(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116472292 A
(43)申请公布日 2023.07.21

(21)申请号 202180058377.0

(22)申请日 2021.05.28

(66)本国优先权数据
PCT/CN2020/092941 2020.05.28 CN
PCT/CN2021/081554 2021.03.18 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.01.30

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2021/096782 2021.05.28

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/239117 EN 2021.12.02

(71)申请人 上海睿跃生物科技有限公司
地址 201202 上海市浦东新区川宏路230号6幢第1层,第2层,第3层

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

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

(51)Int.Cl.
C07K 19/00(2006.01)

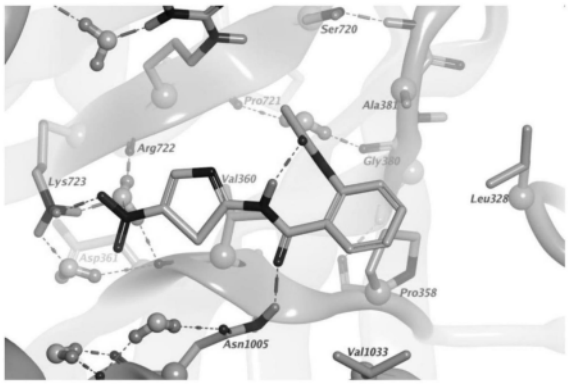
权利要求书5页 说明书475页
序列表3页 附图18页

(54)发明名称

经修饰的蛋白质和蛋白质降解剂

(57)摘要

本文提供了用于结合或降解靶蛋白的化合物、药物组合物和方法。本文还提供了具有DNA损伤结合蛋白1(DDB1)结合部分的化合物。一些此种实施方案包括接头。一些此种实施方案包括靶蛋白结合部分。本文还提供了配体-DDB1复合物。本文还提供了体内修饰的DDB1蛋白。



CN 116472292 A

1.一种体内修饰的蛋白质,包含:

DNA损伤结合蛋白1(DDB1)蛋白,其直接结合至DDB1配体。

2.根据权利要求1所述的体内修饰的蛋白质,其中所述DDB1配体包含DDB1结合部分。

3.根据权利要求2所述的体内修饰的蛋白质,其中所述DDB1结合部分结合至所述DDB1蛋白上的结合区域。

4.根据权利要求3所述的体内修饰的蛋白质,其中所述DDB1蛋白上的所述结合区域包含β螺旋桨结构域。

5.根据权利要求4所述的体内修饰的蛋白质,其中所述β螺旋桨结构域包含β螺旋桨C(BPC)结构域。

6.根据权利要求5所述的体内修饰的蛋白质,其中所述DDB1蛋白上的所述结合区域包含所述BPC结构域的顶面。

7.根据权利要求3所述的体内修饰的蛋白质,其中所述DDB1蛋白上的所述结合区域包含以下DDB1残基中的一个或多个:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。

8.根据权利要求1所述的体内修饰的蛋白质,其中所述DDB1蛋白通过所述DDB1蛋白与所述DDB1配体之间的非共价相互作用直接结合至所述DDB1配体。

9.根据权利要求8所述的体内修饰的蛋白质,其中以下DDB1残基中的一个或多个参与所述DDB1蛋白与所述DDB1配体之间的所述非共价相互作用:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。

10.根据权利要求1所述的体内修饰的蛋白质,其中所述DDB1蛋白与所述DDB1配体之间的所述结合包含平衡解离常数(Kd)低于100μM、Kd低于90μM、Kd低于80μM、Kd低于70μM、Kd低于60μM、Kd低于50μM、Kd低于45μM、Kd低于40μM、Kd低于35μM、Kd低于30μM、Kd低于25μM、Kd低于20μM、Kd低于15μM、Kd低于14μM、Kd低于13μM、Kd低于12μM、Kd低于11μM、Kd低于10μM、Kd低于9μM、Kd低于8μM、Kd低于7μM、Kd低于6μM、Kd低于5μM、Kd低于4μM、Kd低于3μM、Kd低于2μM或Kd低于1μM的结合亲和力。

11.根据权利要求1所述的体内修饰的蛋白质,其中所述DDB1蛋白与所述DDB1配体之间的所述结合包含Kd<20uM、Kd为20-100uM或Kd>100uM的结合亲和力。

12.根据权利要求1所述的体内修饰的蛋白质,其中所述DDB1配体包含小分子。

13.根据权利要求1所述的体内修饰的蛋白质,其中所述DDB1配体包含肽。

14.根据权利要求12或13所述的体内修饰的蛋白质,其中所述DDB1配体是合成的。

15.根据权利要求2所述的体内修饰的蛋白质,其中所述DDB1结合部分包含化合物B-1至B-176中任一者的结构。

16.根据权利要求2所述的体内修饰的蛋白质,其中所述DDB1结合部分共价连接至接头。

17.根据权利要求16所述的体内修饰的蛋白质，其中所述接头进一步连接至靶蛋白结合部分。

18.根据权利要求1所述的体内修饰的蛋白质，其中所述DDB1配体包含异双功能化合物，所述异双功能化合物包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。

19.根据权利要求17或18所述的体内修饰的蛋白质，其中所述靶蛋白结合部分结合至靶蛋白。

20.根据权利要求19所述的体内修饰的蛋白质，其中所述配体与细胞中的所述靶蛋白的结合导致所述靶蛋白降解。

21.根据权利要求1所述的体内修饰的蛋白质，其中所述DDB1配体包含异双功能化合物，所述异双功能化合物包含式(I)的结构：

Z^1-L^1-Z^2，式(I)，

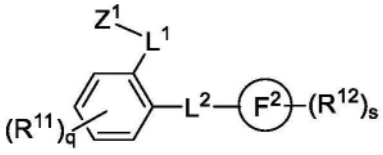
其中

Z^1是靶蛋白结合部分

L^1是接头；并且

Z^2是DDB1结合部分。

22.根据权利要求1所述的体内修饰的蛋白质，其中所述DDB1配体是异双功能化合物，所述异双功能化合物包含式(IIc)的结构：



式(IIc)，

其中

F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S$(=O)_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S$(=O)_2NR^{13}$-、-$NR^{13}S(=O)_2$-、-O-、C_1-C_4烷基或C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基，其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S$(=O)_2R^d$、-S$(=O)_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^{11}和R^{12}独立地是氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S$(=O)_2R^d$、-$NR^aS(=O)_2R^d$、-S$(=O)_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-$NR^aC(=O)NR^cR^d$、-$NR^aC(=O)R^b$、-$NR^aC(=O)OR^a$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环

基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中所述杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

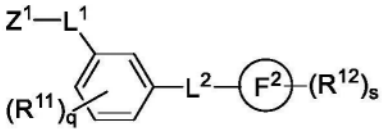
q是1-4；

s是1-5；

L^1是接头；并且

Z^1是靶蛋白结合部分。

23.根据权利要求1所述的体内修饰的蛋白质，其中所述DDB1配体是异双功能化合物，所述异双功能化合物包含式(IId)的结构：



式(IId)，

其中

F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S$(=O)_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S$(=O)_2NR^{13}$-、-NR^{13}S$(=O)_2$-、-O-、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基，其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S$(=O)_2R^d$、-S$(=O)_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^{11}和R^{12}独立地是氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S$(=O)_2R^d$、-NR^aS$(=O)_2R^d$、-S$(=O)_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^a、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中所述杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

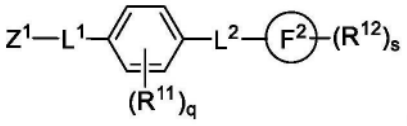
q是1-4；

s是1-5；

L^1是接头；并且

Z^1是靶蛋白结合部分。

24.根据权利要求1所述的体内修饰的蛋白质，其中所述DDB1配体是异双功能化合物，所述异双功能化合物包含式(IIe)的结构：



式(IIe)，

其中

F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S(=O)$_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S(=O)$_2NR^{13}$-、-NR^{13}S(=O)$_2$-、-O-、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基，其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^{11}和R^{12}独立地是氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-NR^aS(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^a、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个

取代；

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基；其中所述杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

q是1-4；

s是1-5；

L^1是接头；并且

Z^1是靶蛋白结合部分。

25.根据权利要求22-24中任一项所述的体内修饰的蛋白质，其中F^2是芳基。

26.根据权利要求25所述的体内修饰的蛋白质，其中F^2是C_6-C_{12}芳基。

27.根据权利要求25所述的体内修饰的蛋白质，其中F^2是杂芳基。

28.根据权利要求25所述的体内修饰的蛋白质，其中F^2是5-12元杂芳基。

29.根据权利要求22-24中任一项所述的体内修饰的蛋白质，其中L^2是-C(=O)NH-。

30.根据权利要求22-24中任一项所述的体内修饰的蛋白质，其中L^2是-C(=O)N(C_1-C_5烷基)-。

31.根据权利要求22-24中任一项所述的体内修饰的蛋白质，其中q是1。

32.根据权利要求22-24中任一项所述的体内修饰的蛋白质，其中q是2。

33.根据权利要求22-24中任一项所述的体内修饰的蛋白质，其中所述接头包含-$(CH_2)_{p2}$NH$(CH_2)_{p1}$NH-、-$(CH_2)_{p2}$NH$(CH_2)_{p1}$C(=O)NH-、-$(CH_2)_{p2}$NH$(CH_2)_{p1}$NHC(=O)-、-$(CH_2)_{p2}$NH$(CH_2CH_2)$$(OCH_2CH_2)_{p1}$NH-、-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2CH_2)$$(OCH_2CH_2)_{p1}$C(=O)NH-或-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2CH_2)$$(OCH_2CH_2)_{p1}$NHC(=O)-，其中p1是1-15，且p2是0-15。

经修饰的蛋白质和蛋白质降解剂

交叉引用

[0001] 本申请要求2020年5月28日提交的PCT申请第PCT/CN2020/092941号和2021年3月18日提交的PCT申请第PCT/CN2021/081554号的权益,这些申请通过引用全文并入本文。

序列表

[0002] 本申请包含以ASCII格式电子提交的序列表,并且在此通过引用全文并入。所述ASCII副本创建于2021年5月7日,命名为54922-705_603_SL.txt,且大小为2,261个字节。

背景技术

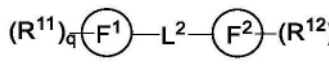
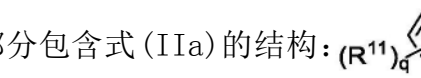
[0003] 存在对用于结合至蛋白质或对蛋白质进行修饰的配体的需要。在医药领域存在对选择性地降解靶蛋白的需要。

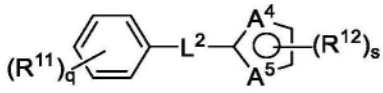
发明内容

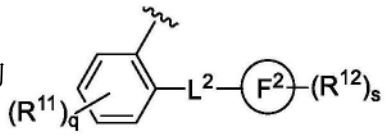
[0004] 本文描述了经修饰的蛋白质和蛋白质-配体复合物。一些实施方案的经修饰的蛋白质和蛋白质-配体复合物可用于生物技术应用,诸如靶蛋白、分子胶或抗微生物药物的选择性降解。

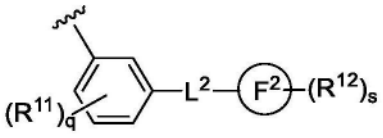
[0005] 本文描述了可结合至DD1的配体。DDB1结合配体可用于生物技术应用,诸如靶蛋白、分子胶或抗微生物药物的选择性降解。

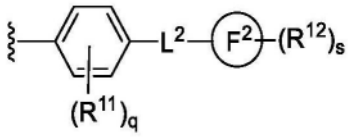
[0006] 在一些实施方案中,本文公开了通过将DDB1蛋白直接结合至配体而形成的配体-DNA损伤结合蛋白1(DDB1)复合物,该配体包含DDB1结合部分。在一些实施方案中,DDB1结合部分结合至DDB1蛋白上的结合区域。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含β螺旋桨C(BPC)结构域。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含BPC结构域的顶面。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含以下DDB1残基中的一个或多个:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。在一些实施方案中,以下DDB1残基中的一个或多个参与DDB1蛋白与配体之间的结合:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。在一些实施方案中,DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是非共价的。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含平衡解离常数(Kd)低于100μM、Kd低于90μM、Kd低于80μM、Kd低于70μM、Kd低于60μM、低于50μM、Kd低于45μM、Kd低于40μM、Kd低于35μM、Kd低于30μM、Kd低于25μM、Kd低于20μM、Kd低于15μM、Kd低于14μM、Kd低于13μM、Kd低于12μM、Kd低于11μM、Kd低于10μM、Kd低于9μM、Kd低于8μM、Kd低于7μM、Kd低于6μM、Kd低于5μM、Kd低于4μM、Kd低于3μM、Kd低于2μM或Kd低于1μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合

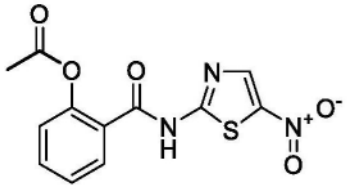
包含Kd<20uM、Kd为20-100uM或Kd>100uM的结合亲和力。在一些实施方案中，DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是共价的。在一些实施方案中，DDB1配体是小分子。在一些实施方案中，DDB1配体是合成的。在一些实施方案中，DDB1结合部分包含式(II)的结构：式(II)，其中F^1是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S(=O)$_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S(=O)$_2$$NR^{13}$-、-$NR^{13}$S(=O)$_2$-、-O-、$C_1$-$C_4$烷基、$C_1$-$C_4$卤代烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$烷基氨基、$C_1$-$C_4$烯基或$C_1$-$C_4$炔基，其中各$R^{13}$独立地是氢、-S(=O)$R^b$、-S(=O)$_2$$R^d$、-S(=O)$_2$$NR^cR^d$、-C(=O)$R^b$、-$CO_2R^a$、-C(=O)$NR^cR^d$、$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_1$-$C_6$杂烷基、$C_3$-$C_8$碳环基、$C_2$-$C_8$杂环基、芳基或杂芳基；其中烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；各R^{11}和R^{12}独立地是键、氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2$$R^d$、-$NR^a$S(=O)$_2$$R^d$、-S(=O)$_2$$NR^cR^d$、-C(=O)$R^b$、-OC(=O)$R^b$、-$CO_2R^a$、-$OCO_2R^a$、-C(=O)$NR^cR^d$、-OC(=O)$NR^cR^d$、-$NR^a$C(=O)$NR^cR^d$、-$NR^a$C(=O)$R^b$、-$NR^a$C(=O)$OR^a$、$C_1$-$C_6$烷基、$C_2$-$C_6$烯基、$C_2$-$C_6$炔基、$C_1$-$C_6$杂烷基、$C_3$-$C_8$碳环基、$C_2$-$C_8$杂环基、芳基或杂芳基，其中烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代，并且任选地其中至少一个R^{11}是附接至接头的键；各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且碳环基、杂烷基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；q是1-5；并且s是1-5；或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，DDB1结合部分包含式(IIa)的结构：式(IIa)。在一些实施方案中，F^2是杂芳基。在一些实施方案中，F^2是五元或六元环杂芳基。在一些实施方案中，F2是三唑基、四唑基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻二唑基或噁二唑基。在一些实施方案中，DDB1结合部分包含式(IIb)的结构：

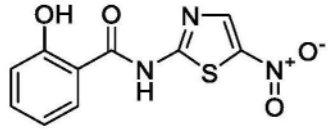

式(IIb)，其中A^4和A^5各自独立地是CR^{12}、S、N或O，其中A^4或A^5中的至少一个是N、O或S。在一些实施方案中，A^4是N且A^5是S。在一些实施方案中，DDB1结合部分包含结构

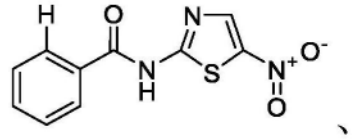

、

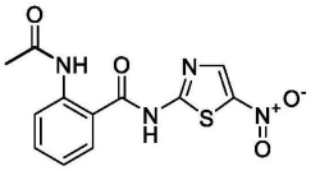
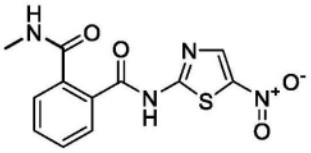
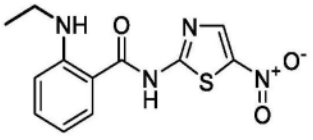
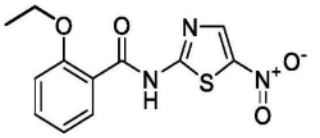
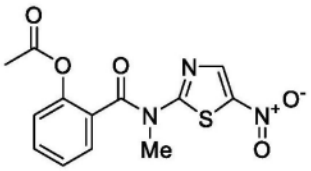
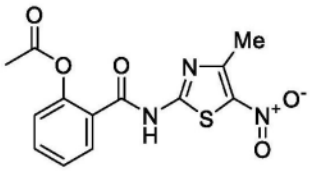
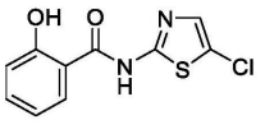
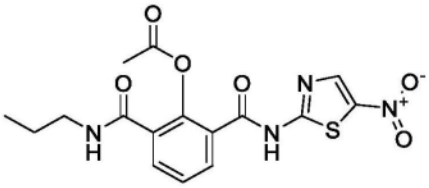
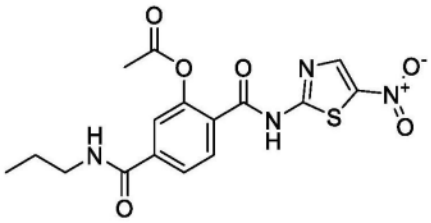
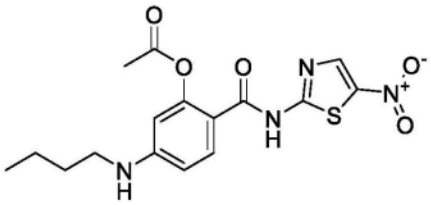
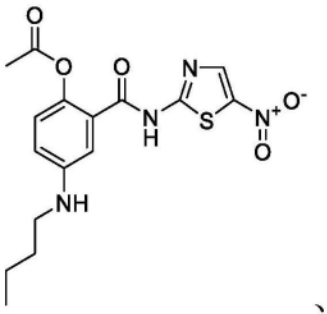
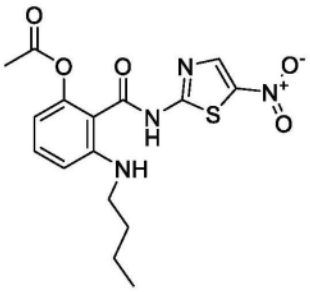
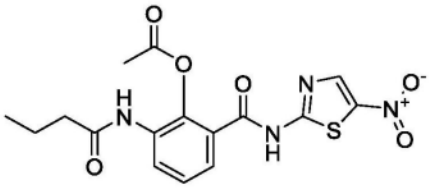
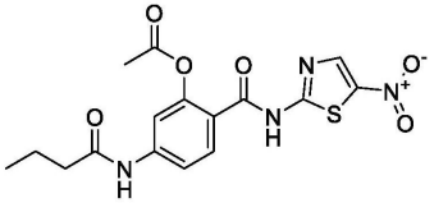
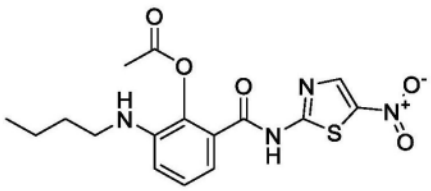

或

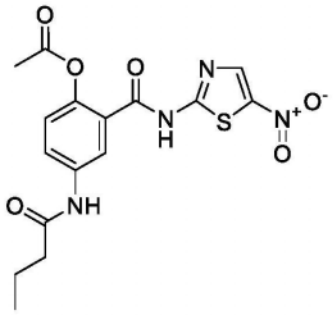
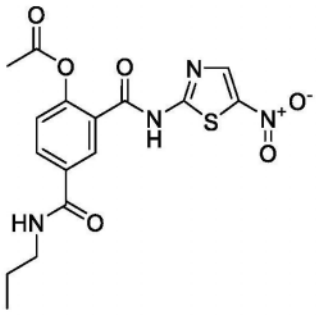
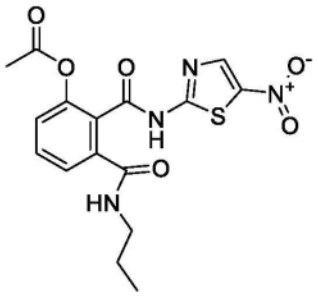
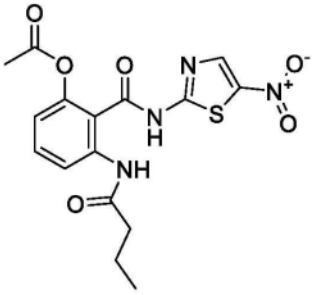
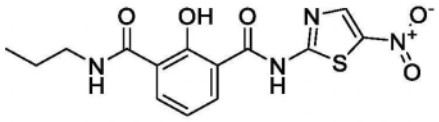
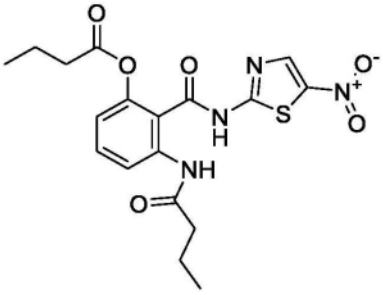
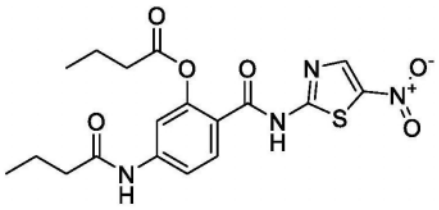
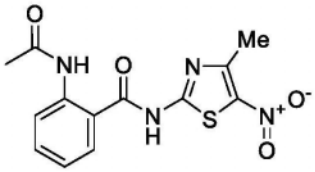
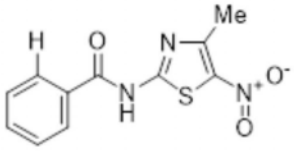
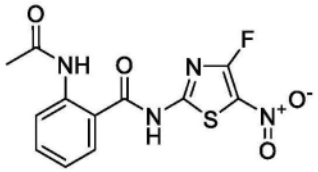
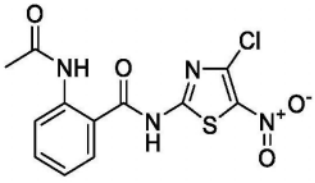
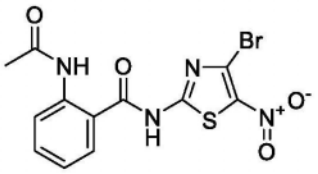
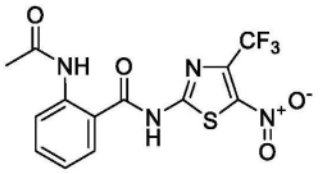
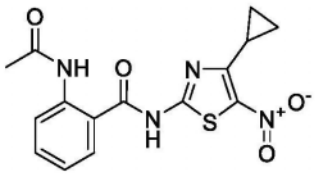
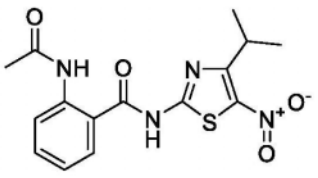
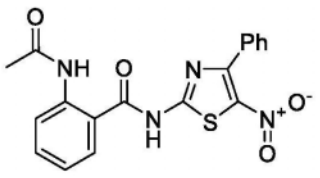
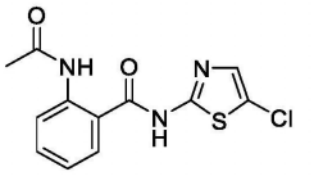
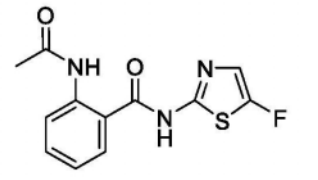
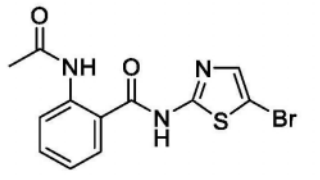

，其中波浪线表示与接头或靶蛋白结合部分的任选附接点。在一些实施方案中，R^{12}在每次出现时独立地选自$-NO_2$、卤素、甲基、卤代甲基、苯基、异丙基、环丙基、SO_2CH_3或-CN。在一些实施方案中，L^2是$-NR^cC(=O)-$或$-C(=O)NR^c-$。在一些实施方案中，R^c是H、CH_3、异丙基或环丙基。在一些实施方案中，q是1或2。在一些实施方案中，s是1或2。在一些实施方案中，DDB1结合部分包含如表1所示的化合物B-1至B-176中的任一个。在一些实施方案中，DDB1结合部分包含


、


、


、

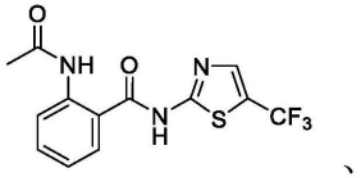
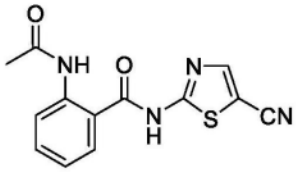
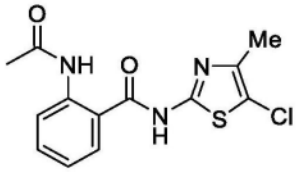
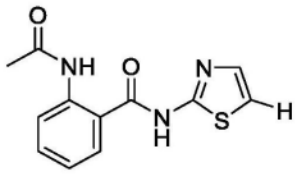
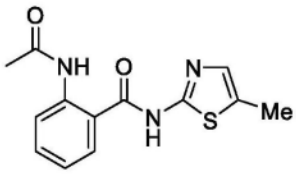
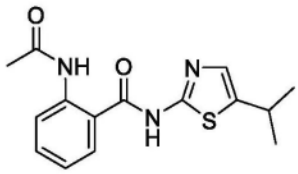
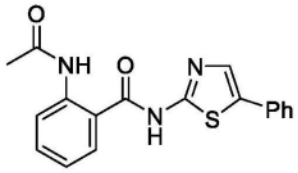
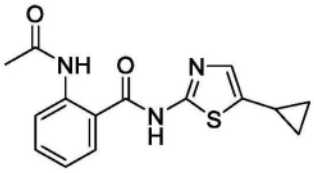
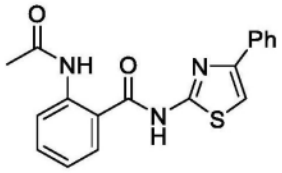
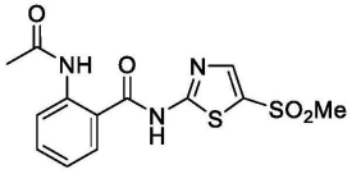
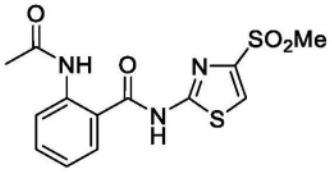
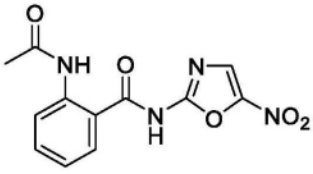
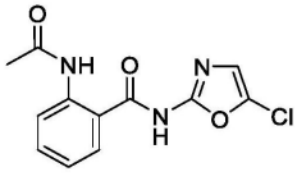
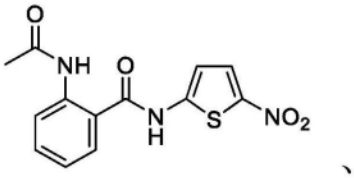
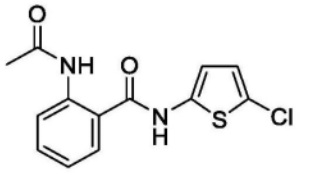
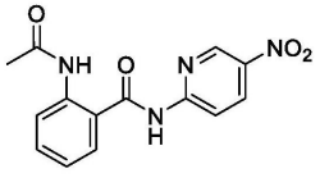
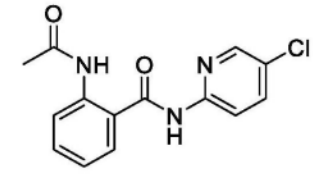
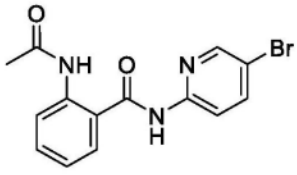
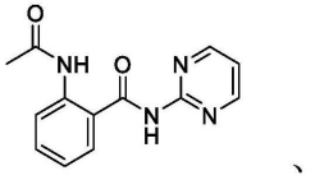
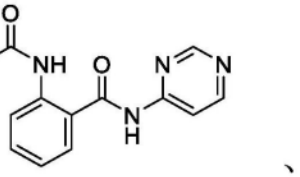
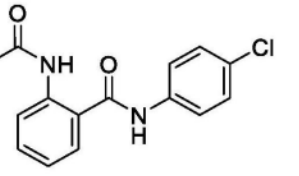
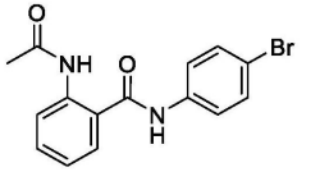
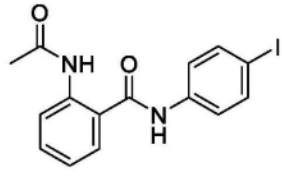
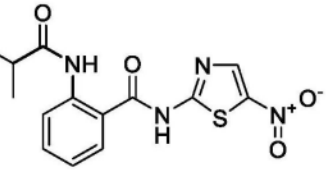
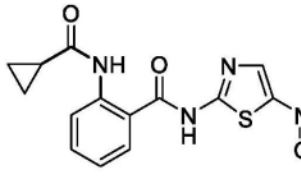
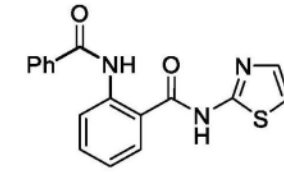
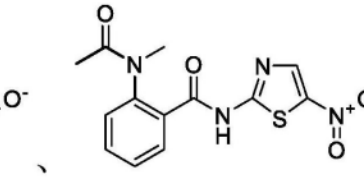

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

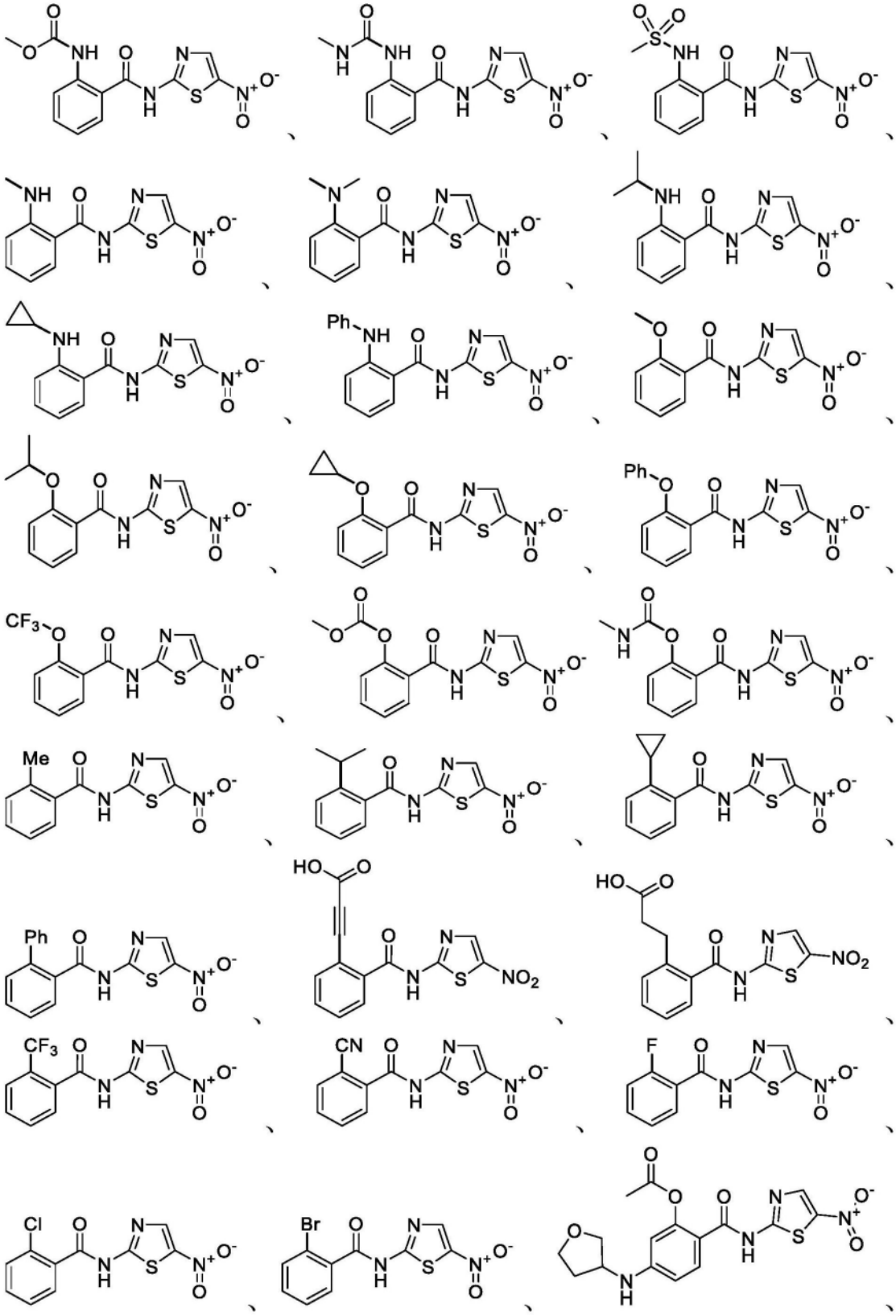
、

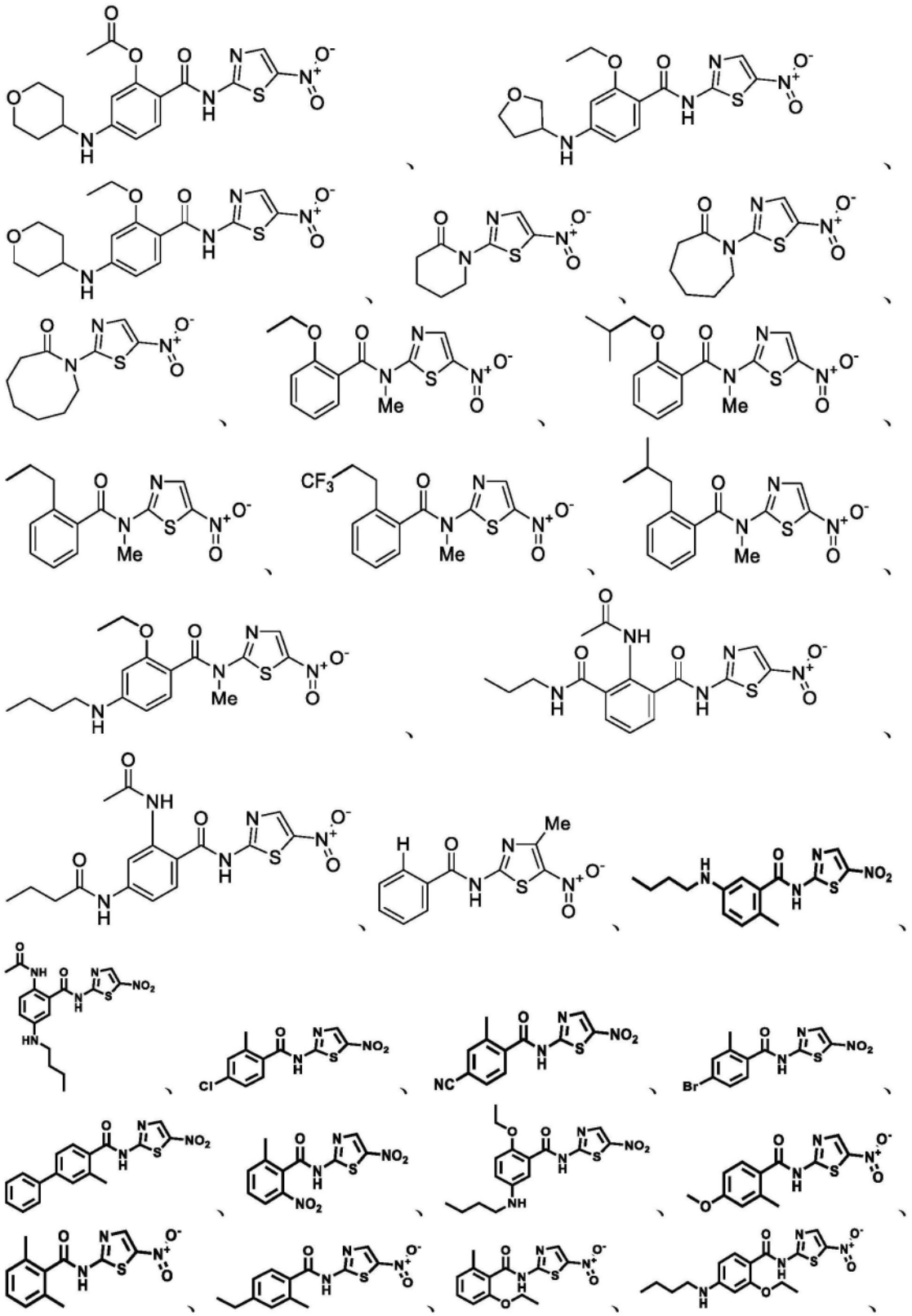

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

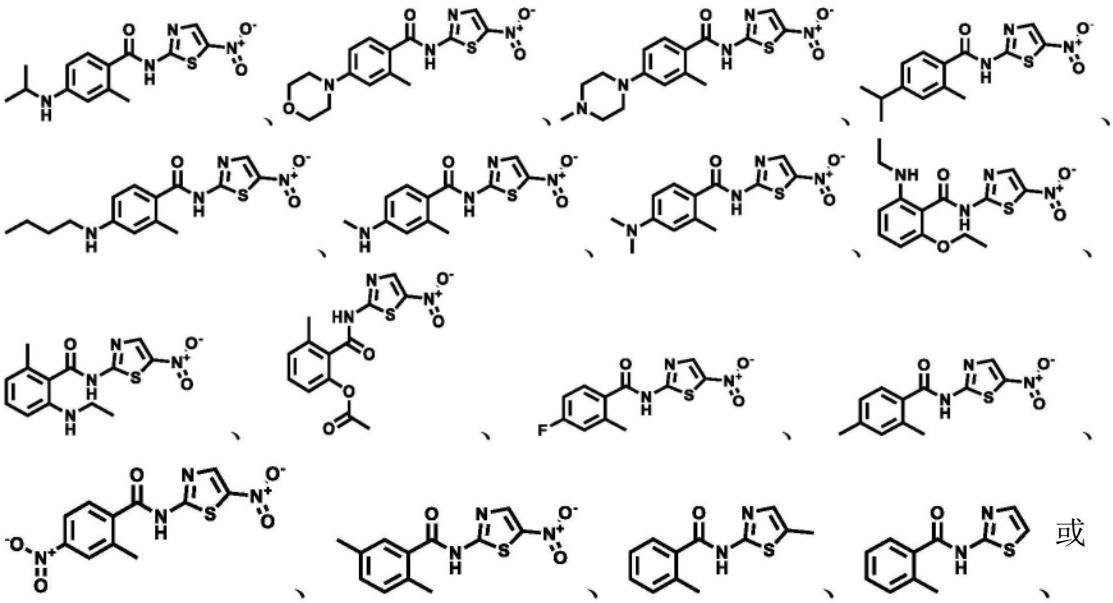
、

、

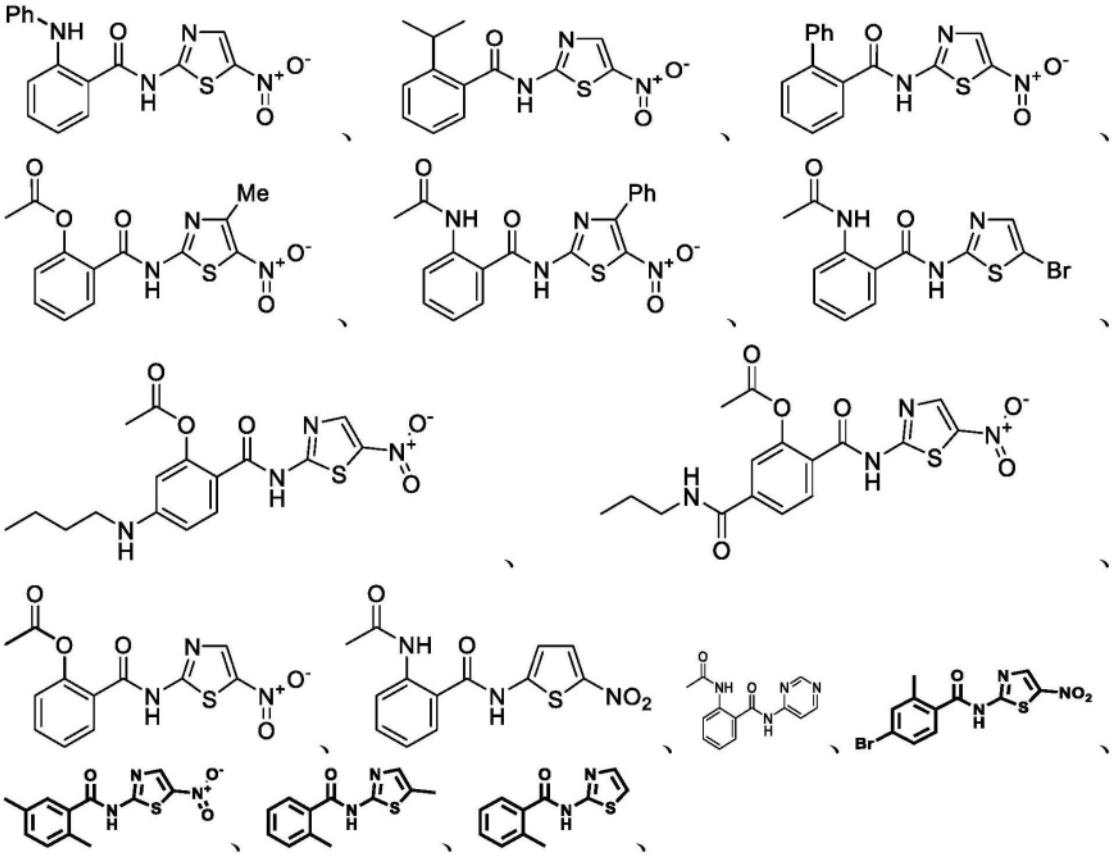
、



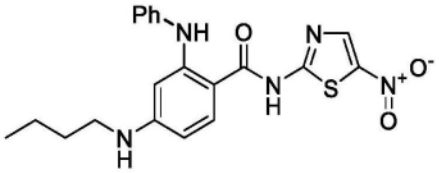
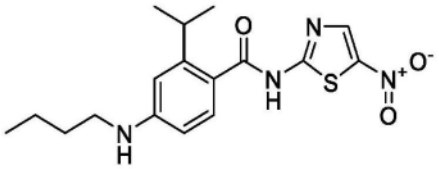
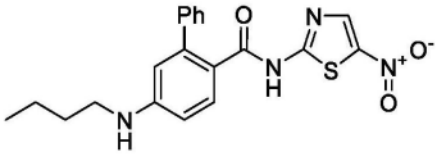
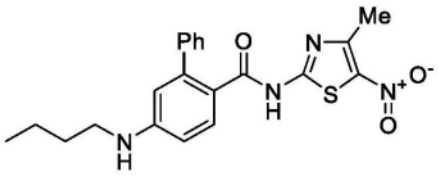
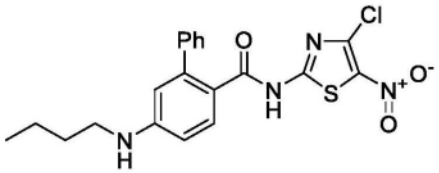
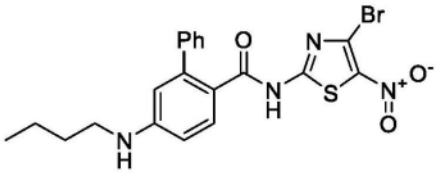
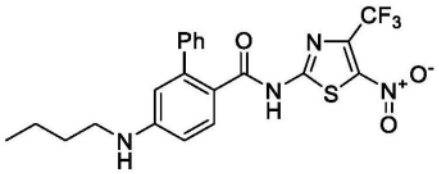
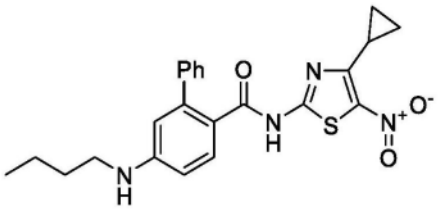
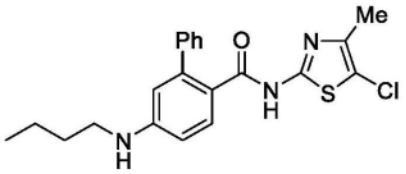
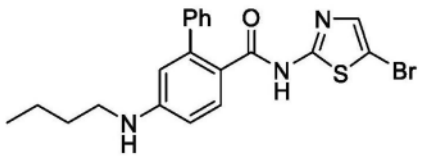
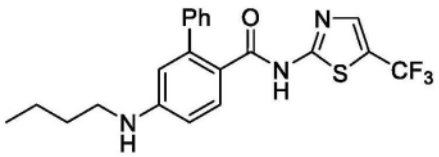
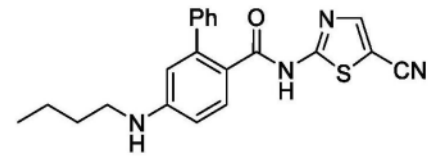
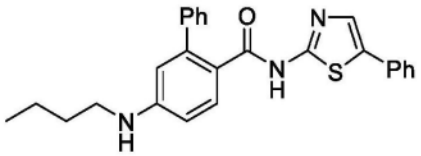
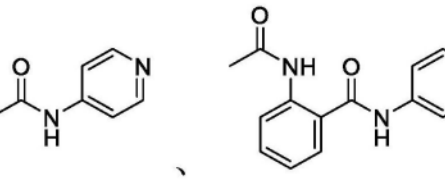




或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，DDB1结合部分包含

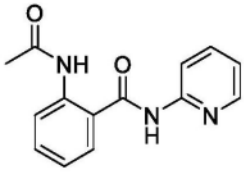
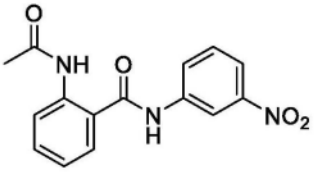
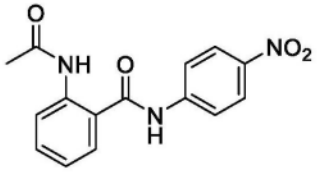


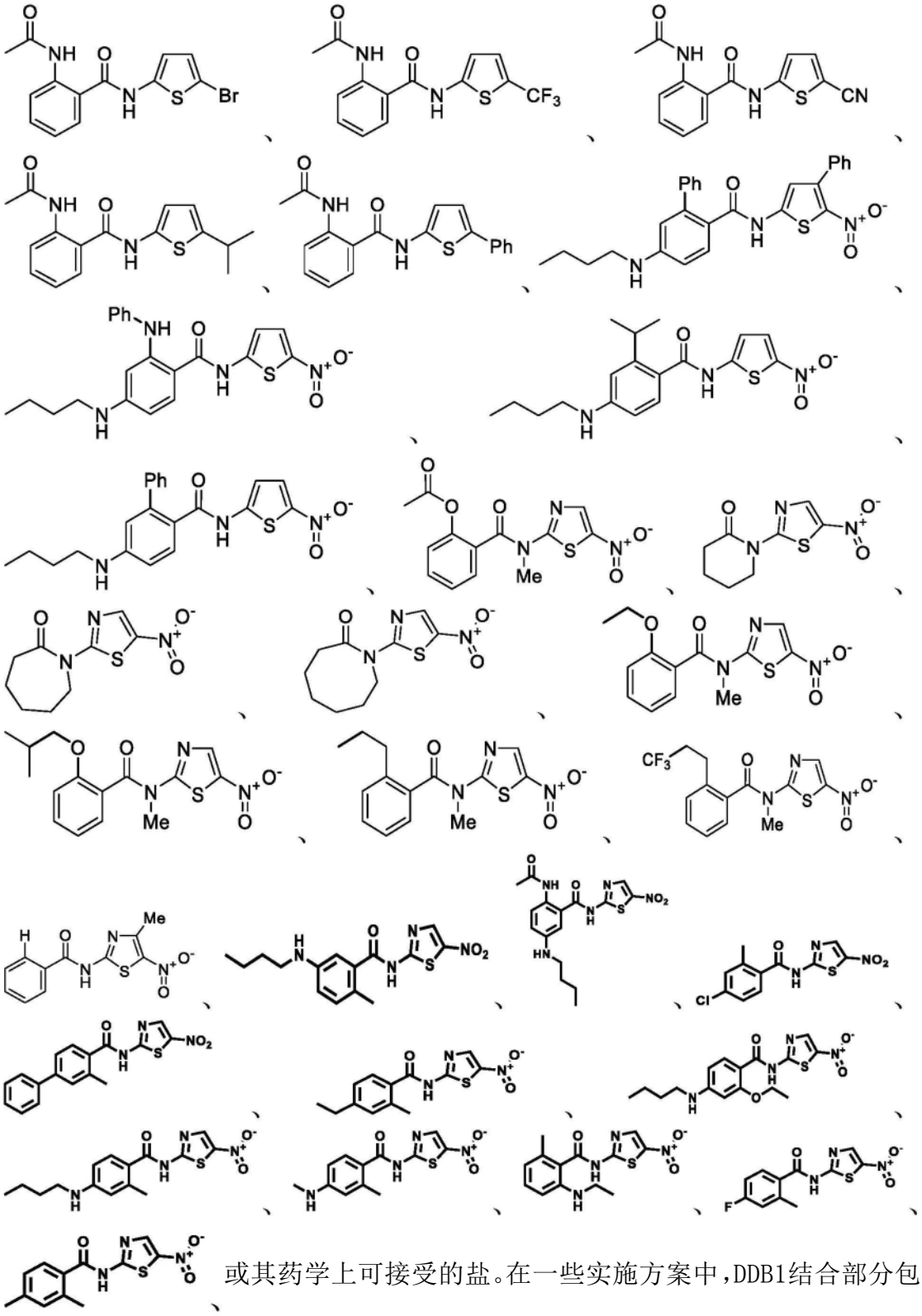
或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，DDB1结合部分包含


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

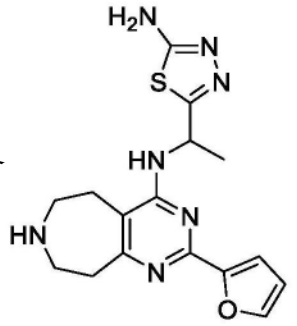
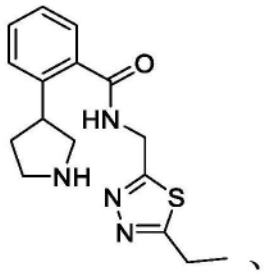
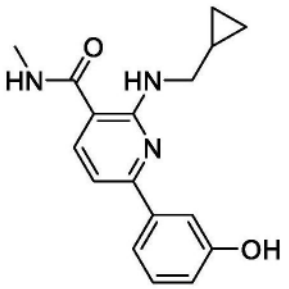
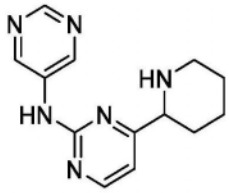
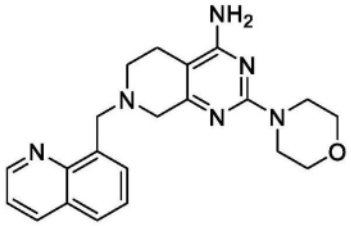
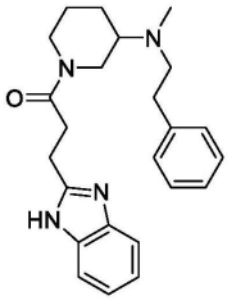
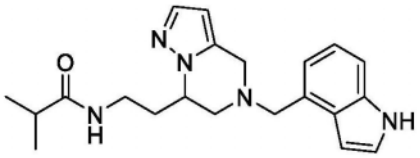
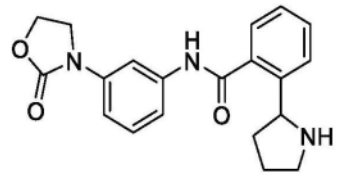
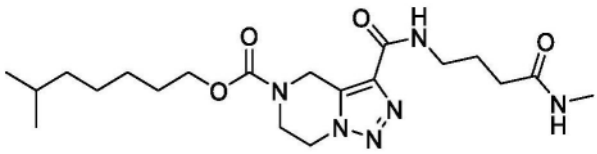
、

、

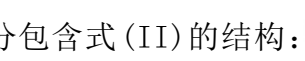
、

、

、

、



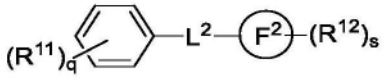
或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,DDB1结合部分包

含、、、、、、、、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含表3的肽。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含以下中的任一个:SEQ ID NO:1-7(例如SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:7)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,DDB1结合部分共价连接至接头。在一些实施方案中,接头是键。在一些实施方案中,接头不是键。在一些实施方案中,接头不仅仅是键。一些实施方案包括附接DDB1结合部分的接头。在一些实施方案中,附接DDB1结合部分的接头包含如表2所示的化合物BL-1至BL-71中的任一个。在一些实施方案中,接头进一步连接至靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分结合至靶蛋白。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包含如表4所示的化合物A-1至A-69中的任一个。在一些实施方案中,DDB1配体是异双功能化合物,该异双功能化合物包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。在一些实施方案中,异双功能化合物包含如表5所示的化合物D-1至D-130中的任一个。在一些实施方案中,复合物在体内形成。在一些实施方案中,复合物在体外形成。

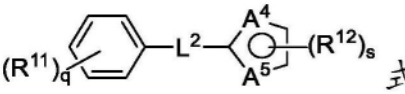
[0007] 在一些实施方案中,本文公开了体内修饰的蛋白质,其包含:直接结合至包含DDB1结合部分的配体的DNA损伤结合蛋白1(DDB1)蛋白。在一些实施方案中,DDB1结合部分结合至DDB1蛋白上的结合区域。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含β螺旋桨C(BPC)结构域。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含BPC结构域的顶面。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含以下DDB1残基中的一个或多个:ARG327、LEU328、PRO358、

ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。在一些实施方案中，DDB1蛋白通过DDB1蛋白与配体之间的非共价相互作用直接结合至该配体。在一些实施方案中，以下DDB1残基中的一个或多个参与DDB1蛋白与配体之间的非共价相互作用：ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。在一些实施方案中，DDB1蛋白与配体之间的结合包含平衡解离常数(Kd)低于100μM、Kd低于90μM、Kd低于80μM、Kd低于70μM、Kd低于60μM、低于50μM、Kd低于45μM、Kd低于40μM、Kd低于35μM、Kd低于30μM、Kd低于25μM、Kd低于20μM、Kd低于15μM、Kd低于14μM、Kd低于13μM、Kd低于12μM、Kd低于11μM、Kd低于10μM、Kd低于9μM、Kd低于8μM、Kd低于7μM、Kd低于6μM、Kd低于5μM、Kd低于4μM、Kd低于3μM、Kd低于2μM或Kd低于1μM的结合亲和力。在一些实施方案中，DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd<20uM、Kd为20-100uM或Kd>100uM的结合亲和力。在一些实施方案中，配体是小分子。在一些实施方案中，配体包含靶向蛋白质降解剂。在一些实施方案中，配体是合成的。在一些实施方案中，配体和/或DDB1结合部分包含本文所述的结构。在一些实施方案中，DDB1结合部分共价连接至接头。在一些实施方案中，接头是键。在一些实施方案中，接头不仅仅是键。在一些实施方案中，接头进一步连接至靶蛋白结合部分。在一些实施方案中，靶蛋白结合部分结合至靶蛋白。在一些实施方案中，本文公开了包含DNA损伤结合蛋白1(DDB1)结合部分的配体。在一些实施方案中，DDB1结合部分通过接头共价连接至靶蛋白结合部分。在一些实施方案中，DDB1结合部分结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中，DDB1结合部分结合至DDB1蛋白上的结合区域。在一些实施方案中，DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是非共价的。在一些实施方案中，DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd<20uM、Kd为20-100uM或Kd>100uM的结合亲和力。在一些实施方案中，配体是小分子。在一些实施方案中，配体包含靶向蛋白质降解剂。在一些实施方案中，配体是合成的。在一些实施方案中，DDB1结合部分包含式(II)的结构：式(II)，其中F^1是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S(=O)$_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S(=O)$_2NR^{13}$-、-NR^{13}S(=O)$_2$-、-O-、C_1-C_4烷基或C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基，其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基；其中烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；各R^{11}和R^{12}独立地是键、氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-NR^aS(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^a、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳

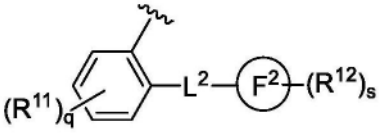
环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代，并且其中至少一个R^{11}是附接至接头的键；各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且碳环基、杂烷基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；q是1-5；并且s是1-5；或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，DDB1结合部分包含式(IIa)的结构：



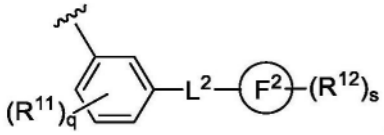
式(IIa)。在一些实施方案中，F^2是杂芳基。在一些实施方案中，F^2是五元或六元环杂芳基。在一些实施方案中，F2是三唑基、四唑基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻二唑基或噁二唑基。在一些实施方案中，DDB1结合部分包含式(IIb)的结构：



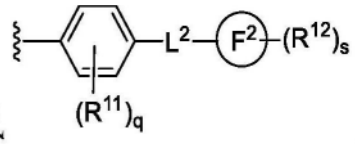
式(IIb)，其中A^4和A^5各自独立地是CR^{12}、S、N或O，其中A^4或A^5中的至少一个是N、O或S。在一些实施方案中，A^4是N且A^5是S。在一些实施方案中，DDB1结合部分包含结构



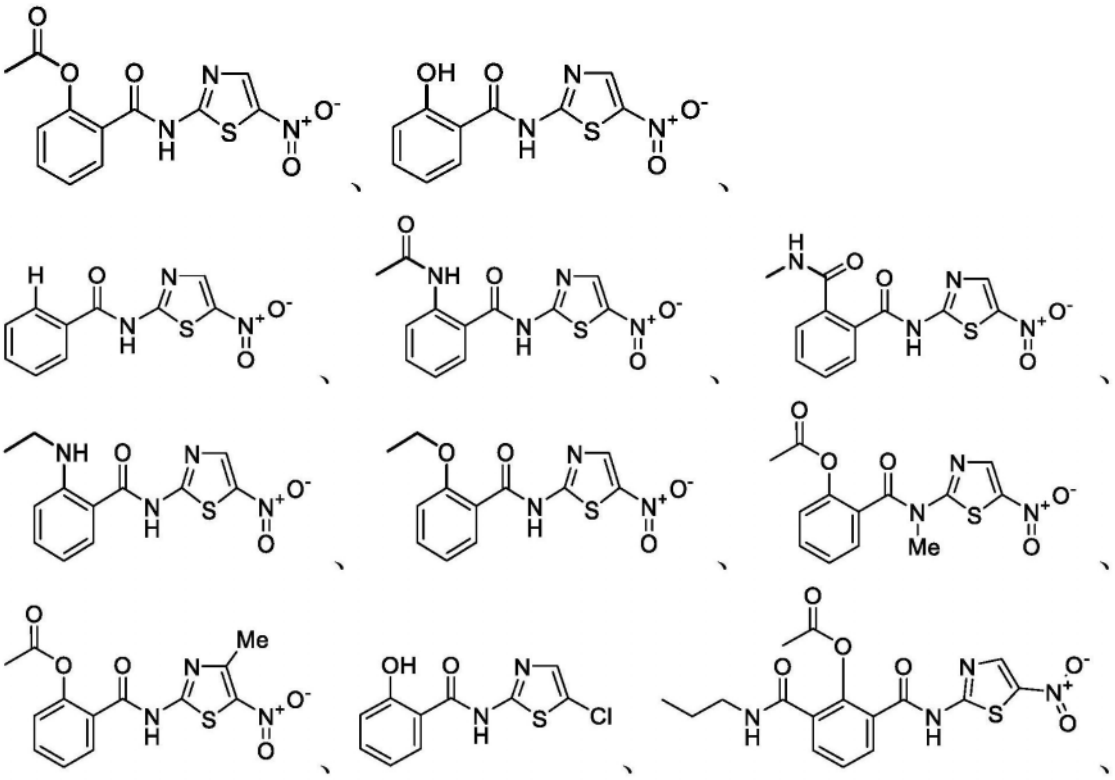
、

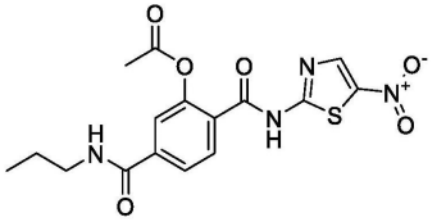
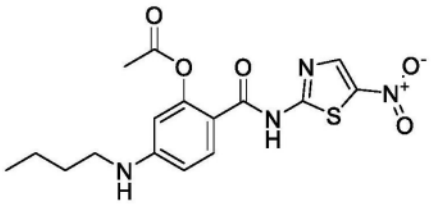
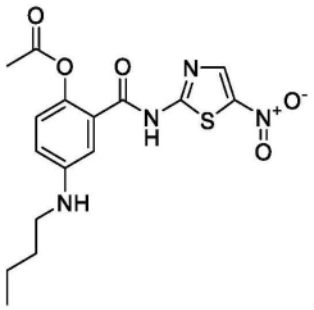
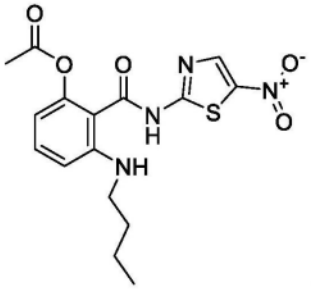
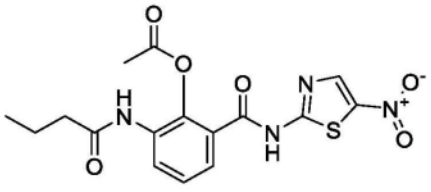
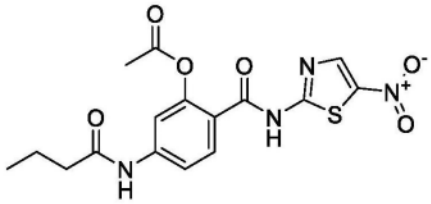
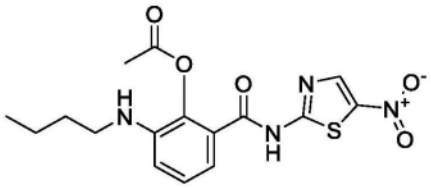
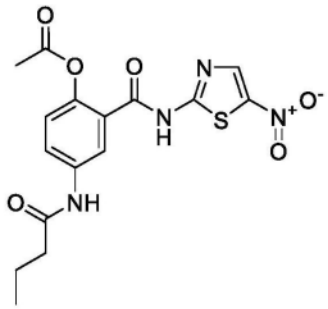
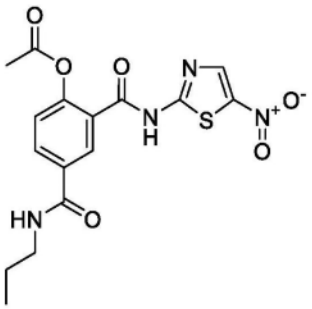
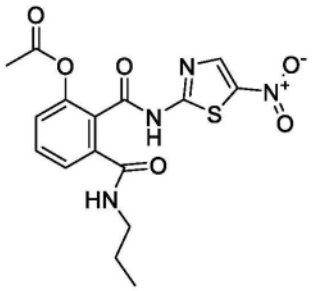
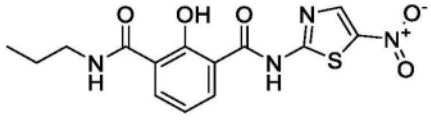
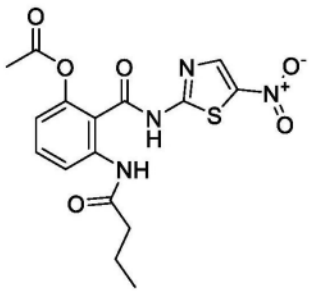


或

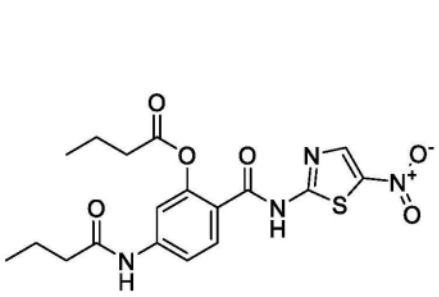
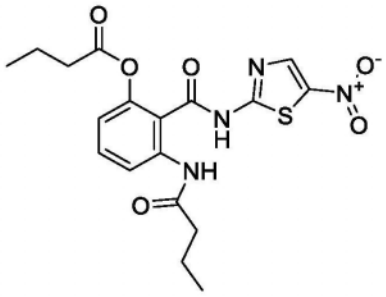
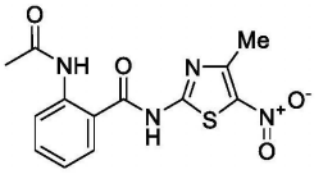
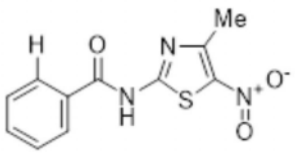
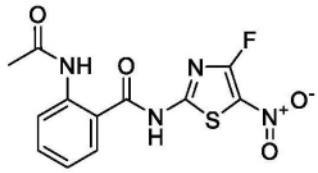
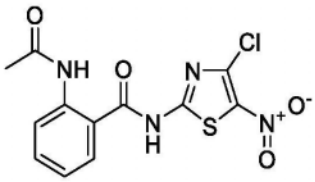
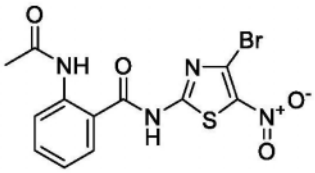
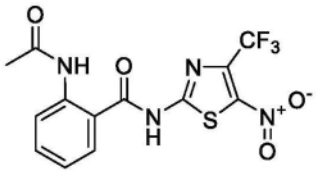
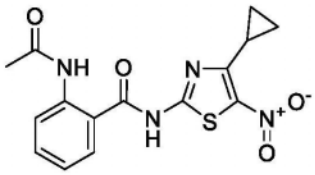
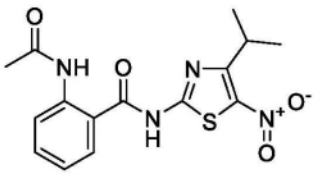
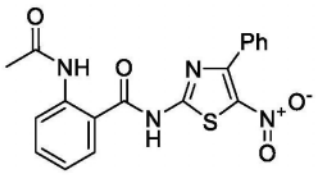
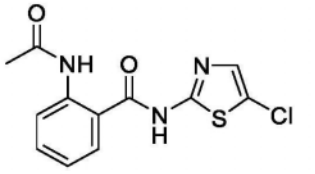
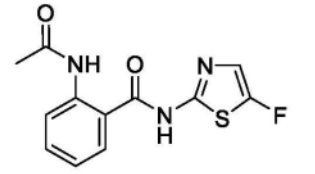
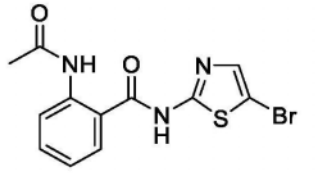


，其中波浪线表示与接头或靶蛋白结合部分的附接点。在一些实施方案中，R^{12}在每次出现时独立地选自-NO_2、卤素、甲基、卤代甲基、苯基、异丙基、环丙基、SO_2、CH_3或-CN。在一些实施方案中，L^2是-$NR^cC(=O)$-或-$C(=O)NR^c$-。在一些实施方案中，R^c是H、CH_3、异丙基或环丙基。在一些实施方案中，q是1或2。在一些实施方案中，s是1或2。在一些实施方案中，DDB1结合部分包含如表1所示的化合物B-1至B-176中的任一个。在一些实施方案中，DDB1结合部分包含



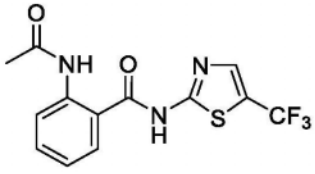
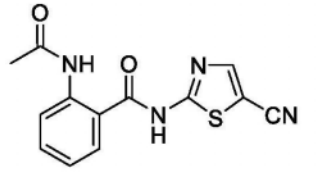
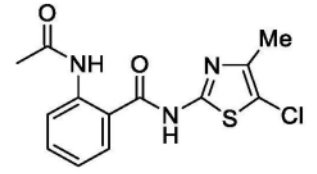
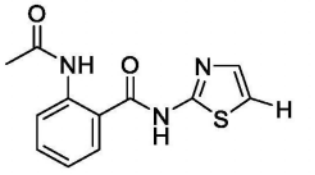
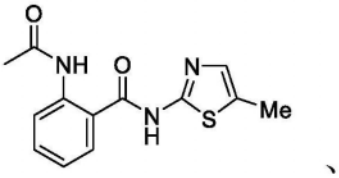
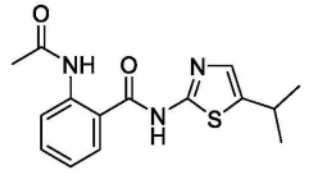
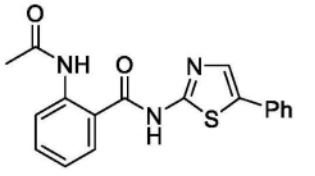
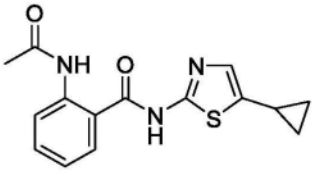

、

、



、

、

、



、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

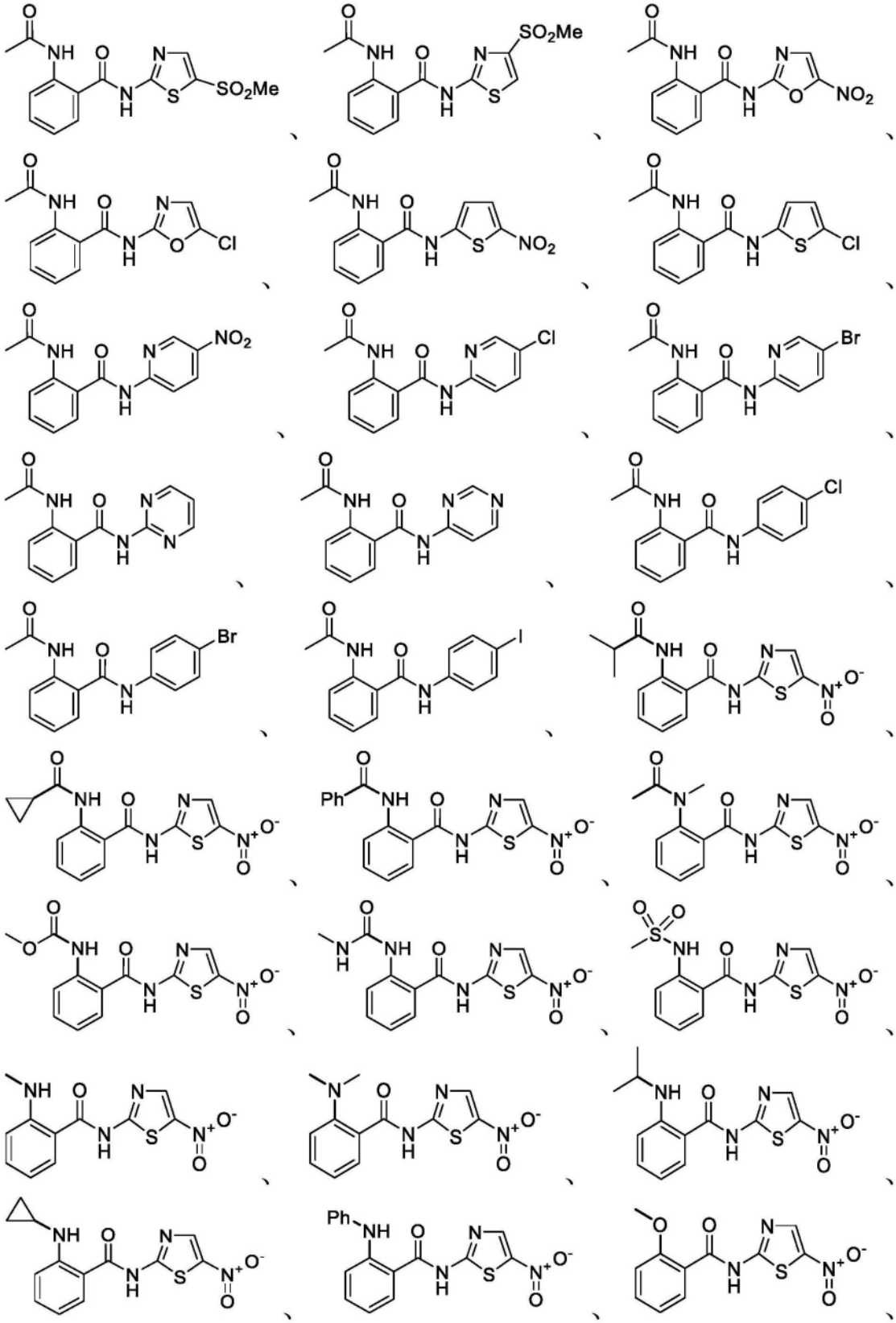
、

、

、

、

、

、

、

、

、

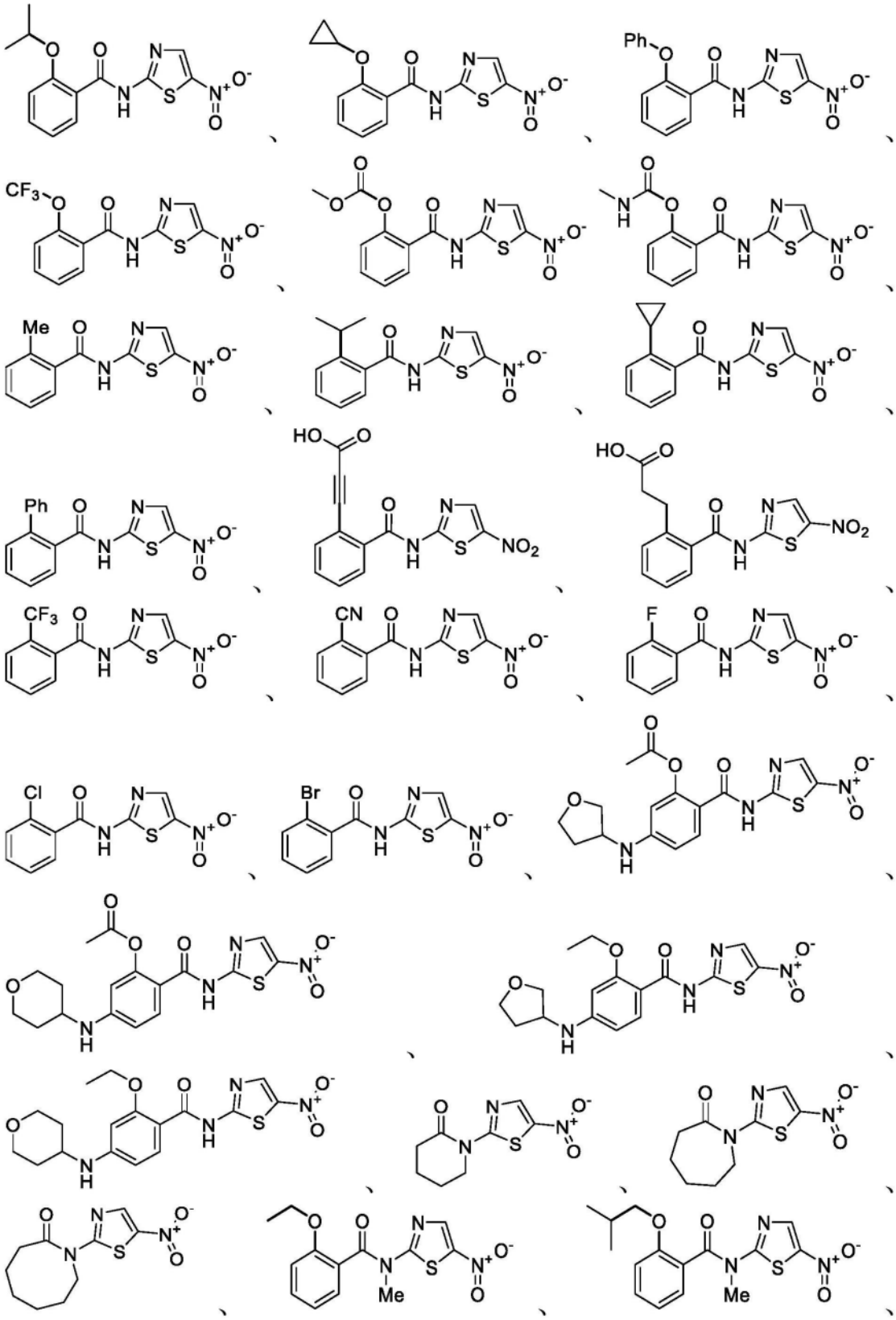
、

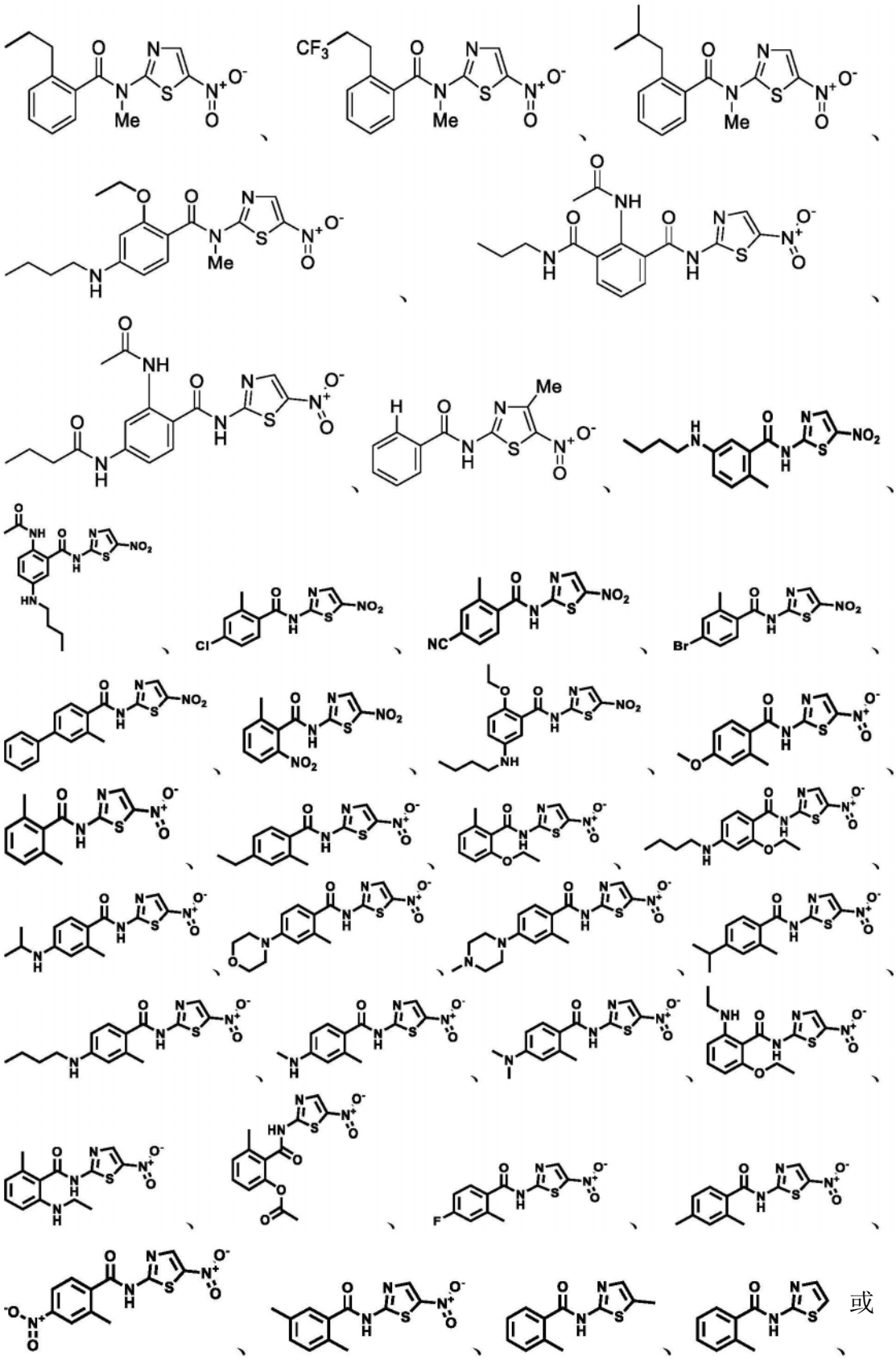
、

、

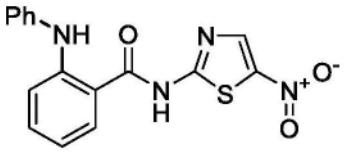
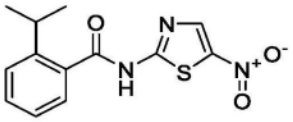
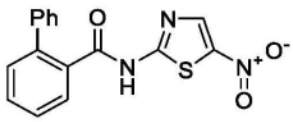
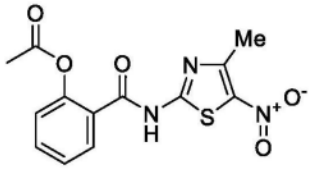
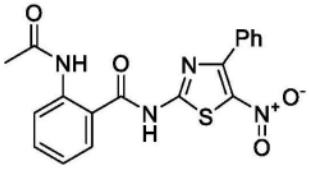
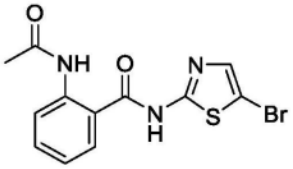
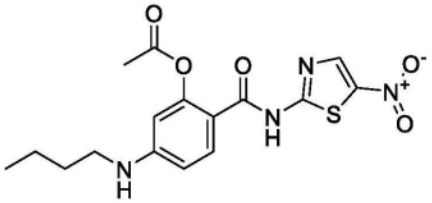
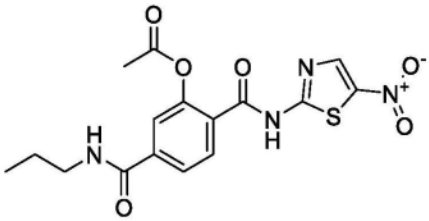
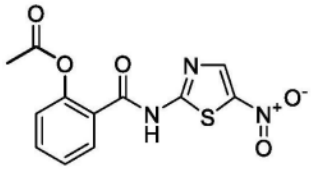
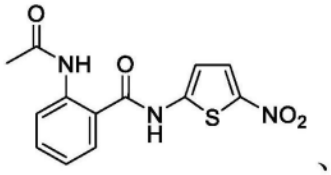
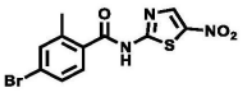
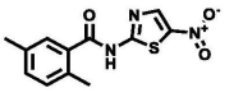
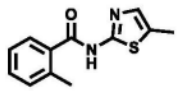
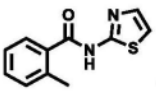
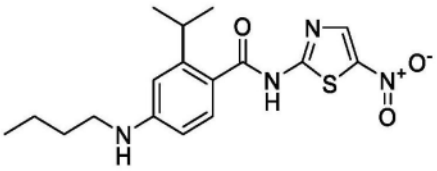
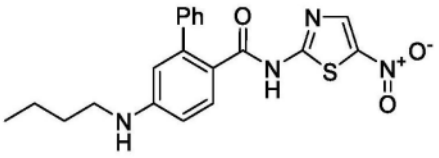
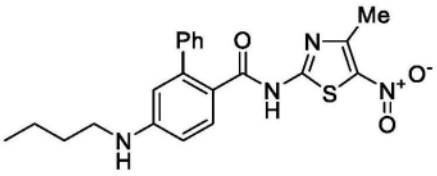
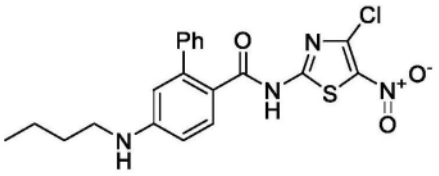
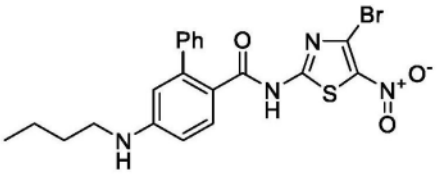
、

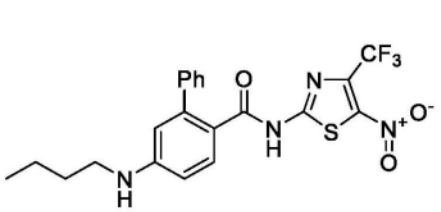
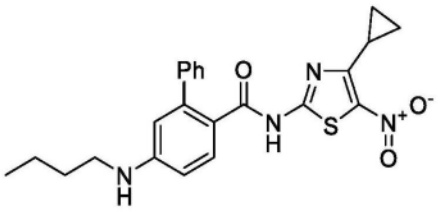
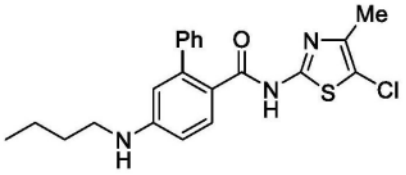
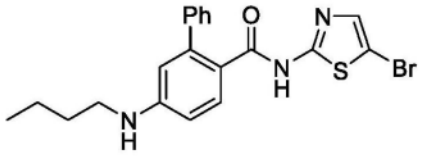
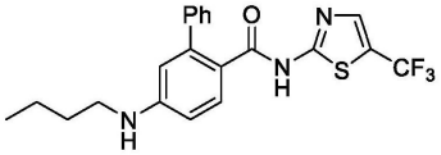
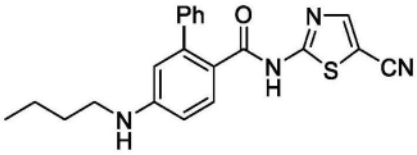
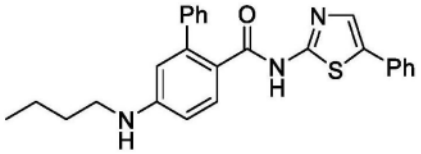
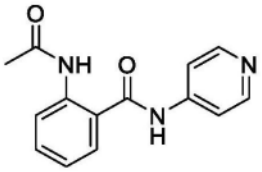




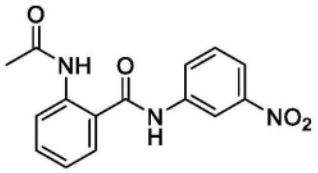
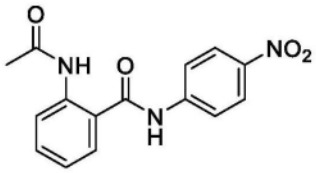
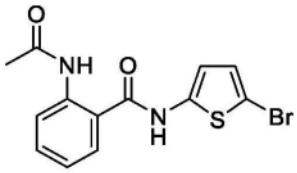
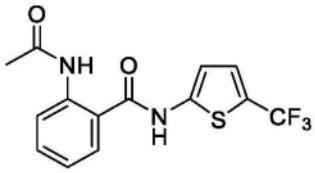
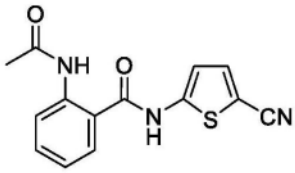
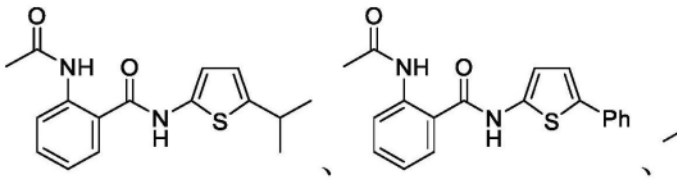


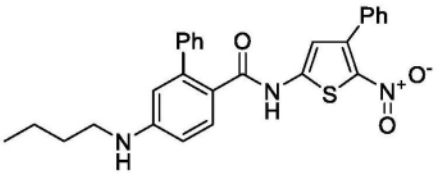
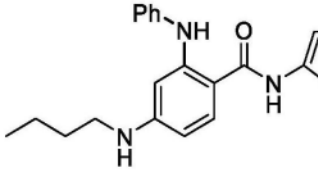
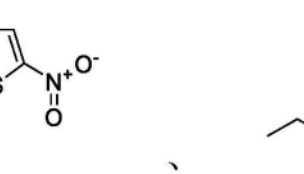
或

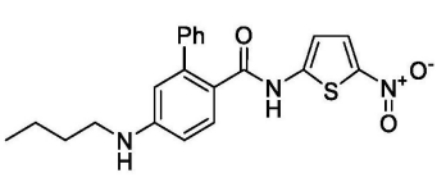
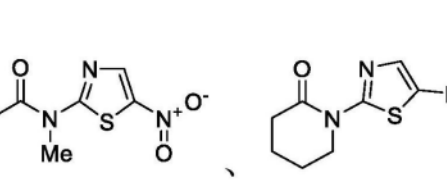
其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，DDB1结合部分 、、、、、、、、、、、、、、、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，DDB1结合部分包含 、、、、、、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

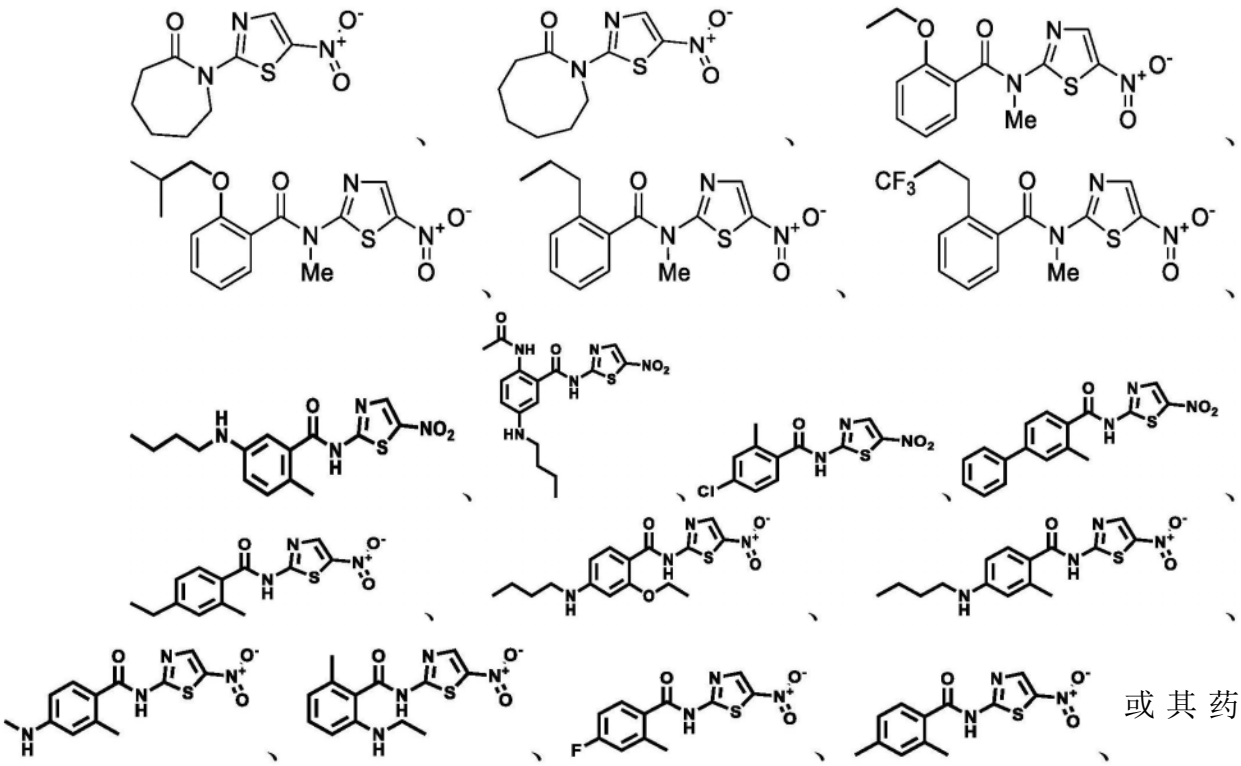
、

、

、

、

、

、

、

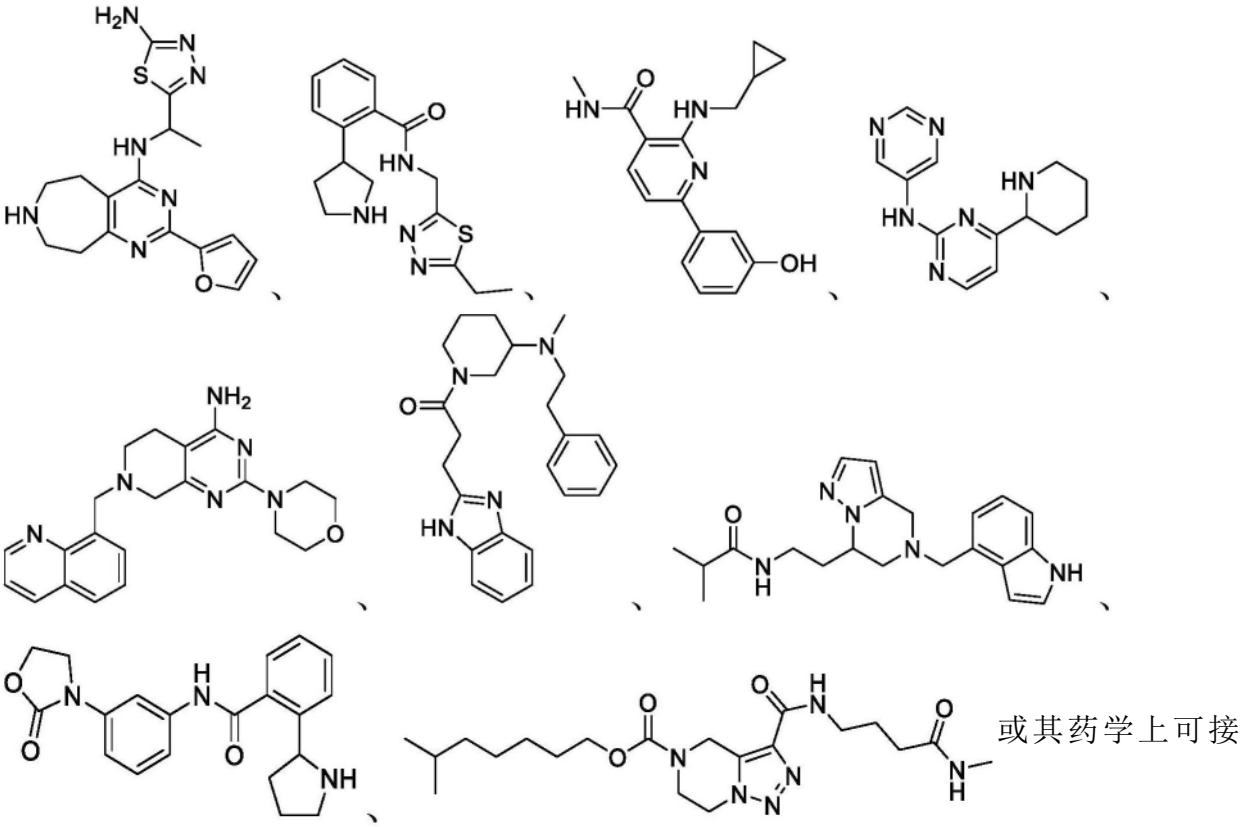
、

、

、



或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含



或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,接头包含-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2)_{p1}NH$-、-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2)_{p1}C(=O)NH$-、-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2)_{p1}NHC(=O)$-、-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2CH_2)(OCH_2CH_2)_{p1}NH$-、-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2CH_2)(OCH_2CH_2)_{p1}C(=O)NH$-或-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2CH_2)(OCH_2CH_2)_{p1}NHC(=O)$-,其中p1是1-15;并且p2是0-15。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分结合至靶蛋白。在一些实施方案中,靶蛋白结

合部分包含如表4所示的化合物A-1至A-69中的任一个。在一些实施方案中,DDB1配体是异双功能化合物,该异双功能化合物包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。在一些实施方案中,异双功能化合物包含如表5所示的化合物D-1至D-130中的任一个。在一些实施方案中,异双功能化合物是靶蛋白的降解剂。在一些实施方案中,配体与靶蛋白的体内接触导致靶蛋白的降解。

[0008] 在一些实施方案中,本文公开了用于降解对象中靶蛋白的方法,其包含:向对象施用异双功能配体,该异双功能配体包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DNA损伤结合蛋白1(DDB1)结合部分。在一些实施方案中,对象是哺乳动物。在一些实施方案中,对象是人。在一些实施方案中,施用是静脉内施用。在一些实施方案中,施用是肌内施用。在一些实施方案中,施用是鞘内施用。在一些实施方案中,施用是皮下施用。在一些实施方案中,施用包含注射。在一些实施方案中,施用是口服施用。在一些实施方案中,施用是舌下施用。在一些实施方案中,施用是口腔施用。在一些实施方案中,施用是直肠施用。在一些实施方案中,施用是阴道施用。在一些实施方案中,施用是眼部施用。在一些实施方案中,施用是耳部施用。在一些实施方案中,施用是经鼻施用。在一些实施方案中,施用是吸入施用。在一些实施方案中,施用是雾化施用。在一些实施方案中,施用是皮肤施用。在一些实施方案中,施用是局部施用。在一些实施方案中,施用是透皮施用。在一些实施方案中,施用是全身施用。在一些实施方案中,向对象施用配体包括施用足以降解靶蛋白的有效量的配体。在一些实施方案中,在向对象施用配体后,靶蛋白被泛素化以形成泛素化的靶蛋白。在一些实施方案中,本文公开了用于降解样品中靶蛋白的方法,其包含:使靶蛋白与配体接触,该配体包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DNA损伤结合蛋白1(DDB1)结合部分。在一些实施方案中,样品是生物样品。在一些实施方案中,生物样品包含组织、细胞或生物流体。在一些实施方案中,接触是体外接触。在一些实施方案中,接触是体内接触。在一些实施方案中,在与配体接触后,靶蛋白被泛素化以形成泛素化的靶蛋白。在一些实施方案中,泛素化的靶蛋白被降解。在一些实施方案中,靶蛋白的降解对靶蛋白是特异的。在一些实施方案中,靶蛋白的降解包含蛋白酶体降解。在一些实施方案中,靶蛋白被蛋白酶体降解。在一些实施方案中,配体结合至DDB1蛋白以形成配体-DDB1复合物。在一些实施方案中,配体通过配体的DDB1结合部分直接结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中,DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是非共价的。在一些实施方案中,DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是共价的。在一些实施方案中,靶蛋白被包含DDB1蛋白的泛素E3连接酶复合物泛素化。在一些实施方案中,配体(例如DDB1配体)通过DDB1结合部分将泛素E3连接酶复合物纳入靶蛋白。在一些实施方案中,配体是小分子。在一些实施方案中,DDB1配体是异双功能化合物,该异双功能化合物包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。在一些实施方案中,异双功能化合物诱导靶蛋白降解。在一些实施方案中,配体包含本文所述的配体。在一些实施方案中,靶蛋白包含以下中的任一个:转录因子、CBP、p300、激酶、受体、TRK、TrkA、TrkB、TrkC、细胞周期蛋白依赖性激酶、CDK、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK11、CDK12、CDK13、细胞周期蛋白、细胞周期蛋白A、细胞周期蛋白B、细胞周期蛋白C、细胞周期蛋白D、细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2、细胞周期蛋白D3、细胞周期蛋白E、细胞周期蛋白H、细胞周期蛋白K、细胞周期蛋白T、细胞周期蛋白T1、p25、p35、B7.1、B7、TINFRlm、TNFR2、NADPH氧化酶、凋亡途径中的配偶体、BclIBax、C5a受体、HMG-CoA还原酶、PDE V磷酸二酯酶

型、PDE IV磷酸二酯酶4型、PDE I、PDEII、PDEII、鲨烯环化酶抑制剂、CXCR1、CXCR2、一氧化氮合酶、环加氧酶1、环加氧酶2、受体、5HT受体、多巴胺受体、G蛋白、Gq、组胺受体、5-脂氧合酶、类胰蛋白酶丝氨酸蛋白酶、胸苷酸合酶、嘌呤核苷磷酸化酶、GAPDH、锥虫蛋白、糖原磷酸化酶、碳酸酐酶、趋化因子受体、JAK、STAT、RXR、RAR、HIV 1蛋白酶、HIV 1整合酶、流感、神经氨酸酶、乙型肝炎逆转录酶、钠通道、多药抗性、蛋白P-糖蛋白、MRP、酪氨酸激酶、CD23、CD124、酪氨酸激酶p56 lck、CD4、CD5、IL-2受体、IL-1受体、TNF-αR、ICAM1、Ca+通道、VCAM、整合蛋白、VLA-4整合蛋白、选择蛋白、CD40、CD40L、神经激肽、神经激肽受体、肌苷单磷酸脱氢酶、p38 MAP激酶、Ras、Raf、Mek、Erk、白细胞介素-1转化酶、半胱天冬酶、HCV、NS3蛋白酶、HCV NS3 RNA解旋酶、甘氨酰胺核糖核苷酸甲酰基转移酶、鼻病毒3C蛋白酶、单纯疱疹病毒-1、蛋白酶、巨细胞病毒蛋白酶、聚ADP-核糖聚合酶、血管内皮生长因子、催产素受体、微粒体转运蛋白抑制剂、胆汁酸转运抑制剂、5α还原酶抑制剂、血管紧缩素II、甘氨酸受体、去甲肾上腺素再摄取受体、内皮素受体、神经肽Y、神经肽Y受体、雌激素受体、雄激素受体、腺苷受体、腺苷激酶、AMP脱氨酶、嘌呤能受体、P2Y1、P2Y2、P2Y4、P2Y6、P2X1-7、法呢基转移酶、香叶基香叶基转移酶、NGF受体、β-淀粉样蛋白、酪氨酸激酶、Flk-IIKDR、玻连蛋白受体、整合蛋白受体、Her2 neu、端粒酶抑制、胞质磷脂酶A2、EGF受体酪氨酸激酶、蜕皮素20-单加氧酶、GABA门控氯离子通道的离子通道、乙酰胆碱酯酶、电压敏感性钠通道蛋白、钙释放通道、氯离子通道、乙酰辅酶A羧化酶、腺苷酸琥珀酸合成酶、原卟啉原氧化酶、烯醇丙酮酰莽草酸-磷酸合酶、HSP、Hsp90、激酶、MDM、MDM2、人BET含溴域蛋白、HDAC、赖氨酸甲基转移酶、血管生成蛋白、免疫调节蛋白、AHR、VEGFR3、Alk、Abl、Janus激酶、JAK2、Met、B-Raf、磷酸酶、FKBP、甲状腺激素受体、酰基-蛋白硫酯酶-1、酰基-蛋白硫酯酶-2、HIV蛋白、HIV蛋白酶、HIV整合酶、HCV蛋白或HCV蛋白酶。

[0009] 在一些实施方案中，本文公开了治疗方法，其包含：向患有感染的对象施用治疗有效量的异双功能化合物，该异双功能化合物包含共价连接至靶蛋白结合部分的DNA损伤结合蛋白1(DDB1)结合部分。在一些实施方案中，感染包含病毒感染，并且靶蛋白包含病毒蛋白。在一些实施方案中，该化合物包含本文所述的配体。在一些实施方案中，施用导致靶蛋白的泛素化和降解。在一些实施方案中，对象是人。

[0010] 在一些实施方案中，本文公开了调节DNA损伤结合蛋白1(DDB1)蛋白的方法，其包含：使DDB1蛋白与包含DDB1结合部分的化合物接触。在一些实施方案中，DDB1结合部分包含式(II)的结构、式(IIa)的结构或式(IIb)的结构或其盐。在一些实施方案中，该化合物包含表1中的化合物或其盐。在一些实施方案中，该化合物包含表3中的肽，或具有与表3中的肽至少70％相同、至少75％相同、至少80％相同、至少85％相同、至少90％相同或至少95％相同的氨基酸序列的肽。在一些实施方案中，使DDB1蛋白与化合物接触包括在体外使DDB1蛋白与化合物接触。在一些实施方案中，使DDB1蛋白与化合物接触包括将化合物递送至表达DDB1蛋白的细胞。在一些实施方案中，使DDB1蛋白与化合物接触包括在体内使DDB1蛋白与化合物接触。在一些实施方案中，使DDB1蛋白与化合物接触包括向对象施用化合物。在一些实施方案中，对象是人。在一些实施方案中，该化合物结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中，相对于基线量，接触导致DDB1蛋白的量增加。在一些实施方案中，相对于基线量，接触导致DDB1蛋白的量减少。在一些实施方案中，相对于基线活性，接触导致DDB1蛋白的活性增加。在一些实施方案中，相对于基线活性，接触导致DDB1蛋白的活性降低。

[0011] 在一些实施方案中，本文公开了使DNA损伤结合蛋白1(DDB1)蛋白接近靶蛋白的方法，其包含：使DDB1蛋白和靶蛋白与包含DDB1结合部分和靶蛋白结合部分的化合物接触。在一些实施方案中，该化合物包含本文所述的配体。在一些实施方案中，接触是体外接触。在一些实施方案中，接触是体内接触。在一些实施方案中，使DDB1蛋白和靶蛋白与化合物接触包括将化合物递送至表达DDB1蛋白和靶蛋白的细胞。在一些实施方案中，使DDB1蛋白和靶蛋白与化合物接触包括向对象施用化合物。在一些实施方案中，对象是人。在一些实施方案中，该化合物结合至DDB1蛋白和靶蛋白。在一些实施方案中，相对于基线量，接触导致靶蛋白的量增加。在一些实施方案中，相对于基线量，接触导致靶蛋白的量减少。在一些实施方案中，相对于基线活性，接触导致靶蛋白的活性增加。在一些实施方案中，相对于基线活性，接触导致靶蛋白的活性降低。

援引并入

[0012] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请都通过引用并入本文，用于本文确定的特定目的。

附图说明

[0013] 图1A示出根据本文描述的一些实施方案的包括DNA损伤结合蛋白1(DDB1)蛋白的蛋白质的三维构型。

[0014] 图1B示出了根据一些实施方案的结合至配体的DDB1蛋白。

[0015] 图2A示出了结合至DDB1的异双功能化合物D-2的SPR传感图。

[0016] 图2B示出了结合至DDB1的异双功能化合物D-7的SPR传感图。

[0017] 图2C示出了结合至DDB1的异双功能化合物D-13的SPR传感图。

[0018] 图2D示出了结合至DDB1的异双功能化合物D-48的SPR传感图。

[0019] 图2E示出了结合至DDB1的异双功能化合物D-49的SPR传感图。

[0020] 图3A示出了用异双功能化合物D-2或D-13以所指示浓度处理8小时后，由LNCaP细胞表达的P300和CBP蛋白的免疫印迹。

[0021] 图3B示出了用异双功能化合物D-7以所指示浓度处理8小时后，由LNCaP细胞表达的P300和CBP蛋白的免疫印迹。

[0022] 图4示出了用异双功能化合物D-2或D-13在各时间点处理后，由LNCaP细胞表达的P300和CBP蛋白的免疫印迹。

[0023] 图5A示出了在存在或不存在硼替佐米(BTZ)、MG-132或MLN4924的情况下，用异双功能化合物D-2处理后，由Calu-1细胞表达的P300蛋白的免疫印迹。

[0024] 图5B示出了在存在或不存在BTZ、MG-132、MLN4924或BL-11的情况下，用异双功能化合物D-13处理后，由Calu-1细胞表达的P300蛋白的免疫印迹。

[0025] 图6示出了LNCaP细胞存活力对GNE-781、D-2或D-7浓度的图。

[0026] 图7A示出了用异双功能化合物D-44、D-45、D-46、D-47、D-48或D-49以所指示浓度处理16小时后，由Calu-1细胞表达的CDK4和CDK6蛋白的免疫印迹。

[0027] 图7B示出了用异双功能化合物D-45、D-47、D-48或D-49以所指示浓度处理16小时后，由Calu-1细胞表达的CDK4蛋白的免疫印迹。

[0028] 图8示出了用异双功能化合物D-48或D-49在不同时间点处理后，由Calu-1细胞表

达的CDK4和CDK6蛋白的免疫印迹。

[0029] 图9示出了用异双功能化合物D-118、D-119或D-120以所指示浓度处理16小时后，由Calu-1细胞表达的细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶的免疫印迹。

[0030] 图10示出了用不同量的异双功能化合物D-49、D-108、D-110、D-111、D-122、D-123、D-124、D-125或D-126处理16小时后，由Calu-1细胞表达的细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶和磷酸化Rb的免疫印迹。

[0031] 图11示出了用不同量的异双功能化合物D-49、D-124、D-128、D-129和D-130处理16小时后，由Calu-1细胞表达的细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶和磷酸化Rb的免疫印迹。

[0032] 图12示出了在用不同量的化合物D-128、D-129、D-130或帕博西尼处理5天后，Calu-1、MDA-MB-453和MIA PaCa-2细胞系的细胞存活力的图。

[0033] 图13是用5uM异双功能化合物D-48或D-49处理不同时间后细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶和磷酸化Rb蛋白的免疫印迹。

[0034] 图14示出了用1.5uM异双功能化合物D-129处理不同时间后细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶和磷酸化Rb的免疫印迹。

具体实施方式

[0035] 本文描述了用于结合DNA损伤结合蛋白1(DDB1)、用于结合和/或降解靶蛋白、用于诱导随后的细胞效应和/或用于抑制微生物如病毒或细菌的化合物和方法。公开了包含DBB1结合部分、共价连接至接头的DBB1结合部分和/或通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分的组合物。本文描述的化合物可用于多种目的，包括但不限于用作:1)抗病毒药物;2)DDB1蛋白水平调节剂(例如，增加或降低DDB1蛋白水平);3)DDB1功能调节剂(例如DDB1活化剂或抑制剂);或4)分子胶(例如，增加DDB1与第二蛋白之间的蛋白-蛋白相互作用)。分子胶功能可用于影响第二蛋白的活性或蛋白水平。

[0036] DDB1蛋白的一个实例包括在图1A所示的蛋白结构中。在一些实施方案中，DDB1蛋白含有1140个氨基酸，且具有127kDa的质量。DDB1蛋白可充当E3泛素连接酶复合物的组分。E3泛素连接酶复合物可以包括CUL4A和CUL4B。DDB1蛋白可充当桥接物或接合体，并与其他蛋白如DDB1和CUL4相关因子(DCAF)相互作用。DCAF可以是泛素连接酶底物。

[0037] 在一些实施方案中，本文公开了配体-DDB1复合物。在一些实施方案中，配体-DDB1复合物通过将DDB1蛋白直接非共价结合至配体而形成。在一些实施方案中，配体包含DDB1结合部分。在一些实施方案中，该配体是异双功能化合物，该异双功能化合物包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。

[0038] 在一些实施方案中，本文公开了经修饰的蛋白质，如体内修饰的蛋白质。在一些实施方案中，经修饰的蛋白包含直接结合至配体的DDB1蛋白。在一些实施方案中，配体包含DDB1结合部分。在一些实施方案中，该配体是异双功能化合物，该异双功能化合物包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。

[0039] 在一些实施方案中，本文公开了配体。在一些实施方案中，配体包含DDB1结合部分。在一些实施方案中，DDB1结合部分通过接头共价连接至靶蛋白结合部分。

[0040] 在一些实施方案中，本文公开了降解靶蛋白的方法。一些实施方案包含向对象施

用配体，该配体，该配体包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。

[0041] 除非上下文另有明确规定，否则如本文和所附权利要求中所使用的，单数形式“一”、“和”及“该”包括复数指示物。因此，例如，提及“一药剂”包括多种此类试剂，且提及“该细胞”包括提及一个或多个细胞(或多个细胞)以及本领域技术人员已知的等同物，等等。当范围在本文中用于物理性质(如分子量)或化学性质(如化学式)时，范围的所有组合和子组合以及其中的具体实施方案都旨在包括在内。当提及数字或数值范围时，术语“约”是指所提及的数字或数值范围是实验可变性内(或统计实验误差内)的近似值，且因此在一些情况下，该数字或数值范围将在所述数字或数值范围的1％与15％之间变化。术语“包括”(以及相关术语，诸如“包含”或“具有”)不旨在排除在其他某些实施方案例如本文所述的物质、组合物、方法或过程等的任何组成的实施方案中，“由”所述特征组成或“基本上由”所述特征组成。

示例性异双功能化合物的表征

[0042] 结合至配体的DDB1蛋白的非限制性实例包括在图1B中，其示出了根据一些实施方案的DDB1蛋白在与包含化合物B-1的配体的复合物中的对接模型。在该模型中，配体占据DDB1蛋白的BPC结构域的中心空腔，通过LYS723的伯胺与配体的硝基基团之间的盐桥，并通过硝基基团的缺电子氮与附近水的孤对之间的库仑相互作用锚定在WD40基序的中心，该孤对在ARG722和VAL360的骨架羰基氧原子以及LYS723的伯胺之间被定序。在该模型中，噻唑和酰胺的π面位于VAL360侧链上，而酰胺与ASN1005侧链形成分子间氢键，且与乙酸盐或酯形成分子内氢键。在该模型中，噻吩的硫被认为通过与ASN1005侧链的立体电子相互作用而在几何结构上稳定。在该模型中，乙酸甲酯与ARG722侧链和有序的水形成分散接触。在该模型中，苯环与ALA381、LEU328、PRO358和VAL1033的侧链形成分散接触。虽然对接模型包括化合物B-1，但其他配体可能以与化合物B-1相似的方式结合至DDB1蛋白。

[0043] 通过表面等离子体共振(SPR)测定来确定特定的、非限制性的示例性异双功能化合物对DDB1的结合亲和力。简言之，纯化的His-DDB1蛋白通过胺偶联以11,000-13,000共振单位(RU)的密度固定在CM5传感器芯片上。以多循环动力学形式记录不同浓度的异双功能化合物的传感图。使用Biacore评估软件将所有数据拟合到稳态亲和力模型，并给出等效解离常数(Kd)。数据显示，所有示例性异双功能化合物以浓度依赖性方式结合至DDB1，且结合亲和力(Kd)为5μM至60μM(见图2、表6和表7)。

