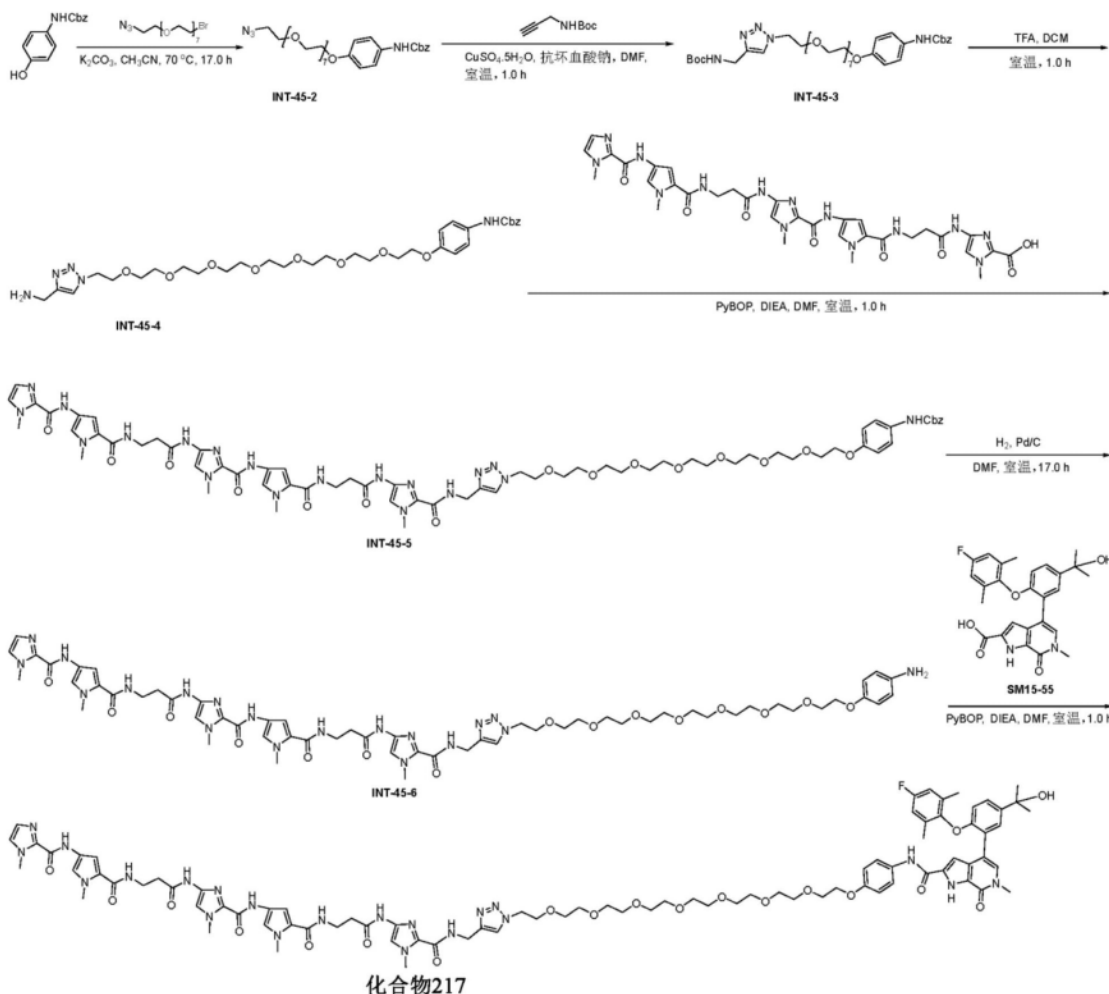
[1230] 步骤6:化合物240的合成

[1231] 程序与1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤5)相同。使用了130.00mg的N-(5-{[2-({2-[(2-({26-(4-氨基-2-羟基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基}氨基甲酰基)乙基}氨基甲酰基)-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基}氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺,获得了呈白色固体的70.00mg的5-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}-2-({26-[3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂

二十六烷-1-基}氧基)苯基4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸酯(32.24%产率)。LC/MS:对于 $C_{112}H_{131}F_2N_9O_{26}$ 计算的质量:2223.95,实测值: $1113.45[M/2+H]^+$ 。

[1232] 实施例45.N-({1-[23-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基]-1,2,3-三唑-4-基}甲基)-1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(化合物217)的合成

[1233] 方案35.



[1235] 步骤1:N-[4-[(23-叠氮基-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基)氧基]苯基]氨基甲酸苄酯的合成

[1236] 程序与1-(5-溴戊基)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡咯-2-甲酸乙酯相同,但反应时间为17.0h。使用了200.00mg的N-(4-羟基苯基)氨基甲酸苄酯,获得了呈浅棕色油状物的280.00mg的N-{4-[(23-叠氮基-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基)氧基]苯基}氨基甲酸苄酯(54.87%产率)。LC/MS:对于 $C_{30}H_{44}N_4O_{10}$ 计算的质量:620.30,实测值:621.55 $[M+H]^+$ 。

[1237] 步骤2:N-(4-[[23-(4-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基)-1,2,3-三唑-1-基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基]氧基)苯基)氨基甲酸苄酯的合成

[1238] 在室温下,向在DMF (3.00mL) 中的N- (丙-2-炔-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (70.01mg, 0.451mmol, 1.00当量) 的搅拌的溶液中依次添加N- {4- [(23-叠氮基-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基) 氧基] 苯基} 氨基甲酸苄酯 (280.00mg, 0.451mmol, 1.00当量)、抗坏血酸钠 (44.91mg, 0.226mmol, 0.50当量) 和CuSO₄·5H₂O (56.32mg, 0.226mmol, 0.50当量), 将所得的混合物在室温下搅拌1.0h。将所得的混合物倒入水 (150mL) 中, 并用DCM (2×150mL) 提取。将合并的有机层用H₂O (3×100mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥。在过滤之后, 在减压下浓缩滤液。然后通过TLC板 (DCM:MeOH=10:1) 纯化粗产物, 以得到呈浅棕色油状物的N- (4- {[(23- (4- {[(叔丁氧基羰基) 氨基] 甲基} -1,2,3-三唑-1-基) -3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基] 氧基] 苯基} 氨基甲酸苄酯 (260.00mg, 74.28%)。LC/MS: 对于C₃₈H₅₇N₅O₁₂ 计算的质量: 775.40, 实测值: 776.70[M+H]⁺。

[1239] 步骤3: N- [4- ({23- [4- (氨基甲基) -1,2,3-三唑-1-基] -3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基} 氧基) 苯基] 氨基甲酸苄酯的合成

[1240] 程序与4- [4- (4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基) -1-甲基咪唑-2-酰胺基] -1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯 (实施例2的步骤4) 相同。使用了180.00mg的N- (4- {[(23- (4- {[(叔丁氧基羰基) 氨基] 甲基} -1,2,3-三唑-1-基) -3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基] 氧基] 苯基} 氨基甲酸苄酯, 获得了呈浅黄色油状物的180.00mg的N- [4- ({23- [4- (氨基甲基) -1,2,3-三唑-1-基] -3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基} 氧基) 苯基] 氨基甲酸苄酯的粗品。LC/MS: 对于C₃₃H₄₉N₅O₁₀ 计算的质量: 675.34, 实测值: 676.30[M+H]⁺。

[1241] 步骤4: N- {4- [(23- {4- [(1-甲基-4- [3- ({1-甲基-4- [1-甲基-4- (3- {[1-甲基-4- (1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-基] 甲酰胺基) 丙酰胺基) 咪唑-2-酰胺基] 吡咯-2-基} 甲酰胺基) 丙酰胺基] 咪唑-2-基} 甲酰胺基) 甲基] -1,2,3-三唑-1-基] -3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基) 氧基] 苯基} 氨基甲酸苄酯的合成

[1242] 程序与1-甲基-4- [3-甲基-3- ({1-甲基-4- [1-甲基-4- (3- {[1-甲基-4- (1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-基] 甲酰胺基) 丙酰胺基) 咪唑-2-酰胺基] 吡咯-2-基} 甲酰胺基) 丁酰胺基] 咪唑-2-甲酸乙酯相同, 但反应时间为1.0h。使用了150.00mg的1-甲基-4- [3- ({1-甲基-4- [1-甲基-4- (3- {[1-甲基-4- (1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-基] 甲酰胺基) 丙酰胺基) 咪唑-2-酰胺基] 吡咯-2-基} 甲酰胺基) 丙酰胺基] 咪唑-2-甲酸, 获得了呈浅黄色固体的112.00mg的N- {4- [(23- {4- [(1-甲基-4- [3- ({1-甲基-4- [1-甲基-4- (3- {[1-甲基-4- (1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-基] 甲酰胺基) 丙酰胺基) 咪唑-2-酰胺基] 吡咯-2-基} 甲酰胺基) 丙酰胺基] 咪唑-2-基} 甲酰胺基) 甲基] -1,2,3-三唑-1-基] -3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基) 氧基] 苯基} 氨基甲酸苄酯 (40.00% 产率)。LC/MS: 对于C₆₆H₈₅N₁₉O₁₇ 计算的质量: 1415.63, 实测值: 709.45[M/2+H]⁺。

[1243] 步骤5: N- ({1- [23- (4-氨基苯氧基) -3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基] -1,2,3-三唑-4-基} 甲基) -1-甲基-4- [3- ({1-甲基-4- [1-甲基-4- (3- {[1-甲基-4- (1-甲基咪唑-2-酰胺基) 吡咯-2-基] 甲酰胺基} 丙酰胺基) 咪唑-2-酰胺基] 吡咯-2-基} 甲酰胺基) 丙酰胺基] 咪唑-2-甲酰胺的合成

[1244] 程序与N- [2- ({2- [(5- {2- ({2- [(26- (4-氨基苯氧基) -3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基] 氨基甲酰基) 乙基) 氨基甲酰基] -1-甲基咪唑-4-基} 氨基甲酰基) 乙基] 氨基甲酰基) -1-甲基吡咯-3-基) 氨基甲酰基] -1-甲基咪唑-4-基) 氨基甲酰基) 乙