[0044] 进行实验以观察本文所述的异双功能化合物是否能降解靶蛋白。在LNCaP和Calu-1细胞中表征了具体的示例性异双功能化合物。用本文公开的异双功能化合物(D-2、D-13或D-7)以所指示浓度处理表达P300/CBP蛋白的LNCaP细胞8小时。收集细胞，裂解并使用对P300或CBP蛋白特异的抗体进行免疫印迹分析。包括粘着斑蛋白作为装载对照。DMSO处理用作阴性对照。用D-2、D-13或D-7处理后，LNCaP细胞中P300和CBP蛋白水平以浓度依赖性方式显著降低(图3A和图3B)。这些结果强调了异双功能降解剂化合物的三个非限制性实例降解所靶向蛋白的能力。此外，LNCaP细胞用500nM的D-2或D-13处理所指示的时间段。随后，通过免疫印迹分析测量P300和CBP蛋白水平的变化。早在施用化合物后2-4小时，容易检测到P300和CBP的显著降解(图4)。

[0045] 异双功能化合物介导的p300和CBP降解依赖于泛素-蛋白酶系统统和滞蛋白E3连接酶。蛋白酶体抑制剂MG-132或硼替佐米(BTZ)或滞蛋白RING E3泛素连接酶(CRL)类泛素

化修饰抑制剂MLN4924的共同施用损害了由D-2或D-13诱导的降解，如图5A和图5B所证明的。与DDB1的结合也在异双功能化合物诱导P300和CBP蛋白的降解的能力中发挥作用。D-13介导的降解可以通过与过量的DDB1配体BL-11(其竞争与DDB1结合)的共同施用而被部分中和，如图5B所证明的。这些发现共同证明了异双功能化合物通过由DDB1、滞蛋白E3连接酶和蛋白酶体特异性介导的机制来诱导P300/CBP蛋白的降解。

[0046] 使用配体靶向CBP/P300的溴结构域或赖氨酸乙酰基转移酶结构域已被证明会损害癌细胞增殖和存活。在12点3倍系列稀释后，用10μMGNE-781或所选择的异双功能化合物处理接种在96孔板中的LNCaP细胞。处理后三天，使用CellTiter-Glo试剂盒(Promega)确定细胞存活力。将细胞存活力相对于未处理的细胞的3次重复的平均值归一化。使用GraphPad Prism软件，按照最小二乘非线性回归方法分析剂量依赖性反应。异双功能化合物剂量依赖性地抑制LNCaP细胞的存活力，如D-2或D-7所例示(图6)。这些结果证明，通过使用本文所述的异双功能化合物下调CBP/P300蛋白水平诱导了抗增殖活性。与p300/CBP抑制剂GNE-781相比，所例示的异双功能p300/CBP降解剂化合物D-2和D-7诱导了对LNCaP细胞的生长更强的抑制作用。总的来说，本文所述的异双功能降解化合物可能比靶蛋白抑制剂更有效地诱导细胞效应，如抑制细胞生长或存活力。

[0047] 设计了另外的异双功能化合物，且测试了它们靶向和降解另外两种靶蛋白CDK4和CDK6的能力。用本文公开的异双功能化合物(D-44或D-49)以所指示浓度处理表达CDK4/6蛋白的Calu-1细胞16小时。收集细胞，裂解，并使用对CDK4、CDK6或磷酸化Rb蛋白特异的抗体进行免疫印迹分析。包括微管蛋白作为装载对照。DMSO处理用作阴性对照。用各种异双功能化合物处理后，Calu-1细胞中CDK4和CDK6蛋白水平以浓度依赖性方式显著降低，同时下游Rb磷酸化相应地降低(图7A和图7B)。然而，帕博西尼，CDK4/6抑制剂或BL-11，不具有CDK4/6结合部分的接头附接的DDB1配体，对CDK4蛋白水平没有显著影响(图7B)。此外，Calu-1细胞用1μM D-48或D-49处理所指示的时间段。随后，通过免疫印迹分析测量CDK4和CDK6蛋白水平的变化。在施用化合物后16小时，检测到CDK4和CDK6的显著降解(图8)。这些实验突出了DDB1结合物衍生的异双功能化合物降解多种不同靶蛋白的能力，包括但不限于表观遗传靶蛋白，如CBP和p300，以及激酶，如CDK4和CDK6。

[0048] 图10、11、13和14包括用异双功能化合物处理后的各种蛋白(包括细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2、细胞周期蛋白D3、CDK4、CDK6或磷酸化Rb)的蛋白质印迹。一些异双功能化合物在降低这些图所示的蛋白表达方面比其他化合物更有效。例如，一些异双功能化合物在较低剂量下比其他化合物更有效。这些数据表明，根据本公开的异双功能化合物可以有效结合、抑制或降解靶蛋白。这些化合物可能对多种细胞类型有效。

[0049] 图12和表8包括用异双功能化合物D-128、D129或D-130处理后的细胞存活力数据。这些异双功能化合物在降低多种不同细胞类型的存活力方面比帕博西尼更有效。例如，D-128、D129或D-130在较低剂量下比帕博西尼更有效。数据表明根据本公开的异双功能化合物可以有效抑制细胞存活力。这些化合物可能对多种细胞类型有效。

定义

[0050] 如在说明书和所附权利要求中所使用的，除非有相反的说明，否则以下术语具有下文所指示的含义。

[0051] “氨基”是指-NH_2自由基。

[0052] “氰基”是指-CN自由基。

[0053] “硝基”是指-NO_2自由基。

[0054] “氧杂”是指-O-自由基。

[0055] “氧代”是指=O自由基。

[0056] “硫代”是指=S自由基。

[0057] “亚氨基”是指=N-H自由基。

[0058] “肟基”是指=N-OH自由基。

[0059] “肼基”是指=N-NH_2自由基。

[0060] “烷基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃自由基,不含不饱和度,具有一至十五个碳原子(例如C_1-C_{15}烷基)。在某些实施方案中,烷基包含一至十三个碳原子(例如,C_1-C_{13}烷基)。在某些实施方案中,烷基包含一至八个碳原子(例如,C_1-C_8烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至五个碳原子(例如,C_1-C_5烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至四个碳原子(例如,C_1-C_4烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至三个碳原子(例如,C_1-C_3烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一至两个碳原子(例如,C_1-C_2烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一个碳原子(例如,C_1烷基)。在其他实施方案中,烷基包含五至十五个碳原子(例如,C_5-C_{15}烷基)。在其他实施方案中,烷基包含五至八个碳原子(例如,C_5-C_8烷基)。在其他实施方案中,烷基包含两个至五个碳原子(例如,C_2-C_5烷基)。在其他实施方案中,烷基包含三至五个碳原子(例如,C_3-C_5烷基)。在其他实施方案中,烷基基团选自甲基、乙基、1-丙基(异丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(异丁基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、1-戊基(异戊基)。烷基通过单键附接至分子的其余部分。除非说明书中另有具体说明,否则烷基基团任选被以下取代基中的一个或多个取代:卤素、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、R^a、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-$N(R^a)_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-OC(O)-$N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、-$S(O)_tR^a$(其中t是1或2)和-$S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),其中各R^a独立地是氢、烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0061] “烷氧基”是指通过式-O-烷基的氧原子键合的基团,其中烷基是如上定义的烷基链。

[0062] “卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的烷基。示例性卤代烷基包括三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2三氟乙基、1,2二氟乙基、3溴2氟丙基和1,2二溴乙基。

[0063] “杂烷基”、“杂烯基”和“杂炔基”是指取代或未取代的烷基、烯基和炔基,它们分别具有选自除碳原子以外的一个或多个主链原子。选自除碳以外的原子的示例性骨架链原子包括例如O、N、P、Si、S或其组合,其中氮、磷和硫原子可任选被氧化,且氮杂原子可任选被季铵化。如果给出,则数值范围是指总的链长。例如,3至8元杂烷基具有3至8个原子的链长。与

分子其余部分的连接可以通过杂烷基、杂烯基或杂炔基链中的杂原子或碳进行。除非说明书中另有具体说明，否则杂烷基、杂烯基或杂炔基任选被一个或多个取代基如本文所述的那些取代基取代。

[0064] “烯基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链自由基，含有至少一个碳-碳双键，并具有二至十二个碳原子。在某些实施方案中，烯基包含二至八个碳原子。在其他实施方案中，烯基包含二至四个碳原子。烯基通过单键附接至分子的其余部分，例如乙烯基(即，乙烯基)、丙-1-烯基(即，烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非说明书中另有具体说明，否则烯基基团任选被以下取代基中的一个或多个取代：卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、R^a、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、$-S(O)_tR^a$(其中t是1或2)和$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)，其中各R^a独立地是氢、烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0065] “炔基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链自由基，含有至少一个碳-碳三键，具有二至十二个碳原子。在某些实施方案中，炔基包含二至八个碳原子。在其他实施方案中，炔基包含二至六个碳原子。在其他实施方案中，炔基包含二至四个碳原子。炔基通过单键附接至分子的其余部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非说明书中另有具体说明，否则炔基基团任选被以下取代基中的一个或多个取代：卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、R^a、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-OC(O)-N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)、$-S(O)_tR^a$(其中t是1或2)和$-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)，其中各R^a独立地是氢、烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、碳环基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0066] “亚烷基”或“亚烷基链”是指将分子的其余部分连接到仅由碳和氢组成的自由团上的直链或支链二价烃链，不含不饱和度，且具有一至十二个碳原子，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、异-丁烯等。亚烷基链通过单键附接至分子的其余部分，并通过单键附接至自由基。亚烷基链与分子其余部分和自由基的附接点是通过亚烷基链中的一个碳或通过该链中的任意两个碳进行。在某些实施方案中，亚烷基包含一至八个碳原子(例如，C_1-C_8亚烷基)。在其他实施方案中，亚烷基包含一至五个碳原子(例如，C_1-C_5亚烷基)。在其他实施方案中，亚烷基包含一至四个碳原子(例如，C_1-C_4亚烷基)。在其他实施方案中，亚烷基包含一至三个碳原子(例如，C_1-C_3亚烷基)。在其他实施方案中，亚烷基包含一至两个碳原子(例如，C_1-C_2亚

烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含一个碳原子(例如,C_1亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含五至八个碳原子(例如,C_5-C_8亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含二至五个碳原子(例如,C_2-C_5亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含三至五个碳原子(例如,C_3-C_5亚烷基)。除非说明书中另有具体说明,否则亚烷基链任选被以下取代基中的一个或多个取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基、三甲基硅烷基、R^a、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)$_2$、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)$_2$、-N(R^a)C(O)OR^a、-OC(O)-N(R^a)$_2$、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)$_t$$R^a$(其中t是1或2)、-S(O)$_tOR^a$(其中t是1或2)、-S(O)$_t$$R^a$(其中t是1或2)和-S(O)$_t$N($R^a$)$_2$(其中t是1或2),其中各$R^a$独立地是氢、烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基烷基、碳环基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、碳环烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0067] “芳基”是指通过从环碳原子上除去氢原子而衍生自芳族单环或多环烃环系统的自由基。芳族单环或多环烃环系统仅包含氢和五至十八个碳原子的碳,其中环系统中的环中的至少一个是完全不饱和的,即,根据Hückel理论,它包含环状、离域(4n+2)π-电子系统。衍生芳基的环系统包括但不限于诸如苯、芴、茚满、茚、四氢化萘和萘等基团。除非说明书中另有具体说明,否则术语“芳基”或前缀“ar-”(如在“芳烷基”中)意指包括任选被独立地选自以下的一个或多个取代基取代的芳基自由基:烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、R^a、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)$_2$、-R^b-N(R^a)$_2$、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)$_2$、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)$_2$、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)$_t$$R^a$(其中t是1或2)、-$R^b$-S(O)$_t$$R^a$(其中t是1或2)、-$R^b$-S(O)$_tOR^a$(其中t是1或2)和-$R^b$-S(O)$_t$N($R^a$)$_2$(其中t是1或2),其中各$R^a$独立地是氢、烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代),各R^b独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,且R^c是直链或支链亚烷基或亚烯基链,其中除非另有说明,否个上述取代基中的每一个是未取代的。

[0068] “芳烷基”是指式-R^c-芳基的自由基,其中R^c是如上定义的亚烷基链,例如,亚甲基、亚乙基等。芳烷基自由基的亚烷基链部分任选如上针对亚烷基链所述被取代。芳烷基自由基的芳基部分任选如上针对芳基基团所述被取代。

[0069] “碳环基”或“环烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非-芳族单环或多环烃基,其包括具有三至十五个碳原子的稠环或桥环系统。在某些实施方案中,碳环基包含三

到十个碳原子。在其他实施方案中，碳环基包含五至七个碳原子。碳环基通过单键附接到分子的其余部分。碳环基是饱和的(即仅含有单个C-C键)或不饱和的(即含有一个或多个双键或三键)。完全饱和的碳环基自由基也称为“环烷基”。单环环烷基的实例包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。不饱和碳环基也称为“环烯基”。单环环烯基的实例包括例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。多环碳环基自由基包括例如金刚烷基、降冰片基(即双环[2.2.1]庚基)、降冰片烯基、十氢化萘基、7,7-二甲基双环[2.2.1]庚基等。除非说明书中另有具体说明，否则术语“碳环基”意指包括任选被独立地选自以下的一个或多个取代基取代的碳环基自由基：烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、R^a、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)，其中各R^a独立地是氢、烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)，各R^b独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链，且R^c是直链或支链亚烷基或亚烯基链，其中除非另有说明，否个上述取代基中的每一个是未取代的。

[0070] “碳环基烷基”是指式-R^c-碳环基的自由基，其中R^c是如上定义的亚烷基链。亚烷基链和碳环基任选如上所定义被取代。

[0071] “卤代”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘取代基。

[0072] “氟烷基”是指被一个或多个如上定义的氟自由基取代的如上定义的烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。在一些实施方案中，氟烷基自由基的烷基部分任选如上针对烷基基团所定义被取代。

[0073] “杂环基”或“杂环烷基”是指稳定的3-至18-非芳环自由基，其包含二至十二个碳原子和选自氮、氧和硫的一至六个杂原子。除非说明书中另有具体说明，否则杂环基自由基是单环、双环、三环或四环系统，其任选包括稠环或桥环系统。杂环基自由基中的杂原子任选被氧化。一个或多个氮原子，如果存在的话，任选被季铵化。杂环基自由基是部分或完全饱和的。杂环基通过环的任何原子附接到分子的其余部分。此种杂环基自由基的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫吗啉基和1,1-二氧代-硫吗啉基。除非说明书中另有具体说明，否则术语“杂环基”意指包括如上所定义任选被选自以下的一个或多个取代基取代的杂环基自由基：烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、

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

[0074] "N-杂环基"或"N-附接的杂环基"是指如上所定义含有至少一个氮的杂环基自由基,且其中杂环基自由基与分子其余部分的附接点是通过杂环基自由基中的氮原子。N-杂环基自由基任选如上针对杂环基自由基所述被取代。此种N-杂环基自由基的实例包括但不限于1-吗啉基、1-哌啶基、1-哌嗪基、1-吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑啉基和咪唑烷基。

[0075] "C-杂环基"或"C-附接的杂环基"是指如上所定义含有至少一个杂原子的杂环基自由基,且其中杂环基自由基与分子其余部分的附接点是通过杂环基自由基中的碳原子。C-杂环基自由基任选如上针对杂环基自由基所述被取代。此种C-杂环基的实例包括但不限于2-吗啉基、2-或3-或4-哌啶基、2-哌嗪基、2-或3-吡咯烷基等。

[0076] "杂芳基"是指衍生自包含二至十七个碳原子及选自氮、氧和硫的一至六个杂原子的3-至18-元芳环自由基的自由基。如本文所用,杂芳基自由基是单环、双环、三环或四环系统,其中环系统中的环中的至少一个是完全不饱和的,即根据Hückel理论,它包含环状、离域(4n+2)π-电子系统。杂芳基包括稠环或桥环系统。杂芳基自由基中的杂原子任选被氧化。一个或多个氮原子,如果存在的话,任选被季铵化。杂芳基通过环的任何原子附接到分子的其余部分。杂芳基的实例包括,但不限于氮杂䓬基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚三烯基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二氧杂环己烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并苯硫基)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、环戊烷并[d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氢苯并[h]噌啉基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异喹啉基、中氮茚基、异噁唑基、5,8-桥亚甲基-5,6,7,8-四氢喹

唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基、噁二唑基、2-氧代氮杂䓬基，噁唑基、环氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]嘧啶基和硫苯基(即噻吩基)。除非说明书中另有具体说明，否则术语“杂芳基”意指包括如上所定义任选被选自以下的一个或多个取代基取代的杂芳基自由基：烷基、烯基、炔基、卤代、氟烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、R^a、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC(O)-R^a$、$-R^b-OC(O)-OR^a$、$-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)_2$、$-R^b-C(O)R^a$、$-R^b-C(O)OR^a$、$-R^b-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、$-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、$-R^b-N(R^a)C(O)R^a$、$-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-R^b-S(O)_tR^a$(其中t是1或2)、$-R^b-S(O)_tOR^a$(其中t是1或2)和$-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)，其中各R^a独立地是氢、烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选经卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)，各R^b独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链，且R^c是直链或支链亚烷基或亚烯基链，其中除非另有说明，否个上述取代基中的每一个是未取代的。

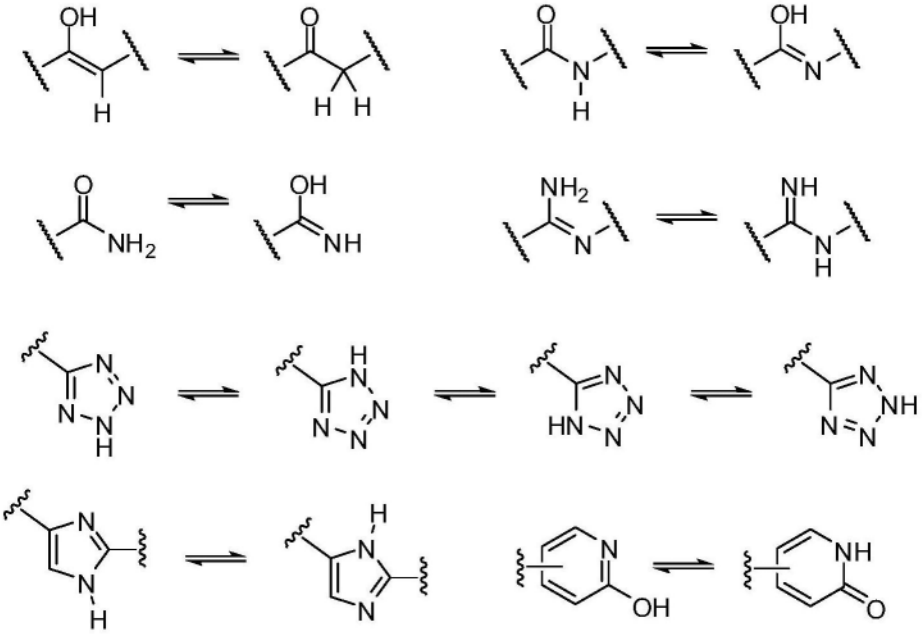
[0077] “N-杂芳基”是指如上所定义含有至少一个氮的杂芳基自由基，且其中杂芳基自由基与分子其余部分的附接点是通过杂芳基自由基中的氮原子。N-杂芳基自由基任选如上针对杂芳基自由基所述被取代。

[0078] “C-杂芳基”是指如上所定义的杂芳基自由基，且其中杂芳基自由基与分子其余部分的附接点是通过杂芳基自由基中的碳原子。C-杂芳基自由基任选如上针对杂芳基自由基所述被取代。

[0079] 在一些实施方案中，本文公开的化合物包含一个或多个不对称中心，且因此产生对映异构体、非对映异构体和其他立体异构形式，其根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-。除非另有说明，否则本文公开的化合物的所有立体异构形式均被本公开所涵盖。当本文所述的化合物包含烯烃双键时，且除非另有说明，否则本公开旨在包括E和Z几何异构体(例如，顺式或反式)。同样，所有可能的异构体，以及它们的外消旋和光学纯形式，以及所有互变异构形式也旨在被包括在内。术语“几何异构体”是指烯烃双键的E或Z几何异构体(例如顺式或反式)。术语“位置异构体”是指中心环周围的结构异构体，如苯环周围的邻位、间位和对位异构体。

[0080] “互变异构体”是指一种分子，其中质子从分子的一个原子转移到同一分子的另一

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



[0081] 在一些实施方案中，本文公开的化合物以不同的富集同位素形式使用，例如，富集^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C和/或^{14}C的含量。在一个特定的实施方案中，该化合物在至少一个位置被氘化。此种氘化形式可以通过美国专利第5,846,514和6,334,997号中描述的方法制备。如美国专利第5,846,514和6,334,997号中所述，氘化可以改善代谢稳定性和/或功效，从而增加药物的作用持续时间。

[0082] 除非另有说明，否则本文所描绘的结构旨在包括仅在一个或多个同位素富集的原子存在下不同的化合物。例如，除了氢被氘或氚置换，或者碳被富含^{13}C或^{14}C的碳置换之外，具有本发明结构的化合物在本公开的范围内。

[0083] 本公开的化合物任选地在构成此种化合物的一个或多个原子处包含非天然比例的原子同位素。例如，化合物可以用同位素标记，诸如例如，氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)。经以下进行I同位素取代均被设想到：^{2}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}C、^{12}N、^{13}N、^{15}N、^{16}N、^{16}O、^{17}O、^{14}F、^{15}F、^{16}F、^{17}F、^{18}F、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{35}Cl、^{37}Cl、^{79}Br、^{81}Br、^{125}I。本发明化合物的所有同位素变型，无论是否是放射性的，都囊括在本发明的范围内。

[0084] 在某些实施方案中，本文公开的化合物所具有的一些或全部^{1}H原子被^{2}H原子置换。含氘化合物的合成方法是本领域已知的，且仅作为非限制性实例，包括以下合成方法。

[0085] 使用各种方法合成氘取代的化合物，如描述于:Dean,Dennis C.;Editor.Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development[在Curr.,Pharm.Des.,2000;6(10)中]2000,110pp;George W.;Varma,Rajender S.The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates,Tetrahedron,1989,45(21),6601-21;和Evans,E.Anthony.Synthesis of radiolabeled compounds,J.Radioanal.Chem.,1981,64(1-2),9-32。

[0086] 氘化起始物料容易获得，并经过本文所述的合成方法以提供含氘化合物的合成。大量的含氘试剂和结构单元可从化学品供应商处，如Aldrich Chemical公司购得。

[0087] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。本文所述化合物中任一种的药学上可接受的盐旨在包括任何和所有药学上合适的盐形式。本文所述化合物的优选药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0088] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留了游离碱的生物有效性和性质的那些盐，它们不是生物学上或其他方面不需要的，并且是用无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等形成的。还包括用有机酸形成的盐，如脂族一元和二元羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂族和芳香磺酸等，且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对-甲苯磺酸、水杨酸等。因此，示例性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、一氢磷酸盐、二氢磷酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还设想到氨基酸的盐，如精氨酸盐、葡萄糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见例如Berge S.M.等人，"Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science,66:1-19(1997))。在一些实施方案中，碱性化合物的酸加成盐通过使游离碱形式与足够量的所需酸接触来制备，从而根据熟练技术人员熟悉的方法和技术产生盐。

[0089] “药学上可接受的碱加成盐”是指那些保留了游离酸的生物有效性和性质的盐，其不是生物学上或其他方面不期望的。这些盐是通过向游离酸中加入无机碱或有机碱来制备的。在一些实施方案中，药学上可接受的碱加成盐由金属或胺，如碱金属和碱土金属或有机胺形成。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺的盐，取代的胺包括天然存在的取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂，例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、乙二苯胺、N-甲基葡糖胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。参见Berge等人，同上。

经修饰或工程化的蛋白质

[0090] 在一些实施方案中，本文公开了经修饰的蛋白质，如体内修饰的蛋白质。在一些实施方案中，本文公开了体内修饰的蛋白质。在一些实施方案中，体内修饰的蛋白质包含DNA损伤结合蛋白1(DDB1)蛋白。在一些实施方案中，DDB1蛋白结合至配体。在一些实施方案中，配体是DDB1配体。在一些实施方案中，DDB1蛋白直接结合至配体。在一些实施方案中，DDB1蛋白与配体之间的结合是非共价的。在一些实施方案中，DDB1蛋白与配体之间的结合是共价的。配体可以是本文所述的任何配体。在一些实施方案中，配体包含DDB1结合部分，如本文所述的DDB1结合部分。在一些实施方案中，DDB1配体是异双功能化合物，该异双功能化合物包含通过接头共价连接至本文所述的靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。在一些实施方案

中,DDB1蛋白通过结合至向对象施用的配体而被体内修饰。

[0091] 经修饰的蛋白可以包括工程化蛋白。在一些实施方案中,本文公开了工程化DDB1蛋白,如体内工程化DDB1蛋白。工程化DDB1蛋白可结合至配体。工程化DDB1蛋白可体内结合至配体。例如,可将配体施用于对象,并在体内结合至DDB1蛋白或工程化DDB1蛋白。

[0092] 在一些实施方案中,本文公开了体内修饰的蛋白质。在一些实施方案中,体内修饰的蛋白质包含直接结合到配体的DDB1蛋白,该配体包含DDB1结合部分。在一些实施方案中,体内修饰的蛋白质包含直接结合到配体的DDB1蛋白,该配体包含DDB1结合部分。在一些实施方案中,体内修饰的蛋白质包含直接结合至异双功能化合物的DDB1蛋白,该异双功能化合物包含通过接头共价连接到靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。

[0093] 在一些实施方案中,本文公开了体内修饰的蛋白质。在一些实施方案中,配体包含DDB1结合部分。在一些实施方案中,配体包含接头。在一些实施方案中,配体包含靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,DDB1结合部分共价连接至接头。在一些实施方案中,接头进一步连接至靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,DDB1结合部分通过接头共价连接至靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,DDB1结合部分共价连接至靶蛋白结合部分,而无需接头。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分结合至靶蛋白,如本文所述的靶蛋白。在一些实施方案中,配体包含本文所述的化合物。例如,配体可包含本文公开的DDB1结合部分,或配体可包含本文公开的接头,或配体可包含本文公开的靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,接头是键。在一些实施方案中,接头不仅仅是键。在一些实施方案中,配体是小分子。在一些实施方案中,该配体是异双功能化合物,该异双功能化合物包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。

[0094] 在一些实施方案中,本文公开了体内修饰的蛋白质。在一些实施方案中,DDB1结合部分结合至DDB1蛋白上的结合区域。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含β螺旋桨结构域。在一些实施方案中,β螺旋桨结构域包含β螺旋桨C(BPC)结构域。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含BPC结构域。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含BPC结构域的顶面。在一些实施方案中,本文公开了体内修饰的蛋白质。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含以下DDB1残基中的一个或多个:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。在一些实施方案中,以下DDB1残基中的一个或多个参与DDB1蛋白与配体之间的非共价结合:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。体内工程化DDB1蛋白可包括在上述残基中的任一个处结合至配体的DDB1蛋白。

[0095] 在一些实施方案中,本文公开了体内修饰的蛋白质。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的ARG327。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的LEU328。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的PRO358。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含DDB1蛋白的ILE359。在一些实施方案中,DDB1

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

[0096] 在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含盐桥、库仑相互作用、氢键、立体电子相互作用和分散接触中的一种或多种。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含盐桥。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含库仑相互作用。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含一个或多个氢键。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含立体电子相互作用。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含分散接触。

[0097] 在一些实施方案中,DDB1蛋白包含含有中央空腔的BPC结构域。在一些实施方案中,配体在BPC结构域的中央空腔中结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中,DDB1蛋白包含WD40基序。一些实施方案中,WD40基序包含中心。在一些实施方案中,配体锚定在WD40基序的中心。在一些实施方案中,配体通过盐桥锚定在WD40基序的中心。在一些实施方案中,配体包括硝基基团。在一些实施方案中,盐桥位于DDB1蛋白的氨基酸的伯胺与配体的硝基基团之间。在一些实施方案中,盐桥位于DDB1蛋白的赖氨酸(例如LYS723)的伯胺与配体的硝基基团之间。

[0098] 在一些实施方案中,配体通过库仑相互作用锚定在WD40基序的中心。在一些实施方案中,配体包括缺电子氮。在一些实施方案中,硝基基团包括缺电子氮。在一些实施方案中,库仑相互作用发生在缺电子氮与附近水的孤对电子之间。在一些实施方案中,附近的水在DDB1蛋白的一个或多个氨基酸的骨架羰基氧原子之间有序。在一些实施方案中,附近的水在DDB1蛋白质的精氨酸(例如,ARG722)的骨架羰基氧原子之间有序。在一些实施方案中,附近的水在DDB1蛋白的缬氨酸(例如,VAL360)的骨架羰基氧原子之间有序。在一些实施方案中,附近的水在赖氨酸如LYS723的伯胺之间有序。在一些实施方案中,附近的水在精氨酸的骨架羰基氧原子、及缬氨酸的骨架羰基氧原子和/或赖氨酸的伯胺之间有序。在一些实施方案中,附近的水在ARG722和VAL360的骨架羰基氧原子以及LYS723的伯胺之间有序。在一些实施方案中,配体通过库仑相互作用和盐桥锚定在WD40基序的中心。

[0099] 在一些实施方案中,配体包括噻唑。在一些实施方案中,配体包括酰胺。在一些实施方案中,配体包括乙酸盐或酯。在一些实施方案中,配体包括一个或多个π面。在一些实施方案中,配体包括噻唑的π面。在一些实施方案中,配体包括酰胺的π面。在一些实施方案中,噻唑和酰胺的π-面位于氨基酸侧链上。在一些实施方案中,噻唑和酰胺的π-面位于缬氨酸(例如,VAL360)侧链上。在一些实施方案中,酰胺与DDB1蛋白质的氨基酸侧链形成分子间氢键。在一些实施方案中,酰胺与DDB1蛋白质的天冬氨酸(例如,ASN1005)的侧链形成氢键。在一些实施方案中,酰胺与乙酸盐或酯形成分子内氢键。在一些实施方案中,酰胺与天冬酰胺的侧链形成分子间氢键,且与乙酸盐或酯形成分子内氢键。在一些实施方案中,配体包括含硫的噻吩。在一些实施方案中,噻吩的硫通过与DDB1蛋白的氨基酸侧链的立体电子相互作用而几何稳定。在一些实施方案中,噻吩的硫通过与天冬氨酸(例如,ASN1005)的侧链的立体电子相互作用而几何稳定。在一些实施方案中,乙酸盐或酯包含甲基基团,其与有序水形成分散接触。在一些实施方案中,乙酸盐或酯包含甲基基团,其与DDB1蛋白的氨基酸侧链形成分散接触。在一些实施方案中,乙酸盐或酯包含甲基基团,其与DDB1蛋白的精氨酸(例如,ARG722)侧链形成分散接触。在一些实施方案中,乙酸盐或酯包含甲基基团,其与DDB1蛋白的精氨酸侧链和有序水形成分散接触。在一些实施方案中,配体包括苯环。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的氨基酸侧链形成分散接触。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的丙氨酸(例如,ALA381)侧链形成分散接触。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的亮氨酸(例如,LEU328)侧链形成分散接触。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的脯氨酸(例如,PRO358)侧链形成分散接触。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的缬氨酸(例如,VAL1033)侧链形成分散接触。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的丙氨酸、亮氨酸、脯氨酸和缬氨酸侧链形成分散接触。在一些实施方案中,苯环与DDB1蛋白的ALA381、LEU328、PRO358和VAL1033侧链形成分散接触。

[0100] 在一些实施方案中,本文公开了体内修饰的蛋白质。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含平衡解离常数(Kd)低于100μM、Kd低于90μM、Kd低于80μM、Kd低于70μM、Kd低于60μM、低于50μM、Kd低于45μM、Kd低于40μM、Kd低于35μM、Kd低于30μM、Kd低于25μM、Kd低于20μM、Kd低于15μM、Kd低于14μM、Kd低于13μM、Kd低于12μM、Kd低于11μM、Kd低于10μM、Kd低于9μM、Kd低于8μM、Kd低于7μM、Kd低于6μM、Kd低于5μM、Kd低于4μM、Kd低于3μM、Kd低于2μM或Kd低于1μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd<20uM、Kd为20-100uM或Kd>100uM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的

结合包含本文公开的结合亲和力(例如在标题为“DDB1结合部分”的部分或表6或表7中描述的结合亲和力)。体内工程化DDB1蛋白可包括以上述结合亲和力中的任一个结合至配体的DDB1蛋白。

[0101] 在一些实施方案中,本文公开了体内修饰的蛋白质。在一些实施方案中,DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是非共价的。该结合可以包括非共价键。该结合可以包括多于一个非共价键。非共价键的一些非限制性实例包括盐桥、库仑相互作用、氢键、立体电子相互作用或分散接触。该结合可以包括非共价键的组合。在一些实施方案中,DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是共价的。

配体-蛋白质复合物

[0102] 在一些实施方案中,本文公开了配体-蛋白质复合物。在一些实施方案中,配体-蛋白质复合物包含配体-DNA损伤结合蛋白1(DDB1)复合物。在一些实施方案中,配体-DDB1复合物通过将DDB1蛋白结合至配体而形成。在一些实施方案中,配体是DDB1配体。在一些实施方案中,结合是在DDB1蛋白与配体之间直接进行。在一些实施方案中,DDB1蛋白直接结合至配体。在一些实施方案中,结合是非共价的。在一些实施方案中,结合是共价的。在一些实施方案中,DDB1直接结合至配体。配体可以是本文所述的任何配体。在一些实施方案中,配体包含DDB1结合部分,如本文所述的DDB1结合部分。在一些实施方案中,DDB1配体是异双功能化合物,该异双功能化合物包含通过接头共价连接至本文所述的靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。

[0103] 在一些实施方案中,本文公开了配体-蛋白质复合物。在一些实施方案中,配体-DDB1复合物通过将DDB1蛋白直接非共价结合至配体而形成,该配体包含DDB1结合部分。在一些实施方案中,配体-DDB1复合物通过将DDB1蛋白直接共价结合至配体而形成,该配体包含DDB1结合部分。在一些实施方案中,配体-DDB1复合物通过将DDB1蛋白直接非共价结合至异双功能化合物而形成,该异双功能化合物包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。在一些实施方案中,配体-DDB1复合物通过将DDB1蛋白直接共价结合至异双功能化合物而形成,该异双功能化合物包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。

[0104] 在一些实施方案中,本文公开了配体-蛋白质复合物。在一些实施方案中,配体包含DDB1结合部分。在一些实施方案中,配体包含接头。在一些实施方案中,配体包含靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,DDB1结合部分共价连接至接头。在一些实施方案中,接头进一步连接至靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,DDB1结合部分通过接头共价连接至靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,DDB1结合部分共价连接至靶蛋白结合部分,而无需接头。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分结合至靶蛋白,如本文所述的靶蛋白。在一些实施方案中,配体包含本文所述的化合物。例如,配体可包含本文公开的DDB1结合部分,或配体可包含本文公开的接头,或配体可包含本文公开的靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,配体是小分子。在一些实施方案中,该配体是异双功能化合物,该异双功能化合物包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。

[0105] 在一些实施方案中,本文公开了配体-蛋白质复合物。在一些实施方案中,DDB1结合部分结合至DDB1蛋白上的结合区域。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含β螺旋桨结构域。在一些实施方案中,β螺旋桨结构域包含β螺旋桨C(BPC)结构域。在一些实施方

案中,DDB1蛋白上的结合区域包含BPC结构域。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含BPC结构域的顶面。

[0106] 在一些实施方案中,本文公开了配体-蛋白质复合物。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含以下DDB1残基中的一个或多个:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。在一些实施方案中,以下DDB1残基中的一个或多个参与DDB1蛋白与配体之间的非共价结合:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。在一些实施方案中,DDB1蛋白上的结合区域包含本文中,如在标题为“经修饰的蛋白”的部分中所述的氨基酸残基。

[0107] 在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含盐桥、库仑相互作用、氢键、立体电子相互作用和分散接触中的一种或多种。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含盐桥。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含库仑相互作用。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含一个或多个氢键。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含立体电子相互作用。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含分散接触。

[0108] 在一些实施方案中,DDB1蛋白包含含有中央空腔的BPC结构域。在一些实施方案中,配体在BPC结构域的中央空腔中结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中,DDB1蛋白包含WD40基序。一些实施方案中,WD40基序包含中心。在一些实施方案中,配体锚定在WD40基序的中心。在一些实施方案中,配体通过盐桥锚定在WD40基序的中心。在一些实施方案中,配体包括硝基基团。在一些实施方案中,盐桥位于DDB1蛋白的氨基酸的伯胺与配体的硝基基团之间。在一些实施方案中,盐桥位于DDB1蛋白的赖氨酸(例如LYS723)的伯胺与配体的硝基基团之间。

[0109] 在一些实施方案中,配体通过库仑相互作用锚定在WD40基序的中心。在一些实施方案中,配体包括缺电子氮。在一些实施方案中,硝基基团包括缺电子氮。在一些实施方案中,库仑相互作用发生在缺电子氮与附近水的孤对电子之间。在一些实施方案中,附近的水在DDB1蛋白的一个或多个氨基酸的骨架羰基氧原子之间有序。在一些实施方案中,附近的水在DDB1蛋白质的精氨酸(例如,ARG722)的骨架羰基氧原子之间有序。在一些实施方案中,附近的水在DDB1蛋白的缬氨酸(例如,VAL360)的骨架羰基氧原子之间有序。在一些实施方案中,附近的水在赖氨酸如LYS723的伯胺之间有序。在一些实施方案中,附近的水在精氨酸的骨架羰基氧原子、及缬氨酸的骨架羰基氧原子和/或赖氨酸的伯胺之间有序。在一些实施方案中,附近的水在ARG722和VAL360的骨架羰基氧原子以及LYS723的伯胺之间有序。在一些实施方案中,配体通过库仑相互作用和盐桥锚定在WD40基序的中心。

[0110] 在一些实施方案中,配体包括噻唑。在一些实施方案中,配体包括酰胺。在一些实施方案中,配体包括乙酸盐或酯。在一些实施方案中,配体包括一个或多个π面。在一些实施

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

[0111] 在一些实施方案中,本文公开了配体-蛋白质复合物。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含平衡解离常数(Kd)低于100μM、Kd低于90μM、Kd低于80μM、Kd低于70μM、Kd低于60μM、低于50μM、Kd低于45μM、Kd低于40μM、Kd低于35μM、Kd低于30μM、Kd低于25μM、Kd低于20μM、Kd低于15μM、Kd低于14μM、Kd低于13μM、Kd低于12μM、Kd低于11μM、Kd低于10μM、Kd低于9μM、Kd低于8μM、Kd低于7μM、Kd低于6μM、Kd低于5μM、Kd低于4μM、Kd低于3μM、Kd低于2μM或Kd低于1μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd<20uM、Kd为20-100uM或Kd>100uM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含本文公开的结合亲和力(例如在标题为“DDB1结合部分”的部分或表6或表7中描述的结合亲和力)。

[0112] 在一些实施方案中,本文公开了配体-蛋白质复合物。在一些实施方案中,DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是非共价的。在一些实施方案中,DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是共价的。

[0113] 在一些实施方案中,本文公开了配体-蛋白质复合物。在一些实施方案中,复合物在体内形成。在一些实施方案中,复合物在体外形成。

化合物

[0114] 在一些实施方案中,本文公开了化合物。该化合物可以是或包括DDB1配体。该化合物可以包含DDB1结合部分。该化合物可以包含接头。该化合物可以包含靶蛋白结合部分。配体可以是异双官能化合物。异双功能化合物可以包含通过接头共价连接到靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。该化合物可以包含配体。该配体可以包含DDB1结合部分。该配体可以包含

接头。该配体可以包含靶蛋白结合部分。DDB1结合部分可通过接头连接至靶蛋白结合部分。配体可以是异双官能化合物。异双功能化合物可以包含通过接头共价连接到靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。

[0115] 在一些实施方案中，本文公开了DDB1配体。配体可以包括小分子。小分子的实例是分子量小于900道尔顿的有机化合物。配体可以具有低于2500道尔顿、低于2250道尔顿、低于2000道尔顿、低于1750道尔顿、低于1500道尔顿或低于1250道尔顿的分子量。配体可以具有低于1000道尔顿、低于900道尔顿、低于800道尔顿、低于700道尔顿、低于600道尔顿或低于500道尔顿的分子量。配体可以具有大于2500道尔顿、大于2250道尔顿、大于2000道尔顿、大于1750道尔顿、大于1500道尔顿或大于1250道尔顿的分子量。配体可以具有大于1000道尔顿、大于900道尔顿、大于800道尔顿、大于700道尔顿、大于600道尔顿或大于500道尔顿的分子量。

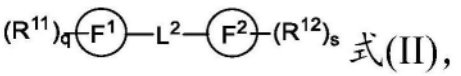
[0116] 在一些实施方案中，本文公开了用于诸如治疗方法等方法中的化合物。一些实施方案包括用于降解、抑制或调节蛋白或靶蛋白的方法中的化合物。该化合物可以是或包括本文所述的化合物。一些实施方案包括制作本文公开的化合物的方法。

DDB1结合部分

[0117] 本文描述了包含DDB1结合部分的化合物。一些此类化合物可用作抗病毒药物、DDB1蛋白水平或功能调节剂、分子胶的一部分或所靶向蛋白质降解剂的一部分。在一些实施方案中，DDB1结合部分作为异双功能化合物的一部分被包括在内。

[0118] 本文描述了包含DDB1结合部分的化合物。在一些实施方案中，DDB1结合部分结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中，DDB1结合部分结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中，化合物通过DDB1结合部分结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中，化合物通过DDB1结合部分结合至DDB1蛋白。在一些情况下，式(I)的化合物包含式(II)、式(IIa)或式(IIb)中任一种的结构。在一些实施方案中，化合物或DDB1结合部分不抑制DDB1功能。例如，在一些实施方案中，DDB1与DDB1结合部分的结合可能不会防止或减少DDB1与滞蛋白蛋白质诸如滞蛋白4A或滞蛋白4B之间的关联。在一些实施方案中，DDB1结合部分是小分子。

[0119] 在一些实施方案中，本文所述的DDB1结合部分包含式(II)的结构：


式(II)，

其中

F^1是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；

F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S(=O)$_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S(=O)$_2NR^{13}$-、-NR^{13}S(=O)$_2$-、-O-、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基，其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^{11}和R^{12}独立地是键、氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-$NR^aS(=O)_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-$NR^aC(=O)NR^cR^d$、-$NR^aC(=O)R^b$、-$NR^aC(=O)OR^a$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中所述杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

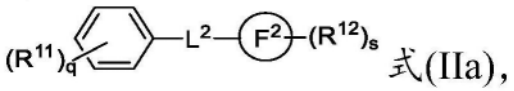
q是1-5；并且

s是1-5。

[0120] 在式(II)的化合物的一些实施方案中，F^1是芳基。在式(II)的化合物的一些实施方案中，F^1是杂芳基。在式(II)的化合物的一些实施方案中，F^1是5-12元杂芳基。在式(II)的化合物的一些实施方案中，F^1是苯基。在式(II)的化合物的一些实施方案中，F^1是苯基且q是1。在式(II)的化合物的一些实施方案中，F^2是芳基。在式(II)的化合物的一些实施方案中，F^2是C_6-C_{12}芳基。在式(II)的化合物的一些实施方案中，F^2是杂芳基。在式(II)的化合物的一些实施方案中，F^2是5-12元杂芳基。在式(II)的化合物的一些实施方案中，F^2是五元环杂芳基。在式(II)的化合物的一些实施方案中，F^2是六元环杂芳基。在式(II)的化合物的一些实施方案中，F^2是N-杂环基环。在一些实施方案中，F^2是三唑基、四唑基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻二唑基或噁二唑基。在一些实施方案中，F^2是三唑基、四唑基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻二唑基或噁二唑基，且q是1。在一些实施方案中，F^2是5-6元杂芳基。在一些实施方案中，F^2是杂芳基，其中杂芳基基团在环中具有至少一个氮原子。在一些实施方案中，F^2是杂芳基，其中杂芳基基团在环中具有至少两个氮原子。在一些实施方案中，F^2是吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。在一些实施方案中，F^2是杂芳基，其中杂芳基基团在环中具有至少一个硫原子。在一些实施方案中，F^2是杂芳基，其中杂芳基基团在环中具有至少一个氧原子。在一些实施方案中，F^2是噻唑基、噁唑基、呋喃基或噻吩基。在一些实施方案中，F^2是噻唑基。在一些实施方案R^{12}在每次出现时

是-NO_2、卤素、甲基、卤代甲基、苯基、环丙基、SO_2CH_3或-CN。在一些实施方案中，R^{12}是-NO_2。在式(IIb)的化合物的一些实施方案中，R^{12}在每次出现时是氯或溴。在一些实施方案中，L^2是-NHC(=O)或-C(=O)NH-。在一些实施方案中，L^2是-C(=O)NH-。在一些实施方案中，L^2是-C(=O)N(C_1-C_5烷基)-。在一些实施方案中，DDB1结合部分包含硝唑尼特或其药学上可接受的盐。

[0121] 在一些情况下，本文所述的DDB1结合部分包含式(IIa)的结构：



式(IIa)，

其中

F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S(=O)$_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S(=O)$_2NR^{13}$-、-NR^{13}S(=O)$_2$-、-O-、C_1-C_4烷基或C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基，其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^{11}和R^{12}独立地是键、氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-NR^aS(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^a、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

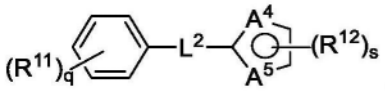
各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中所述杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

q是1-5;并且

s是1-5。

[0122] 在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,F^2是芳基。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,F^2是C_6-C_{12}芳基。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,F^2是杂芳基。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,F^2是5-12元杂芳基。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,F^2是三唑基、四唑基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻二唑基或噁二唑基。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,F^2是三唑基、四唑基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻二唑基或噁二唑基,且p是1。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,F^2是5-6元杂芳基。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,F^2是杂芳基,其中杂芳基基团在环中具有至少一个氮原子。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,F^2是杂芳基,其中杂芳基基团在环中具有至少两个氮原子。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,F^2是吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。在一些实施方案中,F^2是杂芳基,其中杂芳基基团在环中具有至少一个硫原子。在一些实施方案中,F^2是杂芳基,其中杂芳基基团在环中具有至少一个氧原子。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,F^2是噻唑基、噁唑基、呋喃基或噻吩基。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中F^2是噻唑基。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,R^{12}在每次出现时是-NO_2、卤素、甲基、卤代甲基、苯基、环丙基、SO_2CH_3或-CN。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,R^{12}是-NO_2。在式(IIb)的化合物的一些实施方案中,R^{12}在每次出现时是氯或溴。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,L^2是-NHC(=O)或-C(=O)NH-。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,L^2是-C(=O)NH-。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,L^2是-C(=O)N(C_1-C_5烷基)-。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,q是1。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,q是2。

[0123] 在一些情况下,本文所述的化合物包含式(IIb)的结构:



式(IIb),

其中

A^4和A^5各自独立地是S、N或O,其中A^4或A^5中的至少一个是N;

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S(=O)$_2NR^{13}$-、-NR^{13}S(=O)$_2$-、-O-、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基,其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;

各R^{11}和R^{12}独立地是键、氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-NR^aS(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^a、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、

炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基,其中所述杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

q是1-5;并且

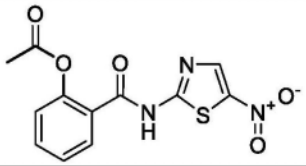
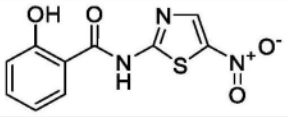
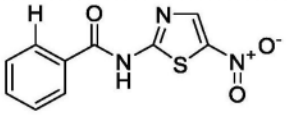
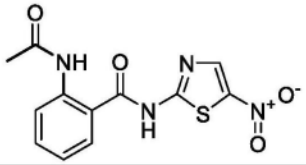
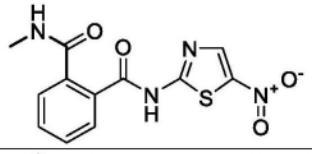
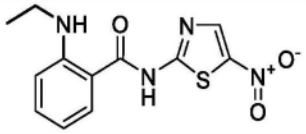
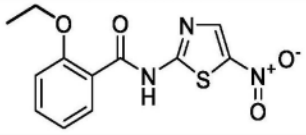
s是1-3。

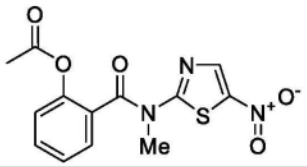
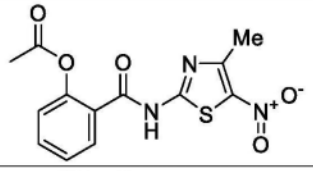
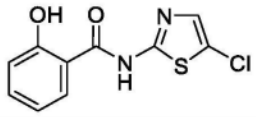
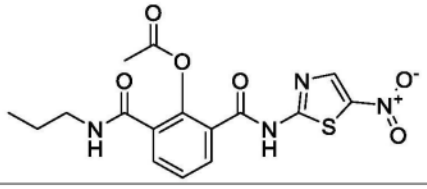
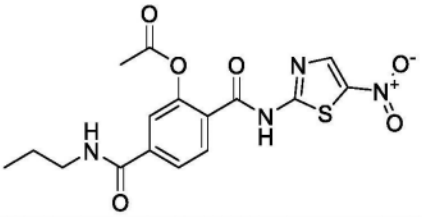
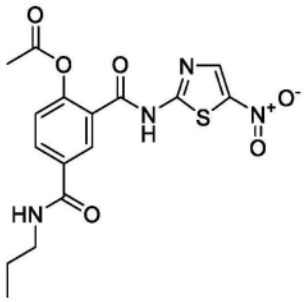
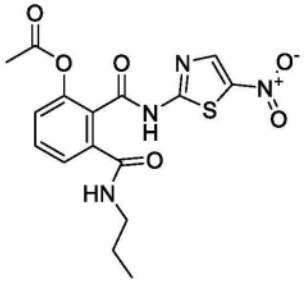
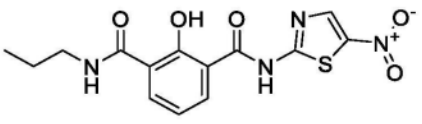
[0124] 在式(IIb)的化合物的一些实施方案中,R^{12}在每次出现时是-NO_2、卤素、甲基、卤代甲基、苯基、异丙基、环丙基、SO_2CH_3或-CN。在式(IIb)的化合物的一些实施方案中,R^{12}是-NO_2。在式(IIb)的化合物的一些实施方案中,R^{12}在每次出现时时氯或溴。在式(IIb)的化合物的一些实施方案中,L^2是-NHC(=O)或-C(=O)NH-。在式(IIb)的化合物的一些实施方案中,L^2是-C(=O)NH-。在式(IIb)的化合物的一些实施方案中,L^2是-C(=O)N(C_1-C_5烷基)-。在式(IIb)的化合物的一些实施方案中,q是1。在式(IIb)的化合物的一些实施方案中,q是2。

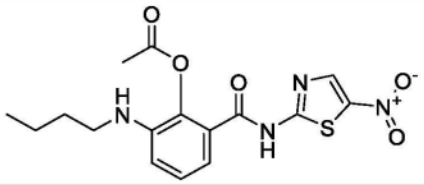
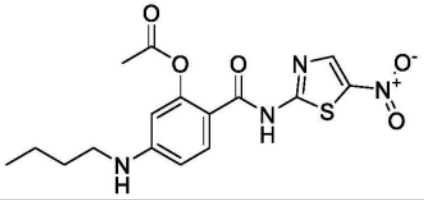
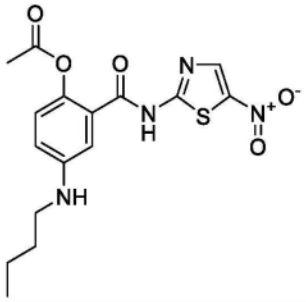
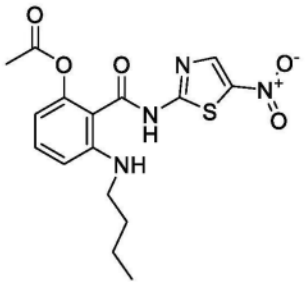
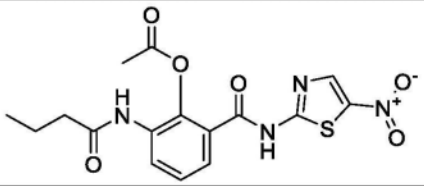
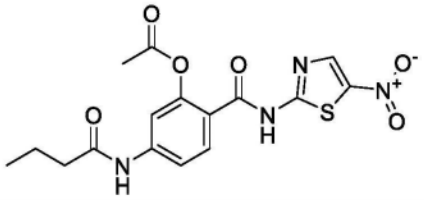
[0125] 在一些实施方案中,DDB1结合部分被并入本文所述的配体中。在一些实施方案中,DDB1结合部分是本文所述的经修饰的蛋白质的一部分。在一些实施方案中,DDB1结合部分是本文描述的配体-蛋白质复合物的一部分。在一些实施方案中,DDB1结合部分附接至接头,如本文所述的接头。在一些实施方案中,DDB1结合部分通过接头共价连接至本文所述的靶蛋白结合部分。

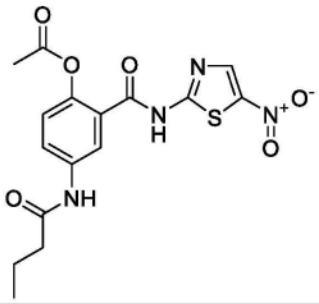
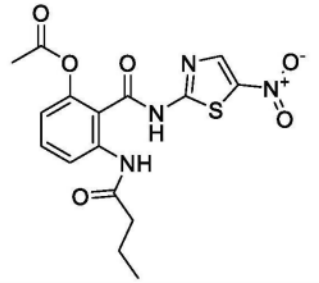
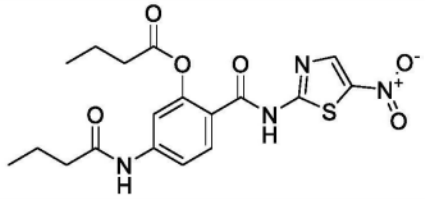
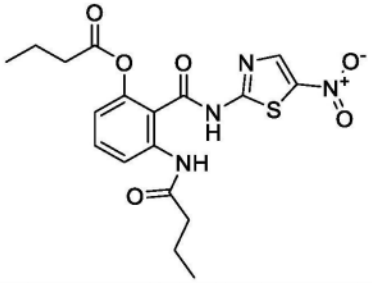
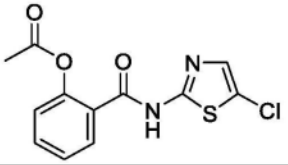
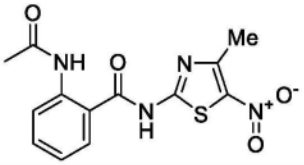
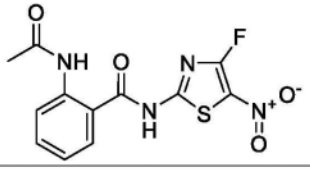
[0126] 本文描述了包含DDB1结合部分的化合物。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含表1的化合物。

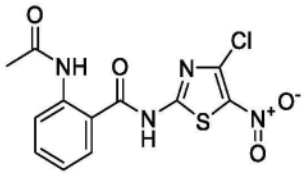
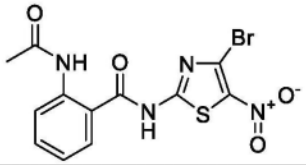
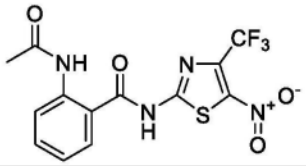
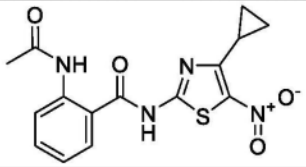
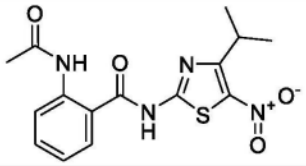
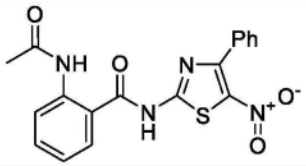
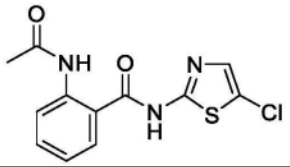
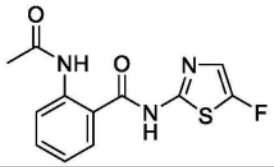
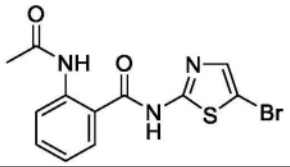
表1:DDB1结合部分

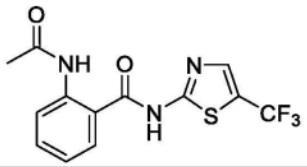
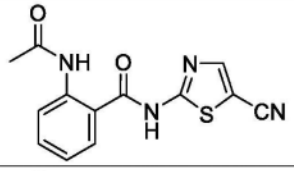
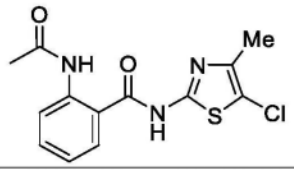
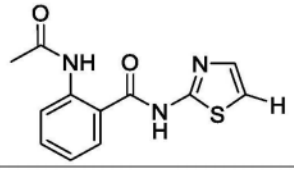
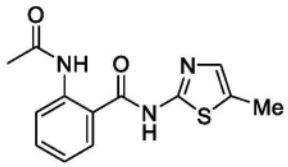
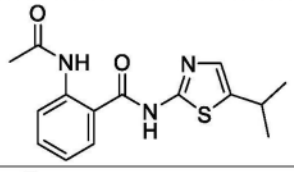
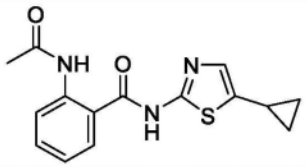
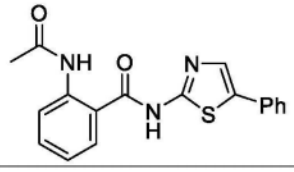
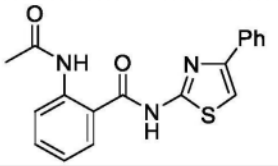
化合物	结构	名称
B-1		2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯
B-2		2-羟基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-3		N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-4		2-乙酰胺基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-5		N1-甲基-N2-(5-硝基噻唑-2-基)邻苯二甲酰胺
B-6		2-(乙基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-7		2-乙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

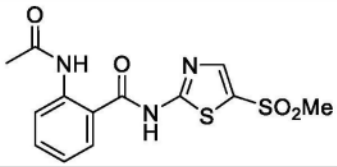
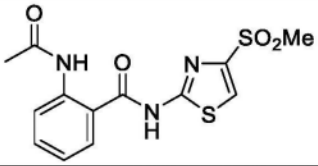
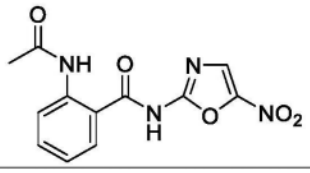
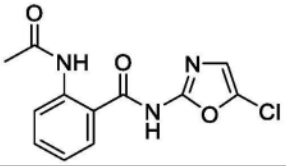
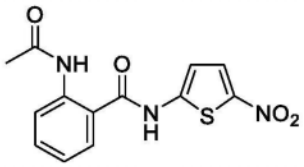
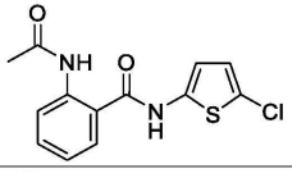
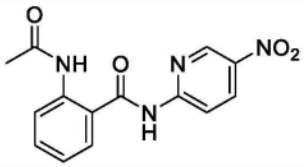
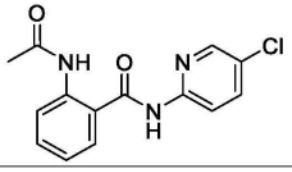
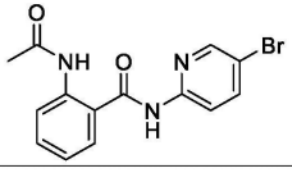
B-8		2-(甲基(5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯
B-9		2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯
B-10		N-(5-氯噻唑-2-基)-2-羟基苯甲酰胺
B-11		2-(乙基氨甲酰基)-6-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯
B-12		2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-5-(丙基氨甲酰基)苯基乙酸酯
B-13		2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-4-(丙基氨甲酰基)苯基乙酸酯
B-14		2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-3-(丙基氨甲酰基)苯基乙酸酯
B-15		2-羟基-N1-(5-硝基噻唑-2-基)-N3-丙基间苯二甲酰胺

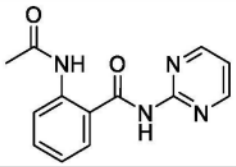
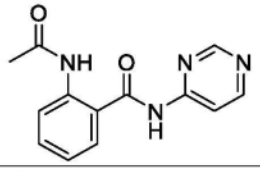
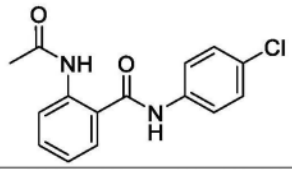
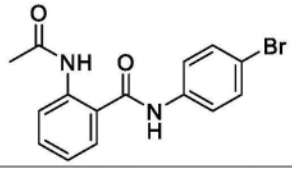
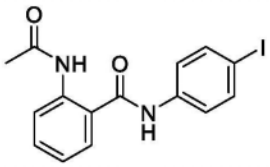
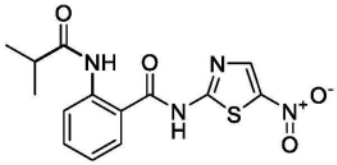
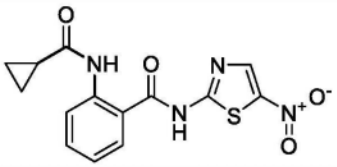
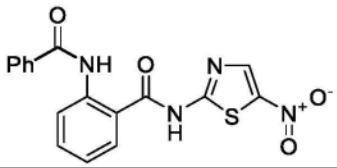
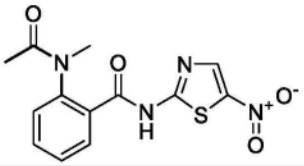
B-16		2-(丁基氨基)-6-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯
B-17		5-(丁基氨基)-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯
B-18		4-(丁基氨基)-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯
B-19		3-(丁基氨基)-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯
B-20		2-丁酰胺基-6-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯
B-21		5-丁酰胺基-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯

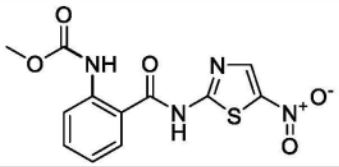
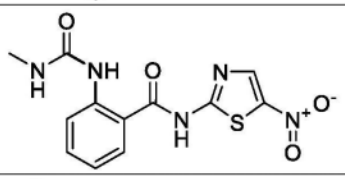
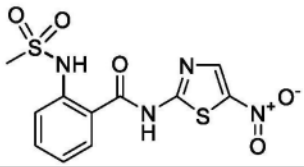
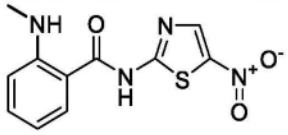
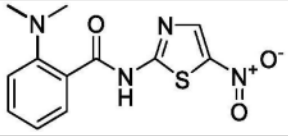
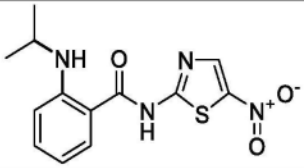
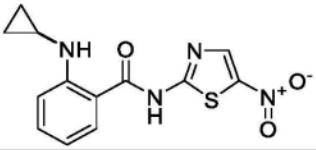
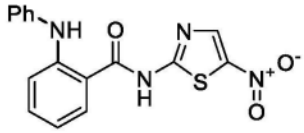
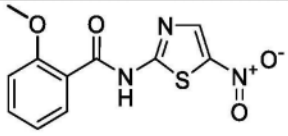
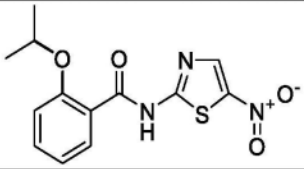
B-22		4-丁酰胺基-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯
B-23		3-丁酰胺基-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯
B-24		5-丁酰胺基-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基丁酸酯
B-25		3-丁酰胺基-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基丁酸酯
B-26		2-((5-氯噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯
B-27		2-乙酰胺基-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-28		2-乙酰胺基-N-(4-氟-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

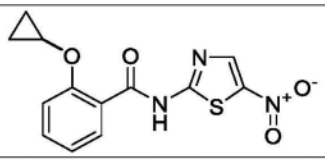
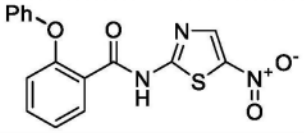
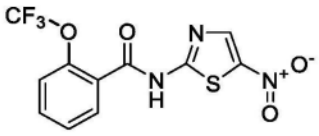
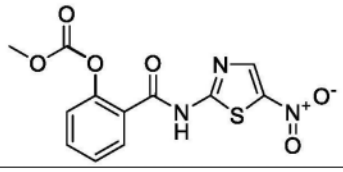
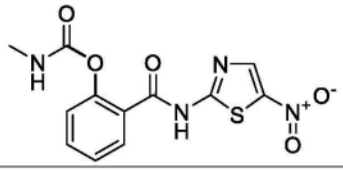
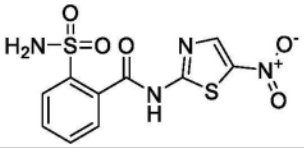
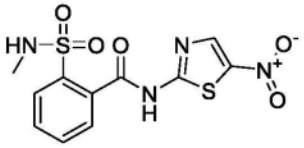
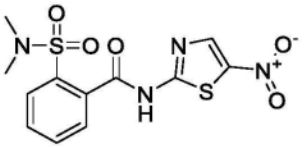
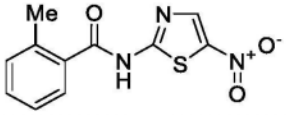
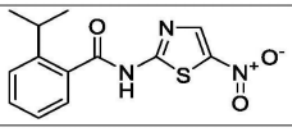
B-29		2-乙酰胺基-N-(4-氯-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-30		2-乙酰胺基-N-(4-溴-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-31		2-乙酰胺基-N-(5-硝基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-32		2-乙酰胺基-N-(4-环丙基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-33		2-乙酰胺基-N-(4-异丙基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-34		2-乙酰胺基-N-(5-硝基-4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-35		2-乙酰胺基-N-(5-氯噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-36		2-乙酰胺基-N-(5-氟噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-37		2-乙酰胺基-N-(5-溴噻唑-2-基)苯甲酰胺

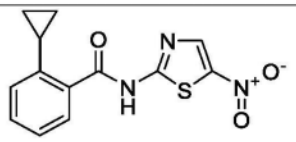
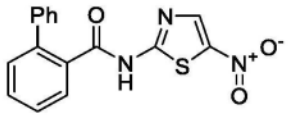
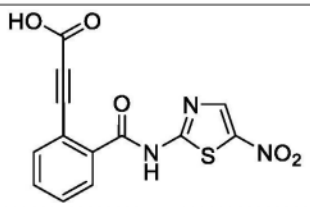
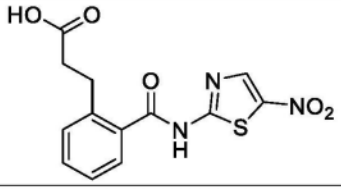
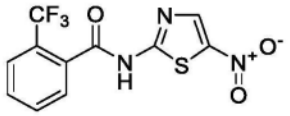
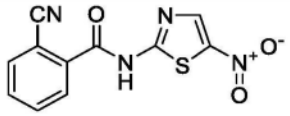
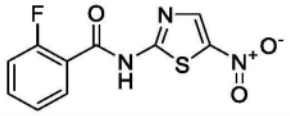
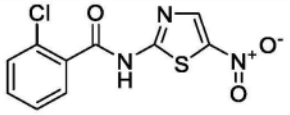
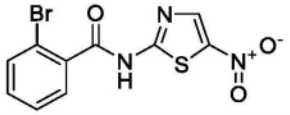
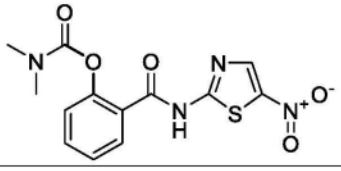
B-38		2-乙酰胺基-N-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-39		2-乙酰胺基-N-(5-氰基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-40		2-乙酰胺基-N-(5-氯-4-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-41		2-乙酰胺基-N-(噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-42		2-乙酰胺基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-43		2-乙酰胺基-N-(5-异丙基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-44		2-乙酰胺基-N-(5-环丙基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-45		2-乙酰胺基-N-(5-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-46		2-乙酰胺基-N-(4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺

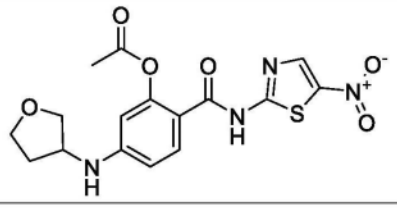
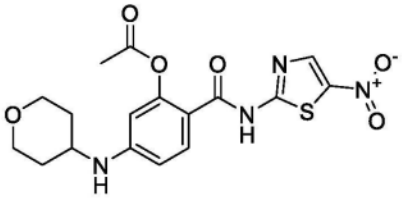
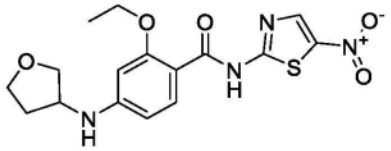
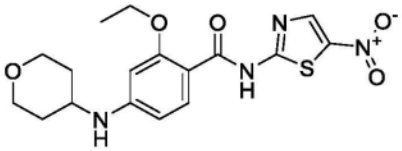
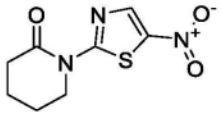
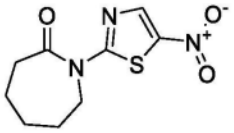
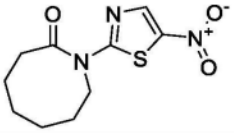
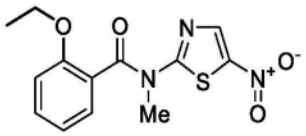
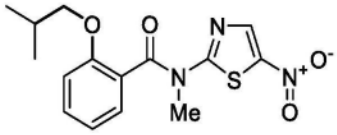
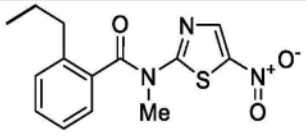
B-47		2-乙酰胺基-N-(5-(甲基磺酰基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-48		2-乙酰胺基-N-(4-(甲基磺酰基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-49		2-乙酰胺基-N-(5-硝基噁唑-2-基)苯甲酰胺
B-50		2-乙酰胺基-N-(5-氯噁唑-2-基)苯甲酰胺
B-51		2-乙酰胺基-N-(5-硝基噻吩-2-基)苯甲酰胺
B-52		2-乙酰胺基-N-(5-氯噻吩-2-基)苯甲酰胺
B-53		2-乙酰胺基-N-(5-硝基吡啶-2-基)苯甲酰胺
B-54		2-乙酰胺基-N-(5-氯吡啶-2-基)苯甲酰胺
B-55		2-乙酰胺基-N-(5-溴吡啶-2-基)苯甲酰胺

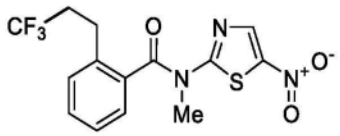
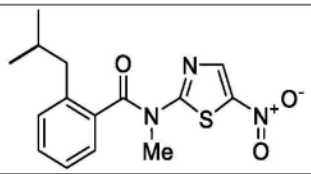
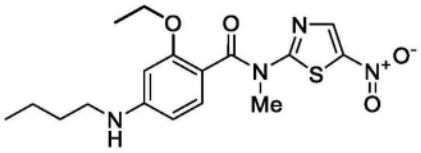
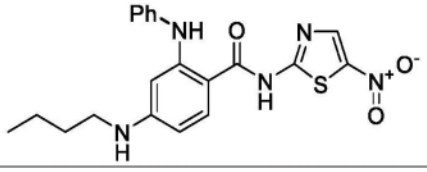
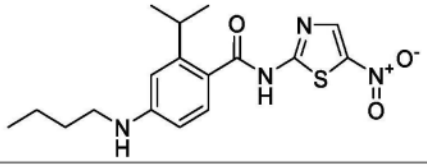
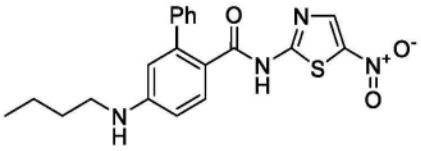
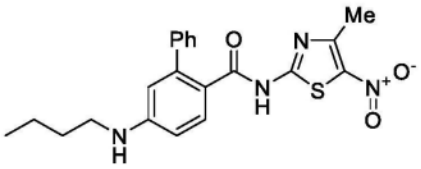
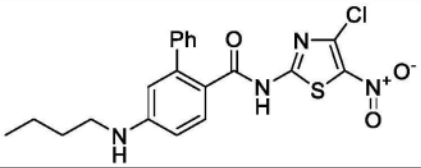
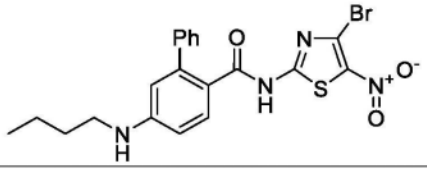
B-56		2-乙酰胺基-N-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺
B-57		2-乙酰胺基-N-(嘧啶-4-基)苯甲酰胺
B-58		2-乙酰胺基-N-(4-氯苯基)苯甲酰胺
B-59		2-乙酰胺基-N-(4-溴苯基)苯甲酰胺
B-60		2-乙酰胺基-N-(4-碘苯基)苯甲酰胺
B-61		2-异丁酰胺基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-62		2-(环丙烷甲酰胺基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-63		2-苯甲酰胺基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-64		2-(N-甲基乙酰胺基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

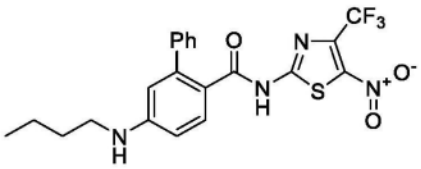
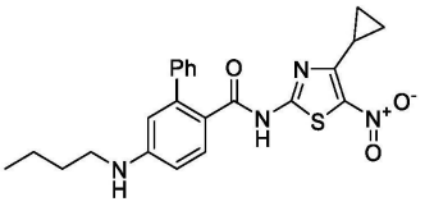
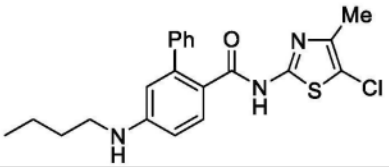
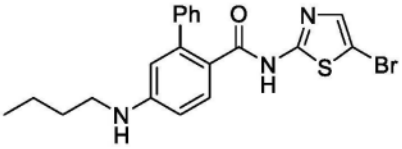
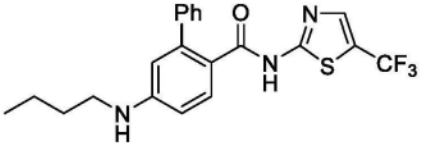
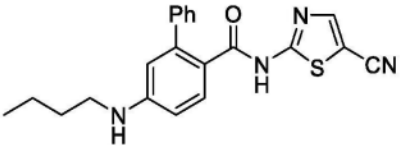
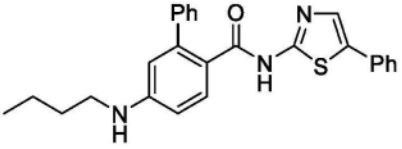
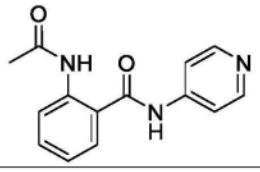
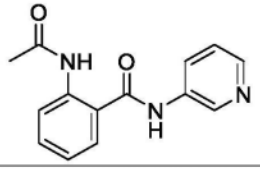
B-65		(2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基甲酸甲酯
B-66		2-(3-甲基脲基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-67		2-(甲基磺酰胺基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-68		2-(甲基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-69		2-(二甲基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-70		2-(异丙基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-71		2-(环丙基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-72		N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-(苯基氨基)苯甲酰胺
B-73		2-甲氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-74		2-异丙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

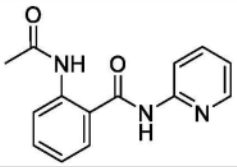
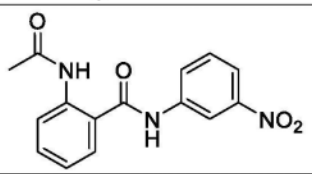
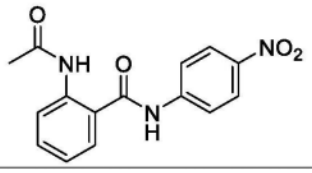
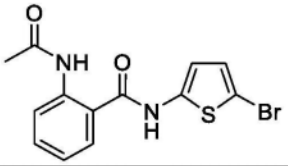
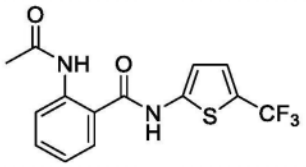
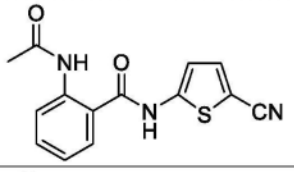
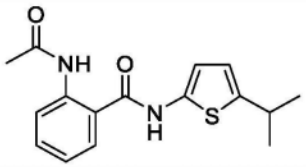
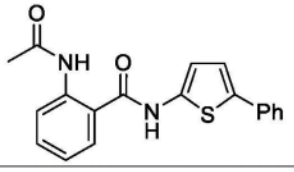
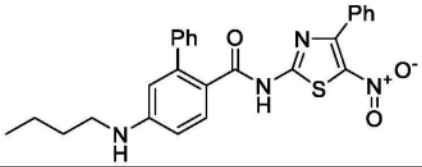
B-75		2-环丙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-76		N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-苯氧基苯甲酰胺
B-77		N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺
B-78		(2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)碳酸甲酯
B-79		2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基甲基氨基甲酸酯
B-80		N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-氨磺酰基苯甲酰胺
B-81		2-(N-甲基氨磺酰基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-82		2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-83		2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-84		2-异丙基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

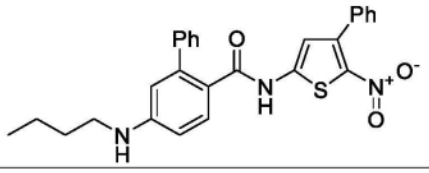
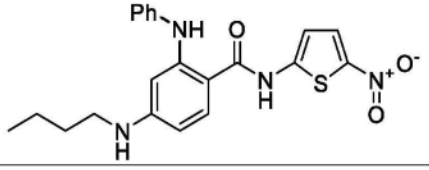
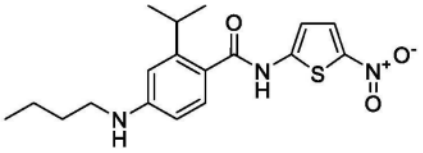
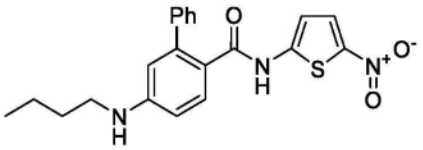
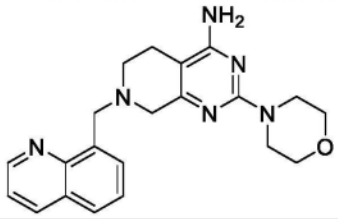
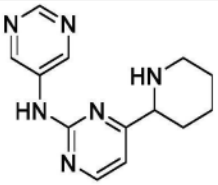
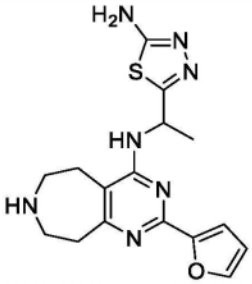
B-85		2-环丙基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-86		N-(5-硝基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺
B-87		3-(2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)丙炔酸
B-88		3-(2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)丙酸
B-89		N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺
B-90		2-氰基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-91		2-氟-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-92		2-氯-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-93		2-溴-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-94		2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基二甲基氨基甲酸酯

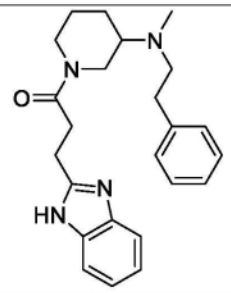
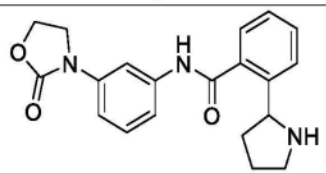
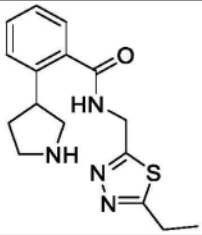
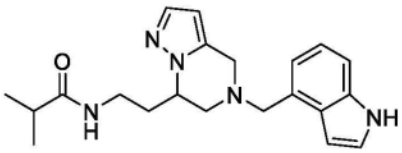
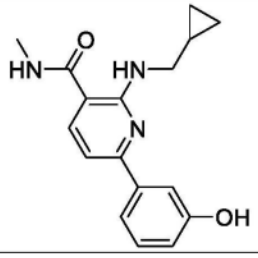
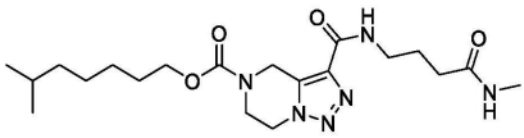
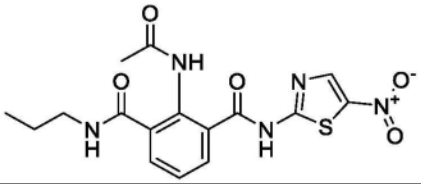
B-95		2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-5-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基乙酸酯
B-96		2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基乙酸酯
B-97		2-乙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯甲酰胺
B-98		2-乙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺
B-99		1-(5-硝基噻唑-2-基)哌啶-2-酮
B-100		1-(5-硝基噻唑-2-基)氮杂环庚-2-酮
B-101		1-(5-硝基噻唑-2-基)氮杂环辛-2-酮
B-102		2-乙氧基-N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-103		2-异丁氧基-N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-104		N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-丙基苯甲酰胺

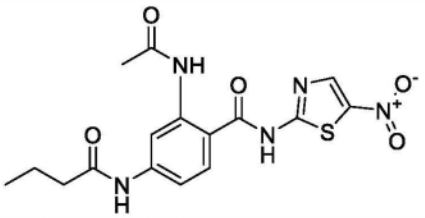
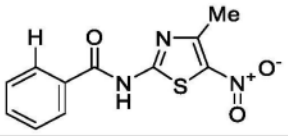
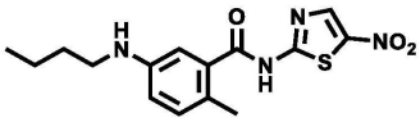
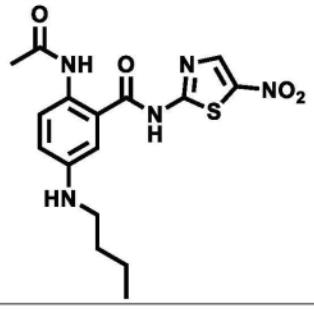
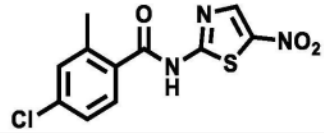
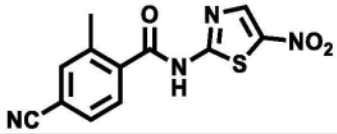
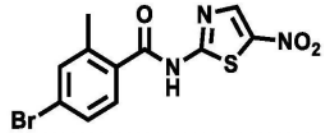
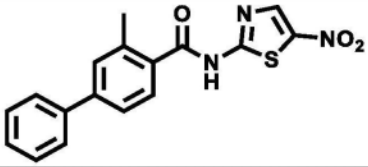
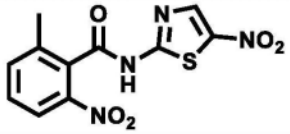
B-105		N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-(3,3,3-三氟丙基)苯甲酰胺
B-106		2-异丁基-N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-107		4-(丁基氨基)-2-乙氧基-N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-108		4-(丁基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-(苯基氨基)苯甲酰胺
B-109		4-(丁基氨基)-2-异丙基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-110		5-(丁基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺
B-111		N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)-5-(丁基氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺
B-112		N-(4-氯-5-硝基噻唑-2-基)-5-(丁基氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺
B-113		N-(4-溴-5-硝基噻唑-2-基)-5-(丁基氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺

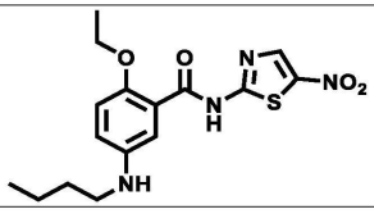
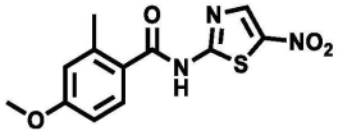
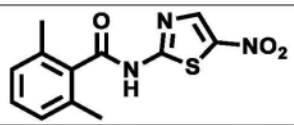
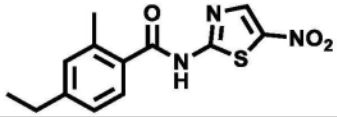
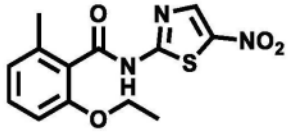
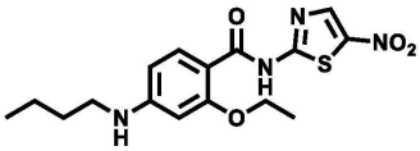
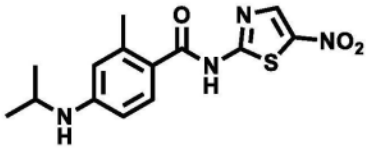
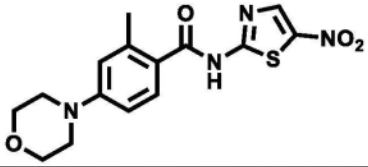
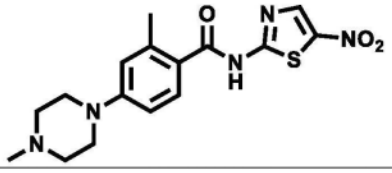
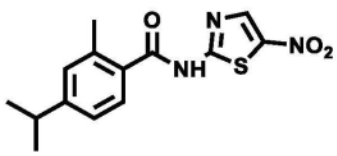
B-114		5-(丁基氨基)-N-(5-硝基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺
B-115		5-(丁基氨基)-N-(4-环丙基-5-硝基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺
B-116		N-(5-氯噻唑-2-基)-5-(丁基氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺
B-117		N-(5-溴噻唑-2-基)-5-(丁基氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺
B-118		5-(丁基氨基)-N-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺
B-119		5-(丁基氨基)-N-(5-氰基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺
B-120		5-(丁基氨基)-N-(5-苯基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺
B-121		2-乙酰胺基-N-(吡啶-4-基)苯甲酰胺
B-122		2-乙酰胺基-N-(吡啶-3-基)苯甲酰胺

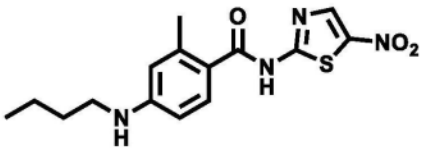
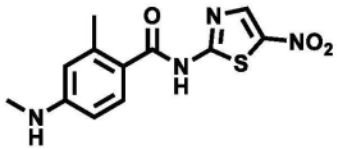
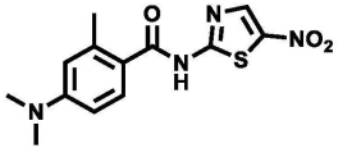
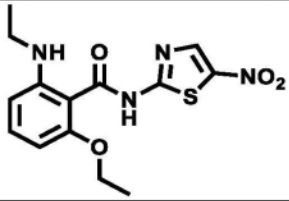
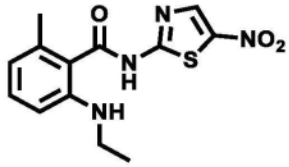
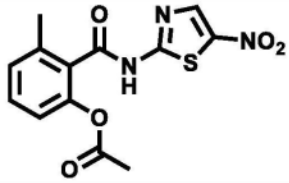
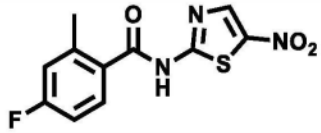
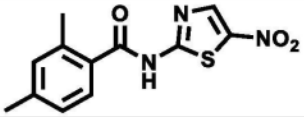
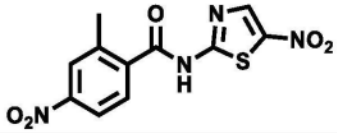
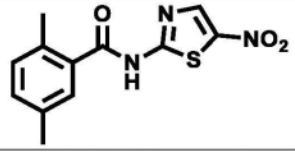
B-123		2-乙酰胺基-N-(吡啶-2-基)苯甲酰胺
B-124		2-乙酰胺基-N-(3-硝基苯基)苯甲酰胺
B-125		2-乙酰胺基-N-(4-硝基苯基)苯甲酰胺
B-126		2-乙酰胺基-N-(5-溴噻吩-2-基)苯甲酰胺
B-127		2-乙酰胺基-N-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)苯甲酰胺
B-128		2-乙酰胺基-N-(5-氰基噻吩-2-基)苯甲酰胺
B-129		2-乙酰胺基-N-(5-异丙基噻吩-2-基)苯甲酰胺
B-130		2-乙酰胺基-N-(5-苯基噻吩-2-基)苯甲酰胺
B-131		5-(丁基氨基)-N-(5-硝基-4-苯基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺

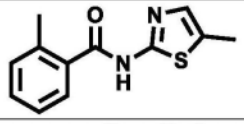
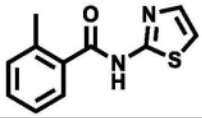
B-132		5-(丁基氨基)-N-(5-硝基-4-苯基噻吩-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺
B-133		4-(丁基氨基)-N-(5-硝基噻吩-2-基)-2-(苯基氨基)苯甲酰胺
B-134		4-(丁基氨基)-2-异丙基-N-(5-硝基噻吩-2-基)苯甲酰胺
B-135		5-(丁基氨基)-N-(5-硝基噻吩-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺
B-136		2-吗啉基-7-(喹啉-8-基甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺
B-137		4-(哌啶-2-基)-N-(嘧啶-5-基)嘧啶-2-胺
B-138		5-(1-((2-(呋喃-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-d]氮杂䓬-4-基)氨基)乙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

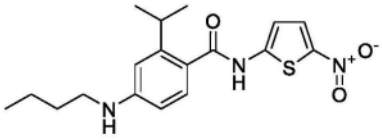
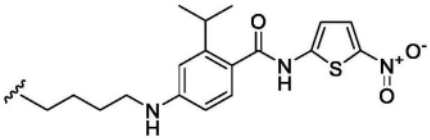
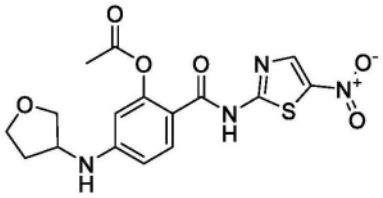
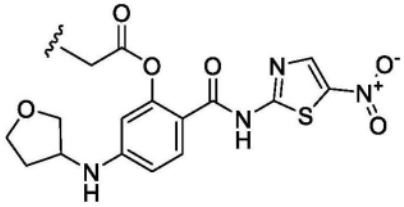
B-139		3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-(甲基(苯乙基)氨基)哌啶-1-基)丙-1-酮
B-140		N-(3-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基)-2-(吡咯烷-2-基)苯甲酰胺
B-141		N-((5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-2-(吡咯烷-3-基)苯甲酰胺
B-142		N-(2-(5-((1H-吲哚-4-基)甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)乙基)异丁酰胺
B-143		2-((环丙基甲基)氨基)-6-(3-羟基苯基)-N-甲基烟酰胺
B-144		3-((4-(甲基氨基)-4-氧代丁基)氨甲酰基)-6,7-二氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-甲酸 6-甲基庚基酯
B-145		2-乙酰胺基-N^1-(5-硝基噻唑-2-基)-N^3-丙基间苯二甲酰胺

B-146		2-乙酰胺基-4-丁酰胺基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-147		N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-148		5-(丁基氨基)-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-149		2-乙酰胺基-5-(丁基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-150		4-氯-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-151		4-氰基-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-152		4-溴-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-153		3-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺
B-154		2-甲基-6-硝基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

B-155		5-(丁基氨基)-2-乙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-156		4-甲氧基-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-157		2,6-二甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-158		4-乙基-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-159		2-乙氧基-6-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-160		4-(丁基氨基)-2-乙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-161		4-(异丙基氨基)-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-162		2-甲基-4-吗啉基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-163		2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-164		4-异丙基-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

B-165		4-(丁基氨基)-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-166		2-甲基-4-(甲基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-167		4-(二甲基氨基)-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-168		2-乙氧基-6-(乙基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-169		2-(乙基氨基)-6-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-170		3-甲基-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯
B-171		4-氟-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-172		2,4-二甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-173		2-甲基-4-硝基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-174		2,5-二甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

B-175		2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺
B-176		2-甲基-N-(噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0127] 在一些实施方案中，表1的化合物用封端基团封端以模拟接头。在一些情况下，封端基团包含取代的氨基基团。在一些情况下，封端基团包含N-烷基或N-二烷基基团、乙酰胺、烷基或卤代烷基基团、内酰胺、氨基呋喃或氨基吡喃基团。不受理论的束缚，在一些情况下，使用封端基团来模仿类似接头对活性的影响。例如，包含以下结构的DDB1结合部分  在一些实施方案中被并入包含  的化合物中，其中波浪线表示与靶蛋白结合部分和/或接头的附接点。在另一实例中，包含以下结构的DDB1结合部分：  在一些实施方案中被并入包含  的化合物中，其中波浪线表示与靶蛋白结合部分和/或接头的附接点。

[0128] 在一些实施方案中，本文公开了包含DDB1结合部分的配体，该结合部分结合或被结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中，DDB1蛋白与配体之间的结合包含平衡解离常数(Kd)低于100μM、Kd低于90μM、Kd低于80μM、Kd低于70μM、Kd低于60μM、低于50μM、Kd低于45μM、Kd低于40μM、Kd低于35μM、Kd低于30μM、Kd低于25μM、Kd低于20μM、Kd低于15μM、Kd低于14μM、Kd低于13μM、Kd低于12μM、Kd低于11μM、Kd低于10μM、Kd低于9μM、Kd低于8μM、Kd低于7μM、Kd低于6μM、Kd低于5μM、Kd低于4μM、Kd低于3μM、Kd低于2μM或Kd低于1μM的结合亲和力。在一些实施方案中，DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd值为约100μM、约90μM、约80μM、约70μM、约60μM、约50μM、约45μM、约40μM、约35μM、约30μM、约25μM、约20μM、约15μM、约14μM、约13μM、约12μM、约11μM、约10μM、约9μM、约8μM、约7μM、约6μM、约5μM、约4μM、约3μM、约2μM或约1μM或由上述Kd值中的任何两个定义的一系列Kd值的结合亲和力。在一些实施方案中，DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd值为100μM、90μM、80μM、70μM、60μM、50μM、45μM、40μM、35μM、30μM、25μM、20μM、15μM、14μM、13μM、12μM、11μM、10μM、9μM、8μM、7μM、6μM、5μM、4μM、3μM、2μM或1μM或由上述Kd值中的任何两个定义的一系列Kd值的结合亲和力。

[0129] 在一些实施方案中，DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd低于100μM的结合亲和力。在一些实施方案中，DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd低于90μM的结合亲和力。在一些实

施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd低于80μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd低于70μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd低于60μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd低于50μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd低于45μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd低于40μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd低于35μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd低于30μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd低于25μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd低于20μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd低于15μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd低于14μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd低于13μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd低于12μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd低于11μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd低于10μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd低于9μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd低于8μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd低于7μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd低于6μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd低于5μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd低于4μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd低于3μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd低于2μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd低于1μM的结合亲和力。

[0130] 在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd高于100μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd高于90μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd高于80μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd高于70μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd高于60μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd高于50μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd高于45μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd高于40μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd高于35μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd高于30μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd高于25μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd高于20μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd高于15μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd高于14μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd高于13μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd高于12μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd高于11μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包

含Kd高于10μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd高于9μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd高于8μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd高于7μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd高于6μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd高于5μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd高于4μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd高于3μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd高于2μM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd高于1μM的结合亲和力。

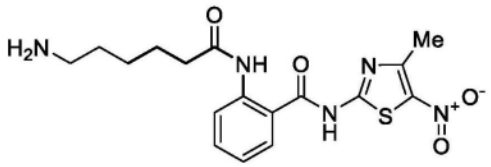
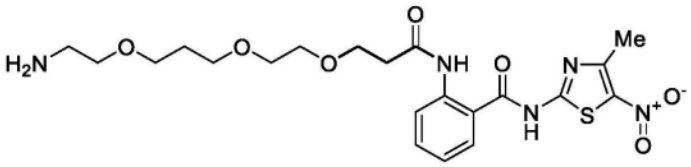
[0131] 在一些实施方案中,DDB1蛋白质与配体之间的结合包含Kd<20uM、Kd为20-100uM或Kd>100uM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd<20uM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd为20-100uM的结合亲和力。在一些实施方案中,DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd>100uM的结合亲和力。

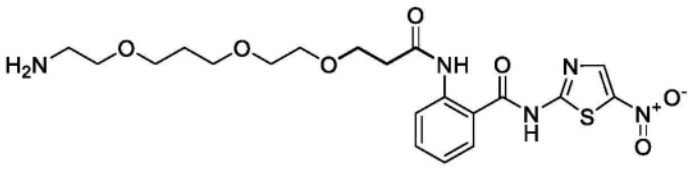
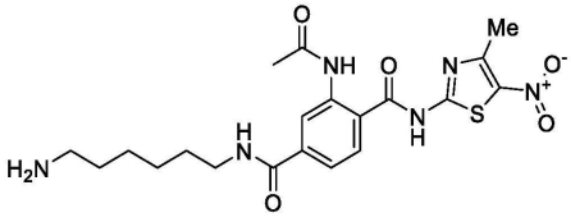
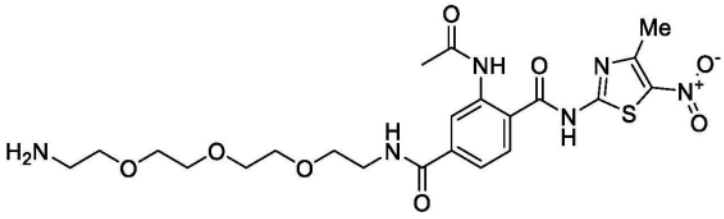
[0132] 在一些实施方案中,该配体包含表6中的化合物或其衍生物或盐。该化合物可以包括肽或非肽化合物。在一些实施方案中,表6中的配体具有表中定义的A类结合。在一些实施方案中,表6中的配体具有表中定义的B类结合。在一些实施方案中,表6中的配体具有表中定义的C类结合。在一些实施方案中,该配体包含表7中的化合物或其衍生物或盐。在一些实施方案中,表7中的配体具有表中定义的A类结合。在一些实施方案中,表7中的配体具有表中定义的B类结合。

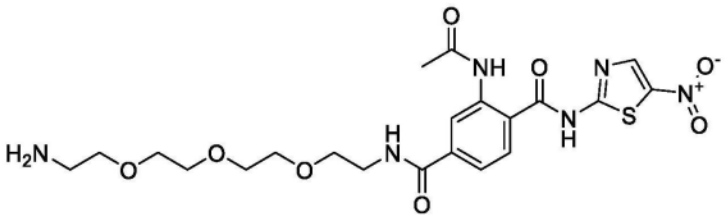
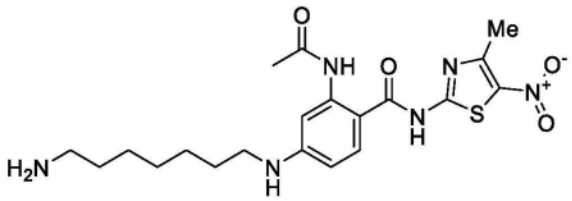
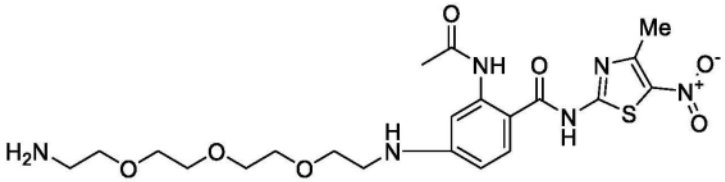
[0133] 在一些实施方案中,DDB1结合部分与DDB1之间的结合是非共价的。在一些实施方案中,DDB1结合部分与DDB1之间的结合是共价的。

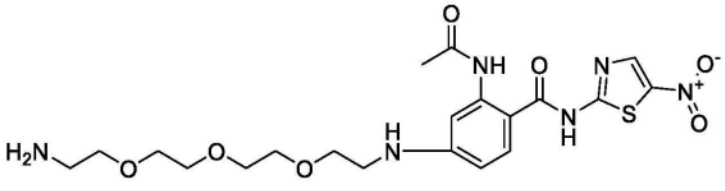
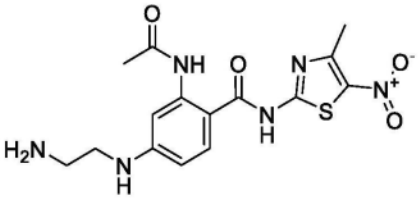
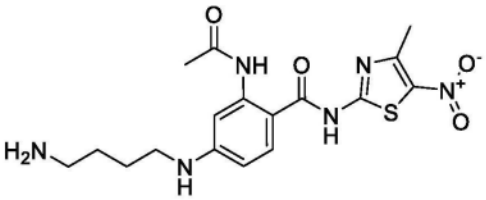
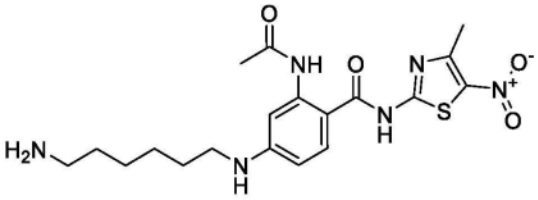
[0134] 本文描述了包含DDB1结合部分和接头的表2的化合物。接头可以包括本文所述的任何接头。在一些实施方案中,该化合物通过DDB1结合部分结合至DDB1。在一些实施方案中,接头是键。在一些实施方案中,接头不是键(例如,不仅仅是键)。

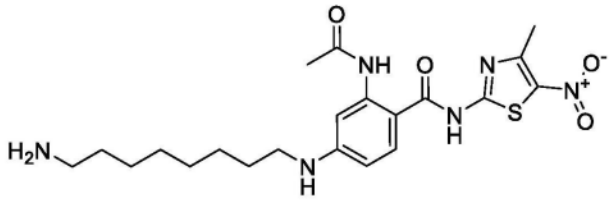
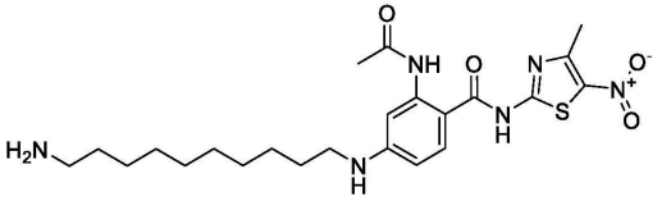
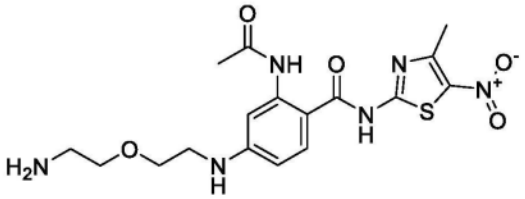
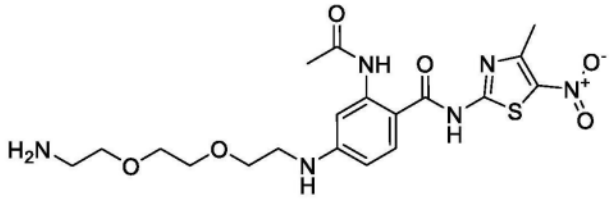
表2:具有接头的DDB1结合部分

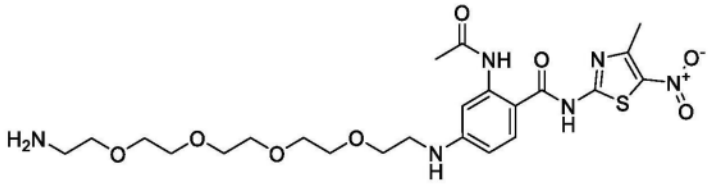
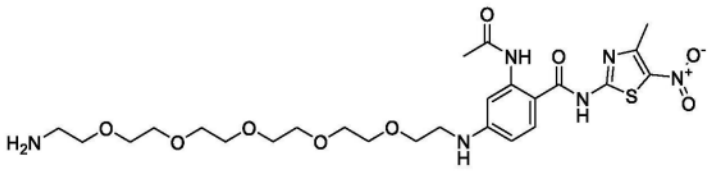
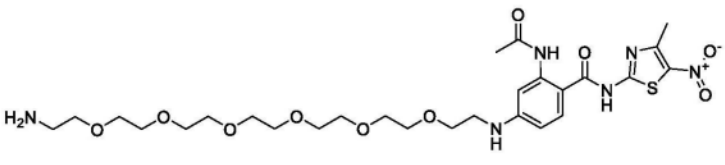
化合物	结构	名称
BL-1		2-(6-氨基己酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-2		2-(3-(2-(3-(2-氨基乙氧基)丙氧基)乙氧基)丙酰胺

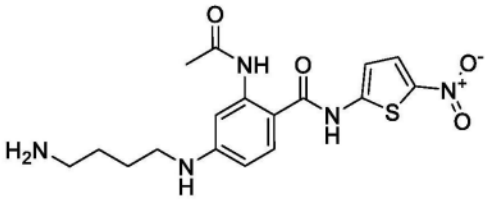
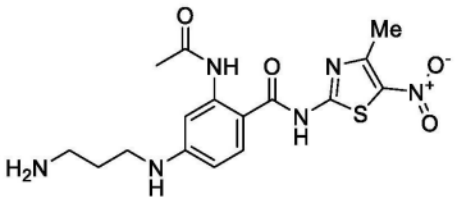
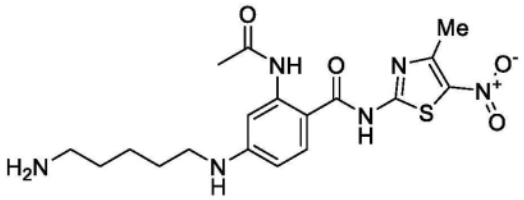
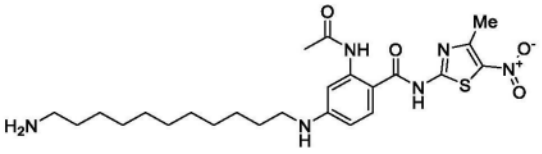
		基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-3		2-(3-(2-(3-(2-氨基乙氧基)丙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-4		2-乙酰胺基-N4-(6-氨基己基)-N1-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺
BL-5		2-乙酰胺基-N4-(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-N1-(4-甲基-5-硝基

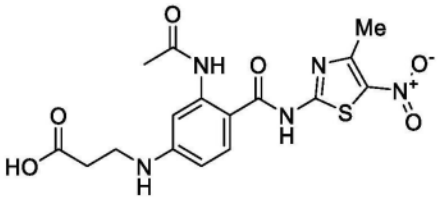
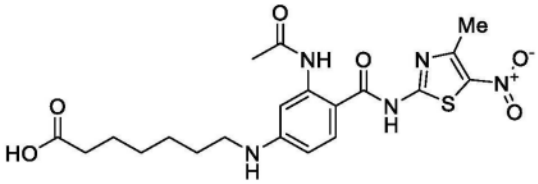
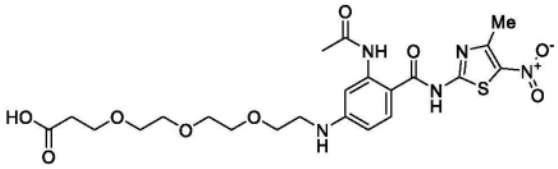
		噻唑-2-基)对苯二甲酰胺
BL-6		2-乙酰胺基-N4-(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-N1-(5-硝基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺
BL-7		2-乙酰胺基-4-((7-氨基庚基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-8		2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯

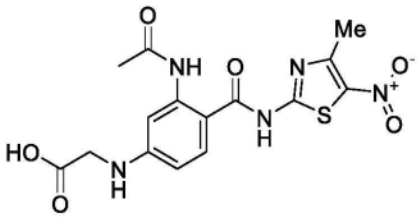
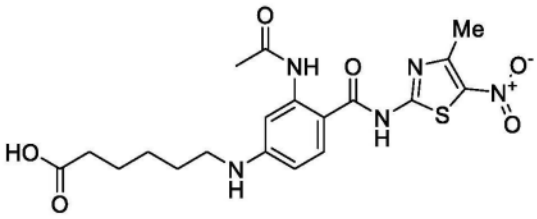
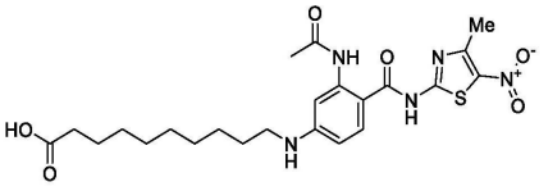
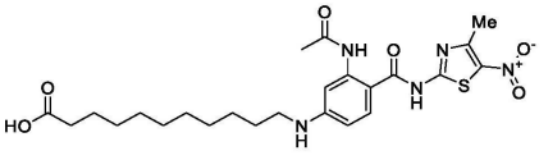
		甲酰胺
BL-9		2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-10		2-乙酰胺基-4-((2-氨基乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-11		2-乙酰胺基-4-((4-氨基丁基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-12		2-乙酰胺基-4-((6-氨基己基)氨基)-N-(4-甲

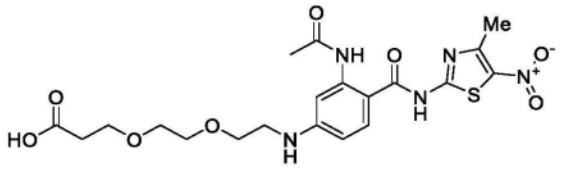
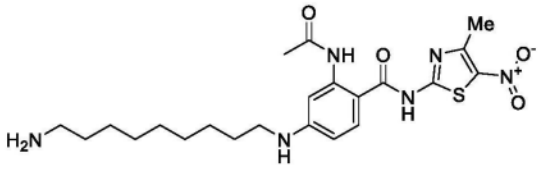
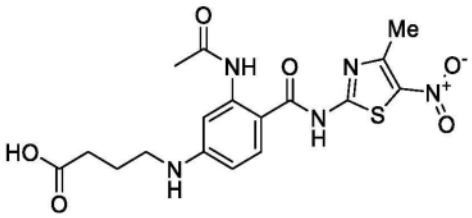
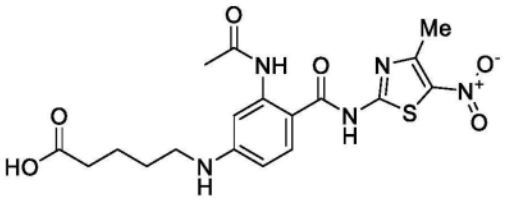
		基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-13		2-乙酰胺基-4-((8-氨基辛基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-14		2-乙酰胺基-4-((10-氨基癸基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-15		2-乙酰胺基-4-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-16		2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)

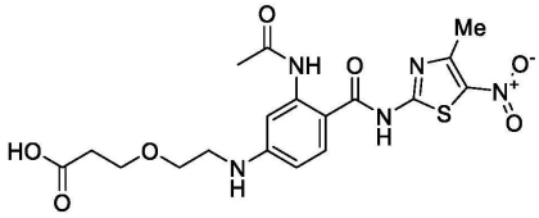
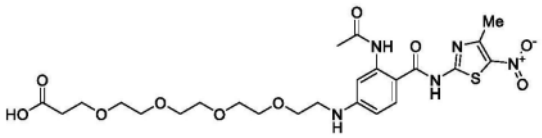
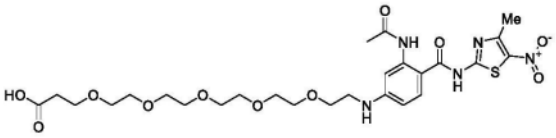
		乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-17		2-乙酰胺基-4-((14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-18		2-乙酰胺基-4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-19		2-乙酰胺基-4-((20-氨基-3,6,9,12,15,18-六氧二十烷基)氨基)-N-(4-甲

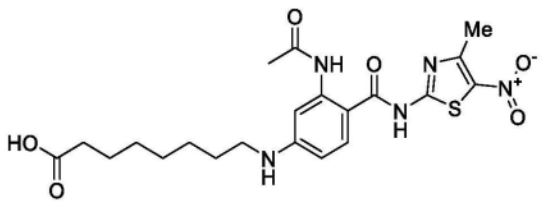
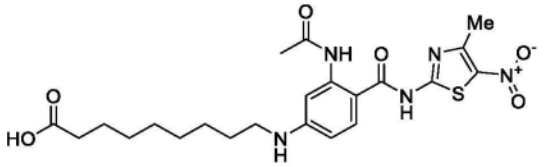
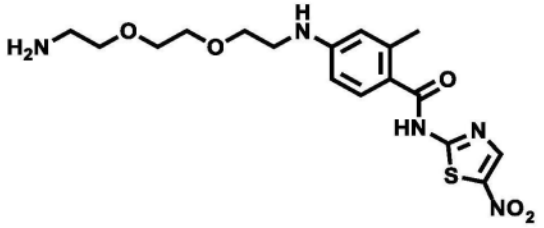
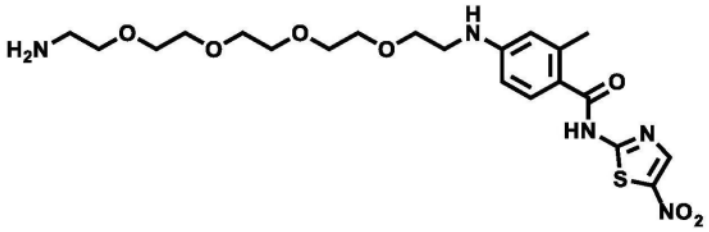
		基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-20		2-乙酰胺基-4-((4-氨基丁基)氨基)-N-(5-硝基噻吩-2-基)苯甲酰胺
BL-21		2-乙酰胺基-4-((3-氨基丙基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-22		2-乙酰胺基-4-((5-氨基戊基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-23		2-乙酰胺基-4-((11-氨基十一烷基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基

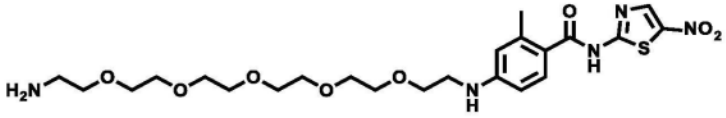
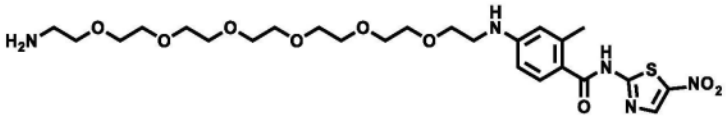
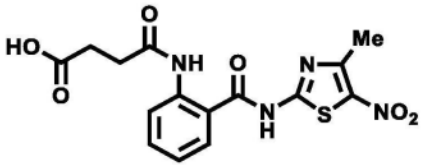
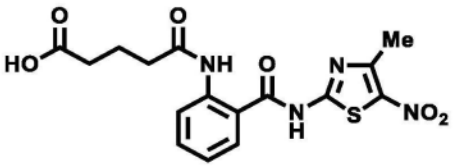
		噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-24		3-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)丙酸
BL-25		7-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)庚酸
BL-26		3-(2-(2-(2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸

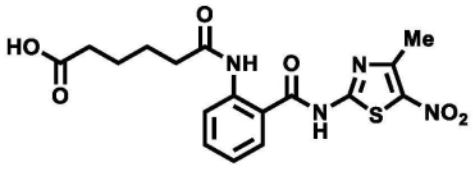
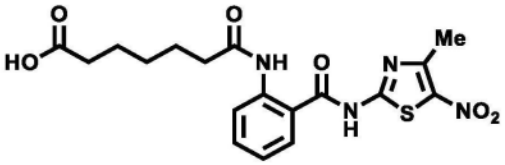
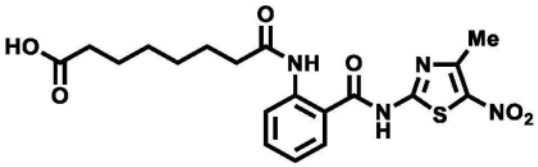
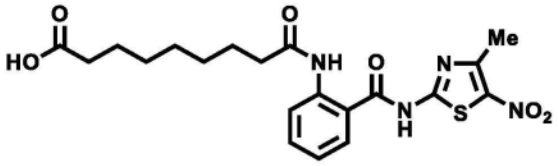
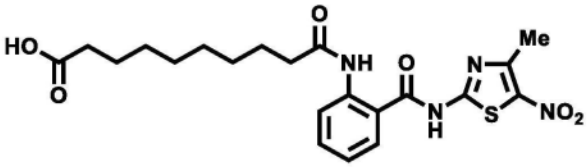
BL-27		(3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)甘氨酸
BL-28		6-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)己酸
BL-29		10-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)癸酸
BL-30		11-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)十一烷酸

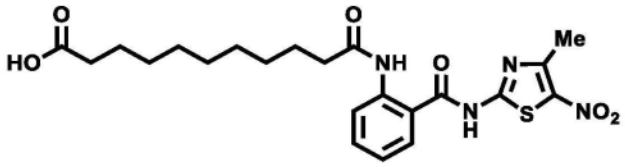
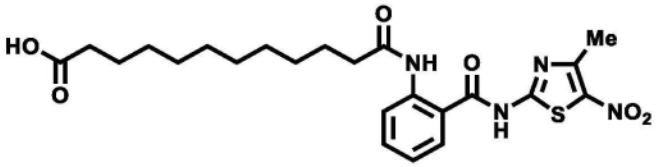
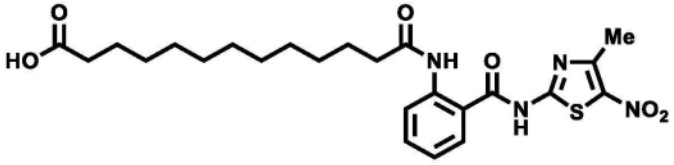
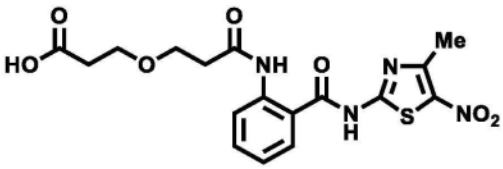
BL-31		3-(2-(2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸
BL-32		2-乙酰胺基-4-((9-氨基壬基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-33		4-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)丁酸
BL-34		5-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)

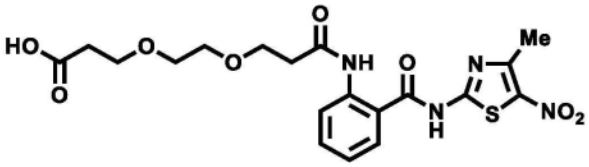
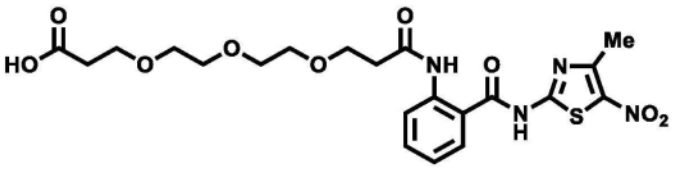
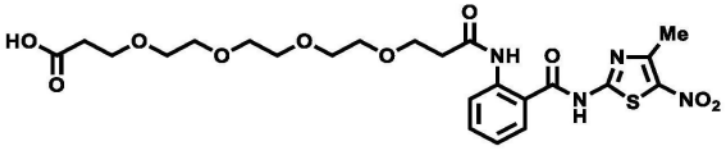
		戊酸
BL-35		3-(2-((3- 乙酰胺基-4-((4- 甲基-5-硝基噻唑-2- 基) 氨甲酰基) 苯基) 氨基) 乙氧基)丙酸
BL-36		1-((3- 乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2- 基) 氨甲酰基) 苯基) 氨基)-3,6,9,12- 四氧杂十五烷-15-酸
BL-37		1-((3- 乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2- 基) 氨甲酰基) 苯基) 氨基)-3,6,9,12,15- 五氧杂十八烷-18-酸

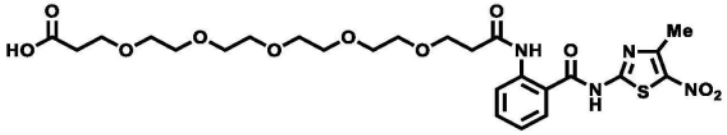
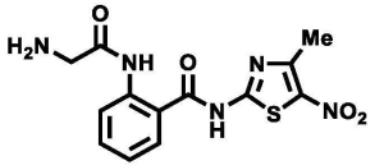
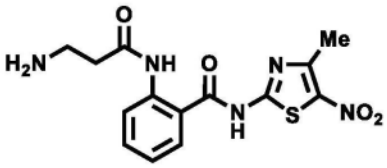
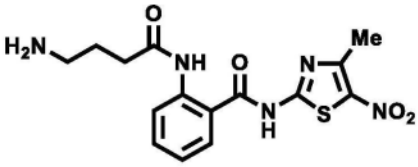
BL-38		8-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)辛酸
BL-39		9-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)壬酸
BL-40		4-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-41		4-((14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰

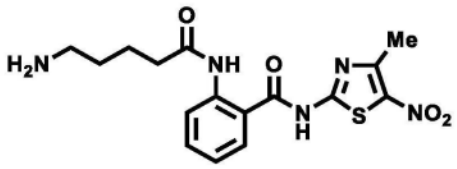
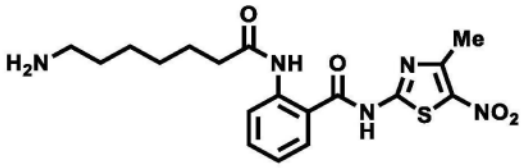
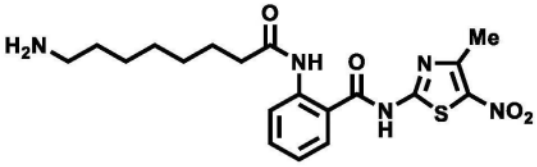
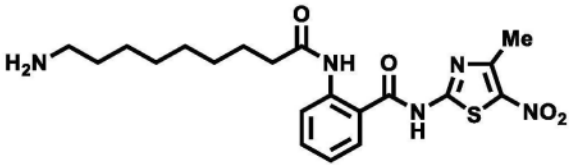
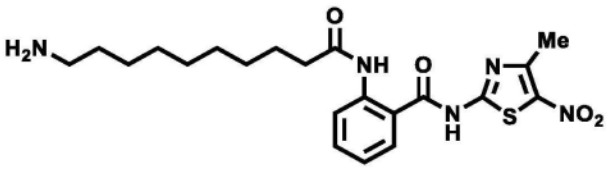
		胺
BL-42		4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-43		4-((20-氨基-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷基)氨基)-2-甲基-*N*-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-44		4-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-4-氧代丁酸
BL-45		5-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-5-

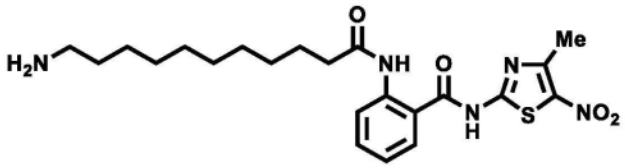
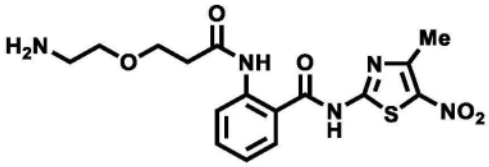
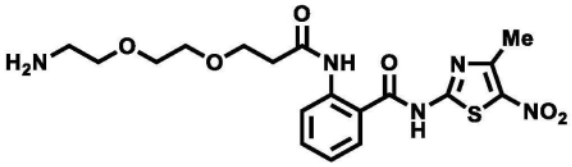
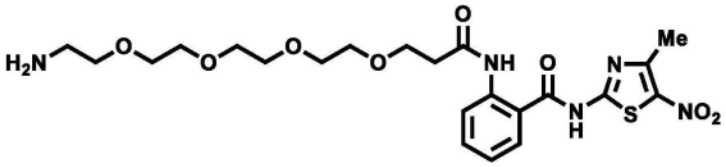
		氧代戊酸
BL-46		6-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-6-氧代己酸
BL-47		7-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-7-氧代庚酸
BL-48		8-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-8-氧代辛酸
BL-49		9-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-9-氧代壬酸
BL-50		10-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)

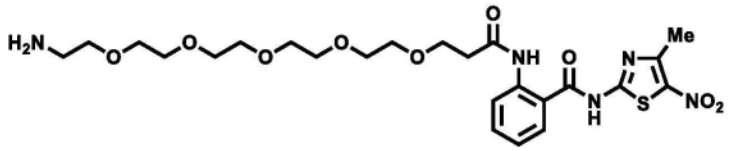
		苯基)氨基)-10-氧代癸酸
BL-51		11-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-11-氧代十一烷酸
BL-52		12-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-12-氧代十二烷酸
BL-53		13-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-13-氧代十三烷酸
BL-54		3-(3-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨

		基)-3-氧代丙氧基)丙酸
BL-55		3-(2-(3-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酸
BL-56		3-(2-(2-(3-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸
BL-57		16-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂十六酸

BL-58		19-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-19-氧代-4,7,10,13,16-五氧杂十九烷酸
BL-59		2-(2-氨基乙酰胺基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-60		2-(3-氨基丙酰胺基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-61		2-(4-氨基丁酰胺基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

BL-62		2-(5-氨基戊酰胺基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-63		2-(7-氨基庚酰胺基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-64		2-(8-氨基辛酰胺基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-65		2-(9-氨基壬酰胺基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-66		2-(10-氨基癸酰胺基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯

		甲酰胺
BL-67		2-(11-氨基十一烷酰胺基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-68		2-(3-(2-氨基乙氧基)丙酰胺基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-69		2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
BL-70		1-氨基-*N*-(2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)-3,6,9,12-四氧杂十

		五烷-15-酰胺
BL-71		1-氨基-*N*-(2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰胺

[0135] 在一些实施方案中,DDB1结合部分包含肽。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含不多于30、25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9或不多于8个氨基酸。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含至少30、25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9或至少8个氨基酸。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含约30、25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9或约8个氨基酸。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含30、25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9或8个氨基酸,或由任何两个上述数量定义的范围的氨基酸。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含源自病毒的肽。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含表3的肽。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含SEQ ID NO:1-7(例如,SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:7)。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列或其变体。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列或其变体。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列或其变体。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列或其变体。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列或其变体。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列或其变体。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列或其变体。在一些实施方案中,DDB1结合部分与SEQ ID NO:1-7中的任一个具有至少99%的序列同一性。在一些实施方案中,DDB1结合部分与SEQ ID NO:1-7中的任一个具有至少98%的序列同一性。在一些实施方案中,DDB1结合部分与SEQ ID NO:1-7中的任一个具有至少97%的序列同一性。在一些实施方案中,DDB1结合部分与SEQ ID NO:1-7中的任一个具有至少96%的序列同一性。在一些实施方案中,DDB1结合部分与SEQ ID NO:1-7中的任一个具有至少95%的序列同一性。在一些实施方案中,DDB1结合部分与SEQ ID NO:1-7中的任一个具有至少94%的序列同一性。在一些实施方案中,DDB1结合部分与SEQ ID NO:1-7中的任一个具有至少93%的序列同一性。在一些实施方案中,DDB1结合部分与SEQ ID NO:1-7中的任一个具有至少92%的序列同一性。在一些实施方案中,DDB1结合部分与SEQ ID NO:1-7中的任一个具有至少91%的序列同一性。在一些实施方案中,DDB1结合部分与SEQ IDNO:1-7中的任一个具有至少90%的序列同

一性。在一些实施方案中,DDB1结合部分与SEQ ID NO:1-7中的任一个具有至少89%的序列同一性。在一些实施方案中,DDB1结合部分与SEQ ID NO:1-7中的任一个具有至少88%的序列同一性。在一些实施方案中,DDB1结合部分与SEQ ID NO:1-7中的任一个具有至少87%的序列同一性。在一些实施方案中,DDB1结合部分与SEQ ID NO:1-7中的任一个具有至少86%的序列同一性。在一些实施方案中,DDB1结合部分与SEQ ID NO:1-7中的任一个具有至少85%的序列同一性。在一些实施方案中,DDB1结合部分与SEQ ID NO:1-7中的任一个具有至少80%的序列同一性。在一些实施方案中,DDB1结合部分与SEQ ID NO:1-7中的任一个具有至少75%的序列同一性。在一些实施方案中,DDB1结合部分与SEQ ID NO:1-7中的任一个具有至少70%的序列同一性。在一些实施方案中,DDB1结合部分与SEQ ID NO:1-7中的任一个具有至少65%的序列同一性。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含SEQ ID NO:1-7中任一个的变体,其中至少一个残基已经被修饰。在一些实施方案中,修饰包含插入、缺失或取代。在一些实施方案中,DDB1结合部分包含SEQ ID NO:1-7中任一个的变体,其中该肽包含至少一个非经典氨基酸。

表3:肽DDB1结合部分

SEQ ID NO:	肽序列
1	ILPKVLHKRTLGLS
2	ILPKVWHKRELGLS
3	ILPKVLHKRTLGL
4	ILPKVLHKRTFGL
5	KVLHKRTLG
6	NFTSRLNRRASFP
7	SRLNRRASF

[0136] 肽(例如,DDB1结合部分)可以包含非经典氨基酸(例如,除了通常由三联体密码子编码的20种规范氨基酸之外的氨基酸)。在一些实施方案中,非经典氨基酸在α位具有(S)构型。在一些实施方案中,非经典氨基酸在α位具有(R)构型。在一些实施方案中,非经典氨基酸是α氨基酸。在一些实施方案中,非经典氨基酸是β或γ氨基酸。在一些实施方案中,非经典氨基酸选自:芳族侧链氨基酸;非芳族侧链氨基酸;脂族侧链氨基酸;侧链酰胺氨基酸;侧链酯氨基酸;杂芳族侧链氨基酸;侧链硫醇基氨基酸;β氨基酸;和骨架修饰的氨基酸。在一些实施方案中,非经典氨基酸是酪氨酸、组氨酸、色氨酸或苯丙氨酸的衍生物。在一些实施方案中,氨基酸的衍生物包含氨基酸的酯、酰胺、二硫化物、氨基甲酸酯、脲、磷酸盐、醚。在一些实施方案中,非芳族侧链氨基酸是丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、精氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、脯氨酸、甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸或亮氨酸的衍生物。在一些实施方案中,非经典氨基酸选自:2-氨基己二酸;3-氨基己二酸;β-丙氨酸;β-氨基丙酸;2-氨基丁酸;4-氨基丁酸;哌啶酸;6-氨基己酸;2-氨基庚酸;2-氨基异丁酸;3-氨基异丁酸;2-氨基庚二酸;2,4-二氨基丁酸;锁链素;2,2'-二氨基庚二酸;2,3-二氨基丙酸;N-乙基甘氨酸;N-乙基天冬酰胺;羟赖氨酸;别羟基赖氨酸;3-羟基脯氨酸;4-羟基脯氨酸;异锁链素;别异亮氨酸;N-甲基甘氨酸;肌氨酸;n-甲基异亮氨酸;6-N-甲基赖氨酸;N-甲基缬氨酸;戊氨酸;正亮氨酸;和鸟氨酸。在一些实施方案中,非经典氨基酸是脯氨酸衍生物。在一些实施方案中,脯氨酸衍生物是3-氟脯氨酸、4-氟脯氨酸、3-羟基脯氨酸、4-羟基

脯氨酸、3-氨基脯氨酸、4-氨基脯氨酸、3,4-脱氢脯氨酸、氮杂环丙烷-2-甲酸、氮杂环丁烷-2-甲酸、哌啶酸、4-氧杂-脯氨酸、3-硫杂脯氨酸或4-硫杂脯氨酸。在一些实施方案中，非经典氨基酸包含脂质。

[0137] 肽(例如,DDB1结合部分)可包含对N末端氨基基团(N末端修饰)、C末端酸性基团(C末端修饰)或两者的修饰。在一些实施方案中，未修饰的N末端包含氢。在一些实施方案中，未修饰的C末端包含-OH。在一些实施方案中，N-末端修饰包含C_1-C_6酰基、C_1-C_8烷基、C_6-C_{12}芳烷基、C_5-C_{10}芳基、C_4-C_8杂芳基、甲酰基或脂质。在一些实施方案中，N-末端修饰包含C_6-C_{12}芳烷基。在一些实施方案中，N-末端修饰包含C_1-C_6芳酰基。在一些实施方案中，N-末端修饰包含乙酰基。在一些实施方案中，N-末端修饰包含甲基、乙基、丙基或叔丁基。在一些实施方案中，N-末端修饰包含苄基。在一些实施方案中，N-末端修饰包含甲酰基。在一些实施方案中，N-末端修饰包含脂质。在一些实施方案中，C-末端修饰包含氨基基团，其中氨基基团任选被取代。在一些实施方案中，C-末端修饰包含氨基基团，其中氨基基团是未取代的(-NH_2)。在一些实施方案中，C-末端修饰包含氨基基团，其中氨基基团被取代。在一些实施方案中，C-末端修饰包含-NH_2、-氨基-酰基、-氨基-C_1-C_8烷基、-氨基-C_6-C_{12}-芳烷基、-氨基-C_5-C_{10}芳基或-氨基-C_4-C_8杂芳基、-氨基-C_4-C_8杂芳基或-O-(C_1-C_8烷基)。在一些实施方案中，C-末端修饰包含-氨基-C_6-C_{12}-芳烷基。在一些实施方案中，C端修饰包含-O-(C_1-C_8烷基)。在一些实施方案中，C-末端修饰包含-氨基-C_6-C_{12}-芳烷基。在一些实施方案中，C末端修饰包含-NH-CH_2Ph。在一些实施方案中，C-末端修饰包含-OEt。在一些实施方案中，C-末端修饰包含-OMe。

[0138] 肽(例如,DDB1结合部分)可以包含脂质。此种脂质共价附接至肽中的氨基酸。在一些实施方案中，脂质附接至N-末端。在一些实施方案中，脂质附接至半胱氨酸、丝氨酸、赖氨酸、苏氨酸或酪氨酸。在一些实施方案中，脂质附接至半胱氨酸、赖氨酸。在一些实施方案中，脂质附接至非经典氨基酸。在一些实施方案中，脂质包含疏水基团。在一些实施方案中，脂质包含脂肪酸基团。在一些实施方案中，脂质包含C_6-C_{20}脂肪酸基团。在一些实施方案中，脂质包含类固醇。在一些实施方案中，脂质包含蜡。在一些实施方案中，脂质包含烷基基团。在一些实施方案中，脂质包含C_6-C_{20}烷基基团。在一些实施方案中，脂质包含C_6-C_{20}烯基基团。在一些实施方案中，脂质包含C_6-C_{20}烷基、C_6-C_{20}烯基、C_6-C_{20}炔基或C_6-C_{20}酰基基团。在一些实施方案中，脂质包含香叶基、法呢基或香叶基香叶基基团。在一些实施方案中，脂质包含十一烷基酰基、月桂酰基、十三烷基酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基或硬脂酰基。在一些实施方案中，脂质通过棕榈酰化或异戊烯化附接至半胱氨酸。在一些实施方案中，本文所述的肽包含脂肪酸的酯、酰胺或硫酯。

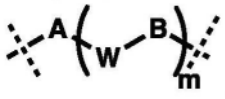
[0139] 在一些实施方案中，本文公开了DDB1结合部分。在一些实施方案中，DDB1结合部分结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中，DDB1结合部分结合至DDB1蛋白上的结合区域。在一些实施方案中，DDB1结合部分结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中，DDB1结合部分结合至DDB1蛋白上的结合区域。在一些实施方案中，DDB1蛋白上的结合区域包含β螺旋桨结构域。在一些实施方案中，DDB1蛋白上的结合区域包含β螺旋桨C(BPC)结构域。在一些实施方案中，DDB1蛋白上的结合区域包含BPC结构域的顶面。在一些实施方案中，DDB1蛋白上的结合区域包含以下DDB1蛋白残基中的一个或多个:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、

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

接头

[0140] 本文描述了包含接头的化合物。在一些实施方案中，接头连接到本文所述的DDB1结合部分。在一些实施方案中，接头连接到本文所述的靶蛋白结合部分。在一些实施方案中，接头连接到DDB1结合部分和靶蛋白结合部分。在一些实施方案中，连接是共价的。在一些实施方案中，接头被并入本文所述的配体中。在一些实施方案中，本文所述的式(I)化合物包含式(III)、式(IIIa)、式(IIIb)的接头。

[0141] 本文描述了包含DDB1结合部分和接头的化合物。在一些实施方案中，接头包含任选取代的聚乙二醇(PEG)。在一些实施方案中，接头包含任选取代的烷基链。在一些实施方案中，接头是直链烷烃。在一些实施方案中，接头包含任选取代的C_2-C_{30}、C_2-C_{25}、C_3-C_{25}、C_4-C_{10}、C_6-C_{12}、C_6-C_{18}或C_4-C_{20}烷基单元。在一些实施方案中，接头包含任选取代的碳环式环。在一些实施方案中，接头包含任选取代的杂环式环。在一些实施方案中，接头包含任选取代的芳基环。在一些实施方案中，接头包含任选取代的杂芳基环。在一些实施方案中，接头包含醚。在一些实施方案中，接头是包含C_2-C_{30}、C_2-C_{25}、C_3-C_{25}、C_4-C_{10}、C_6-C_{12}、C_6-C_{18}或C_4-C_{20}烷基醚单元。在一些实施方案中，PEG的长度是任选取代的1-5、2-7、2-10、2-20、5-25或4-30个-(O-CH_2CH_2)-单元。在一些实施方案中，接头包含胺。在一些实施方案中，接头是包含C_2-C_{30}、C_2-C_{25}、C_3-C_{25}、C_4-C_{10}、C_6-C_{12}、C_6-C_{18}或C_4-C_{20}烷基氨基单元。在一些实施方案中，接头是任选取代的1-5、2-7、2-10、2-20、5-25或4-30个-(NH-CH_2CH_2)-单元。在一些实施方案中，接头包含酰胺。在一些实施方案中，接头包含磺酰胺。在一些实施方案中，接头包含尿素。在一些实施方案中，接头包含氨基甲酸酯。在一些实施方案中，接头包含碳酸酯。在一些实施方案中，化合物包含DDB1结合部分、接头和/或靶蛋白结合部分。在一些实施方案中，接头具有式(III)：



式(III)，

其中

A、W和B在每次出现时独立地选自无或二价部分，二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'CO_2R"、R'C(O)N(R^1)R"、R'C(S)N(R^1)R"、R'OR"、R'OC(O)R"、R'OC(O)OR"、R'OCON(R^1)R"、R'SR"、R'SOR"、R'SO_2R"、R'SO_2N(R^1)R"、R'N(R^1)R"、R'N(R^1)COR"、R'N(R^1)C(O)OR"、R'N(R^1)CON(R^2)R"、R'N(R^1)C(S)R"、R'N(R^1)S(O)R"、R'N(R^1)S$(O)_2$R"、R'N(R^1)S$(O)_2$N(R^2)R"、任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8杂亚烷基、

任选取代的C_2-C_8杂亚烯基、任选取代的C_2-C_8杂亚炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_4-C_{13}稠合碳环基、任选取代的C_5-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接碳环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接杂环基、任选取代的C_5-C_{13}螺碳环基、任选取代的C_5-C_{13}螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，其中

R'和R"在每次出现时独立地选自无、任选取代的(C_1-C_8亚烷基)-R^r(优选地CH_2-R^r)、任选取代的R^r-(C_1-C_8亚烷基)、任选取代的(C_1-C_8亚烷基)-R^r-(C_1-C_8烷基)或二价部分，其包含任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8杂亚烷基、任选取代的C_2-C_8杂亚烯基、任选取代的C_2-C_8杂亚炔基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_4-C_{13}稠合碳环基、任选取代的C_5-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接碳环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接杂环基、任选取代的C_5-C_{13}螺碳环基、任选取代的C_5-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

R^r在每次出现时选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_4-C_{13}稠合碳环基、任选取代的C_5-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接碳环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接杂环基、任选取代的C_5-C_{13}螺碳环基、任选取代的C_5-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

R^1和R^2在每次出现时独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8杂烷基、任选取代的C_2-C_8杂烯基、任选取代的C_2-C_8杂炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或

R'和R"、R^1和R^2、R'和R^1、R'和R^2、R"和R^1、R"和R^2与它们所连接的原子一起任选形成3-20元碳环或4-20元杂环式环；并且

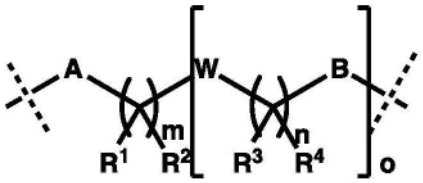
m是0至15。

[0142] 在式(III)的接头的一些实施方案中，A是$(CH_2)_{0-12}N(R^1)$，B是无，且W是亚烷基。在式(III)的接头的一些实施方案中，A是$(CH_2)_{0-12}OC(O)$，B是无，且W是亚烷基。在式(III)的接头的一些实施方案中，A是$(CH_2)_{0-12}N(R^1)C(O)$，B是无，且W是亚烷基。在式(III)的接头的一些实施方案中，A是$(CH_2)_{0-12}C(O)O$，B是无，且W是亚烷基。在式(III)的接头的一些实施方案中，A是$(CH_2)_{0-12}C(O)N(R^1)$，B是无，且W是亚烷基。在式(III)的接头的一些实施方案中，m是2-10。在式(III)的接头的一些实施方案中，m是2-7。在式(III)的接头的一些实施方案中，m是5-10。

[0143] 在式(III)的接头的一些实施方案中，A是$(CH_2)_{0-12}N(R^1)$，B是O，且W是亚烷基。在式(III)的接头的一些实施方案中，A是$(CH_2)_{0-12}OC(O)$，B是O，且W是亚烷基。在式(III)的接头的一些实施方案中，A是$(CH_2)_{0-12}N(R^1)C(O)$，B是O，且W是亚烷基。在式(III)的接头的一些实施方案中，A是$(CH_2)_{0-12}C(O)O$，B是O，且W是亚烷基。在式(III)的接头的一些实施方案中，A是$(CH_2)_{0-12}C(O)N(R^1)$，B是无，且W是亚烷基。在式(III)的接头的一些实施方案中，m是2-12。在式(III)的接头的一些实施方案中，m是2-7。在式(III)的接头的一些实施方案中，m是5-12。

[0144] 在式(III)的接头的一些实施方案中,A是$(CH_2)_{0-12}N(R^1)$,B是$N(R^2)$,且W是亚烷基。在式(III)的接头的一些实施方案中,A是$(CH_2)_{0-12}OC(O)$,B是$N(R^2)$,且W是亚烷基。在式(III)的接头的一些实施方案中,A是$(CH_2)_{0-12}N(R^1)C(O)$,B是$N(R^2)$,且W是亚烷基。在式(III)的接头的一些实施方案中,A是$(CH_2)_{0-12}C(O)O$,B是$N(R^2)$,且W是亚烷基。在式(III)的接头的一些实施方案中,A是$(CH_2)_{0-12}C(O)N(R^1)$,B是$N(R^2)$,且W是亚烷基。在式(III)的接头的一些实施方案中,m是2-12。在式(III)的接头的一些实施方案中,m是2-7。在式(III)的接头的一些实施方案中,m是5-12。

[0145] 在一些实施方案中,接头具有式(IIIa):



式(IIIa),

其中

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

R^1和R^2、R^3和R^4与它们所连接的原子一起任选形成3-20元碳环基或4-20元杂环式环;

A、W和B在每次出现时独立地选自无或二价部分,二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'CO_2R"、R'C(O)N(R^5)R"、R'C(S)N(R^5)R"、R'OR"、R'OC(O)R"、R'OC(O)OR"、R'OCON(R^5)R"、R'SR"、R'SOR"、R'SO_2R"、R'SO_2N(R^5)R"、R'N(R^5)R"、R'N(R^5)COR"、R'N(R^5)C(O)OR"、R'N(R^5)CON(R^6)R"、R'N(R^5)C(S)R"、R'N(R^5)S(O)R"、R'N(R^5)S$(O)_2$R"、R'N(R^5)S$(O)_2$N(R^6)R"、任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8杂亚烷基、任选取代的C_2-C_8杂亚烯基、任选取代的C_2-C_8杂亚炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_4-C_{13}稠合碳环基、任选取代的C_5-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接碳环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接杂环基、任选取代的C_5-C_{13}螺碳环基、任选取代的C_5-C_{13}螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

R'和R"在每次出现时独立地选自无、任选取代的(C_1-C_8亚烷基)-R^r(优选地CH_2-R^r)、任选取代的R^r-(C_1-C_8亚烷基)、任选取代的(C_1-C_8亚烷基)-R^r-(C_1-C_8亚烷基)或二价部分,其包含任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8杂亚烷基、任选取代的C_2-C_8杂亚烯基、任选取代的C_2-C_8杂亚炔基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、

任选取代的C_4-C_{13}稠合碳环基、任选取代的C_5-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接碳环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接杂环基、任选取代的C_5-C_{13}螺碳环基、任选取代的C_5-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

R^r在每次出现时选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_4-C_{13}稠合碳环基、任选取代的C_5-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接碳环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接杂环基、任选取代的C_5-C_{13}螺碳环基、任选取代的C_5-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

R^5和R^6在每次出现时独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8杂烷基、任选取代的C_2-C_8杂烯基、任选取代的C_2-C_8杂炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或

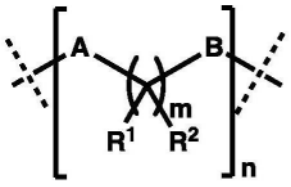
R’和R”、R^5和R^6、R’和R^5、R’和R^6、R”和R^5、R”和R^6与它们所连接的原子一起形成3-20元环烷基或4-20元杂环式环；

m是0至15；

n在每次出现时是0至15；并且

o是0至15。

[0146] 在一些实施方案中，接头具有式(IIIb)：



式(IIIb)，

其中

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

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

A和B在每次出现时独立地选自无或二价部分，二价部分选自R’-R”、R’COR”、R’CO_2R”、R’C(O)N(R^3)R”、R’C(S)N(R^3)R”、R’OR”、R’OC(O)R”、R’OC(O)OR”、R’OCON(R^3)R”、R’SR”、R’SOR”、R’SO_2R”、R’SO_2NR”R^3、R’N(R^3)R”、R’N(R^3)COR”、R’N(R^3)C(O)OR”、R’N(R^3)CON(R^4)R”、R’N(R^3)C(S)R”、R’N(R^3)S(O)R”、R’N(R^3)S$(O)_2$R”、R’N(R^3)S$(O)_2$N(R^4)R”、任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8杂亚烷基、任选取代的C_2-C_8杂亚烯基、任选取代的C_2-C_8杂亚炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_4-C_{13}稠合碳环

基、任选取代的C_5-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接碳环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接杂环基、任选取代的C_5-C_{13}螺碳环基、任选取代的C_5-C_{13}螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，其中

R'和R"在每次出现时独立地选自无、任选取代的(C_1-C_8亚烷基)-R^r(优选地CH_2-R^r)、任选取代的R^r-(C_1-C_8亚烷基)、任选取代的(C_1-C_8亚烷基)-R^r-(C_1-C_8亚烷基)或二价部分，其包含任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8杂亚烷基、任选取代的C_2-C_8杂亚烯基、任选取代的C_2-C_8杂亚炔基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_4-C_{13}稠合碳环基、任选取代的C_5-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接碳环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接杂环基、任选取代的C_5-C_{13}螺碳环基、任选取代的C_5-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

R_L^r在每次出现时选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_4-C_{13}稠合碳环基、任选取代的C_5-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接碳环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接杂环基、任选取代的C_5-C_{13}螺碳环基、任选取代的C_5-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

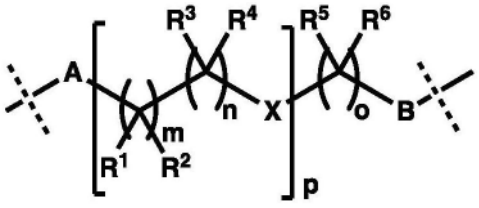
R^3和R^4在每次出现时独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8杂烷基、任选取代的C_2-C_8杂烯基、任选取代的C_2-C_8杂炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或

R'和R"、R^3和R^4、R'和R^3、R'和R^4、R"和R^3、R"和R^4与它们所连接的原子一起任选形成3-20元碳环或4-20元杂环式环；

各m是0至15；并且

n是0至15。

[0147] 在一些实施方案中，接头具有式(IIIc)：



式(IIIc)，

其中

X在每次出现时选自O、NH和NR^7；

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

A和B独立地选自无或二价部分，二价部分选自R'-R"、R'COR"、R'CO_2R"、R'C(O)N(R^8)R"、R'C(S)N(R^8)R"、R'OR"、R'OC(O)R"、R'OC(O)OR"、R'OCON(R^8)R"、R'SR"、R'SOR"、R'SO_2R"、R'SO_2N(R^8)R"、R'N(R^8)R"、R'N(R^8)COR"、R'N(R^8)C(O)OR"、R'N(R^8)CON(R^9)R"、R'N(R^8)C(S)R"、R'N(R^8)S(O)R"、R'N(R^8)S(O)$_2$R"、R'N(R^8)S(O)$_2$N(R^9)R"、任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8杂亚烷基、任选取代的C_2-C_8杂亚烯基、任选取代的C_2-C_8杂亚炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_4-C_{13}稠合碳环基、任选取代的C_5-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接碳环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接杂环基、任选取代的C_5-C_{13}螺碳环基、任选取代的C_5-C_{13}螺杂环基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，其中

R'和R"在每次出现时独立地选自无、任选取代的(C_1-C_8亚烷基)-R^r(优选地CH_2-R^r)、任选取代的R^r-(C_1-C_8亚烷基)或二价部分，其包含任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8杂亚烷基、任选取代的C_2-C_8杂亚烯基、任选取代的C_2-C_8杂亚炔基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_4-C_{13}稠合碳环基、任选取代的C_5-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接碳环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接杂环基、任选取代的C_5-C_{13}螺碳环基、任选取代的C_5-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

R^r在每次出现时选自任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的C_4-C_{13}稠合碳环基、任选取代的C_5-C_{13}稠合杂环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接碳环基、任选取代的C_5-C_{13}桥接杂环基、任选取代的C_5-C_{13}螺碳环基、任选取代的C_5-C_{13}螺杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

R^7、R^8和R^9在每次出现时独立地选自氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8杂烷基、任选取代的C_2-C_8杂烯基、任选取代的C_2-C_8杂炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的3-10元碳环基、任选取代的4-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；或

R'和R"、R^8和R^9、R'和R^8、R'和R^9、R"和R^8、R"和R^9与它们所连接的原子一起任选形成3-20元碳环或4-20元杂环式环；

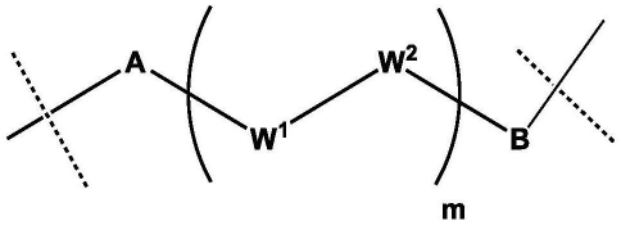
m在每次出现时是0至15；

n在每次出现时是0至15；

o是0至15；并且

p是0至15。

[0148] 在一些实施方案中，接头具有式(IIId)：



式(IIId),

其中

A、W^1、W^2和B在每次出现时是二价部分,其独立地选自:无、R'-R"、R'COR"、R'C(O)OR"、R'C(O)N(R^1)R"、R'C(S)N(R^1)R"、R'OR"、R'SR"、R'SOR"、R'SO_2R"、R'SO_2N(R^1)R"、R'N(R^1)R"、R'N(R^1)COR"、R'N(R^1)CON(R^2)R"、R'N(R^1)C(S)R"、任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8杂亚烷基、任选取代的C_2-C_8杂亚烯基、任选取代的C_2-C_8杂亚炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_3-C_{13}环烷基、任选取代的3-13元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,其中

R'和R"在每次出现时独立地选自无、R^r、任选取代的(C_1-C_8亚烷基)-R^r(优选地CH_2-R^r)、任选取代的R^r-(C_1-C_8亚烷基)、任选取代的(C_1-C_8亚烷基)-R^r-(C_1-C_8亚烷基)或二价部分,其包含任选取代的C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_2-C_8亚烯基、任选取代的C_2-C_8亚炔基、任选取代的C_1-C_8杂亚烷基、任选取代的C_2-C_8杂亚烯基、任选取代的C_2-C_8杂亚炔基、任选取代的C_1-C_8羟基亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷氧基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8亚烷基、任选取代的C_1-C_8卤代亚烷基、任选取代的C_3-C_{13}环烷基、任选取代的3-13元、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

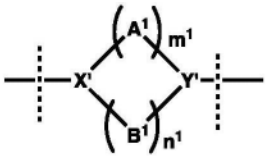
R^r在每次出现时选自任选取代的C_3-C_{10}碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

R^1和R^2在每次出现时独立地选自:氢、任选取代的C_1-C_8烷基、任选取代的C_2-C_8烯基、任选取代的C_2-C_8炔基、任选取代的C_1-C_8杂烷基、任选取代的C_2-C_8杂烯基、任选取代的C_2-C_8杂炔基、任选取代的C_1-C_8烷氧烷基、任选取代的C_1-C_8卤代烷基、任选取代的C_1-C_8羟基烷基、任选取代的C_1-C_8烷基氨基C_1-C_8烷基、任选取代的C_3-C_{10}碳环基、任选取代的3-10元杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基;

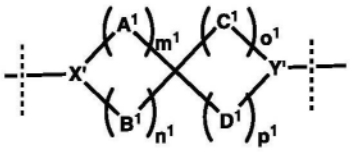
R'和R"、R^1和R^2、R'和R^1、R'和R^2、R"和R^1或R"和R^2与它们所连接的原子一起任选形成C_3-C_{20}碳环基或3-20元杂环基环;并且

m是0至15。

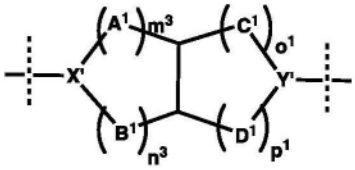
[0149] 在一些实施方案中,A和B在每次出现时独立地选自无、CO、NH、NH-CO、CO-NH、CH_2-NH-CO、CH_2-CO-NH、NH-CO-CH_2、CO-NH-CH_2、CH_2-NH-CH_2-CO-NH、CH_2-NH-CH_2-NH-CO、-CO-NH、CO-NH-CH_2-NH-CH_2、CH_2-NH-CH_2。在一些实施方案中,o是0至5。在一些实施方案中,接头包含选自:3至13元环、3至13元稠环、3至13元桥环和3至13元螺环。在一些实施方案中,接头包含选自以下的一个或多个环:式(IIIC1a)、式(IIIC2a)、式(IIIC3a)、式(IIIC4a)和式(IIIC5a)



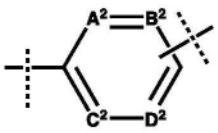
式(IIIC1a),



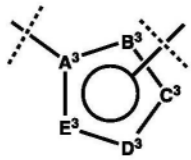
式(IIIC2a),



式(IIIC3a),



式(IIIC4a),



和式(IIIC5a),

其中

X'和Y'独立地选自N、CR^b;

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

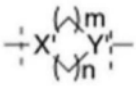
A^2、B^2、C^2和D^2在每次出现时独立地选自N和CR^b;

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

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

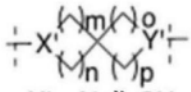
m^1、n^1、o^1和p^1独立地选自0、1、2、3、4和5。

[0150] 在一些实施方案中,接头包含选自以下的一个或多个环:式(IIIC1)、式(IIIC2)、式(IIIC3)、式(IIIC4)和式(IIIC5):



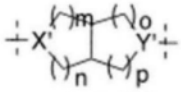
X' = N 或 CH
Y' = N 或 CH
m = 0-5
n = 0-5

式(IIIC1),



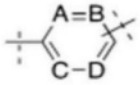
X' = N 或 CH
Y' = N 或 CH
m = 0-5
n = 0-5
0 = 0-5
p = 0-5

式(IIIC2),



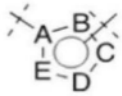
X' = N 或 CH
Y' = N 或 CH
m = 0-5
n = 0-5
0 = 0-5
p = 0-5

式(IIIC3),



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

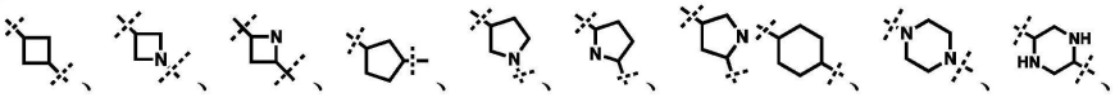
式(IIIC4),

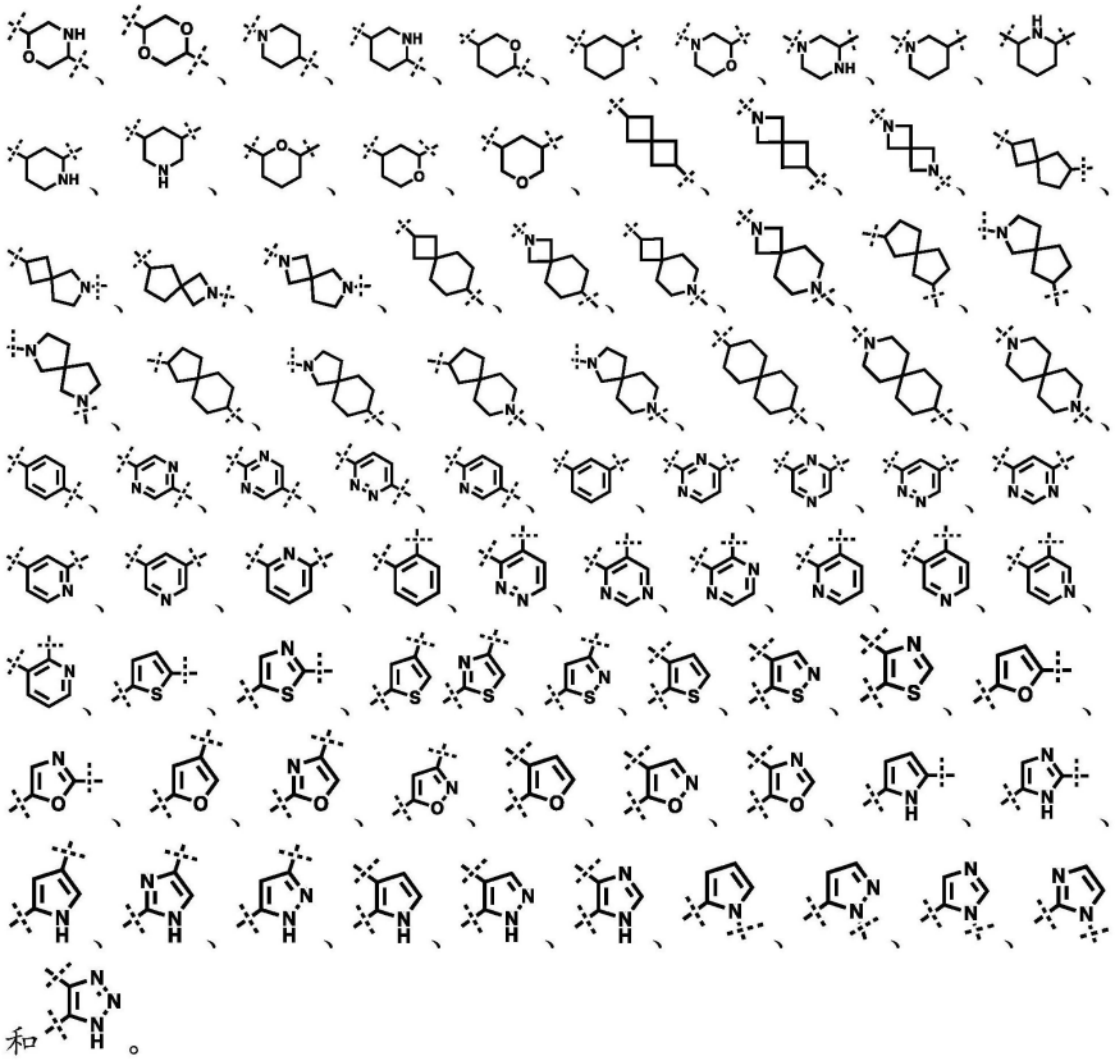


A = C, CH, C(C_{1-3} 烷基), N, NH, N(C_{1-3} 烷基), O, S
B = C, CH, C(C_{1-3} 烷基), N, NH, N(C_{1-3} 烷基), O, S
C = C, CH, C(C_{1-3} 烷基), N, NH, N(C_{1-3} 烷基), O, S
D = C, CH, C(C_{1-3} 烷基), N, NH, N(C_{1-3} 烷基), O, S
E = C, CH, C(C1-3烷基), N, NH, N(C1-3烷基), O, S

和式(IIIC5)。

[0151] 在一些实施方案中,接头包含选自以下的一个或多个环:





[0152] 在一些实施方案中，接头具有结构-$(CH_2)_{0-12}NH(CH_2)_{2-12}NH$-。在一些实施方案中，接头具有结构-$NH(CH_2)_2NH$-、-$NH(CH_2)_3NH$-、-$NH(CH_2)_4NH$-、-$NH(CH_2)_5NH$-、-$NH(CH_2)_6NH$-、-$NH(CH_2)_7NH$-、-$NH(CH_2)_8NH$-、-$NH(CH_2)_9NH$-、-$NH(CH_2)_{10}NH$-、-$NH(CH_2)_{11}NH$-或-$NH(CH_2)_{12}NH$-。在一些实施方案中，接头具有结构-$(CH_2)_{0-12}NHC(=O)(CH_2)_{2-12}NH$-。在一些实施方案中，接头具有结构-$NHC(=O)(CH_2)_2NH$-、-$NHC(=O)(CH_2)_3NH$-、-$NHC(=O)(CH_2)_4NH$-、-$NHC(=O)(CH_2)_5NH$-、-$NHC(=O)(CH_2)_6NH$-、-$NHC(=O)(CH_2)_7NH$-、-$NHC(=O)(CH_2)_8NH$-、-$NHC(=O)(CH_2)_9NH$-、-$NHC(=O)(CH_2)_{10}NH$-、-$NHC(=O)(CH_2)_{11}NH$-或-$NHC(=O)(CH_2)_{12}NH$-。在一些实施方案中，接头具有结构-$(CH_2)_{0-12}NH(CH_2)_{2-12}C(=O)NH$-。在一些实施方案中，接头具有结构-$NH(CH_2)_2C(=O)NH$-、-$NH(CH_2)_3C(=O)NH$-、-$NH(CH_2)_4C(=O)NH$-、-$NH(CH_2)_5C(=O)NH$-、-$NH(CH_2)_6C(=O)NH$-、-$NH(CH_2)_7C(=O)NH$-、-$NH(CH_2)_8C(=O)NH$-、-$NH(CH_2)_9C(=O)NH$-、-$NH(CH_2)_{10}C(=O)NH$-、-$NH(CH_2)_{11}C(=O)NH$-或-$NH(CH_2)_{12}(=O)NH$-。在一些实施方案中，接头具有结构-$(CH_2)_{0-12}C(=O)NH(CH_2)_{2-12}C(=O)NH$-，在一些实施方案中，接头具有结构-$C(=O)NH(CH_2)_2C(=O)NH$-、-$C(=O)NH(CH_2)_3C(=O)NH$-、-$C(=O)NH(CH_2)_4C(=O)NH$-、-$C(=O)NH(CH_2)_5C(=O)NH$-、-$C(=O)NH(CH_2)_6C(=O)NH$-、-$C(=O)NH(CH_2)_7C(=O)NH$-、-$C(=O)NH(CH_2)_8C(=O)NH$-、-$C(=O)NH(CH_2)_9C(=O)NH$-、-$C(=O)NH(CH_2)_{10}C(=O)NH$-、-$C(=O)NH(CH_2)_{11}C(=O)NH$-或-$C(=O)NH(CH_2)_{12}(=O)NH$-。在一些实施方案中，接头具有结构-$(CH_2)C$

(=O)NH(CH2)2C(=O)NH-、-(CH2)C(=O)NH(CH2)3C(=O)NH-、-(CH2)C(=O)NH(CH2)4C(=O)NH-、-(CH2)C(=O)NH(CH2)5C(=O)NH-、-(CH2)C(=O)NH(CH2)6C(=O)NH-、-(CH2)C(=O)NH(CH2)7C(=O)NH-、-(CH2)C(=O)NH(CH2)8C(=O)NH-、-(CH2)C(=O)NH(CH2)9C(=O)NH-、-(CH2)C(=O)NH(CH2)10C(=O)NH-、-(CH2)C(=O)NH(CH2)11C(=O)NH-或-(CH2)C(=O)NH(CH2)12(=O)NH-。在一些实施方案中,接头具有结构-(CH2)2C(=O)NH(CH2)2C(=O)NH-、-(CH2)2C(=O)NH(CH2)3C(=O)NH-、-(CH2)2C(=O)NH(CH2)4C(=O)NH-、-(CH2)2C(=O)NH(CH2)5C(=O)NH-、-(CH2)2C(=O)NH(CH2)6C(=O)NH-、-(CH2)2C(=O)NH(CH2)7C(=O)NH-、-(CH2)2C(=O)NH(CH2)8C(=O)NH-、-(CH2)2C(=O)NH(CH2)9C(=O)NH-、-(CH2)2C(=O)NH(CH2)10C(=O)NH-、-(CH2)2C(=O)NH(CH2)11C(=O)NH-或-(CH2)2C(=O)NH(CH2)12(=O)NH-。在一些实施方案中,接头具有结构-(CH2)3C(=O)NH(CH2)2C(=O)NH-、-(CH2)3C(=O)NH(CH2)3C(=O)NH-、-(CH2)3C(=O)NH(CH2)4C(=O)NH-、-(CH2)3C(=O)NH(CH2)5C(=O)NH-、-(CH2)3C(=O)NH(CH2)6C(=O)NH-、-(CH2)3C(=O)NH(CH2)7C(=O)NH-、-(CH2)3C(=O)NH(CH2)8C(=O)NH-、-(CH2)3C(=O)NH(CH2)9C(=O)NH-、-(CH2)3C(=O)NH(CH2)10C(=O)NH-、-(CH2)3C(=O)NH(CH2)11C(=O)NH-或-(CH2)3C(=O)NH(CH2)12(=O)NH-。

[0153] 在一些实施方案中,接头具有结构-(CH2)0-12NH(CH2CH2O)1-12(CH2)2NH-。在一些实施方案中,接头具有结构-NH(CH2CH2O)(CH2)2NH-、-NH(CH2CH2O)2(CH2)2NH-、-NH(CH2CH2O)3(CH2)2NH-、-NH(CH2CH2O)4(CH2)2NH-、-NH(CH2CH2O)5(CH2)2NH-、-NH(CH2CH2O)6(CH2)2NH-、-NH(CH2CH2O)7(CH2)2NH-、-NH(CH2CH2O)8(CH2)2NH-、-NH(CH2CH2O)9(CH2)2NH-、-NH(CH2CH2O)10(CH2)2NH-、-NH(CH2CH2O)11(CH2)2NH-或-NH(CH2CH2O)12(CH2)2NH-。在一些实施方案中,接头具有结构-(CH2)0-12NHC(=O)(CH2CH2O)1-12(CH2)2NH-。在一些实施方案中,接头具有结构-(CH2)0-12NH(CH2CH2O)1-12(CH2)2C(=O)NH-。在一些实施方案中,接头具有结构-NH(CH2CH2O)(CH2)2C(=O)NH-、-NH(CH2CH2O)2(CH2)2C(=O)NH-、-NH(CH2CH2O)3(CH2)2C(=O)NH-、-NH(CH2CH2O)4(CH2)2C(=O)NH-、-NH(CH2CH2O)5(CH2)2C(=O)NH-、-NH(CH2CH2O)6(CH2)2C(=O)NH-、-NH(CH2CH2O)7(CH2)2C(=O)NH-、-NH(CH2CH2O)8(CH2)2C(=O)NH-、-NH(CH2CH2O)9(CH2)2C(=O)NH-、-NH(CH2CH2O)10(CH2)2C(=O)NH-、-NH(CH2CH2O)11(CH2)2C(=O)NH-或-NH(CH2CH2O)12(CH2)2C(=O)NH-。在一些实施方案中,接头具有结构-(CH2)0-12C(=O)NH(CH2CH2O)1-12(CH2)2C(=O)NH-。在一些实施方案中,接头具有结构-C(=O)NH(CH2CH2O)(CH2)2C(=O)NH-、-C(=O)NH(CH2CH2O)2(CH2)2C(=O)NH-、-C(=O)NH(CH2CH2O)3(CH2)2C(=O)NH-、-C(=O)NH(CH2CH2O)4(CH2)2C(=O)NH-、-C(=O)NH(CH2CH2O)5(CH2)2C(=O)NH-、-C(=O)NH(CH2CH2O)6(CH2)2C(=O)NH-、-C(=O)NH(CH2CH2O)7(CH2)2C(=O)NH-、-C(=O)NH(CH2CH2O)8(CH2)2C(=O)NH-、-C(=O)NH(CH2CH2O)9(CH2)2C(=O)NH-、-C(=O)NH(CH2CH2O)10(CH2)2C(=O)NH-、-C(=O)NH(CH2CH2O)11(CH2)2C(=O)NH-或-C(=O)NH(CH2CH2O)12(CH2)2C(=O)NH-。在一些实施方案中,接头具有结构-(CH2)C(=O)NH(CH2CH2O)(CH2)2C(=O)NH-、-(CH2)C(=O)NH(CH2CH2O)2(CH2)2C(=O)NH-、-(CH2)C(=O)NH(CH2CH2O)3(CH2)2C(=O)NH-、-(CH2)C(=O)NH(CH2CH2O)4(CH2)2C(=O)NH-、-(CH2)C(=O)NH(CH2CH2O)5(CH2)2C(=O)NH-、-(CH2)C(=O)NH(CH2CH2O)6(CH2)2C(=O)NH-、-(CH2)C(=O)NH(CH2CH2O)7(CH2)2C(=O)NH-、-(CH2)C(=O)NH(CH2CH2O)8(CH2)2C(=O)NH-、-(CH2)C(=O)NH(CH2CH2O)9(CH2)2C(=O)NH-、-(CH2)C(=O)NH(CH2CH2O)10(CH2)2C(=O)NH-、-(CH2)C(=O)NH(CH2CH2O)11(CH2)2C(=O)NH-或-(CH2)C(=O)NH(CH2CH2O)12(CH2)2C(=O)NH-。在一些实施方案中,接头具有结构-

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

靶蛋白和靶蛋白结合部分

[0154] 在一些实施方案中，本文公开了靶蛋白。在一些实施方案中，靶蛋白包含转录因子。在一些实施方案中，靶蛋白包含表观遗传调节剂。在一些实施方案中，靶蛋白包含p300或CBP(CREB结合蛋白)。在一些实施方案中，靶蛋白包含p300。在一些实施方案中，靶蛋白包含CBP。在一些实施方案中，靶蛋白包含含溴域的蛋白。在一些实施方案中，靶蛋白包含含溴结构域的蛋白4(BRD4)。在一些实施方案中，靶蛋白包含激酶。在一些实施方案中，靶蛋白包含细胞周期蛋白依赖性激酶。在一些实施方案中，靶蛋白包含细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)。在一些实施方案中，靶蛋白包含细胞周期蛋白依赖性激酶4(CDK4)或细胞周期蛋白依赖性激酶6(CDK6)。在一些实施方案中，靶蛋白包含CDK4。在一些实施方案中，靶蛋白包含CDK6。在一些实施方案中，靶蛋白包含CDK9。在一些实施方案中，靶蛋白包含CDK、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK11、CDK12或CDK13。在一些实施方案中，靶蛋白包含酪氨酸受体激酶(Trk)。在一些实施方案中，靶蛋白包含TrkA。在一些实施方案中，靶蛋白包含TrkB。在一些实施方案中，靶蛋白包含TrkC。在一些实施方案中，靶蛋白包含促分裂原活化蛋白激酶激酶(MKK或MEK)。在一些实施方案中，靶蛋白包含MEK1。在一些实施方案中，靶蛋白包含MEK2。在一些实施方案中，异双功能化合物降解靶蛋白。

[0155] 靶蛋白的一些非限制性实例包含以下中的任一个：B7.1、B7、TINFR1m、TNFR2、NADPH氧化酶、凋亡途径中的配偶体、BclIBax、C5a受体、HMG-CoA还原酶、PDE V磷酸二酯酶型、PDE IV磷酸二酯酶4型、PDE I、PDEII、PDEII、鲨烯环化酶抑制剂、CXCR1、CXCR2、一氧化氮(NO)合酶、环加氧酶1、环加氧酶2、受体、5HT受体、多巴胺受体、G蛋白(例如，Gq)、组胺受体、5-脂氧合酶、类胰蛋白酶丝氨酸蛋白酶、胸苷酸合酶、嘌呤核苷磷酸化酶、GAPDH、锥虫蛋白、糖原磷酸化酶、碳酸酐酶、趋化因子受体、JAK、STAT、RXR、RAR、HIV1蛋白酶、HIV 1整合酶、流感、神经氨酸酶、乙型肝炎逆转录酶、钠通道、多药抗性(MDR)、蛋白P-糖蛋白、MRP、酪氨酸激酶、CD23、CD124、酪氨酸激酶p56 lck、CD4、CD5、IL-2受体、IL-1受体、TNF-αR、ICAM1、Ca+通道、VCAM、整合蛋白、VLA-4整合蛋白、选择蛋白、CD40、CD40L、神经激肽、神经激肽受体、肌苷单磷酸脱氢酶、p38 MAP激酶、Ras、Raf、Mek、Erk、白细胞介素-1转化酶、半胱天冬酶、HCV、NS3蛋白酶、HCV NS3 RNA解旋酶、甘氨酰胺核糖核苷酸甲酰基转移酶、鼻病毒3C蛋

白酶、单纯疱疹病毒-1(HSV-I)、蛋白酶、巨细胞病毒蛋白酶(CMV)、聚(ADP-核糖)聚合酶、细胞周期蛋白依赖性激酶、血管内皮生长因子、催产素受体、微粒体转运蛋白抑制剂、胆汁酸转运抑制剂、5α还原酶抑制剂、血管紧缩素II、甘氨酸受体、去甲肾上腺素再摄取受体、内皮素受体、神经肽Y、神经肽Y受体、雌激素受体、雄激素受体、腺苷受体、腺苷激酶、AMP脱氨酶、嘌呤能受体(例如,P2Y1、P2Y2、P2Y4、P2Y6或P2X1-7)、法呢基转移酶、香叶基香叶基转移酶、TrkA、NGF受体、β-淀粉样蛋白、酪氨酸激酶、Flk-IIKDR、玻连蛋白受体、整合蛋白受体、Her2neu、端粒酶抑制、胞质磷脂酶A2、EGF受体酪氨酸激酶、蜕皮素20-单加氧酶、GABA门控氯离子通道的离子通道、乙酰胆碱酯酶、电压敏感性钠通道蛋白、钙释放通道、氯离子通道、乙酰辅酶A羧化酶、腺苷酸琥珀酸合成酶、原卟啉原氧化酶或烯醇丙酮酰莽草酸-磷酸合酶。靶蛋白可以包括p25或p35。

[0156] 靶蛋白可以包括细胞周期蛋白。在一些实施方案中,细胞周期蛋白是细胞周期蛋白D。细胞周期蛋白D可以包括细胞周期蛋白D1。细胞周期蛋白D可以包括细胞周期蛋白D2。细胞周期蛋白D可以包括细胞周期蛋白D3。在一些实施方案中,异双功能化合物降解细胞周期蛋白。细胞周期蛋白的一些实例包括细胞周期蛋白A、细胞周期蛋白B、细胞周期蛋白C、细胞周期蛋白D、细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2、细胞周期蛋白D3、细胞周期蛋白E、细胞周期蛋白H、细胞周期蛋白K、细胞周期蛋白T或细胞周期蛋白T1。

[0157] 在一些实施方案中,靶蛋白包含与疾病状态相关的蛋白。例如,靶蛋白可以在疾病状态下存在或上调。在一些实施方案中,靶蛋白包含病原体蛋白。在一些实施方案中,靶蛋白包含病毒蛋白。在一些实施方案中,靶蛋白包含细菌蛋白。

[0158] 靶蛋白种类繁多,并且选自在细胞中表达的蛋白质,使得序列的至少一部分在细胞中发现,并可结合至靶蛋白结合部分。术语“蛋白”可以包括足够长的寡肽和多肽序列,它们可以结合至靶蛋白结合部分。如本文另外所述,真核系统或微生物系统中的任何蛋白,包括病毒、细菌或真菌,都可以是由根据本公开的化合物介导的泛素化的靶蛋白。靶蛋白可以是真核蛋白。

[0159] 可结合至蛋白靶部分并作用于泛素连接酶或被泛素连接酶降解的任何蛋白都可以是靶蛋白。一般来说,靶蛋白可包括例如结构蛋白、受体、酶、细胞表面蛋白、与细胞整合功能相关的蛋白(参与催化活性、芳香酶活性、运动活性、解旋酶活性、代谢过程(合成代谢和分解代谢)、抗氧化活性、蛋白水解、生物合成的蛋白)、具有激酶活性、氧化还原酶活性、转移酶活性、水解酶活性、裂解酶活性、异构酶活性、连接酶活性、酶调节活性、信号转导活性、结构分子活性、结合活性(蛋白、脂类碳水化合物)、受体活性、细胞运动性、膜融合、细胞通讯、生物过程调节、发育、细胞分化、对刺激有反应的蛋白、行为蛋白、细胞粘附蛋白、参与细胞死亡的蛋白、参与转运(包括蛋白转运体活性、核转运、离子转运体活性、通道转运体活性、载体活性、通透酶活性、分泌活性、电子转运体活性、发病机理、伴侣调节活性、核酸结合活性、转录调节活性、细胞外组织和生物发生活性、翻译调节活性的蛋白。感兴趣的蛋白可以包括来自真核生物和原核生物的蛋白质,包括作为药物疗法靶标的人、包括驯养动物在内的其他动物、用于确定抗生素和其他抗菌剂和植物靶标的微生物、甚至病毒等。

[0160] 在一些实施方案中,靶蛋白包含Hsp90、激酶、MDM2、含人BET溴结构域的蛋白、HDAC、赖氨酸甲基转移酶、血管生成蛋白、免疫调节蛋白或芳烃受体(AHR)中的任一种。在一些实施方案中,靶蛋白包含热休克蛋白(HSP),诸如HSP90。在一些实施方案中,靶蛋白包含

激酶或磷酸酶。在一些实施方案中，靶蛋白包括激酶。在一些实施方案中，激酶是酪氨酸激酶。在一些实施方案中，激酶是VEGFR3。在一些实施方案中，激酶是极光激酶。在一些实施方案中，激酶是ALK。在一些实施方案中，激酶是JAK2。在一些实施方案中，激酶是Alk。在一些实施方案中，激酶是Met。在一些实施方案中，激酶是Abl。在一些实施方案中，激酶是B-Raf或Mek。在一些实施方案中，靶蛋白包含磷酸酶。在一些实施方案中，磷酸酶是蛋白酪氨酸磷酸酶。在一些实施方案中，磷酸酶包括SHP-2结构域。在一些实施方案中，靶蛋白包含MDM。在一些实施方案中，MDM是MDM2。在一些实施方案中，靶蛋白包含HDAC。在一些实施方案中，靶蛋白包含甲基转移酶，如赖氨酸甲基转移酶。在一些实施方案中，靶蛋白包含血管生成。在一些实施方案中，靶蛋白包含免疫调节或免疫抑制蛋白。在一些实施方案中，靶蛋白包含芳烃受体(AHR)。在一些实施方案中，靶蛋白包含RAF受体。在一些实施方案中，靶蛋白包含FKBP。在一些实施方案中，靶蛋白包含雌激素受体或雄激素受体。在一些实施方案中，靶蛋白包含雄激素受体。在一些实施方案中，靶蛋白包含雌激素受体。在一些实施方案中，靶蛋白包含甲状腺激素受体。在一些实施方案中，靶蛋白包含HIV蛋白，如HIV蛋白酶或HIV整合酶。在一些实施方案中，靶蛋白包含HCV蛋白，如HCV蛋白酶。在一些实施方案中，靶蛋白包含酰基蛋白硫酯酶-1或-2。

[0161] 在一些实施方案中，本文公开了靶蛋白结合部分。例如，本文所述的配体可以包括靶蛋白结合部分。在一些实施方案中，靶蛋白结合至靶蛋白结合部分或被其结合。在一些实施方案中，靶蛋白结合部分结合至靶蛋白。在一些实施方案中，配体与细胞中的靶蛋白的结合导致靶蛋白降解。例如，配体可以增加泛素化介导的靶蛋白降解，或靶蛋白的蛋白酶体降解。靶蛋白结合部分可以是结合至靶蛋白的任何分子。例如，靶蛋白结合部分可以是已知结合至靶蛋白的任何小分子。

[0162] 在一些实施方案中，本文公开了包含DDB1结合部分的化合物。在一些实施方案中，DDB1结合部分结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中，DDB1结合部分结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中，化合物通过DDB1结合部分结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中，化合物通过DDB1结合部分结合至DDB1蛋白。

[0163] 在一些实施方案中，DDB1结合部分被并入本文所述的配体中。在一些实施方案中，DDB1结合部分是本文所述的经修饰的蛋白质的一部分。在一些实施方案中，DDB1结合部分是本文描述的配体-蛋白质复合物的一部分。在一些实施方案中，DDB1结合部分附接至接头，如本文所述的接头。在一些实施方案中，DDB1结合部分通过接头共价连接至本文所述的靶蛋白结合部分。在一些实施方案中，靶蛋白结合部分并入本文公开的分子结构或分子式中。

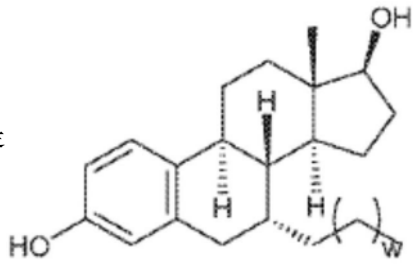
[0164] 小分子靶蛋白结合部分的非限制性实例包括Hsp90抑制剂、激酶抑制剂、MDM2抑制剂、靶向含人BET溴结构域的蛋白质的化合物、HDAC抑制剂、人赖氨酸甲基转移酶抑制剂、血管生成抑制剂、免疫抑制化合物和靶向芳烃受体(AHR)的化合物等。通过将DDB1结合部分偶联到靶蛋白结合部分，靶蛋白可以被泛素化和/或被蛋白酶体降解。

[0165] 在某些方面，蛋白结合部分是卤代烷烃(优选经至少一个卤代基团、优选在烷基基团的远端(即远离接头或DDB1结合部分)的卤代基团取代的C1-C10烷基)，其可以共价结合至患者或对象或诊断测定中的脱卤素酶。

[0166] 根据本公开的靶蛋白结合部分可以包括特异性结合至蛋白的任何部分(例如，结

合至靶蛋白),并且可以包括小分子靶蛋白部分的以下非限制性实例:Hsp90抑制剂、激酶抑制剂、MDM2抑制剂、靶向含人BET溴结构域的蛋白质的化合物、HDAC抑制剂、人赖氨酸甲基转移酶抑制剂、血管生成抑制剂、免疫抑制化合物和靶向芳烃受体(AHR)的化合物等。本文描述的组合物举例说明了这些类型的小分子靶蛋白结合部分的一些成员。此种小分子靶蛋白结合部分还包括这些组合物的药学上可接受的盐、对映体、溶剂化物和多晶型物,以及可以靶向感兴趣的蛋白质的其他小分子。这些结合部分可以通过接头连接至DDB1结合部分,以在泛素连接酶附近呈递靶蛋白(蛋白靶部分结合至该靶蛋白),用于泛素化和降解。

[0167] 在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括卤代烷基基团,其中所述烷基基团的长度通常在约1或2个碳至约12个碳的大小范围内,通常长度为约2至10个碳,通常为约3个碳至约8个碳,更通常为约4个碳至约6个碳。卤代烷基基团通常是直链烷基基团(尽管也可以使用支链烷基基团),并且被至少一个卤素基团,优选单个卤素基团,通常是单个氯基团封端。用于本公开的卤代烷基靶蛋白结合部分可以由化学结构-(CH_2)v-卤代表示,其中v是2至约12的任何整数,通常为约3至约8,更通常为约4至约6。卤代可以是任何卤素,但优选是Cl或Br,更通常是Cl。

[0168] 在一些实施方案中,靶蛋白结合部分是  基团,其中w是0至3,优选1或2。该基团可以选择性地结合至包含雌激素受体的靶蛋白,并且可以用于治疗通过雌激素受体调节的疾病,且特别是癌症,如乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌和子宫癌等。

[0169] 根据本公开的靶蛋白结合部分包括例如卤代烷烃卤代酶抑制剂、Hsp90抑制剂、激酶抑制剂、MDM2抑制剂、靶向含人BET溴结构域的蛋白质的化合物、HDAC抑制剂、人赖氨酸甲基转移酶抑制剂、血管生成抑制剂、免疫抑制化合物和靶向芳烃受体(AHR)的化合物。以下描述的一些组合物举例说明了这些类型的小分子靶蛋白结合部分的一些成员。此种小分子靶蛋白结合部分还包括这些组合物的药学上可接受的盐、对映体、溶剂化物和多晶型物,以及可以靶向感兴趣的蛋白质的其他小分子。

[0170] 在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括热休克蛋白(HSP,例如,HSP90)结合剂或抑制剂。本文所用的HSP90抑制剂包括但不限于:N-[4-(3H-咪唑并[4,5-C]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]-琥珀酰胺、8-[(2,4-二甲基苯基)硫烷基]-3-戊-4-炔-1-基-3H-嘌呤-6-胺、5-[2,4-二羟基-5-(1-甲基乙基)苯基]-N-乙基-4-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]异噁唑-3-甲酰胺、PU3或(4E,6Z,8S,9S,10E,12S,13R,14S,16R)-13-羟基-8,14,19-三甲氧基-4,10,12,16-四甲基-3,20,22-三氧代-2-氮杂双环[16.3.1]或其衍生物中的任一者(例如,17-烷基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素)。

[0171] 在一些实施方案中,N-[4-(3H-咪唑并[4,5-C]吡啶-2-基)-9H-芴-9-基]-琥珀酰胺通过其末端酰胺基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,8-[(2,4-二甲基苯基)硫烷基]-3-戊-4-炔-1-基-3H-嘌呤-6-胺通过其末端乙炔基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,5-[2,4-二羟基-5-(1-甲基乙基)苯基]-N-乙基-4-[4-(吗啉-4-基甲

基)苯基]异噁唑-3-甲酰胺通过其酰胺基团(例如在胺处或在胺上的烷基基团上)附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,PU3通过其丁基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,(4E,6Z,8S,9S,10E,12S,13R,14S,16R)-13-羟基-8,14,19-三甲氧基-4,10,12,16-四甲基-3,20,22-三氧代-2-氮杂双环[16.3.1]或其衍生物中的任一种通过酰胺基团附接到本文所述的接头。

[0172] 在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括激酶抑制剂或磷酸酶抑制剂。在一些实施方案中,靶蛋白结合部分包括激酶抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂是酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂是VEGFR3抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂是极光激酶抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂是ALK抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂是JAK2抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂是Alk抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂是Met抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂是Abl抑制剂。在一些实施方案中,激酶抑制剂是B-Raf/Mek抑制剂。

[0173] 激酶抑制剂的非限制性实例包括以下中的任一种:埃罗替尼、舒尼替尼、索拉非尼、达沙替尼、拉帕替尼、U09-CX-5279、Y1W、Y1X、1-乙基-3-(2-{[3-(1-甲基乙基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]硫烷基}苄基)脲、2,6-萘啶、07U、YCF、XK9、NXP、N-{4-[(1E)-N-(N-羟基氨甲酰基)乙脒酰]苯基}-7-硝基-1H-吲哚-2-甲酰胺、阿法替尼、福他替尼、吉非替尼、乐伐替尼、凡德他尼、维莫非尼、格列卫、帕唑帕尼、AT-9283、TAE684、尼罗替尼、NVP-BSK805、克里唑蒂尼、JNJ FMX或福瑞替尼。

[0174] 在一些实施方案中,埃罗替尼通过其醚基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,舒尼替尼通过其吡咯部分附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,索拉非尼通过其苯基部分附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,达沙替尼通过其嘧啶附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,拉帕替尼通过其磺酰基甲基基团的末端甲基附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,U09-CX-5279通过其胺(苯胺)、羧酸或胺α-环丙基基团或环丙基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,1-乙基-3-(2-{[3-(1-甲基乙基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基]硫烷基}苄基)脲通过其丙基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,Y1W通过其丙基或丁基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,6TP通过与酰胺部分结合的末端甲基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,07U通过其仲胺或末端氨基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,YCF通过其末端羟基基团中的任一个附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,XK9通过其末端羟基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,NXP通过其末端脲基团(NXP)附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,阿法替尼通过其脂肪胺基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,福他替尼通过其甲氧基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,吉非替尼通过其甲氧基团或其醚基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,乐伐替尼通过其环丙基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,vandetanib通过其甲氧基团或羟基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,维莫非尼通过其磺酰基丙基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,格列卫通过其酰胺基团或其苯胺基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,帕唑帕尼通过其苯基部分或通过其苯胺基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,AT-9283通过其苯基部分附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,TAE684通过其苯基部分附接到本文所述的接头。在一些实施方案中,尼罗替

尼通过其苯基部分或通过其苯胺基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中，克里唑蒂尼通过其苯基部分或二唑基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中，克里唑蒂尼通过其苯基部分或二唑基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中，JNJ FMX通过其苯基部分附接到本文所述的接头。

[0175] 在一些实施方案中，靶蛋白结合部分包括磷酸酶抑制剂。在一些实施方案中，磷酸酶抑制剂是蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂。在一些实施方案中，磷酸酶抑制剂是酪氨酸磷酸酶的SHP-2结构域的抑制剂。磷酸酶抑制剂的非限制性实例包括PTP1B。磷酸酶抑制剂的非限制性实例包括在表4中。

[0176] 在一些实施方案中，靶蛋白结合部分包括MDM抑制剂。在一些实施方案中，MDM抑制剂是MDM2抑制剂。MDM2抑制剂的非限制性实例包括nutlin-3、nutlin-2、nutlin-1或反式-4-碘-4'-硼烷基-查尔酮中的任一种。在一些实施方案中，nutlin-3、nutlin-2或nutlin-1通过甲氧基团或羟基基团附接至本文所述的接头。在一些实施方案中，反式-4-碘-4'-硼烷基-查尔酮通过其羟基基团附接到本文所述的接头。MDM2抑制剂的非限制性实例包括在表4中。

[0177] 在一些实施方案中，靶蛋白结合部分包括靶向含人BET溴结构域的蛋白质的化合物。在一些实施方案中，靶向含人BET溴结构域的蛋白质的化合物是3,5-二甲基异噁唑。靶向含人BET溴结构域的蛋白质的化合物的非限制性实例包括在表4中。

[0178] 在一些实施方案中，靶蛋白结合部分包括抑制HDAC的化合物。抑制HDAC的化合物的非限制性实例包括在表4中。

[0179] 在一些实施方案中，靶蛋白结合部分包括抑制甲基转移酶如赖氨酸甲基转移酶的化合物。在一些实施方案中，甲基转移酶是人赖氨酸甲基转移酶。在一些实施方案中，赖氨酸甲基转移酶抑制剂是氮杂胞苷。在一些实施方案中，氮杂胞苷通过羟基或氨基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中，赖氨酸甲基转移酶抑制剂是地西他滨。在一些实施方案中，地西他滨通过羟基或氨基基团附接到本文所述的接头。赖氨酸甲基转移酶抑制剂的非限制性实例包括在表4中。

[0180] 在一些实施方案中，靶蛋白结合部分包括血管生成抑制剂。血管生成抑制剂的非限制性实例包括GA-1、雌二醇、睾酮、DHT、卵假散囊菌素或烟曲霉素。

[0181] 在一些实施方案中，靶蛋白结合部分包括免疫抑制化合物。免疫抑制化合物的非限制性实例包括AP21998、糖皮质激素(例如，氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙或甲基泼尼松龙)、二丙酸倍氯米松、甲氨蝶呤、环孢素、他克莫司、雷帕霉素或放线菌素。在一些实施方案中，糖皮质激素通过羟基附接到本文所述的接头。在一些实施方案中，二丙酸倍氯米松通过丙酸酯附接到本文所述的接头。在一些实施方案中，甲氨蝶呤通过其末端羟基中的任一个附接到本文所述的接头。在一些实施方案中，环孢素通过丁基基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中，他克莫司通过甲氧基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中，雷帕霉素通过其甲氧基团附接到本文所述的接头。在一些实施方案中，放线菌素通过异丙基基团附接到本文所述的接头。

[0182] 在一些实施方案中，靶蛋白结合部分包括靶向芳烃受体(AHR)的化合物。靶向AHR的化合物的非限制性实例包括芹黄素、SR1或LGC006。

[0183] 在一些实施方案中，靶蛋白结合部分包括靶向RAF受体的化合物。靶向RAF受体化

合物的非限制性实例包括在表4中。

[0184] 在一些实施方案中，靶蛋白结合部分包括靶向FKBP的化合物。靶向FKBP的化合物的非限制性实例包括在表4中。

[0185] 在一些实施方案中，靶蛋白结合部分包括靶向雄激素受体的化合物。靶向雄激素受体的化合物的非限制性实例包括RU59063、SARM、DHT、MDV3100、ARN-509、六氢苯并异噁唑或四甲基环丁烷中的任一种。靶向雄激素受体的化合物的非限制性实例包括在表4中。

[0186] 在一些实施方案中，靶蛋白结合部分包括靶向雌激素受体的化合物。靶向雌激素受体的化合物的非限制性实例包括在表4中。

[0187] 在一些实施方案中，靶蛋白结合部分包括靶向甲状腺激素受体的化合物。靶向甲状腺激素受体化合物的非限制性实例包括在表4中。

[0188] 在一些实施方案中，靶蛋白结合部分包括抑制HIV蛋白酶的化合物。抑制HIV蛋白酶的化合物的非限制性实例包括在表4中。

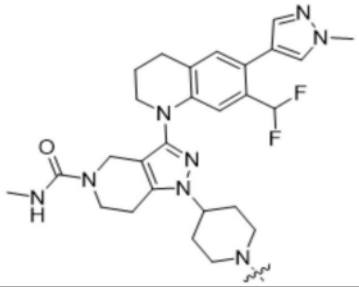
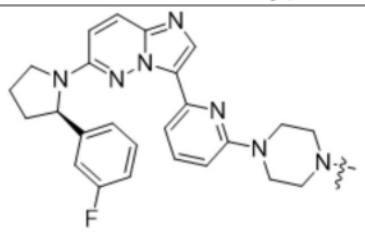
[0189] 在一些实施方案中，靶蛋白结合部分包括抑制HIV整合酶的化合物。抑制HIV整合酶的化合物的非限制性实例包括在表4中。

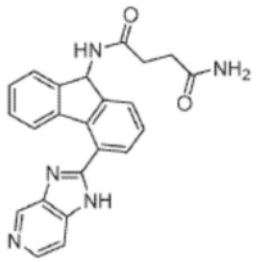
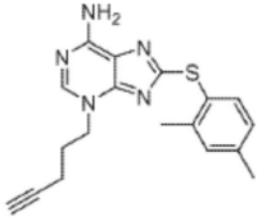
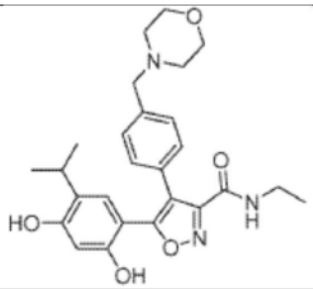
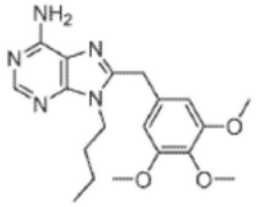
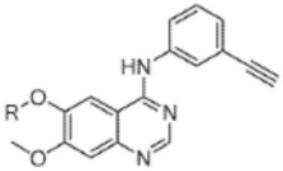
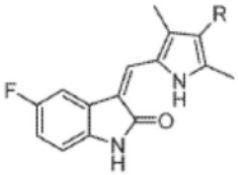
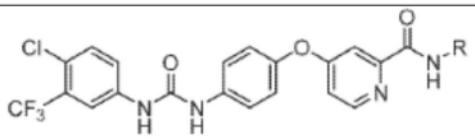
[0190] 在一些实施方案中，靶蛋白结合部分包括靶向HCV蛋白酶的化合物。靶向HCV蛋白酶的化合物的非限制性实例包括在表4中。

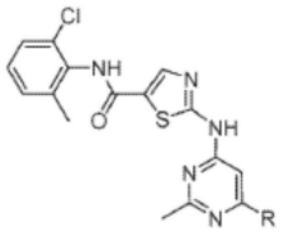
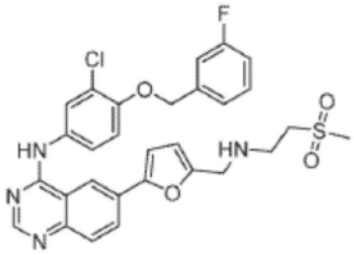
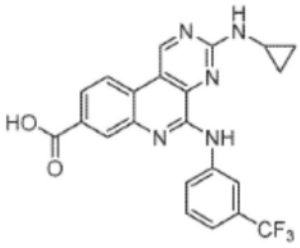
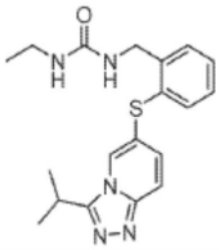
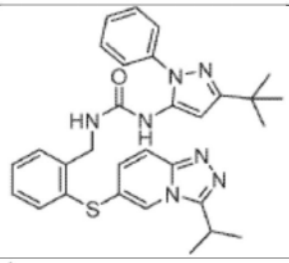
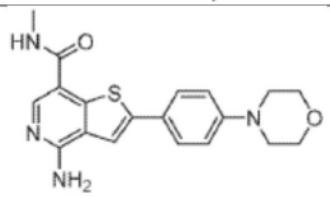
[0191] 在一些实施方案中，靶蛋白结合部分包括靶向酰基-蛋白硫酯酶-1和/或-2的化合物。靶向酰基-蛋白硫酯酶-1和/或-2的化合物的非限制性实例包括在表4中。

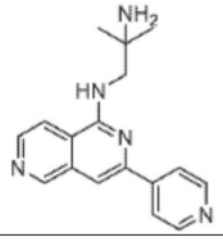
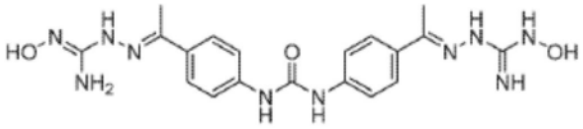
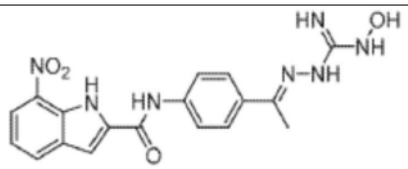
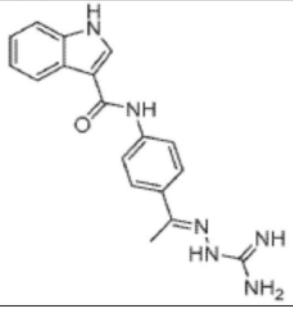
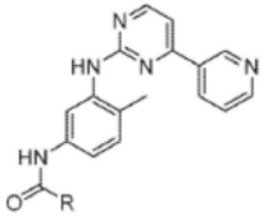
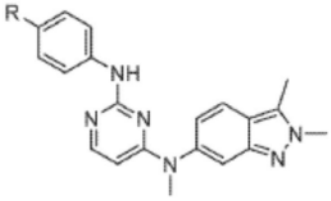
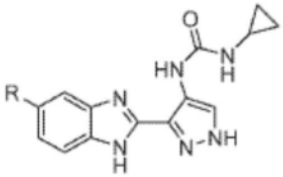
[0192] 在一些实施方案中，包含靶蛋白结合部分的化合物示于表4中。在表中，“R”或波浪线表示与接头或其他分子如DDB1结合部分的任选附接点。

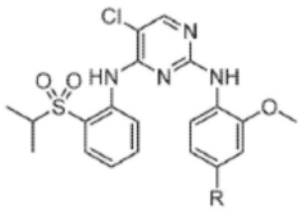
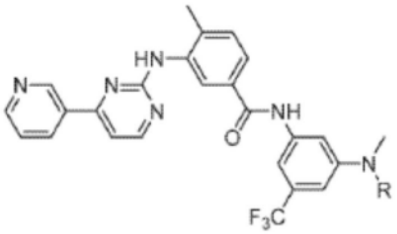
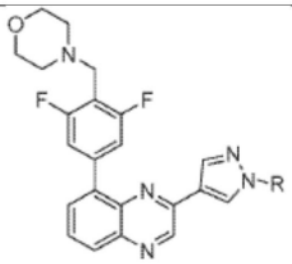
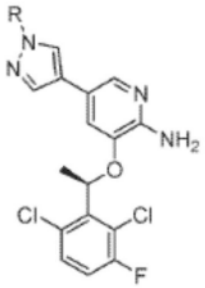
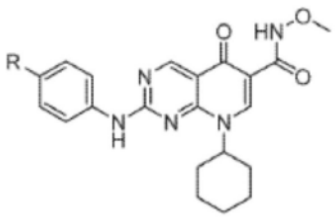
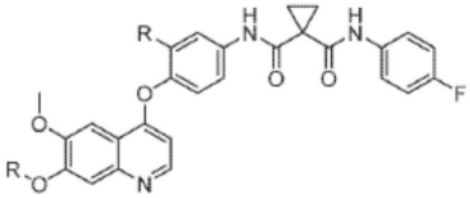
表4:靶蛋白结合部分

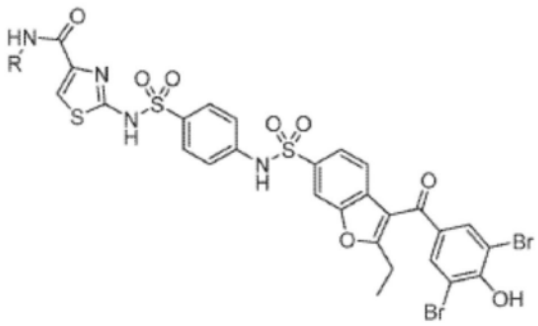
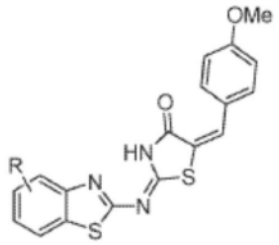
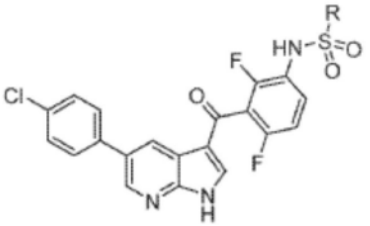
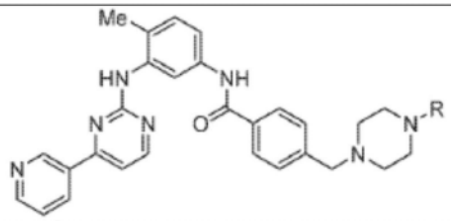
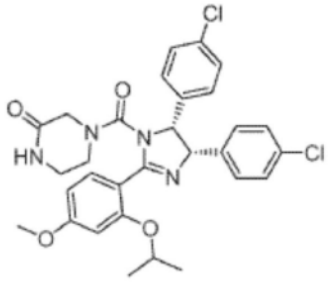
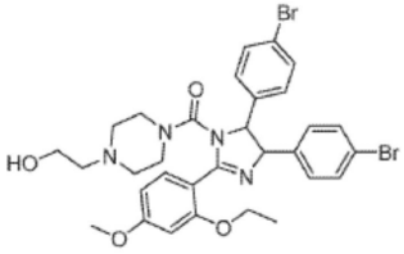
化合物	结构	注释(例如它可能结合至与什么靶蛋白)
A-1		结合 CBP 和/或 p300
A-2		结合 TrkA、TrkB、TrkC

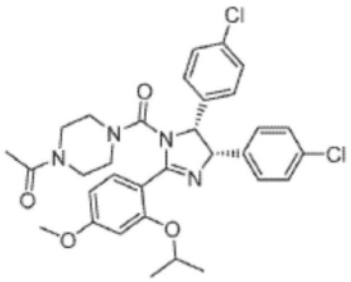
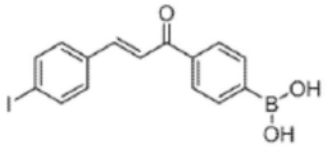
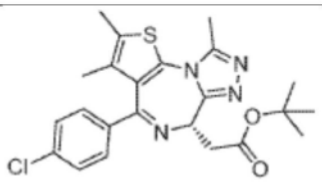
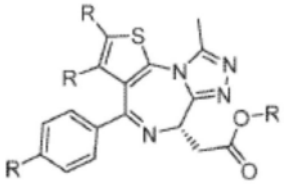
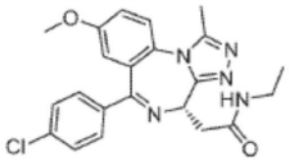
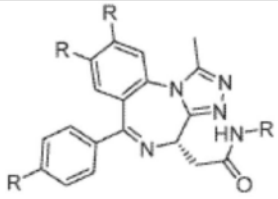
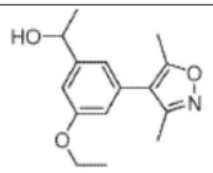
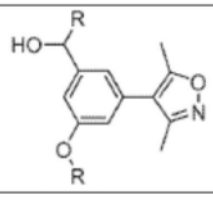
A-3		结合 HSP90
A-4		结合 HSP90
A-5		结合 HSP90
A-6		结合 HSP90
A-7		结合激酶，结合酪氨酸激酶
A-8		结合激酶
A-9		结合激酶

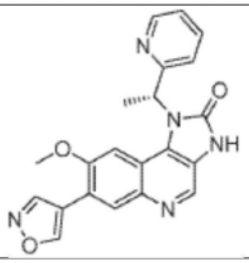
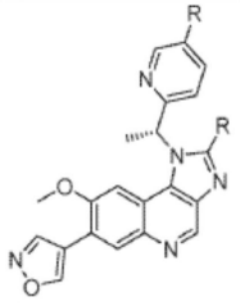
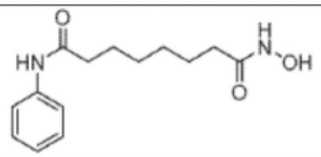
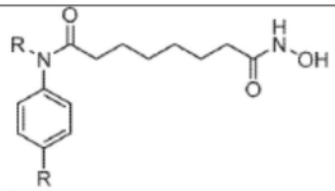
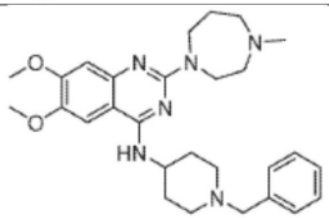
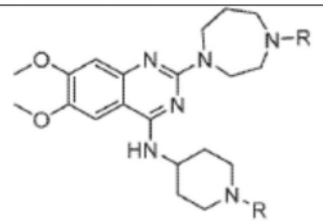
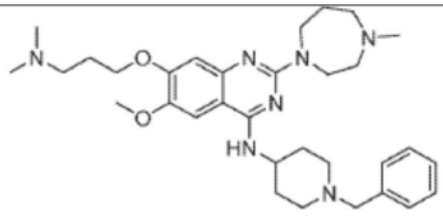
A-10		结合激酶
A-11		结合激酶
A-12		结合激酶
A-13		结合激酶
A-14		结合激酶
A-15		结合激酶

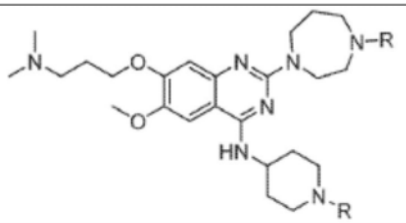
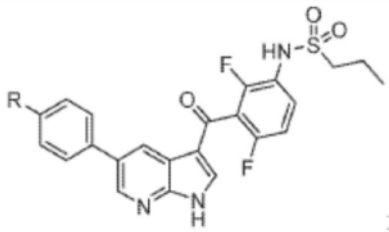
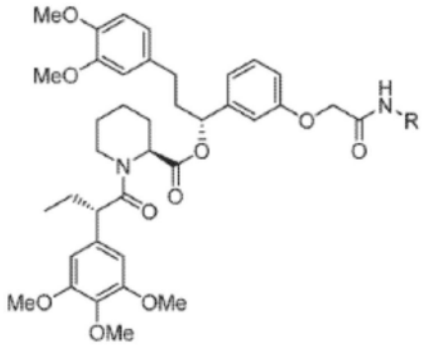
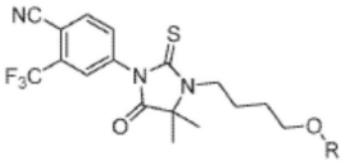
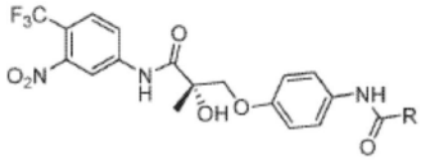
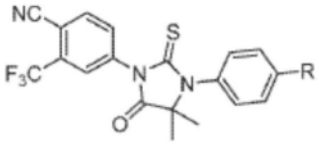
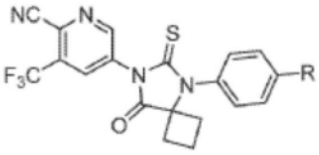
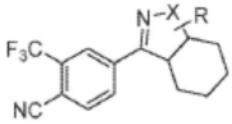
A-16		结合激酶
A-17		结合激酶
A-18		结合激酶
A-19		结合激酶
A-20		结合激酶
A-21		结合激酶，结合VEGFR3
A-22		结合激酶，结合极光激酶

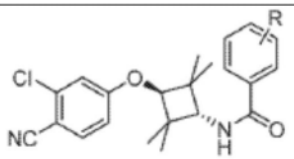
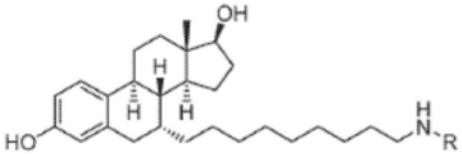
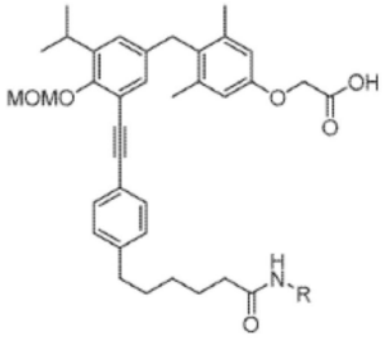
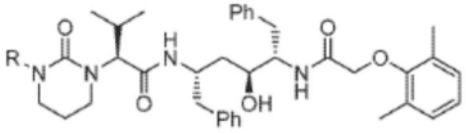
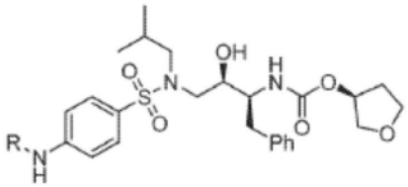
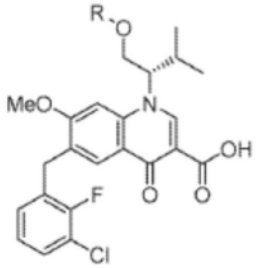
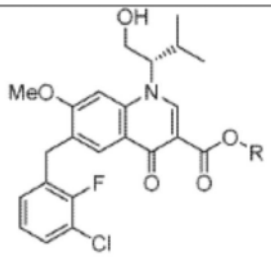
A-23		结合激酶,结合 ALK
A-24		结合激酶，结合 Abl
A-25		结合激酶，结合 JAK2
A-26		结合激酶，结合 Alk
A-27		结合激酶
A-28		结合激酶；结合 Met

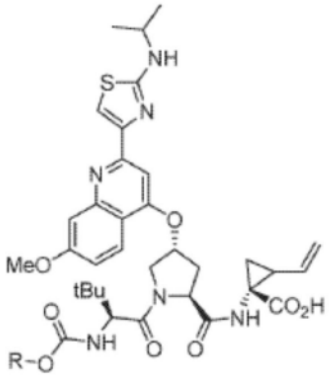
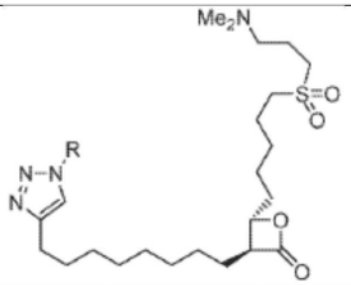
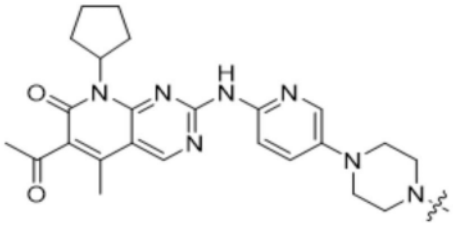
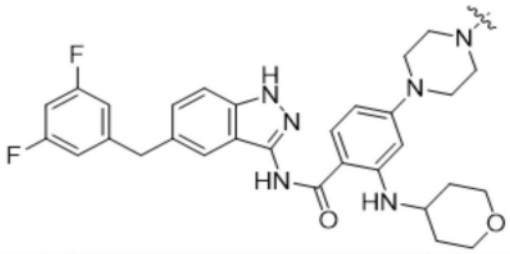
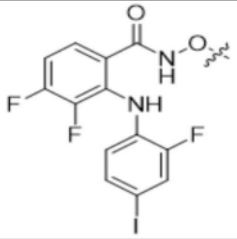
A-29		结合磷酸酶；结合酪氨酸磷酸酶
A-30		结合磷酸酶；结合酪氨酸磷酸酶；结合 SHP-2 结构域
A-31		结合激酶；结合 B-Raf 和/或 Mek
A-32		结合激酶；结合酪氨酸激酶；结合 ABL
A-33		结合 MDM2
A-34		结合 MDM2

A-35		结合 MDM2
A-36		结合 MDM2
A-37		结合含人 BET 溴结构域的蛋白
A-38		结合含人 BET 溴结构域的蛋白
A-39		结合含人 BET 溴结构域的蛋白
A-40		结合含人 BET 溴结构域的蛋白
A-41		结合含人 BET 溴结构域的蛋白
A-42		结合含人 BET 溴结构域的蛋白

A-43		结合含人 BET 溴结构域的蛋白
A-44		结合含人 BET 溴结构域的蛋白
A-45		结合 HDAC
A-46		结合 HDAC
A-47		结合赖氨酸甲基转移酶
A-48		结合赖氨酸甲基转移酶
A-49		结合赖氨酸甲基转移酶

A-50		结合赖氨酸甲基转移酶
A-51		结合 RAF 受体
A-52		结合 FKBP
A-53		结合雄激素受体
A-54		结合雄激素受体
A-55		结合雄激素受体
A-56		结合雄激素受体
A-57		结合雄激素受体

A-58		结合雄激素受体
A-59		结合雌激素受体
A-60		结合甲状腺激素受体；MOMO 表示甲氧基甲氧基基团
A-61		结合 HIV 蛋白酶
A-62		结合 HIV 蛋白酶
A-63		结合 HIV 整合酶
A-64		结合 HIV 整合酶

A-65		结合 HCV 蛋白酶
A-66		结合酰基-蛋白硫酯酶-1 或-2
A-67		结合激酶；结合 CDK4/6
A-68		结合激酶；结合 TrkA、TrkB、TrkC
A-69		结合激酶；结合 MEK1、MEK2

异双功能化合物

[0193] 本文描述了异双功能化合物。此种化合物可用于多种目的，包括用作分子胶或靶向蛋白质降解剂。异双功能化合物可以是小分子。异双功能化合物可以包括在本文描述的方法中。例如，异双功能化合物可以包括在药物组合物中并向对象施用。

[0194] 本文在一些实施方案中提供了异双功能化合物和包含所述化合物的药物组合物。在一些实施方案中，本文所述的异双功能化合物包含DNA损伤结合蛋白1(DDB1)结合部分、接头和/或靶蛋白结合部分。在一些实施方案中，本文所述的异双功能化合物包含DDB1结合部分和靶蛋白结合部分。在一些实施方案中，异双功能化合物包含通过接头共价连接到靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。在一些实施方案中，DDB1结合部分是天然产物。在一些实施

方案中，DDB1结合部分是合成产物。在一些实施方案中，靶蛋白结合部分被配置为结合靶蛋白。在一些情况下，本文描述的化合物包含式(I)的结构：

Z^1-L^1-Z^2，式(I)，

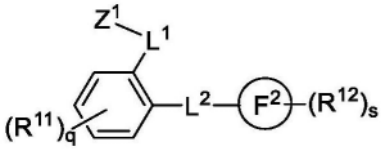
其中

Z^1是靶蛋白结合部分

L^1是接头；并且

Z^2是DDB1结合部分。

[0195] 在一些情况下，本文所述的化合物包含式(IIc)的结构：



式(IIc)，

其中

F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S(=O)$_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S(=O)$_2NR^{13}$-、-$NR^{13}S(=O)_2$-、-O-、C_1-C_4烷基或C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基，其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^{11}和R^{12}独立地是氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-$NR^aS(=O)_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-$NR^aC(=O)NR^cR^d$、-$NR^aC(=O)R^b$、-$NR^aC(=O)OR^a$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe

或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中所述杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

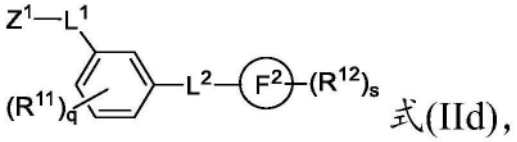
q是1-4；

s是1-5；

L^1是接头；并且

Z^1是靶蛋白结合部分。

[0196] 在一些情况下，本文所述的化合物包含式(IId)的结构：



式(IId)，

其中

F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S(=O)$_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S(=O)$_2NR^{13}$-、-$NR^{13}S(=O)_2$-、-O-、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基，其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^{11}和R^{12}独立地是氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-$NR^aS(=O)_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-$NR^aC(=O)NR^cR^d$、-$NR^aC(=O)R^b$、-$NR^aC(=O)OR^a$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe

或-NH_2中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基,其中所述杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

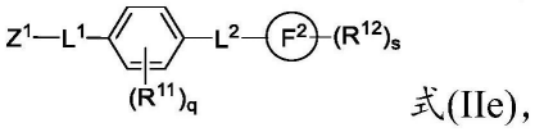
q是1-4;

s是1-5;

L^1是接头;并且

Z^1是靶蛋白结合部分。

[0197] 在一些情况下,本文所述的化合物包含式(IIe)的结构:



式(IIe),

其中

F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基;

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S(=O)$_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S(=O)$_2NR^{13}$-、-NR^{13}S(=O)$_2$-、-O-、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基,其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;

各R^{11}和R^{12}独立地是氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-NR^aS(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^a、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe

或-NH_2中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基;其中所述杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

q是1-4;

s是1-5;

L^1是接头;并且

Z^1是靶蛋白结合部分。

[0198] 在一些实施方案中,各R^{11}和R^{12}独立地是键、氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-NR^aS(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^a、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代,且至少一个R^{11}是附接到接头的键。

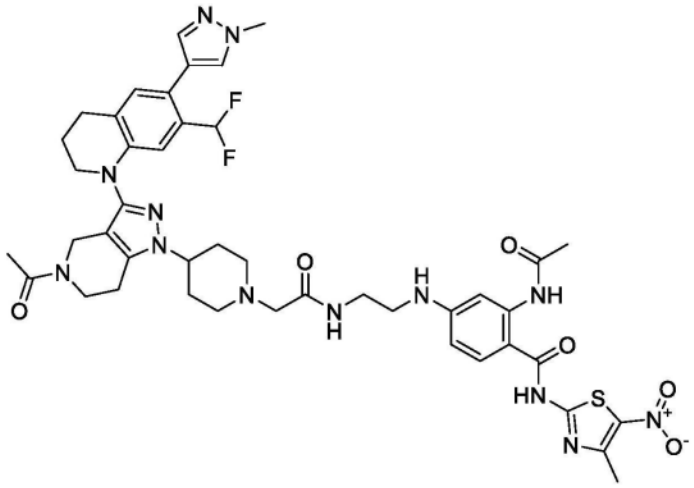
[0199] 在式(IIc-IIe)的化合物的一些实施方案中,F^2是芳基。在式(IIc-IIe)的化合物的一些实施方案中,F^2是C_6-C_{12}芳基。在式(IIc-IIe)的化合物的一些实施方案中,F^2是杂芳基。在式(IIc-IIe)的化合物的一些实施方案中,F^2是5-12元杂芳基。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,F^2是三唑基、四唑基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻二唑基或噁二唑基。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,F^2是三唑基、四唑基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻二唑基或噁二唑基,且p是1。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,F^2是5-6元杂芳基。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,F^2是杂芳基,其中杂芳基基团在环中具有至少一个氮原子。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,F^2是杂芳基,其中杂芳基基团在环中具有至少两个氮原子。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,F^2是吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。在一些实施方案中,F^2是杂芳基,其中杂芳基基团在环中具有至少一个硫原子。在一些实施方案中,F^2是杂芳基,其中杂芳基基团在环中具有至少一个氧原子。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,F^2是噻唑基、噁唑基、呋喃基或噻吩基。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中F^2是噻唑基。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,R^{12}在每次出现时是-NO_2、卤素、甲基、卤代甲基、苯基、环丙基、SO_2CH_3或-CN。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,R^{12}是-NO_2。在式(IIb)的化合物的一些实施方案中,R^{12}在每次出现时是氯或溴。在式(IIa)的化合物的一些实施方案中,L^2是-NHC(=O)或-C(=O)NH-。在式(IIc-IIe)的化合物的一些实施方案中,L^2是-C(=O)NH-。在式(IIc-IIe)的化合物的一些实施方案中,L^2是-C(=O)N(C_1-C_5烷基)-。在式(IIc-IIe)的化合物的一些实施方案中,q是1。在式(IIc-IIe)的化合物的一些实施方案中,q是2。在式(IIc-IIe)的化合物的一些实施方案中,接头是键。在式(IIc-IIe)的化合物的一些实施方案中,接头不是键。

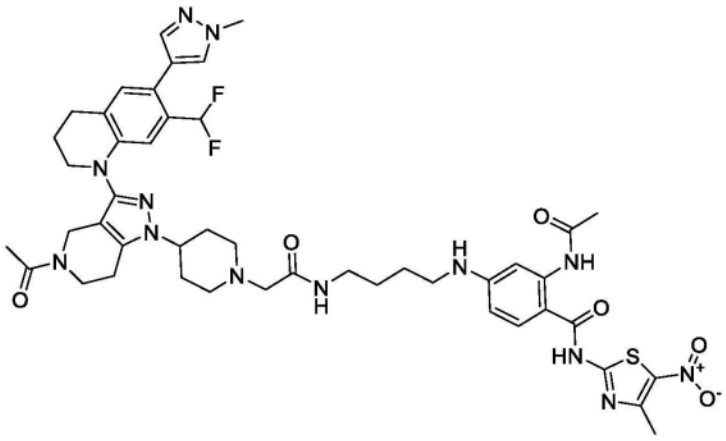
[0200] 本文描述了化合物,如包含DDB1结合部分、接头和靶蛋白结合部分的配体。在一些实施方案中,该化合物通过DDB1结合部分结合至DDB1。在一些实施方案中,该化合物通过DDB1结合部分结合至DDB1。在一些情况下,靶蛋白结合部分纳入被包含DDB1的复合物泛素

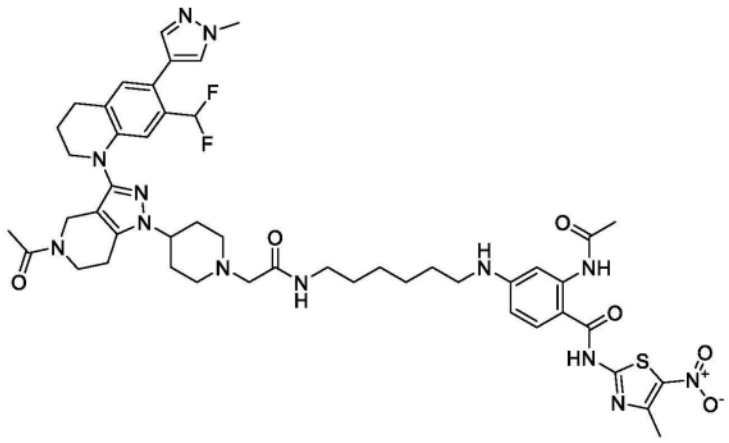
化的靶蛋白。在一些情况下，靶蛋白随后被降解。在一些情况下，靶蛋白可以是蛋白结合或降解所需的任何蛋白。例如，靶蛋白可包括可被蛋白酶体降解的任何蛋白，或可包括可被本文所述配体结合的任何蛋白。在一些实施方案中，靶蛋白包含本文所述的靶蛋白。在一些实施方案中，靶蛋白结合部分包含CBP结合部分。在一些实施方案中，靶蛋白结合部分包含p300结合部分。在一些实施方案中，靶蛋白结合部分是TrkA结合部分。在一些实施方案中，靶蛋白结合部分是TrkB结合部分。在一些实施方案中，靶蛋白结合部分是TrkC结合部分。在一些实施方案中，靶蛋白结合部分是CDK4结合部分。在一些实施方案中，靶蛋白结合部分是CDK6结合部分。在一些实施方案中，靶蛋白结合部分是MEK1结合部分。在一些实施方案中，靶蛋白结合部分是MEK2结合部分。在一些实施方案中，靶蛋白结合部分是转录辅激活因子。在一些实施方案中，靶蛋白结合部分是BRD4结合部分。

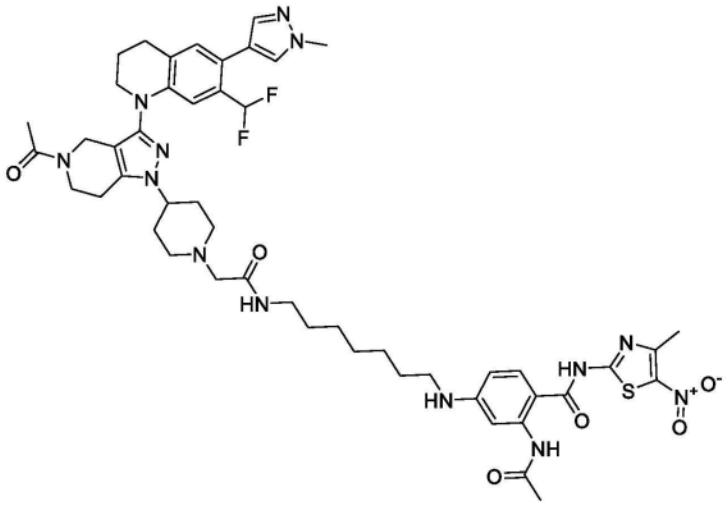
[0201] 化合物可以包括表5所示化合物的任何方面，如表5所示化合物的DDB1结合部分、接头或靶蛋白结合部分。在一些实施方案中，包含DDB1结合部分、接头和靶蛋白结合部分的化合物示于表5中。

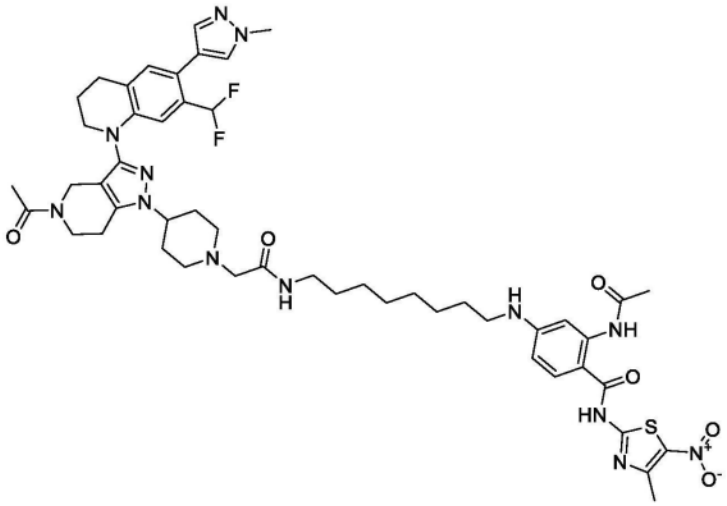
表5:附接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分