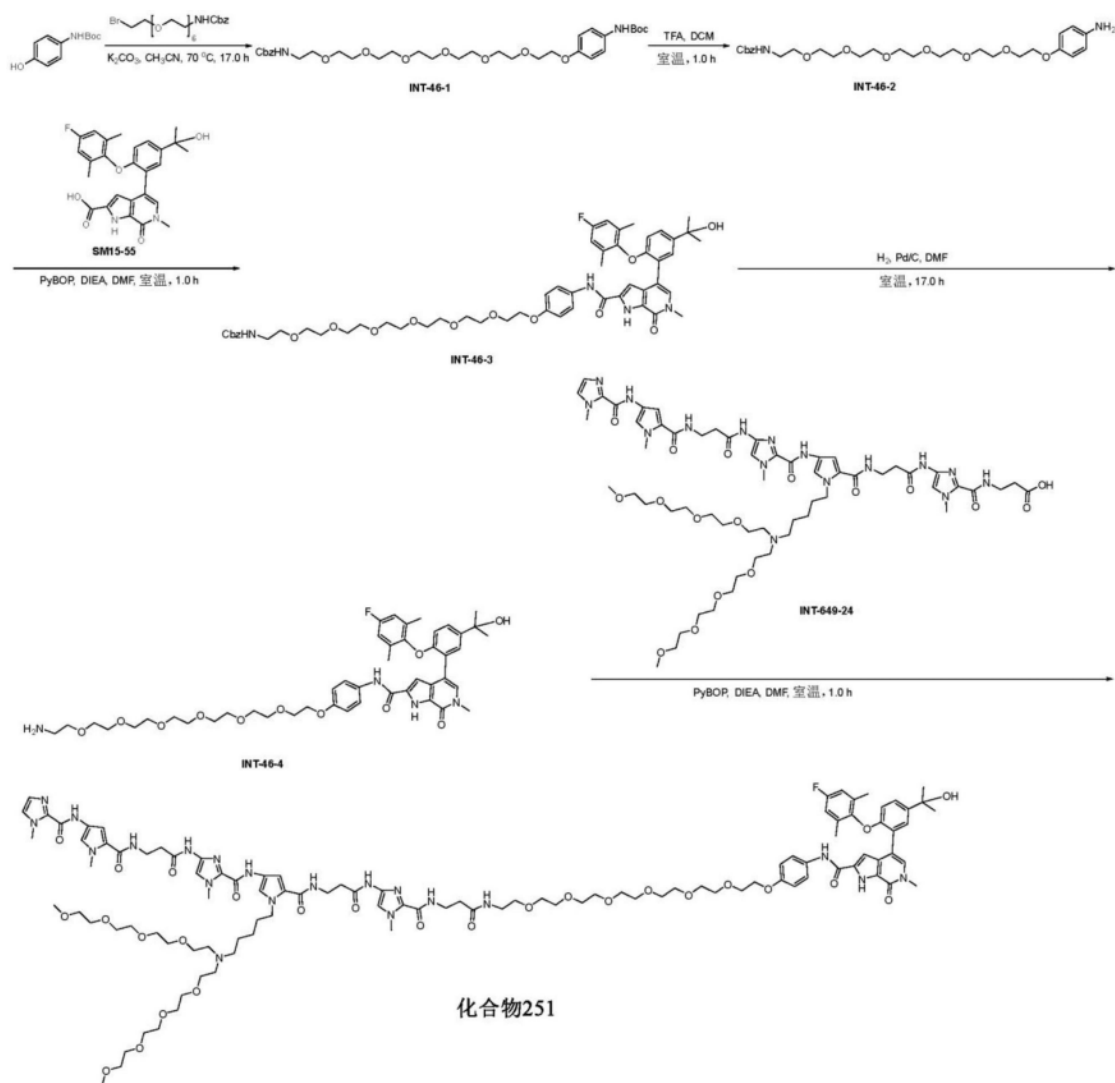
基]氨基甲酸9H-苄-9-基甲酯(实施例35的步骤6)相同,但反应时间为17.0h。使用了110.00mg的N-{4-[(23-{4-[(1-甲基-4-[3- (1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基]咪唑-2-基}甲酰胺基)甲基]-1,2,3-三唑-1-基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基)氧基]苯基}氨基甲酸苄酯,获得了呈棕色固体的100.00mg的N- (1-[23-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基]-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-甲基-4-[3- (1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基]咪唑-2-甲酰胺的粗品。LC/MS:对于 $C_{58}H_{79}N_{19}O_{15}$ 计算的质量:1281.60,实测值:1282.55[M+H]⁺。

[1245] 步骤6:化合物217的合成

[1246] 程序与N-(5-{[2- (2-[(2-[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(实施例20)相同。使用了100.00mg的N- (1-[23-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基]-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-甲基-4-[3- (1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基]咪唑-2-甲酰胺,获得了呈白色固体的29.00mg的N- (1-[23-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1-基]-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-甲基-4-[3- (1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基}甲酰胺基)丙酰胺基]咪唑-2-甲酰胺(21.47%产率)。HRMS:对于 $C_{84}H_{102}FN_{21}O_{19}$ 计算的质量:1727.7644,实测值:1728.7740[M+H]⁺。

[1247] 实施例46.N-(5-{[2- (2-[(2-[20-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(化合物251)的合成

[1248] 方案36.



[1249]

[1250] 步骤1:N-(20-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯氧基}-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷-1-基)氨基甲酸苄酯的合成

[1251] 程序与1-(5-溴戊基)-4-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡咯-2-甲酸乙酯相同,但反应时间为17.0h。使用了200.00mg的N-(4-羟基苯基)氨基甲酸叔丁酯,获得了呈黄色油状物的1.30g的N-(20-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯氧基}-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷-1-基)氨基甲酸苄酯(粗品)。LC/MS:对于 $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_{11}$ 计算的质量:650.34,实测值:651.25[M+H]⁺。

[1252] 步骤2:N-[20-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷-1-基]氨基甲酸苄酯的合成

[1253] 程序与4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤4)相同。使用了1.30g的N-(20-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]苯氧基}-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷-1-基)氨基甲酸苄酯,获得了呈黄色油状物的1.30g的N-[20-(4-氨基苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷-1-基]氨基甲酸苄酯的粗品。LC/MS:对于 $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9$ 计算的质量:550.29,实测值d:551.40[M+H]⁺。

[1254] 步骤3:N-[20-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基]苯氧基}-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷-1-基)氨基甲酸苄酯的合成

[1255] 程序与1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-酰胺基]吡咯-2-酰胺基}咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-甲酸甲酯相同。使用了900.00mg的4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸,获得了呈白色固体的1.40g的N-[20-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷-1-基]氨基甲酸苄酯(72.46%产率)。LC/MS:对于 $C_{54}H_{65}FN_4O_{13}$ 计算的质量:996.45,实测值:1019.30[M+Na]⁺。

[1256] 步骤4:N-{4-[(20-氨基-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷-1-基)氧基]苯基}-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺的合成

[1257] 向在DMF(50.00mL)中的N-[20-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷-1-基]氨基甲酸苄酯(1400.00mg,1.40mmol,1.00当量)的溶液中添加Pd/C(400.00mg,28%w/w)。然后将反应在室温下在H₂气氛下搅拌17.0h。过滤混合物并浓缩滤液。反应混合物通过反相快速色谱法在以下条件下纯化:柱,C18硅胶;流动相,在水中的ACN(0.05% NH₄HCO₃),在20.0min内40%至50%梯度;检测器,UV254nm。将级分合并,并浓缩。获得了呈黄色油状物的N-{4-[(20-氨基-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷-1-基)氧基]苯基}-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酰胺(1000.00mg,82.53%)。LC/MS:对于 $C_{46}H_{59}FN_4O_{11}$ 计算的质量:862.42,实测值:863.30[M+H]⁺。

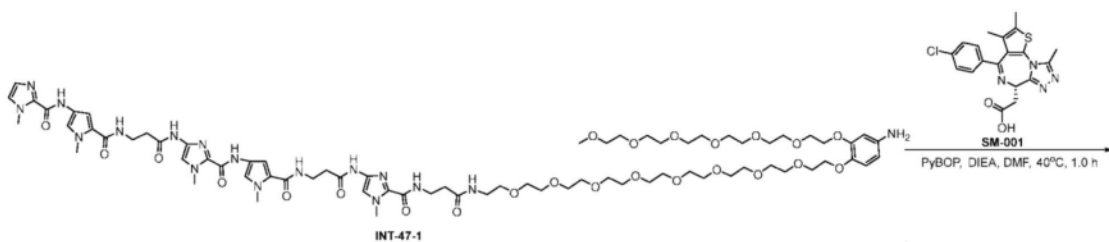
[1258] 步骤5:化合物251的合成

[1259] 程序与N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(实施例20)相同。使用了60.00mg的3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-2-基}甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-基}甲酰胺基)丙酸,获得了呈白色固体的1.20mg的N-(5-{[2-({2-[(2-{[20-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基}-1-[14-(2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧杂-14-氮杂十九烷-19-基]吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(1.18%产率)。HRMS:对于 $C_{104}H_{145}FN_{20}O_{27}$ 计算的质量:2125.0572,实测值:2126.0606[M+H]⁺。

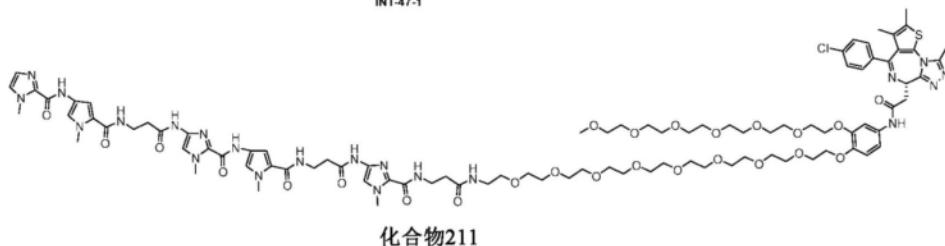
[1260] 实施例47.N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环并[8.3.0.0^{2,6}]十三碳-2(6),4,7,10,12-戊烯-9-基]乙酰胺基}-2-(2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷-19-基氧基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,

21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基]氨基甲酰基}乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(化合物211)的合成

[1261] 方案37.



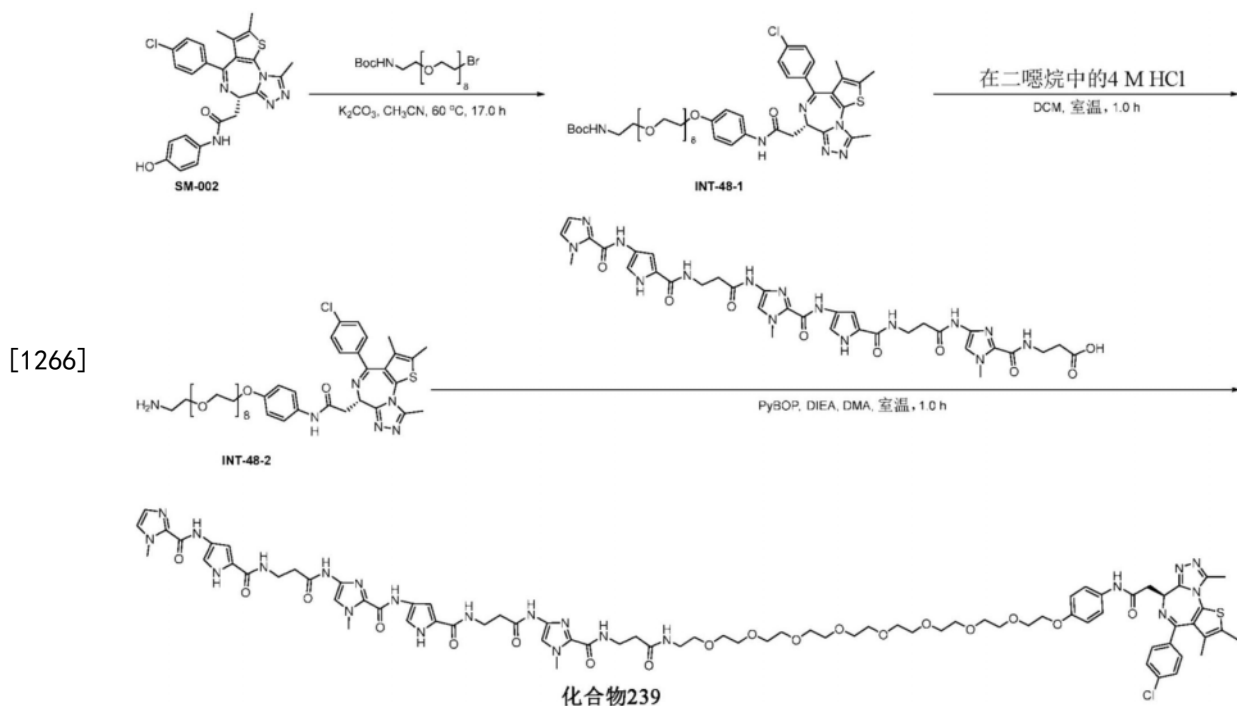
[1262]



[1263] 程序与N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基]氨基甲酰基}乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(实施例20)相同。使用了200.00mg的N-[5-({2-[(2-{[2-({26-[4-氨基-2-(2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷-19-基氧基)苯氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基]氨基甲酰基}-1-甲基咪唑-4-基)氨基甲酰基}乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺,获得了呈白色固体的40.20mg的N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环并[8.3.0.0^{2,6}]十三碳-2(6),4,7,10,12-戊烯-9-基]乙酰胺基}-2-(2,5,8,11,14,17-六氧杂十九烷-19-基氧基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基]氨基甲酰基}乙基]氨基甲酰基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(15.92%产率)。HRMS:对于C₉₂H₁₂₆ClN₂₁O₂₅S计算的质量:1991.8642,实测值:1992.8556[M+H]⁺。

[1264] 实施例48.N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环并[8.3.0.0^{2,6}]十三碳-2(6),4,7,10,12-戊烯-9-基]乙酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基]氨基甲酰基}乙基]氨基甲酰基}-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1H-吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(化合物239)的合成

[1265] 方案38.