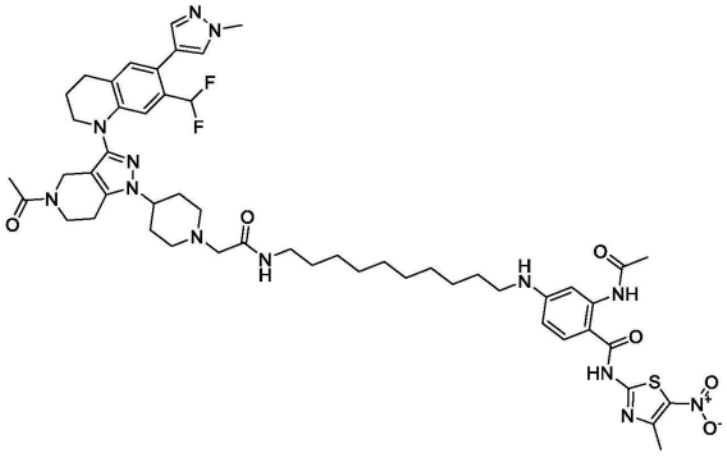
化合物	结构	名称
D-1		2-乙酰胺基-4-((2-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡

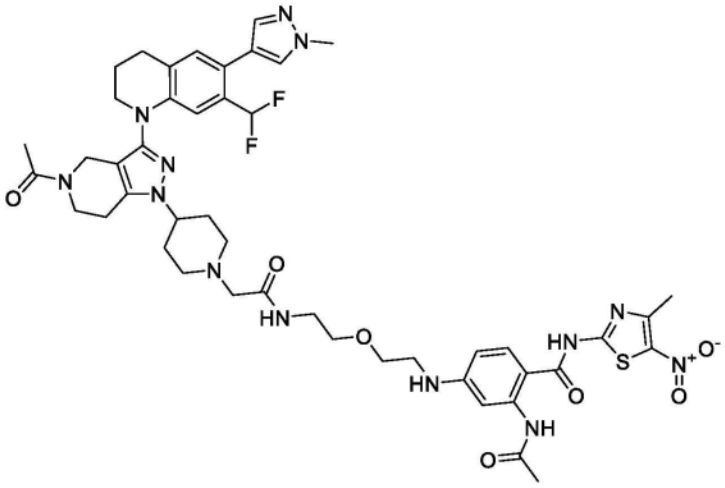
化合物	结构	名称
		唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-2		2-乙酰胺基-4-((4-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)丁基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻

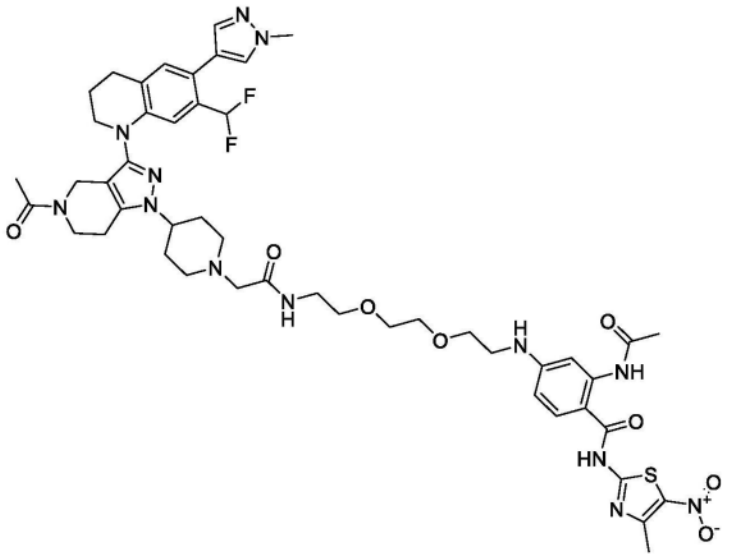
化合物	结构	名称
		唑-2-基)苯甲酰胺
D-3		2-乙酰胺基-4-((6-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)己基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

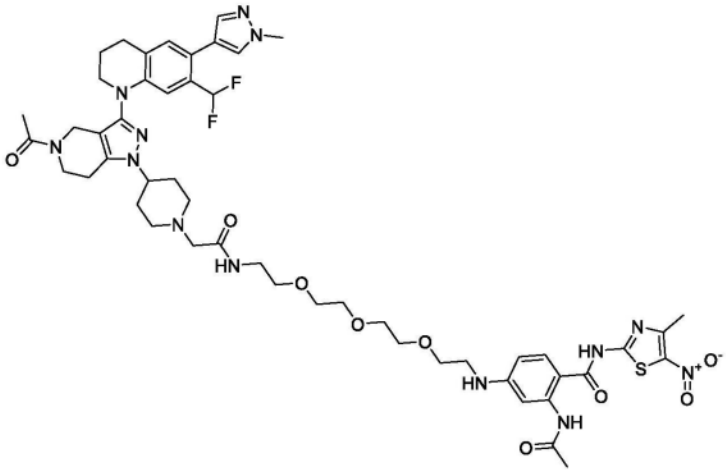
化合物	结构	名称
D-4		2-乙酰胺基-4-((7-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)庚基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

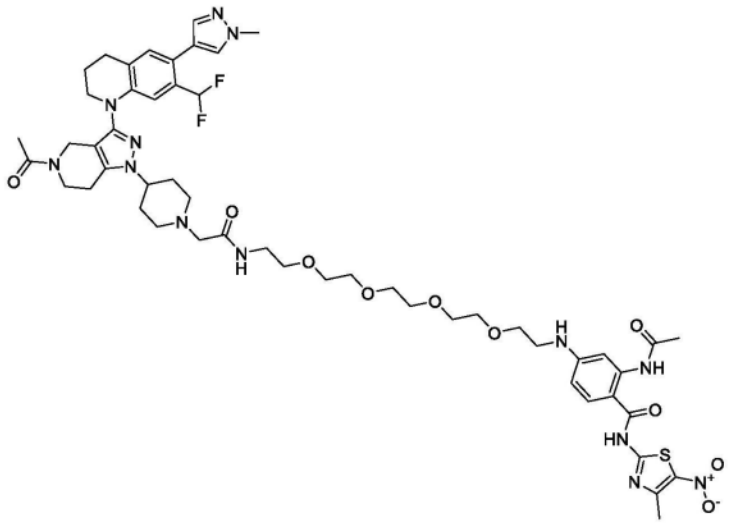
化合物	结构	名称
D-5		2-乙酰胺基-4-((8-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)辛基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

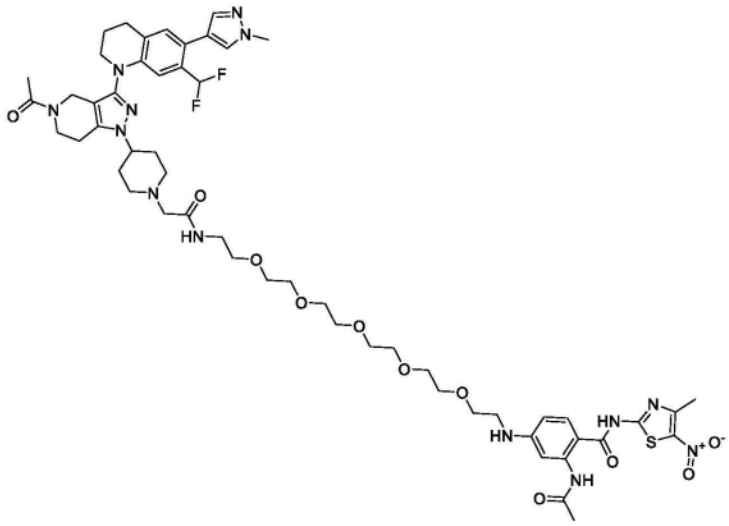
化合物	结构	名称
D-6		2-乙酰胺基-4-((10-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)癸基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

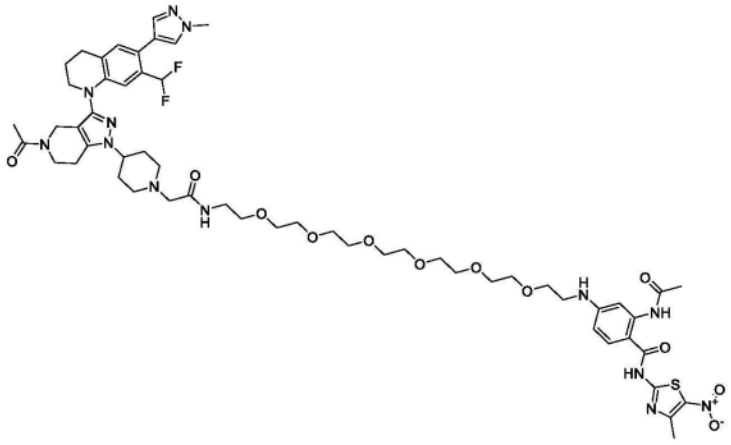
化合物	结构	名称
D-7		2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

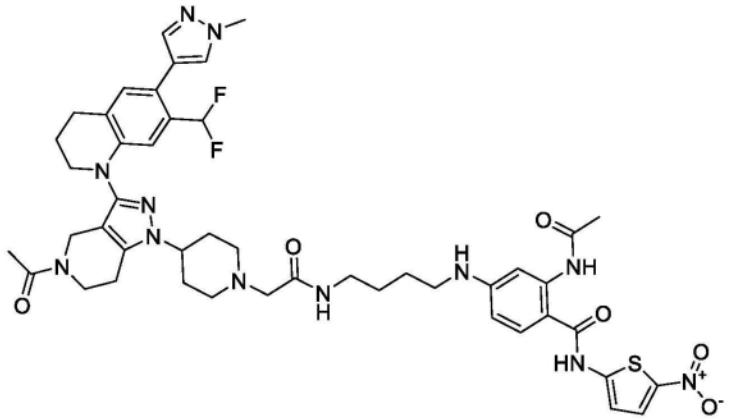
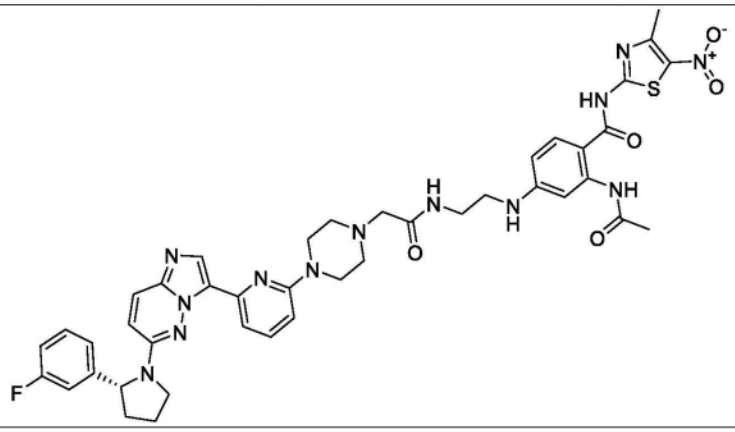
化合物	结构	名称
D-8		2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

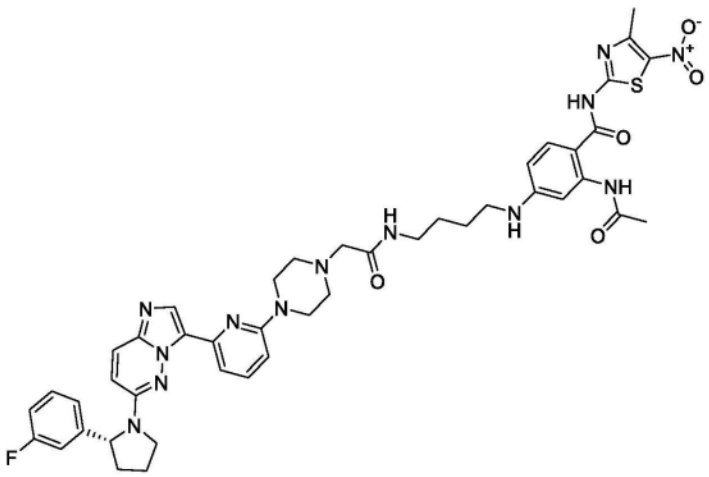
化合物	结构	名称
D-9		2-乙酰胺基-4-((1-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

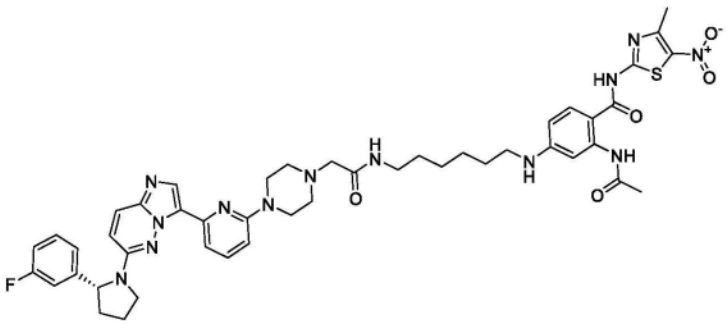
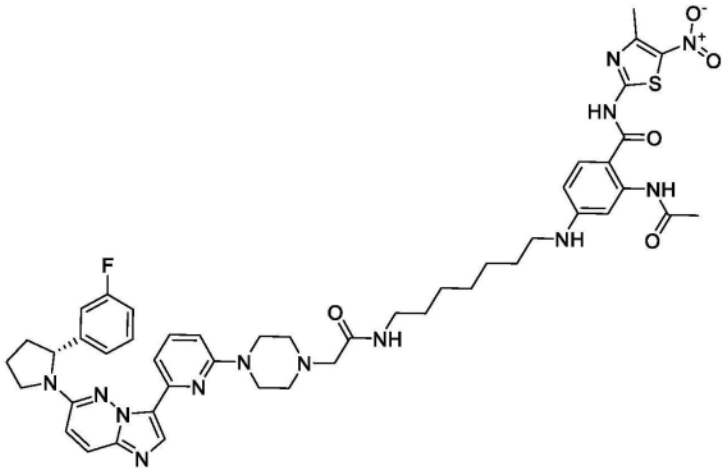
化合物	结构	名称
D-10		2-乙酰胺基-4-((1-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

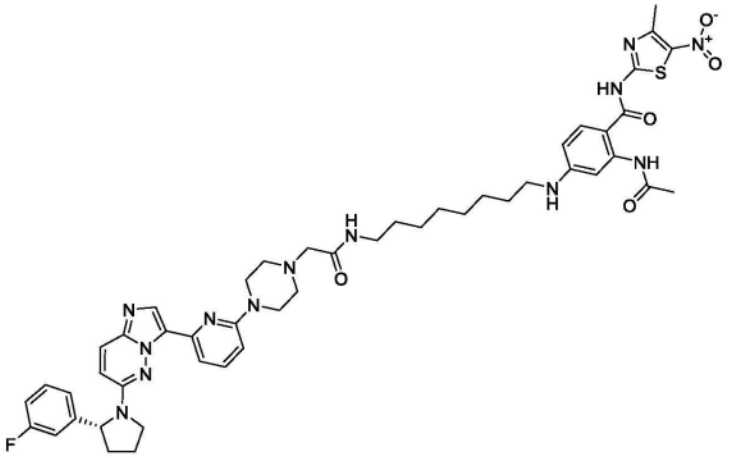
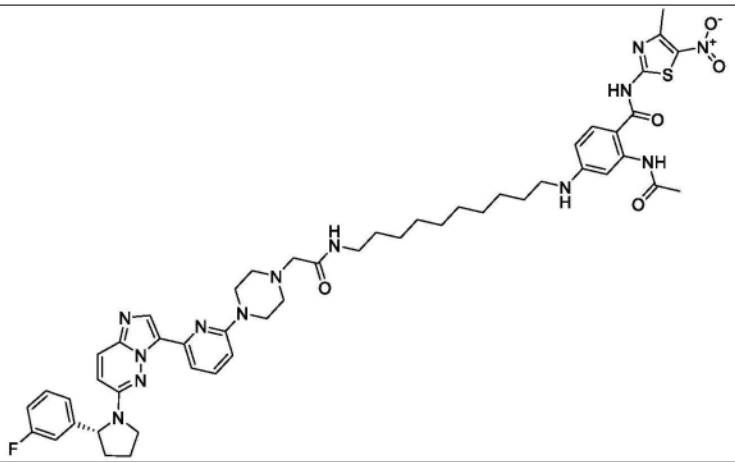
化合物	结构	名称
D-11		2-乙酰胺基-4-((1-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

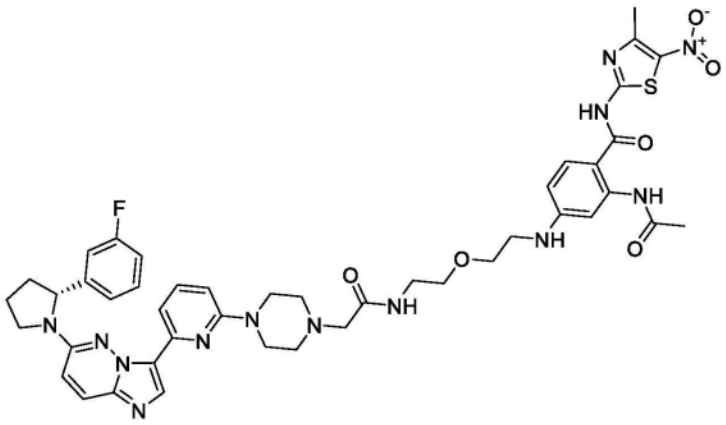
化合物	结构	名称
D-12		2-乙酰胺基-4-((1-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十三烷-23-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

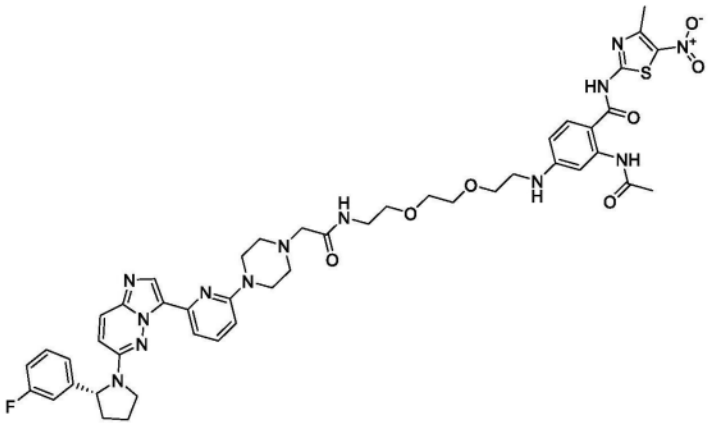
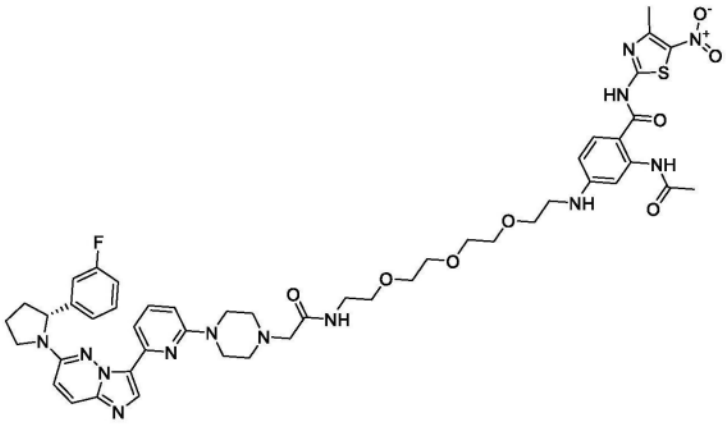
化合物	结构	名称
D-13		2-乙酰胺基-4-((4-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)丁基)氨基)-N-(5-硝基噻吩-2-基)苯甲酰胺
D-14		(R)-2-乙酰胺基-4-((2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并

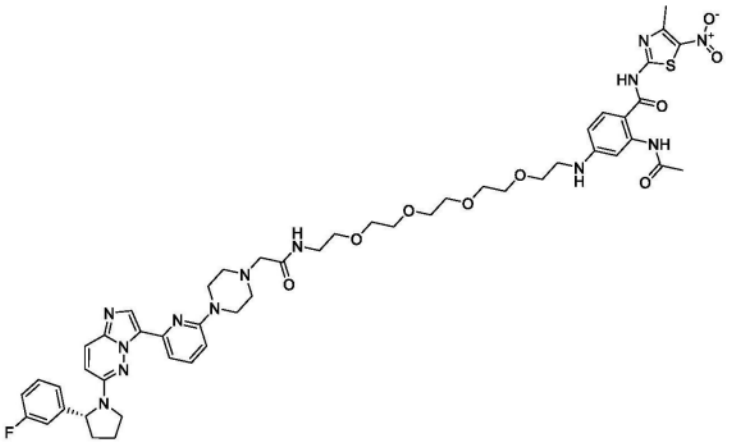
化合物	结构	名称
		[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-15		(R)-2-乙酰胺基-4-((4-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丁基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

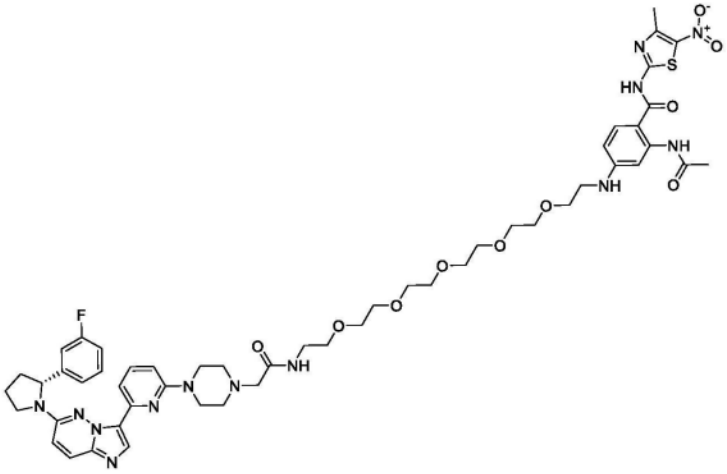
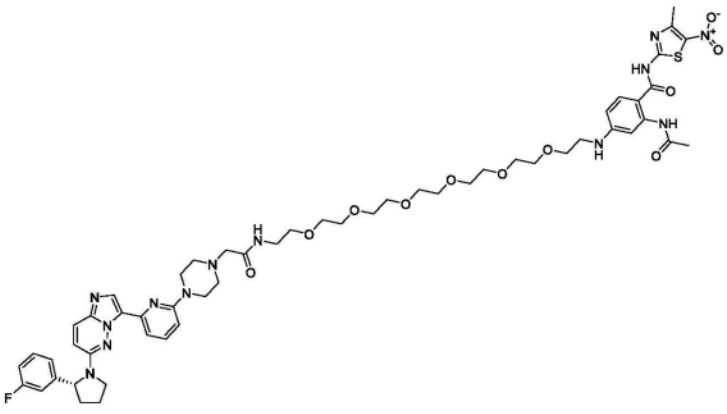
化合物	结构	名称
D-16		(R)-2-乙酰胺基-4-((6-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)己基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-17		(R)-2-乙酰胺基-4-((7-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)庚基)

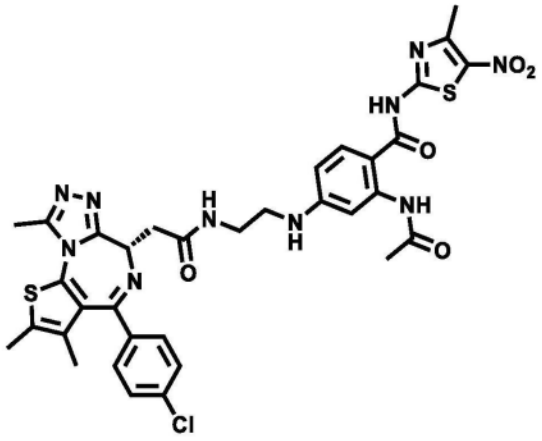
化合物	结构	名称
		氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-18		(R)-2-乙酰胺基-4-((8-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)辛基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-19		(R)-2-乙酰胺基-4-((10-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪

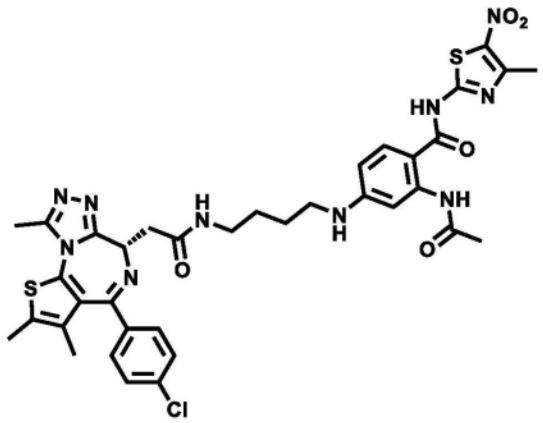
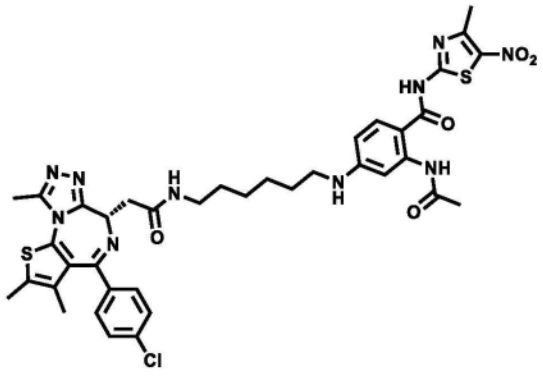
化合物	结构	名称
		-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)环基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-20		(R)-2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

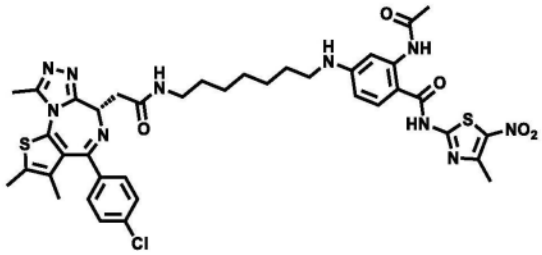
化合物	结构	名称
D-21		(R)-2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-22		(R)-2-乙酰胺基-4-((1-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-

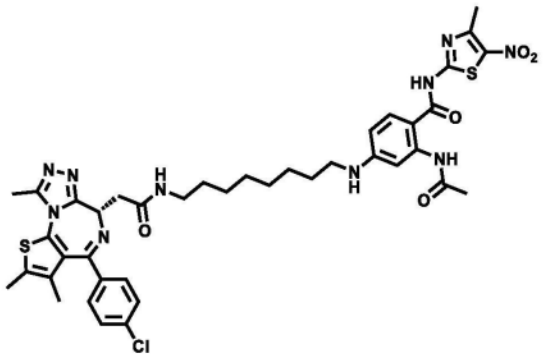
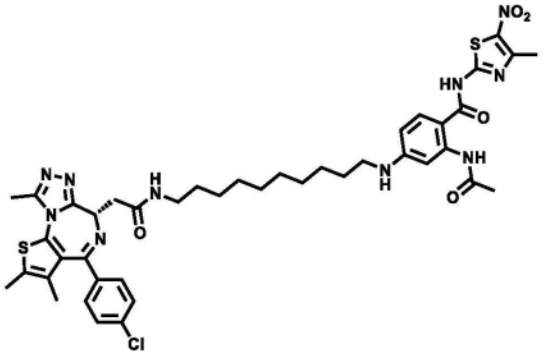
化合物	结构	名称
		基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-23		(R)-2-乙酰胺基-4-((1-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

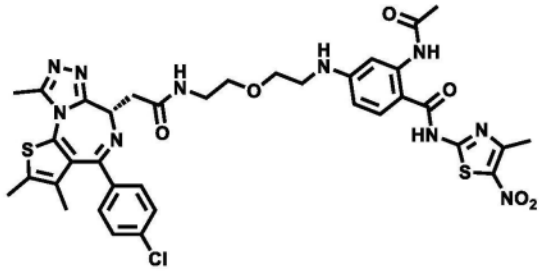
化合物	结构	名称
D-24		(R)-2-乙酰胺基-4-((1-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-25		(R)-2-乙酰胺基-4-((1-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)

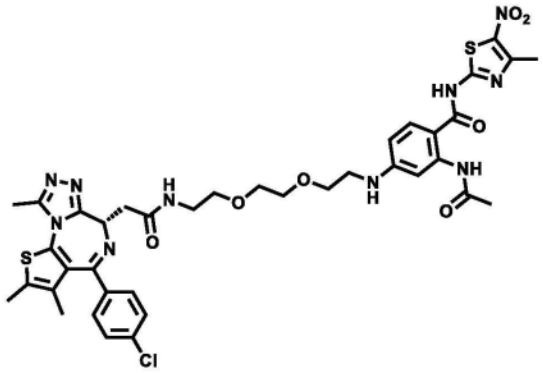
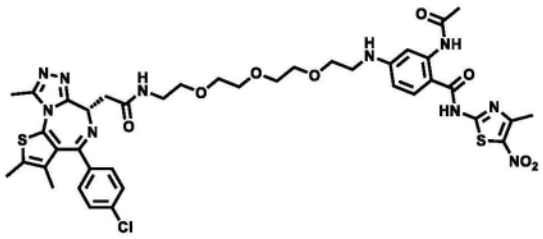
化合物	结构	名称
		哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十三烷-23-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-26		(*S*)-2-乙酰胺基-4-((2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺基)乙基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

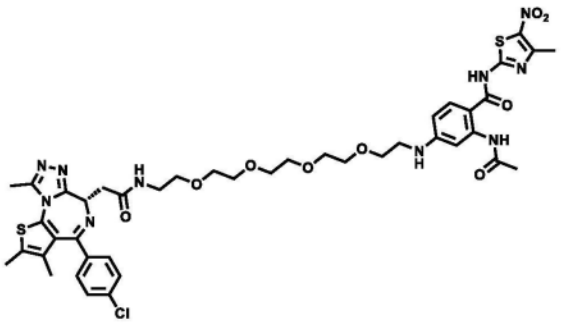
化合物	结构	名称
D-27		(*S*)-2-乙酰胺基-4-((4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺基)丁基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-28		(*S*)-2-乙酰胺基-4-((6-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-

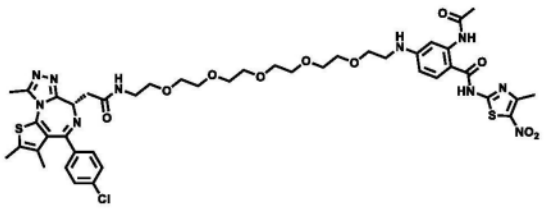
化合物	结构	名称
		基)乙酰胺基)己基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-29		(*S*)-2-乙酰胺基-4-((7-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺基)庚基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

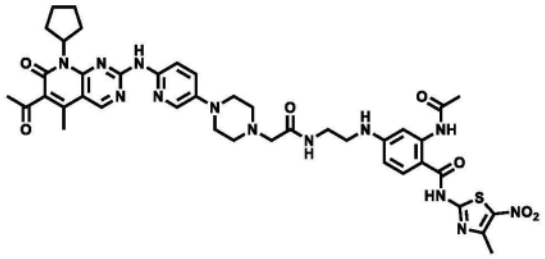
化合物	结构	名称
D-30		(*S*)-2-乙酰胺基-4-((8-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺基)辛基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-31		(*S*)-2-乙酰胺基-4-((10-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-

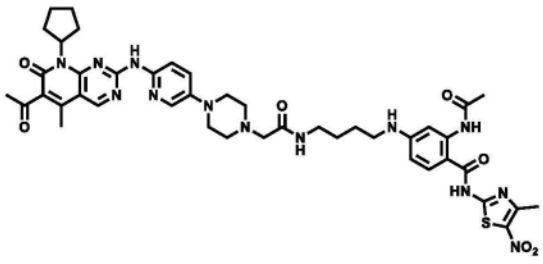
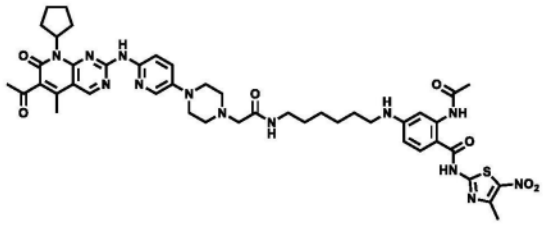
化合物	结构	名称
		基)乙酰胺基)癸基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-32		(*S*)-2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*--噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-D-34硝基噻唑-2-D-35基)苯甲酰胺

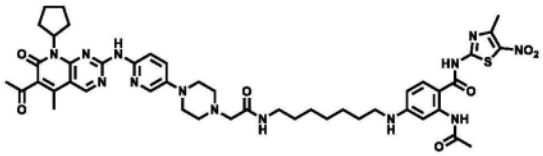
化合物	结构	名称
D-33		(*S*)-2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-34		(*S*)-2-乙酰胺基-4-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并

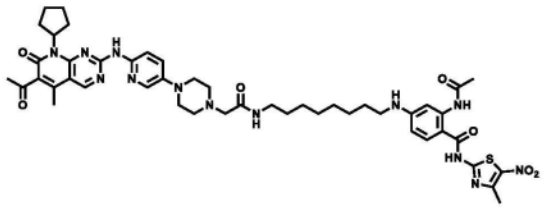
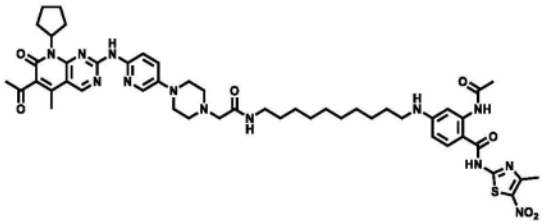
化合物	结构	名称
		[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-35		(*S*)-2-乙酰胺基-4-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻

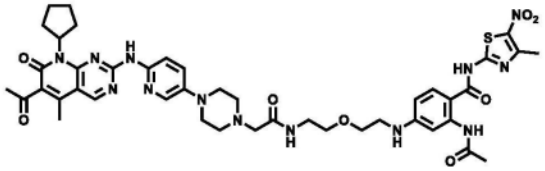
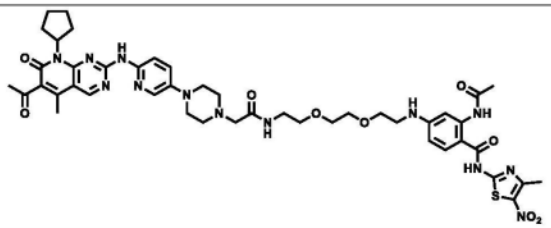
化合物	结构	名称
		唑-2-基)苯甲酰胺
D-36		(*S*)-2-乙酰胺基-4-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-37		(*S*)-2-乙酰胺基-4-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6*H*-噻

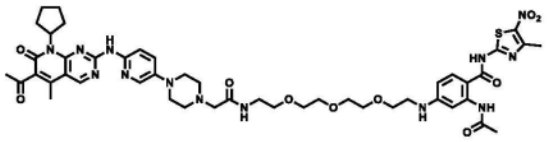
化合物	结构	名称
		吩并[3,2-*f*][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十三烷-23-基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-38		2-乙酰胺基-4-((2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙基)氨基)-*N*-(4-甲

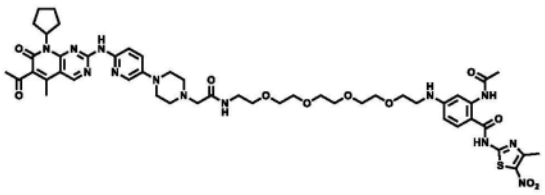
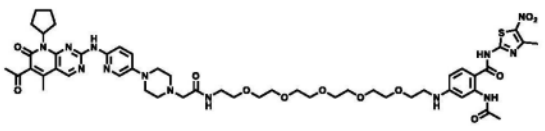
化合物	结构	名称
		基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-39		2-乙酰胺基-4-((4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丁基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-40		2-乙酰胺基-4-((6-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶

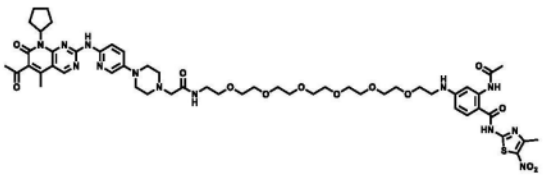
化合物	结构	名称
		-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)己基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-41		2-乙酰胺基-4-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)庚基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

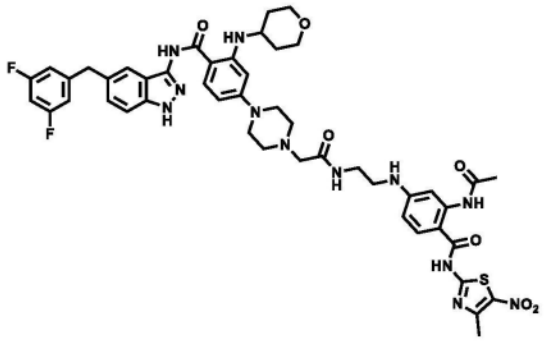
化合物	结构	名称
D-42		2-乙酰胺基-4-((8-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)辛基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-43		2-乙酰胺基-4-((10-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)

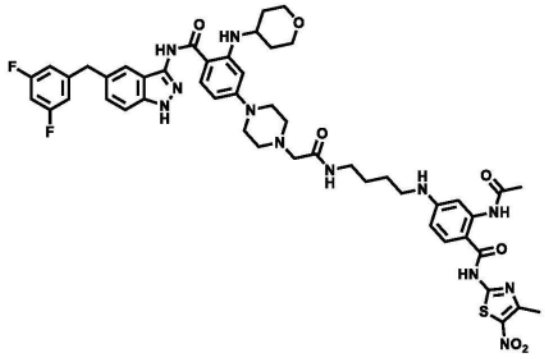
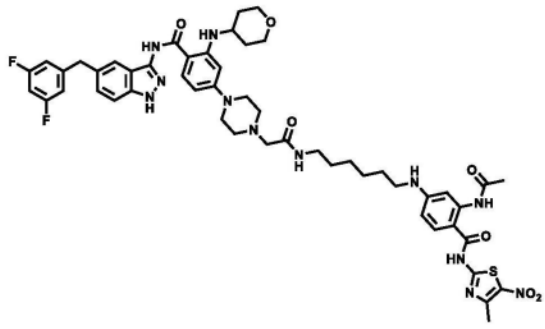
化合物	结构	名称
		乙酰胺基)癸基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-44		2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-45		2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环

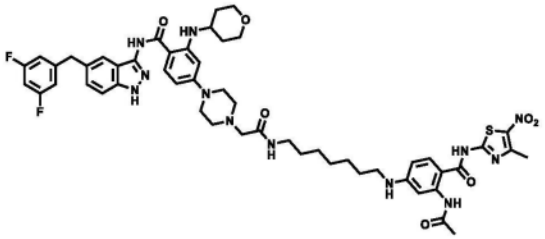
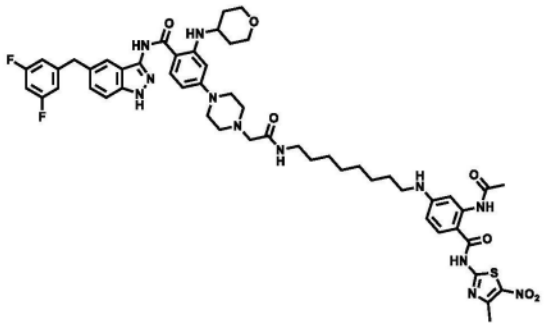
化合物	结构	名称
		戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-46		2-乙酰胺基-4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十

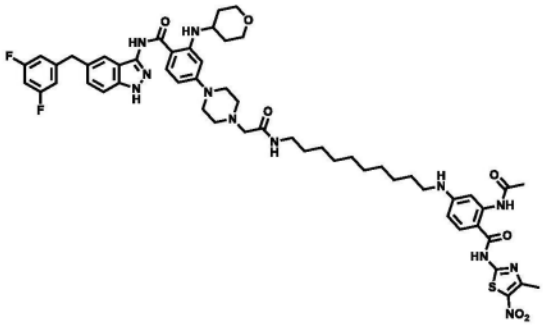
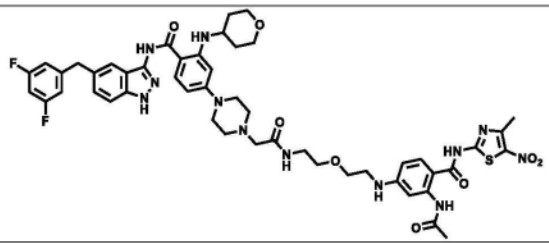
化合物	结构	名称
		四烷-14-基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-47		2-乙酰胺基-4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-48		2-乙酰胺基-4-((1-(4-(6-((6-乙酰基

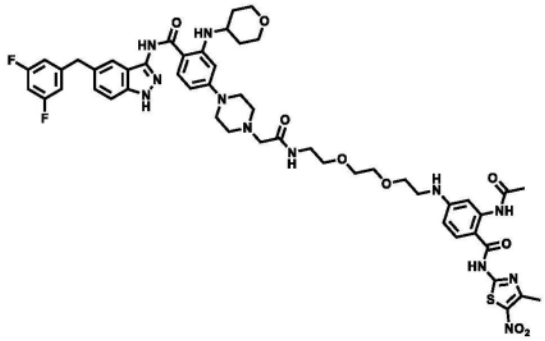
化合物	结构	名称
		-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-49		2-乙酰胺基-4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-

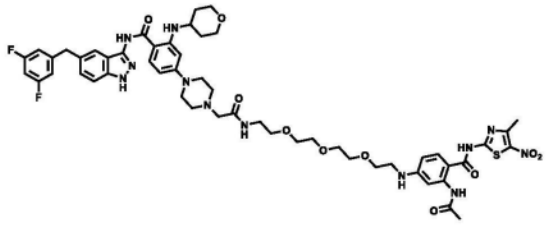
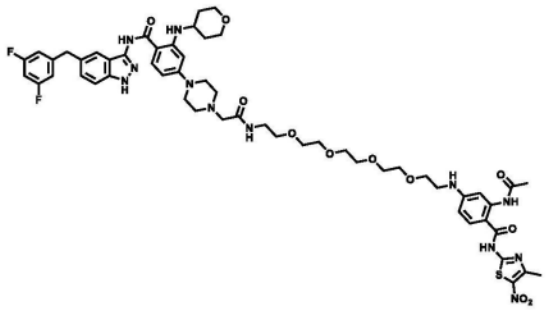
化合物	结构	名称
		基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十三烷-23-基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)
D-50		2-乙酰胺基-4-((2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

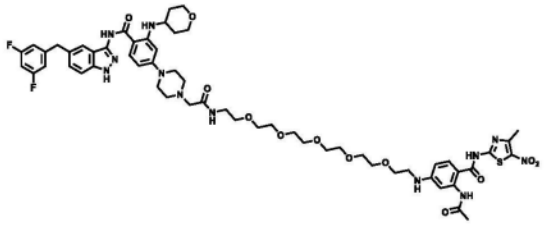
化合物	结构	名称
D-51		2-乙酰胺基-4-((4-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丁基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-52		2-乙酰胺基-4-((6-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)己基)

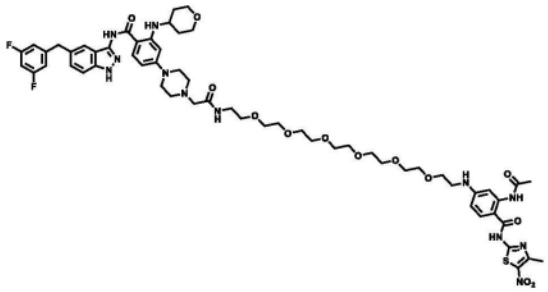
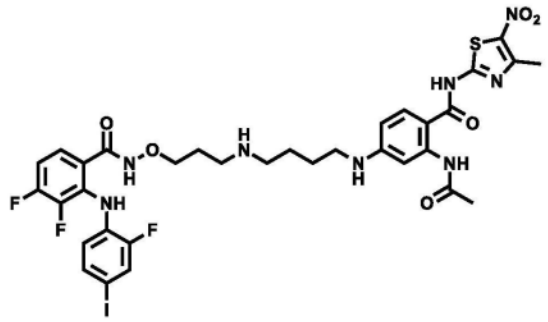
化合物	结构	名称
		氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-53		2-乙酰胺基-4-((7-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)庚基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-54		2-乙酰胺基-4-((8-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2*H*-吡喃

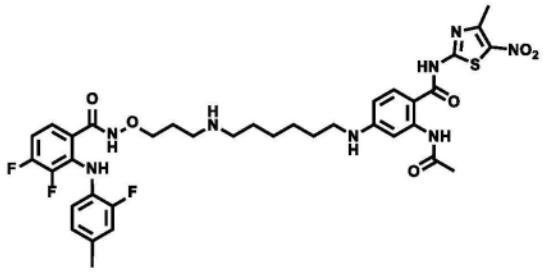
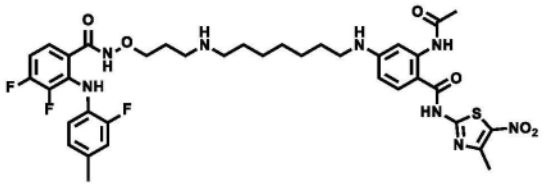
化合物	结构	名称
		-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)辛基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-55		2-乙酰胺基-4-((10-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)癸基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-56		2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄

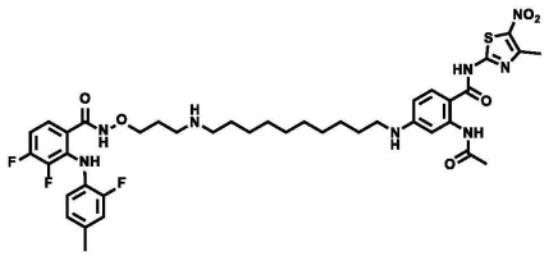
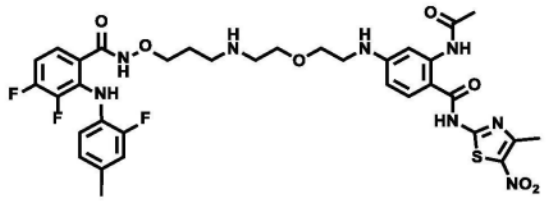
化合物	结构	名称
		基)-1*H*-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-57		2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-*N*-(4-甲

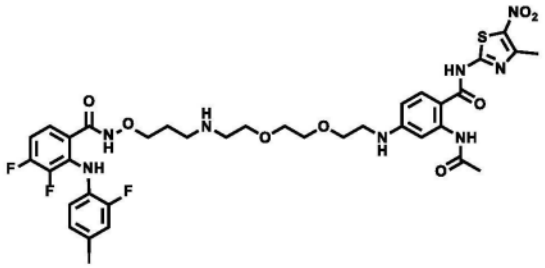
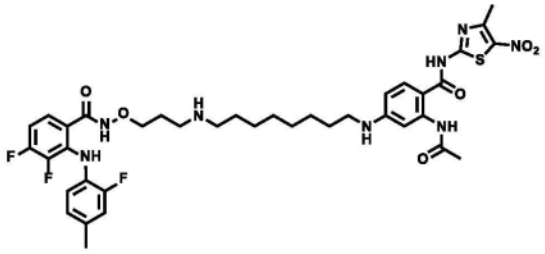
化合物	结构	名称
		基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-58		2-乙酰胺基-4-((1-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-59		2-乙酰胺基-4-((1-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢

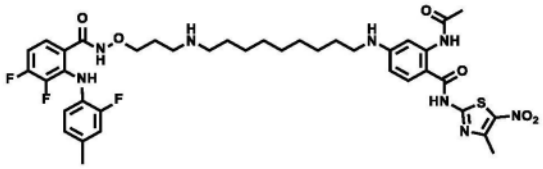
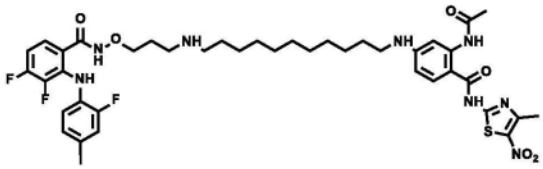
化合物	结构	名称
		-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-60		2-乙酰胺基-4-((1-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-*N*-(4-甲

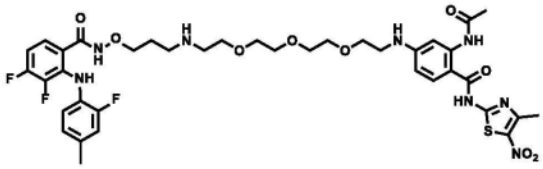
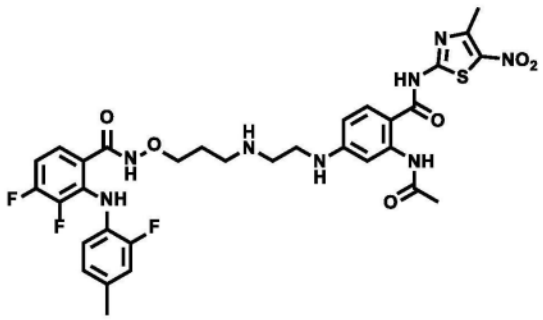
化合物	结构	名称
		基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-61		2-乙酰胺基-4-((1-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1*H*-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十三烷-23-基)氨基)-*N*-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-62		*N*-(3-((4-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)

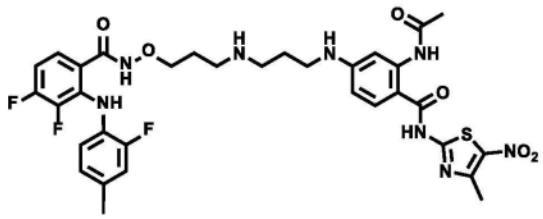
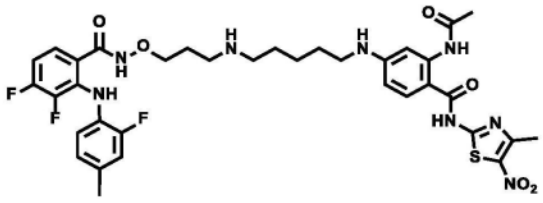
化合物	结构	名称
		氨基)丁基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺
D-63		*N*-(3-((6-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)己基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺
D-64		*N*-(3-((7-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)庚基)氨基)丙氧

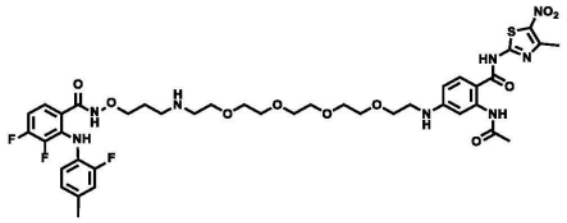
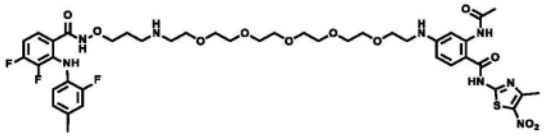
化合物	结构	名称
		基)-3,4- 二氟 -2-((2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基) 苯甲酰胺
D-65		*N*-(3-((10-((3- 乙酰胺基 -4-((4- 甲基 -5- 硝基噻唑 -2- 基) 氨甲酰基) 苯基) 氨基) 癸基) 氨基) 丙氧基)-3,4- 二氟 -2-((2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基) 苯甲酰胺
D-66		*N*-(3-((2-(2-((3- 乙酰胺基 -4-((4- 甲基 -5- 硝基噻唑 -2- 基) 氨甲酰基) 苯基) 氨基) 乙氧基) 乙基) 氨基) 丙氧基)-3,4- 二

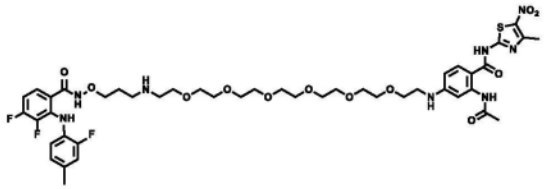
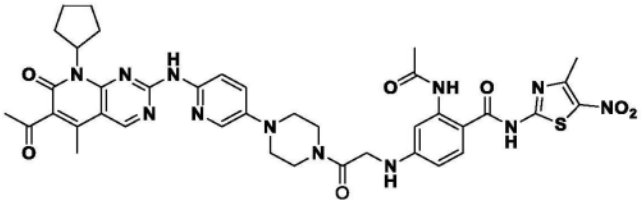
化合物	结构	名称
		氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺
D-67		*N*-(3-((2-(2-(2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺
D-68		*N*-(3-((8-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)辛基)氨基)丙氧基)-3,4-二

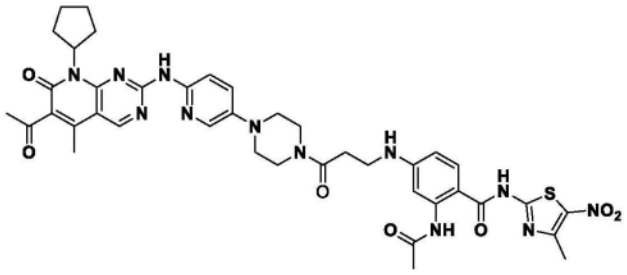
化合物	结构	名称
		氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺
D-69		*N*-(3-((9-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)壬基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺
D-70		*N*-(3-((11-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)十一烷基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟

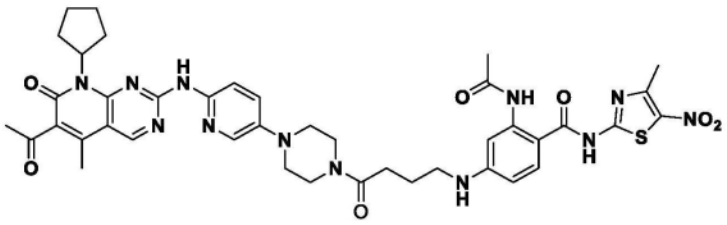
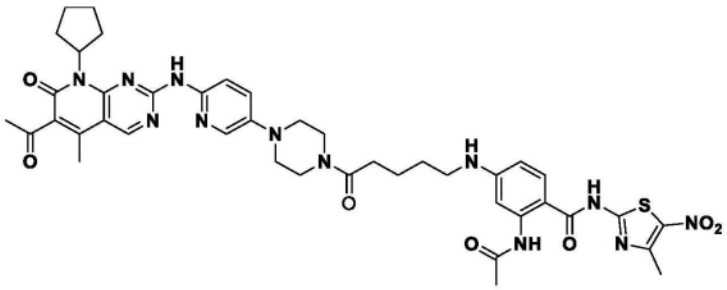
化合物	结构	名称
		-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺
D-71		*N*-((1-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9-三氧杂-12-氮杂十五烷-15-基)氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺
D-72		*N*-(3-((2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟

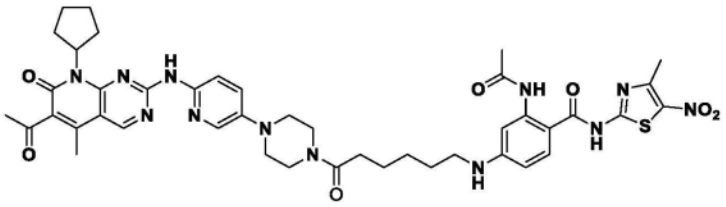
化合物	结构	名称
		-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺
D-73		*N*-(3-((3-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)丙基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺
D-74		*N*-(3-((5-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)戊基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲

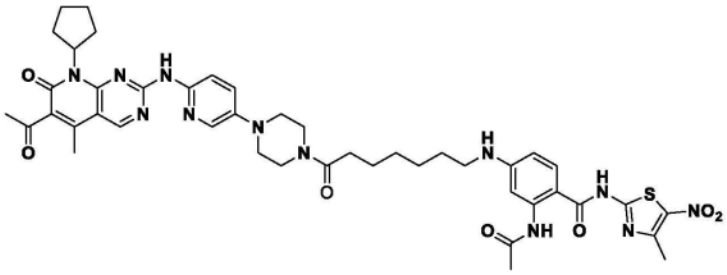
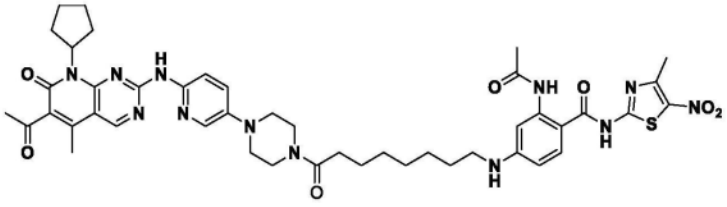
化合物	结构	名称
		酰胺
D-75		*N*-((1-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂-15-氮杂十八烷-18-基)氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺
D-76		*N*-((1-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂-18-氮杂二十一烷-21-

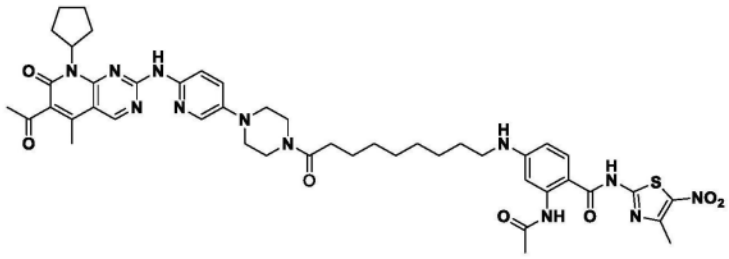
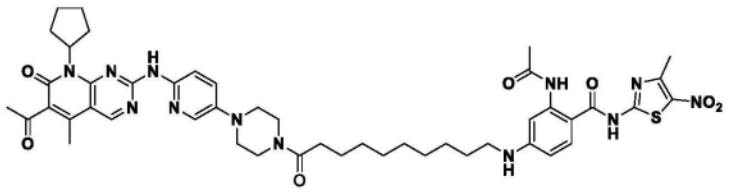
化合物	结构	名称
		基) 氧基)-3,4- 二氟 -2-((2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基) 苯甲酰胺
D-77		*N*-((1-((3- 乙酰胺基 -4-((4- 甲基 -5- 硝基噻唑 -2- 基) 氨甲酰基) 苯基) 氨基)-3,6,9,12,15,18- 六氧杂 -21- 氮杂二十四烷 -24- 基) 氧基)-3,4- 二氟 -2-((2- 氟 -4- 碘苯基) 氨基) 苯甲酰胺
D-78		2- 乙酰胺基 -4-((2-(4-(6-((6- 乙酰基 -8- 环戊基 -5- 甲基 -7-

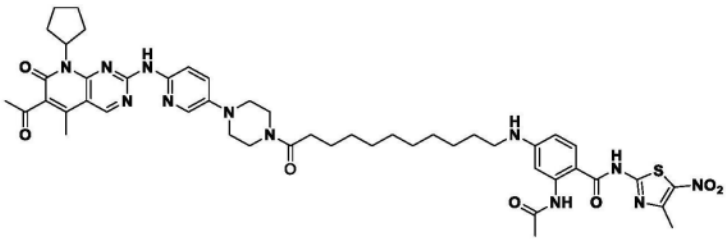
化合物	结构	名称
		氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-79		2-乙酰胺基-4-((3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯

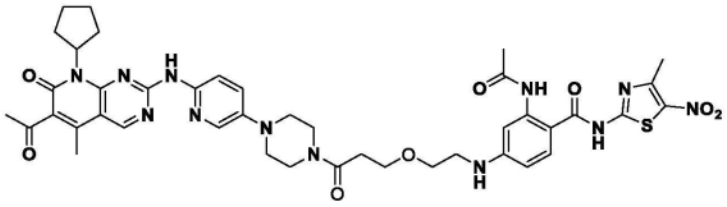
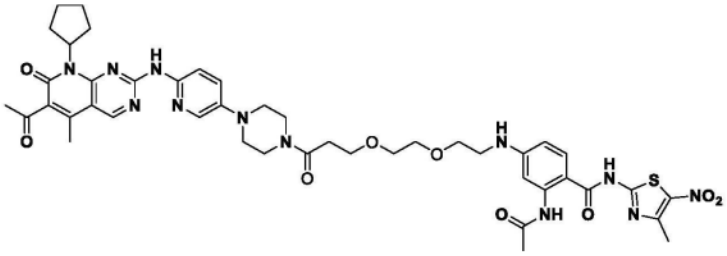
化合物	结构	名称
		甲酰胺
D-80		2-乙酰胺基-4-((4-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-81		2-乙酰胺基-4-((5-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)

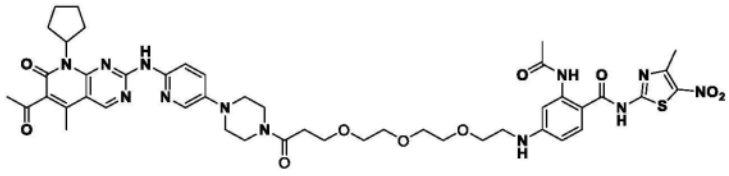
化合物	结构	名称
		哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-82		2-乙酰胺基-4-((6-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

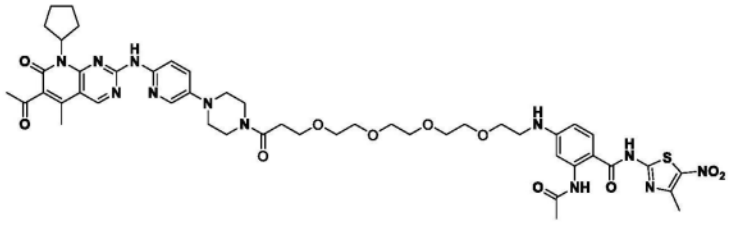
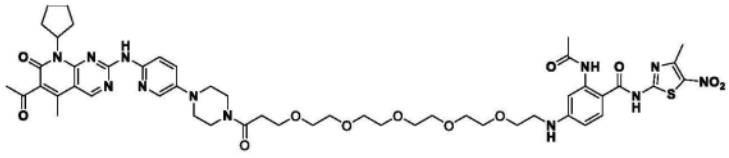
化合物	结构	名称
D-83		2-乙酰胺基-4-((7-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-84		2-乙酰胺基-4-((8-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-

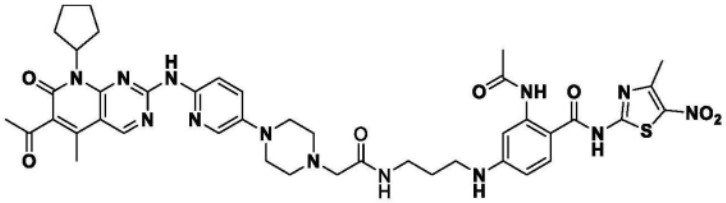
化合物	结构	名称
		基)-8-氧代辛基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-85		2-乙酰胺基-4-((9-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-9-氧代壬基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-86		2-乙酰胺基-4-((10-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-

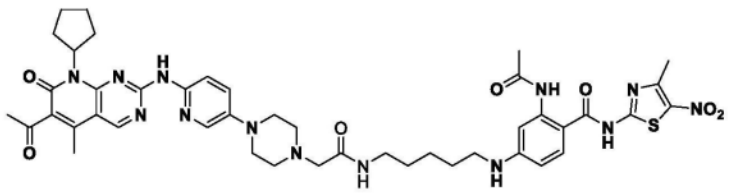
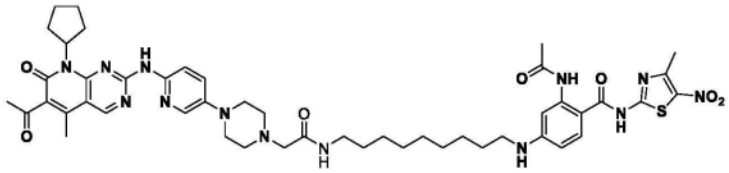
化合物	结构	名称
		氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-10-氧代癸基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-87		2-乙酰胺基-4-((11-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一烷基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)

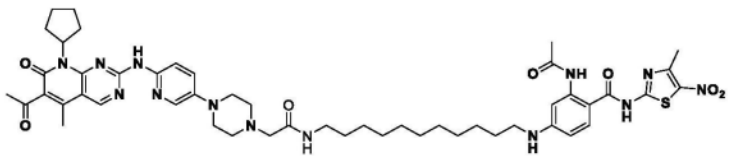
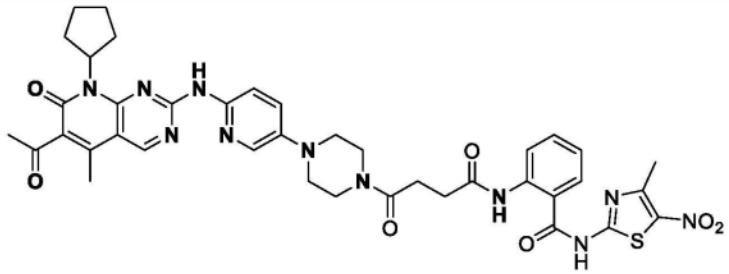
化合物	结构	名称
		苯甲酰胺
D-88		2-乙酰胺基-4-((2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-89		2-乙酰胺基-4-((2-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)

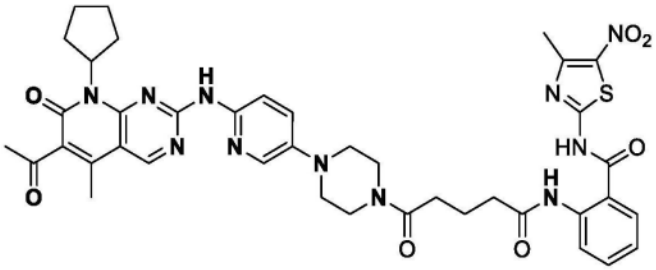
化合物	结构	名称
		吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-90		2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

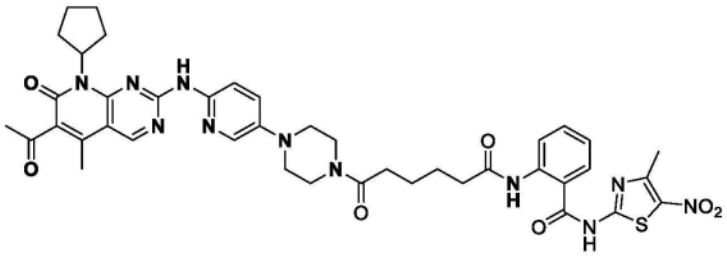
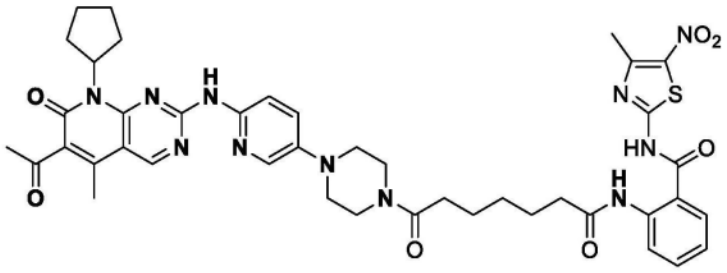
化合物	结构	名称
D-91		2-乙酰胺基-4-((15-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-92		2-乙酰胺基-4-((18-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)

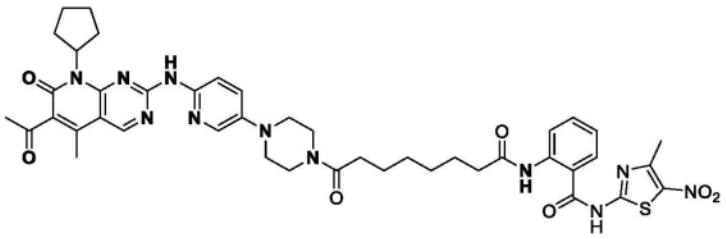
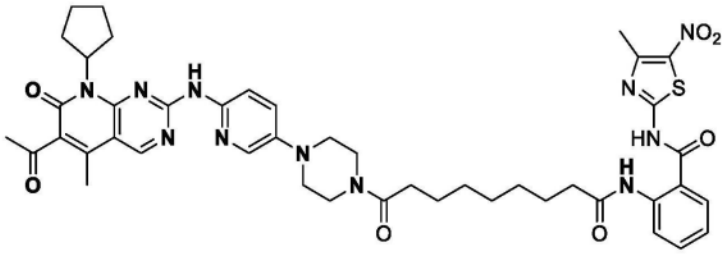
化合物	结构	名称
		吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-93		2-乙酰胺基-4-((3-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

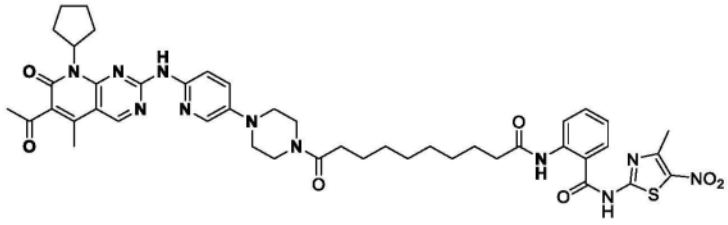
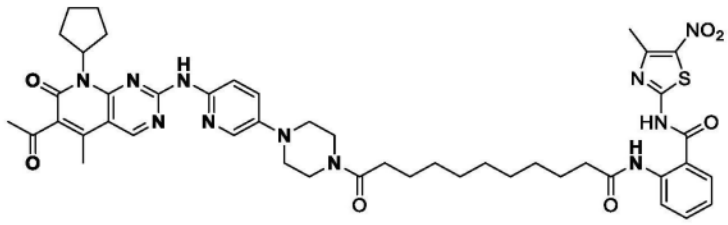
化合物	结构	名称
D-94		2-乙酰胺基-4-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)戊基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-95		2-乙酰胺基-4-((9-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)

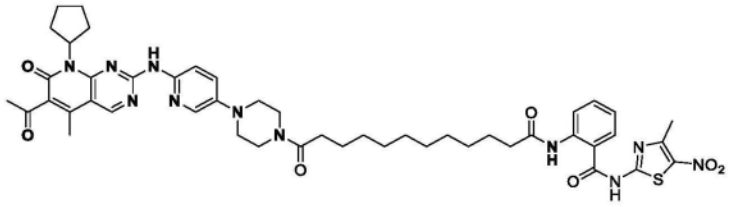
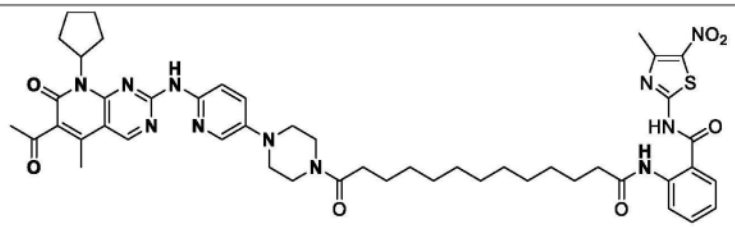
化合物	结构	名称
		乙酰胺基)壬基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-96		2-乙酰胺基-4-((11-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)十一烷基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-97		2-(4-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡

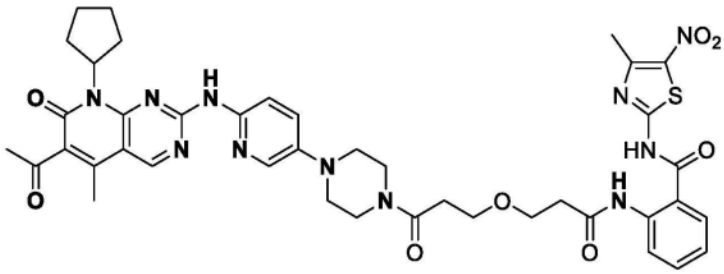
化合物	结构	名称
		啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-98		2-(5-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

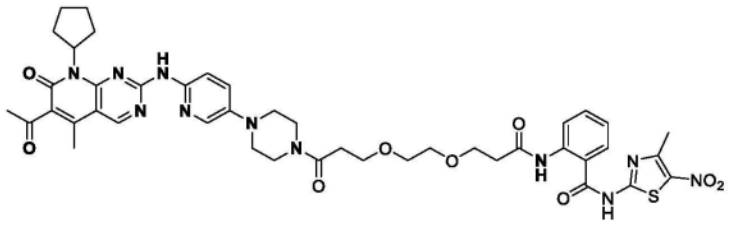
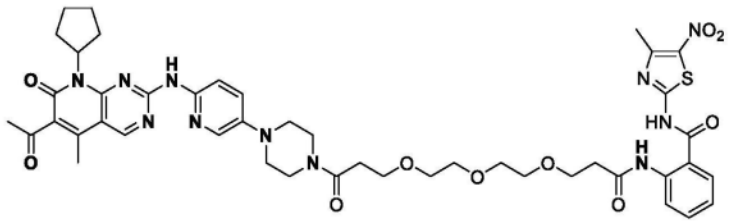
化合物	结构	名称
D-99		2-(6-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-100		2-(7-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻

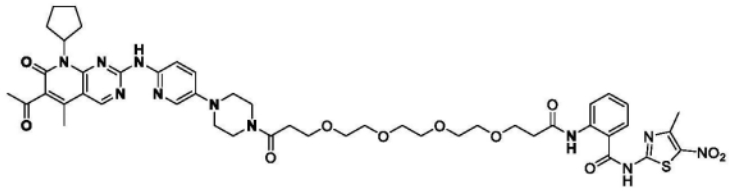
化合物	结构	名称
		唑-2-基)苯甲酰胺
D-101		2-(8-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-102		2-(9-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-9-氧代壬酰胺

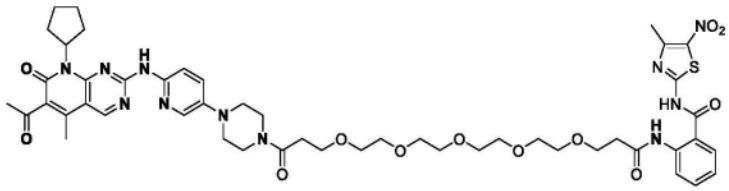
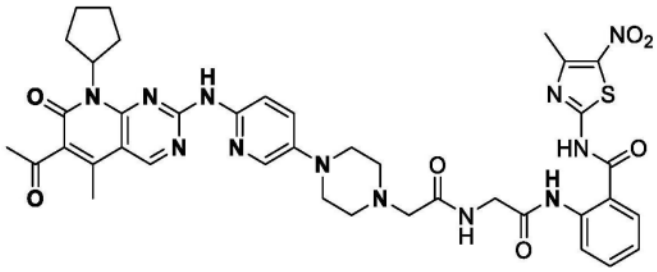
化合物	结构	名称
		基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-103		2-(10-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-10-氧代癸酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-104		2-(11-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)

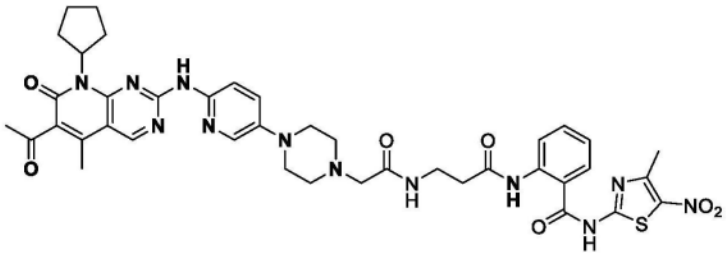
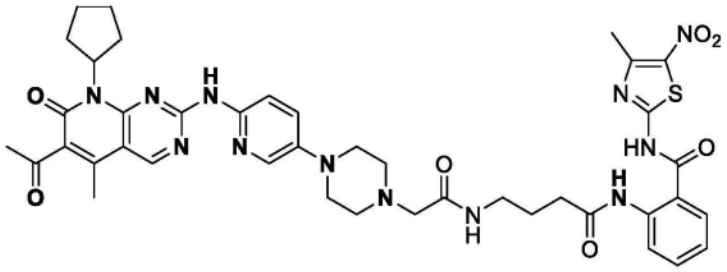
化合物	结构	名称
		吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一烷酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-105		2-(12-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-12-氧代十二烷酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-106		2-(13-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-

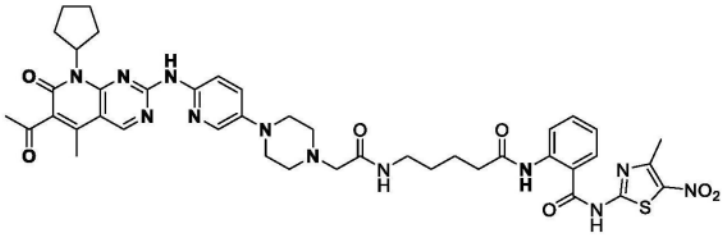
化合物	结构	名称
		氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-13-氧代十三酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-107		2-(3-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯

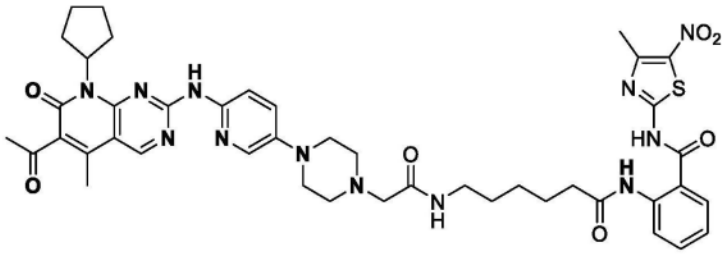
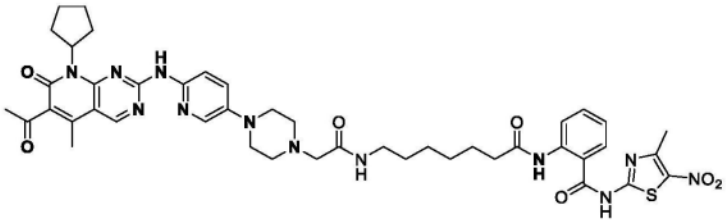
化合物	结构	名称
		甲酰胺
D-108		2-(3-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-109		2-(3-(2-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-

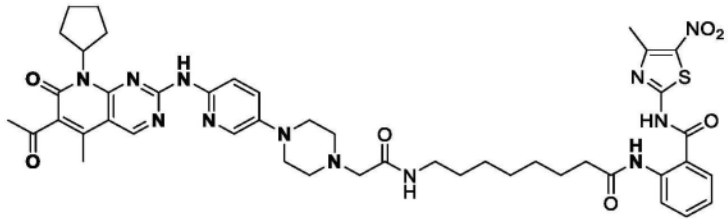
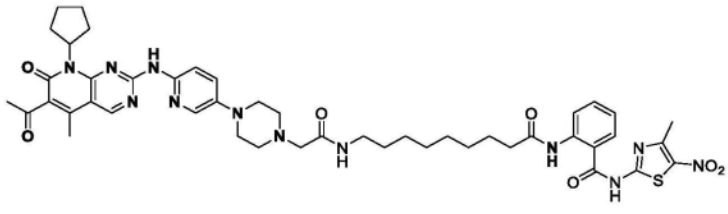
化合物	结构	名称
		基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-110		16-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-(2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂十六烷酰胺

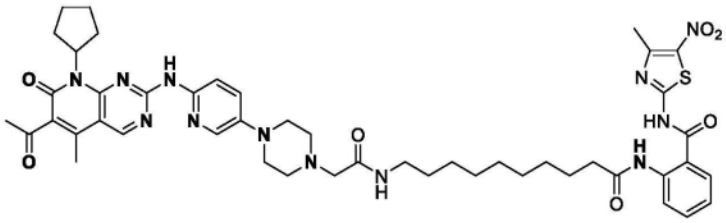
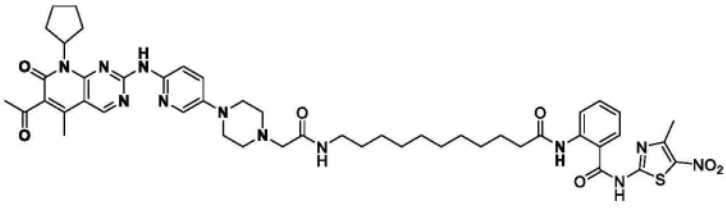
化合物	结构	名称
D-111		19-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-(2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)-19-氧代-4,7,10,13,16-五氧杂十九烷酰胺
D-112		2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)

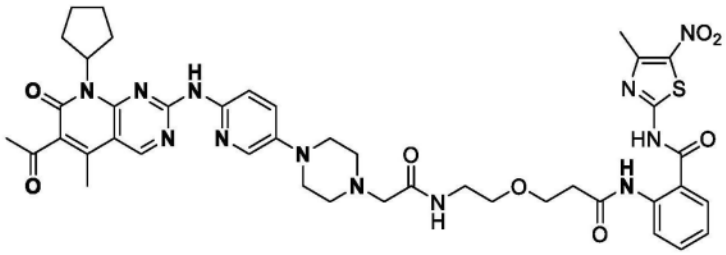
化合物	结构	名称
		乙酰胺基)乙酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-113		2-(3-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丙酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-114		2-(4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并

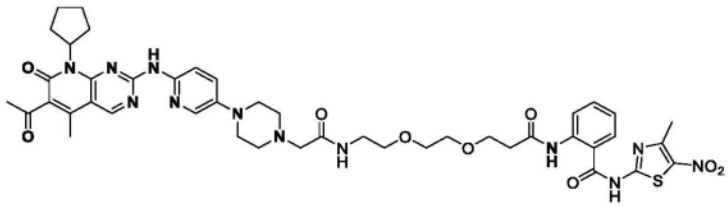
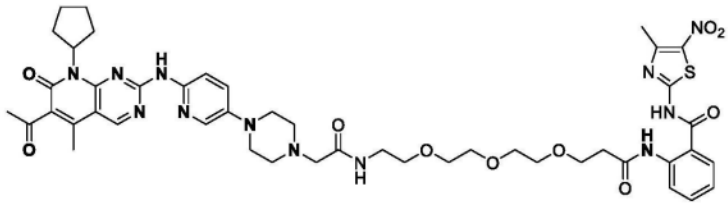
化合物	结构	名称
		[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丁酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-115		2-(5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)戊酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

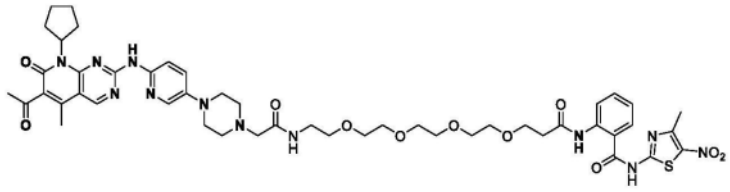
化合物	结构	名称
D-116		2-(6-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)己酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-117		2-(7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)庚酰胺

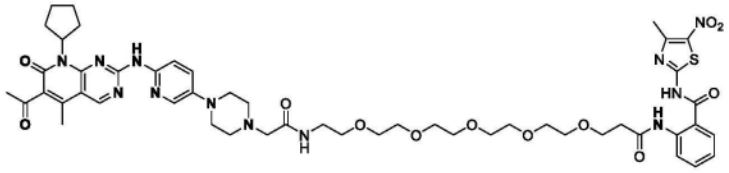
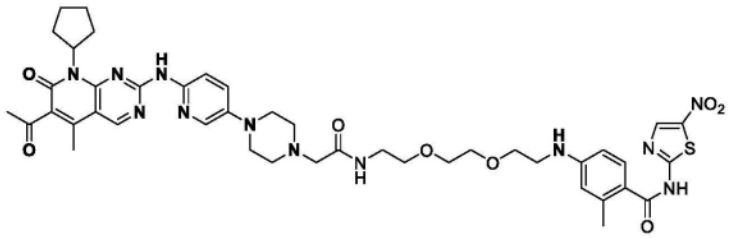
化合物	结构	名称
		基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-118		2-(8-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)辛酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-119		2-(9-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)

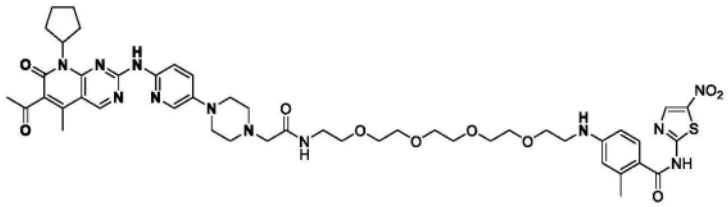
化合物	结构	名称
		吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)壬酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-120		2-(10-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)癸酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-121		2-(11-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-

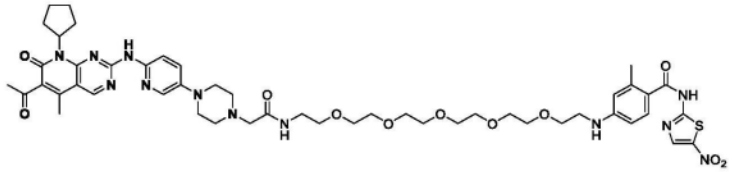
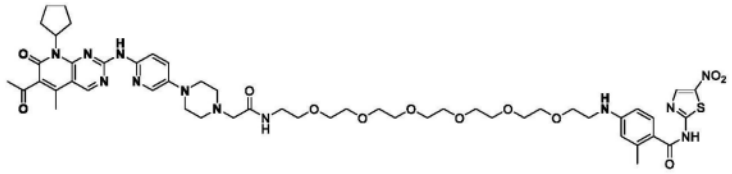
化合物	结构	名称
		氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)十一烷酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-122		2-(3-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)丙酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯

化合物	结构	名称
		甲酰胺
D-123		2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-124		2-(1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧

化合物	结构	名称
		代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十五烷-15-酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-125		2-(1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十八烷-18-酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

化合物	结构	名称
D-126		2-(1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十一烷-21-酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-127		4-((2-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)

化合物	结构	名称
		哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-128		4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基)-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

化合物	结构	名称
D-129		4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺
D-130		4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)

化合物	结构	名称
		哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十三烷-23-基)氨基)-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0202] 本文描述的化合物可用于结合DNA损伤结合蛋白1(DDB1)、结合和/或降解靶蛋白、用于诱导随后的细胞效应和/或用于抑制微生物如病毒或细菌。在一些实施方案中,该化合物用作抗病毒药物。例如,化合物如本文所述包含配体的化合物可与一种或多种病毒蛋白竞争。在一些实施方案中,该化合物用作抗寄生虫药物。在一些实施方案中,该化合物用作分子胶,例如,将两个分子如DDB1蛋白和/或靶蛋白结合在一起。在一些实施方案中,该化合物用作降解剂。例如,本文所述的异双功能化合物可用作靶向蛋白质降解剂。

化合物的制备

[0203] 根据本领域技术人员已知的有机合成技术,从市售化学品和/或化学文献中描述的化合物开始,制备本文所述化学反应中使用的化合物。"市售化学品"得自标准商业来源,包括Acros Organics(Pittsburgh,PA)、Aldrich Chemical(Milwaukee,WI,including Sigma Chemical and Fluka)、Apin Chemicals Ltd.(Milton Park,UK)、Avocado Research(Lancashire,U.K.)、BDH Inc.(Toronto,Canada)、Bionet(Cornwall,U.K.)、Chemservice Inc.(West Chester,PA)、Crescent Chemical Co.(Hauppauge,NY)、Eastman Organic Chemicals,Eastman Kodak Company(Rochester,NY)、Fisher Scientific Co.(Pittsburgh,PA)、Fisons Chemicals(Leicestershire,UK)、Frontier Scientific(Logan,UT)、ICN Biomedicals,Inc.(Costa Mesa,CA)、Key Organics(Cornwall,U.K.)、Lancaster Synthesis(Windham,NH)、Maybridge Chemical Co.Ltd.(Cornwall,U.K.)、Parish Chemical Co.(Orem,UT)、Pfaltz&Bauer,Inc.(Waterbury,CN)、Polyorganix(Houston,TX)、Pierce Chemical Co.(Rockford,IL)、Riedel de Haen AG(Hanover,Germany)、Spectrum Quality Product,Inc.(New Brunswick,NJ)、TCI America(Portland,OR)、Trans World Chemicals,Inc.(Rockville,MD)和Wako Chemicals USA,Inc.(Richmond,VA)。

[0204] 合适的参考书和论文详述了用于制备本文所述化合物的反应物的合成,或提供了描述该制备的文章的参考文献,这些参考书和论文包括例如"Synthetic Organic

Chemistry",John Wiley&Sons,Inc.,New York;S.R.Sandler等人,"Organic Functional Group Preparations,"第二版,Academic Press,New York,1983;H.O.House,"Modern Synthetic Reactions",第二版,W.A.Benjamin,Inc.Menlo Park,Calif.1972;T.L.Gilchrist,"Heterocyclic Chemistry",第二版,John Wiley&Sons,New York,1992;J.March,"Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms and Structure",第四版,Wiley-Interscience,New York,1992。其他合适的参考书和论文详述了可用于制备本文所述化合物的反应物的合成,或提供了描述该制备的文章的参考文献,这些参考书和论文包括例如Fuhrhop,J.Penzlin G."Organic Synthesis:Concepts,Methods,Starting Materials",第二修订和扩增版(1994)John Wiley&Sons ISBN:3-527-29074-5;Hoffman,R.V."Organic Chemistry,An Intermediate Text"(1996)Oxford University Press,ISBN 0-19-509618-5;Larock,R.C."Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations"第二版(1999)Wiley-VCH,ISBN:0-471-19031-4;March,J."Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure"第四版(1992)John Wiley&Sons,ISBN:0-471-60180-2;Otera,J.(编辑)"Modern Carbonyl Chemistry"(2000)Wiley-VCH,ISBN:3-527-29871-1;Patai,S."Patai's 1992Guide to the Chemistry of Functional Groups"(1992)Interscience ISBN:0-471-93022-9;Solomons,T.W.G."Organic Chemistry"第七版(2000)John Wiley&Sons,ISBN:0-471-19095-0;Stowell,J.C.,"Intermediate Organic Chemistry"第二版(1993)Wiley-Interscience,ISBN:0-471-57456-2;"Industrial Organic Chemicals:Starting Materials and Intermediates:An Ullmann's Encyclopedia"(1999)John Wiley&Sons,ISBN:3-527-29645-X,8卷;"Organic Reactions"(1942-2000)John Wiley&Sons,超过55卷;以及"Chemistry of Functional Groups"John Wiley&Sons,73卷。

[0205] 替代地,可以通过可以在大多数公共和大学图书馆中获得的由美国化学学会化学文摘服务处编制的已知化学物质和反应的索引来鉴定特定和类似的反应物,且可以通过在线数据库来鉴定(更多详情,请联系华盛顿特区的美国化学学会)。-已知的但在目录中没有市售的化学品任选地由定制化学品合成公司制备,其中许多标准化学品供应公司(例如,上面列出的那些)提供定制合成服务。本文所述化合物的药用盐的制备和选择的参考文献是P.H.Stahl&C.G.Wermuth"Handbook of Pharmaceutical Salts",Verlag Helvetica Chimica Acta,Zurich,2002。

[0206] 如实例部分所述,使用有机合成领域的通用方法制备本文所述的化合物。替代合成方法也用于产生本文所述的化合物。一些实施方案包括制备本文公开的异双功能化合物的方法。

治疗方法和药物组合物

[0207] 在某些实施方案中,本文所述的化合物用于治疗对象。在某些实施方案中,本文所述的化合物用于降解靶蛋白。一些实施方案包括向对象施用本文所述的化合物。该化合物可以是本文所述的任何配体。一些实施方案包括向对象施用包含本文所述化合物的药物组合物。一些实施方案包括提供本文所述的化合物或药物组合物以施用于对象。

[0208] 在一些实施方案中,在将化合物或药物组合物施用于对象后,本文公开的经修饰的蛋白在体内形成。在一些实施方案中,本文公开的配体-蛋白质复合物通过向对象施用化

合物或药物组合物而形成。

[0209] 在某些实施方案中，本文所述的化合物以纯化学品的形式施用。在其他实施方案中，本文所述的化合物与药学上合适的或可接受的载体(本文也称为药学上合适的(或可接受的)赋形剂、生理学上合适的(或可接受的)赋形剂或生理学上合适的(或可接受的)载体)组合，该载体基于所选的施用途径和所述的标准药学实践来选择，例如在Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro,第21版.Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))中所述。一个实施方案提供了包含本文所述化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0210] 本文提供了一种药物组合物，其包含至少一种本文所述的化合物或其立体异构物、药学上可接受的盐或N-氧化物，以及一种或多种药学上可接受的载体。如果载体与组合物的其他成分相容并且对组合物的接受者(即，对象或患者)无害，则载体(或赋形剂)是可接受的或合适的。在一些实施方案中，赋形剂包含缓冲剂或溶液。

[0211] 在某些实施方案中，本文所述的化合物基本上是纯的，因为它含有少于约5％、或少于约1％、或少于约0.1％的其他有机小分子，如在例如合成方法的步骤中的一个或多个中产生的未反应的中间物或合成副产物。

[0212] 一些实施方案包括化合物，如本文所述的配体的用途、配体-DDB1复合物的用途、或体内修饰的DDB1蛋白的用途。该用途可以包括用作抗病毒药物。该用途可以包括用作分子胶。该用途可以包括用作所靶向蛋白质降解剂。在一些实施方案中，该用途包含向对象施用化合物。在一些实施方案中，该用途包含使样品与化合物接触。

[0213] 在一些实施方案中，本文提供了用于降解对象中的靶蛋白的方法。一些实施方案包括向对象施用本文所述的配体。一些实施方案包括向对象施用配体，该配体包含通过接头共价连接到靶蛋白结合部分的DNA损伤结合蛋白1(DDB1)结合部分。在一些实施方案中，对象是需要施用配体的对象，或需要用配体治疗的对象。一些实施方案包括调节靶蛋白的方法，其包含向有需要的对象施用治疗有效量的本文所述化合物(例如异双功能化合物)。在一些实施方案中，相对于基线测量值，对象中的靶蛋白减少。在向对象施用本文所述的异双功能化合物后，相对于来自对象的第一组织样品或液体样品中的基线靶蛋白测量值，来自对象的组织样品或液体样品中的靶蛋白测量值可能降低。一些实施方案包括在施用后测量CDK的降低。

[0214] 一些实施方案包括获得靶蛋白的基线测量值。基线测量值可以在将本文所述化合物施用于对象之前获得的第一样品中获得。第一样品可以包含流体样品。第一样品可以包含组织样品。基线测量值可以直接在对象中获得。基线测量值可以包括浓度。基线测量值可以被归一化，例如相对于样品重量、样品体积、总样品蛋白测量值或管家蛋白测量值归一化。

[0215] 一些实施方案包括获得靶蛋白的测量值。该测量值可以在向对象施用本文所述的化合物后获得的第二样品中获得。该测量值可以在向对象施用本文所述化合物期间获得的第二样品中获得。第二样品可以包含流体样品。第二样品可以包含组织样品。测量值可以直接在对象中获得。测量值可以被归一化，例如相对于样品重量、样品体积、总样品蛋白测量值或管家蛋白测量值归一化。

[0216] 靶蛋白的测量值或基线测量值可以包括本领域已知的任何方法例如，可以使用测

定诸如免疫测定、比色测定、侧流测定、荧光测定、蛋白质组测定或基于细胞的测定来获得测量值或基线测量值。免疫测定可包括免疫印迹,如蛋白质印迹或斑点印迹、酶联免疫吸附测定或免疫染色。蛋白质组测定可以包括质谱分析。可以使用流式细胞仪获得测量值或基线测量值。可以使用色谱法,例如高效液相色谱法获得测量值或基线测量值。

[0217] 靶蛋白可以是或包括本文所包括的任何靶蛋白,以及其他未命名的靶蛋白。一些实施方案包括降解细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的方法。一些实施方案包括降解包含CDK的靶蛋白的方法。此种细胞周期蛋白依赖性激酶的一些实例包括但不限于CDK4或CDK6。一些实施方案包括调节CDK的方法,其包含向有需要的对象施用治疗有效量的本文所述化合物(例如异双功能化合物)。在一些实施方案中,相对于基线测量值,对象中的CDK减少。一些实施方案包括在施用后测量CDK的降低。

[0218] 一些实施方案包括降解细胞周期蛋白的方法。一些实施方案包括降解包含细胞周期蛋白的靶蛋白的方法。此种细胞周期蛋白的一些实例包括细胞周期蛋白D,如细胞周期蛋白D1、或细胞周期蛋白D2、细胞周期蛋白D3、或细胞周期蛋白E。一些实施方案包括调节CDK的方法,其包含向有需要的对象施用治疗有效量的本文所述的化合物(例如异双功能化合物)。一些实施方案包括调节细胞周期蛋白D的方法,其包含向有需要的对象施用治疗有效量的本文所述化合物(例如异双功能化合物)。在一些实施方案中,相对于基线测量值,对象中的细胞周期蛋白减少。一些实施方案包括在施用后测量细胞周期蛋白的降低。

[0219] 一些实施方案包括降解转录因子的方法。转录因子的非限制性实例包括CBP和P300。一些实施方案包括降解包含CBP或P300的靶蛋白的方法。一些实施方案包括降解包含CBP的靶蛋白的方法。一些实施方案包括降解包含P300的靶蛋白的方法。一些实施方案包括调节转录因子的方法,其包含向有需要的对象施用治疗有效量的本文所述的化合物(例如异双功能化合物)。在一些实施方案中,相对于基线测量值,对象中的转录因子减少。一些实施方案包括测量施用后转录因子的减少。靶蛋白的其他实例包括在本文中。

[0220] 对象的实例包括脊椎动物、动物、哺乳动物、狗、猫、牛、啮齿动物、小鼠、大鼠、灵长类动物、猴子和人。在一些实施方案中,对象是哺乳动物。在一些实施方案中,对象是人。

[0221] 在一些实施方案中,向对象施用配体包含施用足以降解靶蛋白的有效量的配体。在一些实施方案中,在向对象施用配体后,靶蛋白被泛素化以形成泛素化的靶蛋白。在一些实施方案中,施用是静脉内施用。在一些实施方案中,施用包含注射。在一些实施方案中,施用包括皮肤施用。在一些实施方案中,施用包括皮下施用。在一些实施方案中,施用包括腹膜内施用。在一些实施方案中,施用包括口服施用。在一些实施方案中,施用途径是静脉内、口服、皮下、腹膜内、眼部、眼内、肌内、间质、动脉内、颅内、心室内、滑膜内、经上皮、透皮、吸入、眼睛、舌下、口腔、局部、皮肤、直肠、鼻内、吹入或雾化。在一些实施方案中,施用是肌内施用。在一些实施方案中,施用是鞘内施用。在一些实施方案中,施用是皮下施用。在一些实施方案中,施用是口服施用。在一些实施方案中,施用是舌下施用。在一些实施方案中,施用是口腔施用。在一些实施方案中,施用是直肠施用。在一些实施方案中,施用是阴道施用。在一些实施方案中,施用是眼部施用。在一些实施方案中,施用是耳部施用。在一些实施方案中,施用是经鼻施用。在一些实施方案中,施用是吸入施用。在一些实施方案中,施用是雾化施用。在一些实施方案中,施用是皮肤施用。在一些实施方案中,施用是局部施用。在一些实施方案中,施用是透皮施用。在一些实施方案中,施用是全身施用。

[0222] 在一些实施方案中，本文提供了用于降解样品中的靶蛋白的方法。一些实施方案包括使靶蛋白与本文所述的配体接触。一些实施方案包括使靶蛋白与配体接触，该配体包含通过接头共价连接到靶蛋白结合部分的DNA损伤结合蛋白1(DDB1)结合部分。

[0223] 在一些实施方案中，样品是生物样品。在一些实施方案中，生物样品包含组织、细胞或生物流体。在一些实施方案中，接触是体外接触。在一些实施方案中，接触是体内接触。在一些实施方案中，在与配体接触后，靶蛋白被泛素化以形成泛素化的靶蛋白。

[0224] 在一些实施方案中，在施用或接触时，泛素化的靶蛋白被降解。在一些实施方案中，泛素化的靶蛋白被降解。在一些实施方案中，靶蛋白的降解对靶蛋白是特异的。在一些实施方案中，靶蛋白包含蛋白酶体降解。在一些实施方案中，靶蛋白被蛋白酶体降解。

[0225] 在一些实施方案中，在施用或接触时，配体结合至DDB1蛋白以形成配体-DDB1复合物。在一些实施方案中，配体通过配体的DDB1结合部分直接结合至DDB1蛋白。在一些实施方案中，DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是非共价的。在一些实施方案中，DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是共价的。在一些实施方案中，靶蛋白被包含DDB1蛋白的泛素E3连接酶复合物泛素化。在一些实施方案中，配体(例如DDB1配体)通过DDB1结合部分将泛素E3连接酶复合物纳入靶蛋白。在一些实施方案中，配体是小分子。在一些实施方案中，配体包含靶向蛋白质降解剂。在一些实施方案中，配体是合成的。在一些实施方案中，配体包含本文所述的配体。

[0226] 使用本文所述方法降解的靶蛋白可以是或包括本文所述的任何靶蛋白。在一些实施方案中，靶蛋白包含以下中的任一个：转录因子、CBP、p300、激酶、受体、TRK、TrkA、TrkB、TrkC、细胞周期蛋白依赖性激酶、CDK4、CDK6、B7.1、B7、TINFR1m、TNFR2、NADPH氧化酶、凋亡途径中的配偶体、BclIBax、C5a受体、HMG-CoA还原酶、PDE V磷酸二酯酶型、PDE IV磷酸二酯酶4型、PDE I、PDEII、PDEII、鲨烯环化酶抑制剂、CXCR1、CXCR2、一氧化氮合酶、环加氧酶1、环加氧酶2、受体、5HT受体、多巴胺受体、G蛋白、Gq、组胺受体、5-脂氧合酶、类胰蛋白酶丝氨酸蛋白酶、胸苷酸合酶、嘌呤核苷磷酸化酶、GAPDH、锥虫蛋白、糖原磷酸化酶、碳酸酐酶、趋化因子受体、JAK、STAT、RXR、RAR、HIV 1蛋白酶、HIV 1整合酶、流感、神经氨酸酶、乙型肝炎逆转录酶、钠通道、多药抗性、蛋白P-糖蛋白、MRP、酪氨酸激酶、CD23、CD124、酪氨酸激酶p56lck、CD4、CD5、IL-2受体、IL-1受体、TNF-αR、ICAM1、Ca+通道、VCAM、整合蛋白、VLA-4整合蛋白、选择蛋白、CD40、CD40L、神经激肽、神经激肽受体、肌苷单磷酸脱氢酶、p38 MAP激酶、Ras、Raf、Mek、Erk、白细胞介素-1转化酶、半胱天冬酶、HCV、NS3蛋白酶、HCV NS3 RNA解旋酶、甘氨酰胺核糖核苷酸甲酰基转移酶、鼻病毒3C蛋白酶、单纯疱疹病毒-1、蛋白酶、巨细胞病毒蛋白酶、聚ADP-核糖聚合酶、血管内皮生长因子、催产素受体、微粒体转运蛋白抑制剂、胆汁酸转运抑制剂、5α还原酶抑制剂、血管紧缩素II、甘氨酸受体、去甲肾上腺素再摄取受体、内皮素受体、神经肽Y、神经肽Y受体、雌激素受体、雄激素受体、腺苷受体、腺苷激酶、AMP脱氨酶、嘌呤能受体、P2Y1、P2Y2、P2Y4、P2Y6、P2X1-7、法呢基转移酶、香叶基香叶基转移酶、NGF受体、β-淀粉样蛋白、酪氨酸激酶、Flk-IIKDR、玻连蛋白受体、整合蛋白受体、Her2 neu、端粒酶抑制、胞质磷脂酶A2、EGF受体酪氨酸激酶、蜕皮素20-单加氧酶、GABA门控氯离子通道的离子通道、乙酰胆碱酯酶、电压敏感性钠通道蛋白、钙释放通道、氯离子通道、乙酰辅酶A羧化酶、腺苷酸琥珀酸合成酶、原卟啉原氧化酶或烯醇丙酮酰莽草酸-磷酸合酶。一些实施方案包括多种靶蛋白，如本文公开的靶蛋白中的任何两种或更多种的组合。

[0227] 本文所述的化合物(如包含DDB1结合部分的化合物)可1)用作抗病毒药物;2)用作DDB1蛋白水平调节剂(例如,增加或降低DDB1蛋白水平);3)用作DDB1功能调节剂(例如,激活或抑制DDB1);4)用作分子胶(例如,增加DDB1与第二种蛋白之间的蛋白-蛋白相互作用);5)用于通过分子胶功能影响第二蛋白的活性或蛋白水平;6)通过分子胶功能降低第二蛋白的蛋白水平;7)用于通过分子胶功能增加第二蛋白的蛋白水平;8)用于通过分子胶功能降低第二蛋白的活性;或9)用于通过分子胶功能增加第二蛋白的活性。

[0228] 本文描述的化合物可用于治疗疾病或病症。例如,可以将化合物施用于患有疾病或病症的对象。相对于基线测量值,施用可以降低对象中疾病或病症的严重程度。该化合物可以结合参与疾病或病症的靶蛋白,导致靶蛋白的抑制或降解。该化合物可以是异双功能化合物,并且包含DDB1结合部分和靶蛋白结合部分,其中靶蛋白参与疾病或病症。靶蛋白可能加剧疾病或病症。靶蛋白可以防止或降低对疾病或病症的抑制。

[0229] 在一些实施方案中,本文描述的化合物用作抗微生物药物。例如,可以将该化合物施用于患有微生物感染的对象。相对于基线测量值,施用可以降低对象中微生物感染的严重程度。该化合物可以结合参与微生物感染的靶蛋白,导致靶蛋白的抑制或降解。微生物感染可以包括病毒感染。微生物感染可以包括细菌感染。该化合物可以是异双功能化合物,并且包含DDB1结合部分和靶蛋白结合部分,其中靶蛋白是微生物蛋白。微生物蛋白可以包括病毒蛋白。微生物蛋白可以包括细菌蛋白。靶蛋白可以是加剧微生物感染的非微生物蛋白。靶蛋白可以是防止或降低微生物感染抑制的非微生物蛋白。在一些实施方案中,化合物进入对象的细胞,通过其靶蛋白结合部分结合细胞中的微生物蛋白,通过其DDB1结合部分结合DDB1,并诱导泛素介导的微生物蛋白降解。此种作用可用于对抗感染或驻留在细胞内的微生物,如细菌或病毒。

[0230] 本文描述的化合物可用于调节DDB1蛋白水平。例如,该化合物可用于增加或降低DDB1蛋白水平。在一些实施方案中,包含本文所述DDB1结合部分的化合物用于增加DDB1蛋白水平。例如,该化合物可以结合至DDB1并防止其降解。在一些实施方案中,包含本文所述DDB1结合部分的化合物用于降低DDB1蛋白水平。例如,该化合物可以结合至DDB1并增加其降解。该化合物可以是异双功能化合物,并且包括与第二部分偶联(直接或通过接头)的DDB1结合部分,该第二部分增加DDB1蛋白的降解,或减少DDB1蛋白的降解。第二部分可以通过结合至靶蛋白来实现。在一些此种实施方案中,靶蛋白可以包括增强DDB1蛋白降解的E3泛素连接酶蛋白。在一些实施方案中,该化合物不是异双功能化合物。在一些实施方案中,该化合物包含DDB1结合部分或由该结合部分组成。在一些实施方案中,该化合物包含式(II)的结构、表1中提供的化合物或其衍生物或盐,或由其组成。在一些实施方案中,将化合物施用于对象以增加对象中的DDB1蛋白水平。相对于基线测量值,施用可以增加对象中的DDB1活性。在一些实施方案中,将化合物施用于对象以降低对象中的DDB1蛋白水平。相对于基线测量值,施用可以降低对象中的DDB1活性。

[0231] 本文描述的化合物可用于调节DDB1功能。例如,该化合物可用于激活或抑制DDB1。在一些实施方案中,包含本文所述DDB1结合部分的化合物用于增加DDB1活性。例如,该化合物可以与DDB1结合并激活DDB1。该化合物可以别构地活化DDB1。该化合物可以通过结合至DDB1上的蛋白结合位点来活化DDB1。在一些实施方案中,包含本文所述DDB1结合部分的化合物用于降低DDB1活性。例如,该化合物可以结合至DDB1并抑制DDB1。该化合物可以别构地

抑制DDB1。该化合物可以通过结合至DDB1的活性位点来抑制DDB1。该化合物可以通过结合至DDB1上的蛋白结合位点来抑制DDB1。该化合物可以是异双功能化合物，并且包括与第二部分偶联(直接或通过接头)的DDB1结合部分，该第二部分增加DDB1蛋白的活性，或降低DDB1蛋白的活性。第二部分可以通过结合至靶蛋白来实现。在一些实施方案中，将化合物施用于对象以增加对象中的DDB1活性。相对于基线测量值，施用可以增加对象中的DDB1活性。在一些实施方案中，将化合物施用于对象以降低对象中的DDB1活性。相对于基线测量值，施用可以降低对象中的DDB1活性。

[0232] 本文描述的化合物可用作分子胶。例如，该化合物可以结合多个分子并将它们结合在一起。在一些实施方案中，分子胶结合DDB1和靶蛋白。该化合物可以作为包含DDB1结合部分和靶蛋白结合部分的异双功能化合物来实现这一点。该化合物可以增加DDB1与靶蛋白之间的蛋白-蛋白相互作用。该化合物可以充当分子胶来调节靶蛋白的活性或量。作为分子胶，该化合物可以减少靶蛋白的量。作为分子胶，该化合物可以增加靶蛋白的量。作为分子胶，该化合物可以降低靶蛋白的活性。作为分子胶，该化合物可以增加靶蛋白的活性。

[0233] 在一些实施方案中，本文公开了用于降解细胞中靶蛋白的方法。该方法可以包括通过与靶蛋白相互作用的中间蛋白质(例如第一蛋白质)的直接结合来降解靶蛋白。这可以被称为桥接降解。一些实施方案包括向细胞施用结合分子。结合分子可以包括本文公开的配体或化合物。配体可以是异双官能化合物。结合分子可以结合与靶蛋白相互作用的第一蛋白质。靶蛋白可以在第一蛋白质之前降解。在一些实施方案中，第一蛋白质没有被降解。一些实施方案包括向细胞施用结合分子，该结合分子结合与靶蛋白相互作用的第一蛋白质，从而降解靶蛋白，其中靶蛋白在第一蛋白质之前降解，或者其中第一蛋白质不降解。一些实施方案包括测量细胞中的靶蛋白。一些实施方案包括测量细胞中的第一蛋白质。在一些实施方案中，靶蛋白与第一蛋白质之间的相互作用是结合。在一些实施方案中，靶蛋白与第一蛋白质之间的相互作用是二聚化。靶蛋白可以包括本文所述的靶蛋白。第一蛋白质可以包括本文所述的另一种靶蛋白。在一些实施方案中，靶蛋白包含细胞周期蛋白。在一些实施方案中，靶蛋白包含细胞周期蛋白D。在一些实施方案中，细胞周期蛋白D包含细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2或细胞周期蛋白D3。细胞周期蛋白D可以包括细胞周期蛋白D1。细胞周期蛋白D可以包括细胞周期蛋白D2。细胞周期蛋白D可以包括细胞周期蛋白D3。在一些实施方案中，第一蛋白质包含细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)。CDK可以包括CDK4。CDK可以包括CDK6。在一些实施方案中，第一蛋白质包含CDK4或CDK6。在一些实施方案中，结合分子降低细胞的存活力。在一些实施方案中，细胞是真核细胞。在一些实施方案中，细胞是哺乳动物细胞。在一些实施方案中，细胞是人细胞。在一些实施方案中，细胞是癌细胞。在一些实施方案中，向细胞施用结合分子包含向包含该细胞的对象施用结合分子。在一些实施方案中，结合分子纳入将靶蛋白泛素化的泛素E3连接酶。在一些实施方案中，E3泛素连接酶包含DNA损伤结合蛋白1(DDB1)或Von Hippel-Lindau肿瘤抑制因子(VHL)。E3泛素连接酶可以包括DDB1。E3泛素连接酶可以包括VHL。在一些实施方案中，结合分子包含异双功能化合物，该异双功能化合物包含通过接头共价连接至第一蛋白质结合部分的E3泛素连接酶结合部分。第一蛋白质结合部分可以包括本文公开的靶蛋白结合部分。在一些实施方案中，结合分子包含本文公开的结构。

[0234] 在一些实施方案中，本文公开了方法(例如桥接降解方法)，其包含向细胞施用结

合细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的结合分子,从而降解与CDK相互作用的细胞周期蛋白。在一些实施方案中,细胞周期蛋白在CDK之前被降解,或者其中CDK不被降解。在一些实施方案中,细胞周期蛋白在CDK之前被降解。在一些实施方案中,CDK没有被降解。一些实施方案包括测量细胞中的细胞周期蛋白。一些实施方案包括测量细胞中的CDK。在一些实施方案中,细胞周期蛋白与CDK之间的相互作用包含结合或二聚化。香火作用可以包括结合。相互作用可以包括二聚化。在一些实施方案中,细胞周期蛋白包含细胞周期蛋白D。在一些实施方案中,细胞周期蛋白D包含细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2或细胞周期蛋白D3。细胞周期蛋白D可以包括细胞周期蛋白D1。细胞周期蛋白D可以包括细胞周期蛋白D2。细胞周期蛋白D可以包括细胞周期蛋白D3。在一些实施方案中,CDK包含CDK4或CDK6。CDK可以包括CDK4。CDK可以包括CDK6。在一些实施方案中,结合分子降低细胞的存活力。在一些实施方案中,细胞是真核细胞。在一些实施方案中,细胞是哺乳动物细胞。在一些实施方案中,细胞是人细胞。在一些实施方案中,细胞是癌细胞。在一些实施方案中,向细胞施用结合分子包含向包含该细胞的对象施用结合分子。在一些实施方案中,结合分子纳入将细胞周期蛋白泛素化的泛素E3连接酶。在一些实施方案中,E3泛素连接酶包含DNA损伤结合蛋白1(DDB1)或Von Hippel-Lindau肿瘤抑制因子(VHL)。E3泛素连接酶可以包括DDB1。E3泛素连接酶可以包括VHL。在一些实施方案中,结合分子包含异双功能化合物,该异双功能化合物包含通过接头共价连接至CDK结合部分的E3泛素连接酶结合部分。在一些实施方案中,E3泛素连接酶结合部分包含本文公开的化学结构。在一些实施方案中,CDK结合部分包含本文公开的靶蛋白结合部分。在一些实施方案中,结合分子包含本文公开的配体。

编号的实施方案

[0235] 一些实施方案包括以下中的任一个:

1.一种配体-DNA损伤结合蛋白1(DDB1)复合物,其通过将DDB1蛋白直接结合至DDB1配体而形成,该DDB1配体包含DDB1结合部分。

2.根据实施方案1所述的配体-DDB1复合物,其中DDB1结合部分结合至DDB1蛋白上的结合区域。

3.根据实施方案2所述的配体-DDB1复合物,其中DDB1蛋白上的结合区域包含β螺旋桨结构域。

4.根据实施方案3所述的配体-DDB1复合物,其中β螺旋桨结构域包含β螺旋桨C(BPC)结构域。

5.根据实施方案4所述的配体-DDB1复合物,其中DDB1蛋白上的结合区域包含BPC结构域的顶面。

6.根据实施方案2-5中任一项所述的配体-DDB1复合物,其中DDB1蛋白上的结合区域包含以下DDB1残基中的一个或多个:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。

7.根据实施方案1-6中任一项所述的配体-DDB1复合物,其中以下DDB1残基中的一个或多个参与DDB1蛋白与DDB1配体之间的结合:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、

LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。

8.根据实施方案1-7中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是非共价的。

9.根据实施方案1-8中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中DDB1蛋白与DDB1配体之间的结合包含平衡解离常数(Kd)低于100μM、Kd低于90μM、Kd低于80μM、Kd低于70μM、Kd低于60μM、Kd低于50μM、Kd低于45μM、Kd低于40μM、Kd低于35μM、Kd低于30μM、Kd低于25μM、Kd低于20μM、Kd低于15μM、Kd低于14μM、Kd低于13μM、Kd低于12μM、Kd低于11μM、Kd低于10μM、Kd低于9μM、Kd低于8μM、Kd低于7μM、Kd低于6μM、Kd低于5μM、Kd低于4μM、Kd低于3μM、Kd低于2μM或Kd低于1μM的结合亲和力。

10.根据实施方案1-9中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中DDB1蛋白与DDB1配体之间的结合包含Kd<20uM、Kd为20-100uM或Kd>100uM的结合亲和力。

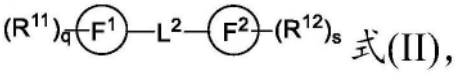
11.根据实施方案1-7中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是共价的。

12.根据实施方案1-11中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中DDB1配体是小分子。

13.根据实施方案1-12中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中DDB1配体是异双功能化合物，该异双功能化合物包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。

14.根据实施方案1-13中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中DDB1配体是合成的。

15.根据实施方案1-14中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中DDB1结合部分包含式(II)的结构：


式(II)，

其中

F^1是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；

F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S(=O)$_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S(=O)$_2NR^{13}$-、-NR^{13}S(=O)$_2$-、-O-、C_1-C_4烷基或C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基，其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^{11}和R^{12}独立地是键、氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-NR^aS(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^a、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯

基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个或两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代，且任选地其中至少一个R^{11}是附接到接头的键；

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

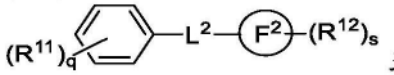
各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中所述杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

q是1-5；并且

s是1-5；

或其药学上可接受的盐。

16.根据实施方案1-15中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中DDB1结合部分包含式(IIa)的结构：



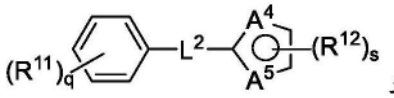
式(IIa)。

17.根据实施方案15或16所述的配体-DDB1复合物，其中F^2是杂芳基。

18.根据实施方案15-17中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中F^2是五元或六元环杂芳基。

19.根据实施方案15-18中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中F^2是三唑基、四唑基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻二唑基或噁二唑基。

20.根据实施方案1-19中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中DDB1结合部分包含式(IIb)的结构：

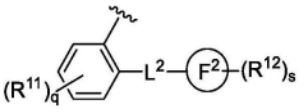
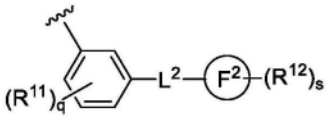
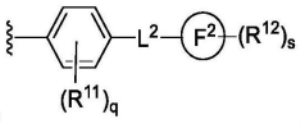


式(IIb)，

其中A^4和A^5各自独立地是CR^{12}、S、N或O，其中A^4或A^5中的至少一个是N、S或O。

21.根据实施方案20所述的配体-DDB1复合物，其中A^4是N，且A^5是S。

22.根据实施方案1-21中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中DDB1结合部分包含

以下结构：、或，其中波浪线表示与接头或配体的任选附接点。

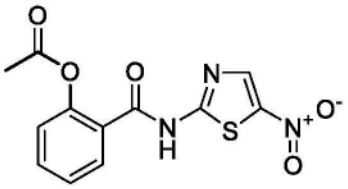
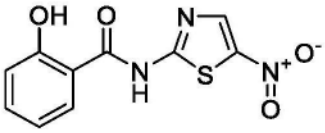
23.根据实施方案15-22中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中R^{12}是$-NO_2$、Cl或Br。

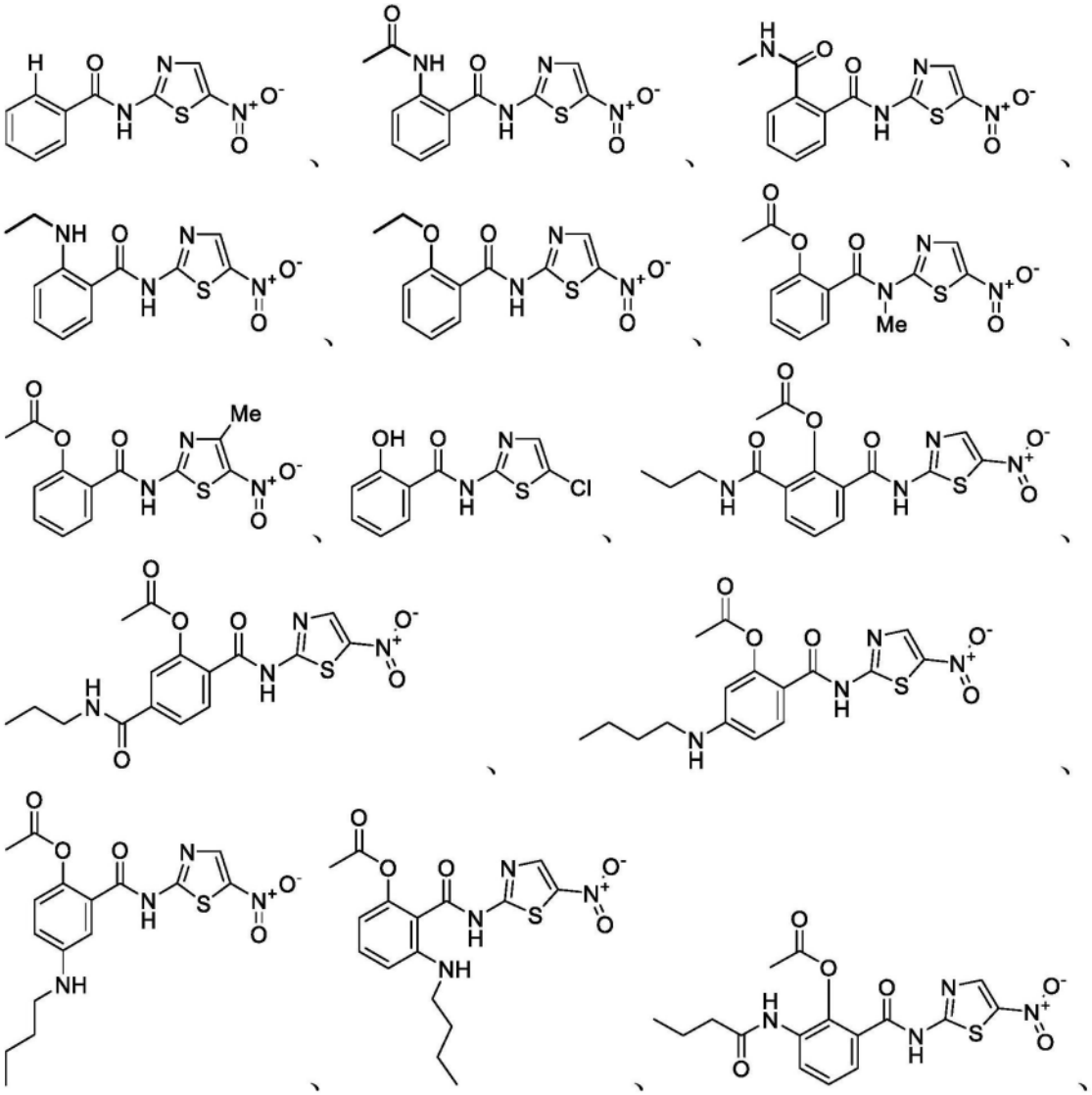
24.根据实施方案15-23中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中L^2是$-NR^cC(=O)-$或$-C(=O)NR^c-$。

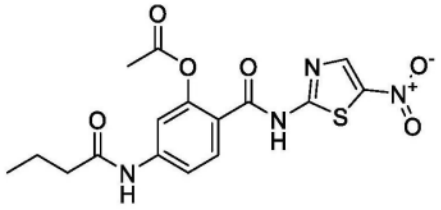
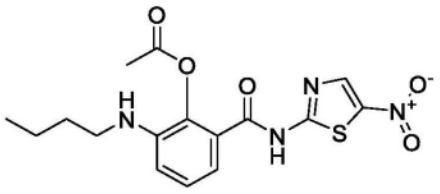
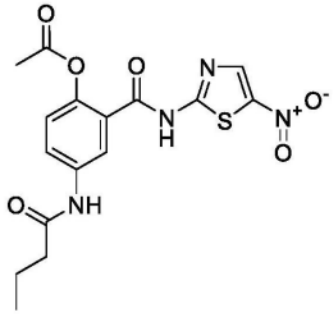
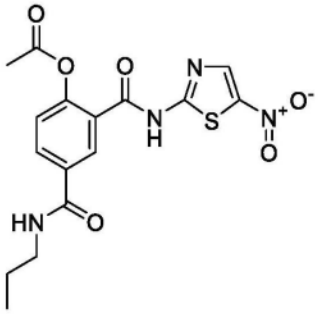
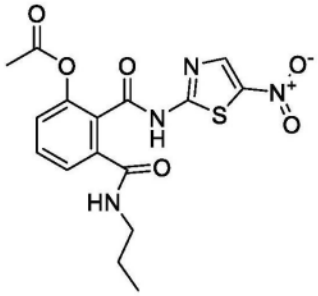
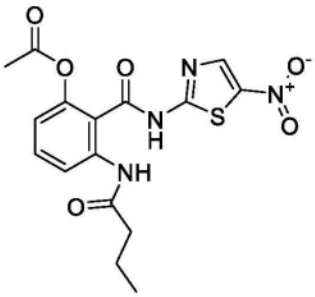
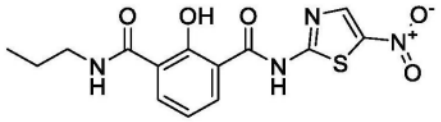
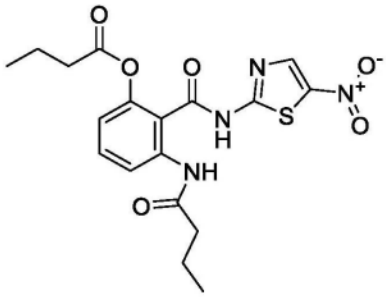
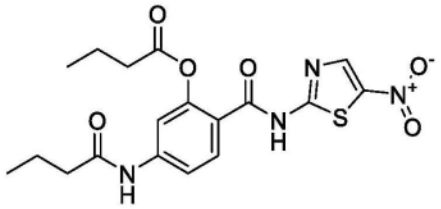
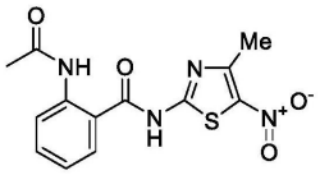
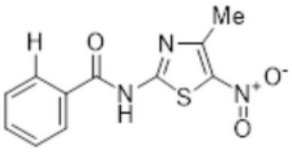
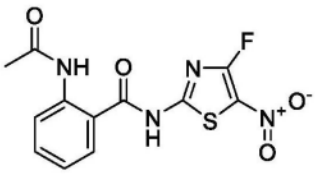
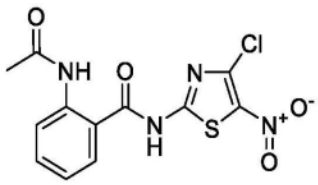
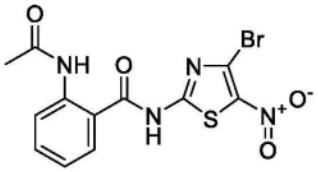
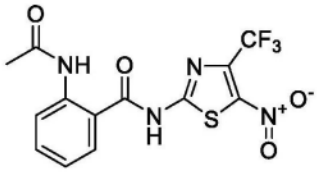
25.根据实施方案15-24中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中R^c是H或CH_3。

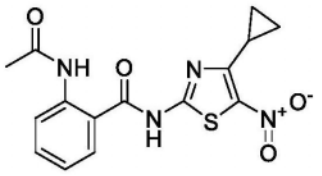
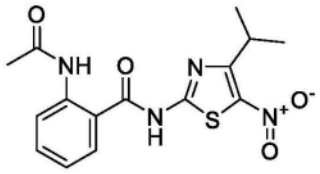
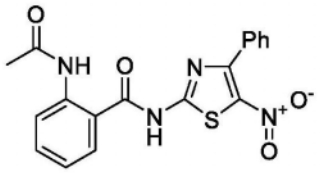
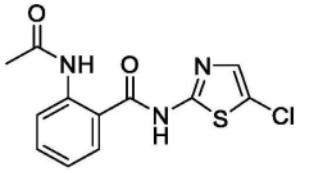
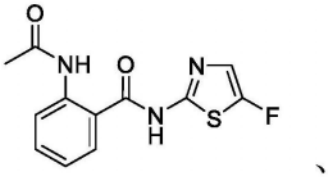
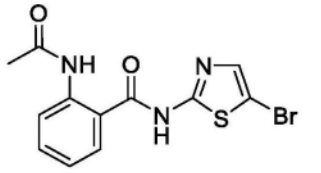
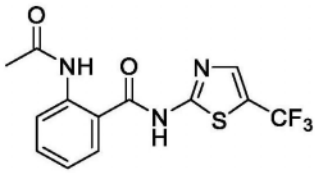
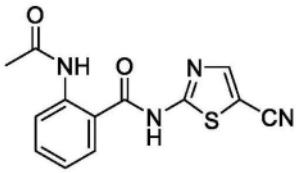
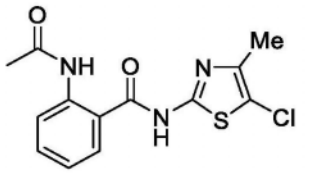
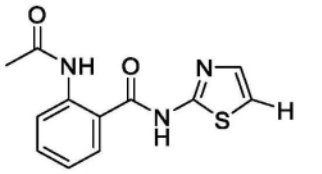
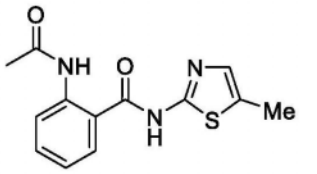
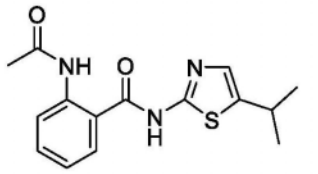
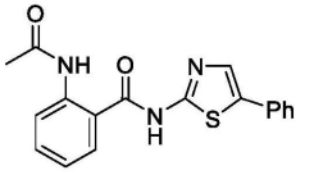
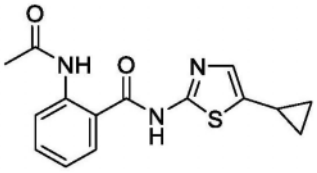
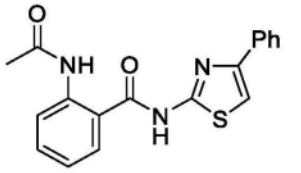
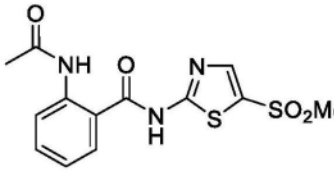
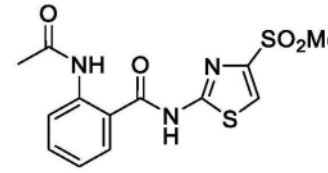
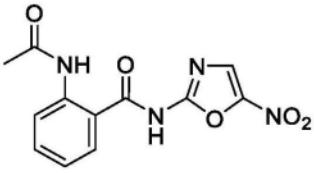
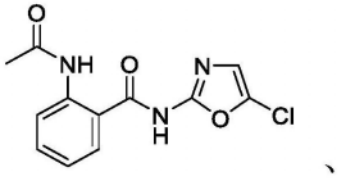
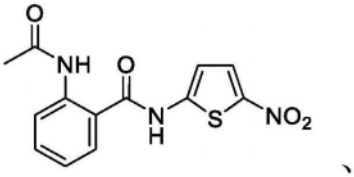
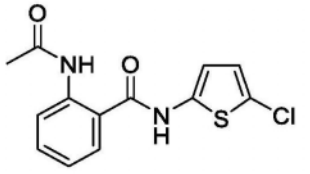
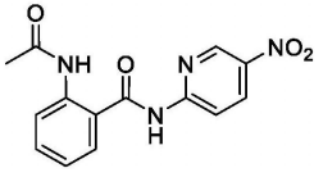
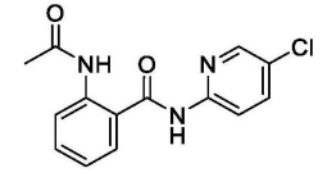
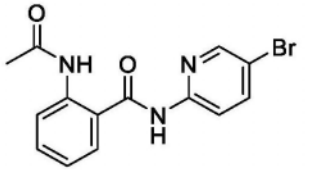
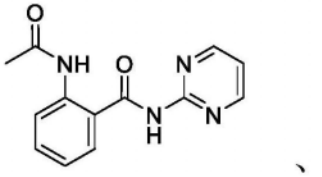
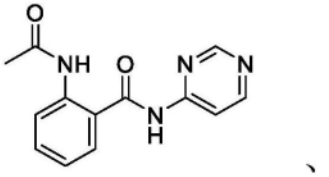
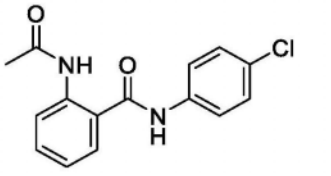
26.根据实施方案15-25中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中q是1或2。

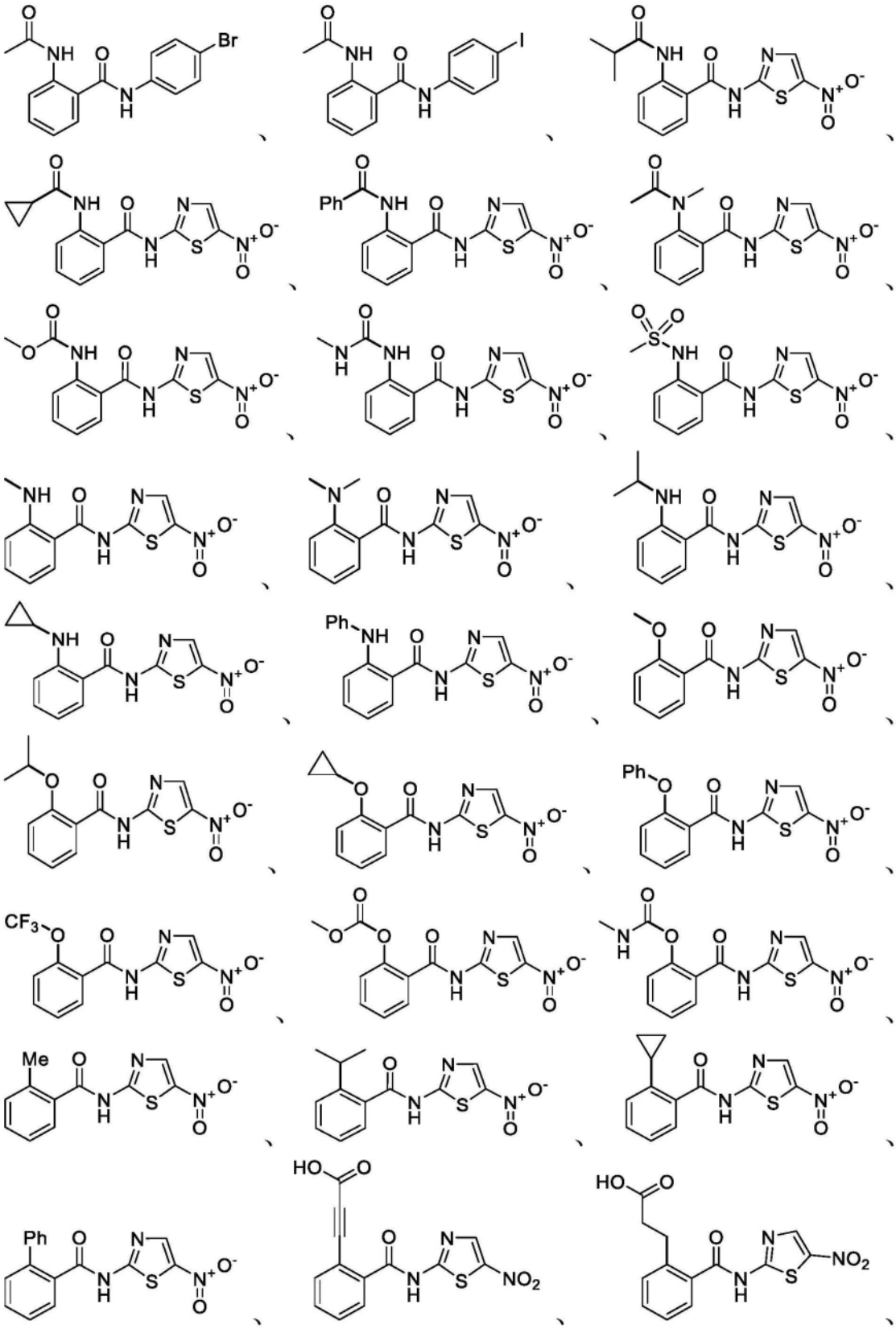
27.根据实施方案15-26中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中s是1或2。

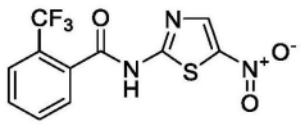
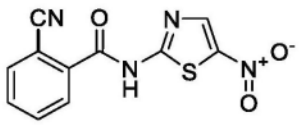
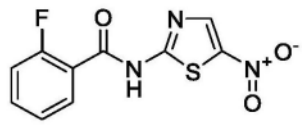
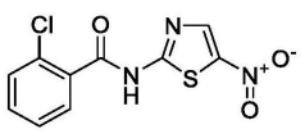
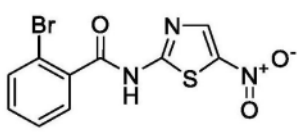
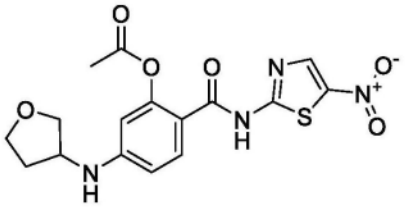
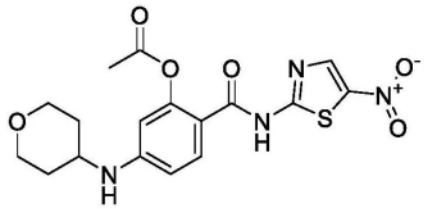
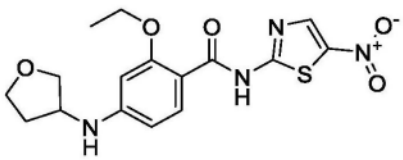
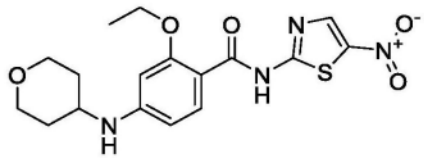
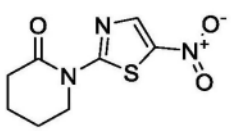
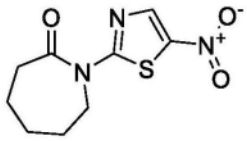
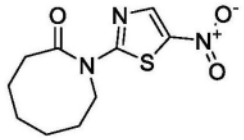
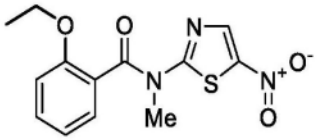
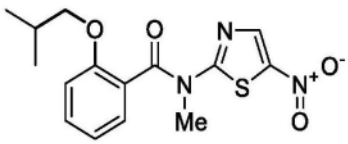
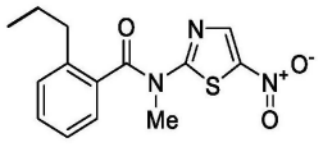
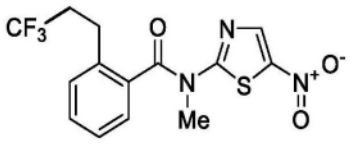
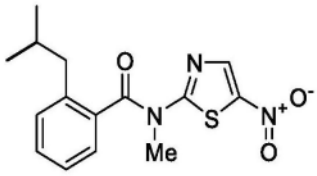
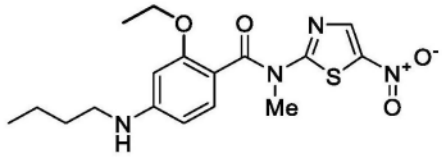
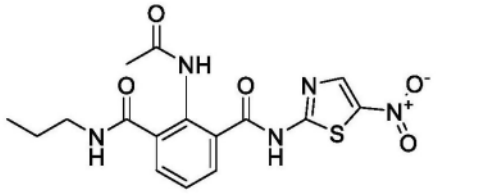
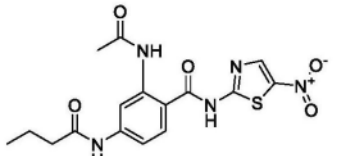
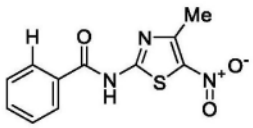
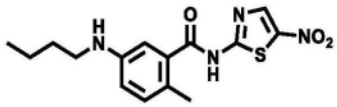
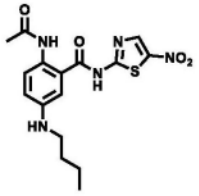
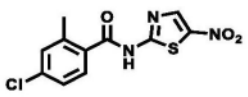
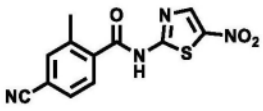
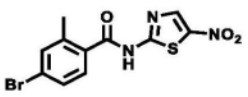
28.根据实施方案1-27中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中DDB1结合部分包含、、

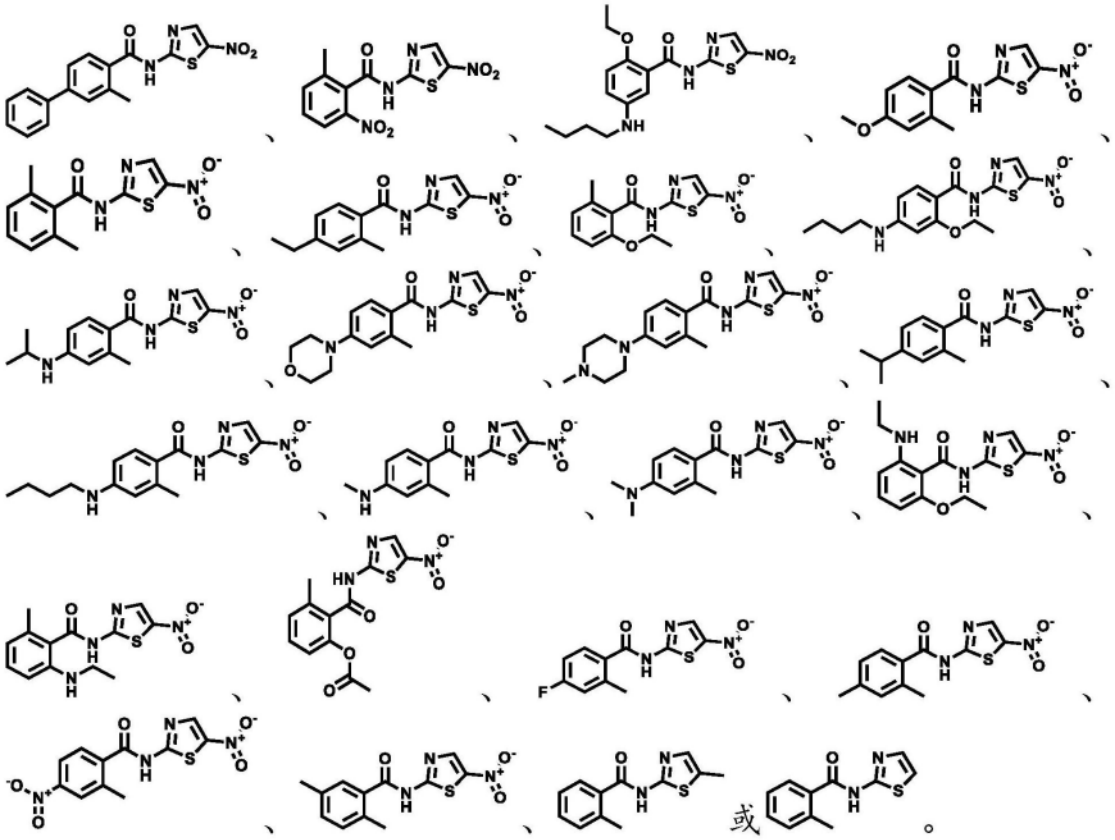



、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

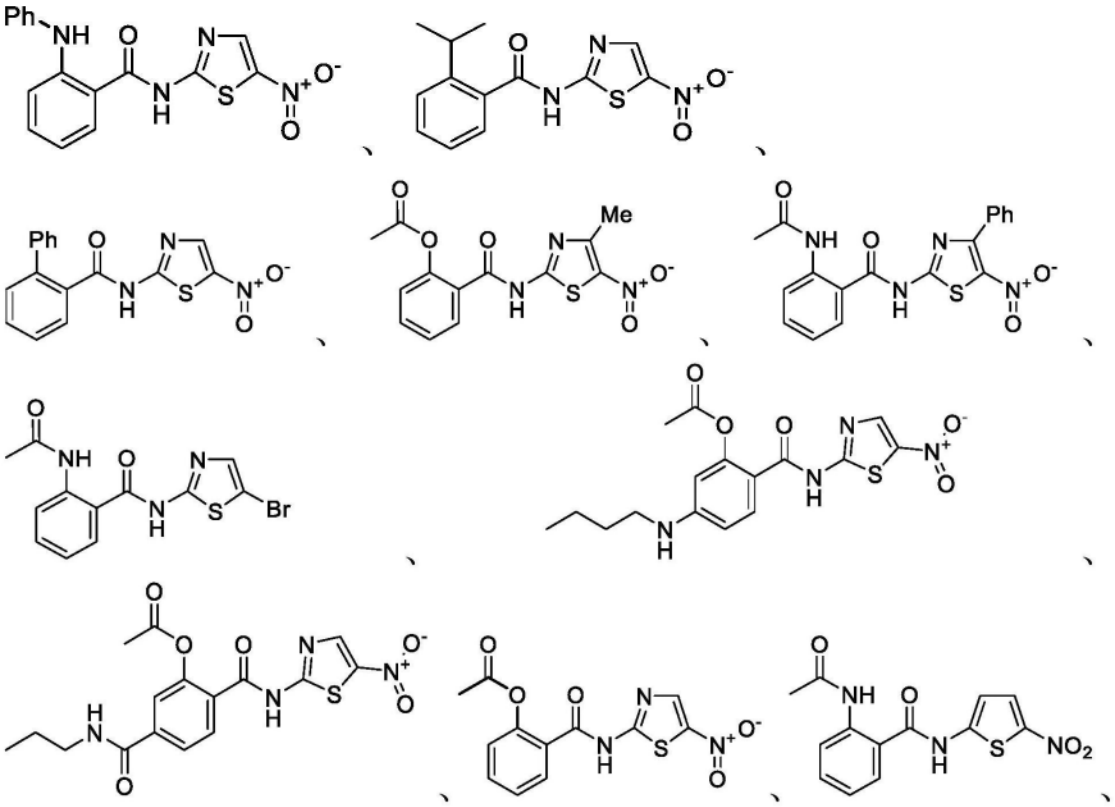


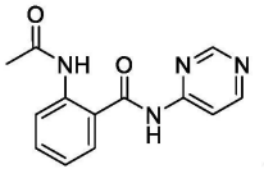
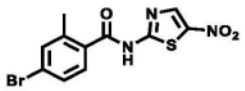
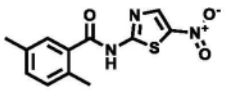
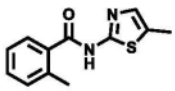
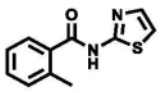

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



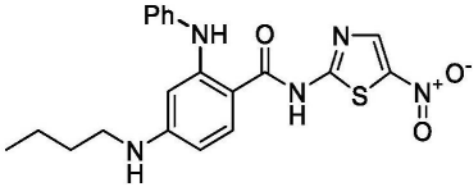
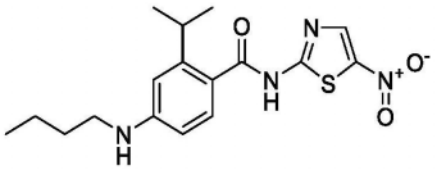
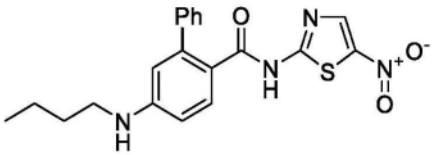
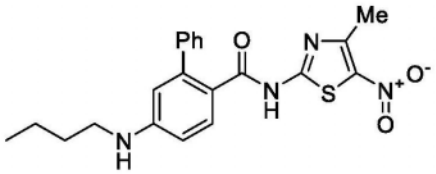
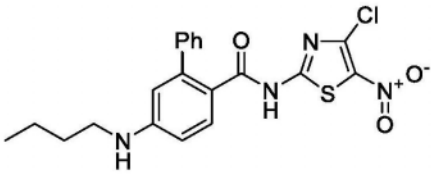
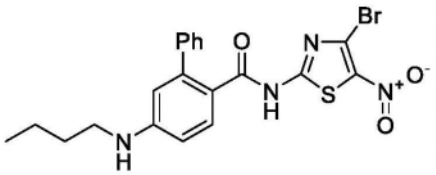
或。

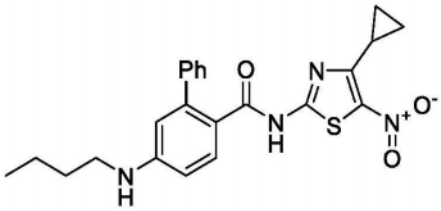
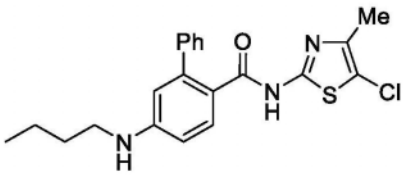
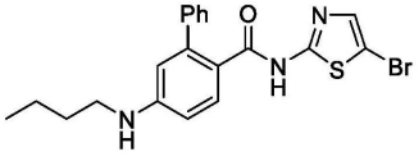
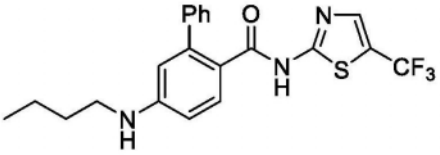
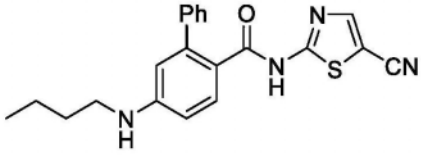
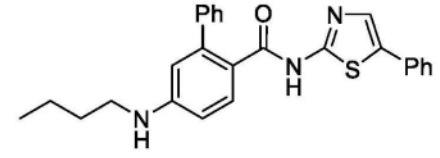
29.根据实施方案1-28中任一项所述的配体-DDB1复合物,其中DDB1结合部分包含

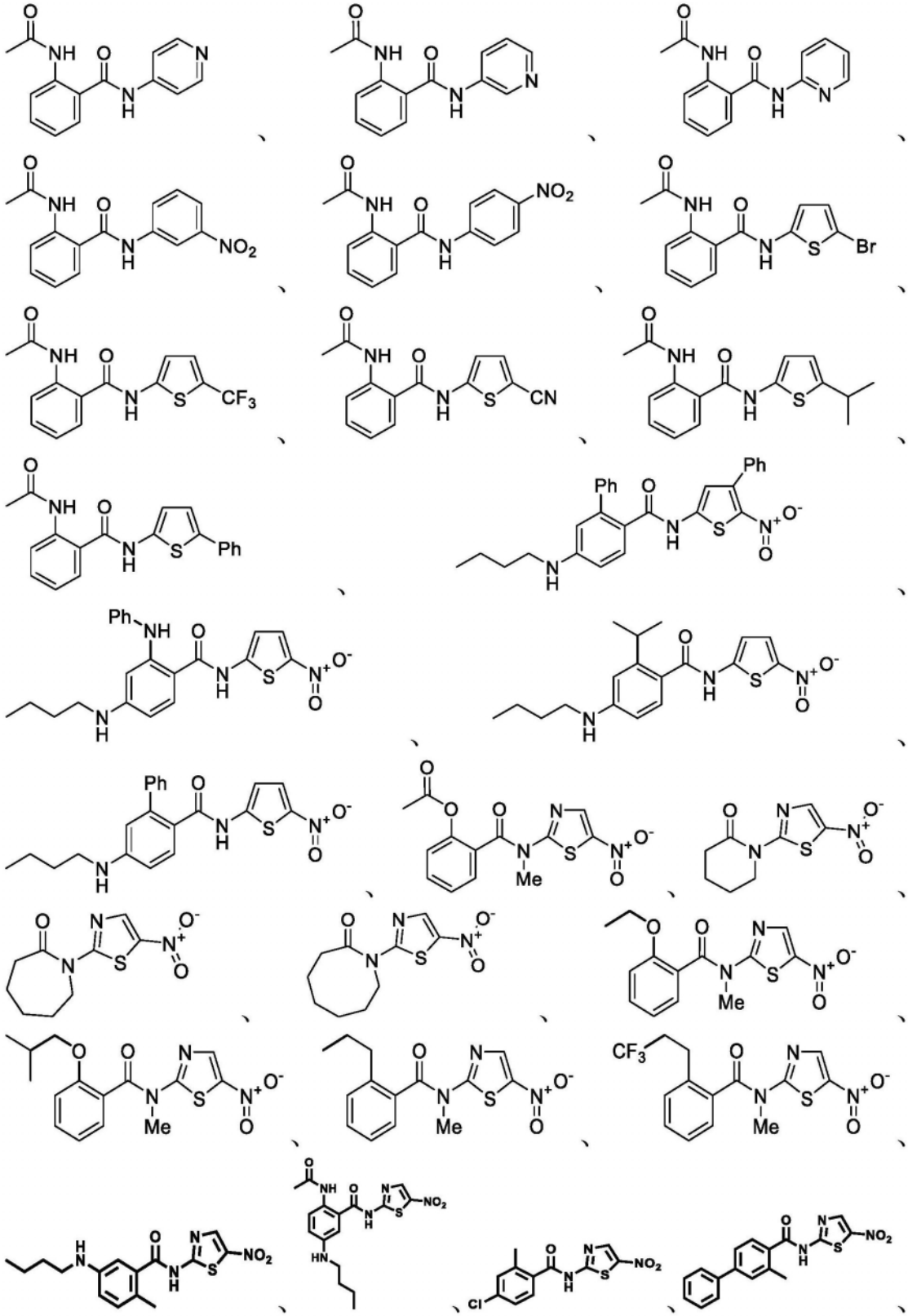


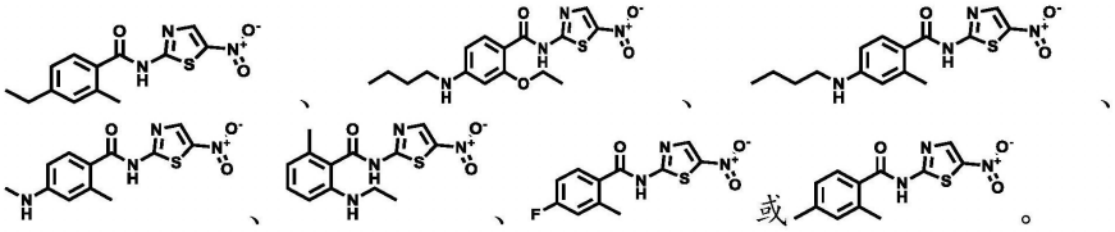




或

。

30.根据实施方案1-29中任一项所述的配体-DDB1复合物其中DDB1结合部分包含

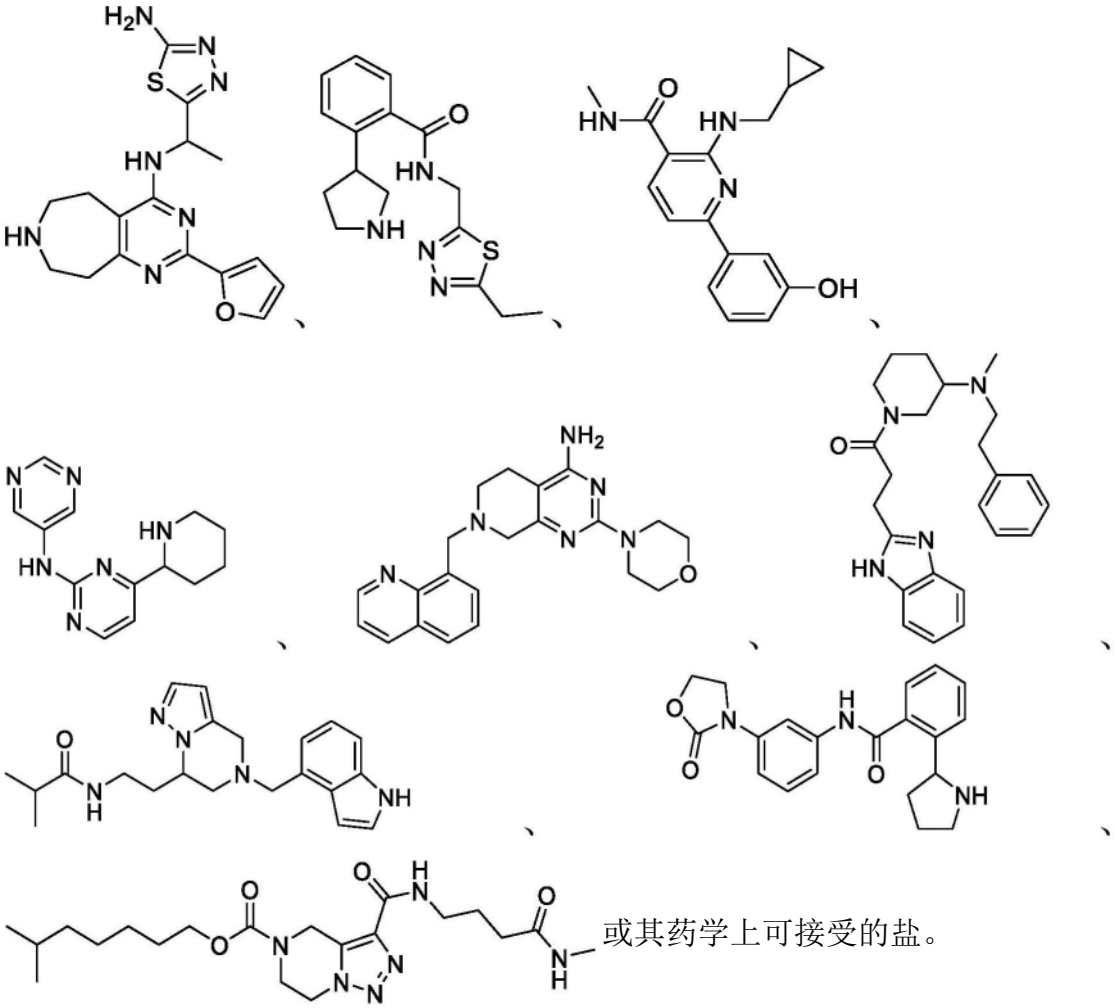

、










31根据实施方案1-30中任一项所述的配体-DDB1复合物其中DDB1结合部分包含



或其药学上可接受的盐。

32.根据实施方案1-31中任一项所述的配体-DDB1复合物,其中DDB1结合部分共价连接到接头。

33.根据实施方案32所述的配体-DDB1复合物,其中接头不是键。

34.根据权利要求32或33所述的配体-DDB1复合物,其中接头进一步连接至靶蛋白结合部分。

35.根据权利要求34所述的配体-DDB1复合物,其中靶蛋白结合部分结合至靶蛋白。

36.根据权利要求35所述的配体-DDB1复合物,其中DDB1配体是异双功能化合物,该异双功能化合物包含式(I)的结构:

Z^1-L^1-Z^2,式(I),

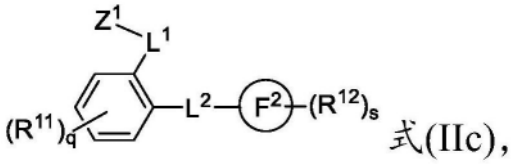
其中

Z^1是靶蛋白结合部分

L^1是接头;并且

Z^2是DDB1结合部分。

37.根据权利要求36所述的配体-DDB1复合物,其中DDB1配体是异双功能化合物,该异双功能化合物包含式(IIc)的结构:



式(IIc),

其中

F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基;

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S(=O)$_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S(=O)$_2NR^{13}$-、-NR^{13}S(=O)$_2$-、-O-、C_1-C_4烷基或C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基,其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;

各R^{11}和R^{12}独立地是氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-NR^aS(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^a、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基,其中所述杂环基和杂

芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

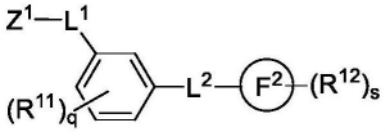
q是1-4；

s是1-5；

L^1是接头；并且

Z^1是靶蛋白结合部分。

38.根据权利要求36所述的配体-DDB1复合物，其中DDB1配体是异双功能化合物，该异双功能化合物包含式(IId)的结构：



式(IId)，

其中

F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S(=O)$_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S(=O)$_2NR^{13}$-、-NR^{13}S(=O)$_2$-、-O-、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基，其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^{11}和R^{12}独立地是氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-NR^aS(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^a、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中所述杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

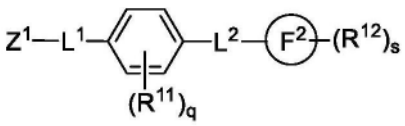
q是1-4；

s是1-5；

L^1是接头；并且

Z^1是靶蛋白结合部分。

39.根据权利要求36所述的配体-DDB1复合物，其中DDB1配体是异双功能化合物，该异双功能化合物包含式(IIe)的结构：



式(IIe)，

其中

F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S(=O)$_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S(=O)$_2NR^{13}$-、-NR^{13}S(=O)$_2$-、-O-、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基，其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^{11}和R^{12}独立地是氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-NR^aS(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^a、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、

C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基；其中所述杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

q是1-4；

s是1-5；

L^1是接头；并且

Z^1是靶蛋白结合部分。

40.根据实施方案36-39中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中F^2是芳基。

41.根据实施方案40所述的配体-DDB1复合物，其中F^2是C_6-C_{12}芳基。

42.根据实施方案40所述的配体-DDB1复合物，其中F^2是杂芳基。

43.根据实施方案42所述的配体-DDB1复合物，其中F^2是5-12元杂芳基。

44.根据实施方案36-43中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中L^2是-C(=O)NH-。

45.根据实施方案36-43中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中L^2是-C(=O)N(C_1-C_5烷基)-。

46.根据实施方案36-45中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中q是1。

47.根据实施方案36-45中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中q是2。

48.根据实施方案36-47中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中接头是键。

49.根据实施方案36-47中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中接头接头不是键。

50.根据实施方案1-49中的一项所述的配体-DDB1复合物，其中复合物在体内形成。

51.根据实施方案1-49中任一项所述的配体-DDB1复合物，其中复合物在体外形成。

52.一种体内修饰的蛋白质，包含：

DNA损伤结合蛋白1(DDB1)蛋白，其直接结合至包含DDB1结合部分的DDB1配体。

53.根据实施方案52所述的体内修饰的蛋白质，其中DDB1结合部分结合至DDB1蛋白上的结合区域。

54.根据实施方案53所述的体内修饰的蛋白质，其中DDB1蛋白上的结合区域包含β螺旋桨结构域。

55.根据实施方案54所述的体内修饰的蛋白质，其中β螺旋桨结构域包含β螺旋桨C(BPC)结构域。

56.根据实施方案55所述的体内修饰的蛋白质，其中DDB1蛋白上的结合区域包含BPC结构域的顶面。

57.根据实施方案53-56中任一项所述的体内修饰的蛋白质，其中DDB1蛋白上的结合区域包含以下DDB1残基中的一个或多个：ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。

58.根据实施方案52-57中任一项所述的体内修饰的蛋白质，其中DDB1蛋白通过

DDB1蛋白与DDB1配体之间的非共价相互作用直接结合至DDB1配体。

59.根据实施方案58所述的体内修饰的蛋白质,其中以下DDB1残基中的一个或多个参与DDB1蛋白与DDB1配体之间的非共价相互作用:ARG327、LEU328、PRO358、ILE359、VAL360、ASP361、GLY380、ALA381、PHE382、SER720、ARG722、LYS723、SER738、ILE740、GLU787、TYR812、LEU814、SER815、ALA834、VAL836、ALA841、ALA869、TYR871、SER872、MET910、LEU912、TYR913、LEU926、TRP953、SER955、ALA956、ASN970、ALA971、PHE972、PHE1003、ASN1005、VAL1006或VAL1033。

60.根据实施方案52-59中任一项所述的体内修饰的蛋白质,其中DDB1蛋白与DDB1配体之间的结合包含平衡解离常数(Kd)低于100μM、Kd低于90μM、Kd低于80μM、Kd低于70μM、Kd低于60μM、Kd低于50μM、Kd低于45μM、Kd低于40μM、Kd低于35μM、Kd低于30μM、Kd低于25μM、Kd低于20μM、Kd低于15μM、Kd低于14μM、Kd低于13μM、Kd低于12μM、Kd低于11μM、Kd低于10μM、Kd低于9μM、Kd低于8μM、Kd低于7μM、Kd低于6μM、Kd低于5μM、Kd低于4μM、Kd低于3μM、Kd低于2μM或Kd低于1μM的结合亲和力。

61.根据实施方案52-60中任一项所述的体内修饰的蛋白质,其中DDB1蛋白与DDB1配体之间的结合包含Kd<20uM、Kd为20-100uM或Kd>100uM的结合亲和力。

62.根据实施方案52-61中任一项所述的体内修饰的蛋白质,其中DDB1配体是小分子。

63.根据实施方案52-62中任一项所述的体内修饰的蛋白质,其中DDB1配体是异双功能化合物,该异双功能化合物包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。

64.根据实施方案52-63中任一项所述的体内修饰的蛋白质,其中DDB1配体是合成的。

65.根据实施方案52-64中任一项的体内修饰的蛋白质,其中DDB1配体和/或DDB1结合部分包含根据实施方案15-51中任一项所述的结构。

66.根据实施方案52-65中任一项所述的体内修饰的蛋白质,其中DDB1结合部分共价连接到接头。

67.根据权利要求66所述的体内修饰的蛋白质,其中接头不是键。

68.根据实施方案66或67所述的体内修饰的蛋白质,其中接头进一步连接至靶蛋白结合部分。

69.根据实施方案68所述的体内修饰的蛋白质,其中靶蛋白结合部分结合至靶蛋白。

70.根据实施方案69所述的体内修饰的蛋白质,其中DDB1配体是异双功能配体,该异双功能配体包含式(I)的结构:

Z^1-L^1-Z^2,式(I),

其中

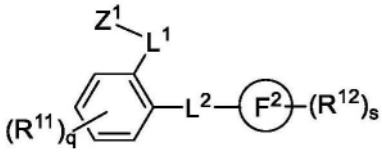
Z^1是靶蛋白结合部分

L^1是接头;并且

Z^2是DDB1结合部分。

71.根据实施方案70所述的体内修饰的蛋白质,其中DDB1配体是异双功能配体,该

异双功能配体包含式(IIc)的结构：



式(IIc)，

其中

F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S(=O)$_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S(=O)$_2NR^{13}$-、-NR^{13}S(=O)$_2$-、-O-、C_1-C_4烷基或C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基，其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^{11}和R^{12}独立地是氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-NR^aS(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^a、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中所述杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

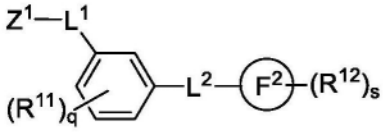
q是1-4；

s是1-5；

L^1是接头；并且

Z^1是靶蛋白结合部分。

72.根据实施方案70所述的体内修饰的蛋白质，其中DDB1配体是异双功能配体，该异双功能配体包含式(IId)的结构：



式(IId)，

其中

F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S(=O)$_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S(=O)$_2NR^{13}$-、-NR^{13}S(=O)$_2$-、-O-、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基，其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^{11}和R^{12}独立地是氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-NR^aS(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^a、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中所述杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

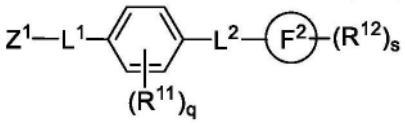
q是1-4；

s是1-5；

L^1是接头;并且

Z^1是靶蛋白结合部分。

73.根据实施方案70所述的体内修饰的蛋白质,其中DDB1配体是异双功能配体,该异双功能配体包含式(IIe)的结构:



式(IIe),

其中

F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基;

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S(=O)$_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S(=O)$_2NR^{13}$-、-NR^{13}S(=O)$_2$-、-O-、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基,其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;

各R^{11}和R^{12}独立地是氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-NR^aS(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^a、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基;其中所述杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

q是1-4;

s是1-5；

L^1是接头；并且

Z^1是靶蛋白结合部分。

74.根据实施方案71-73中任一项所述的体内修饰的蛋白质，其中F^2是芳基。

75.根据实施方案74所述的体内修饰的蛋白质，其中F^2是C_6-C_{12}芳基。

76.根据实施方案74所述的体内修饰的蛋白质，其中F^2是杂芳基。

77.根据实施方案76所述的体内修饰的蛋白质，其中F^2是5-12元杂芳基。

78.根据实施方案71-77中任一项所述的体内修饰的蛋白质其中L^2是-C(=O)NH-。

79.根据实施方案71-77中任一项所述的体内修饰的蛋白质其中L^2是-C(=O)N(C_1-C_5烷基)-。

80.根据实施方案71-79中任一项所述的体内修饰的蛋白质其中q是1。

81.根据实施方案71-79中任一项所述的体内修饰的蛋白质其中q是2。

82.根据实施方案71-81中任一项所述的体内修饰的蛋白质，其中接头是键。

83.根据实施方案70-81中任一项所述的体内修饰的蛋白质，其中接头不是键(例如，接头可包含-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2)_{p1}NH$-、-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2)_{p1}C$(=O)NH-、-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2)_{p1}NHC$(=O)-、-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2CH_2)(OCH_2CH_2)_{p1}NH$-、-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2CH_2)(OCH_2CH_2)_{p1}C$(=O)NH-或-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2CH_2)(OCH_2CH_2)_{p1}NHC$(=O)-，其中p1是1-15，且p2是0-15)。

84.一种配体，其包含DNA损伤结合蛋白1(DDB1)结合部分。

85.根据实施方案84所述的配体，其中DDB1结合部分通过接头共价连接至靶蛋白结合部分。

86.根据实施方案84或85所述的配体，其中DDB1结合部分结合至DDB1蛋白。

87.根据实施方案86所述的配体，其中DDB1结合部分结合至DDB1蛋白上的结合区域。

88.根据实施方案86或87所述的配体，其中DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是非共价的。

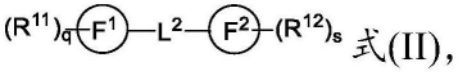
89.根据实施方案86-88中任一项所述的配体，其中DDB1蛋白与配体之间的结合包含Kd<20uM、Kd为20-100uM或Kd>100uM的结合亲和力。

90.根据实施方案84-89中任一项所述的配体，其中配体是小分子。

91.根据实施方案84-90中任一项所述的配体，其中配体是异双功能化合物，该异双功能化合物包含通过接头共价连接至靶蛋白结合部分的DDB1结合部分。

92.根据实施方案84-91中任一项所述的配体，其中配体是合成的。

93.根据实施方案84-92中任一项所述的配体，其中配体包含式(II)的结构：



其中

F^1是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；

F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-$S(=O)_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-$S(=O)_2NR^{13}$-、-$NR^{13}S(=O)_2$-、-O-、C_1-C_4烷基或C_1-C_4卤代烷基、

C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基，其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^{11}和R^{12}独立地是键、氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-NR^aS(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^a、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代，且其中至少一个R^{11}是附接到接头的键；

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

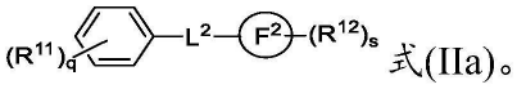
各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中所述杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

q是1-5；并且

s是1-5；

或其药学上可接受的盐。

94.根据实施方案84-93中任一项所述的配体，其中配体包含式(IIa)的结构：



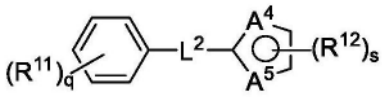
式(IIa)。

95.根据实施方案93或94所述的配体，其中F^2是杂芳基。

96.根据实施方案93-95中任一项所述的配体，其中F^2是五元或六元环杂芳基。

97.根据实施方案93-96中任一项所述的配体，其中F^2是三唑基、四唑基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻二唑基或噁二唑基。

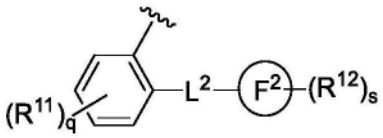
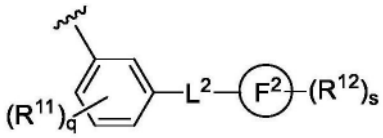
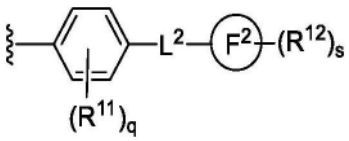
98.根据实施方案84-97中任一项所述的配体，其中配体包含式(IIb)的结构：


式(IIb),

其中A^4和A^5各自独立地是S、N或O,其中A^4或A^5中的至少一个是N。

99.根据实施方案98所述的配体,其中A^4是N,且A^5是S。

100.根据实施方案84-99中任一项所述的配体,其中配体包含以下结构:


、

或

其中波浪线表示与接头或靶蛋白结合部分的附接点。

,

101.根据实施方案93-100中任一项所述的配体,其中R^{12}是$-NO_2$、Cl或Br。

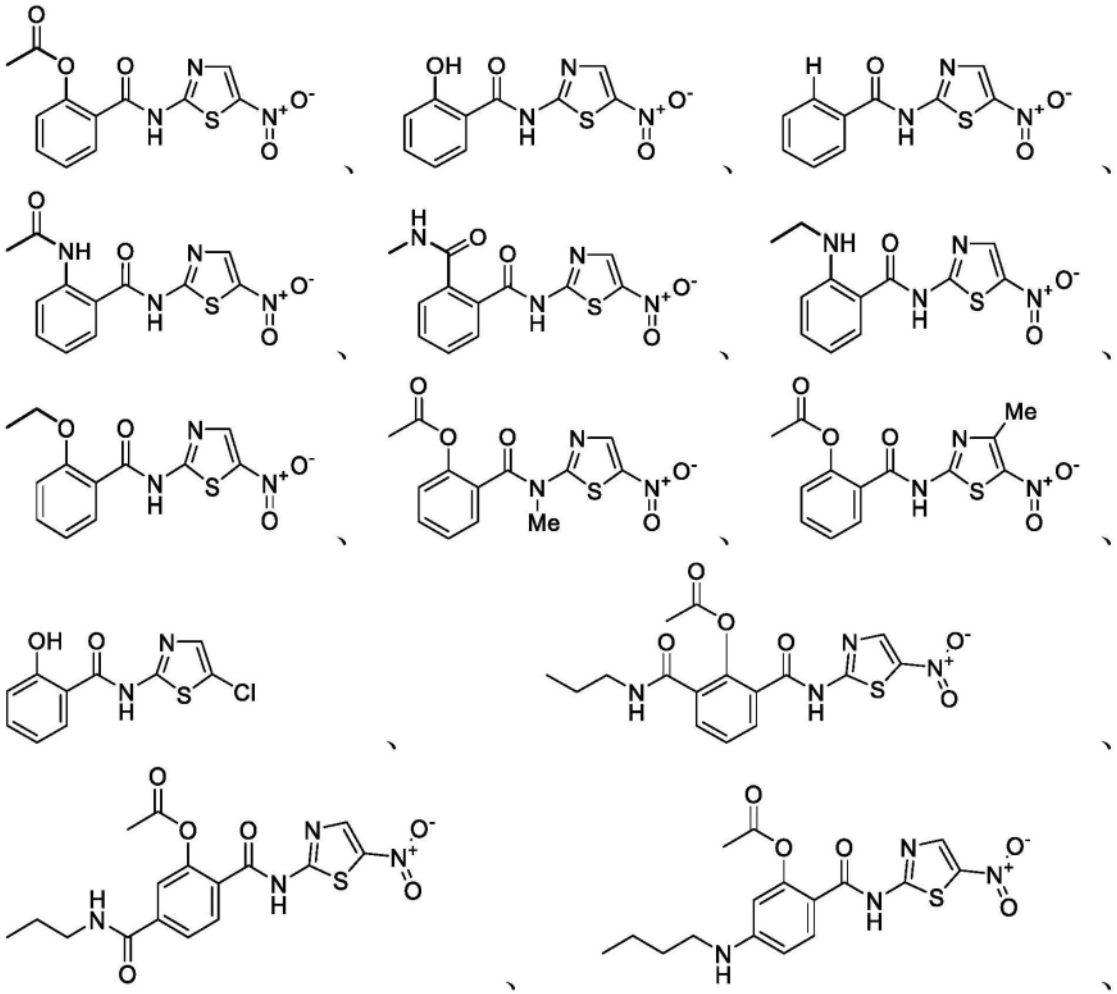
102.根据实施方案93-101中任一项所述的配体,其中L^2是$-NR^cC(=O)-$或$-C(=O)NR^c-$。

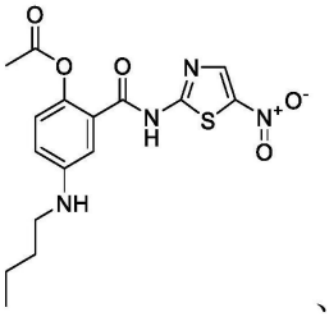
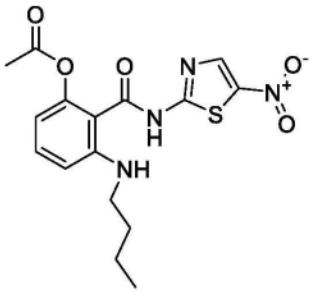
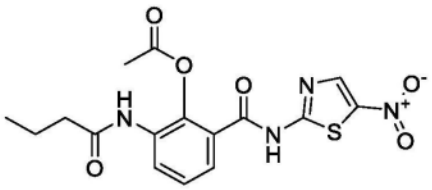
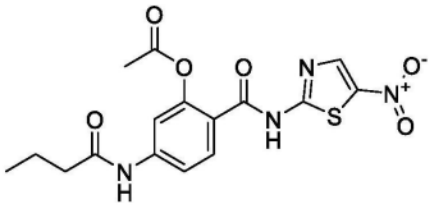
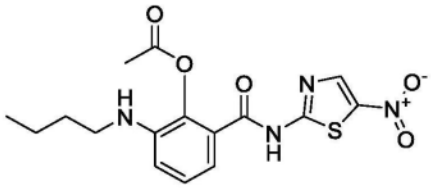
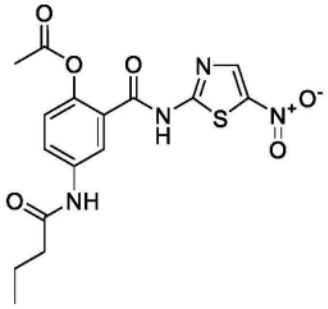
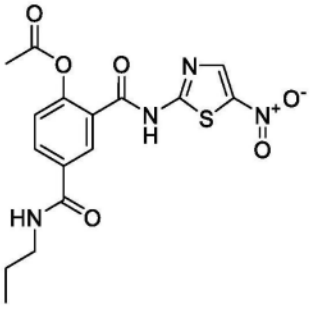
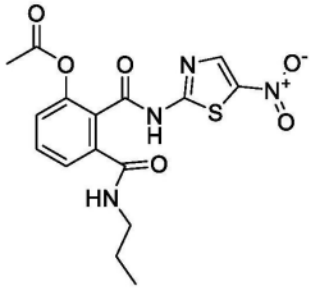
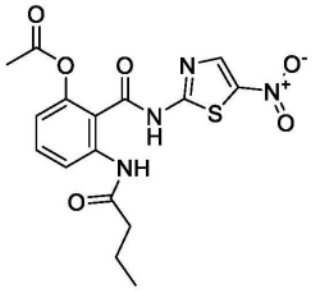
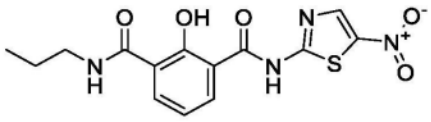
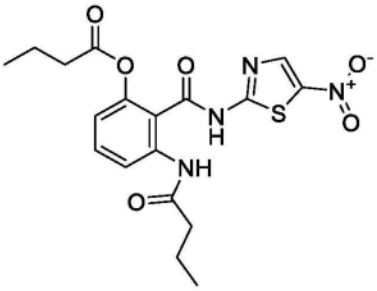
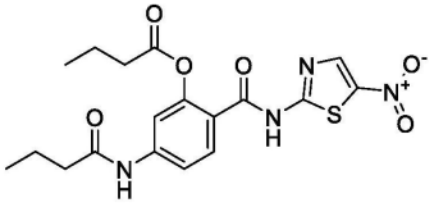
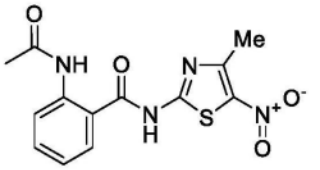
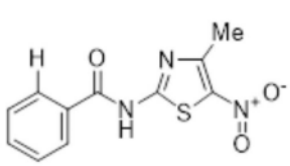
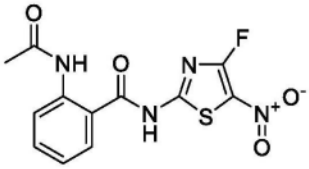
103.根据实施方案93-102中任一项所述的配体,其中R^c是H或CH_3。

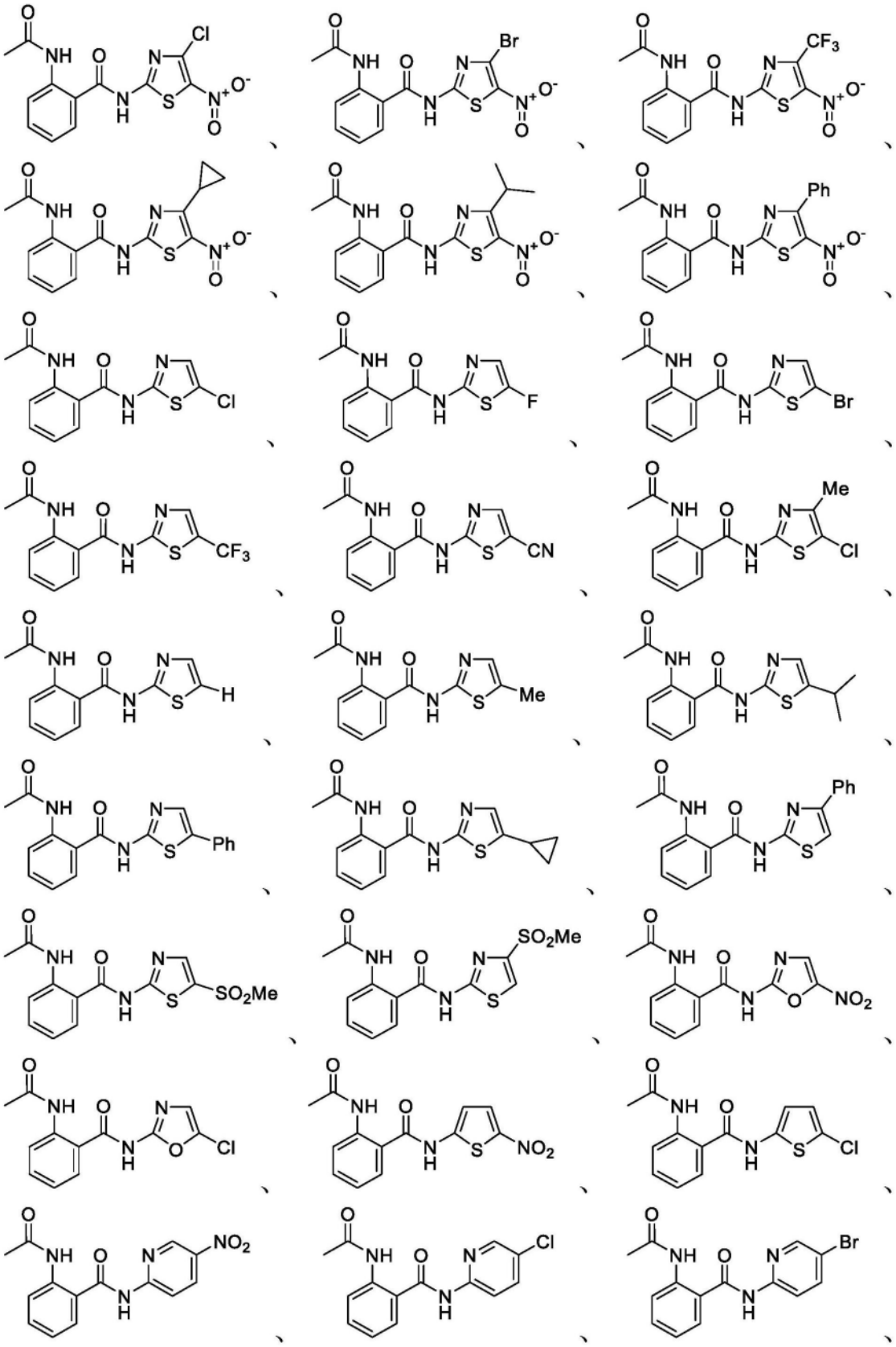
104.根据实施方案93-103中任一项所述的配体,其中q是1或2。

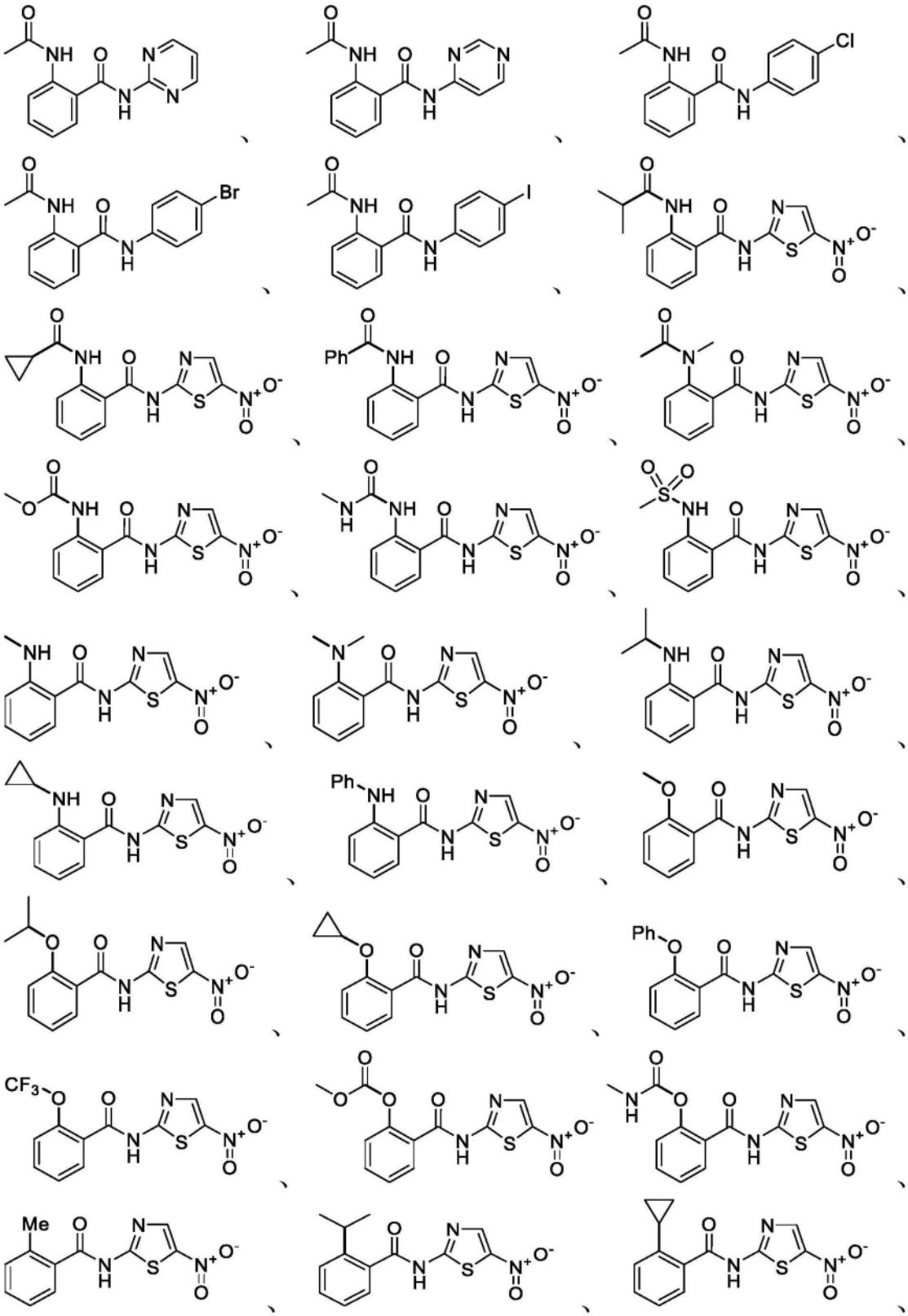
105.根据实施方案93-104中任一项所述的配体,其中s是1或2。

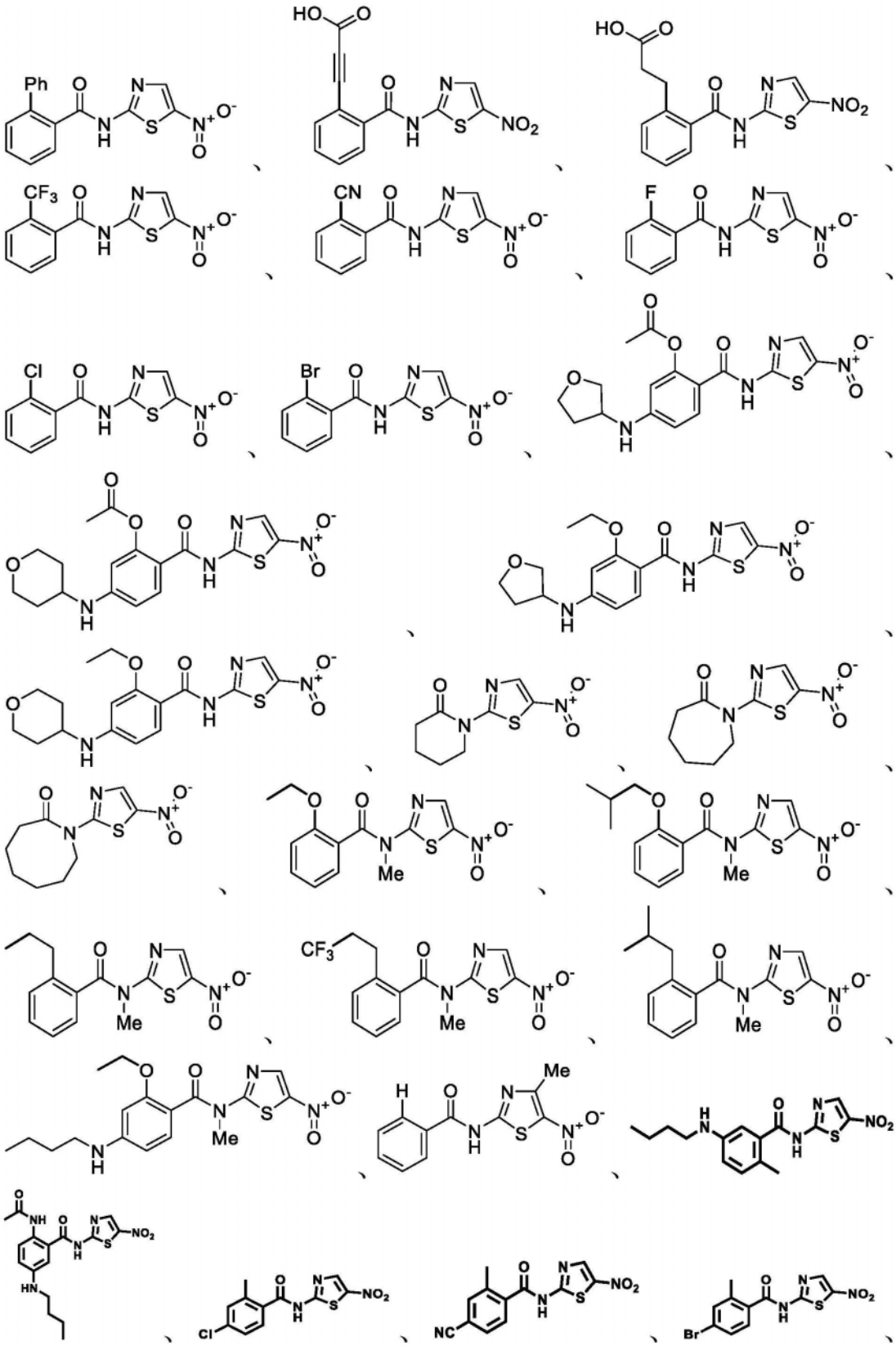
106.根据实施方案84-105中任一项所述的配体,其中配体包含

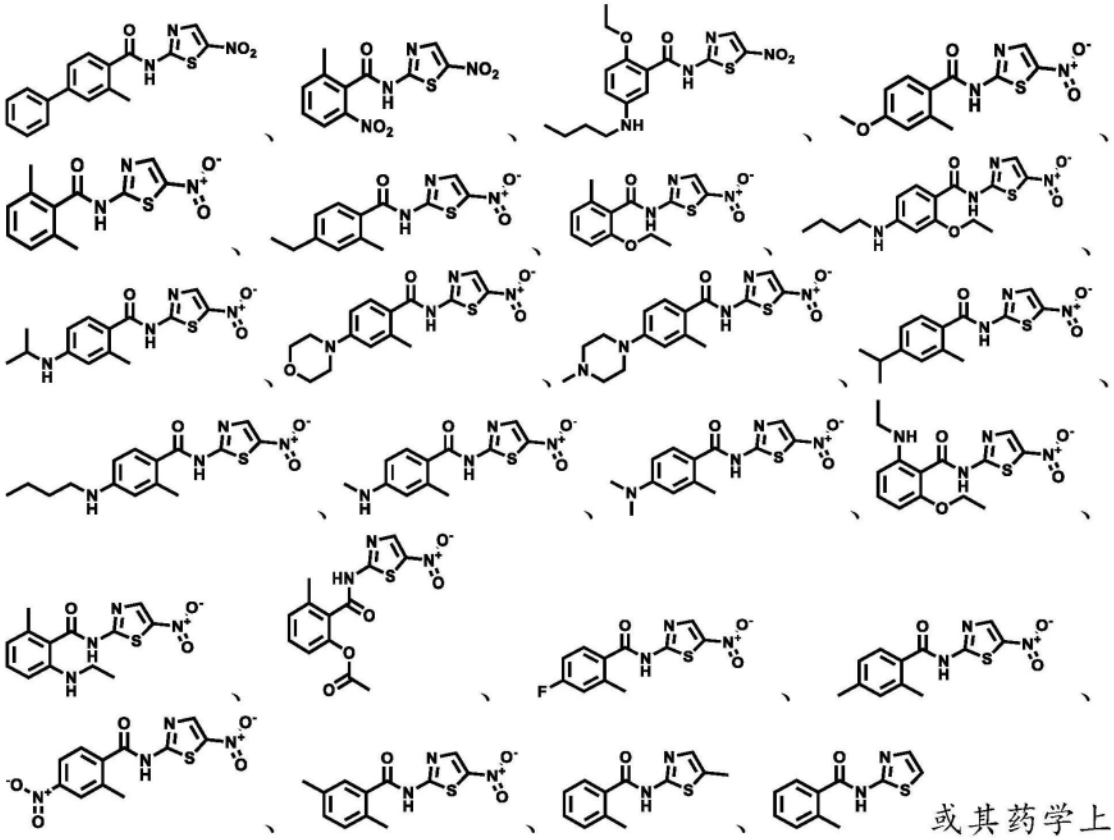




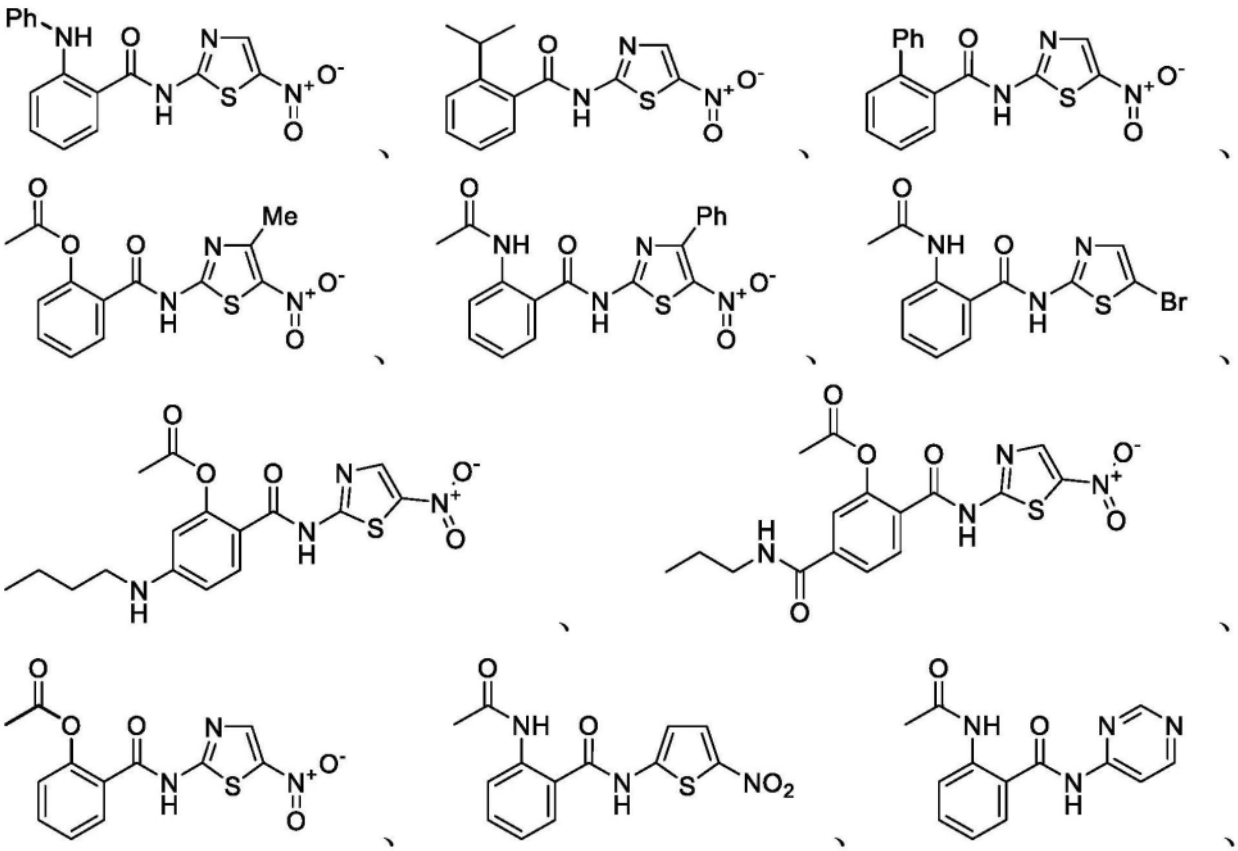


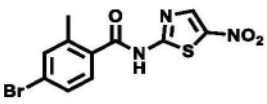
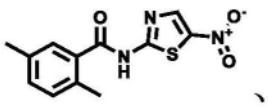
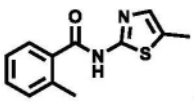
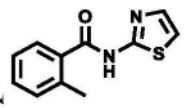




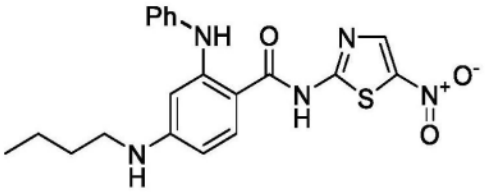
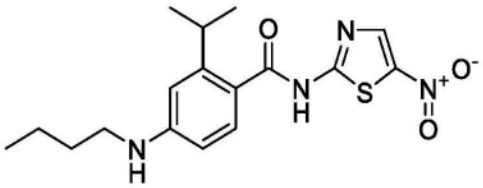
或其药学上可接受的盐。

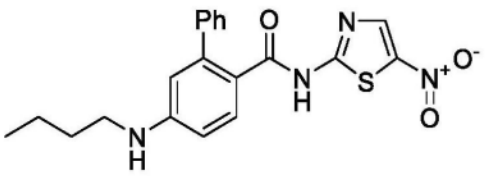
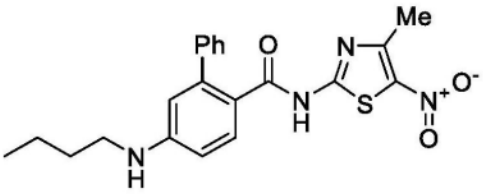
107.根据实施方案84-106中任一项所述的配体，其中配体包含

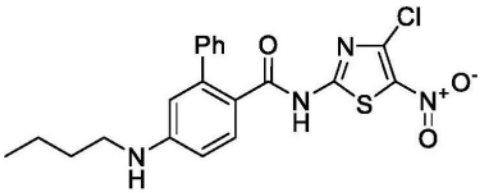


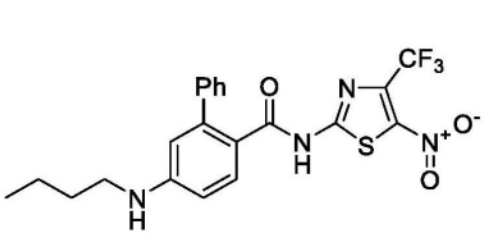
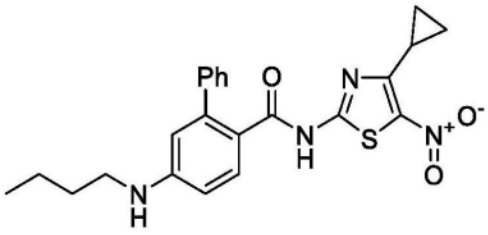
、、或或其药学上可接受的盐。

108.根据实施方案84-107中任一项所述的配体，其中配体包含

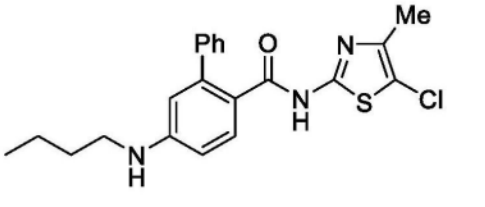
、、

、、

、、

、、

、、

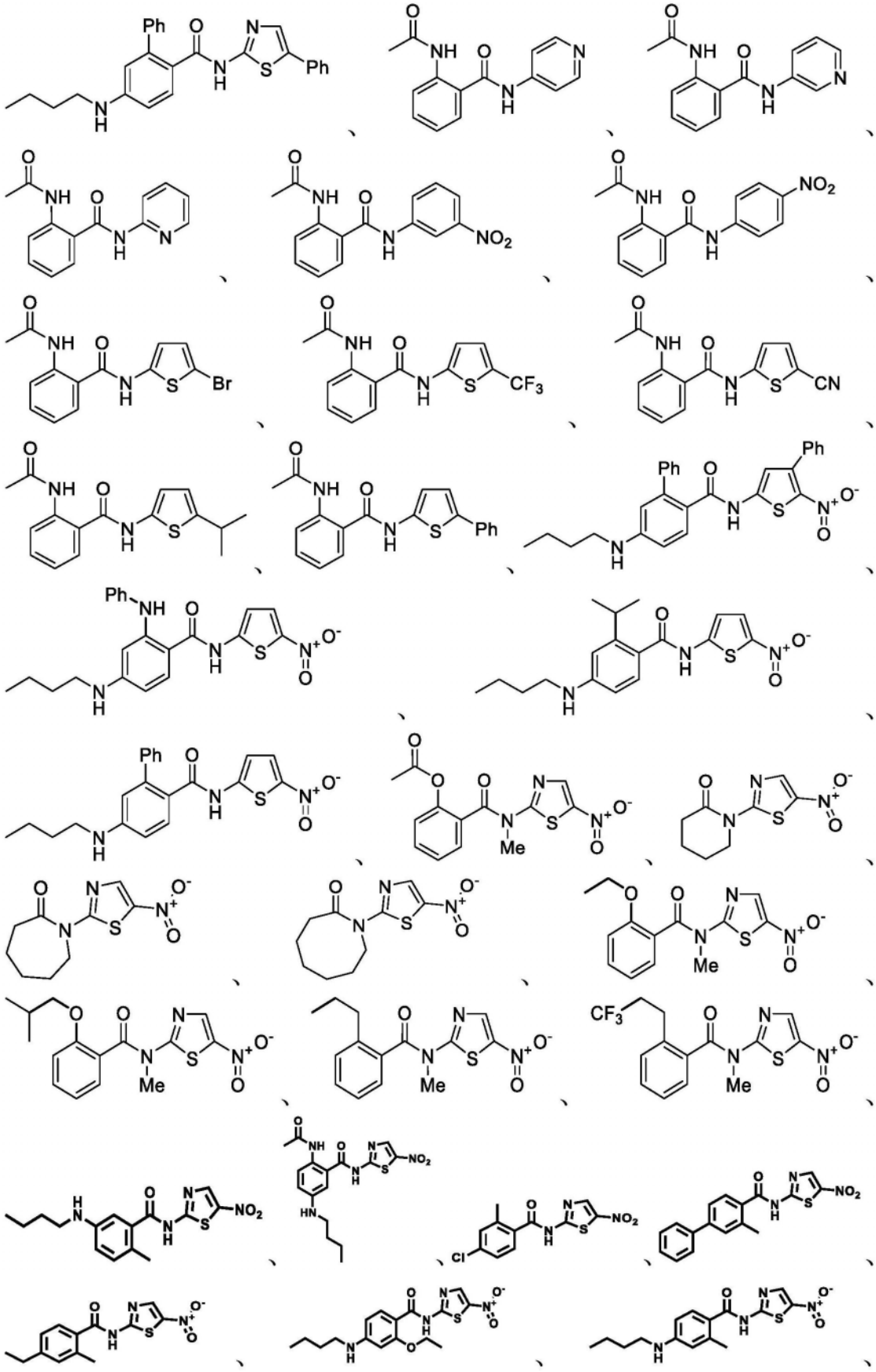
、、

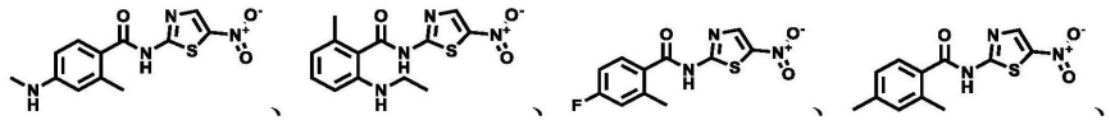
、、

、、

、、

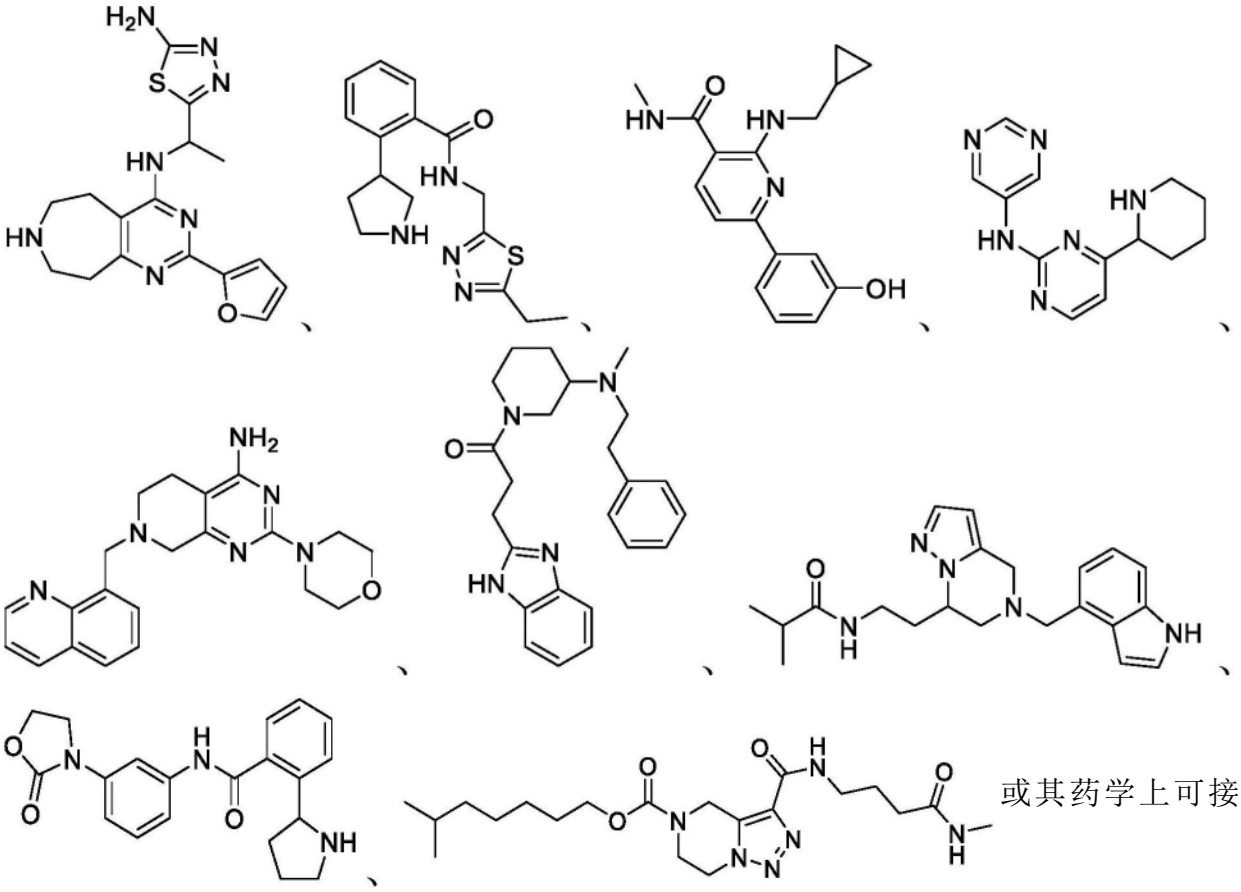
、、





或其药学上可接受的盐。

109.根据实施方案84-108中任一项所述的配体，其中配体包含



或其药学上可接受的盐。

110.根据实施方案91-109中任一项所述的配体，其中接头包含-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2)_{p1}NH$-、-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2)_{p1}C(=O)NH$-、-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2)_{p1}NHC(=O)$-、-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2CH_2)(OCH_2CH_2)_{p1}NH$-、-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2CH_2)(OCH_2CH_2)_{p1}C(=O)NH$-或-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2CH_2)(OCH_2CH_2)_{p1}NHC(=O)$-，其中p1是1-15，且p2是0-15。

111.根据实施方案91-110中任一项所述的配体，其中靶蛋白结合部分结合至靶蛋白。

112.根据实施方案111所述的配体，其中配体是靶蛋白的降解剂。

113.根据实施方案111或112所述的配体，其中配体与靶蛋白的体内接触导致靶蛋白的降解。

114.根据实施方案113所述的配体，其中配体是异双功能化合物，该异双功能化合物包含式(I)的结构：

Z^1-L^1-Z^2，式(I)，

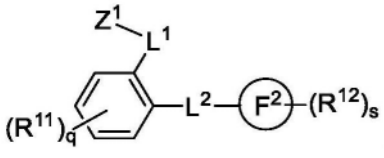
其中

Z^1是靶蛋白结合部分

L^1是接头;并且

Z^2是DDB1结合部分。

115.根据实施方案114所述的配体,其中配体是异双功能化合物,该异双功能化合物包含式(IIc)的结构:



式(IIc),

其中

F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基;

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S(=O)$_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S(=O)$_2NR^{13}$-、-NR^{13}S(=O)$_2$-、-O-、C_1-C_4烷基或C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基,其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基;其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;

各R^{11}和R^{12}独立地是氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-NR^aS(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^a、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代;

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基,其中所述杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

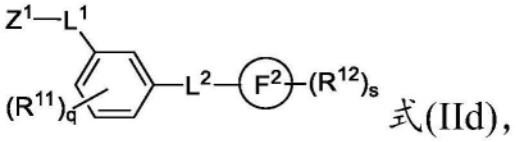
q是1-4；

s是1-5；

L^1是接头；并且

Z^1是靶蛋白结合部分。

116.根据实施方案114所述的配体，其中配体是异双功能化合物，该异双功能化合物包含式(IId)的结构：



式(IId)，

其中

F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S(=O)$_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S(=O)$_2NR^{13}$-、-NR^{13}S(=O)$_2$-、-O-、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基，其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^{11}和R^{12}独立地是氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-NR^aS(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^a、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其中所述杂环基和杂

芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

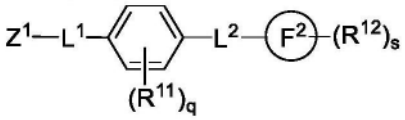
q是1-4；

s是1-5；

L^1是接头；并且

Z^1是靶蛋白结合部分。

117.根据实施方案114所述的配体，其中配体是异双功能化合物，该异双功能化合物包含式(IIe)的结构：



式(IIe)，

其中

F^2是芳基、杂芳基、碳环基或杂环基；

L^2是键、-C(=O)NR^{13}-、-NR^{13}C(=O)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S-、-S(=O)、-S(=O)$_2$-、-S(=O)NR^{13}-、-NR^{13}S(=O)-、-S(=O)$_2NR^{13}$-、-NR^{13}S(=O)$_2$-、-O-、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4烷基氨基、C_1-C_4烯基或C_1-C_4炔基，其中各R^{13}独立地是氢、-S(=O)R^b、-S(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-CO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^{11}和R^{12}独立地是氢、卤素、-CN、-R^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^b、-NO_2、-NR^cR^d、-S(=O)$_2R^d$、-NR^aS(=O)$_2R^d$、-S(=O)$_2NR^cR^d$、-C(=O)R^b、-OC(=O)R^b、-CO_2R^a、-OCO_2R^a、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)NR^cR^d、-NR^aC(=O)R^b、-NR^aC(=O)OR^a、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-R^a、-OR^a或NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-R^a、-OR^a或-NR^cR^d中的一个、两个或三个取代；

各R^a独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^b独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d独立地是氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6杂烷基、C_3-C_8碳环基、C_2-C_8杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基及杂烷基任选地经卤素、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；并且所述碳环基、杂环基、芳基及杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代；

各R^c和R^d与它们所附接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基;其中所述杂环基和杂芳基任选地经卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、-OH、-OMe或-NH_2中的一个、两个或三个取代;

q是1-4;

s是1-5;

L^1是接头;并且

Z^1是靶蛋白结合部分。

118.根据实施方案115-117中任一项所述的配体,其中F^2是芳基。

119.根据实施方案118所述的配体,其中F^2是C_6-C_{12}芳基。

120.根据实施方案118所述的配体,其中F^2是杂芳基。

121.根据实施方案120所述的配体,其中F^2是5-12元杂芳基。

122.根据实施方案115-121中任一项所述的配体,其中L^2是-C(=O)NH-。

123.根据实施方案115-121中任一项所述的配体,其中L^2是-C(=O)N(C_1-C_5烷基)-。

124.根据实施方案115-123中任一项所述的配体,其中q是1。

125.根据实施方案115-123中任一项所述的配体,其中q是2。

126.根据实施方案115-125中任一项所述的配体,其中接头是键。

127.根据实施方案115-125中任一项所述的配体,其中接头接头不是键(例如,接头可包含-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2)_{p1}NH$-、-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2)_{p1}C(=O)NH$-、-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2)_{p1}NHC(=O)$-、-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2CH_2)(OCH_2CH_2)_{p1}NH$-、-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2CH_2)(OCH_2CH_2)_{p1}C(=O)NH$-或-$(CH_2)_{p2}NH(CH_2CH_2)(OCH_2CH_2)_{p1}NHC(=O)$-,其中p1是1-15,且p2是0-15)。

128.一种用于降解对象中的靶蛋白的方法,其包含:

向对象施用异双功能化合物,该异双功能化合物包含通过接头共价连接到靶蛋白结合部分的DNA损伤结合蛋白1(DDB1)结合部分。

129.根据实施方案128所述的方法,其中对象是哺乳动物。

130.根据实施方案128或129所述的方法,其中对象是人。

131.根据实施方案128-130中任一项所述的方法,其中施用途径是静脉内、口服、皮下、腹膜内、眼部、眼内、肌内、间质、动脉内、颅内、心室内、滑膜内、经上皮、透皮、吸入、眼睛、舌下、口腔、局部、皮肤、直肠、鼻内、吹入或雾化。

132.根据实施方案128-131中任一项所述的方法,其中施用包含注射。

133.根据实施方案128-132中任一项所述的方法,其中向对象施用化合物包含施用足以降解靶蛋白的有效量的化合物。

134.根据实施方案128-133中任一项所述的方法,其中在向对象施用化合物后,靶蛋白被泛素化以形成泛素化的靶蛋白。

135.一种用于降解样品中的靶蛋白的方法,其包含:

使靶蛋白与异双功能化合物接触,该异双功能化合物包含通过接头共价连接到靶蛋白结合部分的DNA损伤结合蛋白1(DDB1)结合部分。

136.根据实施方案135所述的方法,其中样品是生物样品。

137.根据实施方案136所述的方法,其中生物样品包含组织、细胞或生物流体。

138.根据实施方案135-137中任一项所述的方法,其中接触是体外进行。

139.根据实施方案135-137中任一项所述的方法,其中接触是体内进行。

140.根据实施方案135-139中任一项所述的方法,其中在与化合物接触后,靶蛋白被泛素化以形成泛素化的靶蛋白。

141.根据实施方案134或140所述的方法,其中泛素化的靶蛋白被降解。

142.根据实施方案128-141中任一项所述的方法,其中靶蛋白的降解对靶蛋白是特异的。

143.根据实施方案128-142中任一项所述的方法,其中靶蛋白的降解包含蛋白酶体降解。

144.根据实施方案128-143中任一项所述的方法,其中靶蛋白被蛋白酶体降解。

145.根据实施方案128-144中任一项所述的方法,其中化合物结合至DDB1蛋白以形成化合物-DDB1复合物。

146.根据实施方案128-145中任一项所述的方法,其中化合物通过化合物的DDB1结合部分直接结合至DDB1蛋白。

147.根据实施方案128-146中任一项所述的方法,其中DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是非共价的。

148.根据实施方案128-146中任一项所述的方法,其中DDB1结合部分与DDB1蛋白之间的结合是共价的。

149.根据实施方案128-148中任一项所述的方法,其中靶蛋白被包含DDB1蛋白的泛素E3连接酶复合物泛素化。

150.根据实施方案128-149中任一项所述的方法,其中化合物通过DDB1结合部分将泛素E3连接酶复合物纳入到靶蛋白。

151.根据实施方案128-150中任一项所述的方法,其中化合物是小分子。

152.根据实施方案128-151中任一项所述的方法,其中化合物包含所靶向的蛋白质降解剂。

153.根据实施方案128-152中任一项所述的方法,其中化合物包含根据实施方案84-127中任一项所述的配体。

154.根据实施方案128-153中任一项所述的方法,其中靶蛋白包含以下中的任一个:转录因子、CBP、p300、激酶、受体、TRK、TrkA、细胞周期蛋白依赖性激酶、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK11、CDK12、CDK13、细胞周期蛋白、细胞周期蛋白A、细胞周期蛋白B、细胞周期蛋白C、细胞周期蛋白D、细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2、细胞周期蛋白D3、细胞周期蛋白E、细胞周期蛋白H、细胞周期蛋白K、细胞周期蛋白T、细胞周期蛋白T1、p25、p35、B7.1、B7、TINFR1m、TNFR2、NADPH氧化酶、凋亡途径中的配偶体、BclIBax、C5a受体、HMG-CoA还原酶、PDE V磷酸二酯酶型、PDE IV磷酸二酯酶4型、PDE I、PDEII、PDEII、鲨烯环化酶抑制剂、CXCR1、CXCR2、一氧化氮合酶、环加氧酶1、环加氧酶2、受体、5HT受体、多巴胺受体、G蛋白、Gq、组胺受体、5-脂氧合酶、类胰蛋白酶丝氨酸蛋白酶、胸苷酸合酶、嘌呤核苷磷酸化酶、GAPDH、锥虫蛋白、糖原磷酸化酶、碳酸酐酶、趋化因子受体、JAK、STAT、RXR、RAR、HIV 1蛋白酶、HIV 1整合酶、流感、神经氨酸酶、乙型肝炎逆转录酶、钠通道、多药抗性、蛋白P-糖蛋白、MRP、酪氨酸激酶、CD23、CD124、酪氨酸激酶p56 lck、CD4、CD5、IL-2受体、IL-1受体、TNF-αR、ICAM1、Ca+通道、VCAM、整合蛋白、VLA-4整合蛋白、选择蛋

白、CD40、CD40L、神经激肽、神经激肽受体、肌苷单磷酸脱氢酶、p38 MAP激酶、Ras、Raf、Mek、Erk、白细胞介素-1转化酶、半胱天冬酶、HCV、NS3蛋白酶、HCV NS3 RNA解旋酶、甘氨酰胺核糖核苷酸甲酰基转移酶、鼻病毒3C蛋白酶、单纯疱疹病毒-1、蛋白酶、巨细胞病毒蛋白酶、聚ADP-核糖聚合酶、血管内皮生长因子、催产素受体、微粒体转运蛋白抑制剂、胆汁酸转运抑制剂、5α还原酶抑制剂、血管紧缩素II、甘氨酸受体、去甲肾上腺素再摄取受体、内皮素受体、神经肽Y、神经肽Y受体、雌激素受体、雄激素受体、腺苷受体、腺苷激酶、AMP脱氨酶、嘌呤能受体、P2Y1、P2Y2、P2Y4、P2Y6、P2X1-7、法呢基转移酶、香叶基香叶基转移酶、NGF受体、β-淀粉样蛋白、酪氨酸激酶、Flk-IIKDR、玻连蛋白受体、整合蛋白受体、Her2 neu、端粒酶抑制、胞质磷脂酶A2、EGF受体酪氨酸激酶、蜕皮素20-单加氧酶、GABA门控氯离子通道的离子通道、乙酰胆碱酯酶、电压敏感性钠通道蛋白、钙释放通道、氯离子通道、乙酰辅酶A羧化酶、腺苷酸琥珀酸合成酶、原卟啉原氧化酶、烯醇丙酮酰莽草酸-磷酸合酶、HSP、Hsp90、激酶、MDM、MDM2、人BET含溴结构域蛋白、HDAC、赖氨酸甲基转移酶、血管生成蛋白、免疫调节蛋白、AHR、VEGFR3、Alk、Abl、Janus激酶、JAK2、Met、B-Raf、磷酸酶、FKBP、甲状腺激素受体、酰基-蛋白硫酯酶-1、酰基-蛋白硫酯酶-2、HIV蛋白、HIV蛋白酶、HIV整合酶、HCV蛋白或HCV蛋白酶。

155.一种用于降解细胞中的靶蛋白的方法,其包含:

向细胞施用结合分子,该结合分子结合与靶蛋白相互作用的第一蛋白质,从而降解靶蛋白,其中靶蛋白在第一蛋白质之前降解,或者其中第一蛋白质不降解。

156.根据实施方案155所述的方法,还包括测量细胞中的靶蛋白。

157.根据实施方案155或156的方法,还包括测量细胞中的第一蛋白质。

158.根据实施方案155-157中任一项所述的方法,其中靶蛋白与第一蛋白质之间的相互作用是二聚化。

159.根据实施方案155-158中任一项所述的方法,其中靶蛋白包含细胞周期蛋白。

160.根据实施方案159的方法,其中细胞周期蛋白包含细胞周期蛋白D。

161.根据实施方案169所述的方法,其中细胞周期蛋白D包含细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白D2或细胞周期蛋白D3。

162.根据实施方案155-161中任一项所述的方法,其中所述第一蛋白质包含细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)。

163.根据实施方案162所述的方法,其中CDK包含CDK4或CDK6。

164.根据实施方案155-163中任一项所述的方法,其中结合分子降低细胞的存活力。

165.根据实施方案155-164中任一项所述的方法,其中细胞包含真核细胞。

166.根据实施方案165所述的方法,其中真核细胞包含哺乳动物细胞。

167.根据实施方案166所述的方法,其中哺乳动物细胞包含人细胞。

168.根据实施方案155-167中任一项所述的方法,其中细胞是癌性的。

169.根据实施方案155-168中任一项所述的方法,其中向细胞施用结合分子包含向包含该细胞的对象施用结合分子。

170.根据实施方案155-169中任一项所述的方法,其中结合分子募集使靶蛋白泛素化的E3泛素连接酶。

171.根据实施方案155-170中任一项所述的方法,其中结合分子包含异双功能化合物,该异双功能化合物包含通过接头共价连接到第一蛋白质结合部分的E3泛素连接酶结合部分。

172.根据实施方案170或171所述的方法,其中E3泛素连接酶包含DNA损伤结合蛋白1(DDB1)或Von Hippel-Lindau肿瘤抑制因子(VHL)。

173.一种治疗方法,其包含:

向患有感染的对象施用治疗有效量的异双功能化合物,该异双功能化合物包含通过接头共价连接到靶蛋白结合部分的DNA损伤结合蛋白1(DDB1)结合部分。

174.根据实施方案173所述的方法,其中感染包含病毒感染,并且靶蛋白包含病毒蛋白。

175.根据实施方案173或174所述的方法,其中化合物包含根据实施方案84-127中任一项所述的配体。

176.根据实施方案173-175中任一项所述的方法,其中施用导致靶蛋白的泛素化和降解。

177.根据实施方案173-176中任一项所述的方法,其中对象是人。

178.一种调节DNA损伤结合蛋白1(DDB1)蛋白的方法,其包含:

使DDB1蛋白与包含DDB1结合部分的化合物接触。

179.根据实施方案178所述的方法,其中DDB1结合部分包含式(II)的结构、式(IIa)的结构或式(IIb)的结构或其盐。

180.根据实施方案178所述的方法,其中该化合物包含表1中的化合物或其盐。

181.根据实施方案178所述的方法,其中该化合物包含表3中的肽,或具有与表3中的肽至少70%相同、至少75%相同、至少80%相同、至少85%相同、至少90%相同或至少95%相同的氨基酸序列的肽。

182.根据实施方案178-181中任一项所述的方法,其中使DDB1蛋白与化合物接触包括在体外使DDB1蛋白与化合物接触。

183.根据实施方案178-181中任一项所述的方法,其中使DDB1蛋白与化合物接触包括将化合物递送至表达DDB1蛋白的细胞。

184.根据实施方案178-181中任一项所述的方法,其中使DDB1蛋白与化合物接触包括在体内使DDB1蛋白与化合物接触。

185.根据实施方案184所述的方法,其中使DDB1蛋白与化合物接触包括向对象施用化合物。

186.根据实施方案185所述的方法,其中该对象是人。

187.根据实施方案178-186中任一项所述的方法,其中该化合物结合至DDB1蛋白。

188.根据实施方案178-187中任一项所述的方法,其中相对于基线量,接触导致DDB1蛋白的量增加。

189.根据实施方案178-187中任一项所述的方法,其中相对于基线量,接触导致DDB1蛋白的量减少。

190.根据实施方案178-187中任一项所述的方法,其中相对于基线活性,接触导致DDB1蛋白的活性增加。

191.根据实施方案178-187中任一项所述的方法,其中相对于基线活性,接触导致DDB1蛋白的活性降低。

192.一种使DNA损伤结合蛋白1(DDB1)蛋白接近靶蛋白的方法,其包含:

使DDB1蛋白和靶蛋白与包含DDB1结合部分和靶蛋白结合部分的化合物接触。

193.根据实施方案192所述的方法,其中该化合物包含根据实施方案84-127中任一项所述的配体。

194.根据实施方案192或193所述的方法,其中接触是在体外进行。

195.根据实施方案192或193所述的方法,其中使DDB1蛋白和靶蛋白与化合物接触包括将化合物递送至表达DDB1蛋白和靶蛋白的细胞。

196.根据实施方案192或193所述的方法,其中接触是在体内进行。

197.根据实施方案196所述的方法,其中使DDB1蛋白和靶蛋白与化合物接触包括向对象施用化合物。

198.根据实施方案197所述的方法,其中该对象是人。

199.根据实施方案192-198中任一项所述的方法,其中化合物结合至DDB1蛋白和靶蛋白。

200.根据实施方案192-199中任一项所述的方法,其中相对于基线量,接触导致靶蛋白的量增加。

201.根据实施方案192-199中任一项所述的方法,其中相对于基线量,接触导致靶蛋白的量减少。

202.根据实施方案192-199中任一项所述的方法,其中相对于基线活性,接触导致靶蛋白的活性增加。

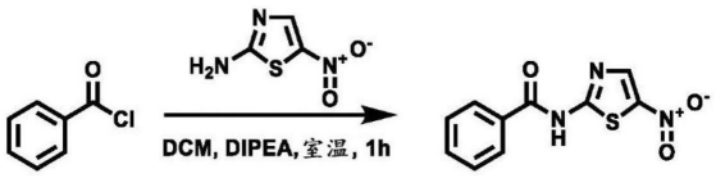
203.根据实施方案192-199中任一项所述的方法,其中相对于基线活性,接触导致靶蛋白的活性降低。

实施例

[0236] 阐述以下实施例以向本领域技术人员更清楚地说明本文公开的实施例的原理和实践,并且不应被解释为限制任何要求保护的实施例的范围。除非另有说明,否则所有份数和百分比都是基于重量得到。