[1267] 步骤1: (S) - (26- (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~~草~~-6-基) 乙酰胺基) 苯氧基) -3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

[1268] 程序与1- (5-溴戊基) -4- [(叔丁氧基羰基) 氨基] 吡咯-2-甲酸乙酯(实施例9的步骤4) 相同,但反应温度为60℃并且反应时间为17.0h。使用了150.00mg的(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~~草~~-6-基) -N- (4-羟基苯基) 乙酰胺,获得了呈白色固体的350.00mg的(S) - (26- (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~~草~~-6-基) 乙酰胺基) 苯氧基) -3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷基) 氨基甲酸叔丁酯(87%纯度,100%产率)。LC/MS:对于 $C_{48}H_{67}ClN_6O_{12}S$ 计算的质量:986.42,实测值:1009.60[M+Na]⁺。

[1269] 步骤2:N- {4- [(26-氨基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基) 氧基] 苯基} -2- [(9S) -7- (4-氯苯基) -4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环并[8.3.0.0[^]{2,6}]十三碳-2(6),4,7,10,12-戊烯-9-基] 乙酰胺(INT-055-102)的合成

[1270] 程序与4- [4- (3-氨基丙酰胺基) -1-甲基咪唑-2-酰胺基] -1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯盐酸盐(实施例4的步骤1) 相同,但反应溶剂为在二噁烷/DCM(1:1) 中的4M HCl并且反应时间为1.0h。使用了80.00mg的N- [26- (4- {2- [(9S) -7- (4-氯苯基) -4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环并[8.3.0.0[^]{2,6}]十三碳-2(6),4,7,10,12-戊烯-9-基] 乙酰胺基} 苯氧基) -3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基] 氨基甲酸叔丁酯,获得了呈黄色油状物的80.00mg的N- {4- [(26-氨基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基) 氧基] 苯基} -2- [(9S) -7- (4-氯苯基) -4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环并[8.3.0.0[^]{2,6}]十三碳-2(6),4,7,10,12-戊烯-9-基] 乙酰胺的粗品。LC/MS:对于 $C_{43}H_{59}ClN_6O_{10}S$ 计算的质量:886.37,实测值:444.45[M/2+H]⁺。

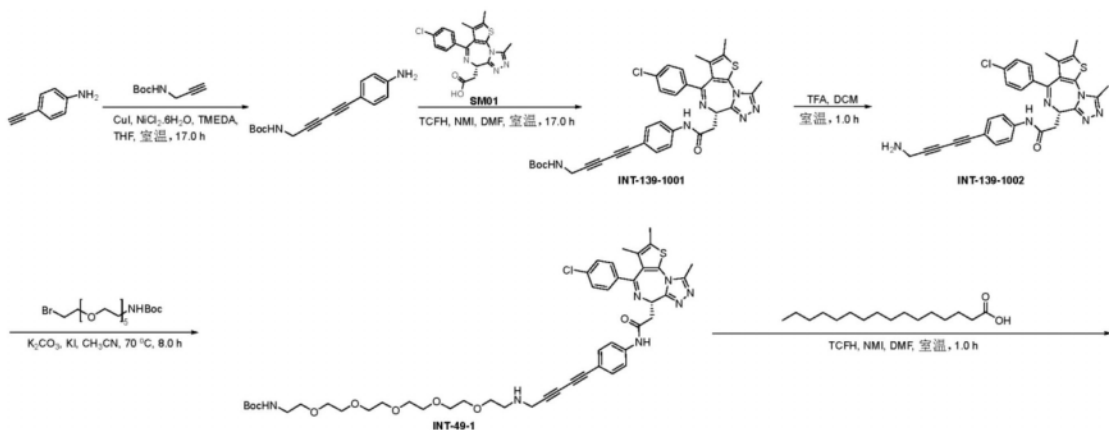
[1271] 步骤3:化合物239的合成

[1272] 程序与N- (5- { [2- ({2- [(2- { [26- (4- {1-乙基-4- [2- (4-氟-2,6-二甲基苯氧基) -

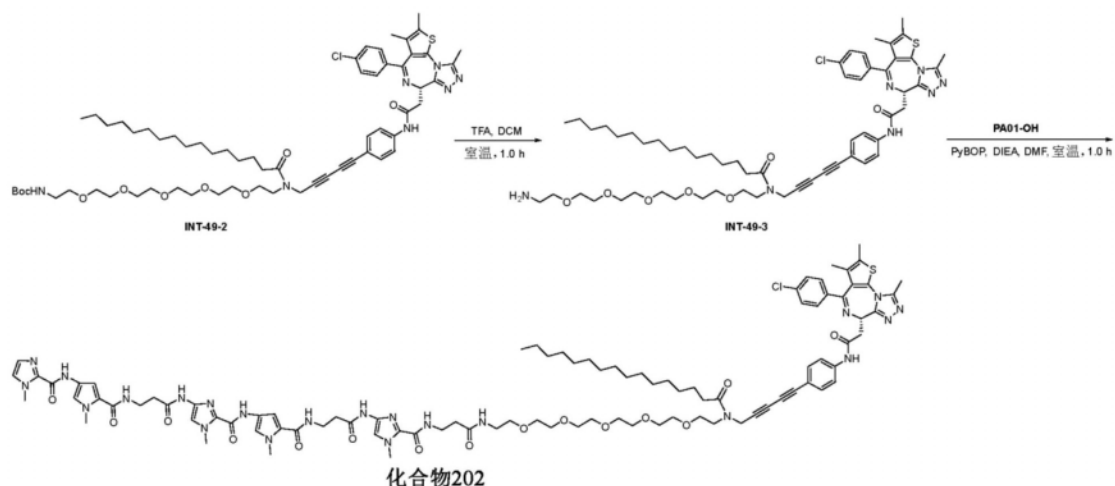
5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基)氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(实施例20)相同,但反应溶剂为DMA。使用了70.00mg的N-{4-[(26-氨基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基)氧基]苯基}-2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环并[8.3.0.0^{2,6}]十三碳-2(6),4,7,10,12-戊烯-9-基]乙酰胺,获得了呈白色固体的20.80mg的N-(5-{[2-((2-[(2-[(26-(4-{2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫杂-1,8,11,12-四氮杂三环并[8.3.0.0^{2,6}]十三碳-2(6),4,7,10,12-戊烯-9-基]乙酰胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基)氨基甲酰基)乙基]氨基甲酰基)-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1H-吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(15.53%产率)。HRMS:对于C₇₇H₉₆ClN₂₁O₁₈S精确质量计算的质量:1669.6651,实测值:1670.6690[M+H]⁺。

[1273] 实施例49. (S)-N-(5-((3-((2-((22-(5-(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~~草~~-6-基)乙酰胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)-3,23-二氧化-7,10,13,16,19-五氧杂-4,22-二氮杂三十八烷基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)氨基)-3-氧代丙基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺基)-1H-吡咯-2-甲酰胺基)丙酰胺基)-1H-咪唑-2-甲酰胺(化合物202)的合成

[1274] 方案39.



[1275]



[1276] 步骤1:N-[5-(4-氨基苯基)戊-2,4-二炔-1-基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[1277] 在室温下在空气气氛下,向在THF (20.00mL) 中的CuI (56.90mg, 0.299mmol, 0.05当量) 和NiCl₂·6H₂O (71.01mg, 0.299mmol, 0.05当量) 的搅拌的溶液中逐滴添加TMEDA (138.87mg, 1.195mmol, 0.20当量)。将所得的混合物在室温下在空气气氛下搅拌5.0min。在室温下,向上述混合物中分批加入在THF (10.00mL) 中的4-乙炔基苯胺 (700.00mg, 5.975mmol, 1.00当量) 和N-(丙-2-炔-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (463.67mg, 2.988mmol, 0.50当量)。将所得的混合物在室温下搅拌另外的17.0h。在室温下通过加入H₂O (50mL) 来猝灭反应。所得的混合物用EA (3×80mL) 提取。将合并的有机层用盐水 (1×50mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥。在过滤之后,在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EA (3:1) 洗脱,以得到呈黄色固体的N-[5-(4-氨基苯基)戊-2,4-二炔-1-基]氨基甲酸叔丁酯 (600.00mg, 37.15%)。LC/MS:对于C₁₆H₁₈N₂O₂计算的质量:270.14,实测值:541.30,215.05 [2M+H, M-tBu+H]⁺。

[1278] 步骤2:(S)-(5-(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-6-基)乙酰胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1279] 程序与4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-[26-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂二十五烷-25-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂-26-氮杂三十一烷-31-基]吡咯-2-甲酸乙酯相同,但反应时间为17.0h。使用了360.00mg的(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-6-基)乙酸,获得了呈黄色固体的

450.00mg的(S)-(5-(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~~草~~-6-基)乙酰胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)氨基甲酸叔丁酯(65.60%产率)。LC/MS:对于 $C_{77}H_{96}ClN_{21}O_{18}S$ 计算的质量: $C_{35}H_{33}ClN_6O_3S$:652.20,实测值:653.20[M+H]⁺。

[1280] 步骤3: (S)-N-(4-(5-氨基戊-1,3-二炔-1-基)苯基)-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~~草~~-6-基)乙酰胺的合成

[1281] 程序与4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤3)相同。使用了450.00mg的(S)-(5-(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~~草~~-6-基)乙酰胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)氨基甲酸叔丁酯,获得了呈黄色油状物的450.00mg的期望的产物的粗品。LC/MS:对于 $C_{30}H_{25}ClN_6OS$ 计算的质量:552.15,实测值:553.20[M+H]⁺。

[1282] 步骤4: (S)-(23-(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~~草~~-6-基)乙酰胺基)苯基)-3,6,9,12,15-五氧杂-18-氮杂二十三烷-20,22-二炔-1-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1283] 程序与(S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)氨基)十六烷酰胺基)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~~草~~-6-基)氨基甲酸叔丁酯相同,但添加KI(1.50当量)并且反应时间为8.0h。使用了500.00mg的(S)-N-(4-(5-氨基戊-1,3-二炔-1-基)苯基)-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~~草~~-6-基)乙酰胺,获得了呈浅黄色油状物的150.00mg的期望的产物(18.10%产率)。LC/MS:对于 $C_{47}H_{58}ClN_7O_8S$ 测量的质量:915.38,实测值:938.30[M+Na]⁺。

[1284] 步骤5: (S)-(18-(5-(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~~草~~-6-基)乙酰胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)-19-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂-18-氮杂三十四烷基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1285] 程序与4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-[26-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂二十五烷-25-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂-26-氮杂三十一烷-31-基]吡咯-2-甲酸乙酯相同。使用了60.00mg的(S)-(23-(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~~草~~-6-基)乙酰胺基)苯基)-3,6,9,12,15-五氧杂-18-氮杂二十三烷-20,22-二炔-1-基)氨基甲酸叔丁酯,获得了呈浅黄色固体的60.00mg的期望的产物(79.36%产率)。LC/MS:对于 $C_{63}H_{88}ClN_7O_9S$ 计算的质量:1153.61,实测值:1177.00[M+Na]⁺。

[1286] 步骤6: (S)-N-(17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-N-(5-(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~~草~~-6-基)乙酰胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)棕榈酰胺的合成

[1287] 程序与4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤4)相同。使用了60.00mg的(S)-(18-(5-(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~~草~~-6-基)乙酰胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)-19-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂-18-氮杂三十四烷基)氨基