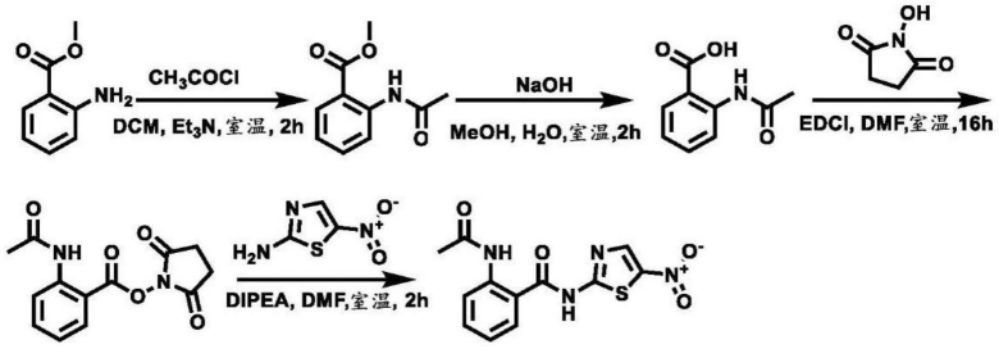
[0237] 以下是配体合成的非限制性实施例。

[0238] 实施例001.N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-3)

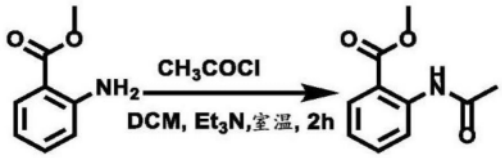


[0239] 向5-硝基噻唑-2-胺(341mg,2.35mmol)和DIPEA(826mg,6.39mmol)在DCM(10mL)中的溶液中,加入苯甲酰氯(300mg,2.13mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时后,浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到灰黄色固体状标题化合物(24.66mg,4.6%产率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ13.61(s,1H),8.72(s,1H),8.14-8.12(m,2H),7.71-7.68(m,1H),7.60-7.57(m,2H)。MS(ESI)m/z:250.1[M+H]+。

[0240] 实施例002.2-乙酰胺基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-4)

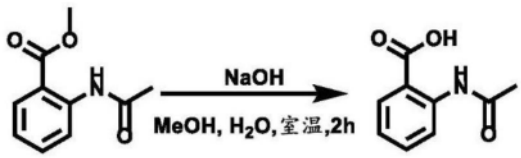


[0241] 步骤1.2-乙酰胺基苯甲酸甲酯的合成



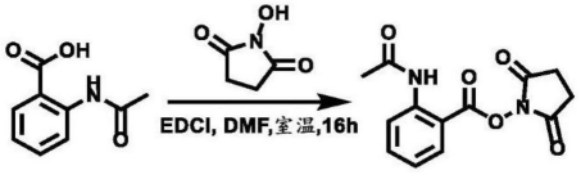
[0242] 在0℃下,向2-氨基苯甲酸甲酯(1.00g,6.62mmol)和Et3N(1.34g,13.3mmol)在DCM(30mL)中的溶液中,加入乙酰氯(1.05g,13.3mmol)。在室温下搅拌2小时后,浓缩混合物。将所得残余物用水(50mL)稀释并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相经Na2SO4干燥,过滤并浓缩,以得到棕色油状标题化合物(1.20g,粗品),其直接用于下一步。MS(ESI)m/z:194.4[M+H]+。

[0243] 步骤2.2-乙酰胺基苯甲酸的合成



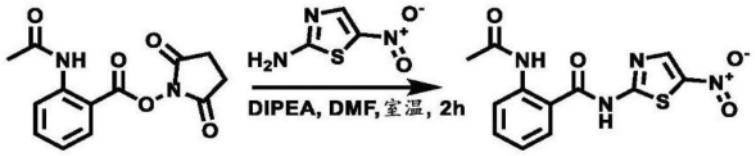
[0244] 向2-乙酰胺基苯甲酸甲酯(1.20g,粗品)在MeOH(5mL)中的溶液中,加入NaOH(500mg,12.5mmol)在H_2O(3mL)中的溶液。在室温下搅拌2小时后,用水(50mL)稀释混合物。添加1N HCl以将pH调节至3。用EtOAc(3x50mL)萃取化合物。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到无色油状标题化合物(1.00g,经两步的产率为84.4%)。

[0245] 步骤3.2-乙酰胺基苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的合成



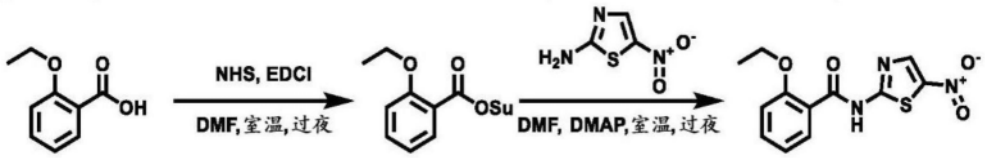
[0246] 向2-乙酰胺基苯甲酸(1.00g,5.55mmol)在DMF(10.0mL)中的溶液中,加入1-羟基吡咯烷-2,5-二酮(765mg,6.65mmol)和EDCI(3.30g,11.1mmol)。在室温下搅拌16小时后,将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到无色油状标题化合物(600mg,粗品)。

[0247] 步骤4.2-乙酰胺基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[0248] 向2-乙酰胺基苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(200mg,粗品)和5-硝基噻唑-2-胺(126mg,0.84mmol)在DMF(4mL)中的溶液中,加入DIPEA(187mg,1.45mmol)。在室温下搅拌2小时后,通过制备型HPLC纯化反应混合物,以得到黄色固体状标题化合物(40mg,经两步的产率为18%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.47(brs,1H),10.21(brs,1H),8.68(s,1H),7.71-7.65(m,2H),7.58-7.54(m,1H),7.26(t,J=7.2Hz,1H),2.01(s,3H)。MS(ESI)m/z:307.3[M+H]$^+$。

[0249] 实施例003.2-乙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-7)



[0250] 步骤1.2-乙氧基苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的合成



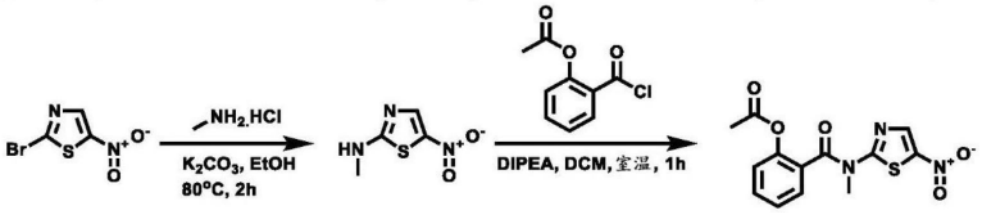
[0251] 向2-乙氧基苯甲酸(1.00g,6.02mmol)在DMF(30mL)中的溶液中,加入1-羟基吡咯烷-2,5-二酮(900mg,7.82mmol)和EDCI(2.31mg,12.0mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(1.00g,63.1%产率)。MS(ESI)m/z:286.3[M+Na]$^+$。

[0252] 步骤2.2-乙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

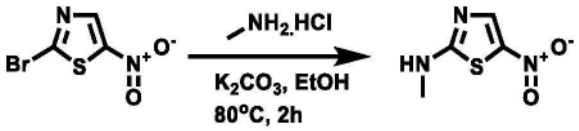


[0253] 向2-乙氧基苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(1.00g,1.14mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入5-硝基噻唑-2-胺(182mg,1.25mmol)和DMAP(209mg,1.71mmol)。在室温下搅拌过夜后,通过制备型HPLC纯化反应混合物,以得到白色固体状标题化合物(44.59mg,13.3%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.71(s,1H),8.68(s,1H),7.74-7.71(m,1H),7.61-7.56(m,1H),7.22-7.20(m,1H),7.12-7.08(m,1H),4.19(q,J=7.2Hz,2H),1.38(t,J=6.8Hz,3H)。MS(ESI)m/z:294.3[M+H]$^+$。

[0254] 实施例004. 2-(甲基(5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯(B-8)

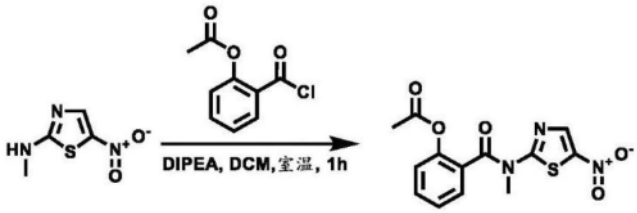


[0255] 步骤1.N-甲基-5-硝基噻唑-2-胺的合成



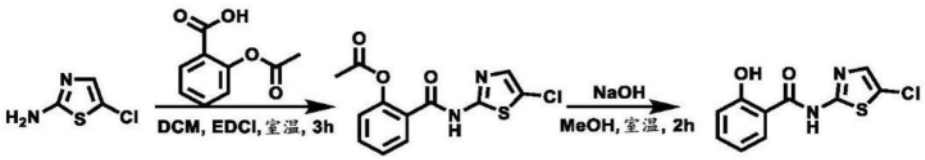
[0256] 向2-溴-5-硝基噻唑(700mg,3.35mmol)在EtOH(20mL)中的溶液中,加入甲胺盐酸盐(1.13g,16.7mmol)和K_2CO_3(2.32g,16.7mmol)。在80℃下搅拌2小时后,浓缩反应混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(300mg,56.3%产率)。MS(ESI)m/z:160.1$[M+H]^+$。

[0257] 步骤2. 2-(甲基(5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯的合成

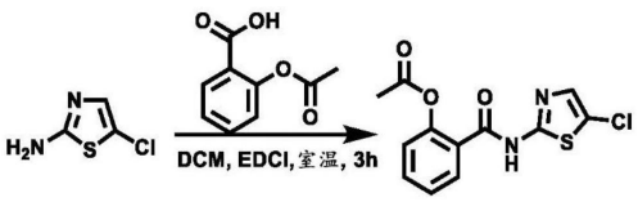


[0258] 向N-甲基-5-硝基噻唑-2-胺(300mg,1.88mmol)在DMF(20mL)中的溶液中,加入DIPEA(729mg,5.64mmol)和2-(氯羰基)苯基乙酸酯(449mg,2.26mmol)。在室温下搅拌1小时后,将反应混合物用DCM(50mL)稀释,用1N HCl(30mL)、盐水(2x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物并在EtOAc中重结晶,以得到灰黄色固体状标题化合物(123mg,20.4%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.77(s,1H),7.74-7.72(m,1H),7.67-7.65(m,1H),7.49-7.46(m,1H),7.40-7.37(m,1H),3.50(s,3H),2.18(s,3H)。MS(ESI)m/z:322.1$[M+H]^+$。

[0259] 实施例005. 2-(甲基(5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯(B-10)



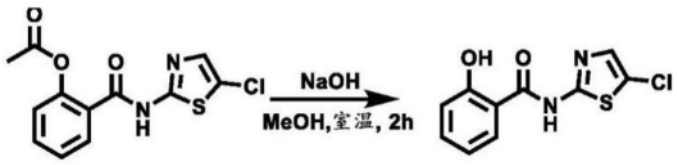
[0260] 步骤1. 2-((5-氯噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯的合成



[0261] 向5-氯噻唑-2-胺(350mg,2.61mmol)、2-乙酰氧基苯甲酸(407mg,2.25mmol)在DCM(30mL)中的溶液中,加入EDCI(784mg,4.10mmol)。在室温下搅拌3小时后,浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到黄色油状标题化合物(500mg,

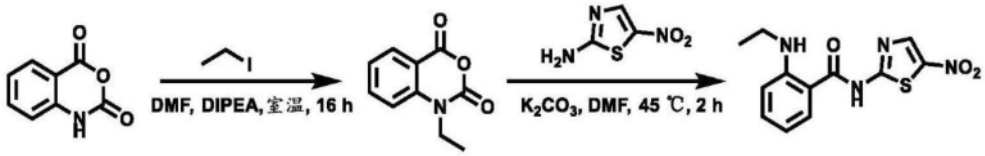
粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。

[0262] 步骤2. 2-(甲基(5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯的合成



[0263] 向2-((5-氯噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯(200mg,粗品)在MeOH(5mL)中的溶液中,加入NaOH(1.00g,25.0mmol)。在室温下搅拌2小时后,用水(50mL)稀释反应混合物。用1N HCl将水相的pH值调节至3后,用EtOAc(3x30mL)萃取混合物。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将所得残余物从MeOH重结晶,以得到灰色固体状标题化合物(76.28mg,经两步的产率为28.8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.24(brs,1H),11.74(brs,1H),7.96-7.93(m,1H),7.61(s,1H),7.50-7.46(m,1H),7.05-6.98(m,2H)。MS(ESI)m/z:255.1$[M+H]^+$。

[0264] 实施例006. 2-(甲基(5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯(B-6)

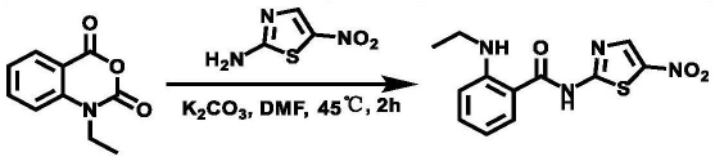


[0265] 步骤1. 1-乙基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮的合成



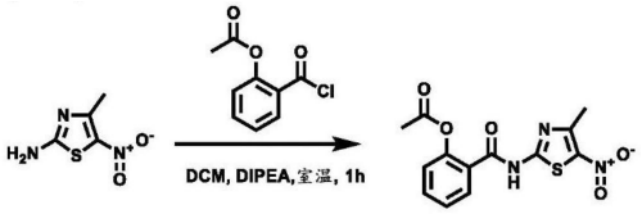
[0266] 向2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(2.00g,12.2mmol)和DIPEA(3.15g,24.4mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入碘乙烷(3.00g,19.2mmol)。在室温下搅拌16小时后,浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=2:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(1.70g,34.9%产率)。MS(ESI)m/z:192.2$[M+H]^+$。

[0267] 步骤2. 2-(甲基(5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯的合成



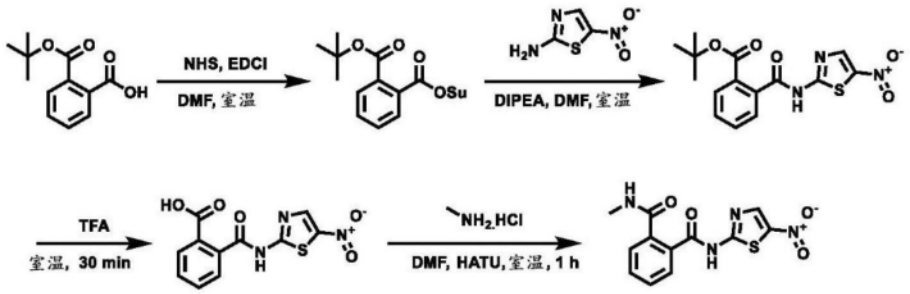
[0268] 将1-乙基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(400mg,2.09mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(334mg,2.30mmol)和K_2CO_3(865mg,6.27mmol)在DMF(10mL)中的溶液在45℃下搅拌2小时。将混合物冷却至室温后,用H_2O(30mL)稀释其,并用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(350mg,60%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.42(s,1H),8.70(s,1H),7.97(dd,J=8.0,1.4Hz,1H),7.43-7.41(m,1H),6.91(d,J=8.4Hz,1H),6.65-6.61(m,1H),3.25(q,J=3.24Hz,2H),1.24(t,J=7.2Hz,2H)。MS(ESI)m/z:293.1$[M+H]^+$。

[0269] 实施例007. 2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯(B-9)



[0270] 向4-甲基-5-硝基噻唑-2-胺(250mg,1.57mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入DIPEA(609mg,4.71mmol)和2-(氯羰基)苯基乙酸酯(375mg,1.88mmol)。在室温下搅拌1小时后,将混合物用DCM(50mL)稀释,用1N HCl(50mL)洗涤,并用盐水(50ml)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物并从EtOAc(10mL)中重结晶,以得到灰黄色固体状标题化合物(123mg,20.4%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.52(s,1H),7.85-7.70(m,1H),7.71-7.66(m,1H),7.46-7.42(m,1H),7.32-7.30(m,1H),2.69(s,3H),2.47(s,3H)。MS(ESI)m/z:322.3$[M+H]^+$。

[0271] 实施例008.N^1-甲基-N^2-(5-硝基噻唑-2-基)邻苯二甲酰胺(B-5)

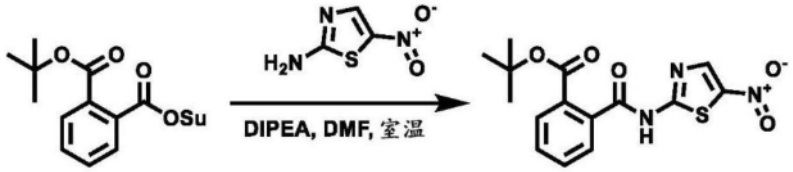


[0272] 步骤1.(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)邻苯二甲酸叔丁酯的合成



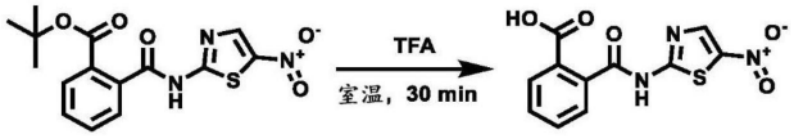
[0273] 向2-(叔丁氧基羰基)苯甲酸(2.00g,9.00mmol)在DMF(20mL)中的溶液中,加入NHS(1.55g,13.5mmol)和EDCI(3.45g,18.0mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(2.50g,87%产率)。MS(ESI)m/z:264.1$[M+H-56]^+$。

[0274] 步骤2. 2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸叔丁酯的合成



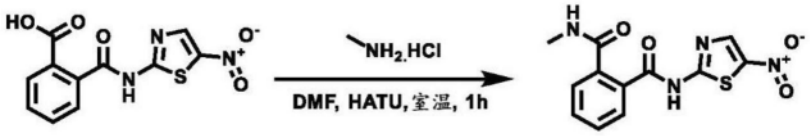
[0275] 向-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)邻苯二甲酸叔丁酯(2.50g,7.83mmol)在DMF(20mL)中的溶液中,加入DMAP(4.78g,39.2mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(3.41g,23.5mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到灰黄色固体状标题化合物(1.00g,36.6%产率)。MS(ESI)m/z:348.2$[M-H]^-$。

[0276] 步骤3. 2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸的合成



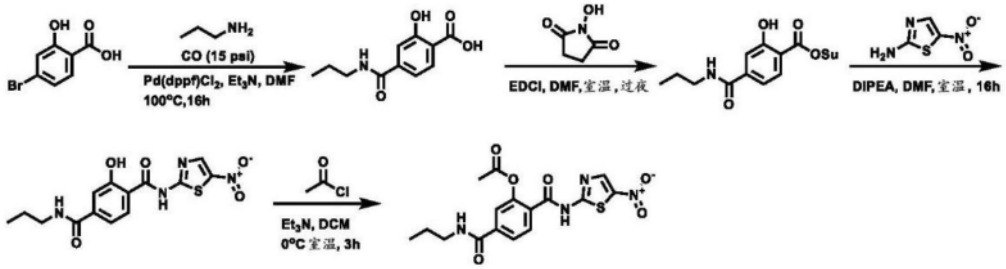
[0277] 将2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸叔丁酯(1.00g,2.86mmol)在TFA(2mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟，然后将反应混合物浓缩，以得到白色固体状标题化合物(900mg,100％粗产率)，其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:294.2$[M+H]^+$。

[0278] 步骤4.N^1-甲基-N^2-(5-硝基噻唑-2-基)邻苯二甲酰胺的合成

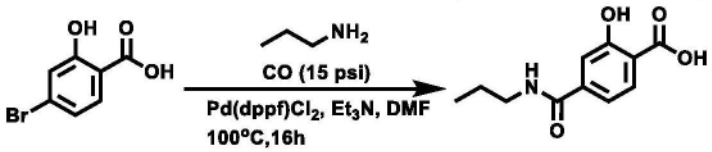


[0279] 向2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸(900mg,粗品)在DMF(5mL)中的溶液中，加入甲胺(3mL,THF中的2M)和HATU(2.17g,5.72mmol)。在室温下搅拌1小时后，用1N HCl将反应混合物的pH值调节至7。用EtOAc(3x50mL)萃取反应混合物后，将合并的有机层用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(100％ EtOAc)纯化所得残余物并从EtOAc中重结晶，以得到黄色固体状标题化合物(92.8mg,10.6％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.47(s,1H),8.66(s,1H),8.54-8.53(m,1H),7.71-7.69(m,1H),7.65-7.68(m,3H),2.73(d,J＝4.4Hz,3H)。MS(ESI)m/z:305.2$[M-H]^-$。

[0280] 实施例009. 2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-5-(丙基氨甲酰基)苯基乙酸酯(B-12)

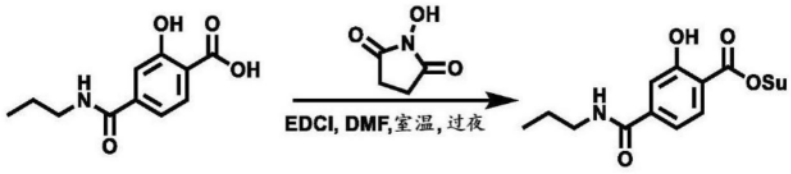


[0281] 步骤1. 2-羟基-4-(丙基氨甲酰基)苯甲酸的合成



[0282] 将4-溴-2-羟基苯甲酸(3.00g,13.8mmol)、Et_3N(4.18g,41.4mmol)、丙-1-胺(1.66g,27.6mmol)和Pd(dppf)Cl_2(1.01g,1.38mmol)在DMF(100mL)中的溶液在100℃下在CO气氛(15psi)下搅拌16小时。在室温下，将混合物用水(300mL)稀释并用EtOAc(2x150mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩，以得到黑色油状标题化合物(6.00g,粗品)，其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:224.2$[M+H]^+$。

[0283] 步骤2. 2-羟基-4-(丙基氨甲酰基)苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的合成



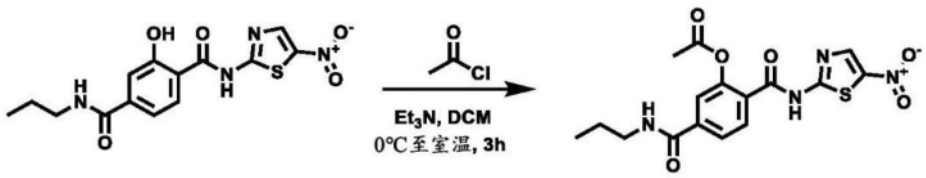
[0284] 向2-羟基-4-(丙基氨甲酰胺基)苯甲酸(6.00g,粗品)在DMF(100mL)中的溶液中,加入1-羟基吡咯烷-2,5-二酮(1.90g,16.6mmol)和EDCI(5.30g,27.6mmol)。在室温下搅拌过夜后,将混合物用水(300mL)稀释并用EtOAc(3x300mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(1.90g,经两步的产率为43.0%)。MS(ESI)m/z:321.1$[M+H]^+$。

[0285] 步骤3. 2-羟基-N^1-(5-硝基噻唑-2-基)-N^4-丙基对苯二甲酰胺的合成



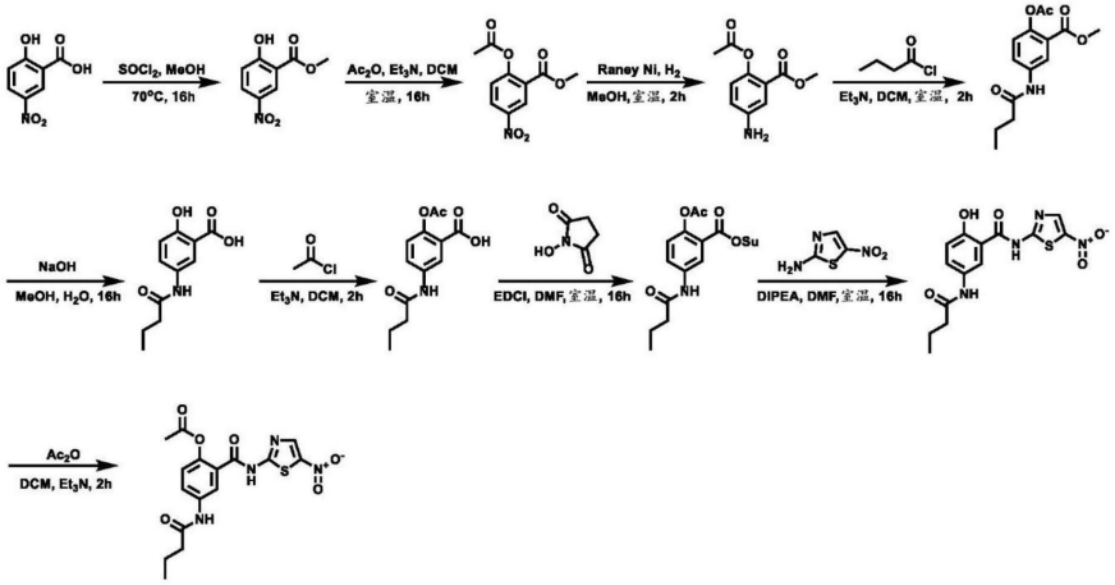
[0286] 向2-羟基-4-(丙基氨甲酰基)苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(1.00g,3.12mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(907mg,6.24mmol)在DMF(15mL)中的溶液中,加入DIPEA(806mg,6.25mmol)。在室温下搅拌16小时后,将混合物用水(100mL)稀释并用EtAOc(3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=1:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(300mg,27.4%产率)。MS(ESI)m/z:351.1$[M+H]^+$。

[0287] 步骤4. 2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-5-(丙基氨甲酰基)苯基乙酸酯的合成

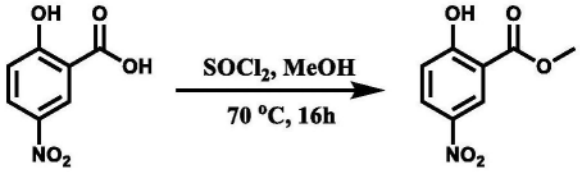


[0288] 在0℃下,向2-羟基-N^1-(5-硝基噻唑-2-基)-N^4-丙基对苯二甲酰胺(250mg,0.714mmol)和Et_3N(145mg,1.43mmol)在DCM(10mL)中的溶液中,加入乙酰氯(112mg,1.43mmol)。在室温下搅拌3小时后,浓缩混合物。将所得残余物用水(30mL)稀释并用1N HCl酸化至pH=3。用EtOAc(3x30mL)萃取化合物。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(60.0mg,21.4%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.72(brs,1H),8.71-8.65(m,2H),7.95-7.93(m,1H),7.89-7.86(m,1H),7.74(d,J=1.2Hz,1H),3.26-3.21(m,2H),2.27(s,3H),1.56-1.54(m,2H),0.90(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:393.3$[M+H]^+$。

[0289] 实施例010. 4-丁酰胺基-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯(B-22)

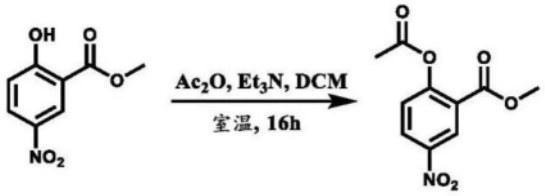


[0290] 步骤1. 2-羟基-5-硝基苯甲酸甲酯的合成



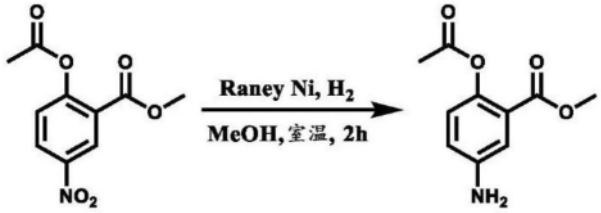
[0291] 将2-羟基-5-硝基苯甲酸(10.0g,54.6mmol)和$SOCl_2$(2mL)在MeOH(100mL)中的溶液在70℃搅拌16小时,然后浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=10:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(10.0g,93.0%产率)。

[0292] 步骤2. 2-乙酰氧基-5-硝基苯甲酸甲酯的合成



[0293] 向2-羟基-5-硝基苯甲酸甲酯(10.0g,50.7mmol)和Et_3N(12mL)在DCM(200mL)中的溶液中,加入乙酸酐(10.3g,101mmol)。在室温下搅拌16小时后,在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=10:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(7.70g,64.0%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.66-8.65(d,J=2.8Hz,1H),8.52(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),7.58(d,J=8.8Hz,1H),3.88(s,3H),2.34(s,3H)。

[0294] 步骤3. 2-乙酰氧基-5-氨基苯甲酸甲酯的合成



[0295] 将2-乙酰氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(7.70g,32.2mmol)和Raney Ni(1.00g)在MeOH(200mL)中的溶液在室温在H_2球下搅拌2小时。将混合物过滤后,在真空下浓缩滤液,以得到

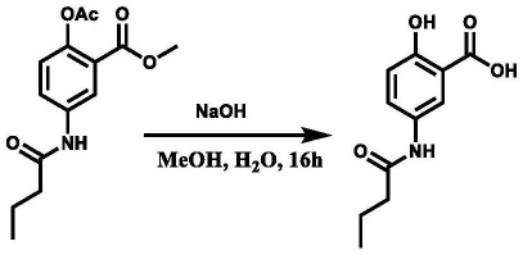
黄色固体状标题化合物(7.00g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:210.2[M+H]$^+$。

[0296] 步骤4. 2-乙酰氧基-5-丁酰胺基苯甲酸甲酯的合成



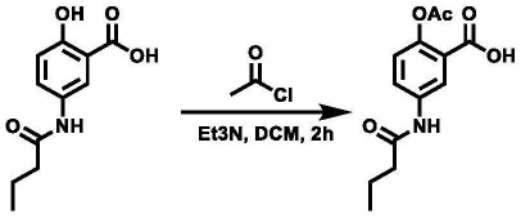
[0297] 在0℃下,向2-乙酰氧基-5-氨基苯甲酸甲酯(2.50g,粗品)和Et_3N(5mL)在DCM(100mL)中的溶液中,加入丁酰氯(1.25mL)。在0℃下搅拌2小时后,在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=2:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(3.00g,经两步的产率为93.4%)。MS(ESI)m/z:280.1[M+H]$^+$。

[0298] 步骤5. 5-丁酰胺基-2-羟基苯甲酸的合成



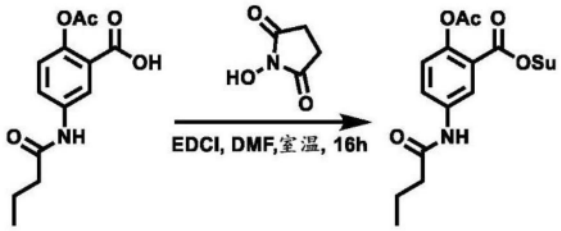
[0299] 将2-乙酰氧基-5-丁酰胺基苯甲酸甲酯(3.00g,10.7mmol)和NaOH(2.50g,64.2mmol)在MeOH/H_2O(50mL/20mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。用1N水性HCl将混合物的pH值调节至4后,用EtOAc(3x30mL)萃取混合物。将合并的有机相用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(2.40g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:224.2[M+H]$^+$。

[0300] 步骤6. 2-乙酰氧基-5-丁酰胺基苯甲酸的合成



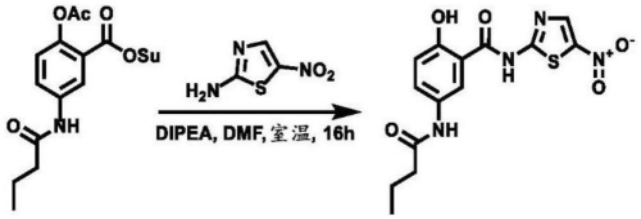
[0301] 在0℃下,向5-丁酰胺基-2-羟基苯甲酸(1.30g,粗品)和Et_3N(2mL,15.0mmol)在DCM(60mL)中的溶液中,加入乙酰氯(910mg,11.6mmol)。在0℃下搅拌2小时后,在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=10:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(1.00g,经两步的产率为61.8%)。MS(ESI)m/z:264.2[M-H]$^-$。

[0302] 步骤7. 2-乙酰氧基-5-丁酰胺基苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的合成



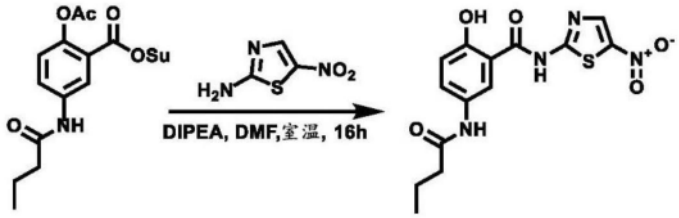
[0303] 将2-乙酰氧基-5-丁酰胺基苯甲酸(1.00g,3.77mmol)、1-羟基吡咯烷-2,5-二酮(0.52g,4.53mmol)和EDCI(1.08g,5.65mmol)在DMF(20mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。用H_2O(30mL)稀释混合物后,用EtOAc(3x30mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:2)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(0.90g,73.0%产率)。MS(ESI)m/z:363.1$[M+H]^+$。

[0304] 步骤8. 5-丁酰胺基-2-羟基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



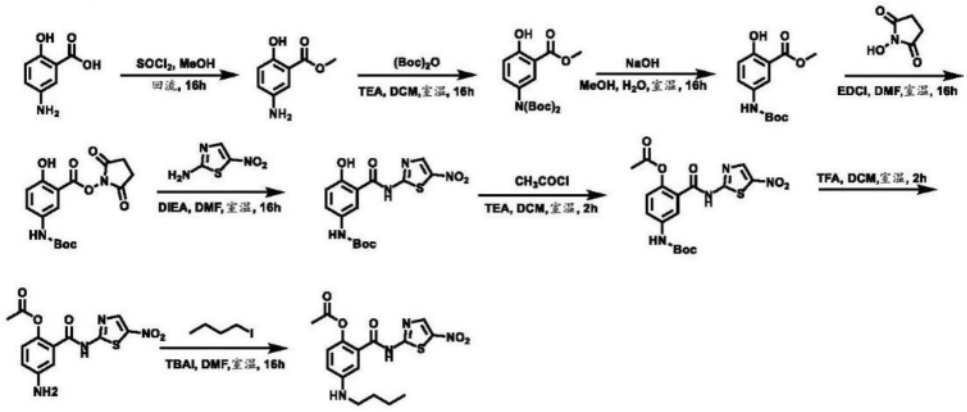
[0305] 将2-乙酰氧基-5-丁酰胺基苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(0.70g,1.93mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(0.56g,3.87mmol)和DIEA(1.5mL)在DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。用H_2O(30mL)稀释混合物后,用EtOAc(3x30mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=10:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(0.42g,62.0%产率)。MS(ESI)m/z:351.1$[M+H]^+$。

[0306] 步骤9. 4-丁酰胺基-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯的合成



[0307] 在0℃下,向5-丁酰胺基-2-羟基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酸(0.20g,0.57mmol)和TEA(0.38g,3.76mmol)在DCM(20mL)中的溶液中,加入乙酰氯(0.55g,7.00mmol)。在0℃下搅拌2小时后,用MeOH/H_2O(20mL/5mL)稀释混合物。在0℃下用2N HCl将混合物的pH调节至5后,用EtOAc(3x30mL)萃取混合物。将合并的乙酸乙酯层用$NaHCO_3$(10%水溶液)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。用EtOAc(5mL)研制所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(50.0mg,22.0%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.63(s,1H),10.19(s,1H),8.70(s,1H),8.09(d,J=2.4Hz,1H),7.80(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.24(d,J=8.8Hz,1H),2.32(t,J=7.2Hz,2H),2.21(s,3H),1.65-1.60(m,2H),0.93(t,J=7.4Hz,3H)。MS(ESI)m/z:393.1$[M+H]^+$。

[0308] 实施例011. 4-(丁基氨基)-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯(B-18)

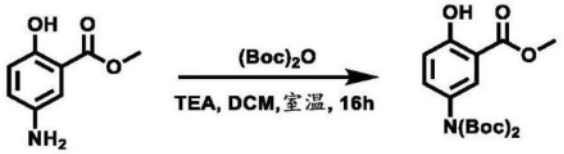


[0309] 步骤1. 5-氨基-2-羟基苯甲酸甲酯的合成



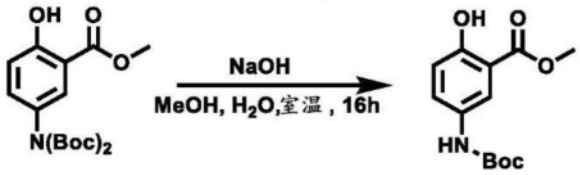
[0310] 将5-氨基-2-羟基苯甲酸(5.00g,32.6mmol)和H_2SO_4(2.00mL)在MeOH(100mL)中的溶液回流16小时。将反应混合物冷却至0℃后,用1N NaOH将混合物的pH调节至8～9。用EtOAc(3x30mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(10.0g,92.0%产率)。MS(ESI)m/z:168.1$[M+H]^+$。

[0311] 步骤2. 5,5'-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基苯甲酸甲酯的合成



[0312] 将5-氨基-2-羟基苯甲酸甲酯(4.00g,24.0mmol)、TEA(9.70g,96.0mmol)和$(Boc)_2O$(15.6g,71.8mmol)在DCM(200mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝3:1)纯化,以得到白色固体状标题化合物(4.7g,53.0%产率)。

[0313] 步骤3. 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基苯甲酸甲酯的合成



[0314] 将5,5'-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基苯甲酸甲酯(4.70g,12.8mmol)和NaOH(2.50g,64.0mmol)在$MeOH/H_2O$(100mL/10mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。将反应混合物冷却至0℃后,用1N HCl将混合物的pH调节至5。用EtOAc(3x30mL)萃取化合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(2.8g,87.5%产率)。MS(ESI)m/z:252.2$[M-H]^-$。

[0315] 步骤4. 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的合成



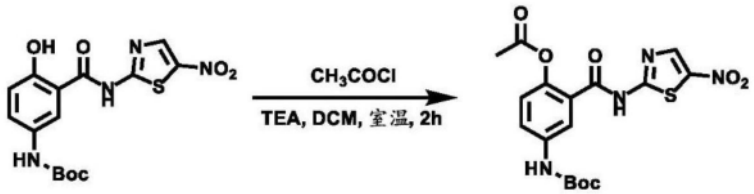
[0316] 将5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基苯甲酸(1.20g,4.76mmol)、1-羟基吡咯烷-2,5-二酮(1.10g,9.52mmol)和EDCI(1.80g,9.52mmol)在DMF(20mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。用H_2O(30mL)稀释混合物后,用EtOAc(3x30mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(1.00g,63.0%产率)。MS(ESI)m/z:349.2[M-H]$^-$。

[0317] 步骤5.(4-羟基-3-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0318] 将5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(1.00g,2.86mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(0.83g,5.71mmol)和DIEA(2mL)在DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。用H_2O(30mL)稀释混合物后,用EtOAc(3x30mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=10:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(1.00g,100%产率)。MS(ESI)m/z:381.1[M+H]$^+$。

[0319] 步骤6. 4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯的合成



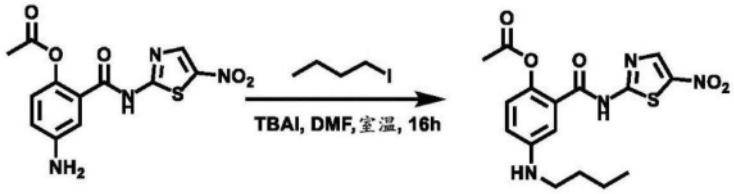
[0320] 在0℃下,向(4-羟基-3-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g,2.63mmol)和TEA(1mL,7.50mmol)在DCM(20mL)中的溶液中,加入乙酰氯(1mL)。在室温下搅拌2小时后,在室温下在减压下浓缩混合物。在0℃下用MeOH(20mL)和H_2O(5mL)稀释所得残余物后,用1N HCl(pH=5)酸化混合物。用EtOAc(3x50mL)萃取化合物。将合并的EtOAc层用$NaHCO_3$(10%水溶液)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(0.90g,82.0%产率)。

[0321] 步骤7. 4-氨基-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯的合成



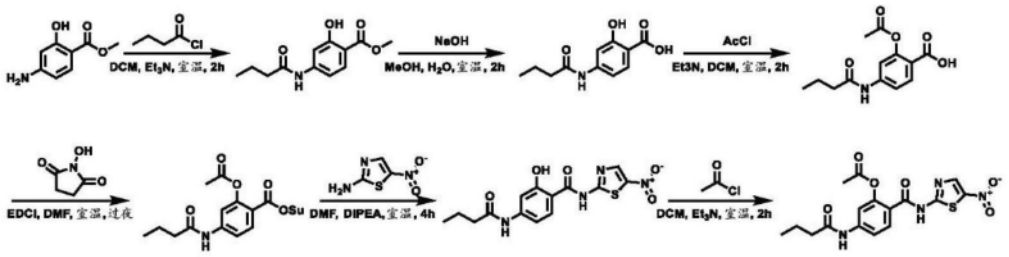
[0322] 将4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯(1.00g,2.36mmol)和TFA(10mL)在DCM(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将混合物用$NaHCO_3$(10%水溶液)和水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(460mg,61.0%产率)。MS(ESI)m/z:323.1$[M+H]^+$。

[0323] 步骤8. 4-(丁基氨基)-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯的合成

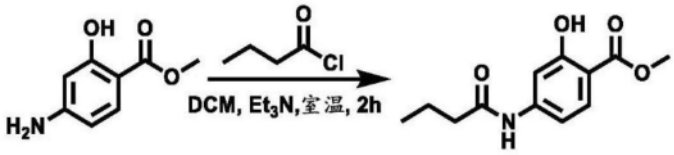


[0324] 将4-氨基-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯(0.20g,0.62mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(0.83g,5.71mmol)、1-碘丁烷(0.57g,3.10mmol)和TBAI(0.46g,1.24mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。用H_2O(30mL)稀释混合物后,用EtOAc(3x30mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=2:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(130mg,55.0%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.44(s,1H),8.68(s,1H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),6.88(d,J=2.8Hz,1H),6.78(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),5.92(s,1H),3.07-3.03(m,2H),2.17(s,3H),1.57-1.51(m,2H),1.42-1.37(m,2H),0.92(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:379.1$[M+H]^+$。

[0325] 实施例012. 5-丁酰胺基-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯(B-21)



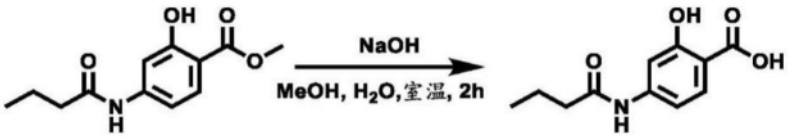
[0326] 步骤1. 4-丁酰胺基-2-羟基苯甲酸甲酯的合成



[0327] 在0℃下,向4-氨基-2-羟基苯甲酸甲酯(2.00g,12.0mmol)和Et_3N(3.64g,35.9mmol)在DCM(60mL)中的溶液中,滴加丁酰氯(2.56g,24.0mmol)。在室温下搅拌2小时后,在真空下浓缩混合物。用水(100mL)稀释残余物后,用1N水性HCl将混合物的pH调节至4。用EtOAc(3x50mL)萃取化合物。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到无色油状粗标题化合物(3.50g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:

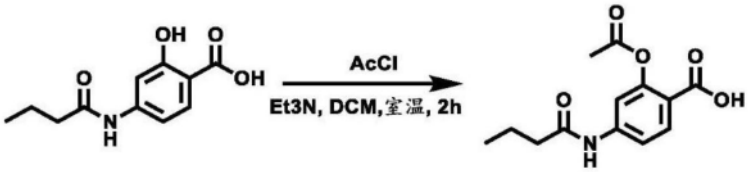
238.2[M+H]$^+$。

[0328] 步骤2. 4-丁酰胺基-2-羟基苯甲酸的合成



[0329] 向4-丁酰胺基-2-羟基苯甲酸甲酯(3.50g,粗品)在MeOH(15mL)和H_2O(15mL)中的溶液中,加入NaOH(10.0g,250mmol)。在室温下搅拌2小时后,用水(50mL)稀释混合物。用1N水性HCl将混合物的pH调节至3后,用EtOAc(3x30mL)对其进行萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到无色油状标题化合物(1.70g,经两步的产率为63.6%)。MS(ESI)m/z:224.2[M+H]$^+$。

[0330] 步骤3. 2-乙酰氧基-4-丁酰胺基苯甲酸的合成



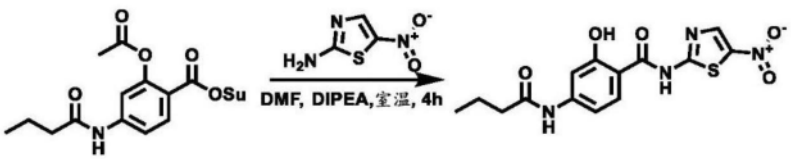
[0331] 向4-丁酰胺基-2-羟基苯甲酸(1.00g,4.49mmol)和Et_3N(1.36g,13.4mmol)在DCM(20mL)中的溶液中,加入乙酰氯(705mg,8.98mmol)。在室温下搅拌2小时后,将混合物在真空下浓缩并用水(50mL)稀释。用1N水性HCl将混合物的pH调节至4后,用EtOAc(3x30mL)萃取混合物。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到无色油状粗标题化合物(1.00g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:266.3[M+H]$^+$。

[0332] 步骤4.2-乙酰氧基-4-丁酰胺基苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的合成



[0333] 向2-乙酰氧基-4-丁酰胺基苯甲酸(1.00g,粗品)在DMF(20mL)中的溶液中,加入1-羟基吡咯烷-2,5-二酮(868mg,7.55mmol)和EDCI(1.81g,9.43mmol)。在室温下搅拌过夜后,将混合物用水(200mL)稀释并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=5:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(1.00g,61.5%产率)。MS(ESI)m/z:361.2[M-H]$^-$。

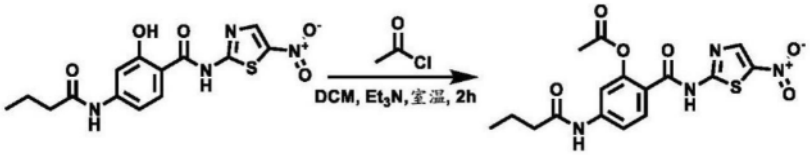
[0334] 步骤5. 4-丁酰胺基-2-羟基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[0335] 将2-乙酰氧基-4-丁酰胺基苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(1.00g,2.76mmol)、5-硝基噻唑-2-aminein(784mg,5.52mmol)和DIPEA(1.07g,8.28mmol)在DMF(15mL)中的溶液在室温下搅拌4小时,此时将混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=1:1)纯化所得

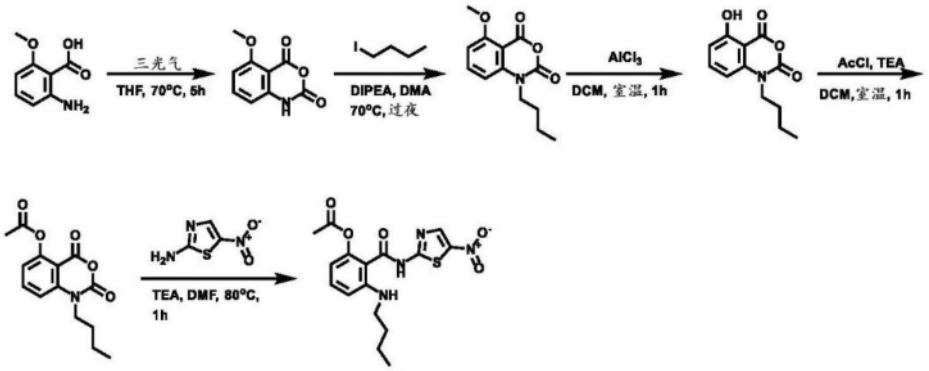
残余物,以得到黄色固体状标题化合物(190mg,19.7%产率)。MS(ESI)m/z:351.1[M+H]$^+$。

[0336] 步骤6. 5-丁酰胺基-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯的合成

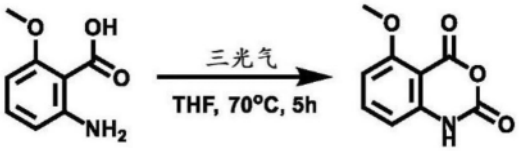


[0337] 在0℃下,向4-丁酰胺基-2-羟基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(100mg,0.287mmol)和Et_3N(116mg,1.15mmol)在DCM(20mL)中的溶液中加入乙酰氯(68mg,0.861mmol)。在室温下搅拌2小时后,在真空下浓缩混合物。用水(20mL)稀释残余物后,用1N水性HCl将混合物的pH调节至3。用EtOAc(3x15mL)萃取化合物。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(22.0mg,19.6%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.44(brs,1H),10.35(s,1H),8.69(s,1H),7.84(d,J=8.4Hz,1H),7.65(d,J=2.0Hz,1H),7.55-7.51(m,1H),2.34(t,J=7.2Hz,2H),2.26(s,3H),1.63-1.61(m,2H),0.92(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:393.3[M+H]$^+$。

[0338] 实施例013. 3-(丁基氨基)-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯(B-19)

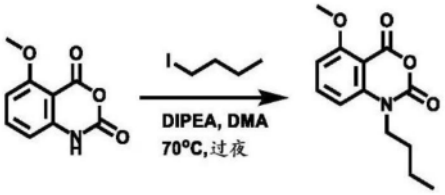


[0339] 步骤1. 5-甲氧基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮的合成



[0340] 向氯噻唑2-氨基-6-甲氧基苯甲酸(1.00g,6.00mmol)在THF(20mL)中的溶液中,加入三光气(605mg,2.00mmol)。将反应在70℃下搅拌5小时。将反应混合物冷却至室温后,将固体过滤并在真空下干燥,以得到白色固体状标题化合物(400mg,34.6%产率)。MS(ESI)m/z:194.4[M+H]$^+$。

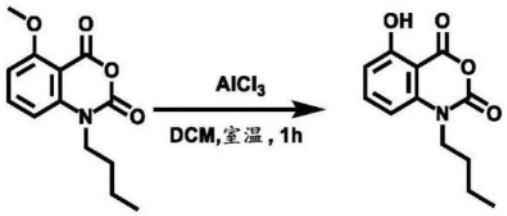
[0341] 步骤2. 1-丁基-5-甲氧基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮的合成



[0342] 向5-甲氧基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(400mg,2.07mmol)在N,N-二甲

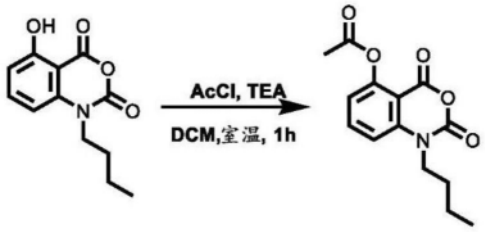
基乙酰胺(10mL)中的溶液中,加入DIPEA(802mg,6.21mmol)和1-碘丁烷(762mg,4.14mmol)。在70℃下搅拌过夜后,将混合物冷却至室温,用EtOAc(100mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物,以得到棕色固体状标题化合物(300mg,58.1%产率)。MS(ESI)m/z:250.4$[M+H]^+$。

[0343] 步骤3. 1-丁基-5-羟基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮的合成



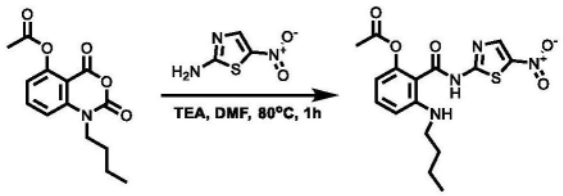
[0344] 向1-丁基-5-甲氧基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(300mg,1.20mmol)在DCM(10mL)中的溶液中,加入$AlCl_3$(320mg,2.40mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时后,将反应混合物用DCM(50mL)稀释,并用盐水洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到棕色固体状标题化合物(300mg,粗产率:100%产率),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:236.4$[M+H]^+$。

[0345] 步骤4. 1-丁基-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-5-基乙酸酯的合成



[0346] 向1-丁基-5-羟基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(300mg,粗品)在DCM(15mL)中的溶液中,加入TEA(243mg,2.40mmol)和乙酰氯(140mg,1.80mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时后,在真空下浓缩反应混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=2:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(30mg,经两步的产率为9.0%)。MS(ESI)m/z:278.3$[M+H]^+$。

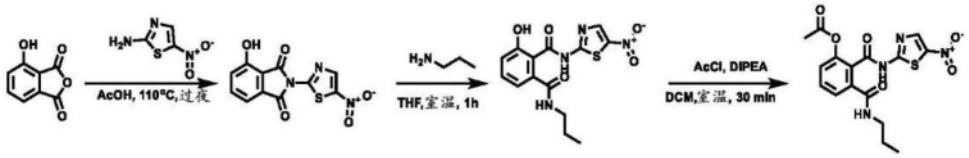
[0347] 步骤5. 3-(丁基氨基)-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯的合成



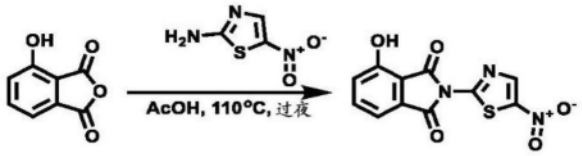
[0348] 向1-丁基-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-5-基乙酸酯(30mg,0.108mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入DIPEA(30mg,0.216mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(20mg,0.130mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌1小时后,用EtOAc(50mL)稀释反应混合物。将混合物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=2:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(15.62mg,38.2%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.61(brs,1H),8.66(s,1H),7.34(t,J=8.4Hz,1H),6.62(d,J=

8.4Hz,1H),6.42(d,J＝8.0Hz,1H),3.10(t,J＝7.0Hz,2H),8.66(s,3H),1.57-1.49(m,2H),1.39-1.29(m,2H),0.90(t,J＝7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:379.2[M+H]$^+$。

[0349] 实施例014. 2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-3-(丙基氨甲酰基)苯基乙酸酯(B-14)



[0350] 步骤1. 4-羟基-2-(5-硝基噻唑-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成



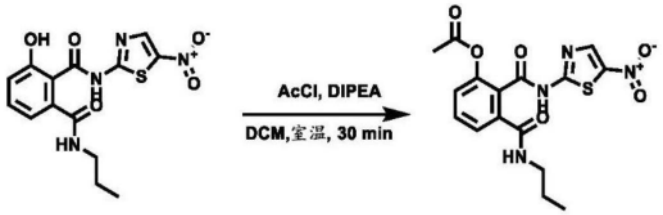
[0351] 将4-羟基异苯并呋喃-1,3-二酮(1.50g,9.14mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(1.46g,10.1mmol)在AcOH(20mL)中的溶液在110℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温后,过滤后收集固体,并用EtOAc(50mL)洗涤,以得到棕色固体状标题化合物(800mg,30.1%产率)。MS(ESI)m/z:292.2[M+H]$^+$。

[0352] 步骤2. 3-羟基-N^2-(5-硝基噻唑-2-基)-N^1-丙基邻苯二甲酰胺的合成



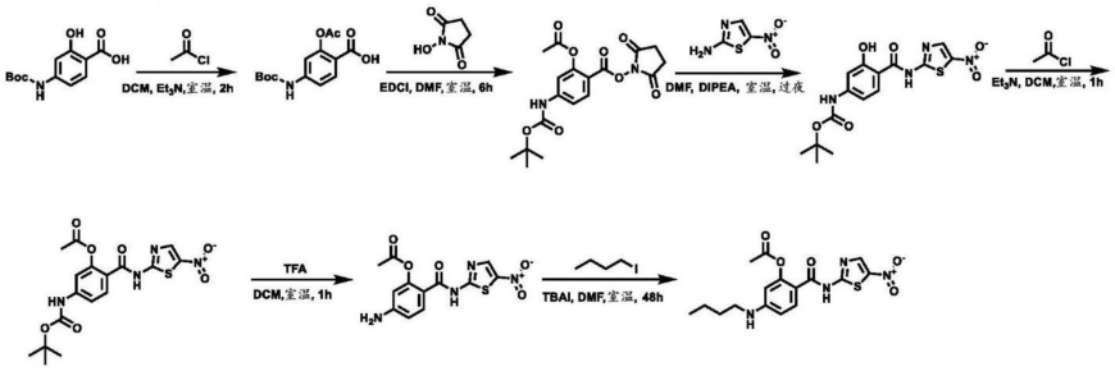
[0353] 向4-羟基-2-(5-硝基噻唑-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(500mg,1.71mmol)在THF(20mL)中的溶液中,加入丙-1-胺(200mg,3.42mmol)。在室温下搅拌1小时后,在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH＝10:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(400mg,66.8%产率)。MS(ESI)m/z:351.3[M+H]$^+$。

[0354] 步骤3. 2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-3-(丙基氨甲酰基)苯基乙酸酯的合成

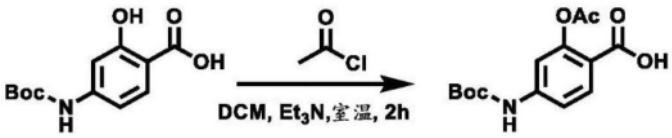


[0355] 在0℃下,向3-羟基-N^2-(5-硝基噻唑-2-基)-N^1-丙基邻苯二甲酰胺(300mg,0.85mmol)和DIPEA(300mg,2.55mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入乙酰氯(99mg,1.27mmol)。在0℃下搅拌30分钟后,在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝10:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(16.66mg,4.95%产率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.45(s,1H),8.70-8.67(m,1H),8.64(s,1H),7.73(d,J＝7.6Hz,1H),7.65(t,J＝8.0Hz,1H),7.46(d,J＝8.0Hz,1H),3.16-3.11(m,2H),2.13(s,1H),1.52-1.43(m,2H),0.86(t,J＝7.4Hz,3H)。MS(ESI)m/z:391.3[M+H]$^+$。

[0356] 实施例015. 5-(丁基氨基)-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯(B-17)

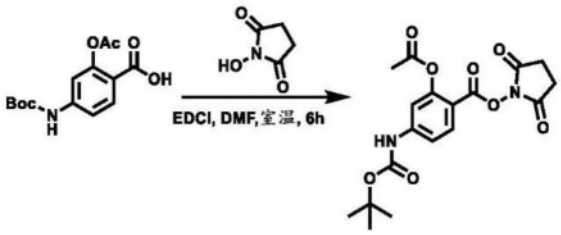


[0357] 步骤1. 2-乙酰氧基-4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸的合成

[0358] 

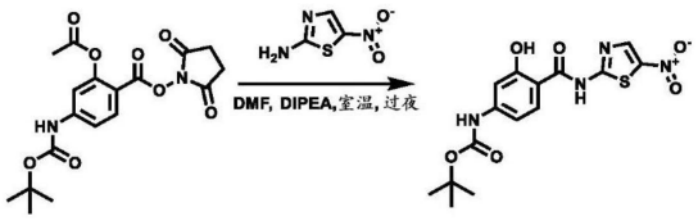
[0359] 在0℃下,4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-羟基苯甲酸(2.00g,79.0mmol)和Et_3N(3.20g,316mmol)在DCM(100mL)中的溶液中,滴加乙酰氯(1.87g,237mmol)。在室温下搅拌2小时后,在真空下浓缩混合物,以得到残余物,其用H_2O(300mL)稀释,并用1N HCl(pH=4)酸化。用EtOAc(3x50mL)萃取化合物。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到无色油状标题化合物(2.50g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:294.2[M-H]$^-$。

[0360] 步骤2. 2-乙酰氧基-4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的合成



[0361] 向2-乙酰氧基-4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸(1.00g,粗品)在DMF(30mL)中的溶液中,加入1-羟基吡咯烷-2,5-二酮(780mg,6.78mmol)和EDCI(1.60g,8.48mmol)。将混合物在室温下搅拌6小时后,用H_2O(100mL)稀释混合物。用EtOAc(3x100mL)萃取化合物。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到黄色油状标题化合物(1.00g,经两步的产率为75.3%)。MS(ESI)m/z:391.2[M-H]$^-$。

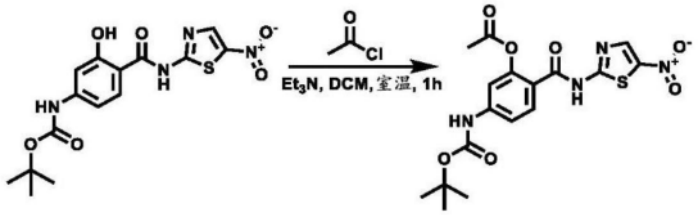
[0362] 步骤3.(3-羟基-4-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0363] 向2-乙酰氧基-4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯

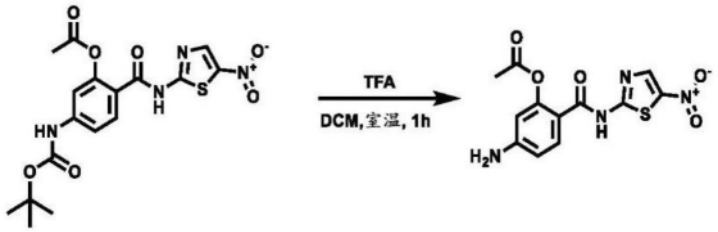
(1.00g,2.55mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(725mg,5.10mmol)在DMF(30mL)中的溶液中,加入DIEA(822mg,6.34mmol)。在室温下搅拌16小时后,将混合物用H_2O(100mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=1:1)纯化所得残余物,以得到棕色油状标题化合物(700mg,粗品)。MS(ESI)m/z:381.3$[M+H]^+$。

[0364] 步骤4. 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯的合成



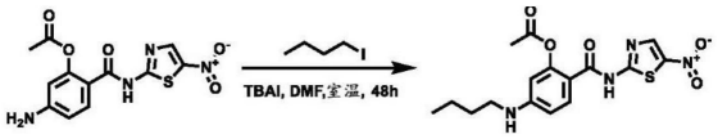
[0365] 在0℃下,向(3-羟基-4-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(700mg,粗品)和Et_3N(560mg,5.52mmol)在DCM(10mL)中的溶液中,加入乙酰氯(290mg,3.69mmol)。在室温下搅拌1小时后,在真空下浓缩混合物。将所得残余物用H_2O(50mL)稀释,用1N HCl酸化至pH=3,且用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。将所得残余物从EtOAc中重结晶,以得到灰色固体状标题化合物(400mg,经两步的产率为51.5%)。MS(ESI)m/z:423.1$[M+H]^+$。

[0366] 步骤5. 5-氨基-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯的合成



[0367] 将5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯(100mg,0.31mmol)在DCM(5mL)和TFA(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后在0℃下加入Na_2SO_4(1.00g)和$NaHCO_3$(5.00g)。将混合物在0℃下搅拌30分钟后,过滤该混合物。将滤液用盐水稀释并用EtOAc(3x5mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题产物(150mg,粗品)。MS(ESI)m/z:323.1$[M+H]^+$。

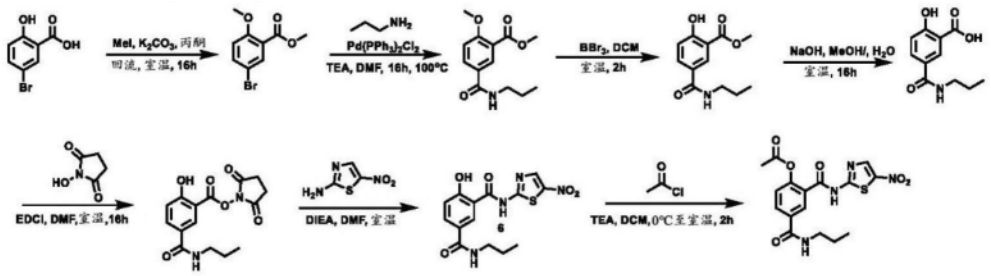
[0368] 步骤6. 5-(丁基氨基)-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯的合成



[0369] 向5-氨基-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯(150mg,粗品)和TBAI(344mg,0.96mmol)在DMF(3mL)中的溶液中,加入1-碘丁烷(856mg,4.65mmol)。将混合物在室温下搅拌48小时后,用H_2O(10mL)稀释,并用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(13.0mg,经两步的产率为7.40%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.97(s,1H),8.65(s,1H),7.74(d,J=8.8Hz,1H),6.84-6.82(m,1H),6.53-

6.50(m,1H),6.34-6.33(m,1H),3.09-3.06(m,2H),2.24(s,3H),1.55-1.51(m,2H),1.40-1.35(m,2H),0.91(t,J＝7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:379.3[M+H]+。

[0370] 实施例016. 2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-4-(丙基氨甲酰基)苯基乙酸酯(B-13)

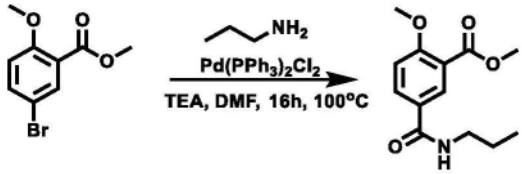


[0371] 步骤1. 5-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯的合成



[0372] 将5-溴-2-羟基苯甲酸(10.0g,46.0mmol)、MeI(52.0g,368mmol)和K_2CO_3(25.0g,184mmol)在丙酮(200mL)中的溶液回流16小时。在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝10:1)纯化所得残余物,以得到黄色油状标题化合物(10.4g,93.0%产率)。

[0373] 步骤2. 2-甲氧基-5-(丙基氨甲酰基)苯甲酸甲酯的合成



[0374] 向5-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯(10.0g,40.8mmol)在DMF(100mL)中的溶液中,加入$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.00g,1.40mmol)、丙-1-胺(14mL,237mmol)和TEA(4mL,40.8mmol)。在用CO脱气3次后,将混合物在100℃下在CO气氛下搅拌16小时。将混合物冷却至室温后,将混合物用EtOAc(60mL)稀释,用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝2:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(7.70g,64.0%产率)。MS(ESI)m/z:252.5$[M+H]^+$。

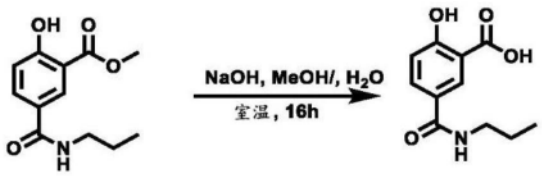
[0375] 步骤3. 2-羟基-5-(丙基氨甲酰基)苯甲酸甲酯的合成



[0376] 在0℃下向2-甲氧基-5-(丙基氨甲酰基)苯甲酸甲酯(5.00g,21.0mmol)在DCM(20mL)中的溶液中缓慢加入BBr_3(10mL)。在室温下搅拌2小时后,在0℃下用二氯甲烷(20mL)和MeOH(10mL)稀释混合物。10分钟后,在室温下在真空下浓缩反应混合物,以得到黄色固体状标题化合物(粗品7.5g),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:238.2[M+

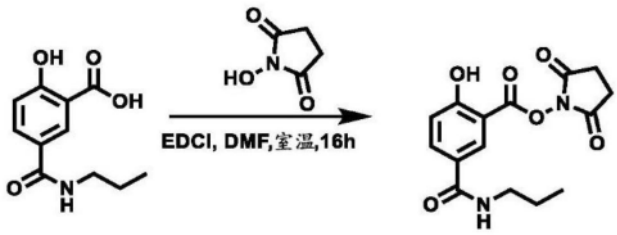
H]$^+$。

[0377] 步骤4. 2-羟基-5-(丙基氨甲酰基)苯甲酸的合成



[0378] 将2-羟基-5-(丙基氨甲酰基)苯甲酸甲酯(粗品7.5g)和NaOH(10.0g)在MeOH(200mL)和H_2O(20mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。将反应混合物冷却至0℃后,用1N HCl将混合物的pH调节至3～4。用EtOAc(3x30mL)萃取化合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(3.1g,87.5%产率)。MS(ESI)m/z:224.3[M-H]-。

[0379] 步骤5. 2-羟基-5-(丙基氨甲酰基)苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的合成



[0380] 将2-羟基-5-(丙基氨甲酰基)苯甲酸(3.10g,13.9mmol)、1-羟基吡咯烷-2,5-二酮(1.92g,16.7mmol)和EDCI(4.00g,20.8mmol)在DMF(40mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。用H_2O(30mL)稀释混合物后,用乙酸乙酯(3x30mL)萃取混合物。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(1.28g,30.0%产率)。MS(ESI)m/z:321.2[M+H]$^+$。

[0381] 步骤6. 4-羟基-N^3-(5-硝基噻唑-2-基)-N^1-丙基间苯二甲酰胺的合成



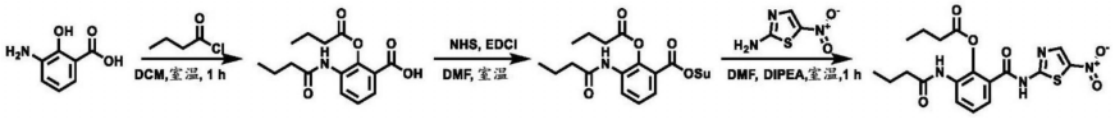
[0382] 将2-羟基-5-(丙基氨甲酰基)苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(1.28g,4.00mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(1.14g,8.00mmol)和DIPEA(4mL)在DMF(20mL1)中的溶液在室温下搅拌16小时。用H_2O(30mL)稀释混合物后,用EtOAc(3x30mL)萃取混合物。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:2)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(0.6g,43.0%产率)。MS(ESI)m/z:349.2[M+H]$^+$。

[0383] 步骤7. 2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-4-(丙基氨甲酰基)苯基乙酸酯的合成

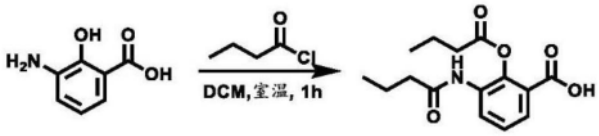


[0384] 在0℃下，向4-羟基-N^3-(5-硝基噻唑-2-基)-N^1-丙基间苯二甲酰胺(0.20g，0.57mmol)和TEA(0.50mL，3.7mmol)在DCM(20mL)中的溶液中，加入乙酰氯(0.25mL)。在室温下搅拌2小时后，在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝1:1)纯化所得残余物，以得到黄色固体状标题化合物(46.0mg，21.0％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ 13.69(s，1H)，8.71(s，1H)，8.58-8.56(m，1H)，8.32(s，1H)，8.12(dd，J＝8.4，2.0Hz，1H)，7.42(d，J＝8.4Hz，1H)，3.32-3.23(m，2H)，2.32(s，3H)，1.56-1.50(m，2H)，0.91(t，J＝7.2Hz，3H)。MS(ESI)m/z:393.1[M+H]$^+$。

[0385] 实施例017. 2-丁酰胺基-6-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基丁酸酯(B-24)



[0386] 步骤1. 3-丁酰胺基-2-(丁酰氧基)苯甲酸的合成



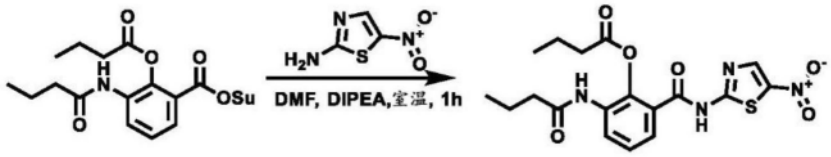
[0387] 在0℃下，向3-氨基-2-羟基苯甲酸(400mg，2.61mmol)和DIPEA(1.01mg，7.83mmol)在DCM(10mL)中的溶液中，加入丁酰氯(695mg，6.53mmol)。在室温下搅拌1小时后，用1N HCl将混合物的pH调节至6。用DCM(3x30mL)萃取化合物。将有机相用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩，以得到无色油状标题化合物(600mg，粗品)，其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:294.4[M+H]$^+$。

[0388] 步骤2. 3-丁酰胺基-2-(丁酰氧基)苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的合成



[0389] 将3-丁酰胺基-2-(丁酰氧基)苯甲酸(600mg，粗品)、N-羟基琥珀酰亚胺(600mg，5.22mmol)和EDCI(1.00g，5.22mmol)在DMF(20mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。然后，将混合物用水稀释，用EtOAc(3x30mL)萃取，用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝1:1)纯化所得残余物，以得到白色固体状标题化合物(600mg，经两步的产率为59.0％)。MS(ESI)m/z:391.2[M+H]$^+$。

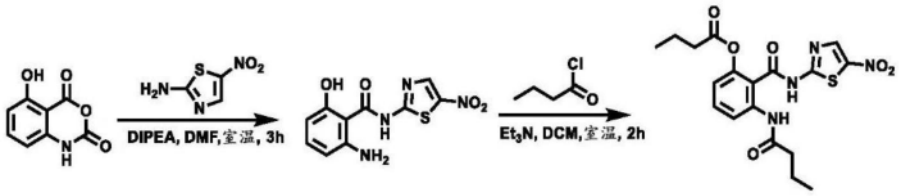
[0390] 步骤3. 2-丁酰胺基-6-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基丁酸酯的合成



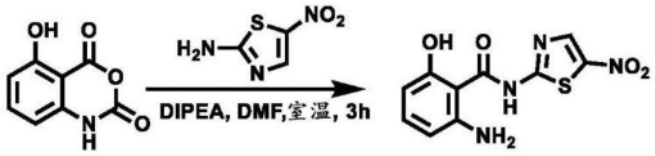
[0391] 将3-丁酰胺基-2-(丁酰氧基)苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(600mg，1.54mmol)、DIPEA(398mg，3.08mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(268mg，1.85mmol)在DMF(20mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将混合物用EtOAc(30mL)稀释并用盐水洗涤后，将有机相经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝1:1)纯化所得残余物，以得到灰黄色固体状标题化合物(10.1mg，1.56％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ13.79(brs，

1H),8.71(s,1H),7.93(d,J＝7.6Hz,1H),7.77-7.75(m,1H),7.56(t,J＝7.8Hz,1H),2.58-2.42(m,4H),1.59-1.48(m,4H),0.88-0.82(m,6H)。MS(ESI)m/z:421.3[M+H]$^+$。

[0392] 实施例019. 3-丁酰胺基-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基丁酸酯(B-25)

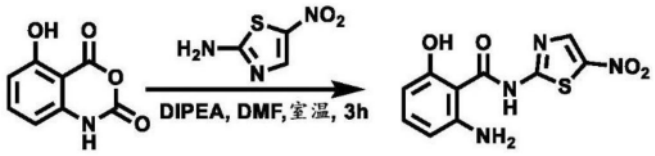


[0393] 步骤1. 2-氨基-6-羟基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



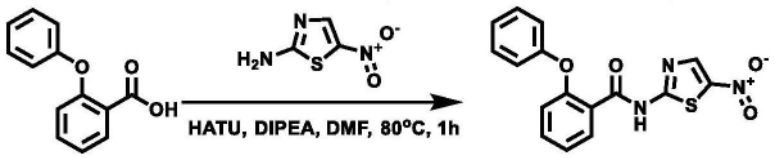
[0394] 将5-羟基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(100mg,0.559mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(160mg,1.12mmol)和DIPEA(217mg,1.68mmol)在DMF(5mL)中的混合物在室温下搅拌3小时,此时用水(30mL)稀释反应混合物。用EtOAc(3x30mL)萃取化合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到灰色固体状标题化合物(250mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。

[0395] 步骤2. 3-丁酰胺基-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基丁酸酯的合成



[0396] 在0℃下,向2-氨基-6-羟基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(250mg,crude)和Et_3N(113mg,1.12mmol)在DCM(5mL)中的溶液中,滴加丁酰氯(66.0mg,0.620mmol)。在室温下搅拌2小时后,在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝1:1)纯化所得残余物,以得到灰色固体状标题产物(70mg,29.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.51(s,1H),9.94(s,1H),8.65(s,1H),7.54-7.52(m,1H),7.40-7.37(m1H),7.09-7.07(m,1H),2.45-2.41(m,2H),2.20(t,J＝7.6Hz,2H),1.55-1.46(m,4H),0.84-0.78(m,6H)。MS(ESI)m/z:421.3[M-H]$^-$。

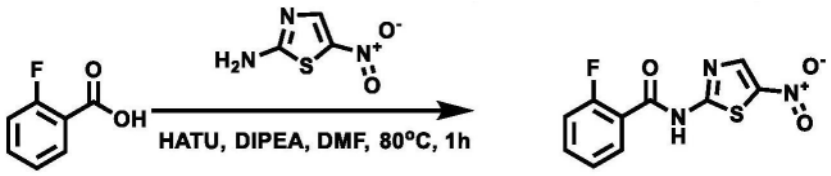
[0397] 实施例020.N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-苯氧基苯甲酰胺(B-76)



[0398] 将2-苯氧基苯甲酸(100mg,0.467mmol)、HATU(177mg,0.467mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(66mg,0.467mmol)和DIPEA(90mg,0.701mmol)在DMF(2mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。将混合物冷却至室温,用EtOAc(30mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以提供黄色固体状标题化合物(90mg,61.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.50(s,1H),8.67(s,1H),7.75(d,J＝7.6Hz,1H),7.75-7.56(m,1H),7.43-7.39(m,2H),7.29(t,J＝7.2Hz,1H),7.18(t,J＝7.6Hz,1H),7.09(d,J＝

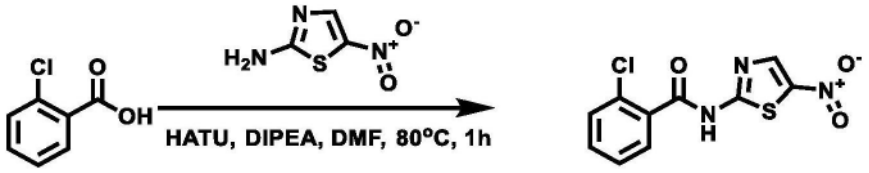
7.6Hz,2H),6.95(d,J=8.4Hz,1H)。MS(ESI)m/z:342.0[M+H]$^+$。

[0399] 实施例021. 2-氟-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-91)



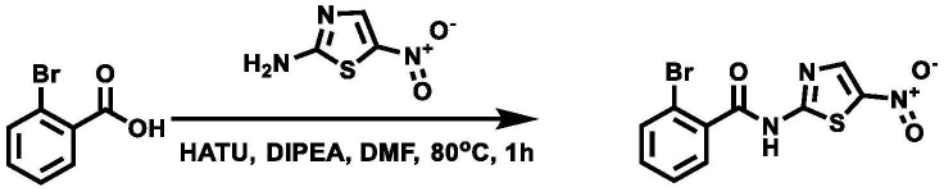
[0400] 将2-氟苯甲酸(100mg,0.714mmol)、HATU(271mg,0.714mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(104mg,0.714mmol)和DIPEA(138mg,1.071mmol)在DMF(2mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。将混合物冷却至室温,用EtOAc(30mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以提供黄色固体状标题化合物(90mg,47.19%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.60(s,1H),8.71(s,1H),7.83-7.79(m,1H),7.73-7.67(m,1H),7.44-7.37(m,2H)。MS(ESI)m/z:268.1[M+H]$^+$。

[0401] 实施例022. 2-氯-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-92)



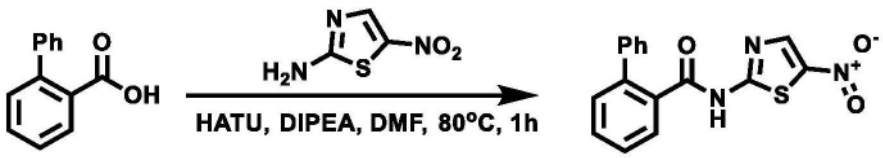
[0402] 将2-氯苯甲酸(100mg,0.641mmol)、HATU(244mg,0.641mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(93mg,0.641mmol)在DMF(2mL)中的溶液在80℃下搅拌,在此温度下加入DIPEA(124mg,0.962mmol)。在80℃下再搅拌1小时后,将混合物冷却至室温,用EtOAc(30mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(62mg,34.44%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.74(s,1H),8.70(s,1H),7.74-7.72(m,1H),7.64-7.58(m,2H),7.53-7.49(m,1H)。MS(ESI)m/z:284.1[M+H]$^+$。

[0403] 实施例023. 2-溴-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-93)



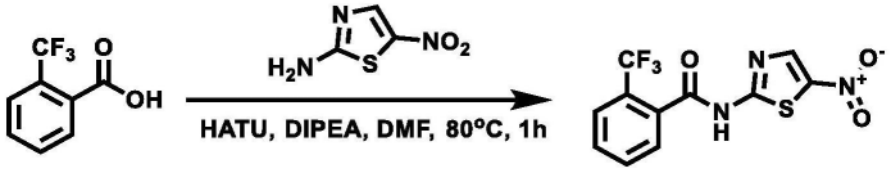
[0404] 在80℃下,向2-溴苯甲酸(100mg,0.50mmol)、HATU(190mg,0.50mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(73mg,0.50mmol)在DCM(2mL)中的溶液中,加入DIPEA(97mg,0.75mmol)。在80℃下搅拌1小时后,将混合物冷却至室温并用EtOAc(30mL)稀释。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(50mg,34.67%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.72(s,1H),8.70(s,1H),7.79-7.77(m,1H),7.70-7.68(m,1H),7.55-7.51(m,2H)。MS(ESI)m/z:328.0[M+H]+。

[0405] 实施例024.N-(5-硝基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(B-86)



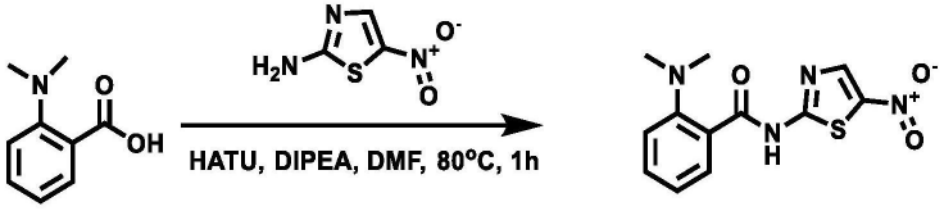
[0406] 将[1,1'-联苯基]-2-甲酸(200mg,1.01mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(182mg,1.05mmol)、HATU(478mg,1.26mmol)和DIEA(0.35mL)在DMF(5mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。用H_2O(30mL)稀释混合物后,用EtOAc(3x30mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(73.0mg,22.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.47(s,1H),8.62(s,1H),7.72-7.67(m,2H),7.54-7.52(m,2H),7.40-7.32(m,5H)。MS(ESI)m/z:324.3$[M-H]^-$。

[0407] 实施例025.N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(B-89)



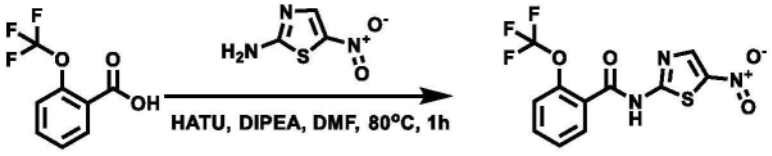
[0408] 在80℃下,向2-(三氟甲基)苯甲酸(200mg,1.05mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(182mg,1.05mmol)和HATU(478mg,1.26mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入DIPEA(0.35mL)。在80℃下搅拌1小时后,将混合物冷却至室温,用水(30mL)稀释并用EtOAc(3x30mL)萃取。将有机相用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,且通过制备型HPLC纯化,以得到黄色固体状标题化合物(140mg,42.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.85(s,1H),8.70(s,1H),7.93(d,J=7.6Hz,1H),7.86-7.79(m,3H)。MS(ESI)m/z:316.1$[M-H]^-$。

[0409] 实施例026. 2-(二甲基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-69)



[0410] 将2-(二甲基氨基)苯甲酸(100mg,0.606mmol)、HATU(230mg,0.606mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(88mg,0.606mmol)和DIPEA(117mg,0.909mmol)在DMF(2mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。将混合物冷却至室温,并用EtOAc(30mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC(0.1%TFA)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(60mg,33.9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ14.79(brs,1H),8.68(s,1H),7.87(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),7.64-7.60(m,1H),7.47(d,J=8.0Hz,1H),7.25(t,J=7.2Hz,1H),2.83(s,3H)。MS(ESI)m/z:293.1$[M+H]^+$。

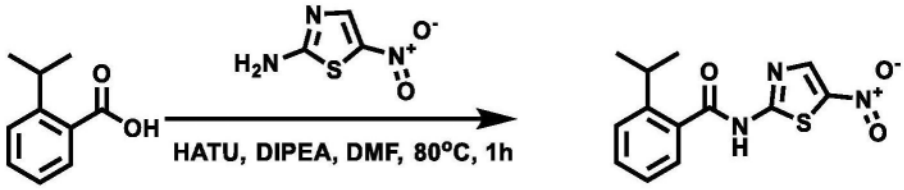
[0411] 实施例027.N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(B-77)



[0412] 将2-(三氟甲氧基)苯甲酸(100mg,0.485mmol)、HATU(184mg,0.485mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(70mg,0.485mmol)和DIPEA(94mg,0.728mmol)在DMF(2mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。将混合物冷却至室温,并用EtOAc(30mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(75mg,

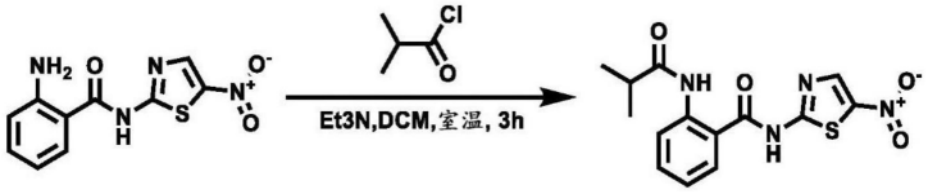
46.53%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.76(s,1H),8.71(s,1H),7.87-7.85(m,1H),7.79-7.42(m,1H),7.61-7.57(m,2H)。MS(ESI)m/z:334.1[M+H]$^+$。

[0413] 实施例028. 2-异丙基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-84)



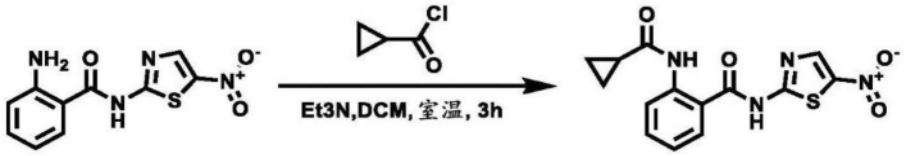
[0414] 将2-异丙基苯甲酸(100mg,0.606mmol)、HATU(230mg,0.606mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(88mg,606mmol)和DIPEA(117mg,0.909mmol)在DMF(2mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。将混合物冷却至室温,用EtOAc(30mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以提供黄色固体状标题化合物(31mg,17.51%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.57(s,1H),8.69(s,1H),7.57-7.48(m,3H),7.36-7.32(m,1H),3.23-3.16(m,1H),1.21(d,J=6.8Hz,6H)。MS(ESI)m/z:292.2[M+H]$^+$。

[0415] 实施例029. 2-异丁酰胺基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-61)



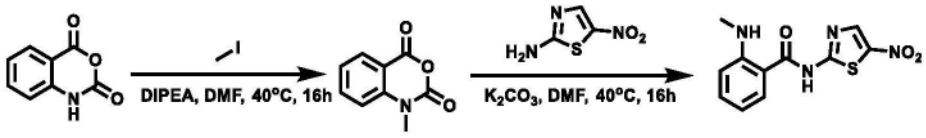
[0416] 在0℃下,向2-氨基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(150mg,0.568mmol)和Et_3N(115mg,1.14mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入异丁酰氯(75.0mg,0.682mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时后,在真空下浓缩该混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=10:1-3:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(105mg,55.15%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.43(brs,1H),10.23(brs,1H),8.68(s,1H),7.73-7.66(m,2H),7.57(t,J=7.6Hz,1H),7.27(t,J=7.6Hz,1H),2.58-2.55(m,1H),1.05(d,J=6.8Hz,6H)。MS(ESI)m/z:333.2[M-H]$^-$。

[0417] 实施例030. 2-(环丙烷甲酰胺基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-62)

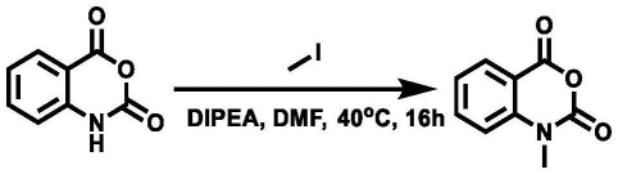


[0418] 在0℃下,向2-氨基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(150mg,0.568mmol)和Et_3N(115mg,1.14mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入环丙烷碳酰氯(72.0mg,0.682mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时后,在真空下浓缩该混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=10:1-3:1)纯化所得残余物并通过制备型HPLC进一步纯化,以得到白色固体状标题化合物(30.0mg,15.85%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.43(brs,1H),10.48(brs,1H),8.68(s,1H),7.71-7.60(m,2H),7.56(t,J=7.2Hz,1H),7.24(t,J=7.6Hz,1H),1.78-1.75(m,1H),0.79-0.69(m,4H)。MS(ESI)m/z:393.1[M+H]$^+$。

[0419] 实施例031. 2-(甲基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-68)

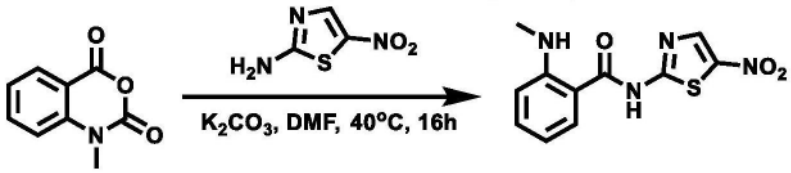


[0420] 步骤1. 1-甲基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮的合成



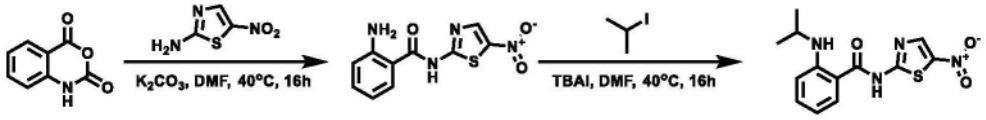
[0421] 将1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(2.00g,12.2mmol)、碘甲烷(3.00g,19.2mmol)和DIPEA(5mL)在DMF(10mL)中的溶液在40℃下搅拌16小时。在室温下,在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=2:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(1.40g,67.0%产率)。

[0422] 步骤2. 2-(甲基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

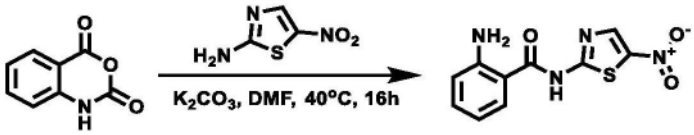


[0423] 将1-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(400mg,2.25mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(360mg,2.48mmol)和K_2CO_3(931mg,6.75mmol)在DMF(10mL)中的溶液在40℃下搅拌16小时。在室温下,将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机相用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(35.0mg,5.60%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.42(brs,2H),8.70(s,1H),7.96(d,J=8.0Hz,1H),7.46-7.43(m,1H),6.77(d,J=8.8Hz,1H),6.64(t,J=7.4Hz,1H),2.87(s,3H)。MS(ESI)m/z:279.3[M+H]$^+$。

[0424] 实施例032. 2-(异丙基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-70)

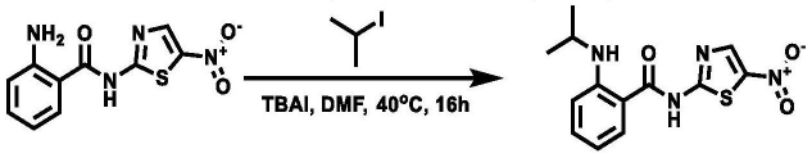


[0425] 步骤1. 2-氨基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



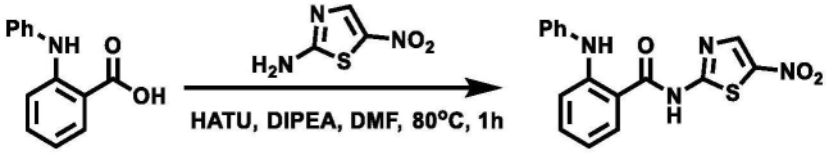
[0426] 将1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(2.00g,12.2mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(1.96g,13.5mmol)和K_2CO_3(5.00g,36.7mmol)在DMF(30mL)中的溶液在40℃下搅拌16小时。在室温下,将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机相用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(1.10g,34.0%产率)。MS(ESI)m/z:265.1[M+H]$^+$。

[0427] 步骤2. 2-(异丙基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



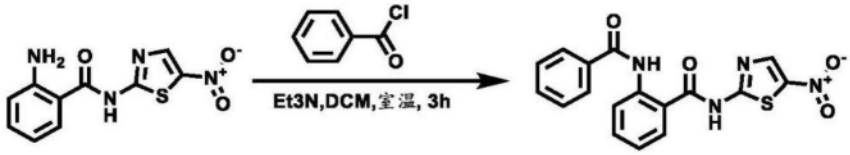
[0428] 将2-氨基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(200mg,0.757mmol)、2-碘丙烷(257mg,1.51mmol)和TBAI(1.12g,3.02mmol)在DMF(5mL)中的溶液在40℃下搅拌16小时。在室温下,将混合物用水(30mL)处理并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机相用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(5.50mg,2.00%产率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.70(s,1H),7.98(d,J=8.0Hz,1H),7.41(t,J=7.8Hz,1H),6.83(d,J=8.4Hz,1H),6.61(t,J=7.6Hz,1H),3.79-3.76(m,1H),1.22(d,J=6.0Hz,6H)。MS(ESI)m/z:307.4$[M+H]^+$。

[0429] 实施例033.N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-(苯基氨基)苯甲酰胺(B-72)



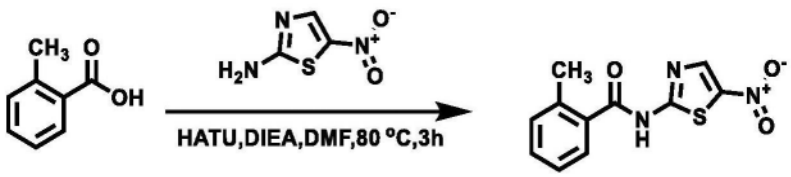
[0430] 将2-(苯基氨基)苯甲酸(200mg,0.76mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(182mg,1.05mmol)、HATU(400mg,1.26mmol)和DIEA(0.40mL)在DMF(5mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。用H_2O(30mL)稀释混合物后,用EtOAc(3x30mL)萃取该混合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(53.0mg,15.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.42(s,1H),9.12(s,1H),8.71(s,1H),7.92(d,J=7.6Hz,1H),7.44(t,J=7.2Hz,1H),7.35-7.28(m,3H),7.21(d,J=7.6Hz,2H),7.02(t,J=7.2Hz,1H),6.91(t,J=7.6Hz,1H)。MS(ESI)m/z:341.2$[M+H]^+$。

[0431] 实施例034. 2-苯甲酰胺基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-63)



[0432] 在0℃下,向2-氨基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(150mg,0.568mmol)和Et_3N(115mg,1.14mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入苯甲酰氯(168mg,0.682mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时后,在真空下浓缩该混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(50.0mg,23.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.59(brs,1H),11.01(brs,1H),8.68(s,1H),8.06-7.89(m,4H),7.65-7.54(m,4H),7.31(t,J=7.6Hz,1H)。MS(ESI)m/z:367.1$[M-H]^-$。

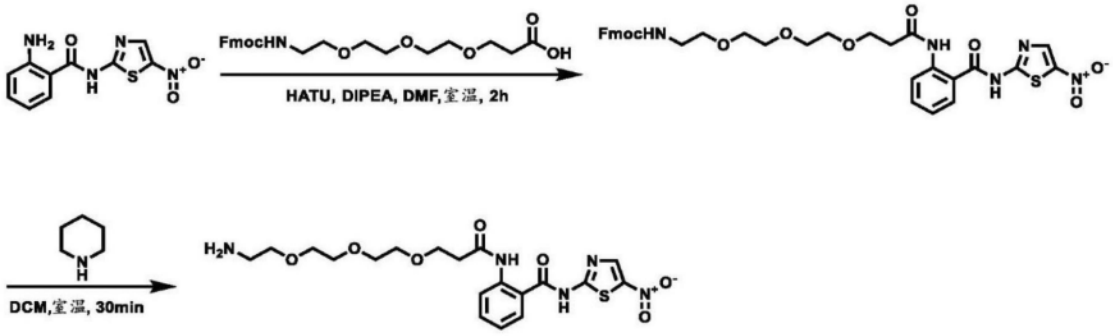
[0433] 实施例035. 2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-83)



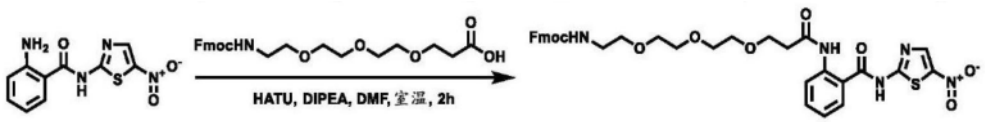
[0434] 将2-甲基苯甲酸(200mg,1.47mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(257mg,1.77mmol)、HATU

(559mg,1.47mmol)和DIEA(380mg,2.94mmol)在DMF(15mL)中的溶液在80℃下搅拌3小时。将混合物冷却至室温并通过制备型HPLC纯化,以得到白色固体状标题化合物(150mg,38.76%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.50(s,1H),8.70(s,1H),7.65-7.63(m,1H),7.49-7.47(m,1H),7.38-7.35(m,2H),2.43(s,3H)。MS(ESI)m/z:264.0[M+H]$^+$。

[0435] 实施例036. 2-(3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-3)

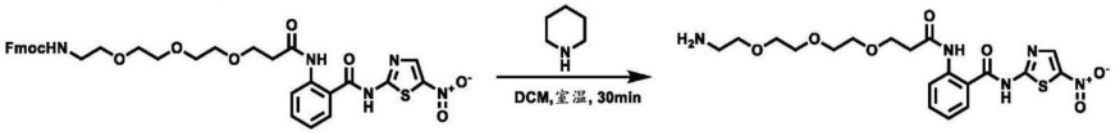


[0436] 步骤1.(2-(2-(2-(3-((2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯的合成



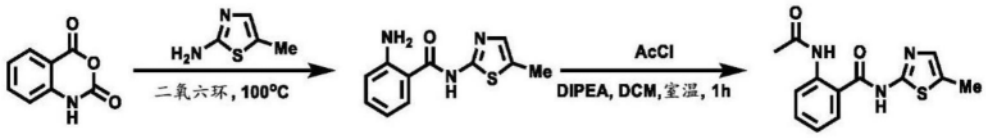
[0437] 向2-氨基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(100mg,0.379mmol)、1-(9H-芴-9-基)-3-氧代-2,7,10,13-四氧杂-4-氮杂十六烷-16-酸(151mg,0.341mmol)和HATU(159mg,0.418mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入DIPEA(98mg,0.760mmol)。在室温下搅拌2小时后,将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到红色油状粗标题化合物(250mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:690.4[M+H]$^+$。

[0438] 步骤2. 2-(3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

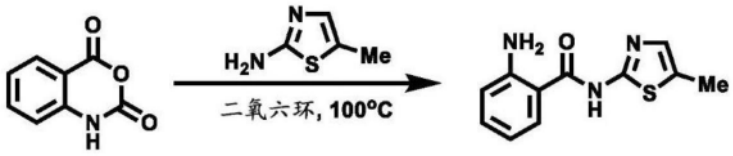


[0439] 向(2-(2-(2-(3-((2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯(250mg,粗品)在DCM(2mL)中的溶液中,加入哌啶(2.0mL)。在室温下搅拌30分钟后,在真空下浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到白色固体状标题产物(46.1mg,经两步的产率为28%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.78(s,1H),8.60-8.58(m,1H),8.55(s,1H),8.21(d,J=7.6Hz,1H),7.67(brs,2H),7.42(t,J=7.2Hz,1H),7.09(t,J=7.2Hz 1H),3.83(t,J=6.0Hz,2H),3.55-3.48(m,10H),2.92(t,J=4.8Hz,2H),2.66(t,J=6.0Hz,2H)。MS(ESI)m/z:468.1[M+H]$^+$。

[0440] 实施例037. 2-乙酰胺基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-42)

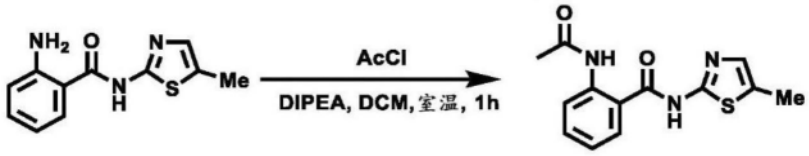


[0441] 步骤1. 2-氨基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



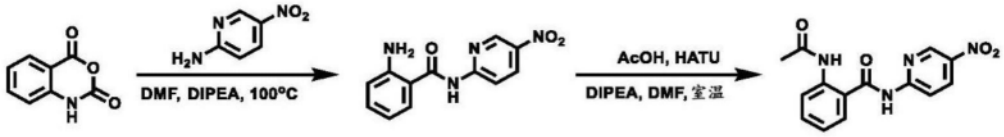
[0442] 将2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(200mg,1.22mmol)在1,4-二氧六环(10mL)中的溶液在100℃下搅拌过夜，然后在真空下浓缩反应混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝2:1)纯化所得残余物，以得到白色固体状标题化合物(200mg,70.5％产率)。MS(ESI)m/z:234.2[M+H]$^+$。

[0443] 步骤2. 2-乙酰胺基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

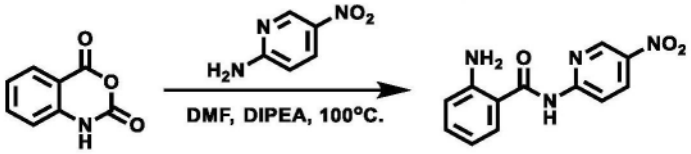


[0444] 向2-氨基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(200mg,0.857mmol)和DIPEA(333mg,2.58mmol)在DCM(10mL)中的溶液中，加入乙酰氯(100mg,1.29mmol)。在室温下搅拌1小时后，将反应混合物用DCM(30mL)稀释，并用盐水洗涤。将有机相经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩，以得到残余物，将该残余物从甲醇中重结晶以提供白色固体状标题化合物(50.3mg,21.3％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.49(brs,1H),10.45(brs,1H),8.06(brs,1H),7.85(brs,1H),7.50(t,J＝7.8Hz,1H),7.23-7.16(m,2H),2.36(s,3H),2.08(s,3H)。MS(ESI)m/z:276.2[M+H]$^+$。

[0445] 实施例038. 2-乙酰胺基-N-(5-硝基吡啶-2-基)苯甲酰胺(B-53)



[0446] 步骤1. 2-氨基-N-(5-硝基吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成



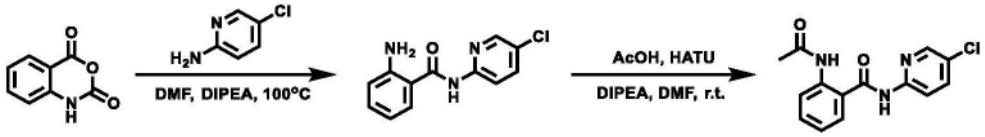
[0447] 向2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(400mg,2.45mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入DIPEA(632mg,4.90mmol)和5-硝基吡啶-2-胺(341mg,2.45mmol)。在100℃下搅拌过夜后，将反应混合物冷却至室温，并用EtOAc(30mL)稀释。将混合物用盐水(3x30mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝2:1)纯化所得残余物，以得到黄色固体状标题化合物(60mg,9.5％产率)。MS(ESI)m/z:259.2[M+H]$^+$。

[0448] 步骤2. 2-乙酰胺基-N-(5-硝基吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成

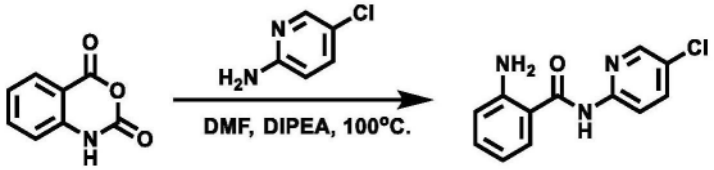


[0449] 向2-氨基-N-(5-硝基吡啶-2-基)苯甲酰胺(60mg,0.232mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入乙酸(27mg,0.464mmol)、HATU(175mg,0.464mmol)和DIPEA(60mg,0.464mmol)。在室温下搅拌过夜后,通过制备型HPLC纯化反应混合物,以得到黄色固体状标题化合物(12.0mg,17.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.49(s,1H),10.09(s,1H),9.21-9.20(m,1H),8.66-8.63(m,1H),8.36(d,J=9.2Hz,1H),7.75(d,J=8.4Hz,1H),7.69(d,J=7.6Hz,1H),7.52(t,J=7.8Hz,1H),7.22(t,J=7.6Hz,1H),2.00(s,3H)。MS(ESI)m/z:301.3[M+H]$^+$。

[0450] 实施例039. 2-乙酰胺基-N-(5-氯吡啶-2-基)苯甲酰胺(B-54)



[0451] 步骤1. 2-氨基-N-(5-氯吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成



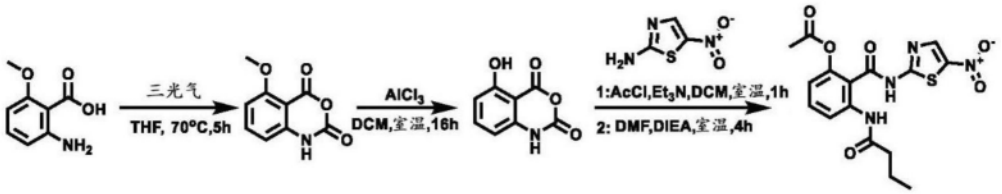
[0452] 向2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(400mg,2.45mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入DIPEA(632mg,4.90mmol)和5-硝基吡啶-2-胺(315mg,2.45mmol)。在100℃下搅拌过夜后,将反应混合物冷却至室温,并用EtOAc(30mL)稀释。将混合物用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=2:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(40mg,6.60%产率)。MS(ESI)m/z:248.2[M+H]$^+$。

[0453] 步骤2. 2-乙酰胺基-N-(5-氯吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成

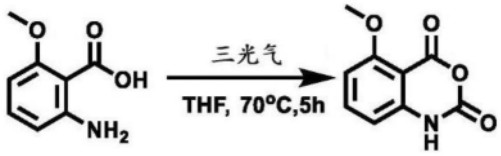


[0454] 向2-氨基-N-(5-氯吡啶-2-基)苯甲酰胺(40mg,0.161mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,加入乙酸(19mg,0.322mmol)、HATU(122mg,0.322mmol)、DIPEA(41mg,0.322mmol)。在室温下搅拌过夜后,通过制备型HPLC纯化反应混合物,以得到黄色固体状标题化合物(10.5mg,22.5%产率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.98(s,1H),10.20(s,1H),8.44-8.43(m,1H),8.17-8.15(m,1H),7.97-7.91(m,2H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.50(t,J=8.0Hz,1H),7.20(t,J=7.6Hz,1H),2.03(s,3H)。MS(ESI)m/z:290.4[M+H]$^+$。

[0455] 实施例040. 3-丁酰胺基-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯(B-23)



[0456] 步骤1. 5-甲氧基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮的合成



[0457] 将2-氨基-6-甲氧基苯甲酸(2.00g,12.0mmol)和三光气(1.30g,0.33mmol)在THF(40mL)中的溶液在70℃下搅拌5小时。在室温下,过滤混合物,且在真空下干燥滤饼,以得到黄色固体状标题化合物(1.90g,82.04%产率)。MS(ESI)m/z:194.2[M+H]$^+$。

[0458] 步骤2. 5-羟基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮的合成



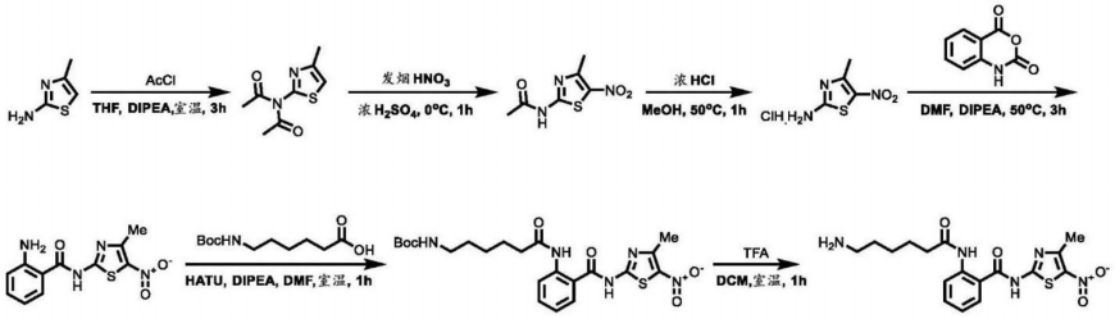
[0459] 向5-甲氧基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(1.90g,9.83mmol)在DCM(50mL)中的溶液中,加入$AlCl_3$(2.80g,19.7mmol)。在室温下搅拌16小时后,将混合物用盐水(50mL)淬灭并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到白色固体状标题化合物(1.70g,95.9%产率)。MS(ESI)m/z:178.3[M-H]$^-$。

[0460] 步骤3. 3-丁酰胺基-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯的合成

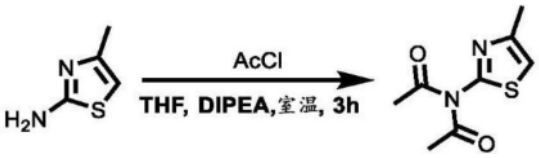


[0461] 向5-羟基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(200mg,1.12mmol)和Et_3N(170mg,1.68mmol)在DCM(5mL)中的溶液中,加入乙酰氯(80mg,1.00mmol)。将反应在室温下搅拌1小时后,加入5-硝基噻唑-2-胺(320mg,2.24mmol)在DMF(2mL)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌4小时,然后加入丁酰氯(0.3mL)。再过1小时后,将反应混合物通过制备型HPLC纯化,并通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=5:1)进一步纯化,以得到白色固体状标题化合物(12.2mg,2.78%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.48(s,1H),9.98(s,1H),8.65(s,1H),7.54(t,J=7.2Hz,1H),7.39(brs,1H),7.09(d,J=1.4Hz,1H),2.20(t,J=7.2Hz,2H),2.14(s,3H),1.49-1.48(m,2H),0.82(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:393.0[M+H]$^+$。

[0462] 实施例041. 2-(6-氨基己酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-1)

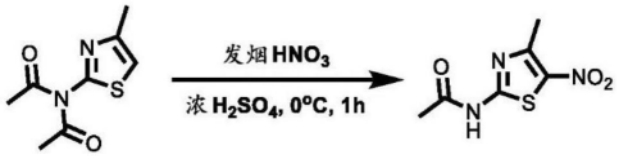


[0463] 步骤1.N-乙酰基-N-(4-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



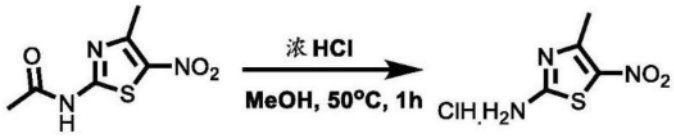
[0464] 在0℃下,向4-甲基噻唑-2-胺(18.0g,157mmol)和DIPEA(100g,785mmol)在THF(300mL)中的溶液中,加入乙酰氯(36.7g,471mmol)。在室温下搅拌3小时后,用1N HCl将反应混合物酸化至pH=4.0。用EtOAc(3x200mL)萃取化合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到棕色油状标题化合物(10.0g,32.1%产率)。MS(ESI)m/z:199.1$[M+H]^+$。

[0465] 步骤2.N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)乙酰胺的合成



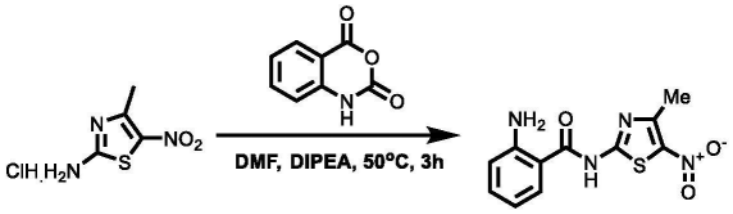
[0466] 在0℃下,向N-乙酰基-N-(4-甲基噻唑-2-基)乙酰胺(1.00g,5.04mmol)在浓H_2SO_4(2mL)中的溶液中,加入发烟HNO_3(1mL)。在0℃下搅拌1小时后,将混合物用冰水(20mL)稀释,并用水性$NaHCO_3$将pH调节至8。用EtOAc(3x30mL)萃取化合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(600mg,59.2%产率)。MS(ESI)m/z:202.1$[M+H]^+$。

[0467] 步骤3. 4-甲基-5-硝基噻唑-2-胺盐酸盐的合成



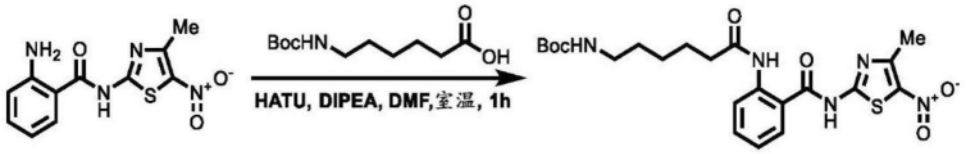
[0468] 将N(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)乙酰胺(600mg,2.98mmol)在MeOH(5mL)和浓HCl(5mL)中的溶液在50℃下加热1小时,然后将反应混合物在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(400mg,68.6%产率),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:160.4$[M+H]^+$。

[0469] 步骤4. 2-氨基-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



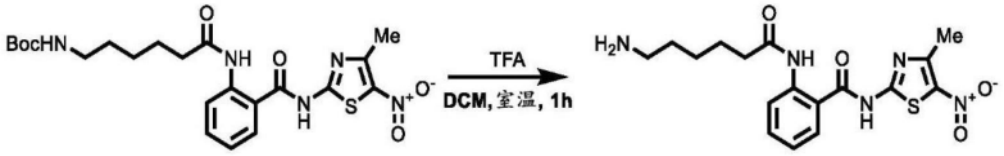
[0470] 向4-甲基-5-硝基噻唑-2-胺盐酸盐(400mg,粗品)在DMF(15mL)中的溶液中,加入DIPEA(791mg,6.12mmol)和2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(665mg,4.08mmol)。在50℃下搅拌3小时后,将反应混合物冷却至室温,并用EtOAc(50mL)稀释。将混合物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=2:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(450mg,79.2%产率)。MS(ESI)m/z:279.3[M+H]$^+$。

[0471] 步骤5.(6-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-6-氧代己基)氨基甲酸叔丁酯的合成