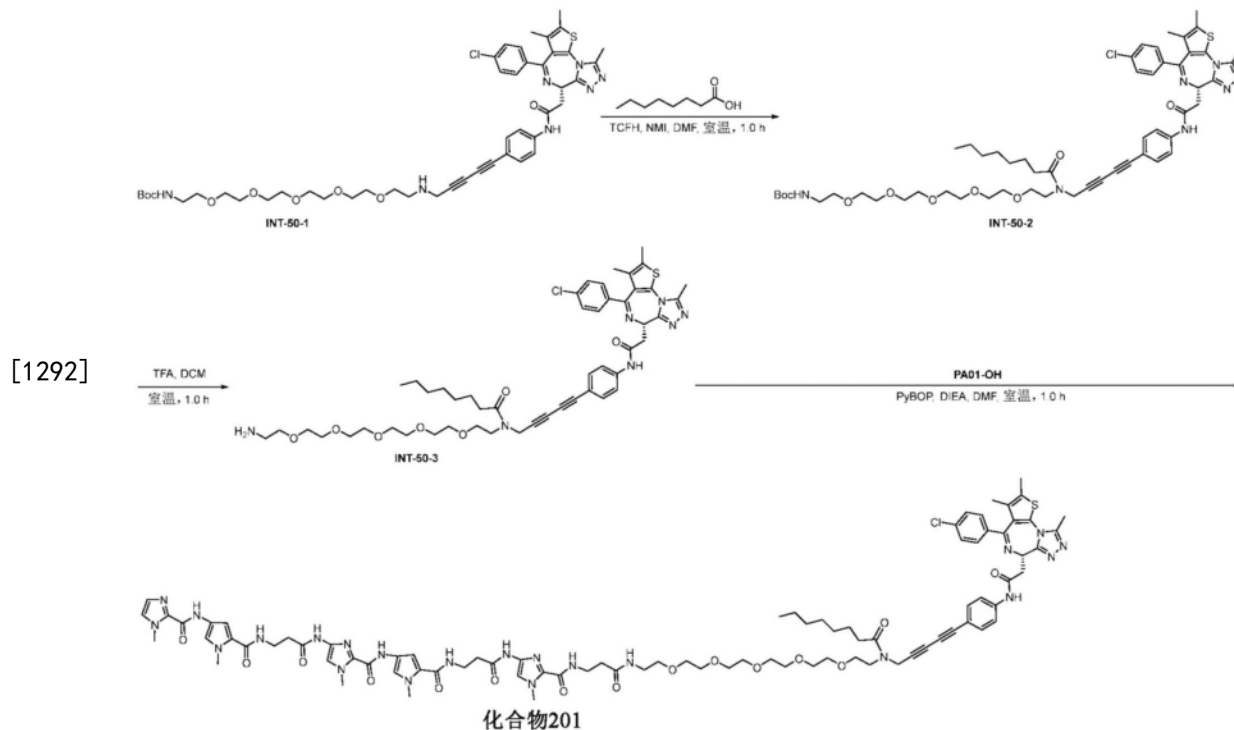
甲酸叔丁酯, 获得了呈黄色油状物的60.00mg的期望的产物的粗品。LC/MS: 对于 $C_{58}H_{80}ClN_7O_7S$ 计算的质量: 1053.55, 实测值: 1054.55[M+H]⁺。

[1288] 步骤7: 化合物202的合成

[1289] 程序与N-(5-{[2-(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(实施例20)相同。使用了55.00mg的(S)-N-(17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-N-(5-(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~~草~~-6-基)乙酰胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)棕榈酰胺, 获得了呈白色固体的24.70mg的期望的产物(24.52%产率)。HRMS: 对于 $C_{94}H_{121}ClN_{22}O_{15}S$ 计算的质量: 1864.8791, 实测值: 1865.8915[M+H]⁺。

[1290] 实施例50. (S)-N-(5-((3-((2-((22-(5-(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~~草~~-6-基)乙酰胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)-3,23-二氧代-7,10,13,16,19-五氧杂-4,22-二氮杂三十烷基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)氨基)-3-氧代丙基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺基)-1H-吡咯-2-甲酰胺基)丙酰胺基)-1H-咪唑-2-甲酰胺(化合物201)的合成

[1291] 方案40.



[1293] 步骤1: (S)-(18-(5-(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~~草~~-6-基)乙酰胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)-19-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂-18-氮杂二十六烷基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1294] 程序与4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)-1-[26-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂二十五烷-25-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧杂-26-氮杂三十一烷-31-基]吡咯-2-甲酸乙酯相同。使用了70.00mg的(S)-(23-(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~~草~~-6-基)乙酰胺基)苯基)-3,6,9,12,15-五氧杂-18-氮杂二十三烷-20,22-二炔-1-基)氨基甲酸叔丁酯,获得了呈浅黄色固体的80.00mg的期望的产物(94.43%产率)。LC/MS:对于 $C_{55}H_{72}ClN_7O_9S$ 计算的质量:1041.48,实测值:1064.75[M+Na]⁺。

[1295] 步骤2:(S)-N-(17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-N-(5-(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~~草~~-6-基)乙酰胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)辛酰胺的合成

[1296] 程序与4-[4-(4-氨基-1-甲基吡咯-2-酰胺基)-1-甲基咪唑-2-酰胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(实施例2的步骤4)相同。使用了70.00mg的(S)-(18-(5-(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~~草~~-6-基)乙酰胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)-19-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂-18-氮杂二十六烷基)氨基甲酸叔丁酯,获得了呈黄色油状物的70.00mg的期望的产物的粗品。LC/MS:对于 $C_{50}H_{64}ClN_7O_7S$ 计算的质量:941.43,实测值:942.40[M+H]⁺。

[1297] 步骤3:化合物201的合成

[1298] 程序与N-(5-{[2-(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-氧代吡咯并[2,3-c]吡啶-2-酰胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十六烷-1-基]氨基甲酰基}乙基)氨基甲酰基]-1-甲基咪唑-4-基}氨基甲酰基)乙基)氨基甲酰基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-甲酰胺(实施例20)相同。使用了50.20mg的3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-酰胺基)吡咯-2-基]甲酰胺基}丙酰胺基)咪唑-2-酰胺基]吡咯-2-基}甲酰胺基)丙酸,获得了呈白色固体的30.60mg的期望的产物(25.40%产率)。HRMS:对于 $C_{86}H_{105}ClN_{22}O_{15}S$ 计算的质量:1752.7539,实测值:1753.7599[M+H]⁺。

[1299] 实施例51.本公开的化合物的一般合成和纯化

[1300] 本公开的化合物通过类似于实施例1-50的方法来制备。随后通过HRMS方法A或B来纯化化合物。

[1301] 方法A:仪器具有Xevo G2-XS Q ToF HRMS的Waters Acquity I Class UPLC;柱:ACQUITY UPLC BEH-C18,2.1×50mm,2.7μm;流动相A:H₂O(0.1% HCOOH),流动相B,ACN(0.1% HCOOH);流速:0.4mL/min;梯度:在1.5min内10%B至95%B,保持95%持续另外的0.5min,然后在0.3min内降至10%B,保持10%B持续另外的0.7min;检测器:254nm。

[1302] 方法B:仪器具有Xevo G2-XS Q ToF HRMS的Waters Acquity I Class UPLC;柱:ACQUITY UPLC BEH-C18,2.1×50mm,2.7μm;流动相A:H₂O(0.1% HCOOH),流动相B,ACN(0.1% HCOOH);流速:0.4mL/min;梯度:在2.0min内5%B至40%B,在另外的1.5min内至95%,保持95%持续另外的1.5min,然后在0.3min内降至5%B,保持5%B持续另外的0.7min;检测器:254nm。

[1303] 在表7中提供了通过方法A纯化的化合物1-250的实验数据。

[1304] 表7.本公开的化合物的LCMS分析。

[1305]

化合物 编号	来自 OF-HRMS 的观察 到的[M+H] ⁺ [m/z]
1	1759.7784
2	1722.757
3	1678.7284
4	1634.6936
5	1731.7936

化合物 编号	来自 OF-HRMS 的观察 到的[M+H] ⁺ [m/z]
6	1687.7572
7	1643.7393
8	1761.7981
9	1717.774
10	1673.7518

[1306]

化合物 编号	来自 OF-HRMS 的观察 到的[M+H] ⁺ [m/z]
11	1701.7356
12	1657.7103
13	1613.6779
14	1671.6852
15	1627.6539
16	1583.6356
17	1694.8671
18	1806.8904
19	1762.866
20	1718.8354
21	1741.8245
22	1717.7799
23	1713.7932
24	1709.8192
25	1739.8094
26	1735.8337
27	1699.7806
28	1695.8016
29	1737.8431
30	1733.8743
31	1737.8524
32	1733.8651
33	1722.8333
34	1718.8568
35	1722.8303
39	1713.7972
40	1619.6885
41	1615.7177
42	1767.7472
43	1752.7794
46	1724.8149
47	1753.8478
48	1606.787
49	1762.7982
50	1670.7762
51	1670.7601
52	1666.7797
53	1670.7494
54	1666.7828
55	1728.8003
56	1724.8229
57	1684.7749
58	2374.0754
60	1629.7013
61	1625.7344
62	1642.7274
63	1642.7283
68	1806.8164

化合物 编号	来自 OF-HRMS 的观察 到的[M+H] ⁺ [m/z]
69	1806.8131
70	1842.8486
71	1842.8395
73	1924.8484
74	2589.2637
76	2369.1313
78	1663.7203
79	1575.6573
80	1531.6392
81	1784.8369
82	1784.8409
86	1741.8304
87	1717.7896
88	1689.7484
89	1700.7604
90	1728.7975
91	1713.8043
92	1702.7657
93	1701.7599
98	1714.7814
99	1728.7966
101	1675.7399
104	1890.8241
105	2702.1687
106	1713.8044
107	1711.8174
108	1713.8041
109	1711.8168
111	2206.9001
112	2285.0044
113	2026.8436
114	2114.9036
115	1686.8503
116	1672.8309
117	2452.0242
118	2255.9763
119	1610.7531
120	2137.0552
121	1980.0142
122	1767.7653
123	1758.8295
124	1762.7861
125	1762.7943
126	1573.6498
127	1661.694
130	1637.705
131	1784.818
132	1867.8894

[1307]

化合物 编号	来自 OF-HRMS 的观察 到的[M+H] ⁺ [m/z]
133	2156.9954
134	1784.8109
135	1693.8136
136	1546.7422
138	1541.6638
139	1585.6895
140	1673.736
141	1717.7688
142	1761.7905
143	1805.8169
144	1575.7281
145	1663.7704
150	1751.8215
151	1730.7976
152	1704.7772
154	1852.8546
155	1570.6904
156	1614.7101
157	1790.8109
158	1766.869
159	1676.7404
160	1497.6263
161	1453.6089
162	1410.5599
163	1443.5833
164	1356.5173
165	1786.8582
166	1825.9041
167	1748.8741
168	1748.8748
169	1870.9155
170	1870.9175
171	1757.8241
172	1698.7817

化合物 编号	来自 OF-HRMS 的观察 到的[M+H] ⁺ [m/z]
175	1854.9087
176	1634.7877
177	1674.7563
178	1586.7029
179	1542.6744
180	1498.6475
186	1522.7229
195	1805.8213
196	1789.8264
197	1744.7899
198	1490/6778
199	1532.7252
200	2076.0676
201	1753.7599
202	1865.8915
203	1805.8650
204	1917.9832
205	1718.7775
207	1772.6914
211	1992.8556
214	1548.7017
215	1542.6900
217	1728.7740
219	17177741
220	1719.7988
222	1703.7563
223	1663.7394
224	1734.7781
231	1778.7906
240	1670.6690
241	2224.9542
242	2214.1118
244	2228.0912
250	2210.0817

[1308] 生物学实施例

[1309] 实施例B1.生物学活性测定

[1310] 含有CAG或CTG重复的靶基因的表达将通过本领域中已知的技术测定。这些测定包括但不限于定量逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)、微阵列或多路RNA测序(RNA-Seq),其中所选的测定测量靶基因的总表达或等位基因特异性表达。示例性的测定见于以下:Freeman WM等人,“定量RT-PCR:陷阱和潜力(Quantitative RT-PCR:pitfalls and potential)”,《生物技术(BioTechniques)》1999,26,112-125;Dudley AM等人,“使用具有校准的参考样品和扩展的信号强度范围的微阵列来测量绝对表达(Measuring absolute expression with microarrays with a calibrated reference sample and an extended signal intensity range)”,PNAS USA 2002,99(11),7554-7559;Wang Z等人,“RNA-Seq:转录组学的革命性工具(RNA-Seq:a revolutionary tool for transcriptomics)”《自然评论遗传学(Nature Rev.Genetics)》2009,10,57-63。

[1311] 靶基因的翻译产物的产生将通过本领域中已知的技术测定。这些测定包括但不限于Western印迹测定,其中所选的测定测量靶基因的总蛋白质表达或等位基因特异性表达。

[1312] 对于在测定中使用,考虑两种组织模型和两种动物模型。

[1313] 实施例B2:EC₅₀测定

[1314] 细胞培养:在RPMI1640培养基+15%FBS中培养细胞。在2e5/mL至1e6/mL的密度下维持细胞。将细胞离心,重新悬浮于新鲜培养基中,计数,并且以100uL铺板在非包被的平底组织培养板中,150,000个细胞/孔。

[1315] 化合物处理:在DMSO中1:10稀释10mM的FA GeneTAC的储备溶液,随后在生长培养基中1:100稀释。然后进一步稀释工作溶液以获得150nM的10X所需最终浓度。然后以1:3的比率将化合物稀释到含有0.01%DMSO的生长培养基中。产生5个点的3倍剂量响应曲线。将11μL的10X化合物添加到含有100μL的GM15850细胞悬浮液的孔中。将11μL含有0.01%DMSO的生长培养基添加到未用FA GeneTAC处理的所有孔中。使细胞孵育48小时,随后使用异硫氰酸胍溶液进行细胞溶解。

[1316] RNA分离:使用高离液盐(chaotropic salt)在384孔管柱滤板中分离和纯化总RNA。

[1317] qRT-PCR:使用AgPath-ID试剂(Thermo Fisher),利用6μL Mastermix和4μL RNA来组装qRT-PCR反应。针对人FXN(测定ID Hs01075496_m1)和人GAPDH(测定ID Hs00266705_g1)的qRT-PCR TaqMan引物探针组被用于测量预定靶标。使用制造商的推荐循环条件,在ThermoFisher QuantStudio 6PR0仪器上运行qRT-PCR。

[1318] 数据分析:使用Thermo Fisher设计和分析软件来分析qPCR数据。将数据输出至Excel中,并且将hFXN表达相对于hGAPDH表达归一化。

[1319] 代表性的体外生物化学数据呈现于表8中。A<100nM;B为100nM至500nM;C>500nM。

[1320] 表8. 体外效力数据。

[1321]

化合物编号	EC ₅₀ WT (nM, 48 h)
2	A
3	A

化合物编号	EC ₅₀ WT (nM, 48 h)
4	A
5	B

[1322]

化合物编号	EC ₅₀ WT (nM, 48 h)
6	B
7	B
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	A
14	B
15	A
16	A
18	C
19	C
20	C
21	C
22	A
23	B
24	B
25	C
26	C
27	C
28	C
29	C
33	C
34	C
35	B
39	C
40	A
41	A
42	A
43	B
46	C
47	A
48	C
50	A
51	B
52	C
53	B
54	C
55	B
56	B
57	B
58	B
60	A
61	A
62	B
63	B
68	A

化合物编号	EC ₅₀ WT (nM, 48 h)
69	A
70	B
71	B
73	B
74	C
76	B
78	A
79	A
80	A
82	C
84	C
86	B
87	A
88	A
89	A
90	B
91	A
92	A
93	B
98	B
99	B
101	C
104	B
106	A
107	B
108	A
109	B
111	A
112	B
113	A
114	A
115	C
116	C
117	A
118	A
119	A
120	B
121	B
122	B
123	A
124	A
125	A
126	A
127	A
130	A
131	B
132	B
133	B

[1323]

化合物编号	EC ₅₀ WT (nM, 48 h)
134	B
135	B
136	C
138	A
139	A
140	A
141	A
142	A
143	A
144	A
145	A
150	A
151	A
155	A
156	A
157	A
158	A
159	A
160	A
161	A
163	A
164	C
167	C
168	B
169	B

化合物编号	EC ₅₀ WT (nM, 48 h)
170	C
171	A
172	A
175	A
176	A
195	A
197	B
199	C
200	C
201	C
203	B
204	C
205	A
207	A
211	B
215	C
217	A
224	A
229	A
231	A
240	A
241	C
242	A
250	C

[1324] 虽然已经在本文中示出和描述了本发明的优选实施方案,但所属领域的技术人员应清楚这类实施方案仅为作为示例而提供的。在不脱离本发明的情况下,本领域的技术人员现在将意识到许多变化、改变和替代。应当理解,本文所描述的本发明的实施方案的各个替代方案都可以用于实践本发明。意图在于所附权利要求限定本发明的范围,并且在这些权利要求的范围内的方法和结构以及它们的等同物由所述权利要求涵盖。

[1325] 方面

[1326] 方面1.一种转录调节剂分子,其具有第一末端、第二末端和低聚主链,其中:

[1327] a) 所述第一末端包括能够非共价地结合至核苷酸重复序列GAA的DNA结合部分,

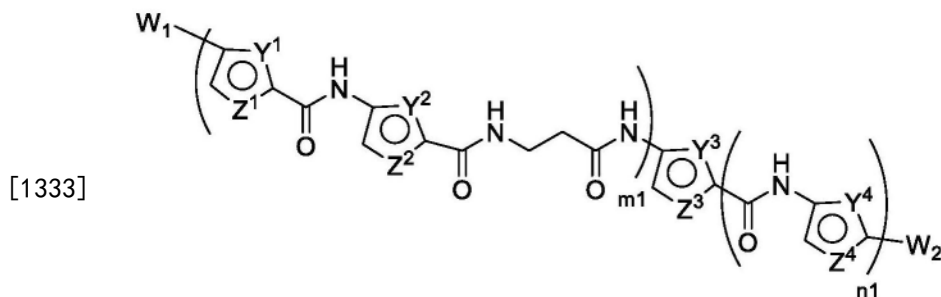
[1328] b) 所述第二末端包含结合至调节分子的蛋白质结合部分,所述调节分子调节包含所述核苷酸重复序列GAA的基因的表达;并且

[1329] c) 所述低聚主链包含所述第一末端和所述第二末端之间的接头。

[1330] 方面2.根据方面1所述的转录调节剂分子,其中所述第一末端包括线性聚酰胺。

[1331] 方面3.根据方面1或2所述的转录调节剂分子,其中所述聚酰胺能够以小于500nM的亲合力结合DNA。

[1332] 方面4.根据方面1至3中任一者所述的转录调节剂分子,其中所述第一末端包含式(A-2)的结构或其药学上可接受的盐:



式 (A-2),

[1334] 其中:

[1335] m_1 为1-4;

[1336] n_1 为0-2;

[1337] Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 各自独立地为CH或N;

[1338] Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自独立地为O、S或 NR^{1D} ;

[1339] W_1 为氢、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-NR^{1E}-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 、 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 或 $(AA)_{1-10}$;

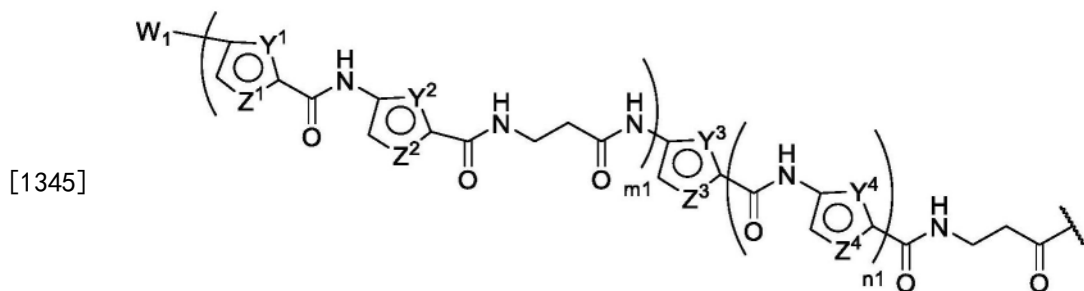
[1340] W_2 为氢、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 或 $(AA)_{1-10}$;

[1341] R^{1D} 和 R^{1E} 各自独立地为氢或 C_1 - C_6 烷基;

[1342] R^{1F} 为氢、任选地取代的 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 杂烷基、PEG₁₋₂₀或一个或多个AA;并且

[1343] AA各自为选自 β -丙氨酸、赖氨酸和精氨酸的氨基酸残基。

[1344] 方面5.根据方面4所述的转录调节剂分子,其中所述第一末端包含式(A-3)的结构或其药学上可接受的盐:



式 (A-3)。

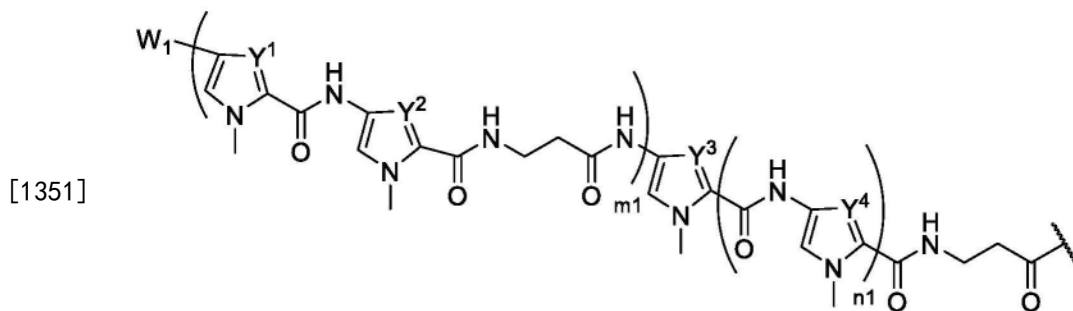
[1346] 方面6.根据方面4或5所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自独立地为 NR^{1D} ,其中 R^{1D} 为 C_1 - C_6 烷基。

[1347] 方面7.根据方面6所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自独立地为 NCH_3 。

[1348] 方面8.根据方面4或5所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中 Y^1 和 Y^3 各自为N;并且 Y^2 和 Y^4 各自独立地为CH或N。

[1349] 方面9.根据方面8所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中 Y^2 和 Y^4 各自为CH。

[1350] 方面10.根据方面4或5所述的转录调节剂分子,其中所述第一末端包含式(A-4)的结构,或其药学上可接受的盐:



式 (A-4)。

[1352] 方面11.根据方面4至10中任一者所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中 W_1 为任选地取代的 C_1 - C_6 烷基,或 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 。

[1353] 方面12.根据方面12所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中 W_1 为 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$,其中 R^{1E} 为氢;并且 R^{1F} 为氢、任选地取代的 C_1 - C_{10} 烷基或 PEG_{1-20} 。

[1354] 方面13.根据方面4至10中任一者所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中 W_1 为氢。

[1355] 方面14.根据方面4至13中任一者所述的转录调节剂分子,其中 m_1 为2或3;并且 n_1 为0或1。

[1356] 方面15.根据方面1至14中任一者所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述接头具有小于约50埃的长度。

[1357] 方面16.根据方面1至14中任一者所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述接头具有约15至40埃的长度。

[1358] 方面17.根据方面1至14中任一者所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述接头包含5至50个链原子。

[1359] 方面18.根据方面1至14中任一者所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述接头包含具有2至50个间隔部分的多聚体,并且其中所述间隔部分独立地选自由以下组成的群组: $-((CR^{3a}R^{3b})_x-O)_y-$ 、 $-((CR^{3a}R^{3b})_x-NR^{4a})_y-$ 、 $-((CR^{3a}R^{3b})_x-CH=CH-(CR^{3a}R^{3b})_x-O)_y-$ 、任选地取代的 C_{1-12} 烷基、任选地取代的 C_{2-10} 烯基、任选地取代的 C_{2-10} 炔基、任选地取代的 C_{6-10} 亚芳基、任选地取代的 C_{3-7} 亚环烷基、任选地取代的5至10元亚杂芳基、任选地取代的4至10元亚杂环烷基、氨基酸残基、 $-O-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{4a}-$,以及它们的任何组合;其中

[1360] x 各自独立地为2-4;

[1361] y 各自独立地为1-10;

[1362] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地选自氢、任选地取代的烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的烷氧基、任选地取代的氨基、羧基、羧酸酯、酰基、酰氧基、酰基氨基、氨基酰基、任选地取代的烷基酰胺、磺酰基、任选地取代的硫代烷氧基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的环烷基和任选地取代的杂环基;并且

[1363] R^{4a} 各自独立地为氢或任选地取代的 C_{1-6} 烷基。

[1364] 方面19.根据方面1至14中任一者所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述接头包含 $-(T^1-V^1)_a-(T^2-V^2)_b-(T^3-V^3)_c-(T^4-V^4)_d-(T^5-V^5)_e-$,

[1365] 其中 a 、 b 、 c 、 d 和 e 各自独立地为0或1,并且其中 a 、 b 、 c 、 d 和 e 的总和为1至5;