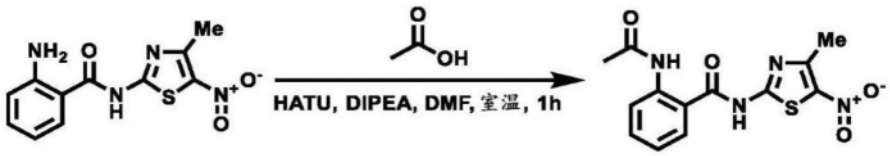
[0472] 向2-氨基-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(200mg,0.720mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入6-((叔丁氧基羰基)氨基)己酸(166mg,0.720mmol)、HATU(328mg,0.860mmol)和DIPEA(186mg,1.44mmol)。在室温下搅拌1小时后,将反应混合物用EtOAc(40mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(250mg,70.8%产率)。MS(ESI)m/z:492.1[M+H]$^+$。

[0473] 步骤6. 2-(6-氨基己酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[0474] 向(6-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-6-氧代己基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(3mL)中的溶液中,加入TFA(3mL)。在室温下搅拌1小时后,在真空下浓缩反应混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(210mg,81.5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.41(s,1H),10.43(s,1H),7.76-7.64(m,4H),7.56(t,J=7.6Hz,1H),7.24(t,J=7.6Hz,1H),2.80-2.72(m,2H),2.70(s,3H),2.31(t,J=7.2Hz,2H),1.60-1.49(m,4H),1.36-1.31(m,2H)。MS(ESI)m/z:392.1[M+H]$^+$。

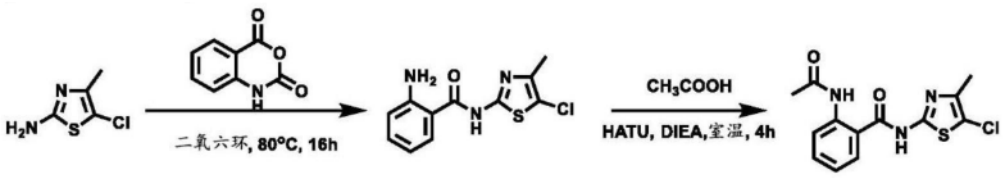
[0475] 实施例042. 2-乙酰胺基-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-27)



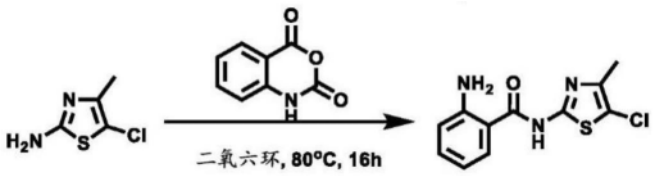
[0476] 向2-氨基-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(50mg,0.180mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,加入乙酸(21mg,0.360mmol)、HATU(137mg,0.360mmol)和DIPEA(70mg,

0.540mmol)。在室温下搅拌1小时后,通过制备型HPLC纯化反应混合物,以得到黄色固体状标题化合物(17.9mg,31.1%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.41(s,1H),10.21(s,1H),7.70-7.65(m,2H),7.57(t,J=7.6Hz,1H),7.25(t,J=7.6Hz,1H),2.70(s,3H),2.01(s,3H)。MS(ESI)m/z:321.0$[M+H]^+$。

[0477] 实施例043. 2-乙酰胺基-N-(5-氯-4-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CLI-C049)

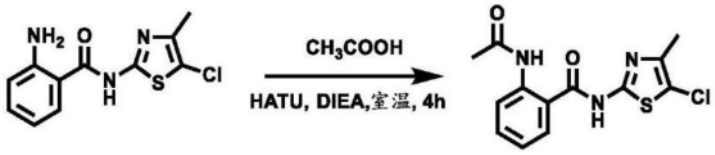


[0478] 步骤1. 2-氨基-N-(5-氯-4-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



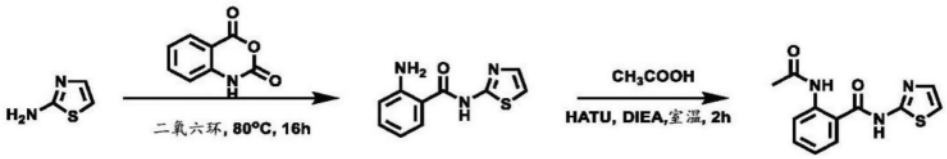
[0479] 将1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(100mg,0.613mmol)和5-氯-4-甲基噻唑-2-胺(92.0mg,0.622mmol)在二氧六环(5.00mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。将混合物冷却至室温并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=10:1-1:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(20mg,12.22%产率)。MS(ESI)m/z:268.0$[M+H]^+$。

[0480] 步骤2. 2-乙酰胺基-N-(5-氯-4-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

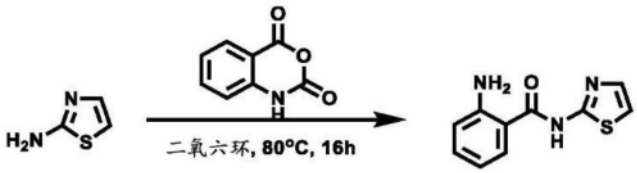


[0481] 将2-氨基-N-(5-氯-4-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(20.0mg,0.075mmol)、乙酸(5.40mg,0.090mmol)、HATU(43.0mg,0.113mmol)和DIEA(20.0mg,0.150mmol)在DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。通过制备型HPLC纯化混合物,以得到白色固体状标题化合物(8.80mg,37.97%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.75(s,1H),10.14(brs,1H),7.85(brs,1H),7.73(brs,1H),7.52(t,J=6.4Hz,1H),7.20(t,J=6.4Hz,1H),2.25(s,3H),2.04(s,3H)。MS(ESI)m/z:310.3$[M+H]^+$。

[0482] 实施例044. 2-乙酰胺基-N-(噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-41)



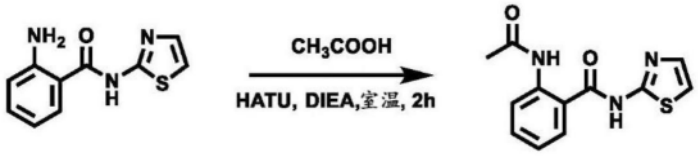
[0483] 步骤1. 2-氨基-N-(噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[0484] 将1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(123mg,1.23mmol)和噻唑-2-胺(200mg,

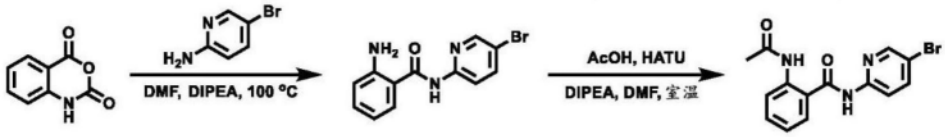
1.23mmol)在1,4-二氧六环(5mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝3:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(200mg,73.9%产率)。MS(ESI)m/z:220.2[M+H]$^+$。

[0485] 步骤2. 2-乙酰胺基-N-(噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

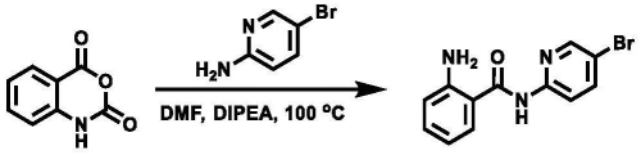


[0486] 将2-氨基-N-(噻唑-2-基)苯甲酰胺(100mg,0.457mmol)、乙酸(33.0mg,0.552mmol)、HATU(263mg,0.692mmol)和DIEA(119mg,0.923mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。通过制备型HPLC纯化反应混合物,以得到白色固体状标题化合物(48.0mg,40.24%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.65(brs,1H),10.39(brs,1H),8.13(s,0.3H,FA)7.99(s,1H),7.81(s,1H),7.56-7.50(m,2H),7.26(d,J＝3.6Hz,1H),7.20(t,J＝7.6Hz,1H),2.04(s,3H)。MS(ESI)m/z:262.4[M+H]$^+$。

[0487] 实施例045. 2-乙酰胺基-N-(5-溴吡啶-2-基)苯甲酰胺(B-55)



[0488] 步骤1. 2-氨基-N-(5-溴吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成



[0489] 向2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(400mg,2.45mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入DIPEA(632mg,4.90mmol)和5-溴吡啶-2-胺(315mg,2.45mmol)。在100℃下搅拌过夜后,将反应混合物冷却至室温,并用EtOAc(50mL)稀释。将混合物用盐水(3x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝2:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(40mg,5.71%产率)。MS(ESI)m/z:292.2[M+H]$^+$。

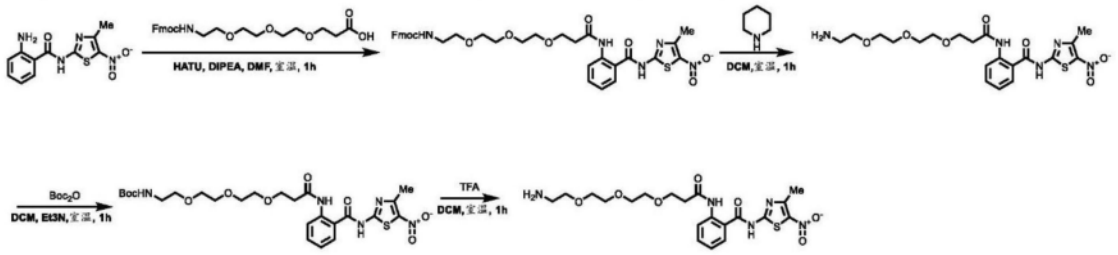
[0490] 步骤2. 2-乙酰胺基-N-(5-溴吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成



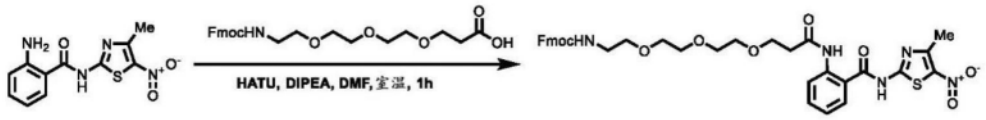
[0491] 向2-氨基-N-(5-溴吡啶-2-基)苯甲酰胺(40mg,0.140mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,加入乙酸(17mg,0.280mmol)、HATU(107mg,0.280mmol)和DIPEA(55mg,0.420mmol)。在室温下搅拌过夜后,通过制备型HPLC纯化反应混合物,以得到黄色固体状标题化合物(21.2mg,45.3%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.97(s,1H),10.19(s,1H),8.51-8.50(m,1H),8.13-8.05(m,2H),7.92(d,J＝8.0Hz,1H),7.72(d,J＝7.6Hz,1H),7.50(t,J＝7.8Hz,1H),7.20(t,J＝7.6Hz,1H),2.03(s,3H)。MS(ESI)m/z:334.0[M+H]$^+$。

[0492] 实施例046. 2-(3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-N-(4-甲

基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-2)

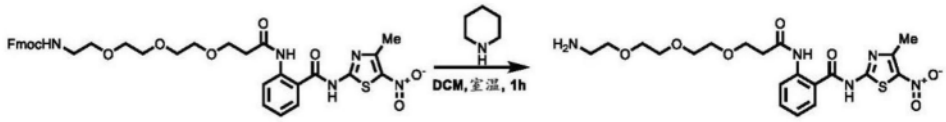


[0493] 步骤1.(2-(2-(2-(3-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯的合成



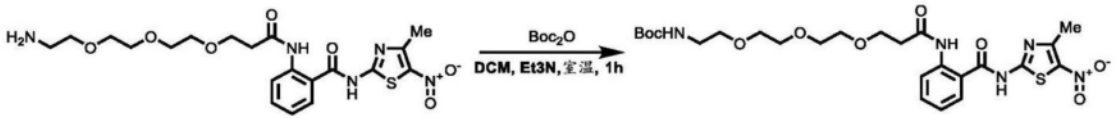
[0494] 向2-氨基-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(200mg,0.720mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入1-(9H-芴-9-基)-3-氧代-2,7,10,13-四氧杂-4-氮杂十六烷-16-酸(319mg,0.720mmol)、HATU(328mg,0.860mmol)和DIPEA(186mg,1.44mmol)。在室温下搅拌1小时后,将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(500mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:704.3$[M+H]^+$。

[0495] 步骤2. 2-(3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[0496] 将(2-(2-(2-(3-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯在DCM(1mL)和哌啶(1mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后将反应混合物在真空下浓缩,以得到黄色油状标题产物(600mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:482.3$[M+H]^+$。

[0497] 步骤3.(2-(2-(2-(3-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



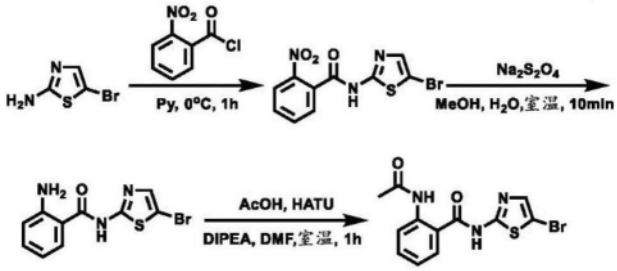
[0498] 向2-(3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(600mg,粗品)在DCM(50mL)中的溶液中,加入TEA(730mg,7.20mmol)和乙酰氯Boc_2O(1.57g,7.20mmol)。在室温下搅拌1小时后,将反应混合物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=0:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(500mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:582.3$[M+H]^+$。

[0499] 步骤4. 2-(3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

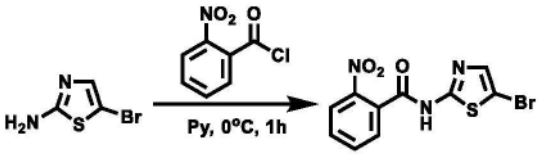


[0500] 向(2-(2-(2-(3-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,粗品)在DCM(1mL)中的溶液中,加入TFA(1mL)。在室温下搅拌1小时后,在真空下浓缩反应混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(76.1mg,经四步的产率为17.7%)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6+D_2O):7.77-7.42(m,2H),7.60(t,J=7.8Hz,1H),7.28(t,J=7.6Hz,1H),3.65(t,J=6.2Hz,2H),3.53-3.52(m,10H),2.96-2.94(m,2H),2.70(s,3H),2.57-2.54(m,2H)。MS(ESI)m/z:482.4$[M+H]^+$。

[0501] 实施例047. 2-乙酰胺基-N-(5-溴噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-37)

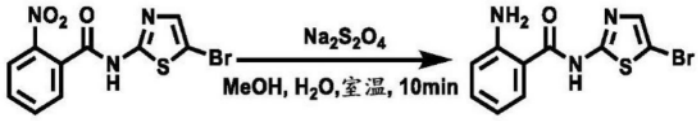


[0502] 步骤1.N-(5-溴噻唑-2-基)-2-硝基苯甲酰胺的合成



[0503] 在0℃下,向5-溴噻唑-2-胺氢溴酸盐(2.00g,7.69mmol)在吡啶(100mL)中的溶液中,滴加2-硝基苯甲酰氯(3.57g,19.2mmol)。在0℃下搅拌1小时后,将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,并用水(10x50mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到棕色油状标题化合物(3.00g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:328.0$[M+H]^+$。

[0504] 步骤2. 2-氨基-N-(5-溴噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



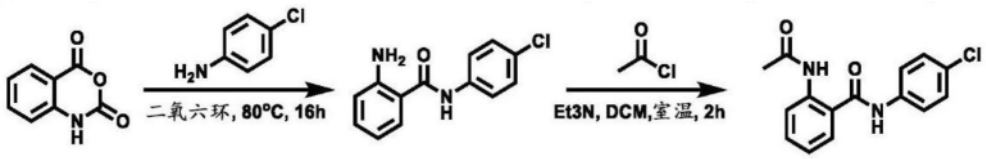
[0505] 在0℃下,向N-(5-溴噻唑-2-基)-2-硝基苯甲酰胺(3.00g,粗品)在MeOH(50mL)中的溶液中,加入$Na_2S_2O_4$(13.4g,76.9mmol,在50mL水中)。在0℃下搅拌10分钟后,将混合物用水性$NaHCO_3$(30mL)稀释,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(400mg,经两步的产率为15.2%)。MS(ESI)m/z:298.0$[M+H]^+$。

[0506] 步骤3. 2-乙酰胺基-N-(5-溴噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

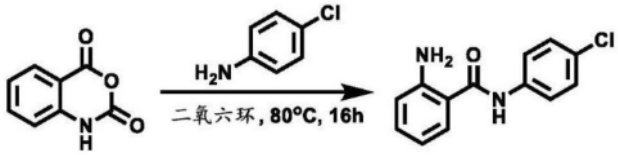


[0507] 将2-氨基-N-(5-溴噻唑-2-基)苯甲酰胺(30mg,0.10mmol)、乙酸(12mg,0.20mmol)、HATU(76mg,0.20mmol)和DIPEA(38mg,0.300mmol)在DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后通过制备型HPLC纯化反应混合物,以得到白色固体状标题化合物(10.3mg,30.3%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.84(brs,1H),10.62(brs,1H),7.89(d,J=7.6Hz,1H),7.76(d,J=7.6Hz,1H),7.61(s,1H),7.51(t,J=7.4Hz,1H),7.20(t,J=7.6Hz,1H),2.04(s,3H)。MS(ESI)m/z:341.9$[M+H]^+$。

[0508] 实施例048. 2-乙酰胺基-N-(4-氯苯基)苯甲酰胺(B-58)

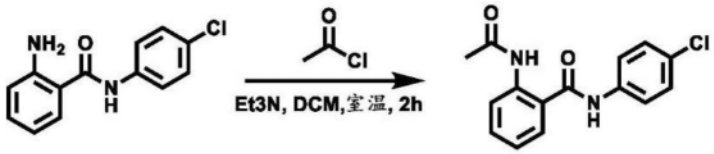


[0509] 步骤1. 2-氨基-N-(4-氯苯基)苯甲酰胺的合成



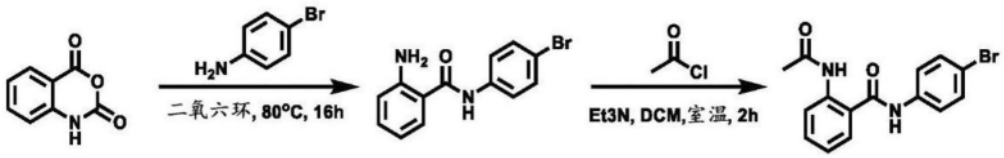
[0510] 将1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(400mg,2.45mmol)和4-氯苯胺(620mg,4.90mmol)在1,4-二氧六环(10mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。在室温下,在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(330mg,50.0%产率)。MS(ESI)m/z:247.2$[M+H]^+$。

[0511] 步骤2. 2-乙酰胺基-N-(4-氯苯基)苯甲酰胺的合成



[0512] 在0℃下,向2-氨基-N-(4-氯苯基)苯甲酰胺(130mg,0.57mmol)和Et_3N(2mL)在DCM(20mL)中的溶液中,加入乙酰氯(0.5mL)。在室温下搅拌2小时后,将混合物用水(30mL)稀释,并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(35.0mg,23.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.53(s,1H),10.30(s,1H),8.05(d,J=8.0Hz,1H),7.77-7.71(m,3H),7.53-7.49(m,1H),7.42(d,J=8.8Hz,2H),7.22(t,J=7.4Hz,1H),2.05(s,3H)。MS(ESI)m/z:289.3$[M+H]^+$。

[0513] 实施例049. 2-乙酰胺基-N-(4-溴苯基)苯甲酰胺(B-59)

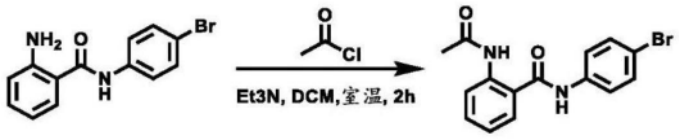


[0514] 步骤1. 2-氨基-N-(4-溴苯基)苯甲酰胺的合成



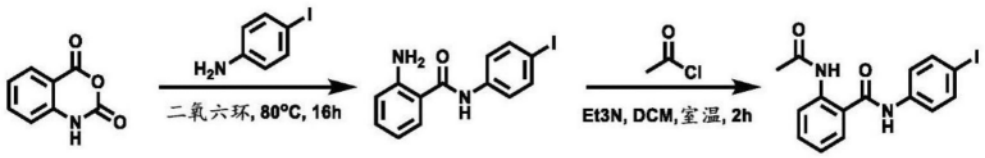
[0515] 将1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(400mg,2.45mmol)和4-溴苯胺(840mg,4.90mmol)在1,4-二氧六环(10mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。在室温下,在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(800mg,90.0%产率)。MS(ESI)m/z:291.3[M+H]$^+$。

[0516] 步骤2. 2-乙酰胺基-N-(4-溴苯基)苯甲酰胺的合成

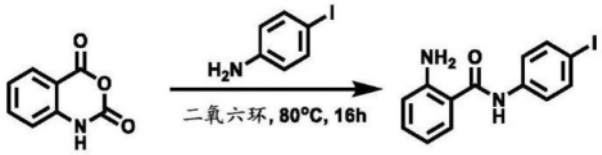


[0517] 在0℃下,向2-氨基-N-(4-溴苯基)苯甲酰胺(400mg,1.37mmol)和Et_3N(277mg,2.74mmol)在DCM(20mL)中的溶液中,加入乙酰氯(118mg,1.51mmol)。在室温下搅拌2小时后,将混合物用水(30mL)处理,并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(160mg,35.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.52(s,1H),10.29(s,1H),8.05(d,J=8.0Hz,1H),7.73-7.69(m,3H),7.55-7.49(m,3H),7.22(t,J=7.4Hz,1H),2.05(s,3H)。MS(ESI)m/z:331.2[M+H]$^+$。

[0518] 实施例050. 2-乙酰胺基-N-(4-碘苯基)苯甲酰胺(B-60)

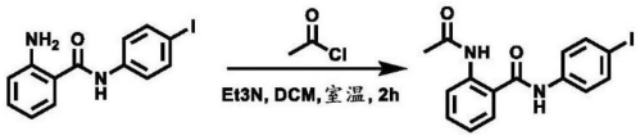


[0519] 步骤1. 2-氨基-N-(4-碘苯基)苯甲酰胺的合成



[0520] 将1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(400mg,2.45mmol)、4-碘苯胺(1.07g,4.90mmol)在1,4-二氧六环(10mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(1.2g,100%产率)。MS(ESI)m/z:339.3[M+H]$^+$。

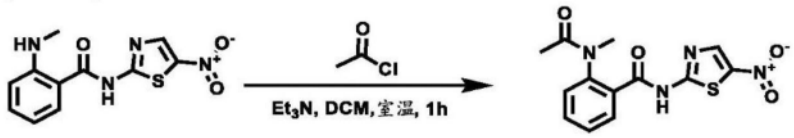
[0521] 步骤2. 2-乙酰胺基-N-(4-碘苯基)苯甲酰胺的合成



[0522] 在0℃下,向2-氨基-N-(4-碘苯基)苯甲酰胺(500mg,1.48mmol)和Et_3N(2mL)在DCM(20mL)中的溶液中,加入乙酰氯(0.5mL)。在室温下搅拌2小时后,将反应用水(30mL)萃取并

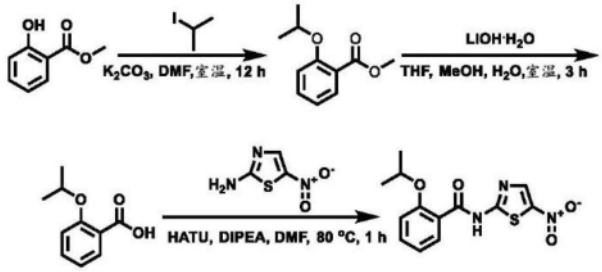
用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3 30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(170mg,经两步的产率为60.0%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.48(s,1H),10.29(s,1H),8.05(d,J=8.2Hz,1H),7.72-7.69(m,3H),7.58-7.49(m,3H),7.22(t,J=7.3Hz,1H),2.04(s,3H)。MS(ESI)m/z:379.1[M-H]$^-$。

[0523] 实施例051.2-(N-甲基乙酰胺基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-64)

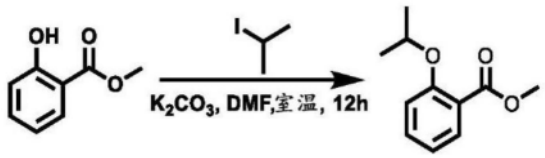


[0524] 在0℃下,向2-(甲基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(40.0mg,0.144mmol)和Et_3N(29.1mg,0.288mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入乙酰氯(22.5mg,0.288mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时后,在真空下浓缩该混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=10:1-1:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(25.0mg,54.25%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.43(brs,1H),8.68(s,1H),7.81-7.48(m,4H),3.40-3.39(m,1H),3.16-3.07(m,2H),2.08-1.71(m,3H)。MS(ESI)m/z:321.1[M+H]$^+$。

[0525] 实施例052. 2-异丙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-74)

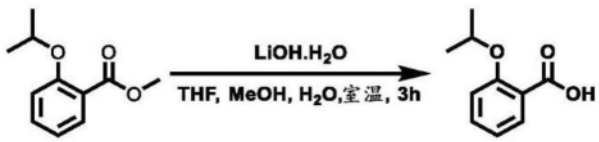


[0526] 步骤1. 2-异丙氧基苯甲酸甲酯的合成



[0527] 将2-羟基苯甲酸甲酯(1.00g,6.56mmol)、2-碘丙烷(1.34g,7.89mmol)和K_2CO_3(2.72g,19.7mmol)在DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌12小时,此时将混合物倒入水(30mL)中。用EtOAc(2x20mL)萃取化合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱柱(石油醚:EtOAc=10:1)纯化所得残余物,以得到无色油状标题化合物(760mg,59.6%产率)。MS(ESI)m/z:195.5[M+H]$^+$。

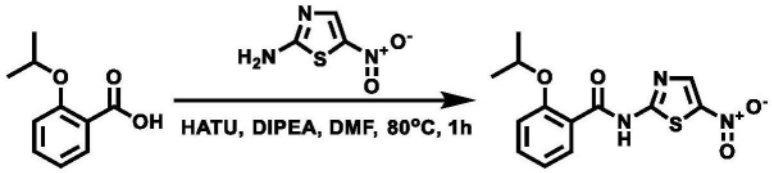
[0528] 步骤2. 2-异丙氧基苯甲酸的合成



[0529] 将2-异丙氧基苯甲酸甲酯(300mg,1.54mmol)和LiOH.H_2O(340mg,7.69mmol)在THF(4mL)、MeOH(4mL)和H_2O(1mL)中的溶液在室温下搅拌3小时,此时用1N水性HCl将反应混合物的pH调节至3。用EtOAc(3x30mL)萃取化合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,

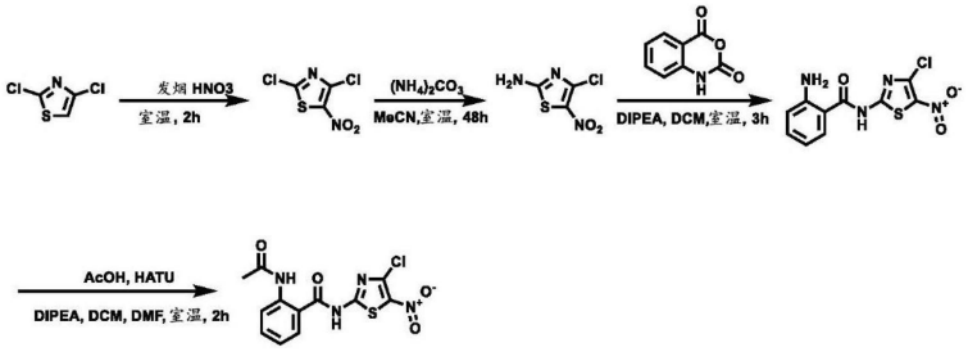
过滤并在真空下浓缩，以得到白色固体状标题化合物(240mg，粗品)，其不经进一步纯化即用于下一步。

[0530] 步骤3. 2-异丙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

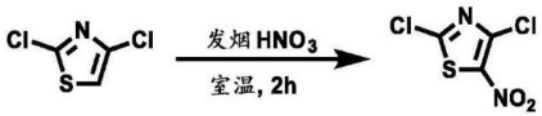


[0531] 向2-异丙氧基苯甲酸(140mg，粗品)、HATU(445mg，1.17mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(170mg，1.17mmol)在DMF(2mL)中的溶液中，加入DIPEA(600mg，4.67mmol)。在80℃下搅拌1小时后，将混合物冷却至室温。将混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(3x20mL)萃取。将有机相用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物，以得到黄色固体状标题化合物(8.10mg，经两步的产率为3.67％)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ11.75(s，1H)，8.36(s，1H)，8.30-8.27(m，1H)，7.60-7.56(m，1H)，7.16(t，J＝7.6Hz，1H)，7.08(d，J＝8.4Hz，1H)，4.91-4.88(m，1H)，1.57(d，J＝6.4Hz，6H)。MS(ESI)m/z：308.3$[M+H]^+$。

[0532] 实施例053. 2-乙酰胺基-N-(4-氯-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-29)

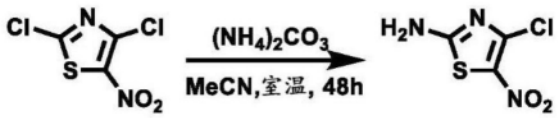


[0533] 步骤1. 2,4-二氯-5-硝基噻唑的合成



[0534] 将2,4-二氯噻唑(1.00g，6.49mmol)在发烟HNO_3(2mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。然后，将混合物倒入冰水(15mL)中，并用EtOAc(2x15mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在真空下浓缩，以得到黄色固体状标题化合物(700mg，粗品)，其不经进一步纯化即用于下一步。

[0535] 步骤2. 4-氯-5-硝基噻唑-2-胺的合成



[0536] 将2,4-二氯-5-硝基噻唑(700mg，粗品)和$(NH_4)_2CO_3$(570mg，5.80mmol)在乙腈(15mL)中的溶液在室温下搅拌48小时。然后将混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚：EtOAc＝3:1)纯化所得残余物，以得到黄色固体状标题化合物(380mg，经两步为32.7％)。MS(ESI)m/z：180.0$[M+H]^+$。

[0537] 步骤3. 2-氨基-N-(4-氯-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



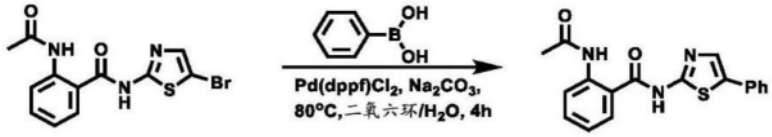
[0538] 将4-氯-5-硝基噻唑-2-胺(100mg,0.559mmol)、DIPEA(109mg,1.68mmol)和2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(92mg,0.559mmol)在DCM(2mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。然后将混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过制备型TLC(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(46mg,27.6%产率)。MS(ESI)m/z:298.9$[M+H]^+$。

[0539] 步骤4. 2-乙酰胺基-N-(4-氯-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



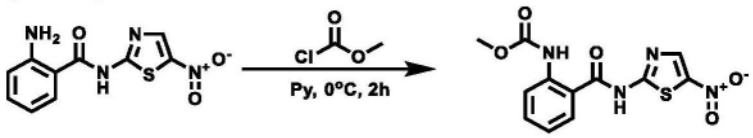
[0540] 向2-氨基-N-(4-氯-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(46mg,0.154mmol)在DMF(2mL)/DMF(一滴)中的溶液中,加入乙酸(10mg,0.160mmol)、HATU(88mg,0.231mmol)和DIPEA(60mg,0.462mmol)。在室温下搅拌2小时后,在真空下浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(6.10mg,11.6%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.02(brs,1H),7.87-7.82(m,2H),7.56-7.52(m,1H),7.24-7.20(m,1H),2.05(s,3H)。MS(ESI)m/z:341.1$[M+H]^+$。

[0541] 实施例054. 2-乙酰胺基-N-(5-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-45)



[0542] 将2-乙酰胺基-N-(5-溴噻唑-2-基)苯甲酰胺(50.0mg,0.147mmol)、苯基硼酸(37.0mg,0.303mmol)、Pd(dppf)Cl_2(30.0mg,0.041mmol)和Na_2CO_3(30.0mg,0.303mmol)在二氧六环(2mL)和H_2O(1mL)中的溶液在80℃在N_2下搅拌4小时。通过制备型HPLC纯化混合物,以得到白色固体状标题化合物(14.9mg,29.48%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.70(brs,1H),10.39(brs,1H),7.99-7.97(m,2H),7.83(brs,1H),7.66(d,J=7.2Hz,2H),7.53(t,J=7.2Hz,1H),7.45-7.41(m,2H),7.34-7.32(m,1H),7.23-7.21(m,1H),2.08(s,3H)。MS(ESI)m/z:337.9$[M+H]^+$。

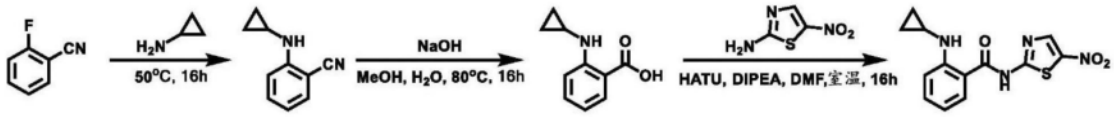
[0543] 实施例055. 2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基甲酸甲酯(B-65)



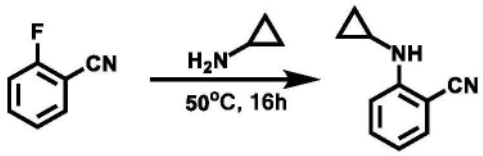
[0544] 在0℃下,向2-氨基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(200mg,0.757mmol)在吡啶(50mL)中的溶液中加入甲基碳基氯化物(86mg,0.908mmol)。在0℃下搅拌2小时后,将反应混合物用EtOAc(200mL)稀释,并用盐水洗涤。将有机相经Na_2SO_4干燥,在真空中浓缩,以得到

残余物，将该残余物用EtOAc重结晶以得到灰黄色固体状标题化合物(17.2mg，7.05％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ13.57(brs，1H)，9.94(brs，1H)，8.71(s，1H)，7.81-7.78(m，2H)，7.58(t，J＝7.8Hz，1H)，7.22(t，J＝7.4Hz，1H)，3.63(s，3H)。MS(ESI)m/z：323.3[M+H]$^+$。

[0545] 实施例056．2-(环丙基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-71)

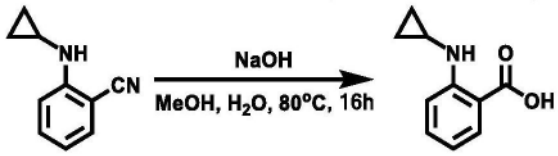


[0546] 步骤1．2-(环丙基氨基)-苄腈的合成



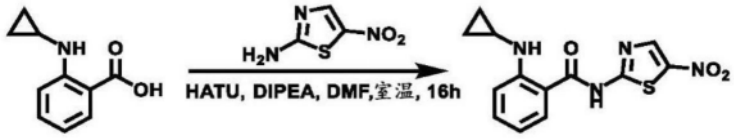
[0547] 将2-氟苄腈(4.00g，12.2mmol)在环丙胺(14mL)中的溶液在50℃下搅拌16小时。在室温下，在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚：EtOAc＝2：1)纯化所得残余物，以得到无色油状标题化合物(3.20g，61.0％产率)。MS(ESI)m/z：159.3[M+H]$^+$。

[0548] 步骤2．2-(环丙基氨基)苯甲酸的合成



[0549] 将2-(环丙基氨基)苄腈(3.20g，0.76mmol)和NaOH(8.10g，20.0mmol)在MeOH(40mL)/H_2O(15mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。在室温下，用水(30mL)稀释混合物。用1N水性HCl将混合物的pH调节至4后，用EtOAc(3x30mL)对其进行萃取。将合并的有机相用盐水(3x30mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤，在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物，以得到白色固体状标题化合物(200mg，10.0％产率)。MS(ESI)m/z：178.5[M+H]$^+$。

[0550] 步骤3．2-(环丙基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



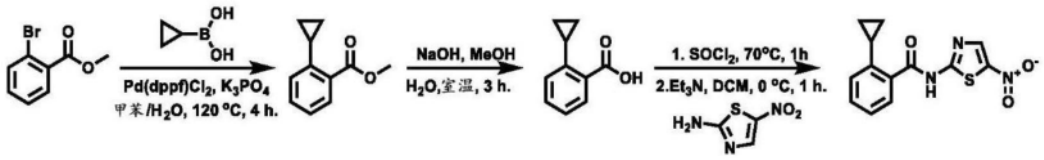
[0551] 将2-(环丙基氨基)苯甲酸(200mg，1.12mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(160mg，1.12mmol)、HATU(430mg，1.12mmol)和DIPEA(1mL)在DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。然后，将混合物用EtOAc(3x30mL)稀释，用盐水(3x30mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚：EtOAc＝1：1)纯化所得残余物，以得到黄色固体状标题化合物(100mg，30.0％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ8.71(s，1H)，7.98(d，J＝7.0Hz，1H)，7.48(t，J＝7.0Hz，1H)，7.18(d，J＝8.4Hz，1H)，6.71(t，J＝7.2Hz，1H)，2.52-2.51(m，1H)，0.83-0.81(m，2H)，0.52-0.50(m，2H)。MS(ESI)m/z：305.2[M+H]$^+$。

[0552] 实施例057．2-甲氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-73)

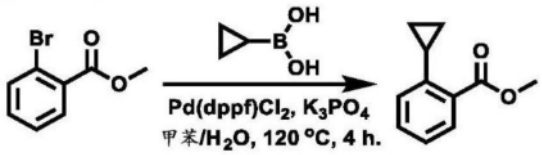


[0553] 向2-甲氧基苯甲酸(300mg,1.97mmol)、HATU(1.12g,2.96mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(286mg,1.97mmol)在DMF(8mL)中的溶液中,加入DIPEA(764mg,5.91mmol)。在室温下加热1小时后,将反应混合物用DCM(20mL)、水(20mL)稀释,用DCM(3x20mL)萃取。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(9.20mg,1.67%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.69(s,1H),8.48(s,1H),7.49-7.47(m,1H),7.43-7.39(m,1H),7.04-7.02(m,1H),6.92-6.89(m,1H),3.70(s,3H)。MS(ESI)m/z:280.2[M+H]$^+$。

[0554] 实施例058. 2-环丙基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-85)

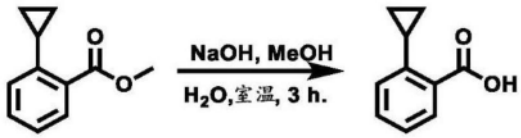


[0555] 步骤1. 2-环丙基苯甲酸甲酯的合成



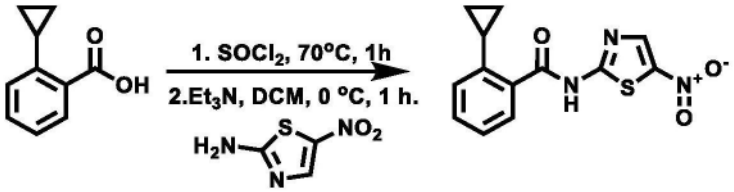
[0556] 将2-溴苯甲酸甲酯(2.00g,8.69mmol)、Pd(dppf)Cl_2(300mg,0.410mmol)、K_3PO_4(5.65g,26.6mmol)和环丙基硼酸(1.39g,16.1mmol)在甲苯(30mL)和H_2O(1.5mL)中的溶液在120℃在氩气下搅拌4小时。在室温下,将混合物用水(100mL)稀释,并用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到无色油状标题化合物(1.4g,91.5%产率)。MS(ESI)m/z:177.2[M+H]$^+$。

[0557] 步骤2. 2-环丙基苯甲酸的合成



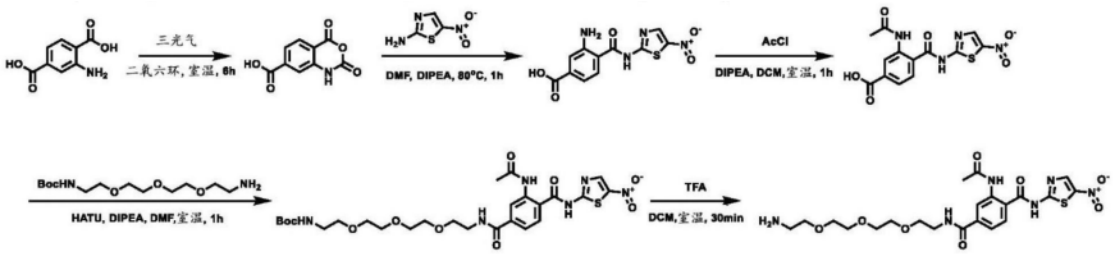
[0558] 将2-环丙基苯甲酸甲酯(400mg,2.27mmol)和NaOH(227mg,5.67mmol在MeOH/H_2O(8mL,v/v=1:1)中的溶液在室温下搅拌3小时。然后将混合物倒入冰水(10mL)中,并用1N HCl酸化至pH=2。将沉淀过滤,用水(10mL)洗涤并在真空下干燥,以得到白色固体状标题化合物(270mg,74.0%产率)。MS(ESI)m/z:163.3[M-H]$^-$。

[0559] 步骤3. 2-环丙基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

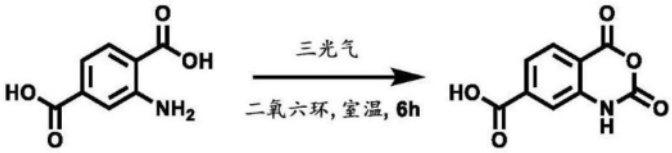


[0560] 将2-环丙基苯甲酸(50.0mg,0.308mmol)在$SOCl_2$(2mL)中的溶液在70℃搅拌1小时,然后在真空下浓缩。在0℃下,将所得残余物加入到Et_3N(60mg,0.594mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(50mg,0.344mmol)在DCM(4mL)中的溶液中。将所得混合物在0℃下搅拌1小时。然后将混合物用水(20mL)稀释并用DCM(2x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(10.0mg,11.3%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.6(brs,1H),8.69(s,1H),7.55(d,J=7.6Hz,1H),7.47(t,J=7.6Hz,1H),7.30(t,J=7.2Hz,1H),7.07(d,J=8.0Hz,1H),2.26-2.19(m,1H),0.96-0.90(m,2H),0.71-0.67(m,2H)。MS(ESI)m/z:288.2$[M-H]^-$。

[0561] 实施例059. 2-乙酰胺基-N^4-(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-N^1-(5-硝基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺(BL-6)

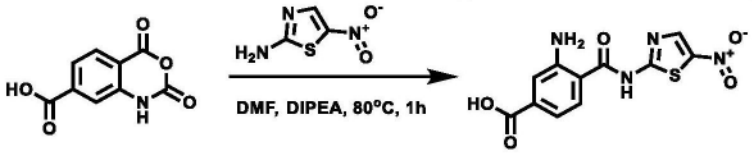


[0562] 步骤1. 2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-甲酸的合成



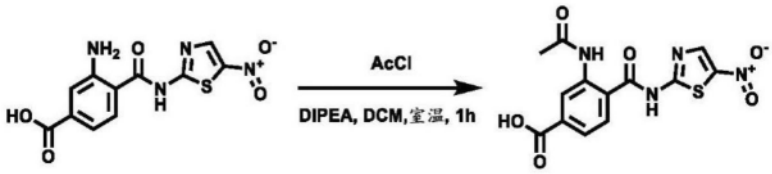
[0563] 将2-氨基对苯二甲酸(2.50g,13.8mmol)和三光气(4.12g,13.8mmol)在1,4-二氧六环(50mL)中的溶液在室温下搅拌6小时。完成后,将反应混合物倒入水(50mL)中,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到灰白色固体状标题化合物(2.20g,77.3%产率)。MS(ESI)m/z:206.2$[M-H]^-$。

[0564] 步骤2. 3-氨基-4-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸的合成



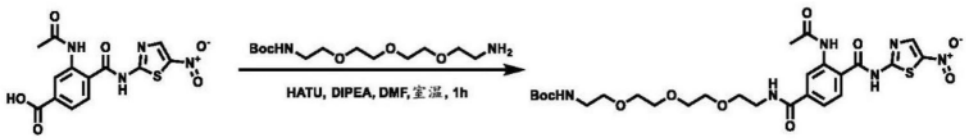
[0565] 将2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-甲酸(500mg,2.42mmol)、DIPEA(940mg,7.26mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(421mg,2.90mmol)在DMF(20mL)中的溶液在80℃下加热1小时。在室温下,将混合物用EtOAc(100mL)稀释并用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(600mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:307.1$[M-H]^-$。

[0566] 步骤3. 3-乙酰胺基-4-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸的合成



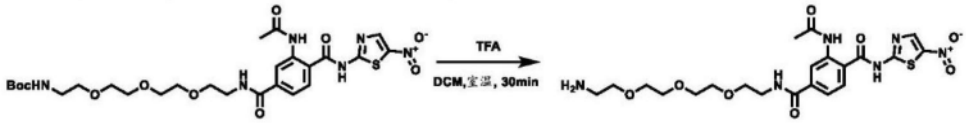
[0567] 在0℃下,向3-氨基-4-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸(600mg,粗品)和DIPEA(756mg,5.85mmol)在DCM(5mL)中的溶液中,加入乙酰氯(304mg,3.90mmol)。在室温下搅拌1小时后,加入K_2CO_3(807mg,5.85mmol)。再搅拌1小时后,用水(50mL)稀释混合物。用1N HCl将pH调节至4.0后,用DCM(3x50mL)萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(100mg,经两步的产率为14.6%)。MS(ESI)m/z:348.9[M-H]$^-$。

[0568] 步骤4.(1-(3-乙酰胺基-4-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)-1-氧代-5,8,11-三氧杂-2-氮杂十三烷-13-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



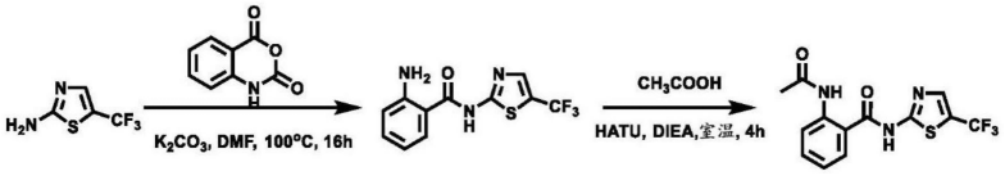
[0569] 将3-乙酰胺基-4-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸(100mg,0.280mmol)、(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.340mmol)、DIPEA(72mg,0.560mmol)和HATU(130mg,0.340mmol)在DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。然后将混合物用EtOAc(30mL)稀释并用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(200mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:625.3[M+H]$^+$。

[0570] 步骤5. 2-乙酰胺基-N^4-(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-N^1-(5-硝基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺的合成

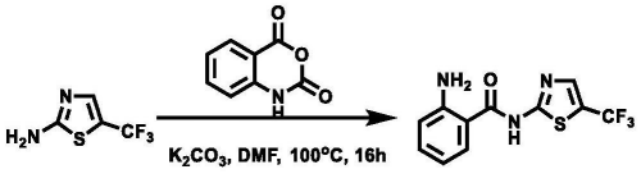


[0571] 将(1-(3-乙酰胺基-4-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)-1-氧代-5,8,11-三氧杂-2-氮杂十三烷-13-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,粗品)在DCM(1mL)/TFA(1mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后,在真空下浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(125mg,经两步的产率为70.0%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ 10.69(brs,1H),8.70-8.68(m,1H),8.16(s,1H),7.83-7.81(m,4H),7.66(d,J=8.0Hz,1H),3.72-3.42(m,14H),2.97-2.96(m,2H),2.04(s,1H)。MS(ESI)m/z:525.4[M+H]$^+$。

[0572] 实施例060. 2-乙酰胺基-N-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-38)

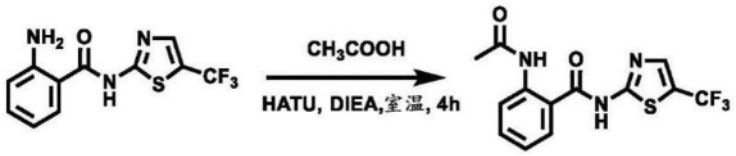


[0573] 步骤1. 2-氨基-N-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



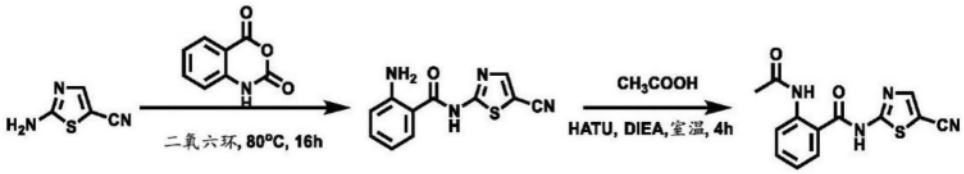
[0574] 将1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(200mg,1.19mmol)、5-(三氟甲基)噻唑-2-胺(200mg,1.23mmol)和K_2CO_3(500mg,3.62mmol)在DMF(5.00mL)中的溶液在100℃下搅拌16小时。将混合物冷却至室温,用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=10:1-3:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(150mg,43.6%产率)。MS(ESI)m/z:288.0$[M+H]^+$。

[0575] 步骤2. 2-乙酰胺基-N-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

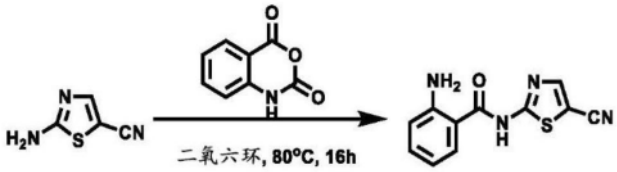


[0576] 将2-氨基-N-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(150mg,0.521mmol)、乙酸(50.0mg,0.833mmol)、HATU(395mg,1.04mmol)和DIEA(201mg,1.56mmol)在DMF(3.00mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。通过制备型HPLC纯化反应混合物,以得到白色固体状标题化合物(9.48mg,5.54%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.14(s,1H),10.09(s,1H),8.17(s,1H),7.71-7.70(m,2H),7.57-7.53(m,1H),7.26-7.22(m,1H),2.01(s,3H)。MS(ESI)m/z:329.9$[M+H]^+$。

[0577] 实施例061. 2-乙酰胺基-N-(5-氰基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-39)

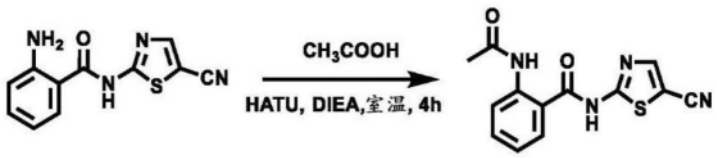


[0578] 步骤1. 2-氨基-N-(5-氰基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[0579] 将1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(100mg,0.614mmol)和2-氨基噻唑-5-甲腈(77.0mg,0.614mmol)在二氧六环(5.00mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。将混合物冷却至室温并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(45mg,30.04%产率)。MS(ESI)m/z:245.3$[M+H]^+$。

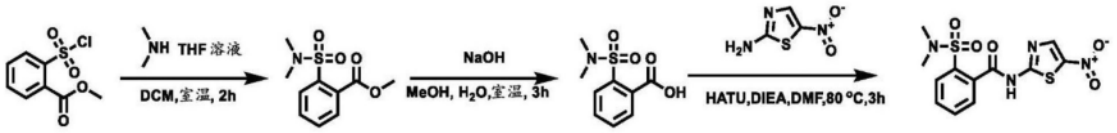
[0580] 步骤2. 2-乙酰胺基-N-(5-氰基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



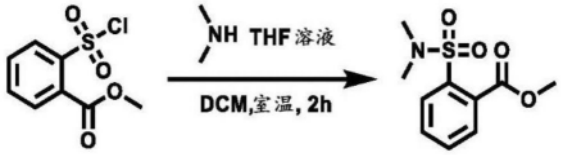
[0581] 将2-氨基-N-(5-氰基噻唑-2-基)苯甲酰胺(30.0mg,0.105mmol)、乙酸(20.0mg,

0.126mmol)、HATU(60.0mg,0.158mmol)和DIEA(27mg,0.21mmol)在DMF(2.00mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。通过制备型HPLC纯化反应混合物,以得到白色固体状标题化合物(11.3mg,37.63%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.34(s,1H),10.12(s,1H),8.43(s,1H),7.70-7.68(m,2H),7.58(t,J=8.4Hz,1H),7.25(t,J=8.4Hz,1H),2.00(s,3H)。MS(ESI)m/z:287.1[M+H]$^+$。

[0582] 实施例062. 2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-82)

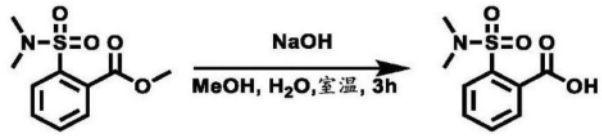


[0583] 步骤1. 2-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯甲酸甲酯的合成



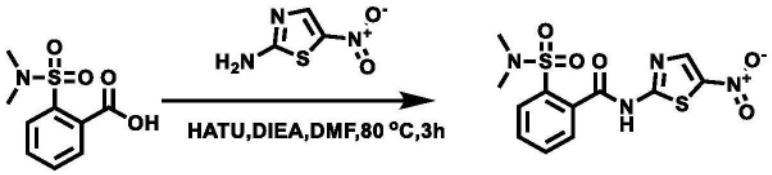
[0584] 向2-(氯磺酰基)苯甲酸甲酯(200mg,0.855mmol)和环丙醇(220mg,3.75mmol)在DCM(2mL)中的溶液中,加入二甲胺(2mL,在THF中的2N)。在室温下搅拌2小时后,在真空下浓缩混合物,以得到白色固体状标题化合物(250mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:244.1[M+H]$^+$。

[0585] 步骤2.甲基2-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯甲酸的合成



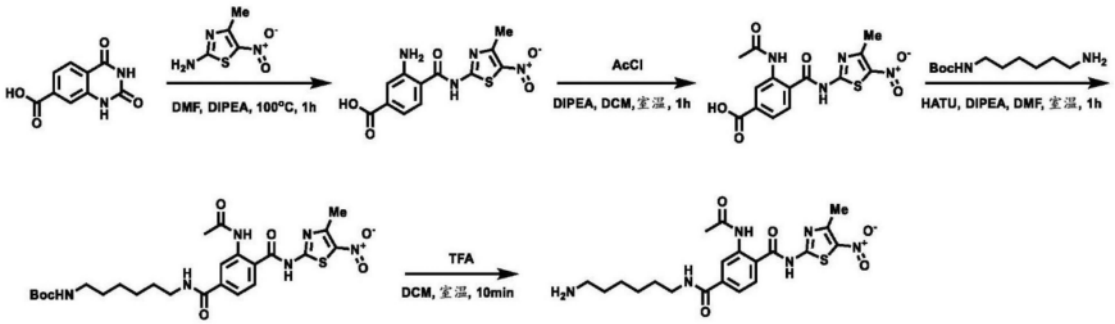
[0586] 向2-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯甲酸甲酯(250mg,粗品)在MeOH(5mL)中的溶液中,加入NaOH(2.00g,50.0mmol)在H_2O(3mL)中的溶液。在室温下搅拌3小时后,将混合物用H_2O(20mL)稀释,用1N HCl酸化至pH=3,且用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到无色油状状标题化合物(250mg,粗品)。MS(ESI)m/z:230.1[M+H]$^+$。

[0587] 步骤3. 2-(N,N-二甲基氨磺酰基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

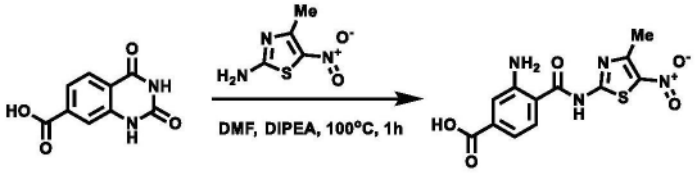


[0588] 将2-(N,N-二甲基氨磺酰基)苯甲酸(250mg,粗品)、5-硝基噻唑-2-胺(152mg,1.05mmol)、HATU(670mg,1.74mmol)和DIEA(225mg,1.74mmol)在DMF(2mL)中的溶液在80℃下搅拌3小时。将混合物冷却至室温并通过制备型HPLC纯化,以得到白色固体状标题化合物(6.22mg,2.04%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.61(s,1H),8.67(s,1H),7.89-7.88(m,1H),7.82-7.80(m,2H),7.73-7.75(m,1H),2.71(s,6H)。MS(ESI)m/z:357.1[M+H]$^+$。

[0589] 实施例063. 2-乙酰胺基-N^4-(6-氨基己基)-N^1-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺(BL-4)

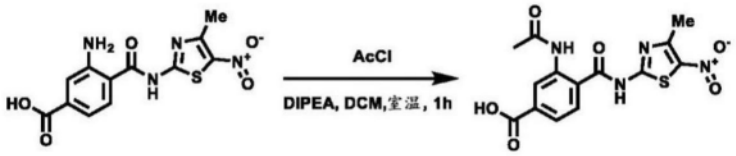


[0590] 步骤1.甲基3-氨基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸的合成



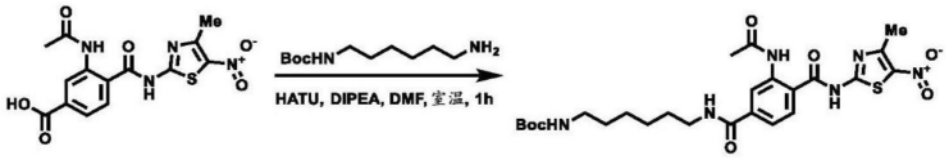
[0591] 将2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-甲酸(900mg,3.11mmol)、DIPEA(1.21mg,9.33mmol)和4-甲基-5-硝基噻唑-2-胺盐酸盐(621mg,3.11mmol)在DMF(50mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。在室温下,反应混合物不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:320.9[M-H]$^-$。

[0592] 步骤2. 3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸的合成



[0593] 在0℃下,向3-氨基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸在DCM(50mL)中的溶液中,加入DIPEA(1.21mg,9.33mmol)和乙酰氯(486mg,6.22mmol)。在室温下搅拌1小时后,加入K_2CO_3(2.15mg,15.6mmol)。再搅拌1小时后,用水(50mL)稀释混合物。用1N HCl将混合物的pH调节至4后,用EtOAc(2x50mL)萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将所得残余物从MeOH(20mL)中重结晶,以得到黄色固体状标题化合物(900mg,经两步的产率为79.4%)。MS(ESI)m/z:365.0[M+H]$^+$。

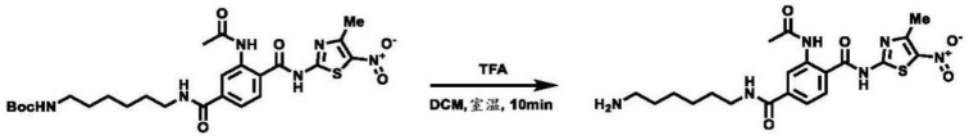
[0594] 步骤3.(6-(3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酰胺基)己基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0595] 将3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸(300mg,0.820mmol)、(6-氨基己基)氨基甲酸叔丁酯(177mg,0.820mmol)、DIPEA(212mg,1.64mmol)和HATU(347mg,0.984mmol)在DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。然后将混合物用EtOAc(30mL)稀释并用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(500mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:563.4[M+H]$^+$。

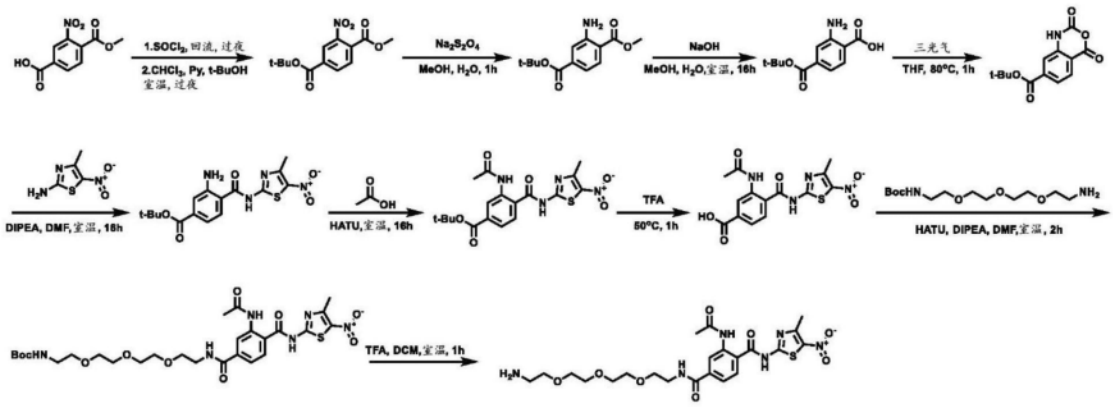
[0596] 步骤4. 2-乙酰胺基-N^4-(6-氨基己基)-N^1-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)对苯二甲

酰胺的合成

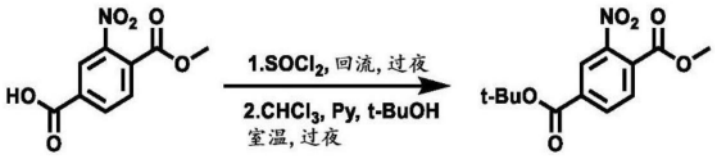


[0597] 将(6-(3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酰胺基)己基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,粗品)在DCM(2mL)/TFA(2mL)中的溶液在室温下搅拌10分钟。然后,在真空下浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(52.3mg,经两步的产率为11.1%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.47(brs,1H),10.34(brs,1H),8.62-8.60(m,1H),8.19-8.10(m,1H),7.82-7.78(m,1H),7.64-7.62(m,3H),3.29-3.24(m,2H),2.80-2.74(m,2H),2.69(s,3H),2.04(s,3H),1.54-1.51(m,4H),1.34-1.33(m,4H)。MS(ESI)m/z:463.1$[M+H]^+$。

[0598] 实施例064. 2-乙酰胺基-N^4-(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-N^1-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺(BL-5)

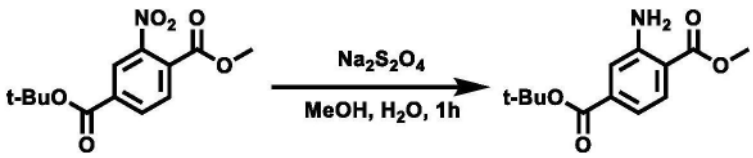


[0599] 步骤1. 2-硝基对苯二甲酸4-(叔丁基)1-甲基酯的合成



[0600] 将4-(甲氧基羰基)-3-硝基苯甲酸(2.00g,8.89mmol)在$SOCl_2$(10mL)/DMF(1滴)中的溶液加热回流过夜。在室温下,在真空下浓缩混合物。将所得残余物溶解在$CHCl_3$(10mL)/吡啶(1mL)中。然后在室温下加入叔丁醇(2mL)并在室温下搅拌过夜。然后,在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=6:1)纯化所得残余物,以得到黄色油状标题化合物(800mg,32.0%产率)。

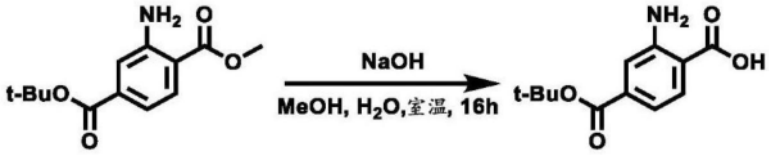
[0601] 步骤2. 1-甲基2-氨基对苯二甲酸4-(叔丁基)酯的合成



[0602] 向1-甲基2-硝基对苯二甲酸4-(叔丁基)酯(800mg,2.85mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中,加入H_2O(5mL)中的$Na_2S_2O_4$(2.00g,11.5mmol)。在室温下搅拌1小时后,将混合物用EtOAc(50mL)稀释,并用饱和$NaHCO_3$(30mL)和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓

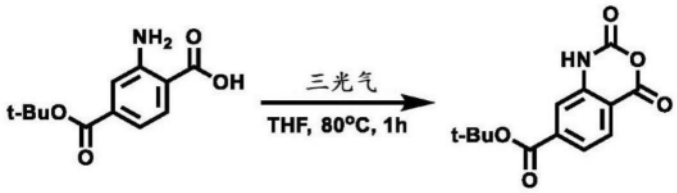
缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝10:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(550mg,77.0%产率)。MS(ESI)m/z:463.1[M+H]$^+$。

[0603] 步骤3. 2-氨基-4-(叔丁氧基羰基)苯甲酸的合成



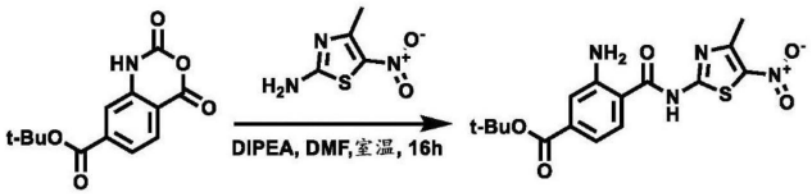
[0604] 向1-甲基2-氨基对苯二甲酸4-(叔丁基)酯(550mg,2.19mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中,加入NaOH(7mL,1N)。在室温下搅拌16小时后,用水(30mL)稀释混合物。用1N HCl将混合物的pH调节至4后,用EtOAc(3x30mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(290mg,56%产率),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:238.4[M+H]$^+$。

[0605] 步骤4. 2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-甲酸叔丁酯的合成



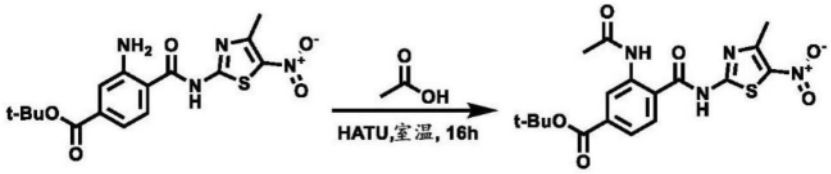
[0606] 将2-氨基-4-(叔丁氧基羰基)苯甲酸(290mg,1.22mmol)和三光气(145mg,0.48mmol)在THF(10mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。在冷却至室温后,过滤混合物,且在真空下干燥滤液,以得到黄色固体状标题化合物(335mg,粗品)。MS(ESI)m/z:262.2[M-H]$^-$。

[0607] 步骤5. 3-氨基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸叔丁酯的合成



[0608] 将2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-甲酸叔丁酯(335mg,粗品)、5-硝基噻唑-2-胺(249mg,1.27mmol)和DIPEA(0.60mL)在DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。混合物不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:379.2[M+H]$^+$。

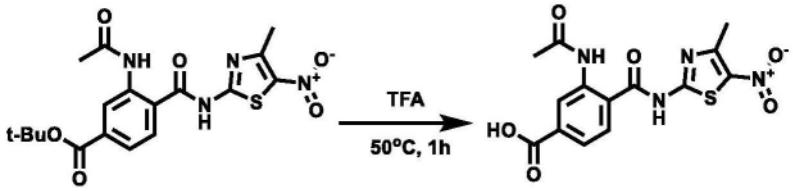
[0609] 步骤6. 3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸叔丁酯的合成



[0610] 将3-氨基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸叔丁酯(反应溶液)、乙酸(76mg,1.27mmol)和HATU(482mg,1.27mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。用H_2O(30mL)稀释混合物后,将混合物用EtOAc(3x30mL)萃取,用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,且通过硅胶柱层析法(DCM:MeOH＝20:1)纯化,以得到黄

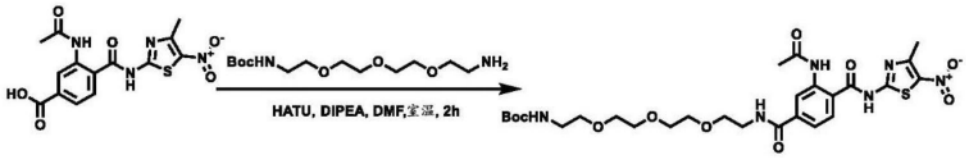
色固体状标题化合物(500mg,72.0%产率)。MS(ESI)m/z:421.2[M+H]$^+$。

[0611] 步骤7. 3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸的合成



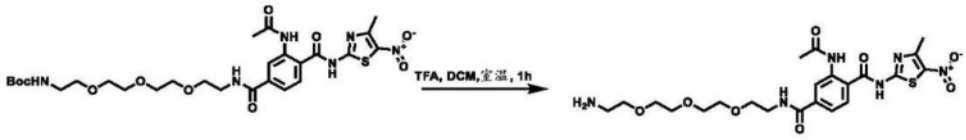
[0612] 将3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸叔丁酯(500mg,1.18mmol)在TFA(15mL)中的溶液在50℃下搅拌1小时。在真空下浓缩混合物,以得到黄色固体状标题化合物(750mg,100%产率)。MS(ESI)m/z:364.9[M+H]$^+$。

[0613] 步骤8.(1-(3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)-1-氧代-5,8,11-三氧杂-2-氮杂十三烷-13-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



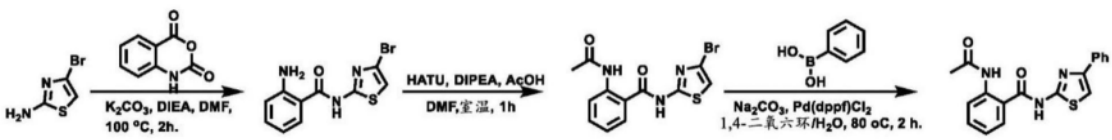
[0614] 将3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸(200mg,0.549mmol)、(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(160mg,0.549mmol)、HATU(208mg,0.549mmol)和DIEA(136mg,1.09mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。用H_2O(30mL)稀释混合物后,将混合物用EtOAc(3x30mL)萃取,用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,且通过制备型HPLC纯化,以得到黄色固体状标题化合物(250mg,72.0%产率)。MS(ESI)m/z:639.0[M+H]$^+$。

[0615] 步骤9. 2-乙酰胺基-N^4-(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-N^1-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)对苯二甲酰胺的合成

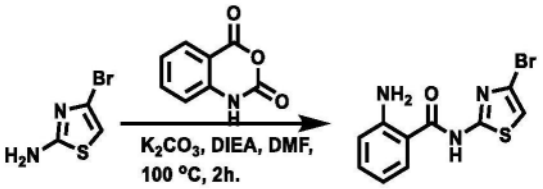


[0616] 将(1-(3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)-1-氧代-5,8,11-三氧杂-2-氮杂十三烷-13-基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,0.392mmol)在TFA/DCM(15mL,6mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将混合物在真空下浓缩并通过制备型HPLC(0.1%$NH_3.H_2O$)纯化,以得到黄色固体状标题化合物(27.2mg,23.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.67(s,1H),8.95(d,J=1.4Hz,1H),8.53-8.51(s,1H),8.26(d,J=8.2Hz,1H),7.48(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),3.56-3.41(m,14H),2.94(t,J=5.2Hz,2H),2.64(s,3H),2.19(s,3H)。MS(ESI)m/z:539.5[M+H]$^+$。

[0617] 实施例065. 2-乙酰胺基-N-(4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-46)

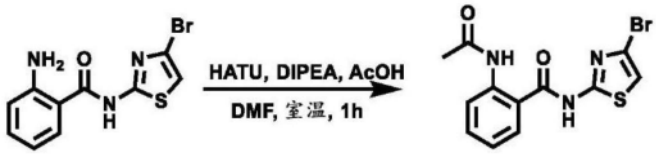


[0618] 步骤1. 2-氨基-N-(4-溴噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[0619] 将4-溴噻唑-2-胺(200mg,1.12mmol)、2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(270mg,1.67mmol)和K_2CO_3(309mg,2.23mmol)在DMF(8mL)中的溶液在100℃下搅拌2小时。在室温下,将混合物倒入冰水(100mL)中,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(120mg,36.0%产率)。MS(ESI)m/z:300.1$[M+H]^+$。

[0620] 步骤2. 2-乙酰胺基-N-(4-溴噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



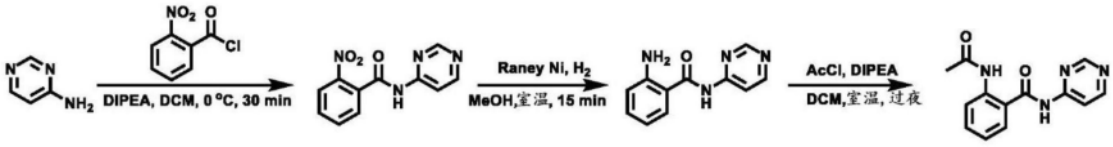
[0621] 在室温下,向2-氨基-N-(4-溴噻唑-2-基)苯甲酰胺(100mg,0.335mmol)在DMF(8mL)中的溶液中,加入HATU(255mg,0.671mol)、DIPEA(130mg,1.02mmol)和乙酸(40mg,0.671mmol)。在室温下搅拌1小时后,将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到残余物,通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化该残余物,以得到白色固体状标题化合物(100mg,88.5%产率)。MS(ESI)m/z:339.9$[M+H]^+$。

[0622] 步骤3. 2-乙酰胺基-N-(4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

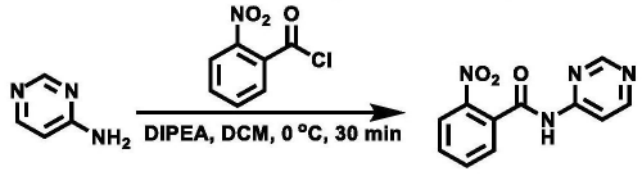


[0623] 向2-乙酰胺基-N-(4-溴噻唑-2-基)苯甲酰胺(50mg,0.150mmol)在1,4-二氧六环/H_2O(3mL,v/v=20:1)中的溶液中,加入苯基硼酸(37mg,0.300mmol)、Na_2CO_3(20mg,0.300mmol)和Pd(dppf)Cl_2(30mg,0.020mmol)。用氩气脱气3次后,将混合物在80℃下搅拌2小时。然后将混合物冷却至室温并通过制备型HPLC纯化,以得到白色固体状标题化合物(17.0mg,34.7%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.7(brs,1H),10.2(brs,1H),7.95-7.91(m,3H),7.82-7.80(m,1H),7.70(s,1H,),7.56-7.53(m,1H),7.47-7.43(m,2H),7.36-7.32(m,1H),7.25-7.21(m,1H),2.06(s,3H)。MS(ESI)m/z:338.0$[M+H]^+$。

[0624] 实施例066. 2-乙酰胺基-N-(嘧啶-4-基)苯甲酰胺(B-57)

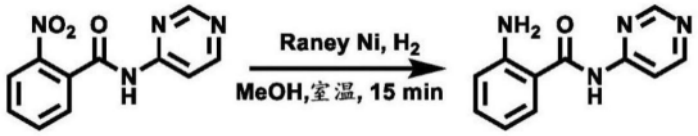


[0625] 步骤1. 2-硝基-N-(嘧啶-4-基)苯甲酰胺的合成

[0626] 

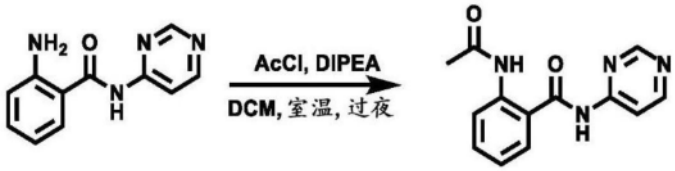
[0627] 在0℃下,向嘧啶-4-胺(200mg,2.10mmol)和DIPEA(544mg,4.21mmol)在DCM(5mL)中的溶液中,加入2-硝基苯甲酰氯(390mg,2.10mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。然后,将混合物用水(20mL)稀释,并用DCM(2x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(60mg,12.0%产率)。MS(ESI)m/z:338.0[M+H]$^+$。

[0628] 步骤2. 2-氨基-N-(嘧啶-4-基)苯甲酰胺的合成



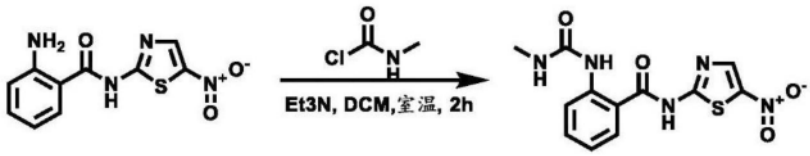
[0629] 将2-硝基-N-(嘧啶-4-基)苯甲酰胺(60mg,0.246mmol)和Raney Ni(10mg)在MeOH(5mL)中的溶液在1个大气压的氢气压力下在室温下氢化15分钟。然后,过滤混合物并且在真空下浓缩滤液,以得到白色固体状标题化合物(28mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:215.1[M+H]$^+$。

[0630] 步骤3. 2-乙酰胺基-N-(嘧啶-4-基)苯甲酰胺的合成



[0631] 在0℃下,向2-氨基-N-(嘧啶-4-基)苯甲酰胺(12mg,粗品)和DIPEA(36mg,0.280mmol)在DCM(3mL)溶液中,加入乙酰氯(14mg,0.168mmol)。在室温下搅拌过夜后,在真空下浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(5.60mg,经两步的产率为38.9%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.2(brs,1H),10.1(brs,1H),8.91(s,1H),8.69(d,J=6.0Hz,1H),8.13(dd,J=0.8,5.8Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.69(d,J=7.2Hz,1H),7.53-7.49(m,1H),7.23-7.19(m,1H),2.01(s,3H)。MS(ESI)m/z:257.4[M-H]$^-$。

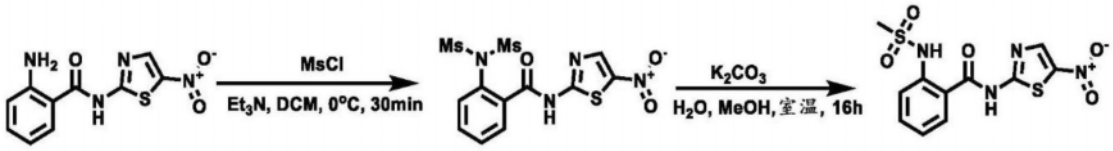
[0632] 实施例067. 2-(3-甲基脲基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-66)



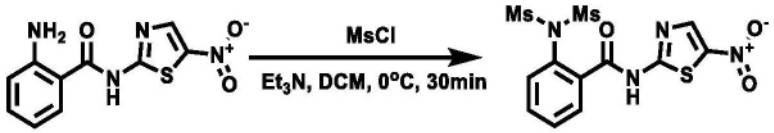
[0633] 向2-氨基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(200mg,0.757mmol)在DMF(4mL)中的溶液中,加入Et_3N(121mg,1.20mmol)和甲基氨基甲酸氯(71mg,0.757mmol)。在室温下搅拌2小时后,将反应混合物用水(20mL)稀释,用DCM(3x20mL)萃取。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,在真空中浓缩,以得到残余物,通过制备型HPLC纯化该残余物,以得到灰黄色固体状标题化合物(9.60mg,3.95%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.53(brs,1H),9.27(brs,

1H),8.72(s,1H),8.10(d,J＝8.4Hz,1H),7.84(d,J＝7.6Hz,1H),7.53-7.49(m,1H),7.08-7.03(m,2H),2.62(d,J＝4.4Hz,3H)。MS(ESI)m/z:322.1[M+H]$^+$。

[0634] 实施例068. 2-(甲基磺酰胺基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-67)

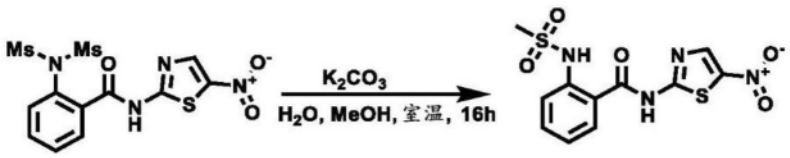


[0635] 步骤1. 2-(N-(甲磺酰基)甲磺酰胺基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



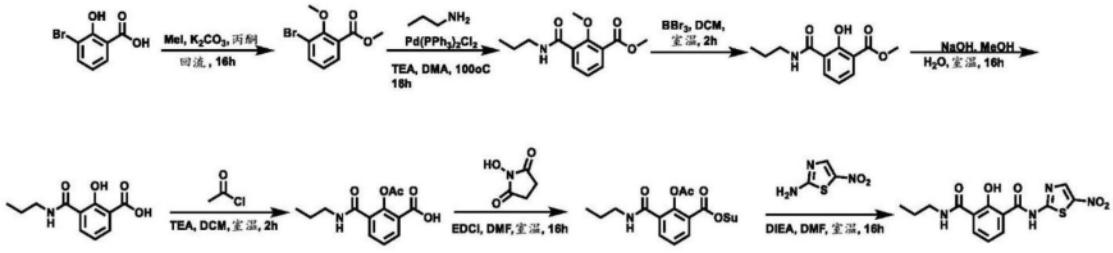
[0636] 在0℃下,向2-(甲基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(150mg,0.568mmol)和Et_3N(115mg,1.14mmol)在DCM(5mL)中的溶液中,加入甲磺酰氯(77.7mg,0.682mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝10:1-3:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(50mg,粗品)。MS(ESI)m/z:421.1[M+H]$^+$。

[0637] 步骤2. 2-(甲基磺酰胺基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

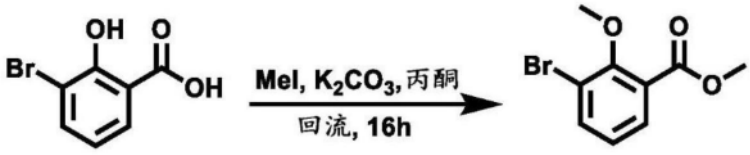


[0638] 将2-(N-(甲磺酰基)甲磺酰胺基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(50mg,粗品)和K_2CO_3(30mg,0.217mmol)在MeOH(2mL)和H_2O(2mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。将混合物用H_2O(30mL)稀释后,将混合物用1N HCl酸化至pH＝3,用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(12.3mg,29.9%产率)。1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.71(s,1H),7.88(d,J＝7.2Hz,1H),7.64-7.60(m,1H),7.55-7.53(m,1H),7.33-7.29(m,1H),3.07(s,3H)。MS(ESI)m/z:343.1[M+H]$^+$。

[0639] 实施例069. 2-羟基-N^1-(5-硝基噻唑-2-基)-N^3-丙基间苯二甲酰胺(B-15)

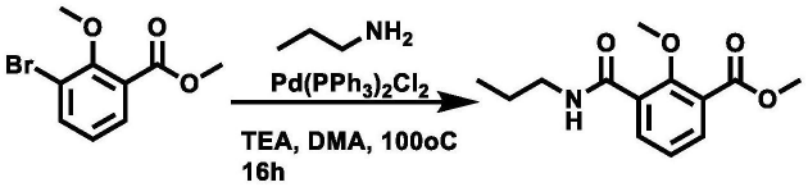


[0640] 步骤1. 3-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯的合成



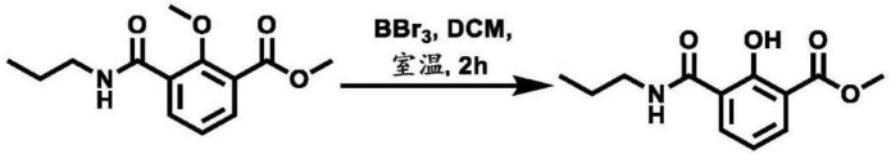
[0641] 将3-溴-2-羟基苯甲酸(10.0g,46.1mmol)、MeI(52.0g,366.2mmol)和K_2CO_3(25.0g,181.2mmol)在丙酮(200mL)中的溶液回流过夜。在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=10:1)纯化所得残余物,以得到黄色油状标题化合物(11.4g,97.0%产率)。

[0642] 步骤2. 2-甲氧基-3-(丙基氨甲酰基)苯甲酸甲酯的合成



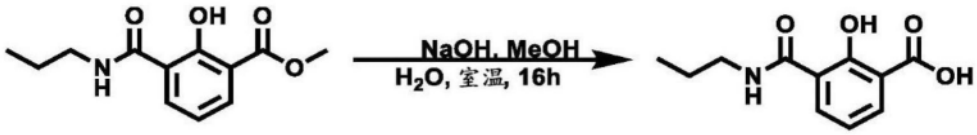
[0643] 向3-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯(10.0g,44.9mmol)在DMF(100mL)中的溶液中,加入$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.20g,4.50mmol)、丙-1-胺(16mL,359mmol)和TEA(6mL,135mmol)。在用CO脱气3次后,将混合物在100℃下在CO下搅拌16小时。然后,将混合物冷却至室温,并用EtOAc(60mL)稀释。将混合物用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=2:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(2.20g,24.0%产率)。MS(ESI)m/z:252.5$[M+H]^+$。

[0644] 步骤3. 2-羟基-3-(丙基氨甲酰基)苯甲酸甲酯的合成



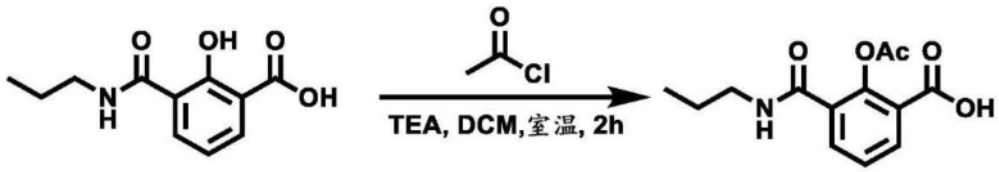
[0645] 在0℃下向2-甲氧基-3-(丙基氨甲酰基)苯甲酸甲酯(2.20g,8.76mmol)在DCM(20mL)中的溶液中缓慢加入BBr_3(6mL)。然后,将混合物温热至室温并搅拌2小时。将混合物在0℃下用二氯甲烷(20mL)稀释,且然后在0℃下用MeOH(10mL)萃取10分钟后。在室温下在真空下浓缩所得混合物,以得到黄色固体状标题化合物(粗品2.8g),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:238.2$[M+H]^+$。

[0646] 步骤4. 2-羟基-3-(丙基氨甲酰基)苯甲酸的合成



[0647] 将2-羟基-5-(丙基氨甲酰基)苯甲酸甲酯(粗品2.8g)和NaOH(10.0g)在$MeOH/H_2O$(50mL,10mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。将反应混合物冷却至0℃后,用1N HCl将混合物的pH调节至3~4。用EtOAc(3x30mL)萃取化合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(2.8g,粗品)。

[0648] 步骤5. 2-乙酰氧基-3-(丙基氨甲酰基)苯甲酸的合成



[0649] 在0℃下,向2-羟基-5-(丙基氨基甲酰基)苯甲酸(2.80g,12.6mmol)和TEA(2mL)在

DCM(20mL)中的溶液中，缓慢滴加乙酰氯(1mL)。在室温下搅拌2小时后，将混合物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在真空下浓缩，以得到黄色固体状标题化合物(1.76g，粗品)。MS(ESI)m/z:264.3[M-H]$^-$。

[0650] 步骤6. 2-乙酰氧基-3-(丙基氨甲酰基)苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的合成



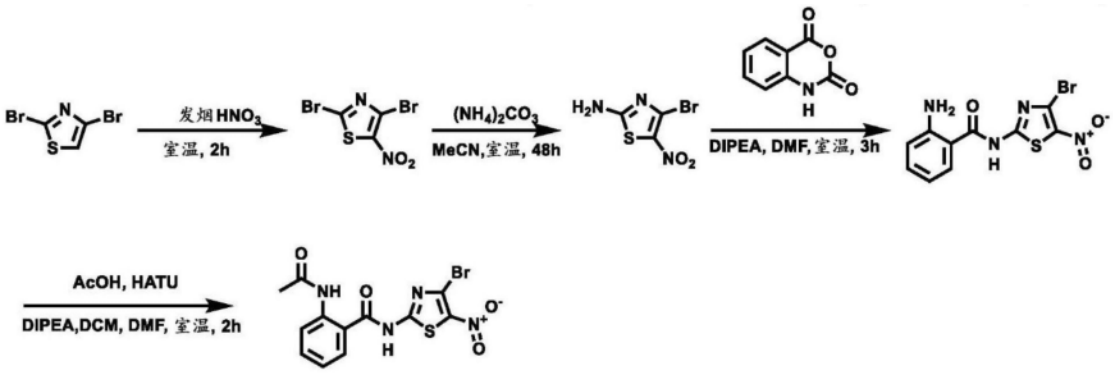
[0651] 将2-乙酰氧基-3-(丙基氨甲酰基)苯甲酸(1.76g,6.64mmol)、1-羟基吡咯烷-2,5-二酮(2.50g,13.3mmol)和EDCI(1.50g,13.3mmol)在DMF(50mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。用H_2O(30mL)稀释混合物后，用EtOAc(3x30mL)萃取混合物。将有机层用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在真空下浓缩，以得到黄色固体状标题化合物(2.28g，粗品)。MS(ESI)m/z:363.2[M+H]$^+$。

[0652] 步骤7. 2-羟基-N^1-(5-硝基噻唑-2-基)-N^3-丙基间苯二甲酰胺的合成

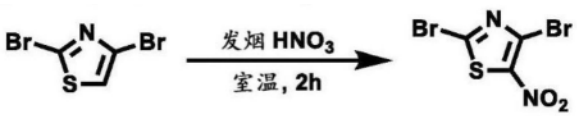


[0653] 将2-乙酰氧基-3-(丙基氨甲酰基)苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(2.28g，6.23mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(4.00g,27.58mmol)和DIPEA(10mL)在DMF(20mL1)中的溶液在室温下搅拌16小时。用H_2O(30mL)稀释混合物后，用EtOAc(3x30mL)萃取混合物。将有机层用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝1:2)纯化所得残余物，以得到黄色固体状标题化合物(400mg，经5步的产率为13.0％)。MS(ESI)m/z:349.2[M-H]$^-$。

[0654] 实施例070. 2-乙酰胺基-N-(4-溴-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-30)



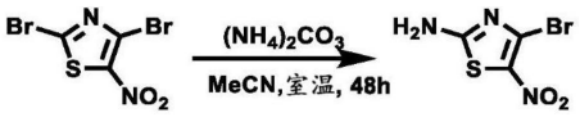
[0655] 步骤1. 2,4-二溴-5-硝基噻唑的合成



[0656] 将2,4-二溴噻唑(2.00g,8.23mmol)在发烟HNO_3(4mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。然后，将反应混合物倒入冰水(30mL)中。过滤收集混合物，并在真空下干燥，以得到黄色

固体状标题化合物(1.80g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。

[0657] 步骤2. 4-溴-5-硝基噻唑-2-胺的合成



[0658] 向2,4-二溴-5-硝基噻唑(1.80g,粗品)在乙腈(30mL)中的溶液中,加入$(NH_4)_2CO_3$(900mg,9.36mmol)。在室温下搅拌48小时后,将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(1.48g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:224.1$[M+H]^+$。

[0659] 步骤3. 2-氨基-N-(4-溴-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



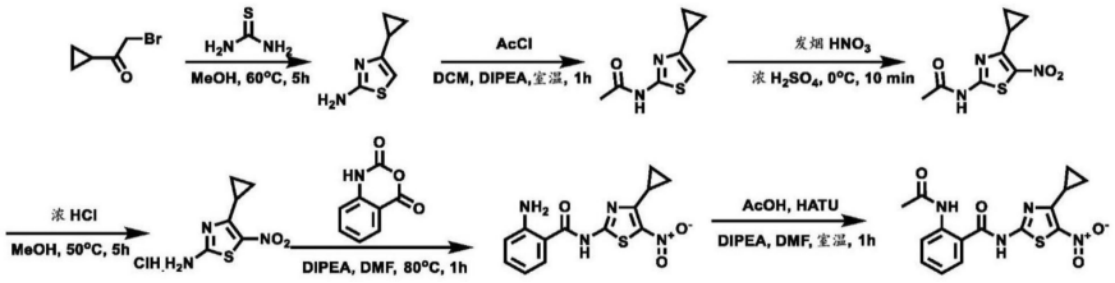
[0660] 将4-溴-5-硝基噻唑-2-胺(1.48g,粗品)、DIPEA(1.31g,10.1mmol)和2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(546mg,3.35mmol)在DMF(10mL)中的溶液在室温搅拌3小时,此时用EtOAc(15mL)稀释混合物。将混合物用水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(72mg,经三步的产率为2.54%)。MS(ESI)m/z:342.9$[M+H]^+$。

[0661] 步骤4. 2-乙酰胺基-N-(4-溴-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

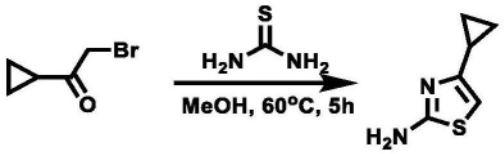


[0662] 将2-氨基-N-(4-溴-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(30mg,0.0875mmol)、DIPEA(34mg,0.263mmol)、HATU(66mg,0.175mmol)和乙酸(10mg,0.175mmol)在DCM(4mL)和DMF(1滴)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后在真空下浓缩混合物。通过制备型HPLC(0.1%FA)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(4.15mg,12.3%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.68(s,1H),10.30(s,1H),7.71-7.69(m,2H),7.59-7.57(m,1H),7.26(t,J=7.8Hz,1H),2.01(s,3H)。MS(ESI)m/z:383.1$[M-H]^-$。

[0663] 实施例071. 2-乙酰胺基-N-(4-环丙基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-32)

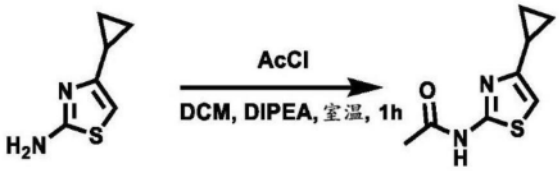


[0664] 步骤1. 4-环丙基噻唑-2-胺的合成



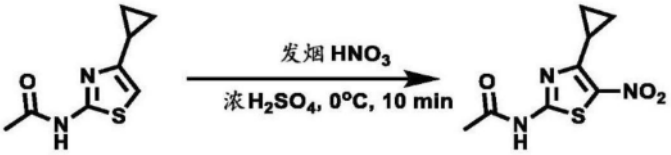
[0665] 将2-溴-1-环丙基-1-酮(1.00g,6.13mmol)和硫脲(466mg,6.13mmol)在MeOH(20mL)中的溶液在60℃下加热5小时,然后浓缩反应混合物,以得到白色固体状标题化合物(1.20g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:141.4[M+H]$^+$。

[0666] 步骤2.N-(4-环丙基噻唑-2-基)乙酰胺的合成



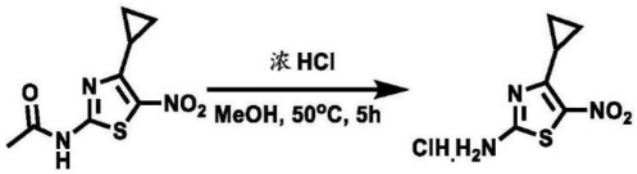
[0667] 在0℃下,向4-环丙基噻唑-2-胺(1.20g,粗品)和DIPEA(1.58g,12.3mmol)在DCM(20mL)中的溶液中,加入乙酰氯(718mg,9.20mmol)。在室温下搅拌1小时后,在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(500mg,经两步的产率为44.8%)。MS(ESI)m/z:183.2[M+H]$^+$。

[0668] 步骤3.N-(4-环丙基-5-硝基噻唑-2-基)乙酰胺的合成



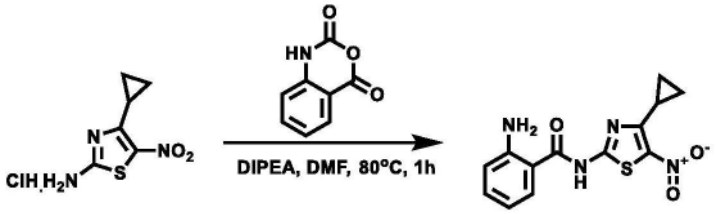
[0669] 在0℃下,向N-(4-环丙基噻唑-2-基)乙酰胺(500mg,2.74mmol)在浓H_2SO_4(5mL)中的溶液中,加入发烟HNO_3(2mL)。在0℃下搅拌10分钟后,将混合物用冰水(20mL)稀释,并用EtOAc(3x30mL)萃取。将有机相用盐水(5x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(300mg,48.2%产率)。MS(ESI)m/z:228.2[M+H]$^+$。

[0670] 步骤4.4-环丙基-5-硝基噻唑-2-胺盐酸盐的合成



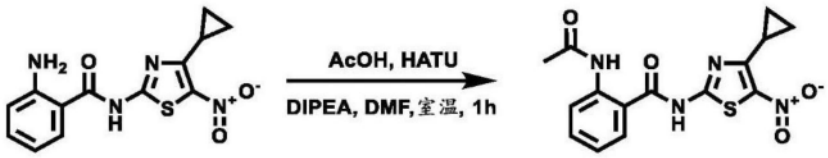
[0671] 将N-(4-环丙基-5-硝基噻唑-2-基)乙酰胺(300mg,1.32mmol)和浓HCl(5mL)在MeOH(5mL)中的溶液在50℃下搅拌5小时,然后在真空下浓缩混合物,以得到黄色固体状标题化合物(230mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:185.8[M+H]$^+$。

[0672] 步骤5. 2-氨基-N-(4-环丙基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



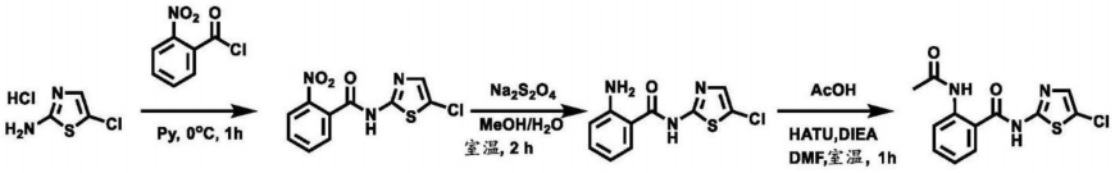
[0673] 将4-环丙基-5-硝基噻唑-2-胺盐酸盐(230mg,粗mmol)、DIPEA(507mg,3.96mmol)和2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(215mg,1.32mmol)在DMF(10mL)中的溶液在80℃下加热1小时。将混合物用EtOAc(30mL)稀释,并用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(120mg,经两步的产率为30.0%)。MS(ESI)m/z:305.3$[M+H]^+$。

[0674] 步骤6. 2-乙酰胺基-N-(4-环丙基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

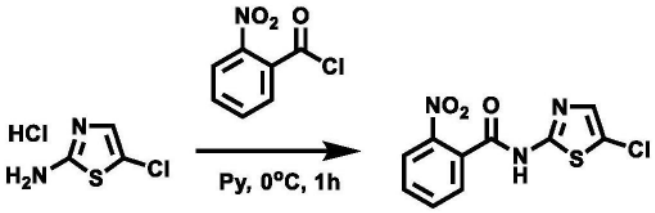


[0675] 在0℃下,向2-氨基-N-(4-环丙基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(50mg,0.160mmol)、DIPEA(62mg,0.480mmol)和AcOH(20mg,0.320mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入HATU(122mg,0.320mmol)。在室温下搅拌1小时后,通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(22.5mg,40.6%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.32(s,1H),10.12(s,1H),7.67-7.61(m,1H),7.57-7.53(m,1H),7.23(t,J=7.6Hz,1H),3.15-3.09(m,1H),2.00(s,3H),1.28-1.24(m,2H),1.17-1.13(m,2H)。MS(ESI)m/z:347.3$[M+H]^+$。

[0676] 实施例072. 2-乙酰胺基-N-(5-氯噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-35)

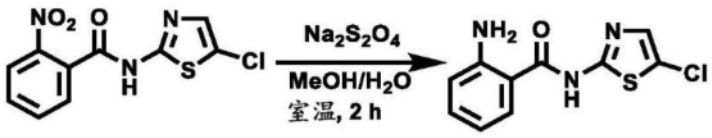


[0677] 步骤1.N-(5-氯噻唑-2-基)-2-硝基苯甲酰胺的合成



[0678] 在0℃下,向5-氯噻唑-2-胺盐酸盐(200mg,1.23mmol)在吡啶(5.00mL)中的溶液中滴加2-硝基苯甲酰氯(683mg,3.69mmol)。在0℃下搅拌1小时后,将混合物用H_2O(50mL)稀释,并用1N HCl酸化至pH=3,且用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到无色油状粗标题化合物(300mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。

[0679] 步骤2. 2-氨基-N-(5-氯噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[0680] 向N-(5-氯噻唑-2-基)-2-硝基苯甲酰胺(200mg,粗品)在MeOH(15mL)中的溶液中,加入$Na_2S_2O_4$(100mg,0.575mmol)在H_2O(15mL)中的溶液。在室温下搅拌2小时后,将混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓

缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝3:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(40.0mg,经两步的产率为19.3%)。

[0681] 步骤3. 2-乙酰胺基-N-(5-氯噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

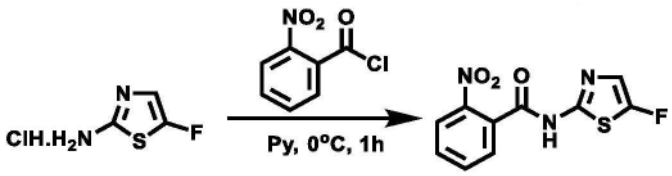


[0682] 将2-氨基-N-(5-氯噻唑-2-基)苯甲酰胺(40.0mg,0.158mmol)、乙酸(14.3mg,0.237mmol)、HATU(90.0mg,0.237mmol)和DIEA(41.0mg,0.316mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。通过制备型HPLC纯化反应混合物,以得到白色固体状标题化合物(10.1mg,21.62%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.78(brs,1H),10.13(brs,1H),7.79(s,1H),7.71(s,1H)7.59-7.52(m,2H),7.22(t,J＝7.6Hz,1H),2.04(s,3H)。MS(ESI)m/z:296.0$[M+H]^+$。

[0683] 实施例073. 2-乙酰胺基-N-(5-氟噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-36)

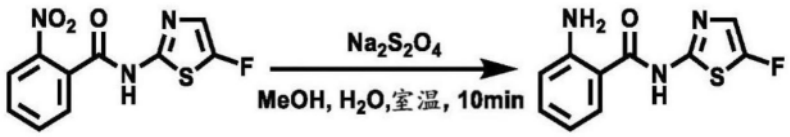


[0684] 步骤1.N-(5-氟噻唑-2-基)-2-硝基苯甲酰胺的合成



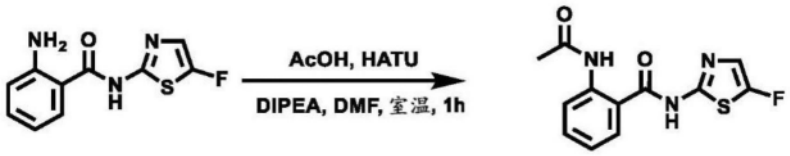
[0685] 在0℃下,向5-氟噻唑-2-胺盐酸盐(250mg,1.62mmol)在吡啶(5mL)中的溶液中,滴加2-硝基苯甲酰氯(300mg,1.62mmol)。在0℃下搅拌1小时后,将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,并用盐水(3x50mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到棕色油状标题化合物(600mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:268.3$[M+H]^+$。

[0686] 步骤2. 2-氨基-N-(5-氟噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



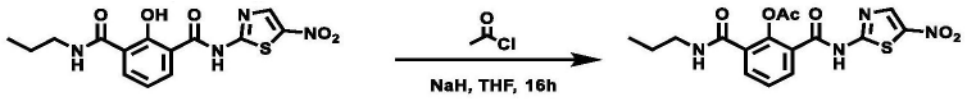
[0687] 在0℃下,向N-(5-氟噻唑-2-基)-2-硝基苯甲酰胺(600mg,粗品)在MeOH(10mL)中的溶液中,加入$Na_2S_2O_4$(2.82g,16.2mmol,在10mL水中)。在0℃下搅拌10分钟后,将混合物用EtOAc(20mL)稀释,并用盐水洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝1:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(20mg,经两步的产率为5.20%)。MS(ESI)m/z:237.8$[M+H]^+$。

[0688] 步骤3. 2-乙酰胺基-N-(5-氟噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



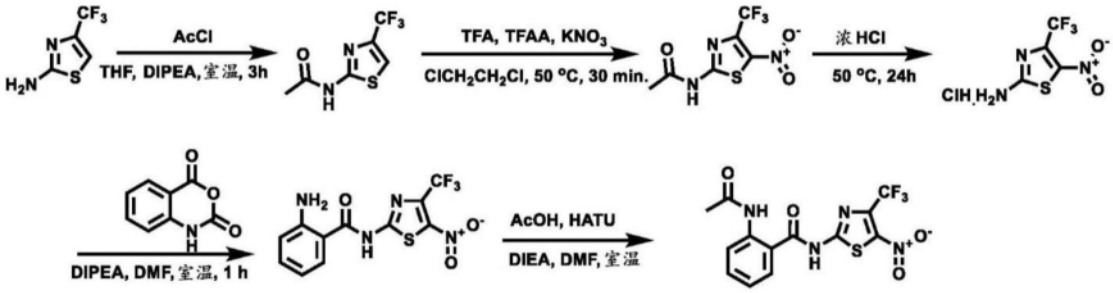
[0689] 将2-氨基-N-(5-氟噻唑-2-基)苯甲酰胺(20mg,0.0843mmol)、乙酸(10mg,0.168mmol)、HATU(64mg,0.168mmol)、DIPEA(33mg,0.253mmol)在DMF(1mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后通过制备型HPLC纯化反应混合物,以得到白色固体状标题化合物(5.10mg,21.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.58(s,1H),10.14(s,1H),7.83-7.81(m,1H),7.71-7.70(m,1H),7.55-7.50(m,1H),7.38(s,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),2.03(s,3H)。MS(ESI)m/z:280.3[M+H]$^+$。

[0690] 实施例074. 2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-6-(丙基氨甲酰基)苯基乙酸酯(B-11)



[0691] 在0℃下,向2-羟基-N^1-(5-硝基噻唑-2-基)-N^3-丙基间苯二甲酰胺(100mg,0.28mmol)在THF(10mL)中的溶液中,加入NaH(0.114g,2.8mmol)。在室温下搅拌1小时后,在0℃下加入乙酰氯(0.25mL)。将混合物在室温下搅拌16小时,然后用冰H_2O(50mL)淬灭。用EtOAc(3x30mL)萃取所得混合物。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(10mg,9.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.75(s,1H),8.71(s,1H),8.44(t,J=5.6Hz,1H),7.89(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),7.75(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),7.50(t,J=7.6Hz,1H),3.17(dd,J=13.0,6.6Hz,2H),2.18(s,3H),1.57-1.41(m,2H),0.90(t,J=7.6Hz,3H)。MS(ESI)m/z:349.2[M-H]$^-$。

[0692] 实施例075. 2-乙酰胺基-N-(5-硝基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-31)



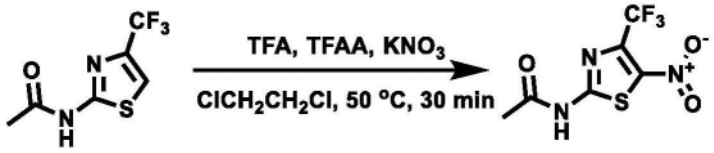
[0693] 步骤1.N-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)乙酰胺的合成



[0694] 在0℃下,向4-(三氟甲基)噻唑-2-胺(1.50g,8.91mmol)和DIEA(5.70g,44.6mmol)在THF(15mL)中的溶液中,加入乙酰氯(3.10g,39.5mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物用水(100mL)稀释,并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得

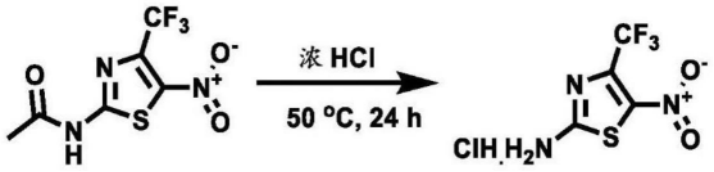
残余物，以得到黄色固体状标题化合物(2.45g，粗品)。MS(ESI)m/z:211.4[M+H]$^+$。

[0695] 步骤2.N-(5-硝基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)乙酰胺的合成



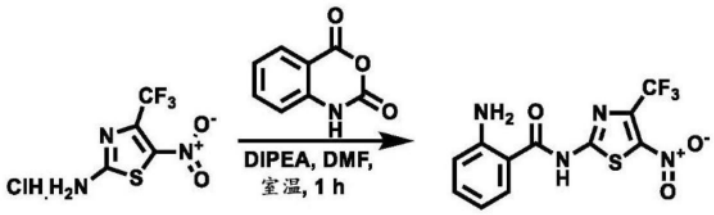
[0696] 向KNO_3(1.10g,10.9mmol)在TFA(7.50g,65.8mmol)和TFAA(2.50g,11.9mmol)中的溶液中，加入在1,2-二氯乙烷(30mL)中的N-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)乙酰胺(1.25g，粗品)。将反应混合物在室温下搅拌20分钟且在50℃下搅拌30分钟。将混合物倒入冰水(100mL)中并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝3:1)纯化所得残余物，以得到黄色固体状标题化合物(800mg，经两步的产率为52％)。MS(ESI)m/z:254.1[M-H]$^-$。

[0697] 步骤3. 5-硝基-4-(三氟甲基)噻唑-2-胺盐酸盐的合成



[0698] 将N-(5-硝基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)乙酰胺(300mg,1.18mmol)在浓HCl(15mL)中的溶液在50℃下加热24小时，然后在真空下浓缩混合物，以得到黄色固体状标题化合物(308mg，粗品)，其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:212.1[M-H]$^-$。

[0699] 步骤4. 2-氨基-N-(5-硝基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[0700] 将5-硝基-4-(三氟甲基)噻唑-2-胺(250mg,1.15mmol)、2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(200mg,1.15mmol)和DIPEA(400mg,2.75mmol)在DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。将混合物倒入水(50mL)中，并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝3:1)纯化所得残余物，以得到黄色固体状标题化合物(60mg，经两次生产的产率为15.5％)。MS(ESI)m/z:333.0[M+H]$^+$。

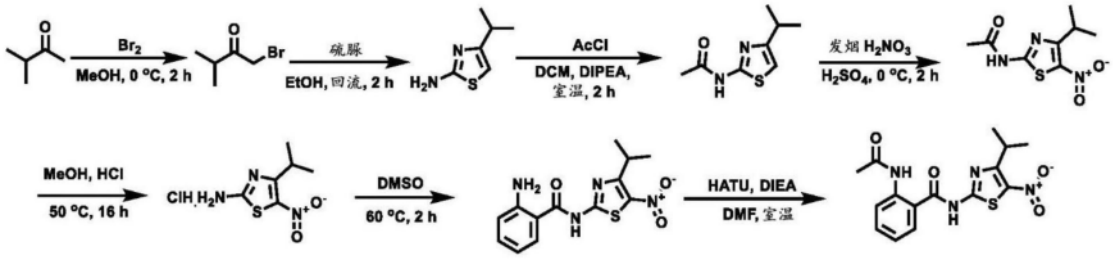
[0701] 步骤5. 2-乙酰胺基-N-(5-硝基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



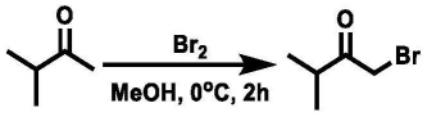
[0702] 向2-氨基-N-(5-硝基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(60mg,0.180mmol)在DMF(3mL)中的溶液中，加入HATU(137mg,0.360mmol)、乙酸(22mg,0.540mmol)和DIPEA(70mg,0.540mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜后，通过制备型HPLC纯化该混合物，以得到

白色固体状标题化合物(25.6mg,38.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.9(brs,1H),10.4(brs,1H),7.73(d,J=8.0Hz,1H),7.66-7.67(m,1H),7.60-7.55(m,1H,),7.26(t,J=8.0Hz,1H),2.02(s,3H).MS(ESI)m/z:372.9[M-H]$^-$。

[0703] 实施例076. 2-乙酰胺基-N-(4-异丙基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-33)

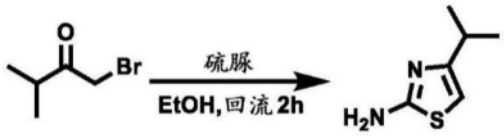


[0704] 步骤1. 1-溴-3-甲基丁-2-酮的合成



[0705] 在0℃下,向3-甲基丁-2-酮(2.00g,23.6mmol)在MeOH(100mL)中的溶液中,滴加液溴(6.40g,40.0mmol)。在0℃下搅拌2小时后,将混合物通过水性NH_4HCO_3(50mL,1N)淬灭,并用二乙醚(3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色油状粗标题化合物(3.50g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。

[0706] 步骤2. 4-异丙基噻唑-2-胺的合成



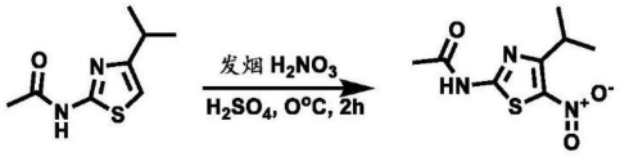
[0707] 将1-溴-3-甲基丁-2-酮(3.50g,粗品)和硫脲(3.0g,39.5mmol)在EtOH(100mL)中的溶液回流2小时。在室温下,在真空下浓缩混合物。将所得残余物用水(100mL)稀释并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到白色固体状标题化合物(2.50g,经两步的产率为74.6%)。MS(ESI)m/z:143.2[M+H]$^+$。

[0708] 步骤3.N-(4-异丙基噻唑-2-基)乙酰胺的合成



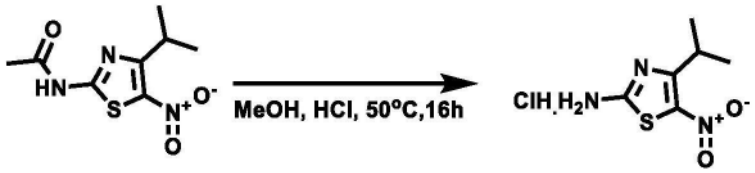
[0709] 在0℃下,向4-异丙基噻唑-2-胺(2.50g,17.6mmol)和DIPEA(6.80g,52.8mmol)在DCM(100mL)中的溶液中,加入乙酰氯(4.20g,52.8mmol)。在室温下搅拌2小时后,在真空下浓缩混合物。将所得残余物用H_2O(100mL)稀释,用1N HCl酸化至pH=4,且用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到无色油状粗标题化合物(3.50g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:185.1[M+H]$^+$。

[0710] 步骤3.N-(4-异丙基-5-硝基噻唑-2-基)乙酰胺的合成



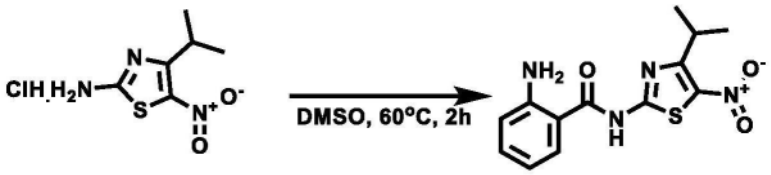
[0711] 在0℃下,向N-(4-异丙基噻唑-2-基)乙酰胺(1.00g,粗品)在H_2SO_4(10mL)中的溶液中,加入发烟HNO_3(10mL)。在0℃下搅拌3小时后,将混合物用H_2O(200mL)稀释,并过滤。收集固体并干燥,以得到黄色固体状标题化合物(1.00g,经两步的产率为86.8%)。MS(ESI)m/z:230.1$[M+H]^+$。