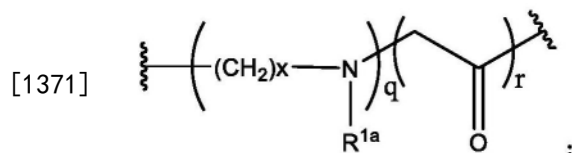
[1366] T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 和 T^5 各自独立地选自任选地取代的(C_1 - C_{12})亚烷基、任选地取代的亚烯基、任选地取代的亚炔基、(EA)_w、(EDA)_m、(PEG)_n、(改性的 PEG)_n、(AA)_p、 $-(CR^{2a}OH)_h-$ 、任选地取代的(C_6 - C_{10})亚芳基、任选地取代的 C_{3-7} 亚环烷基、任选地取代的5至10元亚杂芳基、任选地取代的4至10元亚杂环烷基、二硫化物、肼、碳水化合物、 β -内酰胺和酯,

[1367] m 、 p 和 w 各自独立地为1-20的整数;

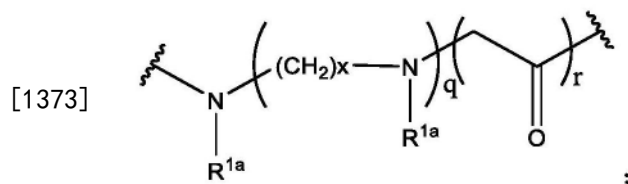
[1368] n 为1至30的整数;

[1369] h 为1至12的整数;

[1370] EA具有以下结构:



[1372] EDA具有以下结构:



[1374] 其中 q 各自独立地为1-6的整数;

[1375] x 各自独立地为2-4的整数,并且

[1376] r 各自独立地为0或1; (PEG)_n具有 $-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-O)_n-CR^{2a}R^{2b}-$ 的结构;

[1377] (改性的 PEG)_n具有用 $-(CH_2-CR^{2a}=CR^{2a}-CH_2-O)-$ 或 $-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-S)-$ 替换(PEG)_n中的至少一个 $-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-O)-$ 的结构;

[1378] AA为氨基酸残基;

[1379] V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 和 V^5 各自独立地选自自由键、 $-CO-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、 $-CONR^{1a}-$ 、 $-NR^{1a}CO-$ 、 $-CONR^{1a}C_{1-4}$ 烷基-和 $-NR^{1a}CO-C_{1-4}$ 烷基-组成的群组;

[1380] R^{1a} 各自独立地为氢或\和任选地取代的 C_{1-6} 烷基;并且 R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、卤素、烷氧基、取代的烷氧基、氨基、取代的氨基、羧基、羧酸酯、酰基、酰氧基、酰基氨基、氨基酰基、烷基酰胺、取代的烷基酰胺、磺酰基、硫代烷氧基、取代的硫代烷氧基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、环烷基、取代的环烷基、杂环基和取代的杂环基。

[1381] 方面20. 根据方面19所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中 T^1 、 T^2 、 T^3 和 T^4 和 T^5 各自独立地选自(C_1 - C_{12})烷基、取代的(C_1 - C_{12})烷基、(EA)_w、(EDA)_m、(PEG)_n、(改性的 PEG)_n、(AA)_p、 $-(CR^{2a}OH)_h-$ 、任选地取代的苯基、哌啶-4-氨基(P4A)、哌啶-3-氨基、哌嗪、吡咯烷-3-氨基、氮杂环丁烷-3-氨基、对氨基苄氧基羰基(PABC)、间氨基苄氧基羰基(MABC)、对氨基苄氧基(PABO)、间氨基苄氧基(MABO)、对氨基苄基、缩醛基团、二硫化物、肼、碳水化合物、 β -内酰胺、酯、(AA)_p-MABC- (AA)_p、(AA)_p-MABO- (AA)_p、(AA)_p-PABO- (AA)_p和(AA)_p-PABC- (AA)_p。

[1382] 方面21. 根据方面20所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 和 T^5 各自独立地选自(C_1 - C_{12})烷基、取代的(C_1 - C_{12})烷基、(EA)_w、(EDA)_m、(PEG)_n、(改性

的 $(\text{PEG})_n$ 、 $(\text{AA})_p$ 、 $-(\text{CR}^{2a}\text{OH})_h$ 、任选地取代的 $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 亚芳基、4-10元杂环烯烃和任选地取代的5-10元亚杂芳基。

[1383] 方面22.根据方面20所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中 T^4 或 T^5 为任选地取代的 $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 亚芳基。

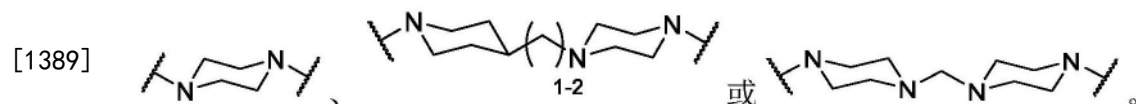
[1384] 方面23.根据方面20所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中 T^4 或 T^5 为任选地取代的亚苯基。

[1385] 方面24.根据方面1至20所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述接头包含 $-\text{N}(\text{R}^{1a})(\text{CH}_2)_x\text{N}(\text{R}^{1b})(\text{CH}_2)_x\text{N}-$,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地选自氢或任选地取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;并且 x 各自独立地为在1-6的范围内的整数。

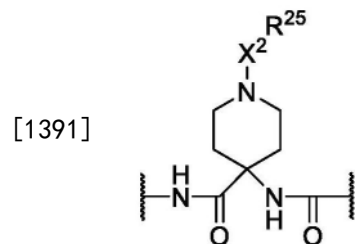
[1386] 方面25.根据方面1至20或24中任一者所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述接头包含 $-(\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}''))-(\text{CH}_2)_q\text{-N}(\text{R}')-(\text{CH}_2)_q\text{-N}(\text{R}'')\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_x\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')\text{-A-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y(\text{CH}_2)_x\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')\text{-A-}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')-(\text{CH}_2)_q\text{-N}(\text{R}')-(\text{CH}_2)_q\text{-N}(\text{R}'')\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_x\text{-A-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_x\text{-O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y(\text{CH}_2)_x\text{-N}(\text{R}'')\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_x\text{-A-}$ 或 $-\text{N}(\text{R}'')\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_x\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}'')-(\text{CH}_2)_x\text{-O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y(\text{CH}_2)_x\text{-A-}$;其中 R' 为甲基; R'' 为氢; x 和 y 各自独立地为1至10的整数; q 各自独立地为2至10的整数;并且 A 各自独立地选自键、任选地取代的 C_{1-12} 烷基、任选地取代的 C_{6-10} 亚芳基、任选地取代的 C_{3-7} 亚环烷基、任选地取代的5-10元亚杂芳基和任选地取代的4-10元亚杂环烷基。

[1387] 方面26.根据方面25所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述接头包含 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O})_{x1}\text{-}$ 或 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O})_{x2}\text{-A}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{-O})_{x3}\text{-}$,其中 A^2 为任选地取代的4至10元亚杂环烷基或螺环烯基(spirocyclene),并且 $x1$ 、 $x2$ 和 $x3$ 各自独立地为1-15的整数。

[1388] 方面27.根据方面26所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中 A^2 选自



[1390] 方面28.根据方面26所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中 A^2 包含



[1392] 其中,

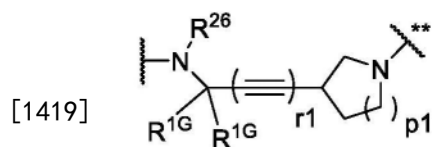
[1393] X^2 不存在或者为 $-\text{C}(\text{O})-$;并且

[1394] R^{25} 为 C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 杂烷基。

[1395] 方面29.根据方面1至28中任一者所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述接头以选自 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}-$ 、 C_{1-12} 烷基、 $-\text{CONR}^{1a}-$ 和 $-\text{NR}^{1a}\text{CO}-$ 的基团与所述第一末端接合;其中 R^{1a} 各自独立为氢或任选地取代的 C_{1-6} 烷基或任选地取代的 $-\text{C}_{1-12}$ 亚烷基、任选地取代的 C_{2-10} 亚烯基、任选地取代的 C_{2-10} 亚炔基、任选地取代的 C_{6-10} 亚芳基、任选地取代的 C_{3-7} 亚环烷基、任选地取代的5至10元亚杂芳基和任选地取代的4至10元亚杂环烷基。

[1396] 方面30.根据方面29所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述接

二末端接合,包括式(C-3)的结构或其药学上可接受的盐:



式(C-3),

[1420] 其中,

[1421] p_1 为0-3;

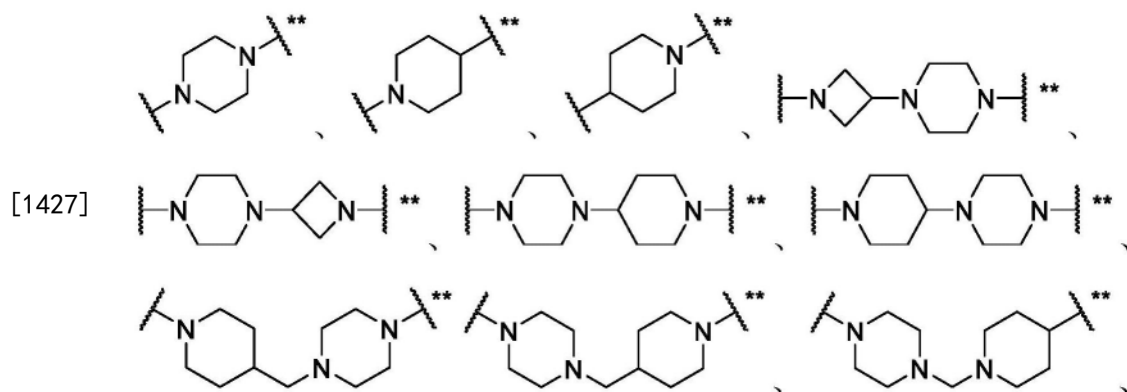
[1422] r_1 为1-3;

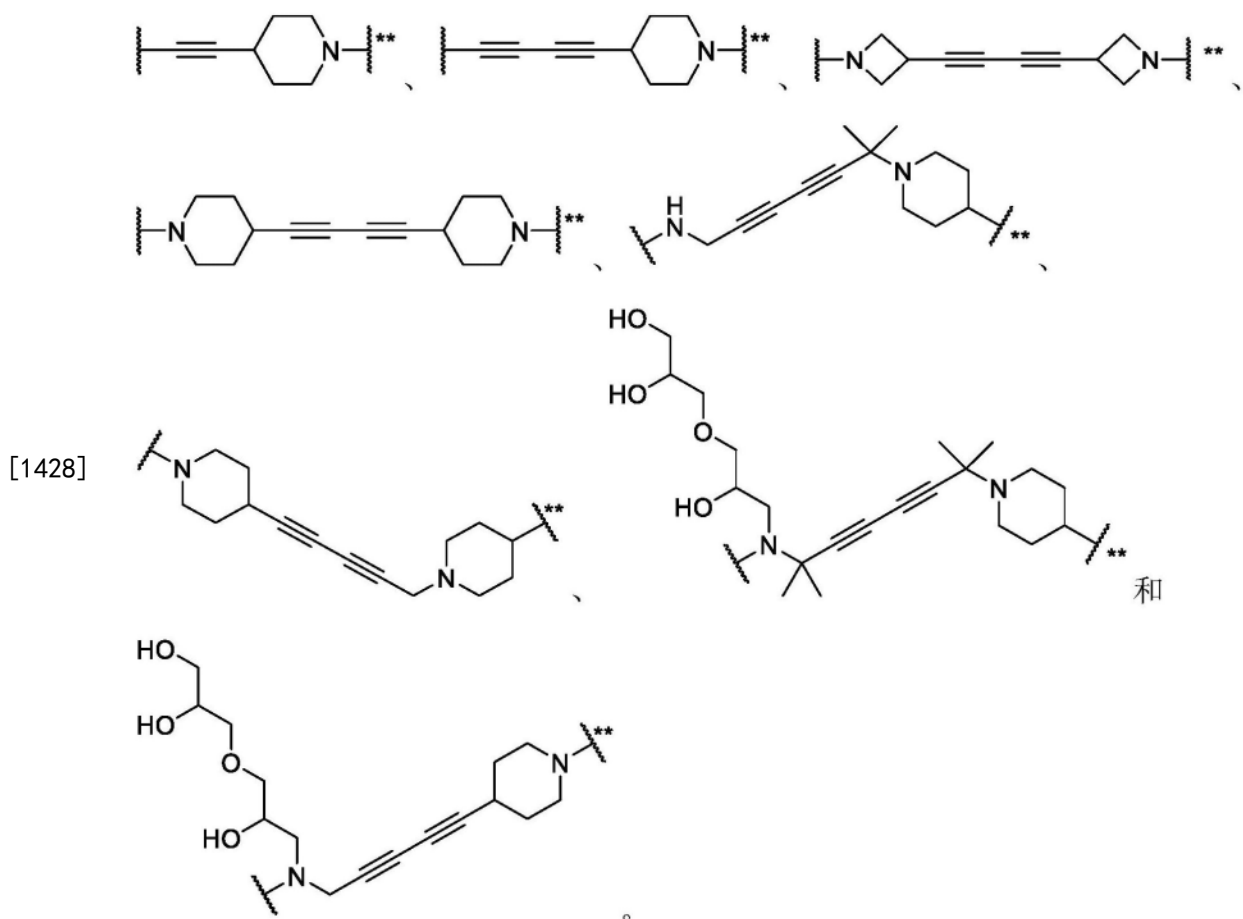
[1423] R^{26} 为任选地取代的 C_{1-20} 亚烷基或亚杂烷基;

[1424] R^{1G} 为氢或 C_1-C_3 烷基;并且

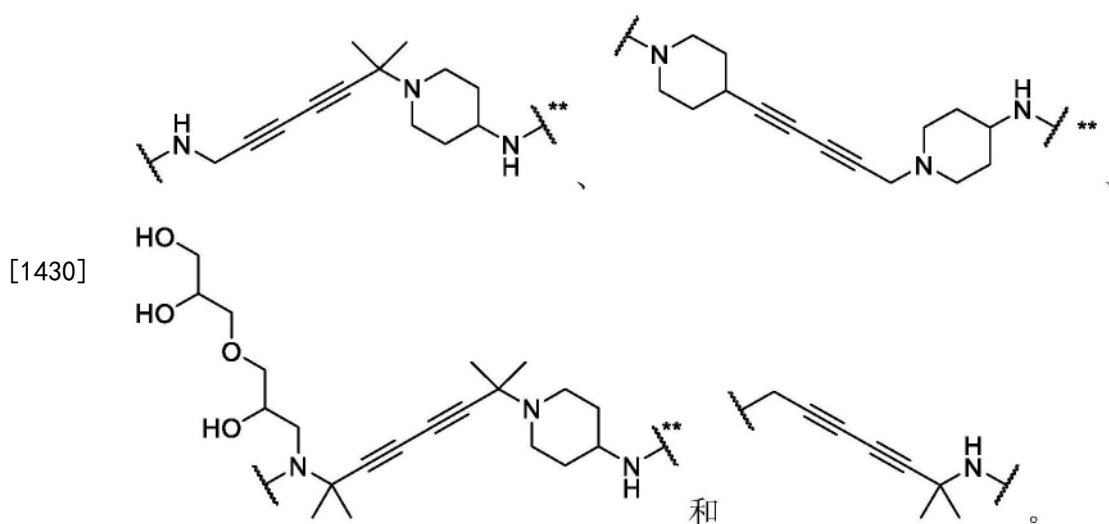
[1425] **表示与所述第二末端的连接。

[1426] 方面42.根据方面31至41中任一者所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述接头以选自以下的基团与所述第二末端接合:





[1429] 方面43.根据方面31至41中任一者所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述接头以选自以下的基团与所述第二末端接合:

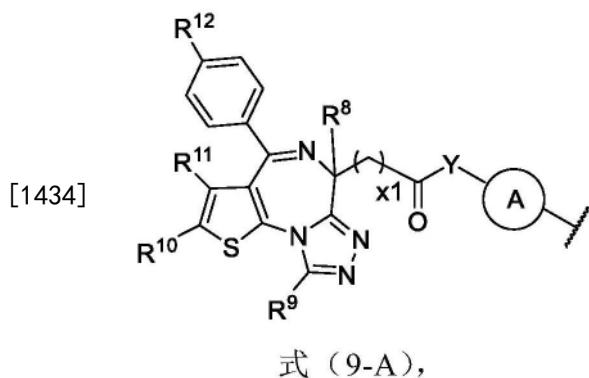


[1431] 方面44.根据方面1至43中任一者所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述第二末端包含能够结合至调节蛋白的部分,并且所述部分来自能够结合至所述调节蛋白的化合物。

[1432] 方面45.根据方面1至44中任一者所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐,其中所述第二末端包含结合至布罗莫结构域蛋白的部分。

[1433] 方面46.根据方面1至45中任一者所述的转录调节剂分子,其中所述第二末端包含

具有式 (9-A) 的结构的化合物或其药学上可接受的盐:



[1435] 其中,

[1436] 环A不存在或者为6元单环芳基或杂芳基;

[1437] Y为-NH-或-O-;

[1438] R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自氢、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 羟烷基;

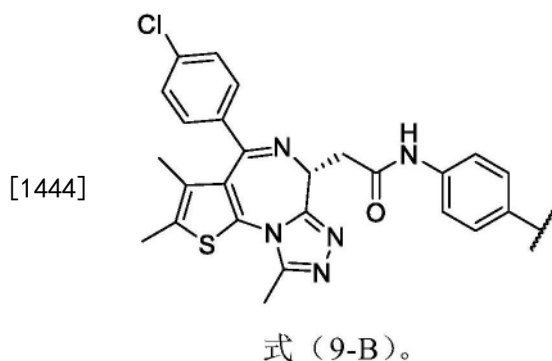
[1439] R^{12} 选自氢、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、任选地取代的芳基、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 羟烷基;

[1440] 或者 R^{12} 为 $-NR^A R^B$, 其中

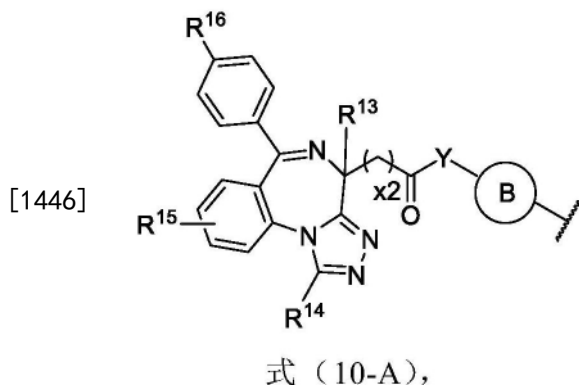
[1441] R^A 和 R^B 各自独立地为氢、任选地取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基; 并且

[1442] x_1 为1-6的整数。

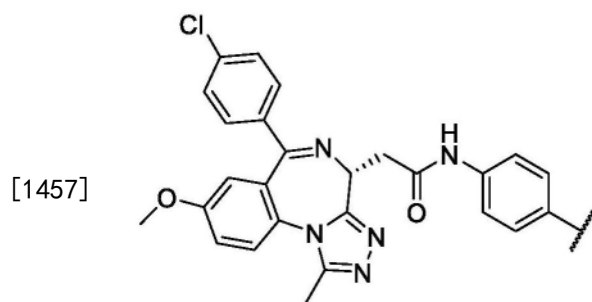
[1443] 方面47. 根据方面46所述的转录调节剂分子, 其中所述第二末端包含具有式 (9-B) 的结构的化合物或其药学上可接受的盐:



[1445] 方面48. 根据方面1至45中任一者所述的转录调节剂分子, 其中所述第二末端包含具有式 (10-A) 的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

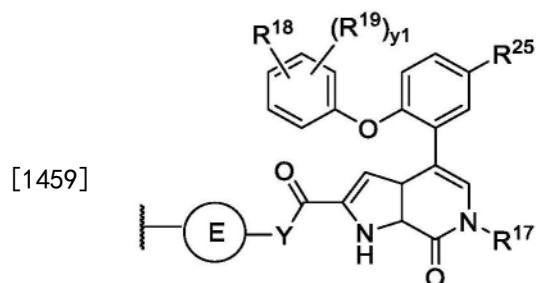


- [1447] 其中，
 [1448] 环B不存在或者为5-6元单环芳基或杂芳基或4-8元杂环；
 [1449] Y为-NH-或-O-；
 [1450] R^{13} 选自氢或任选地取代的 C_1 - C_6 烷基；
 [1451] R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自氢、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 羟烷基；
 [1452] R^{16} 选自氢、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、任选地取代的芳基、任选地取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 羟烷基；
 [1453] 或者 R^{16} 为 $-NR^A R^B$ ，其中
 [1454] R^A 和 R^B 各自独立地为氢、任选地取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基；并且
 [1455] x_2 为1-6的整数。
 [1456] 方面49. 根据方面48所述的转录调节剂分子，其中所述第二末端包含具有式(10-B)的结构的化合物或其药学上可接受的盐：



式(10-B)。

- [1458] 方面50. 根据方面1至45中任一者所述的转录调节剂分子，其中所述第二末端包含具有式(11-A)的结构的化合物或其药学上可接受的盐：

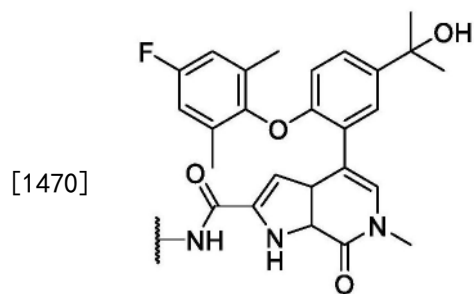


式(11-A)，

- [1460] 其中，
 [1461] 环E不存在或者为5-6元单环芳基或杂芳基或4至8元杂环；
 [1462] Y为-NH-或-O-；
 [1463] R^{17} 为氢或 $-C_1$ - C_6 烷基；
 [1464] R^{18} 和 R^{19} 各自独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任选地取代的 $-C_1$ - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟烷基；
 [1465] 或者 R^{18} 为 $-NR^A R^B$ ，其中
 [1466] R^A 和 R^B 各自独立地为氢、任选地取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基；
 [1467] R^{25} 为任选地取代的任选地取代的 C_{1-6} 烷基、 C_1 - C_6 羟烷基或 $-NHSO_2 R^A$ ；并且

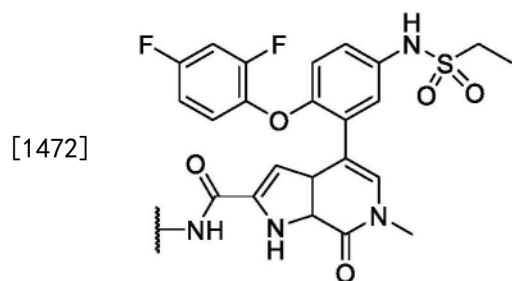
[1468] y_1 为1-3。

[1469] 方面51:根据方面50所述的转录调节剂分子,其中所述第二末端包含具有式(11-B)的结构的化合物或其药学上可接受的盐:



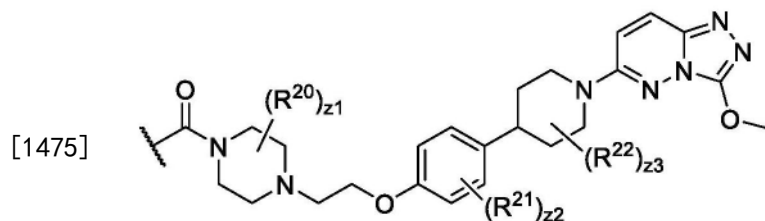
式(11-B)。

[1471] 方面52:根据方面50所述的转录调节剂分子,其中所述第二末端包含具有式(11-C)的结构的化合物或其药学上可接受的盐:



式(11-C)。

[1474] 方面53:根据方面1至45中任一者所述的转录调节剂分子,其中所述第二末端包含具有式(12-A)的结构的化合物或其药学上可接受的盐:



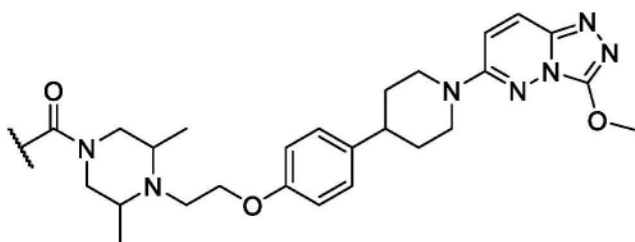
式(12-A),

[1476] 其中,

[1477] R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 各自独立地为氢、卤素、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟烷基;并且

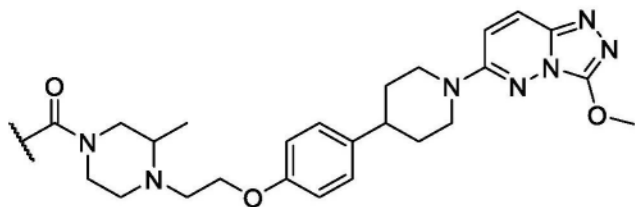
[1478] z_1 、 z_2 和 z_3 各自独立地为1-4。

[1479] 方面54:根据方面53所述的转录调节剂分子,其中所述第二末端包含具有式(12-B)或式(12-C)的结构的化合物或其药学上可接受的盐:



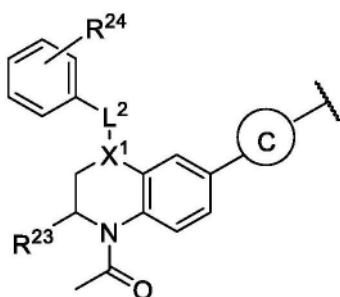
[1480]

式 (12-B) 或



式 (12-C)。

[1481] 方面55. 根据方面1至45中任一者所述的转录调节剂分子, 其中所述第二末端包含具有式 (13-A) 的结构化合物或其药学上可接受的盐:



[1482]

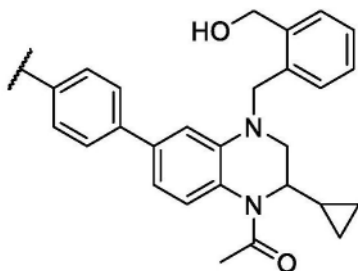
式 (13-A),

[1483] 其中,

[1484] 环C不存在或者为单环6元芳基或杂芳基;

[1485] X^1 为CH或N;[1486] L^2 为 $-NR^D-$ 或 $-CR^DH-$;[1487] R^{23} 为 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基; 并且[1488] R^{24} 为卤素、烷基、羟烷基、卤代烷基; 任选地取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 羟烷基; 并且[1489] R^D 为氢或 C_{1-3} 烷基。

[1490] 方面56. 根据方面55所述的转录调节剂分子, 其中所述第二末端包含具有式 (13-B) 的结构化合物或其药学上可接受的盐:



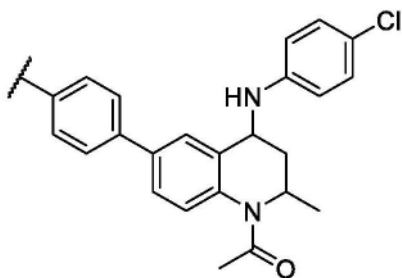
[1491]

式 (13-B)。

[1492] 方面57. 根据方面55所述的转录调节剂分子, 其中所述第二末端包含具有式 (13-

C) 结构的化合物或其药学上可接受的盐:

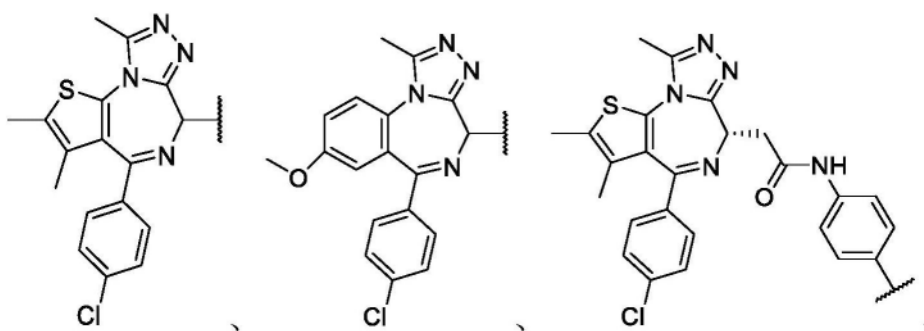
[1493]



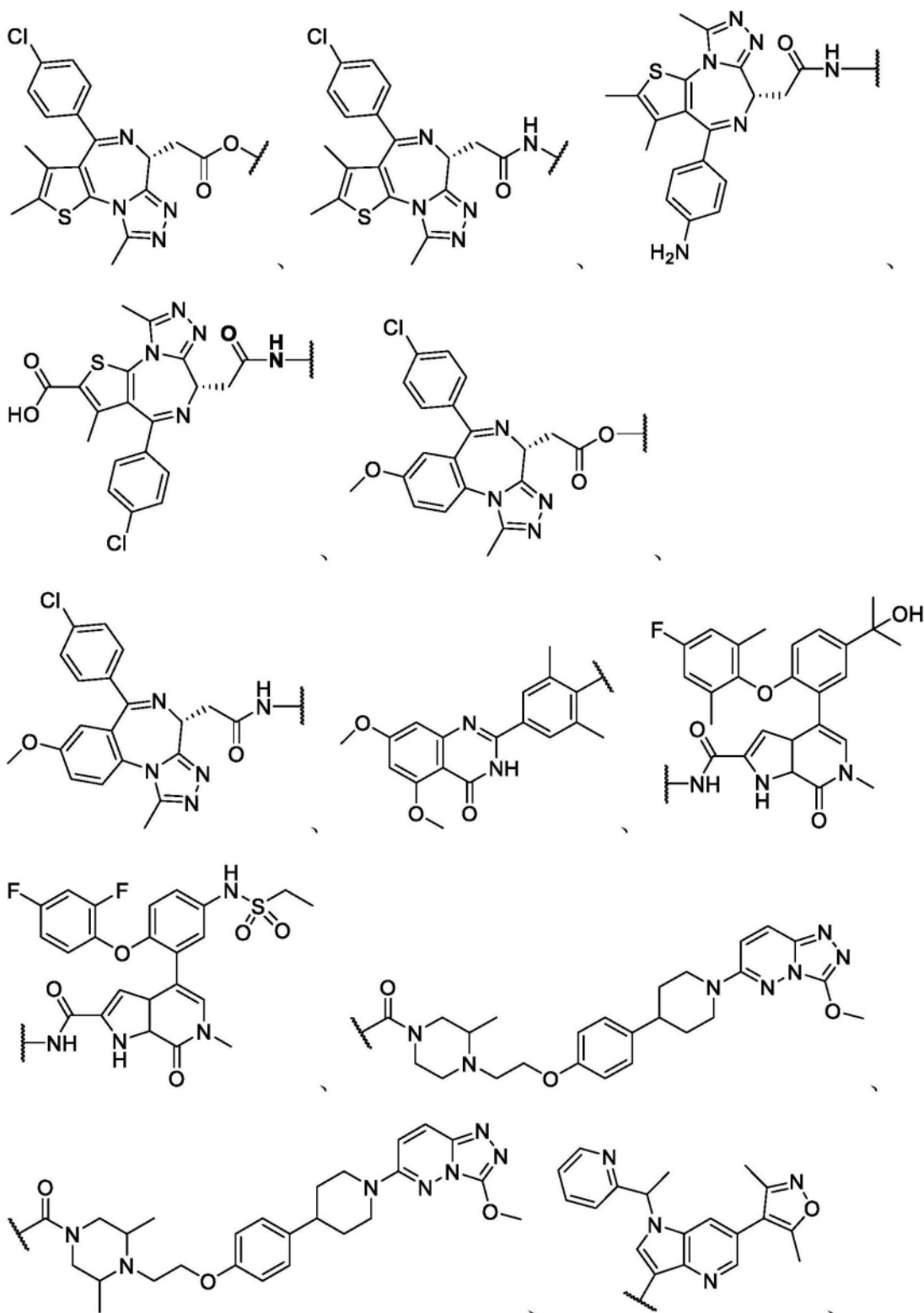
式 (13-C)。

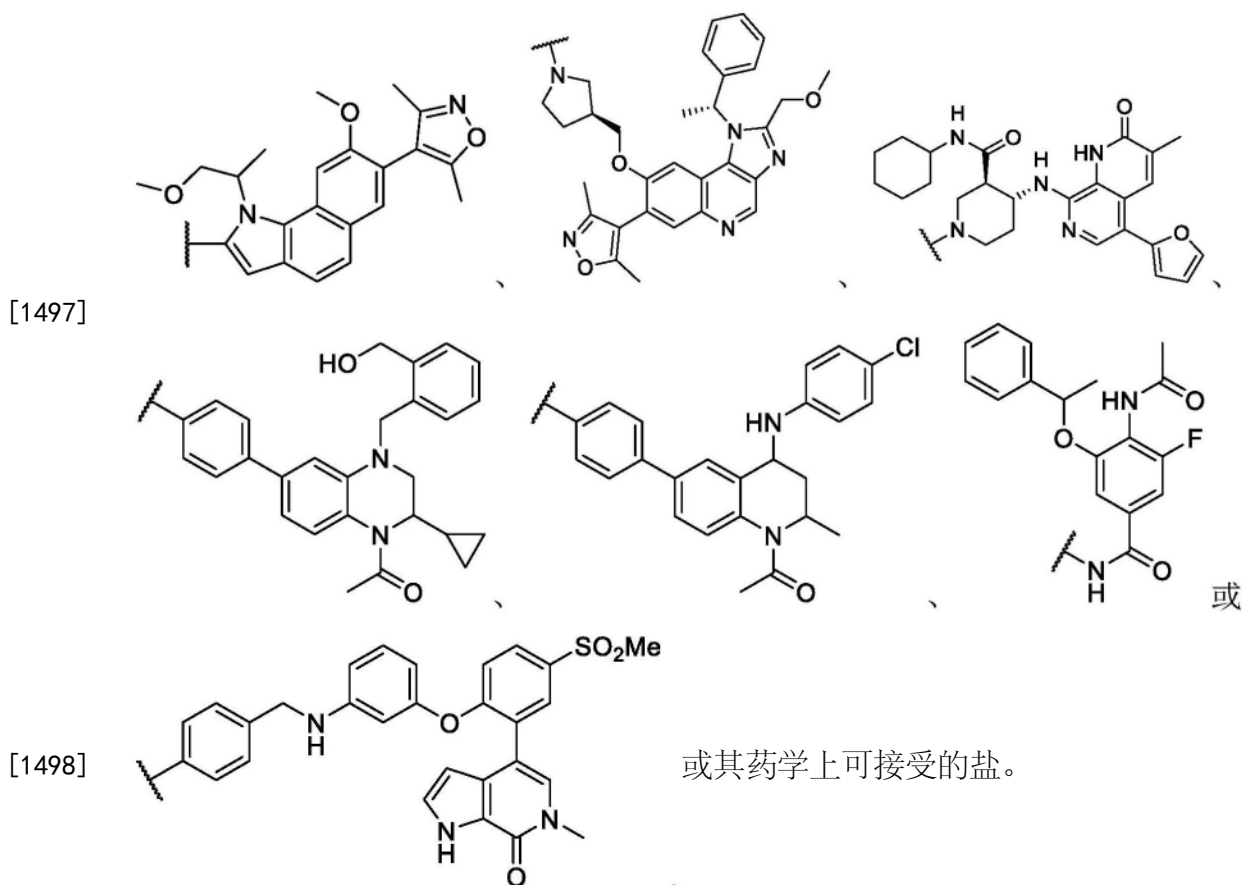
[1494] 方面58. 根据方面1至45中任一者所述的转录调节剂分子, 其中所述第二末端为

[1495]



[1496]





[1499] 方面59.一种药物组合物,其包含根据方面1至58中任一者所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[1500] 方面60.一种调节fxn的表达的方法,其包括使fxn与方面1至58中任一者所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐接触。

[1501] 方面61.一种在有此需求的患者中治疗由缺陷型fxn的表达引起的疾病或病状的方法,其包括施用治疗有效量的根据方面1至58中任一者所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐。

[1502] 方面62.根据方面61所述的方法,其中所述疾病为弗里德希氏共济失调 (FA)。

[1503] 方面63.一种在有此需求的患者中治疗弗里德希氏共济失调 (FA) 的方法,其包括所述患者施用根据方面1至58中任一者所述的转录调节剂分子或其药学上可接受的盐。

[1504] 方面64.根据方面61至63中任一者所述的方法,其包括施用第二治疗药剂。

[1505] 方面65.根据方面61至63中任一者所述的方法,其中所述方法包括缓解肌萎缩、共济失调、肌束震颤或痴呆中的一种或多种。