[0712] 步骤4. 4-异丙基-5-硝基噻唑-2-胺盐酸盐的合成



[0713] 将N-(4-异丙基-5-硝基噻唑-2-基)乙酰胺(1.00g,4.37mmol)在HCl(10mL,浓水溶液)和MeOH(50.0mL)中的溶液在50℃下搅拌16小时。在真空下浓缩混合物,以得到黄色固体状标题化合物(700mg,HCl盐)。MS(ESI)m/z:188.1$[M+H]^+$。

[0714] 步骤5. 2-氨基-N-(4-异丙基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



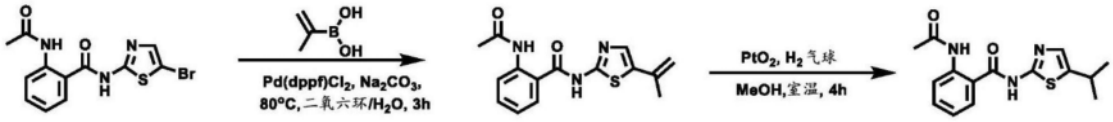
[0715] 将1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(200mg,1.23mmol)、4-异丙基-5-硝基噻唑-2-胺盐酸盐(300mg,1.35mmol)和DIPEA(476mg,3.69mmol)在DMSO(5mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时。将混合物用H_2O(100mL)稀释并过滤。收集固体并干燥,以得到黄色固体状标题化合物(200mg,经两步的产率为53.2%)。MS(ESI)m/z:307.1$[M+H]^+$。

[0716] 步骤6. 2-乙酰胺基-N-(4-异丙基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

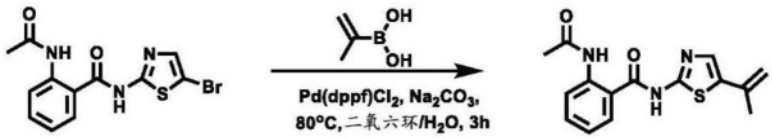


[0717] 将2-氨基-N-(4-异丙基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(100mg,0.327mmol)、乙酸(40.0mg,0.654mmol)、HATU(186mg,0.490mmol)和DIEA(127mg,0.981mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。通过制备型HPLC纯化混合物,以得到白色固体状标题化合物(50mg,43.9%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.43(brs,1H),10.13(s,1H),7.69(d,J=7.2Hz,1H),7.63-7.61(d,J=7.6Hz,1H),7.55(t,J=8.0Hz,1H),7.23(t,J=8.0Hz,1H),3.97-3.94(m,1H),2.00(s,3H),1.27(d,J=6.8Hz,6H)。MS(ESI)m/z:349.1$[M+H]^+$。

[0718] 实施例077. 2-乙酰胺基-N-(5-异丙基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-43)

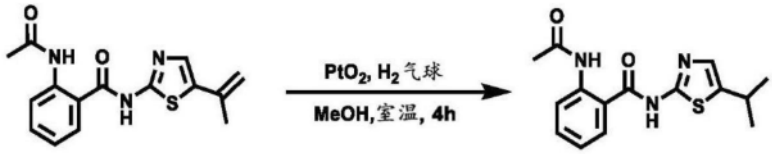


[0719] 步骤1. 2-乙酰胺基-N-(5-(丙-1-烯-2-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



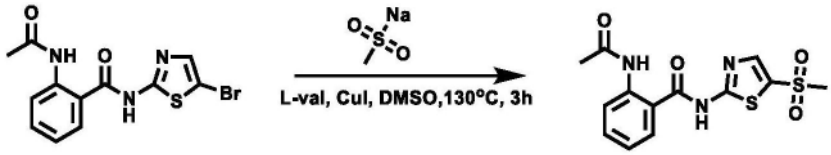
[0720] 向2-乙酰胺基-N-(5-溴噻唑-2-基)苯甲酰胺(160mg,0.471mmol)在1,4-二氧六环(4mL)和H_2O(2mL)中的溶液中,加入丙-1-烯-2-基硼酸(118mg,0.705mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(69.0mg,0.094mmol)和Na_2CO_3(100mg,0.940mmol)。将反应混合物在80℃下在N_2下搅拌3小时。将混合物冷却至室温后,将混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黑色油状粗标题化合物(200mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:302.2$[M+H]^+$。

[0721] 步骤2. 2-乙酰胺基-N-(5-异丙基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



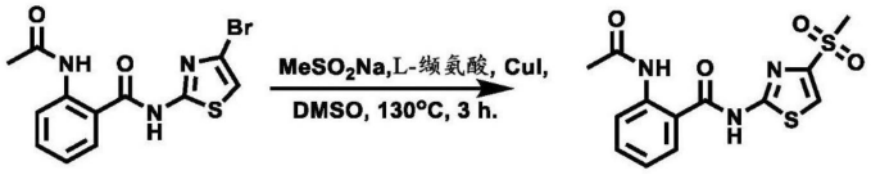
[0722] 向2-乙酰胺基-N-(5-(丙-1-烯-2-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(200mg,粗品)在MeOH(30.0mL)中的溶液中,加入PtO_2(50mg)。用H_2将反应混合物脱气三次后,在H_2下室温搅拌该反应混合物4小时。过滤混合物,且浓缩滤液并通过制备型HPLC纯化滤液,以得到白色固体状标题化合物(6.50mg,4.56%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.50(brs,1H),10.50(brs,0.5H),8.07(brs,1H),7.87(brs,1H),7.51(t,J=8.0Hz,1H),7.25(s,1H),7.18(t,J=8.0Hz,1H),3.15-3.15(m,1H),2.09(s,3H),1.29(d,J=6.8Hz,6H)。MS(ESI)m/z:304.3$[M+H]^+$。

[0723] 实施例078. 2-乙酰胺基-N-(5-(甲基磺酰基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-47)



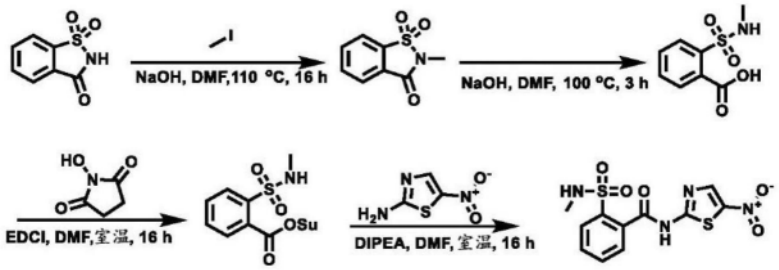
[0724] 在N_2下,将2-乙酰胺基-N-(5-溴噻唑-2-基)苯甲酰胺(60.0mg,0.177mmol)、甲烷亚磺酸钠(230mg,1.77mmol)、L-val(20.7mg,0.177mmol)和CuI(33.6mg,0.177mmol)在DMSO(3mL)中的溶液在130℃下搅拌3小时。通过制备型HPLC纯化反应混合物,以得到粗标题化合物(20mg),通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1-0:1)进一步纯化该化合物,以得到白色固体状标题化合物(9.20mg,15.33%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.20(s,1H),10.14(brs,1H),8.15(s,0.3H),7.16(s,2H),7.55(d,J=7.2Hz,1H),7.24(t,J=7.6Hz,1H),3.38(s,3H),2.02(s,3H)。MS(ESI)m/z:340.0$[M+H]^+$。

[0725] 实施例079. 2-乙酰胺基-N-(4-(甲基磺酰基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-48)

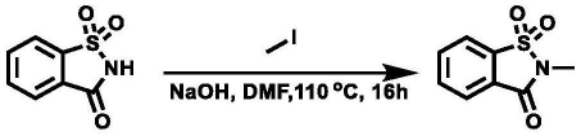


[0726] 向2-乙酰胺基-N-(4-溴噻唑-2-基)苯甲酰胺(30mg,0.088mmol)在DMSO(3mL)中的溶液中,加入L-缬氨酸(16mg,0.088mmol)、CuI(17mg,0.088mmol)和甲烷亚磺酸钠(90mg,0.880mmol)。将反应混合物用氩气脱气3次后,将反应混合物在130℃下搅拌3小时。将反应冷却至室温后,通过制备型HPLC纯化该反应,以得到白色固体状标题化合物(10.0mg,33.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.1(brs,1H),10.3(brs,1H),8.04(s,1H),7.84-7.75(m,2H),7.54-7.51(m,1H),7.23-7.20(m,1H),3.19(s,3H),2.04(s,3H)。MS(ESI)m/z:340.0[M+H]$^+$。

[0727] 实施例080. 2-(N-甲基氨磺酰基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-81)

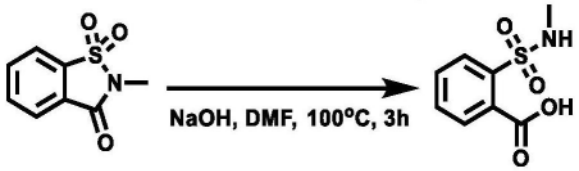


[0728] 步骤1. 2-甲基苯并[d]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物的合成



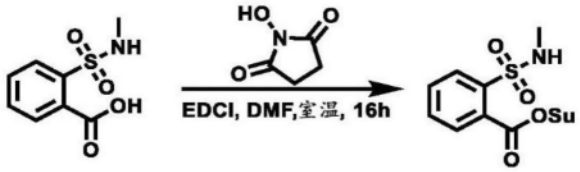
[0729] 将苯并[d]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物(1.00g,5.46mmol)、NaOH(218mg,5.47mmol)和碘甲烷(775mg,5.47mmol)在DMF(15mL)中的混合物在110℃下搅拌16小时。在室温下,将混合物倒入水(100mL)中。过滤后,收集固体并在真空下干燥,以得到白色固体状标题产物(700mg,64.9%产率)。

[0730] 步骤2.甲基2-(N-甲基氨磺酰基)苯甲酸的合成



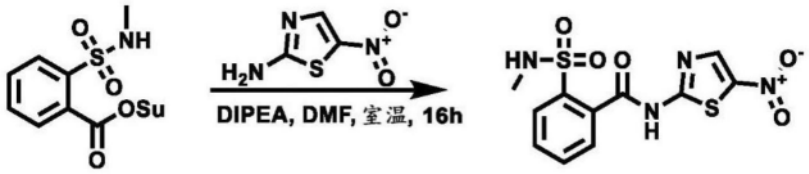
[0731] 将2-甲基苯并[d]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物(500mg,2.54mmol)和NaOH(203mg,5.08mmol)在DMF(5mL)中的溶液在100℃下搅拌3小时。在室温下,用水(50mL)稀释混合物。用1N HCl将反应混合物的pH调节至3后,用EtOAc(3x30mL)萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到白色固体状标题化合物(450mg,82.4%产率)。MS(ESI)m/z:214.1[M-H]$^-$。

[0732] 步骤3. 2-(N甲基氨磺酰基)苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的合成



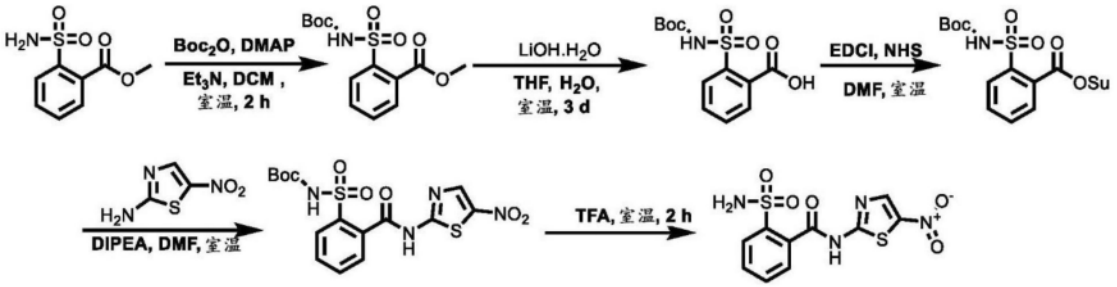
[0733] 将2-(N-甲基氨磺酰基)苯甲酸(400mg,1.86mmol)、2-(N-甲基氨磺酰基)苯甲酸(428mg,3.72mmol)和EDCI(536mg,2.79mmol)在DMF(20mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。将混合物用H_2O(100mL)稀释,并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到灰色固体状标题产物(300mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。

[0734] 步骤4. 2-(N-甲基氨磺酰基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

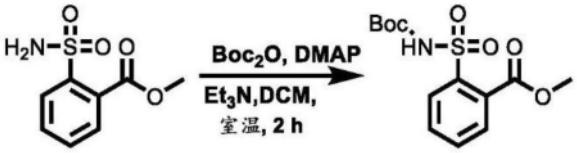


[0735] 将2-(N-甲基氨磺酰基)苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(300mg,粗品)、DIPEA(480mg,3.72mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(405mg,2.79mmol)在DMF(10mL)中的混合物在室温下搅拌16小时,然后通过制备型HPLC纯化该混合物,以得到粗产物,将该粗产物从EtOAc中重结晶,以得到白色固体状标题化合物(12.0mg,经两步的产率为1.89%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):8.44(s,1H),8.03-8.01(m,1H),7.80-7.70(m,3H),2.73(s,3H)。MS(ESI)m/z:343.3$[M+H]^+$。

[0736] 实施例081.N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-氨磺酰基苯甲酰胺(B-80)

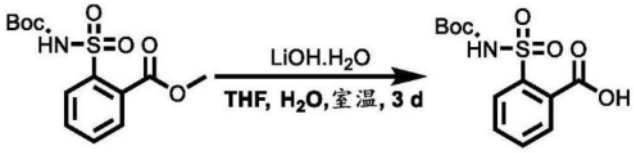


[0737] 步骤1. 2-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)苯甲酸甲酯的合成



[0738] 在室温下,向2-氨磺酰基苯甲酸甲酯(500mg,2.32mmol)、DMAP(28.4mg,0.232mmol)和Et_3N(281mg,2.78mmol)在DCM(10mL)中的溶液中,加入$(Boc)_2O$(558mg,32.56mmol)。在室温下搅拌2小时后,将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=4:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(200mg,27.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.28-8.26(m,1H),7.92(s,1H),7.84-7.83(m,1H),7.70-7.68(m,2H),4.00(s,3H),1.40(s,9H)。

[0739] 步骤2.甲基2-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)苯甲酸的合成



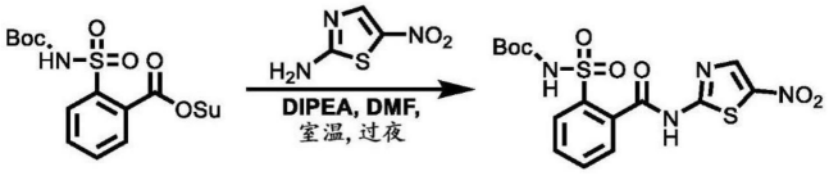
[0740] 将2-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)苯甲酸甲酯(200mg,0.640mmol)在THF(15mL)中的溶液中,加入H_2O(15mL)中的$LiOH.H_2O$(240mg,5.72mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3天后,将混合物倒入冰水(50mL)中,并用1N HCl酸化至pH=4。用EtOAc(3x50mL)萃取化合物。将合并的有机相用盐水(3x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到白色固体状标题化合物(200mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:323.9[M+Na]$^+$。

[0741] 步骤3. 2,5-二氧代吡咯烷-1-基2-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)苯甲酸甲酯的合成



[0742] 将2-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)苯甲酸(190mg,粗品)、EDCI(220mg,1.15mmol)和NHS(133mg,1.15mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(158mg,经两步的产率为69.3%)。

[0743] 步骤4.((2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0744] 将2-(N-(叔丁氧基羰基)氨磺酰基)苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(68mg,0.180mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(29.0mg,0.190mmol)和DIPEA(46.0mg,0.356mmol)在DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌过夜,然后将混合物用EtOAc(100mL)稀释,用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到棕色油状标题化合物(50mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:427.0[M-H]$^-$。

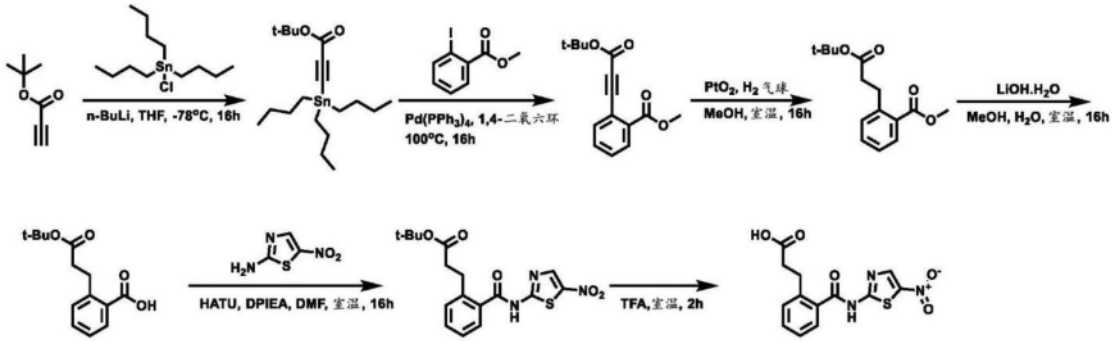
[0745] 步骤5.N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-氨磺酰基苯甲酰胺的合成



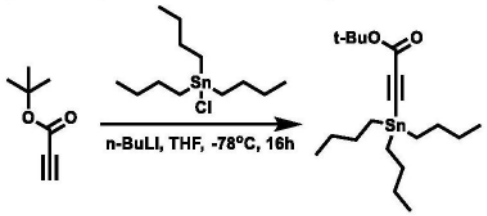
[0746] 将((2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,粗品)在TFA(2mL)中的溶液在室温下搅拌2小时,然后在真空下浓缩反应溶液。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(11.6mg,经两步的产率为19.9%)。^{1}H

NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.7(brs,1H),8.68(s,1H),8.01-7.98(m,1H),7.78-7.71(m,3H),7.36-7.35(m,2H)。MS(ESI)m/z:329.0[M+H]$^+$。

[0747] 实施例082. 3-(2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)丙酸(B-88)

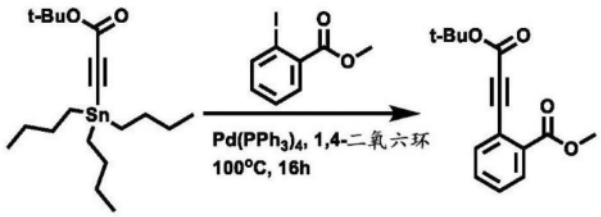


[0748] 步骤1. 3-(三丁基甲锡烷基)丙酸叔丁酯的合成



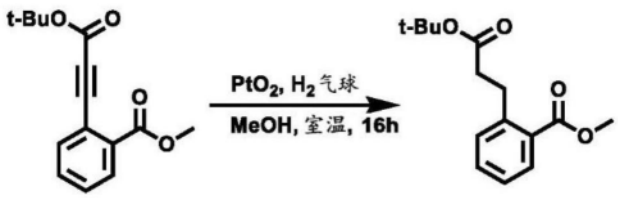
[0749] 在-78℃下,在30分钟内向丙炔酸叔丁酯(6.5g,51.6mmol)在THF(300mL)中的溶液中,加入n-BuLi(32.5mL,51.6mmol)。将反应在-78℃下搅拌1.5小时,然后加入三丁基氯锡烷(12.5mL,51.6mmol)。将混合物在-78℃下搅拌1小时,并升温至室温持续16小时。将反应混合物在-78℃下用NH_4Cl(10mL水溶液)淬灭,用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到黄色油状标题化合物(10.0g,50%产率)。

[0750] 步骤2. 2-(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1-炔-1-基)苯甲酸甲酯的合成



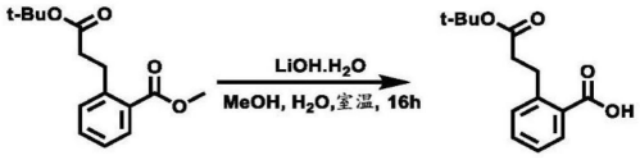
[0751] 将3-(三丁基甲锡烷基)丙炔酸叔丁酯(10.0g,24.1mmol)、2-碘代苯甲酸甲酯(10.0g,38.2mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(2.0g,0.48mmol)在二氧六环(400mL)中的溶液在100℃在Ar下搅拌16小时。将混合物冷却至室温,用EtOAc(100mL)稀释,用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=2:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(3.0g,33.0%产率)。MS(ESI)m/z:278.4[M+H]$^+$。

[0752] 步骤3. 2-(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙基)苯甲酸甲酯的合成



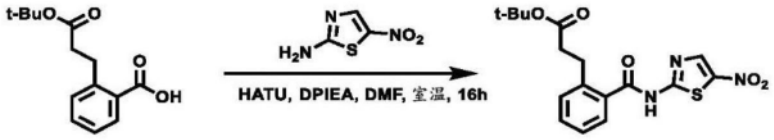
[0753] 将2-(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1-炔-1-基)苯甲酸甲酯(2.20g,8.46mmol)和PtO_2(2.20g,0.85mmol)在MeOH(200mL)中的溶液在室温在H_2下搅拌16小时。过滤混合物,且在真空下浓缩滤液,以得到黄色油状标题化合物(粗1.7g),其不经进一步纯化用于下一步。MS(ESI)m/z:209.2$[M+H-56]^+$。

[0754] 步骤4. 2-(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙基)苯甲酸的合成



[0755] 将2-(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙基)苯甲酸甲酯(0.85g,3.21mmol)和$LiOH.H_2O$(0.54g,12.8mmol)在$MeOH/H_2O$(50mL,17mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。将反应混合物冷却至0℃后,用1N HCl将混合物的pH调节至5～6。用EtOAc(3x30mL)萃取化合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(0.62mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:249.2$[M-H]^-$。

[0756] 步骤5. 3-(2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)丙酸叔丁酯的合成



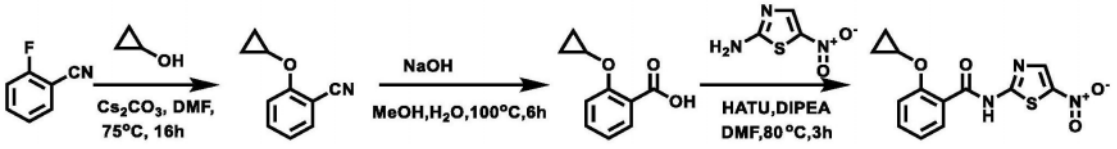
[0757] 将2-(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙基)苯甲酸(620mg,1.24mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(360mg,1.24mmol)、HATU(942mg,2.48mmol)和DIEA(1mL,5.89mmol)在DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。在将反应混合物冷却至0℃后,用1N HCl将混合物的pH调节至5～6。用EtOAc(3x30mL)萃取化合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(200mg,53.0%产率)。MS(ESI)m/z:377.9$[M+H]^+$。

[0758] 步骤6. 3-(2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)丙酸的合成

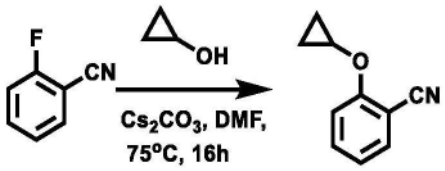


[0759] 将3-(2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)丙酸叔丁酯(0.20g,0.53mmol)在TFA(6mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将混合物在真空下浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到黄色固体状标题化合物(43.1mg,25.0%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.55(s,1H),12.14(s,1H),8.70(s,1H),7.69-7.58(m,1H),7.53(td,J=7.6,1.2Hz,1H),7.49-7.29(m,2H),2.99(t,J=7.6Hz,2H),2.55(t,J=7.6Hz,2H)。MS(ESI)m/z:322.0$[M+H]^+$。

[0760] 实施例083. 2-环丙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-75)

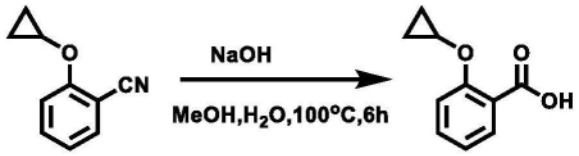


[0761] 步骤1. 2-环丙氧基苄腈的合成



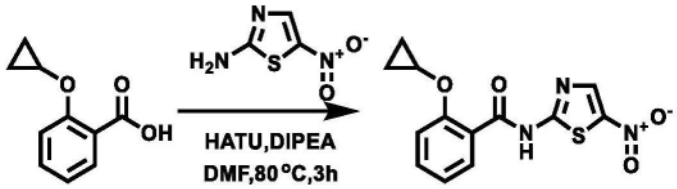
[0762] 在N_2气氛下，向2-氟苄腈(300mg，2.50mmol)和环丙醇(220mg，3.75mmol)在DCM(3mL)中的溶液中，加入Cs_2CO_3(1.20mg，3.75mmol)。将混合物在75℃下搅拌16小时后，将其冷却至室温。将混合物用H_2O(50mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥，过滤并在真空下浓缩，以得到无色油状粗标题化合物(300mg，粗品)，其不经进一步纯化即用于下一步。

[0763] 步骤2. 2-环丙氧基苯甲酸的合成



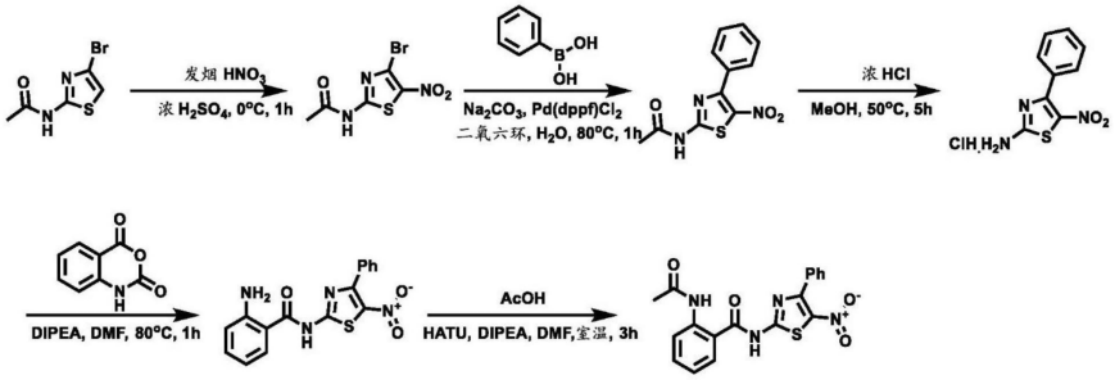
[0764] 向2-环丙氧基苄腈(100mg，粗品)在MeOH(2mL)中的溶液中，加入NaOH(126mg，3.15mmol)在H_2O(2mL)中的溶液。在100℃下搅拌6小时后，将混合物用冷却至室温并H_2O(20mL)稀释，用1N HCl酸化至pH＝3，且用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥，过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物，以得到白色固体状标题化合物((50.0mg，11.24％产率)。MS(ESI)m/z:179.1$[M+H]^+$。

[0765] 步骤3. 2-环丙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

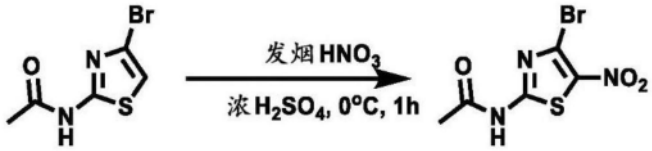


[0766] 将2-环丙氧基苯甲酸(50.0mg，0.280mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(41.0mg，0.280mmol)、HATU(160mg，0.420mmol)和DIEA(73.0mg，0.56mmol)在DMSO(3.00mL)中的溶液在80℃下搅拌3小时。通过制备型HPLC纯化反应混合物，以得到白色固体状标题化合物(12.5mg，14.64％产率)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ12.75(s，1H)，8.67(s，1H)，7.68-7.60(m，2H)，7.51-7.49(m，1H)，7.15-7.11(m，1H)，4.00-3.98(m，1H)，0.85-0.78(m，4H)。MS(ESI)m/z:306.0$[M+H]^+$。

[0767] 实施例084. 2-乙酰胺基-N-(5-硝基-4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺(CLI-C043)



[0768] 步骤1.N-(4-溴-5-硝基噻唑-2-基)乙酰胺的合成



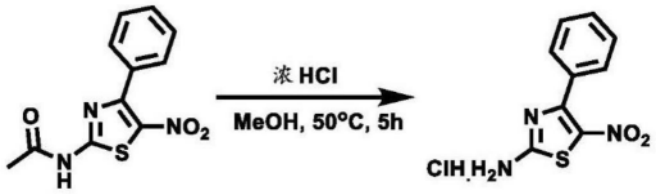
[0769] 在0℃下,向N-(4-溴噻唑-2-基)乙酰胺(270mg,1.22mmol)在浓H_2SO_4(2mL)中的溶液中,加入发烟HNO_3(0.2mL)。在0℃下搅拌1小时后,将混合物用冰水(30mL)稀释,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(189mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。

[0770] 步骤2.N-(5-硝基-4-苯基噻唑-2-基)乙酰胺的合成



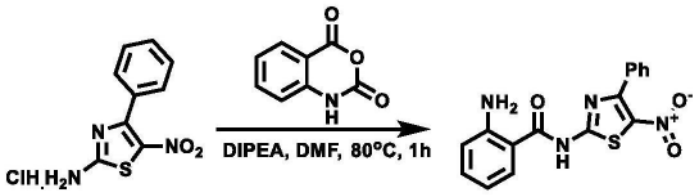
[0771] 将N-(4-溴-5-硝基噻唑-2-基)乙酰胺(300mg,1.13mmol)、K_2CO_3(313mg,2.26mmol)、Pd(dppf)Cl_2(83mg,0.113mmol)和苯基硼酸(276mg,2.26mmol)在1,4-二氧六环(5mL)和水(0.5mL)中的溶液在80℃在Ar下搅拌1小时。在室温下,将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=4:1)纯化所得残余物,以得到棕色固体状标题化合物(190mg,63.3%)。MS(ESI)m/z:263.9$[M+H]^+$。

[0772] 步骤3. 5-硝基-4-苯基噻唑-2-胺盐酸盐的合成



[0773] 将N-(5-硝基-4-苯基噻唑-2-基)乙酰胺(140mg,0.532mmol)在MeOH(4mL)和浓HCl(4mL)中的溶液在50℃下搅拌5小时。在减压下浓缩反应混合物,以得到棕色固体状标题化合物(82mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。

[0774] 步骤4. 2-氨基-N-(5-硝基-4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[0775] 将5-硝基-4-苯基噻唑-2-胺盐酸盐(80mg,粗品)、DIPEA(72mg,4.14mmol)和2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(65mg,3.04mmol)在DMF(3mL)中的混合物在80℃下搅拌1小时。在室温下,将反应混合物用水(10mL)稀释,并用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=2:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(62mg,经两步为50.4%)。MS(ESI)m/z:341.0

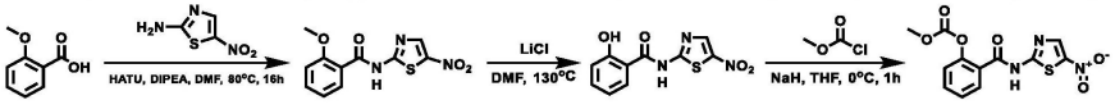
$[M+H]^+$。

[0776] 步骤5. 2-乙酰胺基-N-(5-硝基-4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

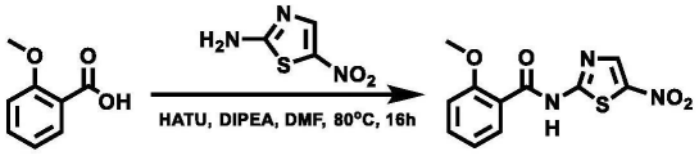


[0777] 向2-氨基-N-(5-硝基-4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺(62mg,0.182mmol)、DIPEA(48mg,0.365mmol)和乙酸(22mg,0.365mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,加入HATU(138mg,0.365mmol)。在室温下搅拌3小时后,通过制备型HPLC纯化反应混合物,以得到黄色固体状所需化合物(54.8mg,78.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.50(s,1H),10.22(s,1H),7.76-7.70(m,3H),7.66-7.64(m,1H),7.59-7.57(m,1H),7.55-7.49(m,3H),7.27-7.23(m,1H),2.03(s,3H)。MS(ESI)m/z:405.0$[M+H]^+$。

[0778] 实施例085.(2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)碳酸甲酯(B-78)

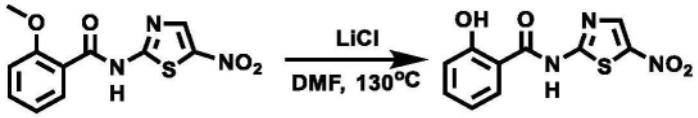


[0779] 步骤1. 2-甲氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



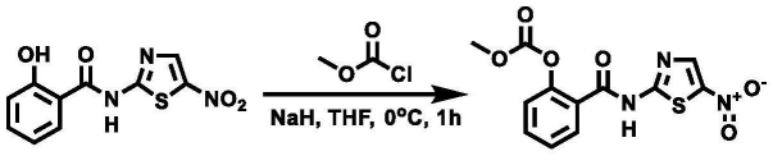
[0780] 向2-甲氧基苯甲酸(2.00g,13.1mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(1.91g,13.1mmol)和HATU(5.50g,13.1mmol)在DMF(20mL)中的溶液中,加入DIPEA(5mL,29.4mmol)。在80℃下搅拌16小时后,将混合物冷却至室温,并用倒入水(100mL)中。过滤收集所得固体并干燥,以得到黄色固体状标题化合物(2.36g,65.0%产率)。MS(ESI)m/z:279.9$[M+H]^+$。

[0781] 步骤2. 2-羟基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[0782] 将2-甲氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1.50g,5.37mmol)和LiCl(2.20g,53.7mmol)在DMF(100mL)中的溶液在130℃下搅拌3小时。在室温下,将混合物用EtOAc(100mL)稀释,并用盐水(3x30mL)洗涤。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(600mg,43.0%产率)。MS(ESI)m/z:264.0$[M-H]^-$。

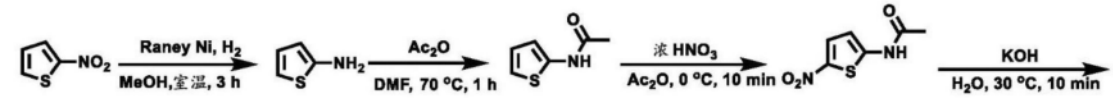
[0783] 步骤3.(2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)碳酸甲酯的合成

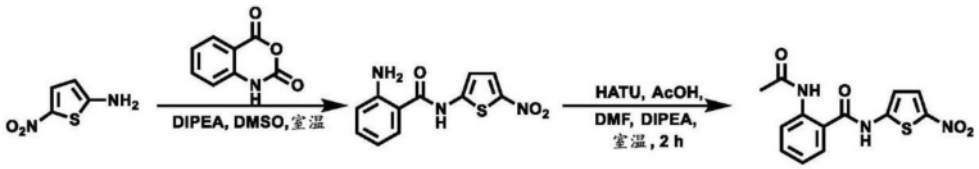


[0784] 在0℃下,向2-羟基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(300mg,1.13mmol)在THF(10mL)中的溶液中,加入NaH(90mg,2.26mmol,在矿物油中的60%)。在0℃下搅拌1小时后,加入甲基碳基氯化物(213mg,2.26mmol),并在室温下搅拌2小时,此时将混合物倒入冰水

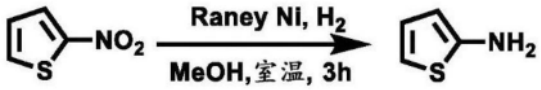
(30mL)中。用1N水性HCl将混合物的pH调节至5后,用EtOAc(100mL)对其进行萃取。将合并的有机相用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(30mg,8.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ 13.65(brs,1H),8.70(s,1H),7.89-7.86(m,1H),7.72-7.68(m,1H),7.48-7.43(m,2H),3.81(s,3H)。MS(ESI)m/z:279.9$[M+H]^+$。

[0785] 实施例086. 2-乙酰胺基-N-(5-硝基噻吩-2-基)苯甲酰胺(B-51)



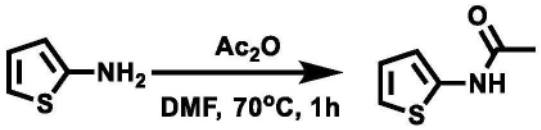


[0786] 步骤1.噻吩-2-胺的合成



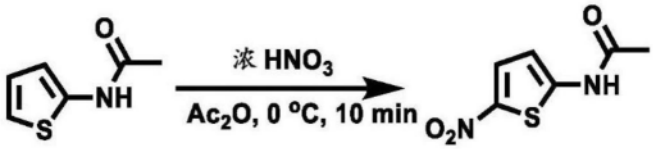
[0787] 将2-硝基噻吩(2.00g,15.5mmol)和Raney Ni(400mg)在MeOH(10mL)中的溶液在1个大气压的氢气压力下在室温下氢化3小时。过滤混合物并且在真空下浓缩滤液,以得到标题化合物(1.4g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:100.2$[M+H]^+$。

[0788] 步骤2.N-(噻吩-2-基)乙酰胺的合成



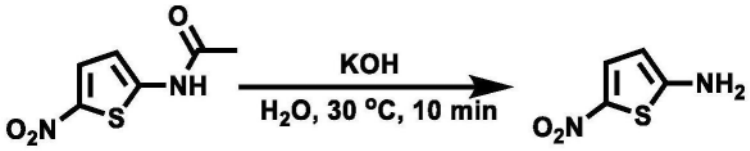
[0789] 在室温下,向噻吩-2-胺(1.40g,粗品)在DMF(10mL)中的溶液中,加入Ac_2O(5.7g,56.6mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌1小时后,将混合物冷却至室温并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到黄色油状标题化合物(1.00g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:142.0$[M+H]^+$。

[0790] 步骤3.N-(5-硝基噻吩-2-基)乙酰胺的合成



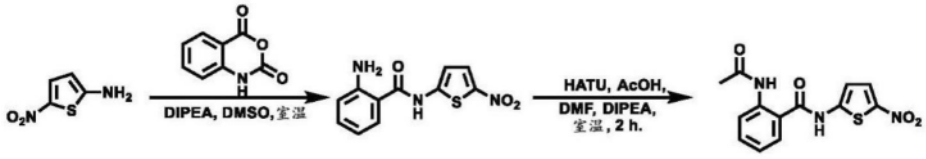
[0791] 在0℃下,向浓HNO_3(1.4mL)在Ac_2O(20mL)中的溶液中,加入N-(噻吩-2-基)乙酰胺(1.00g,粗品)。将混合物在0℃下搅拌10分钟。然后,将混合物用水(50mL)稀释,并用1N水性K_2CO_3中和至pH=7。用EtOAc(3x50mL)萃取化合物。将合并的有机层用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到灰色固体状标题化合物(300mg,经三步的产率为10.4%)。MS(ESI)m/z:187.1$[M-H]^-$。

[0792] 步骤4. 5-硝基噻吩-2-胺的合成



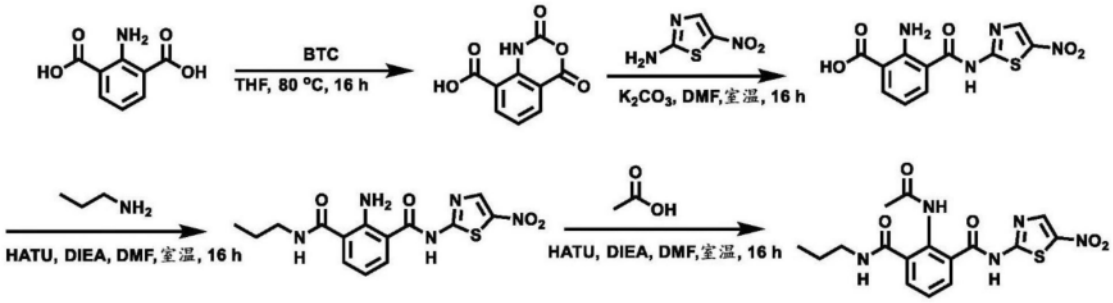
[0793] 将N-(5-硝基噻吩-2-基)乙酰胺(230mg,1.24mmol)和KOH(1.60g,28.5mmol)在H_2O(10mL)中的溶液在30℃下搅拌10分钟,然后将混合物用水(20mL)稀释,并用1N HCl酸化至pH=7。用EtOAc(2x50mL)萃取化合物。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到灰色固体状标题化合物(100mg,56%产率)。MS(ESI)m/z:145.1$[M+H]^+$。

[0794] 步骤5. 2-乙酰胺基-N-(5-硝基噻吩-2-基)苯甲酰胺的合成

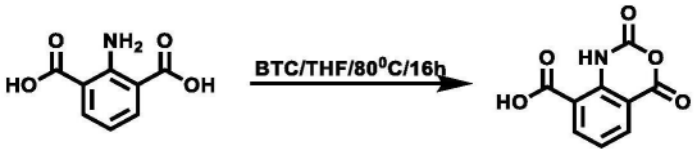


[0795] 将5-硝基噻吩-2-胺(50.0mg,0.345mmol)、DIPEA(90.0mg,0.698mmol)和2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(84.0mg,0.515mmol)在DMSO(2mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。向所得反应溶液中,加入乙酸(42mg,0.689mmol)、HATU(262mg,0.689mmol)和DIPEA(41mg,0.318mmol)。在室温下搅拌2小时后,通过制备型HPLC纯化混合物,以得到白色固体状标题化合物(26.6mg,25.3%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.5(s,1H),10.2(s,1H),8.05(d,J=4.8Hz,1H),7.82(d,J=8.0Hz,1H),7.71(d,J=6.8Hz,1H),7.60-7.56(m,1H),7.29(t,J=7.2Hz,1H),6.87(d,J=4.8Hz,1H),2.03(s,3H)。MS(ESI)m/z:304.0$[M-H]^-$。

[0796] 实施例087. 2-乙酰胺基-N^1-(5-硝基噻唑-2-基)-N^3-丙基间苯二甲酰胺(B-145)

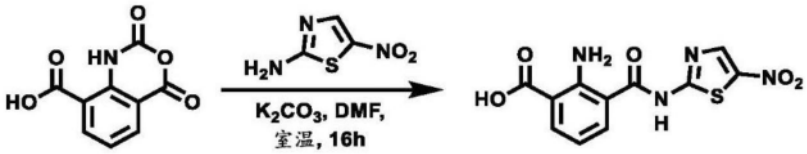


[0797] 步骤1. 2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-8-甲酸的合成



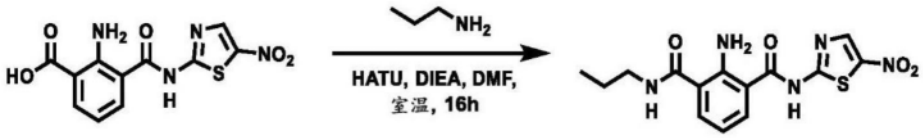
[0798] 将2-氨基间苯二甲酸(1.0g,5.52mmol)和三光气(0.65g,2.20mmol)在THF(50mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。将反应冷却至室温后,过滤收集沉淀并在真空下干燥,以得到黄色固体状标题化合物(1.30g,粗品)。MS(ESI)m/z:206.1$[M-H]^-$。

[0799] 步骤2. 2-氨基-3-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸的合成



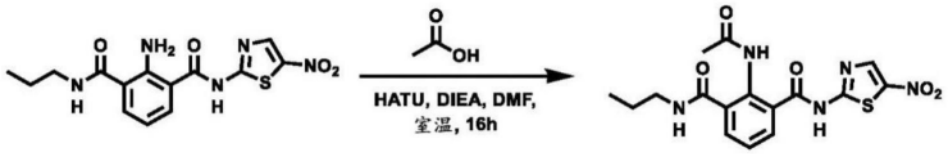
[0800] 将2,4-二氧代-2,4-二氢-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-8-甲酸(1.30g,6.28mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(0.91g,6.28mmol)和K_2CO_3(1.70g,12.6mmol)在DMF(50mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。反应溶液不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:307.1[M-H]$^-$。

[0801] 步骤3. 2-氨基-N^1-(5-硝基噻唑-2-基)-N^3-丙基间苯二甲酰胺的合成



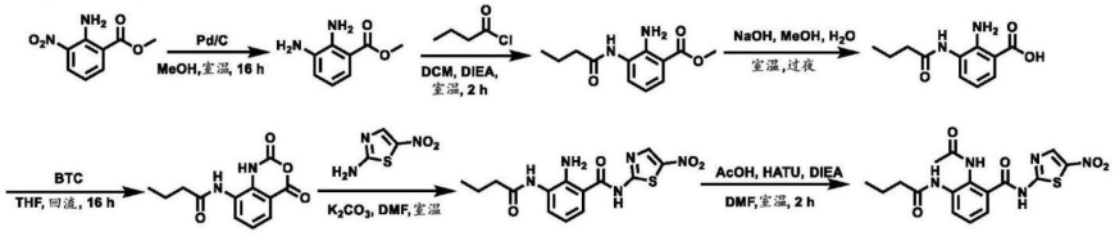
[0802] 将2-氨基-3-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯甲酸(先前的反应溶液)(6.28mmol)、丙-1-胺(0.74g,12.6mmol)、HATU(2.38g,6.28mmol)和DIEA(1.60g,12.6mmol)在DMF(50mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。将混合物用H_2O(30mL)稀释后,用1N HCl将pH调节至4。用EtOAc(3x30mL)萃取化合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。将所得黄色残余物用EtOAc(6mL)研制,过滤并干燥,以得到黄色固体状标题化合物(0.8g,38%产率)。MS(ESI)m/z:350.0[M+H]$^+$。

[0803] 步骤4. 2-乙酰胺基-N^1-(5-硝基噻唑-2-基)-N^3-丙基间苯二甲酰胺的合成

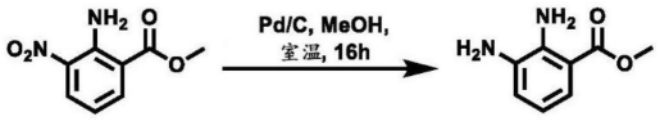


[0804] 将2-氨基-N^1-(5-硝基噻唑-2-基)-N^3-丙基间苯二甲酰胺(300mg,0.86mmol mmol)、AcOH(51mg,0.86mmol)、HATU(326mg,0.86mmol)和DIEA(721mg,1.72mmol)在DMF(50mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(74mg,22%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.45(s,1H),10.29(s,1H),8.66(s,1H),8.59-8.57(m,1H),7.74(d,J=7.6Hz,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.38(t,J=7.6Hz,1H),3.22(q,J=6.4Hz,2H),1.95(s,3H),1.60-1.47(m,2H),0.91(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:392.0[M+H]$^+$。

[0805] 实施例088. 2-乙酰胺基-3-丁酰胺基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-146)

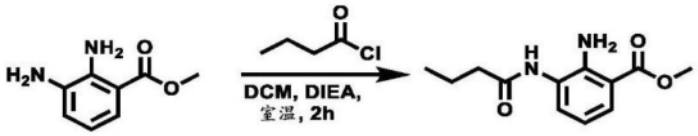


[0806] 步骤1. 2,3-二氨基苯甲酸甲酯的合成



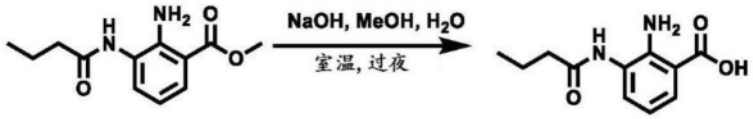
[0807] 将2-氨基-3-硝基苯甲酸甲酯(6.5g,33.2mmol)和Pd/C(6.5g,湿的,10％产率)在MeOH(200mL)中的溶液在室温在H_2下搅拌16小时。过滤混合物,且在真空下浓缩滤液,以得到黄色固体状标题化合物(5.4g,98.0％产率)。MS(ESI)m/z:167.2$[M+H]^+$。

[0808] 步骤2. 2-氨基-3-丁酰胺基苯甲酸甲酯的合成



[0809] 在0℃下,向2,3-二氨基苯甲酸甲酯(5.0g,30.1mmol)和DIEA(7.77g,60.2mmol)在DCM(100mL)中的溶液中加入丁酰氯(2.55g,24.1mmol)。在室温下搅拌2小时后,将混合物在0℃下用1N HCl酸化(pH＝3～4)。用EtOAc(3x30mL)萃取混合物。将合并的有机相用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(5.70g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:237.2$[M+H]^+$。

[0810] 步骤3. 2-氨基-3-丁酰胺基苯甲酸的合成



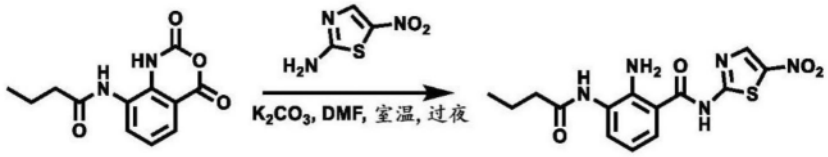
[0811] 向2-氨基-3-丁酰胺基苯甲酸甲酯(4.50g,19.06mmol)在MeOH(100mL)和H_2O(10mL)中的溶液中,加入NaOH(3.05g,76.3mmol)。在室温下搅拌过夜后,用1N HCl将混合物酸化至pH＝4。用EtOAc(3x30mL)萃取化合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(4.10g,97％产率),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:223.1$[M+H]^+$。

[0812] 步骤4.N-(2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-8-基)丁酰胺的合成



[0813] 将2-氨基-3-丁酰胺基苯甲酸(4.10g,18.46mmol)和三光气(2.20g,7.38mmol)在THF(100mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。将反应冷却至室温后,过滤收集沉淀并在真空下干燥,以得到黄色固体状标题化合物(2.30g,粗品)。MS(ESI)m/z:249.0$[M+H]^+$。

[0814] 步骤5. 2-氨基-3-丁酰胺基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



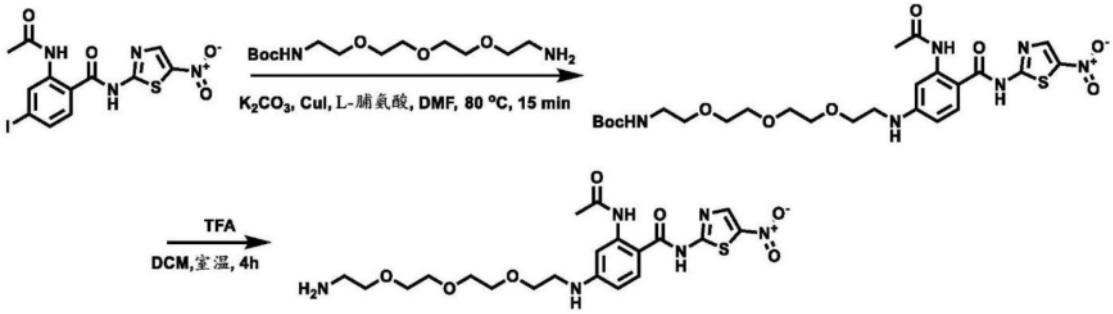
[0815] 将N-(2,4-二氧代-2,4-二氢-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-8-基)丁酰胺(2.30g,9.27mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(2.68g,18.6mmol)和K_2CO_3(2.55g,18.6mmol)在DMF(20mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。混合物不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:350.1$[M+H]^+$。

[0816] 步骤6. 2-乙酰胺基-3-丁酰胺基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

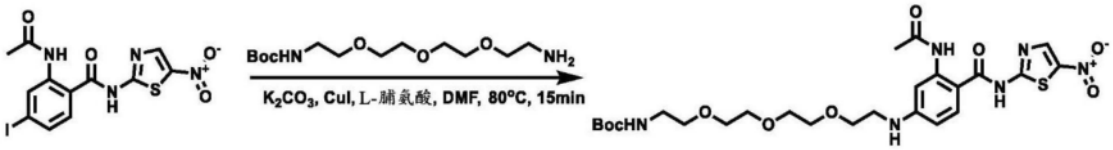


[0817] 将2-氨基-3-丁酰胺基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(先前的反应溶液)、乙酸(0.55mg,9.27mmol)、HATU(3.52g,9.27mmol)和DIEA(2.39g,18.5mmol)在DMF(20mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。用H_2O(30mL)稀释混合物后,用1N HCl将pH调节至4。将混合物用EtOAc(3x30mL)萃取,并用盐水(3x30mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(30mg,经3步的产率为0.8%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.47(s,1H),9.48(s,1H),9.42(s,1H),8.67(s,1H),7.85(d,J=7.6Hz,1H),7.41(d,J=6.8Hz,1H),7.35-7.31(m,1H),2.37(t,J=7.2Hz,2H),1.96(s,3H),1.80-1.50(m,2H),0.94(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:392.1$[M+H]^+$。

[0818] 实施例089. 2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-9)

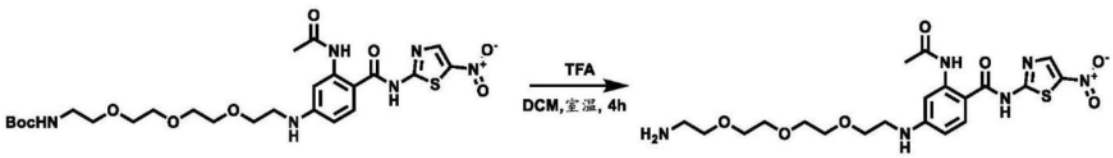


[0819] 步骤1.(2-(2-(2-(2-((3-乙酰胺基-4-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0820] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(200mg,0.449mmol)、(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(263mg,0.898mmol)、L-脯氨酸(11mg,0.09mmol)、CuI(17mg,0.09mmol)和K_2CO_3(124mg,0.898mmol)在DMF(3mL)中的溶液在80℃下在微波下在Ar中搅拌15分钟。在室温下,将混合物倒入水(30mL)中并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到粗棕色油状标题化合物(300mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:597.0$[M+H]^+$。

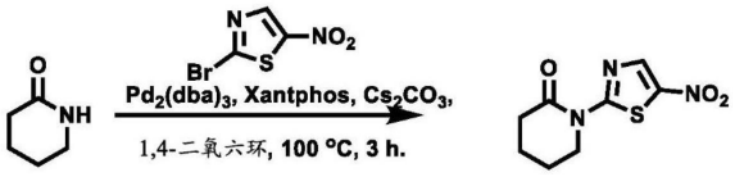
[0821] 步骤2. 2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[0822] 将(2-(2-(2-(2-((3-乙酰胺基-4-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙

氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,粗品)在DCM(5mL)和TFA(5mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。在真空下浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到红色固体状标题化合物((10.2mg,4.58%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3CN):δ8.45(s,1H),8.10(d,J=8.6Hz,1H),7.98(s,1H),6.47-6.45(m,1H),3.67-3.64(m,4H),3.61-3.59(m,8H),3.37-3.34(m,2H),3.10-3.07(m,2H),1.99(s,3H)。MS(ESI)m/z:497.3$[M+H]^+$。

[0823] 实施例090. 1-(5-硝基噻唑-2-基)哌啶-2-酮(B-99)



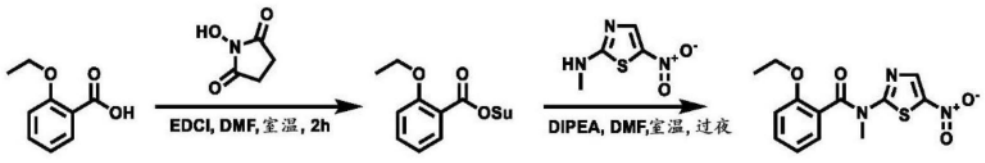
[0824] 将哌啶-2-酮(47.6mg,0.481mmol)、2-溴-5-硝基噻唑(100mg,0.481mmol)、$Pd_2(dba)_3$(22mg,0.024mmol)、Xantphos(14mg,0.024mmol)和Cs_2CO_3(314mg,0.962mmol)在1,4-二氧六环(5mL)中的溶液在100℃在氩气氛下搅拌3小时。在室温下,将混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=4:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(20.6mg,18.9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.69(s,1H),4.10(t,J=6.0Hz,2H),2.69(t,J=6.8Hz,2H),1.98-1.92(m,2H),1.87-1.81(m,2H)。MS(ESI)m/z:228.1$[M+H]^+$。

[0825] 实施例091. 1-(5-硝基噻唑-2-基)氮杂环庚-2-酮(B-100)



[0826] 将氮杂环庚-2-酮(163mg,1.44mmol)、2-溴-5-硝基噻唑(300mg,1.44mmol)、$Pd_2(dba)_3$(66mg,0.072mmol)、Xantphos(41.7mg,0.072mmol)和Cs_2CO_3(939mg,2.88mmol)在1,4-二氧六环(15mL)中的溶液在100℃在氩气氛下搅拌3小时。在室温下,将混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=4:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(48.9mg,14.1%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.66(s,1H),4.49-4.48(m,2H),2.91-2.89(m,2H),1.75-1.73(m,6H)。MS(ESI)m/z:242.0$[M+H]^+$。

[0827] 实施例092. 2-乙氧基-N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-102)



[0828] 步骤1. 2-乙氧基苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的合成

[0829] 

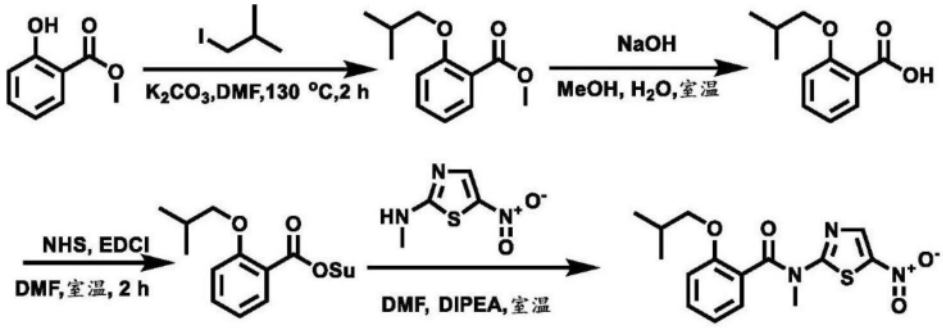
[0830] 将2-乙氧基苯甲酸(1.00g,6.02mmol)、EDCI(2.30g 12.0mmol)和1-羟基吡咯烷-2,5-二酮(1.38g 12.0mmol)在DMF(20mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=6:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(750mg,47.3%产率)。

[0831] 步骤2. 2-乙氧基-N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

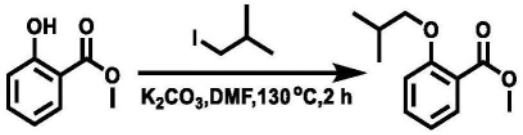


[0832] 将2-乙氧基苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(100mg,0.380mmol)、DIPEA(0.2mL)和N-甲基-5-硝基噻唑-2-胺(60mg,0.380mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用EtOAc(30mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=6:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(55.0mg,47.1%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.75(s,1H),7.56-7.53(m,1H),7.47-7.45(m,1H),7.21(d,J=8.4Hz,1H),7.10(t,J=7.4Hz,1H),4.15(q,J=6.8Hz,3H),3.46(s,3H),1.25(t,J=7.0Hz,3H)。MS(ESI)m/z:308.3$[M+H]^+$。

[0833] 实施例093. 2-异丁氧基-N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-103)

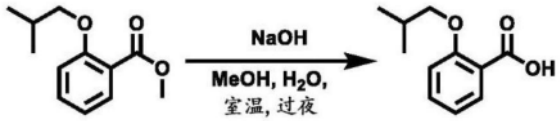


[0834] 步骤1. 2-异丁氧基苯甲酸甲酯的合成



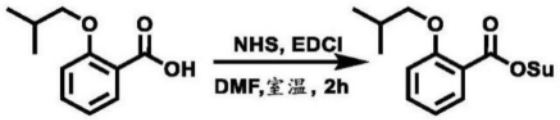
[0835] 将2-羟基苯甲酸甲酯(2.00g,13.2mmol)、1-碘-2-甲基丙烷(3.60g19.6mmol)和K_2CO_3(3.60g,26.1mmol)在DMF(20mL)中的溶液在130℃下搅拌2小时。在室温下,将混合物用EtOAc(40mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=6:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(260mg,9.50%产率)。MS(ESI)m/z:209.5$[M+H]^+$。

[0836] 步骤2. 2-异丁氧基苯甲酸的合成



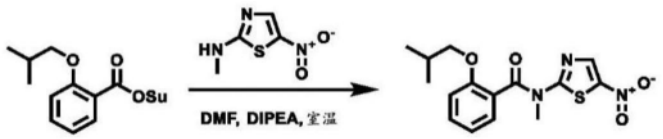
[0837] 将2-异丁氧基苯甲酸甲酯(260mg,1.25mmol)和NaOH(500mg,12.5mmol)在MeOH(5mL)/水(1mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。用水性1N HCl将反应混合物的pH调节至5后,用EtOAc(3x20mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到灰色固体状标题化合物(200mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。

[0838] 步骤3. 2-异丁氧基苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的合成



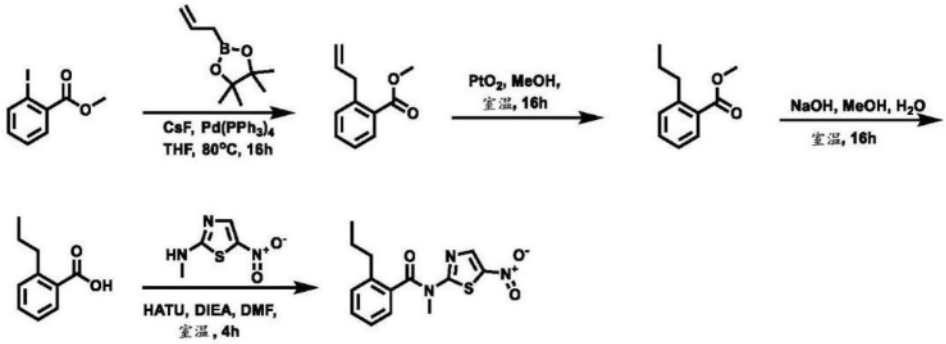
[0839] 将2-异丁氧基苯甲酸(200mg,粗品)、NHS(177mg,1.54mmol)和EDCI(300mg 0.0157mmol)在DMF中的溶液在室温下搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc(30mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=6:1)纯化所得残余物,以得到灰色固体状标题化合物(150mg,41.2%)。

[0840] 步骤4. 2-异丁氧基-N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

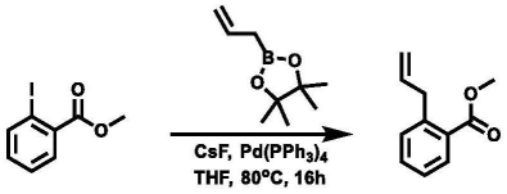


[0841] 将2-异丁氧基苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(150mg,0.515mmol)、2-(甲基-12-氮烷基)-5-硝基噻唑(82.0mg 0.515mmol)和DIPEA(0.2mL)在DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc(15mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=6:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(80.0mg,46.3%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.75(s,1H),7.57-7.53(m,1H),7.48-7.46(m,1H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),7.12(t,J=7.4Hz,1H),3.85(d,J=6.4Hz,2H),3.45(s,3H),1.92-1.87(m,1H),1.25(d,J=6.8Hz,6H)。MS(ESI)m/z:336.4$[M+H]^+$。

[0842] 实施例094.N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-丙基苯甲酰胺(B-104)

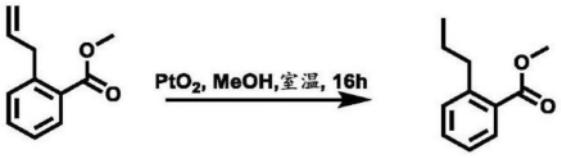


[0843] 步骤1. 2-烯丙基苯甲酸甲酯的合成



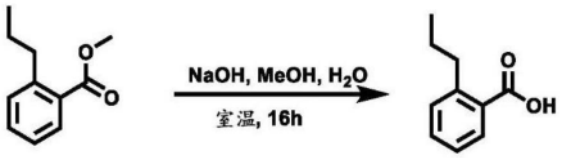
[0844] 将2-碘苯甲酸甲酯(3.7g,14.1mmol)、2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(2.37g,14.1mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(1.60g,1.41mmol)和CsF(4.30g,28.2mmol)在THF(100mL)中的溶液在80℃在Ar下搅拌16小时。将混合物在真空下浓缩并通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝10:1)纯化,以得到黄色固体状标题化合物(2.80g,粗品)。MS(ESI)m/z:177.2$[M+H]^+$。

[0845] 步骤2. 2-丙基苯甲酸甲酯的合成



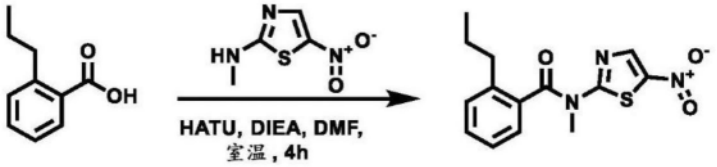
[0846] 将2-烯丙基苯甲酸甲酯(2.8g,15.9mmol)和PtO_2(0.36g,15.9mmol)在MeOH(200mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。过滤混合物,且在真空下浓缩滤液,以得到黄色固体状标题化合物(2.0克,经两步为71.0%)。

[0847] 步骤3. 2-丙基苯甲酸的合成



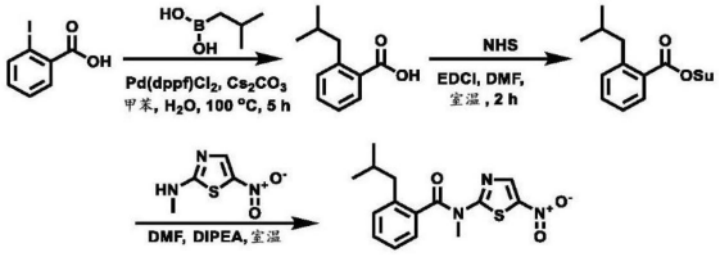
[0848] 向2-丙基苯甲酸甲酯(2.0g,11.2mmol)在MeOH(100mL)和H_2O(10mL)中的溶液中,加入NaOH(4.50g,112.4mmol)。在室温下搅拌16小时后,用1N HCl酸化混合物(pH＝4～5)。用EtOAc(3x30mL)萃取化合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(4.10g,97%产率),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:163.2$[M-H]^-$。

[0849] 步骤4.N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-丙基苯甲酰胺的合成

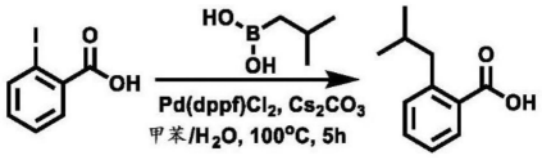


[0850] 将2-丙基苯甲酸(200mg,1.22mmol)、N-甲基-5-硝基噻唑-2-胺(193mg,1.22mmol)、HATU(926mg,2.44mmol)和DIEA(314mg,2.44mmol)在DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。用H_2O(30mL)稀释混合物后,用EtOAc(3x30mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝10:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(120mg,32%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.78(s,1H),7.53-7.36(m,4H),3.43(s,3H),2.52-2.50(m,2H),1.58-1.52(m,2H),0.84(t,J＝7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:306.0$[M+H]^+$。

[0851] 实施例095. 2-异丁基-N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-106)



[0852] 步骤1. 2-异丁基苯甲酸的合成



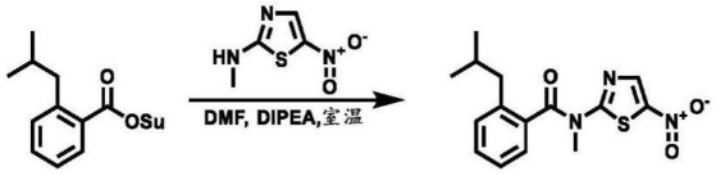
[0853] 将2-碘苯甲酸(2.0g,8.06mmol)、异丁基硼酸(1.23g,12.1mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(177mg,0.242mmol)和Cs_2CO_3(5.25g,16.1mmol)在甲苯/水(30mL,v/v=10:1)中的溶液在100℃在氩气氛下搅拌5小时。在室温下,将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=10:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(200mg,13.9%产率)。MS(ESI)m/z:177.3$[M-H]^-$。

[0854] 步骤2. 2-异丁基苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的合成



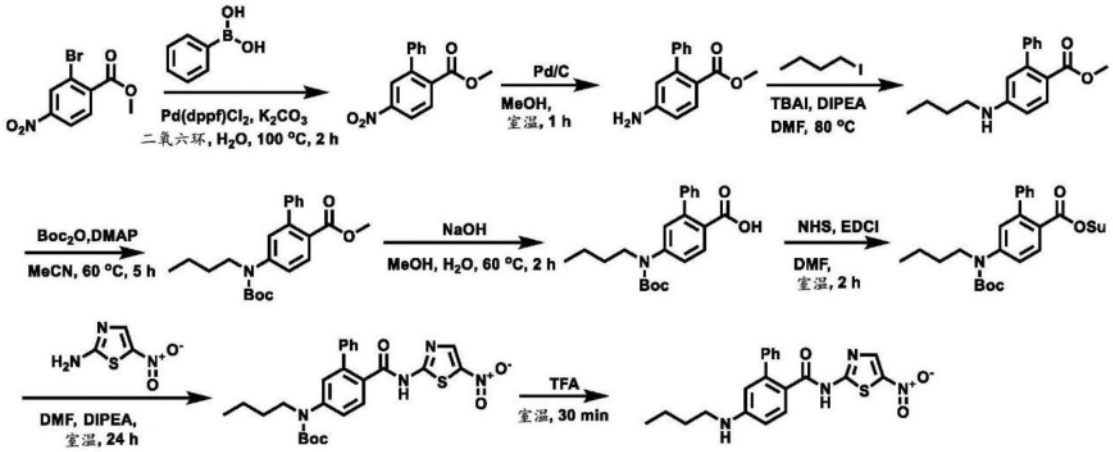
[0855] 将2-异丁基苯甲酸(100mg,0.561mmol)、EDCI(217mg,1.14mmol)和NHS(130mg,1.13mmol)在DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc(15mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(90mg,58.2%产率)。

[0856] 步骤3. 2-异丁基-N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[0857] 将2-异丁基苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(90mg,0.327mmol)、N-甲基-5-硝基噻唑-2-胺(52mg 0.327mmol)和DIPEA(0.2mL)在DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc(15mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(22.5mg,21.5%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.78(s,1H),7.53-7.49(m,2H),7.41-7.36(m,2H),3.43(s,3H),2.48-2.41(m,2H),1.84-1.77(m,1H),0.81(d,J=6.4Hz,6H)。MS(ESI)m/z:320.1$[M+H]^+$。

[0858] 实施例096. 5-(丁基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(B-110)



[0859] 步骤1. 5-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯的合成



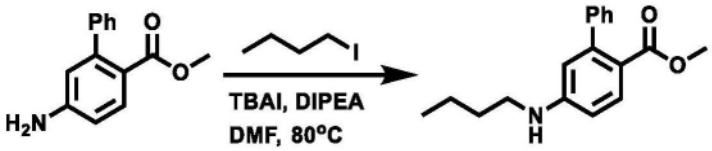
[0860] 将2-溴-4-硝基苯甲酸甲酯(2.00g,7.69mmol)、苯基硼酸(1.41g,11.5mmol)、Pd(dppf)Cl_2(281mg,0.385mmol)和K_2CO_3(2.12g,15.4mmol)在1,4-二氧六环(30mL)和H_2O(3mL)中的溶液在100℃下在氩气氛下加热2小时。在室温下,将混合物用EtOAc(100mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=10:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(1.70g,85.9%产率)。

[0861] 步骤2. 5-氨基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯的合成



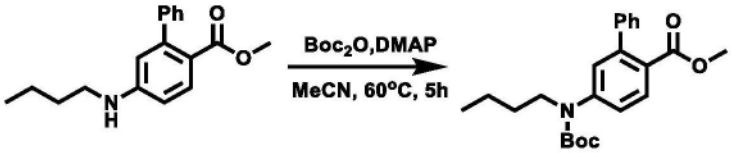
[0862] 将5-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯(1.70g,6.61mmol)和湿10%Pd/C(200mg)在MeOH(20mL)中的溶液在室温在H_2气氛下搅拌1小时。过滤混合物并且浓缩滤液,以得到白色固体状标题化合物(1.50g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:228.2$[M+H]^+$。

[0863] 步骤3. 5-(丁基氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯的合成



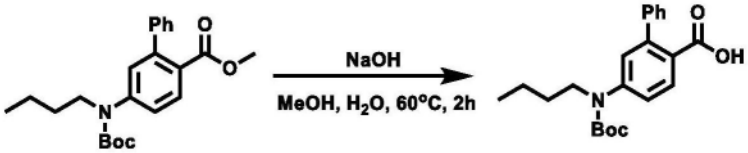
[0864] 将5-氨基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯(1.50g,粗品)、DIPEA(2.56g,19.8mmol)、TBAI(2.44g,6.61mmol)和1-碘丁烷(6.09g,33.1mmol)在DMF(30mL)中的溶液在80℃下加热过夜。在室温下,将混合物用EtOAc(50mL)稀释,并用盐水洗涤。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=6:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(1.20g,64.1%产率)。MS(ESI)m/z:284.4$[M+H]^+$。

[0865] 步骤4. 5-((叔丁氧基羰基)(丁基)氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯的合成



[0866] 在60℃下,向5-(丁基氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸酯(1.20g,4.23mmol)和DMAP(517mg,4.23mmol)在MeCN(20mL)中的溶液中,加入二碳酸二叔丁酯(4.62g,21.2mmol)。在60℃下搅拌2小时后,将混合物冷却至室温,并用EtOAc(50mL)稀释。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=20:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(1.20g,74.0%产率)。MS(ESI)m/z:284.1[M+H-Boc]$^+$。

[0867] 步骤5. 5-((叔丁氧基羰基)(丁基)氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸的合成



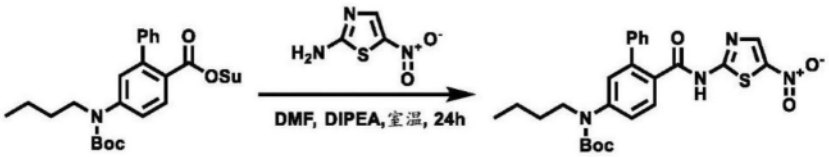
[0868] 将5-((叔丁氧基羰基)(丁基)氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯(1.20g,3.13mmol)和NaOH(628mg,15.7mmol)在MeOH(10mL)和H_2O(10mL)中的溶液在60℃下加热2小时。在室温下,用1N HCl酸化混合物(pH=5.0)。用EtOAc(2x30mL)萃取化合物。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到白色固体状标题化合物(900mg,77.8%产率)。MS(ESI)m/z:314.4[M+H]$^+$。

[0869] 步骤6. 5-((叔丁氧基羰基)(丁基)氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的合成



[0870] 将5-((叔丁氧基羰基)(丁基)氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸(300mg,0.812mmol)、EDCI(311mg,1.62mmol)和N-羟基琥珀酰亚胺(186mg,1.62mmol)在DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。然后将混合物用EtOAc(30mL)稀释,并用盐水洗涤。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=10:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(300mg,79.2%产率)。MS(ESI)m/z:489.5[M+H]$^+$。

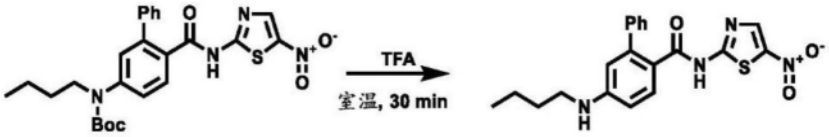
[0871] 步骤7.丁基(6-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0872] 将5-((叔丁氧基羰基)(丁基)氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(300mg,0.643mmol)、DIPEA(416mg,3.22mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(467mg,3.22mmol)在DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌24小时。然后将混合物用EtOAc(30mL)稀释,并用盐水洗涤。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=10:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(50mg,15.7%产率)。MS

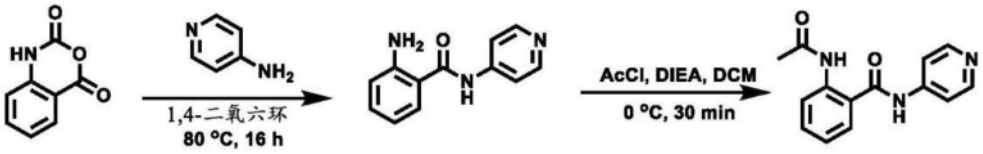
(ESI)m/z:497.1[M+H]$^+$。

[0873] 步骤8. 5-(丁基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺的合成

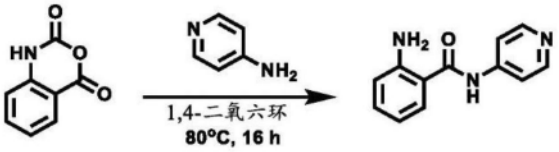


[0874] 将丁基(6-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.100mmol)在TFA(2mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后,在真空下浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(9.25mg,23.3%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.96(s,1H),8.58(s,1H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),7.38-7.30(m,3H),7.25-7.24(m,2H),6.62-6.60(m,1H),6.52-6.49(m,2H),3.11-3.07(m,2H),1.60-1.52(m,2H),1.44-1.35(m,2H),0.93-0.90(m,3H)。MS(ESI)m/z:397.5[M+H]$^+$。

[0875] 实施例097. 2-乙酰胺基-N-(吡啶-4-基)苯甲酰胺(B-121)

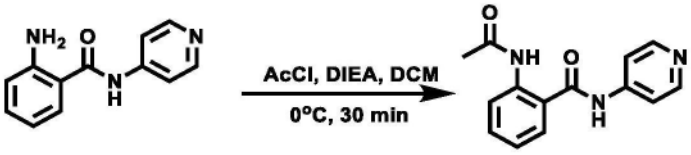


[0876] 步骤1. 2-氨基-N-(吡啶-4-基)苯甲酰胺的合成



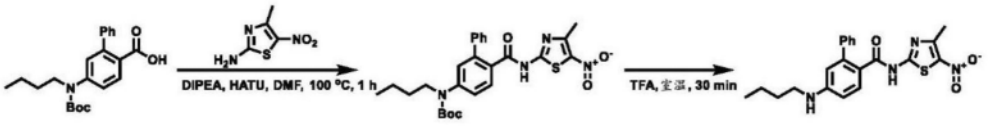
[0877] 将1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(350mg,2.15mmol)和吡啶-4-胺(400mg,4.29mmol)在1,4-二氧六环(10mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。在室温下,在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(250mg,55.0%产率)。MS(ESI)m/z:214.2[M+H]$^+$。

[0878] 步骤2. 2-乙酰胺基-N-(吡啶-4-基)苯甲酰胺的合成

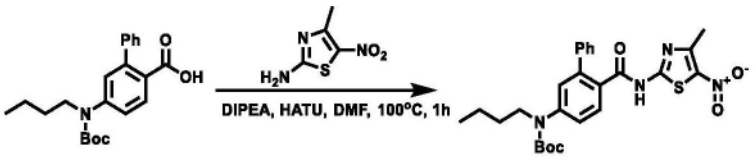


[0879] 在0℃下,向2-氨基-N-(吡啶-4-基)苯甲酰胺(250mg,1.17mmol)和DIEA(301mg,2.33mmol)在DCM(5mL)中的溶液中,加入乙酰氯(181mg,2.33mmol)。在0℃下搅拌30分钟后,将混合物用H_2O(30mL)和EtOAc(3x30mL)稀释,用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(150mg,50%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.07(s,1H),10.18(s,1H),8.56(d,J=6.4Hz,2H),7.90(d,J=6.8Hz,2H),7.82(d,J=8.0Hz,1H),7.70(d,J=7.6Hz,1H),7.54(t,J=7.2Hz,1H),7.26(t,J=7.6Hz,1H),2.02(s,3H)。MS(ESI)m/z:256.4[M+H]$^+$。

[0880] 实施例098. 5-(丁基氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(B-111)

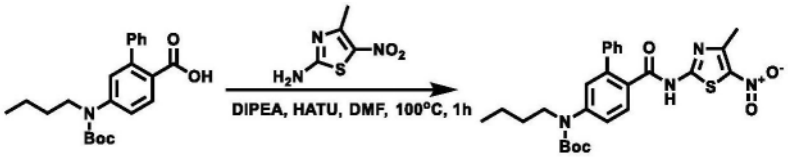


[0881] 步骤1.丁基(6-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



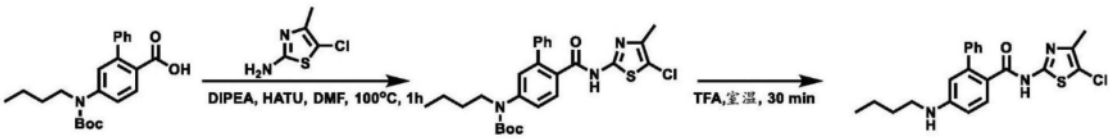
[0882] 在100℃下,向5-((叔丁-氧羰基)(丁基)氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸(200mg,0.541mmol)、4-甲基-5-硝基噻唑-2-胺(258mg,1.62mmol)、HATU(410mg,1.08mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入DIPEA(209mg,1.62mmol)。在100℃下加热1小时后,将混合物冷却至室温,并用EtOAc(100mL)稀释。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色油状标题化合物(400mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:511.2$[M+H]^+$。

[0883] 步骤2. 5-(丁基氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺的合成

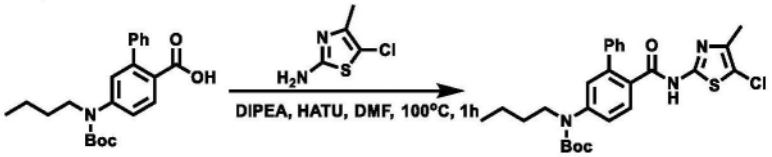


[0884] 将丁基(6-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,粗品)在TFA(2mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后,在真空下浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(9.25mg,23.3%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.88(s,1H),7.53(d,J=8.8Hz,1H),7.37-7.28(m,3H),7.24-7.23(m,2H),6.61-6.59(m,1H),6.52-6.49(m,2H),3.10(t,J=6.8Hz,2H),2.63(s,3H),1.56-1.51(m,2H),1.41-1.34(m,2H),0.91(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:411.4$[M+H]^+$。

[0885] 实施例099. 5-(丁基氨基)-N-(5-氯-4-甲基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(B-116)



[0886] 步骤1.丁基(6-((5-氯-4-甲基噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯]-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0887] 在100℃下,向5-((叔丁氧基羰基)(丁基)氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸(200mg,0.541mmol)、5-氯-4-甲基噻唑-2-胺(81mg,0.541mmol)和HATU(226mg,0.595mmol)在DMF

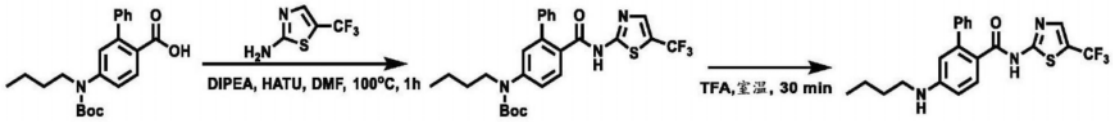
(10mL)中的溶液中,加入DIPEA(140mg,1.08mmol)。在100℃下加热1小时后,将混合物冷却至室温并用EtOAc(100mL)稀释。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色油状标题化合物(300mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:500.1$[M+H]^+$。

[0888] 步骤2. 5-(丁基氨基)-N-(5-氯-4-甲基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺的合成

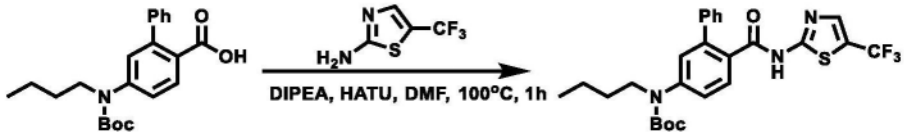


[0889] 将丁基(6-((5-氯-4-甲基噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,粗品)在TFA(2mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后,在真空下浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到灰白色固体状标题化合物((10.1mg,3.63%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.44-7.42(m,1H),7.35-7.23(m,5H),6.58-6.56(m,1H),6.49(d,J=1.6Hz,1H),6.30-6.27(m,1H),5.38(brs,1H),3.10-3.06(m,2H),2.17(s,3H),1.56-1.51(m,2H),1.41-1.36(m,2H),0.91(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:400.4$[M+H]^+$。

[0890] 实施例100. 5-(丁基氨基)-N-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(B-118)

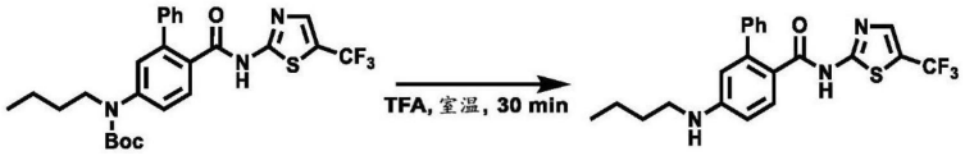


[0891] 步骤1.丁基(6-((5-(三氟甲基)噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0892] 在100℃下,向5-((叔丁氧基羰基)(丁基)氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸(200mg,0.541mmol)、5-(三氟甲基)噻唑-2-胺(91mg,0.541mmol)和HATU(226mg,0.595mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入DIPEA(140mg,1.08mmol)。在100℃下加热1小时后,将混合物冷却至室温并用EtOAc(100mL)稀释。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到棕色油状标题化合物(300mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:520.2$[M+H]^+$。

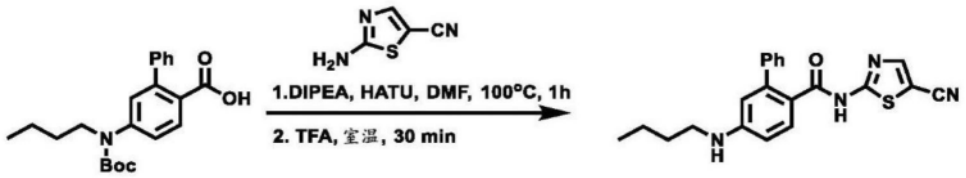
[0893] 步骤2. 5-(丁基氨基)-N-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺的合成



[0894] 将丁基(6-((5-(三氟甲基)噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,粗品)在TFA(2mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后在真空下浓缩混合

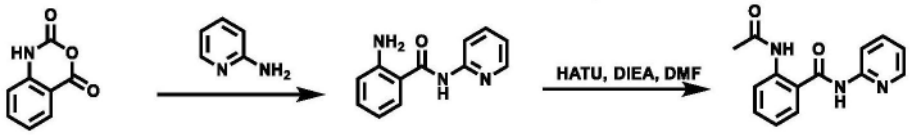
物。通过制备型HPLC纯化所得残余物，以得到灰白色固体状标题化合物((7.25mg，2.51％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ10.91(brs，1H)，8.02(s，1H)，7.51(d，J＝8.4Hz，1H)，7.35-7.24(m，5H)，6.61-6.58(m，1H)，6.51(s，1H)，6.38(t，J＝4.8Hz，1H)，3.12-3.05(m，2H)，1.58-1.51(m，2H)，1.43-1.34(m，2H)，0.91(t，J＝7.2Hz，3H)。MS(ESI)m/z：420.4[M+H]$^+$。

[0895] 实施例101. 5-(丁基氨基)-N-(5-氰基噻唑-2-基)-[1，1'-联苯基]-2-甲酰胺(B-119)

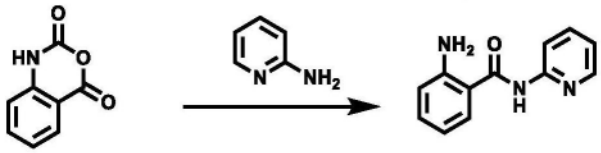


[0896] 在100℃下，向5-((叔丁氧基羰基)(丁基)氨基)-[1，1'-联苯基]-2-甲酸(200mg，0.541mmol)、2-氨基噻唑-5-甲腈(68mg，0.541mmol)和HATU(226mg，0.595mmol)在DMF(3mL)中的溶液中，加入DIPEA(140mg，1.08mmol)。将反应在100℃下加热1小时后，加入TFA(5mL)。在室温下搅拌30分钟后，在真空下浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物，以得到灰白色固体状标题化合物((14.0mg，5.28％产率)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ9.91(brs，1H)，8.24(s，1H)，7.55(d，J＝8.4Hz，1H)，7.34-7.22(m，5H)，6.59-6.57(m，1H)，6.49(s，1H)，6.33-6.31(m，1H)，3.11-3.07(m，2H)，1.58-1.51(m，2H)，1.43-1.34(m，2H)，0.91(t，J＝7.2Hz，3H)。MS(ESI)m/z：377.4[M+H]$^+$。

[0897] 实施例102. 2-乙酰胺基-N-(吡啶-2-基)苯甲酰胺(B-123)



[0898] 步骤1. 2-氨基-N-(吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成



[0899] 将1H-苯并[d][1，3]噁嗪-2，4-二酮(350mg，2.15mmol)和吡啶-2-胺(400mg，4.29mmol)在1，4-二氧六环(10mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。在室温下，在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝1:1)纯化所得残余物，以得到黄色固体状标题化合物(450mg，98.0％产率)。MS(ESI)m/z：214.2[M+H]$^+$。

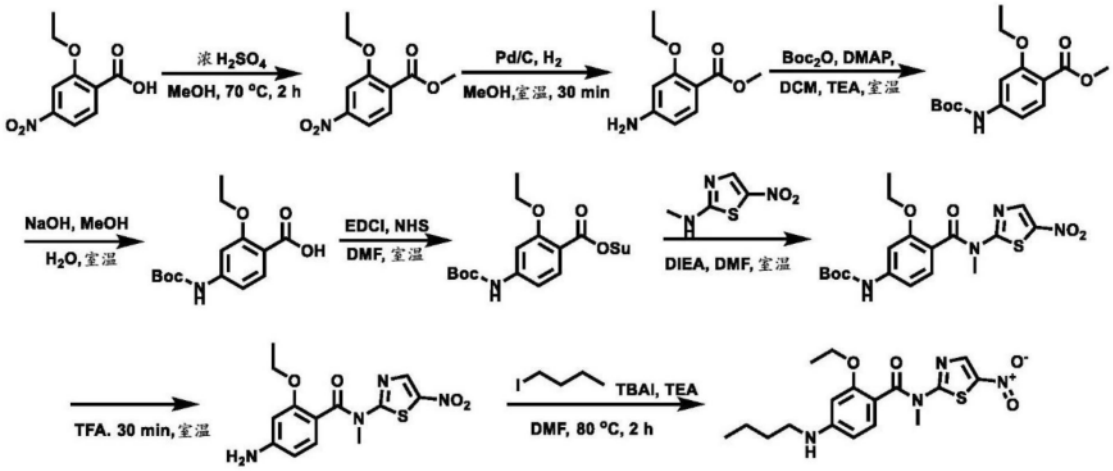
[0900] 步骤2. 2-乙酰胺基-N-(吡啶-2-基)苯甲酰胺的合成



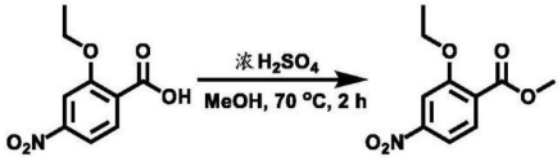
[0901] 在80℃下，向2-氨基-N-(吡啶-2-基)苯甲酰胺(100mg，0.47mmol)、AcOH(55mg，0.94mmol)和HATU(355mg，0.94mmol)在DMF(5mL)中的溶液中，加入DIEA(120mg，0.94mmol)。在80℃下搅拌30分钟后，将混合物用H_2O(30mL)和EtOAc(3x30mL)稀释，用盐水(3x30mL)洗

涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物，以得到黄色固体状标题化合物(120mg，50％产率)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ8.38(d，J＝4.0Hz，1H)，8.12(d，J＝8.4Hz，1H)，8.01(d，J＝8.0Hz，1H)，7.91-7.71(m，2H)，7.50(t，J＝7.2Hz，1H)，7.28-7.10(m，2H)，6.03(brs，1H)，2.05(s，3H)。MS(ESI)m/z：256.2$[M+H]^+$。

[0902] 实施例103. 4-(丁基氨基)-2-乙氧基-N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-107)

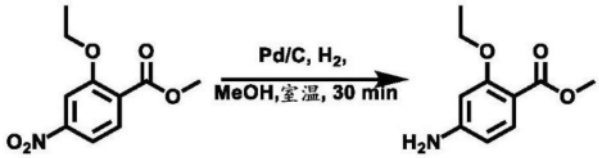


[0903] 步骤1. 2-乙氧基-4-硝基苯甲酸甲酯的合成



[0904] 在室温下，向2-乙氧基-4-硝基苯甲酸(1.50g，7.11mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中，加入浓H_2SO_4(3mL)。在70℃下搅拌2小时后，将混合物冷却至室温，用水(100mL)稀释并用EtOAc(2x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x100mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝4:1)纯化所得残余物，以得到黄色固体状标题化合物(1.50g，94.3％产率)。MS(ESI)m/z：226.0$[M+H]^+$。

[0905] 步骤2. 4-氨基-2-乙氧基苯甲酸甲酯的合成



[0906] 将2-乙氧基-4-硝基苯甲酸甲酯(1.50g，6.67mmol)和Pd/C(150mg，10％产率)在MeOH(30mL)中的混合物在室温在H_2气氛下搅拌30分钟。过滤混合物，且在真空下浓缩滤液，以得到灰色固体状标题化合物(1.10g，84.6％产率)。MS(ESI)m/z：196.1$[M+H]^+$。

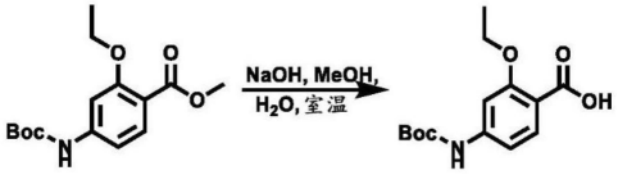
[0907] 步骤3. 4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-乙氧基苯甲酸甲酯的合成



[0908] 将4-氨基-2-乙氧基苯甲酸甲酯(1.00g，5.13mmol)、DMAP(621mg，5.13mmol)、Et_3N

(1.04g,10.26mmol)和Boc_2O(1.68mg,7.70mmol)在MeOH(10mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用水(50mL)稀释并DCM(2x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物,以得到无色油状标题化合物(1.10g,73.3%产率)。MS(ESI)m/z:296.0$[M+H]^+$。

[0909] 步骤4. 4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-乙氧基苯甲酸的合成



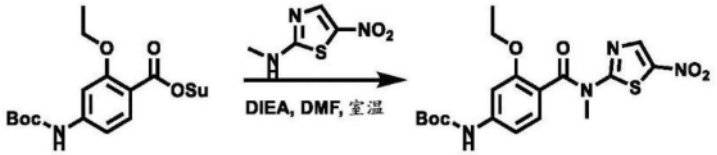
[0910] 向4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-乙氧基苯甲酸甲酯(900mg,3.05mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中,加入NaOH(183mg,4.58mmol)在H_2O(10mL)中的溶液。在室温下搅拌过夜后,将混合物用水(20mL)稀释,用1N HCl酸化(pH=4),用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到白色固体状标题化合物(850mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:280.2$[M-H]^-$。

[0911] 步骤5. 4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-乙氧基苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的合成



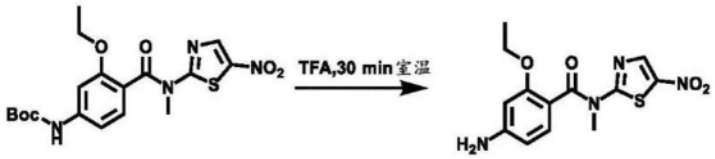
[0912] 将4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-乙氧基苯甲酸(850mg,粗品)、EDCI(1.15g,6.02mmol)和N-羟基琥珀酰亚胺(700mg,6.02mmol)在DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(700mg,两步的产率为60.7%)。MS(ESI)m/z:377.0$[M-H]^-$。

[0913] 步骤6.(3-乙氧基-4-(甲基(5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成



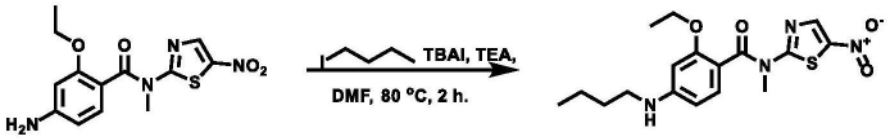
[0914] 将4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-乙氧基苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(400mg,1.06mmol)、N-甲基-5-硝基噻唑-2-胺(217mg,1.36mmol)和DIEA(253mg,2.74mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。然后,将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=2:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(250mg,56.1%产率)。MS(ESI)m/z:423.1$[M+H]^+$。

[0915] 步骤7. 4-氨基-2-乙氧基-N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



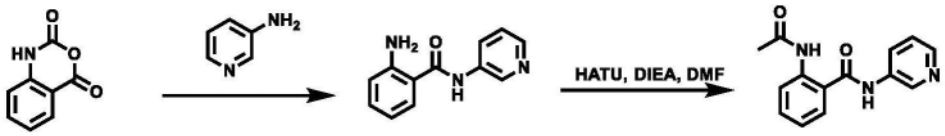
[0916] 将(3-乙氧基-4-(甲基(5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(50.0mg,0.118mmol)在TFA(2mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后,在真空下浓缩混合物,以得到标题化合物(38mg,粗品),其直接用于下一步。MS(ESI)m/z:323.0[M+H]$^+$。

[0917] 步骤8. 4-(丁基氨基)-2-乙氧基-N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

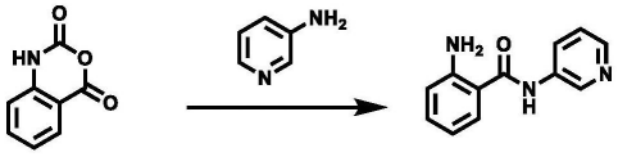


[0918] 将4-氨基-2-乙氧基-N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(38.0mg,粗品)、1-碘丁烷(217mg,1.18mmol)、TBAI(87mg,0.240mmol)和TEA(40mg,0.400mmol)在DMF(5mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。在室温下,通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物((12.0mg,两步的产率为26.8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.72-8.71(m,1H),7.19-7.16(m,1H),6.40(s,1H),6.28-6.24(m,2H),4.08-4.06(m,2H),3.51(s,3H),3.09-3.07(m,2H),1.57-1.54(m,2H),1.41-1.38(m,2H),1.28-1.35(m,3H),0.95-0.91(m,3H)。MS(ESI)m/z:379.1[M+H]$^+$。

[0919] 实施例104. 2-乙酰胺基-N-(吡啶-3-基)苯甲酰胺(B-122)



[0920] 步骤1. 2-氨基-N-(吡啶-3-基)苯甲酰胺的合成



[0921] 将1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(350mg,2.15mmol)和吡啶-3-胺(400mg,4.29mmol)在1,4-二氧六环(10mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。在室温下,在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(143mg,31.0%产率)。MS(ESI)m/z:214.2[M+H]$^+$。

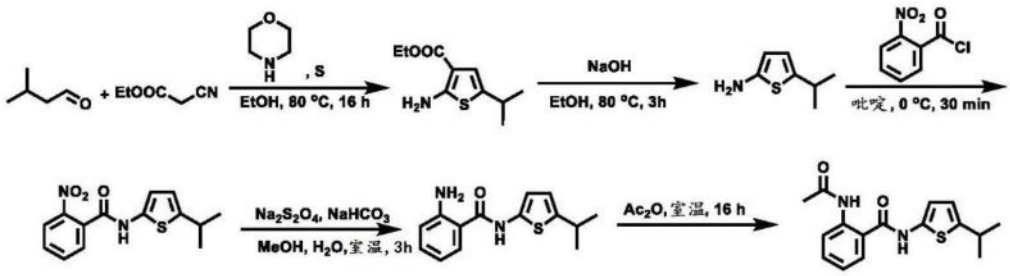
[0922] 步骤2. 2-乙酰胺基-N-(吡啶-3-基)苯甲酰胺的合成



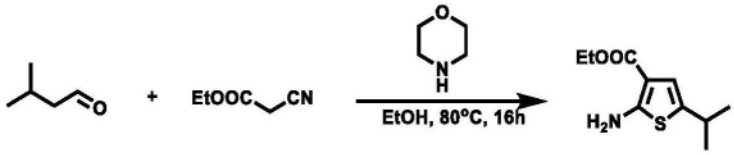
[0923] 将2-乙酰胺基-N-(吡啶-3-基)苯甲酰胺(120mg,0.56mmol)在Ac_2O(4mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。将混合物在真空下浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到黄色固体状标题化合物(90mg,63%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.87-8.86(m,1H),8.32(d,J=

4.0Hz,1H),8.14(d,J=8.0Hz,1H),8.05(d,J=8.0Hz,1H),7.76(d,J=7.6Hz,1H),7.53(t,J=7.6Hz,1H),7.41-7.38(m,1H),7.24(t,J=7.2Hz,1H),6.05(brs,1H),2.05(s,3H)。MS(ESI)m/z:256.2[M+H]$^+$。

[0924] 实施例105. 2-乙酰胺基-N-(5-异丙基噻吩-2-基)苯甲酰胺(B-129)

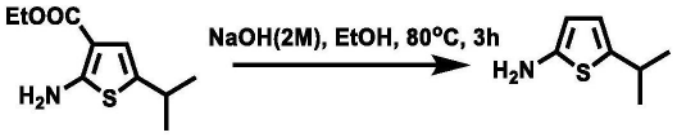


[0925] 步骤1. 2-氨基-5-异丙基噻吩-3-甲酸乙酯的合成



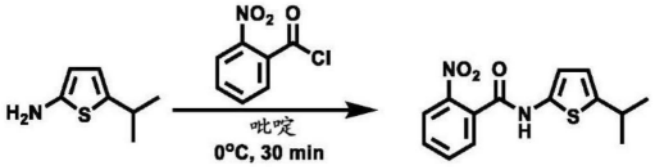
[0926] 将3-甲基丁醛(3.5g,40.69mmol)、2-氰基乙酸乙酯(4.59g,40.69mmol)和S(1.4g,44.76mmol)在EtOH(70mL)和吗啉(50mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。在室温下,在真空下浓缩混合物,以得到黄色油状标题化合物(8.6g,粗品)。MS(ESI)m/z:214.4[M+H]$^+$。

[0927] 步骤2. 5-异丙基噻吩-2-胺的合成



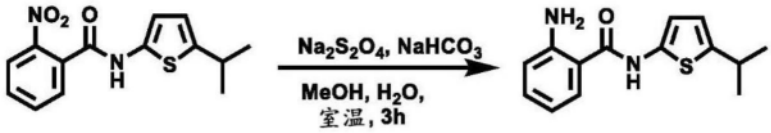
[0928] 将2-氨基-5-异丙基噻吩-3-甲酸乙酯(8.6g,40.4mmol)和NaOH(2M,80.7mL)在EtOH(120mL)中的溶液在80℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至0℃后,用浓H_2SO_4将混合物的pH调节至4。将所得混合物加热至50℃并搅拌2小时。用H_2O(30mL)稀释混合物后,用8N NaOH将pH调节至10。将混合物用EtOAc(3x30mL)萃取,并用盐水(3x30mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(2g,35%)。MS(ESI)m/z:142.5[M+H]$^+$。

[0929] 步骤3.N-(5-异丙基噻吩-2-基)-2-硝基苯甲酰胺的合成



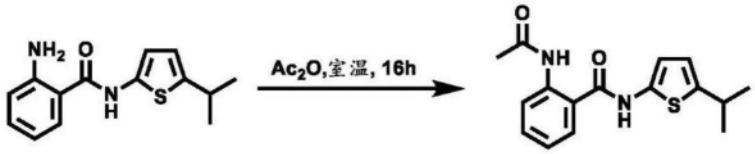
[0930] 在0℃下,向5-异丙基噻吩-2-胺(1.0g,7.09mmol)在吡啶(10mL)中的溶液中,加入2-硝基苯甲酰氯(2.6g,14.2mmol)。在0℃下搅拌30分钟后,将混合物用H_2O(30mL)和EtOAc(3x30mL)稀释,用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(1.5g,73%)。MS(ESI)m/z:291.0[M+H]$^+$。

[0931] 步骤4. 2-氨基-N-(5-异丙基噻吩-2-基)苯甲酰胺的合成



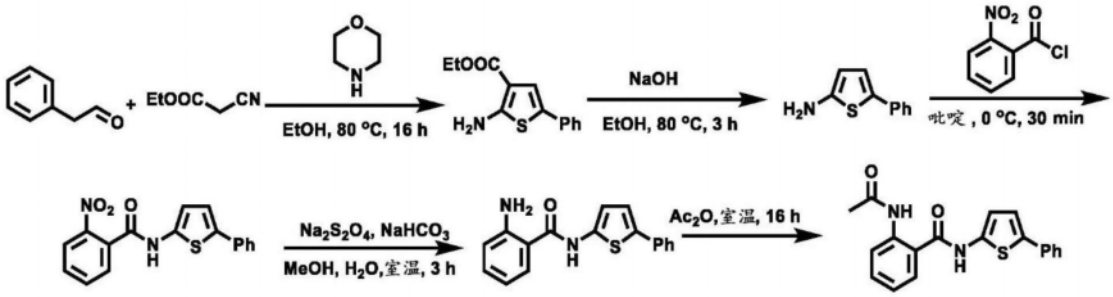
[0932] 将N-(5-异丙基噻吩-2-基)-2-硝基苯甲酰胺(1.5g,5.17mmol)、$Na_2S_2O_4$(9.0g,51.7mmol)和$NaHCO_3$(5.5g,51.7mmol)在MeOH(100mL)和H_2O(10mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。用H_2O(30mL)稀释混合物后,将混合物用EtOAc(3x30mL)萃取,用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(170mg,13.0%产率)。MS(ESI)m/z:261.4$[M+H]^+$。

[0933] 步骤5. 2-乙酰胺基-N-(5-异丙基噻吩-2-基)苯甲酰胺的合成

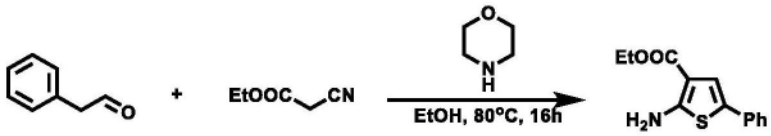


[0934] 将2-氨基-N-(5-异丙基噻吩-2-基)苯甲酰胺(170mg,0.65mmol)在Ac_2O(10mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。将混合物在真空下浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到黄色固体状标题化合物(30mg,15%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.49(s,1H),10.50(s,1H),8.17(d,J=7.6Hz,1H),7.75(d,J=6.4Hz,1H),7.55-7.51(m,1H),7.23-7.22(m,1H),6.70-6.61(m,2H),3.10-3.06(m,1H),2.08(s,3H),1.28-1.26(m,6H)。MS(ESI)m/z:303.3$[M+H]^+$。

[0935] 实施例106. 2-乙酰胺基-N-(5-苯基噻吩-2-基)苯甲酰胺(B-130)

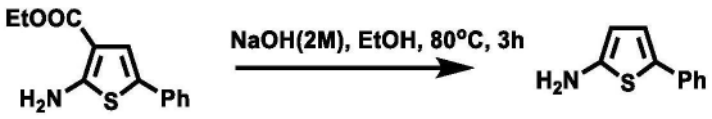


[0936] 步骤1. 2-氨基-5-苯基噻吩-3-甲酸乙酯的合成



[0937] 将2-苯基乙醛(3.5g,29.2mmol)、2-氰基乙酸乙酯(3.29g,29.2mmol)和S(1.1g,32.1mmol)在EtOH(70mL)和吗啉(50mL)中的溶液在80℃下搅拌16小时。在室温下,在真空下浓缩混合物,以得到黄色油状标题化合物(7.8g,粗品)。MS(ESI)m/z:248.2$[M+H]^+$。

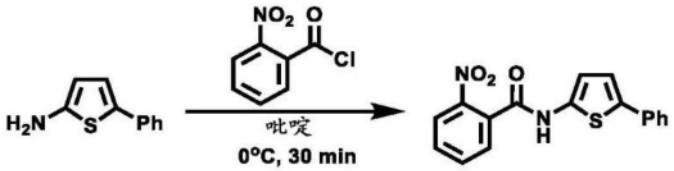
[0938] 步骤2. 5-苯基噻吩-2-胺的合成



[0939] 将2-氨基-5-苯基噻吩-3-甲酸乙酯(7.5g,30.4mmol)和NaOH(2N,61mL)在EtOH(120mL)中的溶液在80℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至0℃后,用浓H_2SO_4将混合物的pH

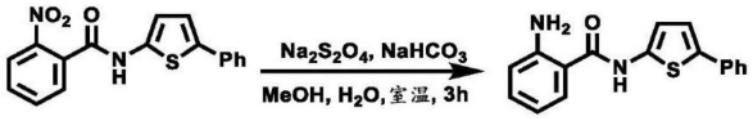
调节至4。将反应混合物加热至50℃并搅拌2小时。用H_2O(30mL)稀释混合物后，用8N NaOH酸化反应(pH＝10)。将反应混合物用EtOAc(3x30mL)萃取，用盐水(3x30mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在真空下浓缩，以得到黄色固体状标题化合物(2.5g，47.0％)。MS(ESI)m/z:176.4$[M+H]^+$。

[0940] 步骤3. 2-硝基-N-(5-苯基噻吩-2-基)苯甲酰胺的合成



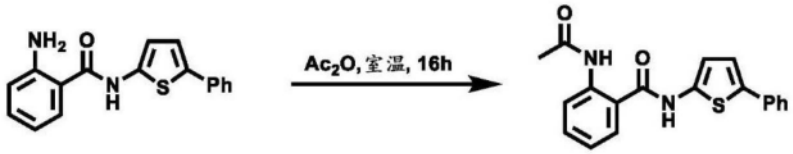
[0941] 在0℃下，向5-苯基噻吩-2-胺(1.0g，5.71mmol)在吡啶(10mL)中的溶液中，加入2-硝基苯甲酰氯(2.1g，11.4mmol)。在0℃下搅拌30分钟后，将混合物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(3x30mL)萃取，用盐水(3x30mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在真空下浓缩，以得到黄色固体状标题化合物(1.7g，99％)。MS(ESI)m/z:325.0$[M+H]^+$。

[0942] 步骤4. 2-氨基-N-(5-苯基噻吩-2-基)苯甲酰胺的合成



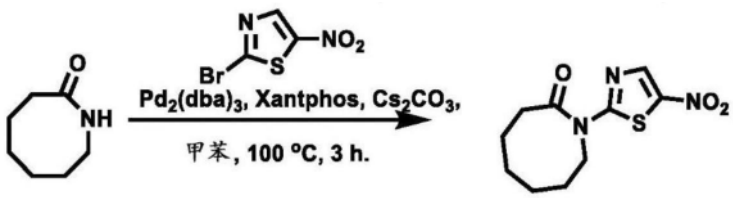
[0943] 将2-硝基-N-(5-苯基噻吩-2-基)苯甲酰胺(1.7g，5.24mmol)、$Na_2S_2O_4$(9.1g，52.4mmol)和$NaHCO_3$(5.5g，52.4mmol)在MeOH/H_2O(100mL/10mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。用H_2O(30mL)稀释混合物后，用EtOAc(3x30mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(3x30mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝3:1)纯化所得残余物，以得到黄色固体状标题化合物(250mg，16.7％产率)。MS(ESI)m/z:295.4$[M+H]^+$。

[0944] 步骤5. 2-乙酰胺基-N-(5-苯基噻吩-2-基)苯甲酰胺的合成



[0945] 将2-氨基-N-(5-苯基噻吩-2-基)苯甲酰胺(250mg，0.85mmol)在Ac_2O(10mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。将混合物在真空下浓缩并通过制备型HPLC纯化，以得到黄色固体状标题化合物(60mg，21％产率)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6):δ11.76(s，1H)，10.45(s，1H)，8.13(d，J＝8.0Hz，1H)，7.78(d，J＝6.4Hz，1H)，7.63-7.53(m，3H)，7.41-7.25(m，5H)，6.90(d，J＝3.6Hz，1H)，2.09(s，3H)。MS(ESI)m/z:335.2$[M-H]^-$。

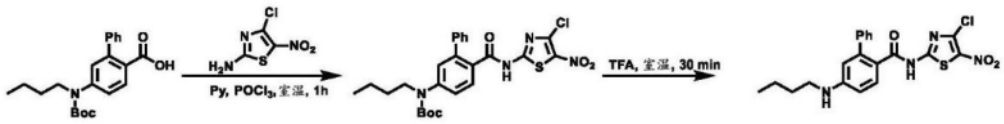
[0946] 实施例107. 1-(5-硝基噻唑-2-基)氮杂环辛-2-酮(B-101)



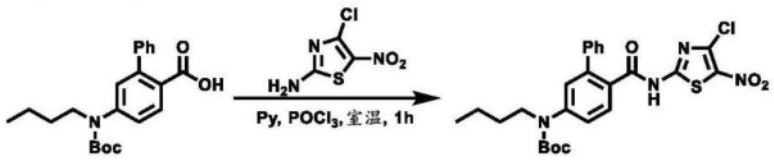
[0947] 将氮杂环辛-2-酮(500mg，3.94mmol)、2-溴-5-硝基噻唑(818mg，3.94mmol)、Pd_2

(dba)$_3$(180mg,0.197mmol)、Xantphos(114mg,0.197mmol)和Cs_2CO_3(2.57mg,7.88mmol)在甲苯(15mL)中的溶液在100℃在氩气氛下搅拌3小时。在室温下,将混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=2:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(399mg,39.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.69(s,1H),4.46(t,J=5.6Hz,2H),2.88(t,J=5.6Hz,2H),1.79-1.77(m,4H),1.55-1.54(m,2H),1.37-1.35(m,2H)。MS(ESI)m/z:256.1[M+H]$^+$。

[0948] 实施例108. 5-(丁基氨基)-N-(4-氯-5-硝基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(B-112)



[0949] 步骤1.丁基(6-((4-氯-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



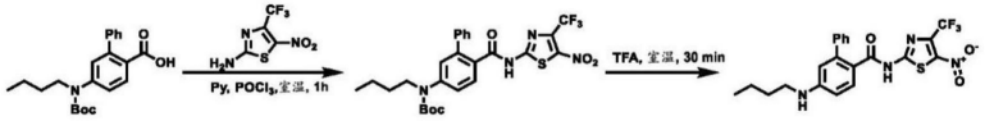
[0950] 在室温下,向5-((叔丁氧基羰基)(丁基)氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸(200mg,0.541mmol)和4-氯-5-硝基噻唑-2-胺(97mg,0.541mmol)在吡啶(10mL)中的溶液中加入磷酰氯(166mg,1.08mmol)。在室温下搅拌1小时后,将混合物用MeOH(5mL)淬灭并在真空下浓缩,以得到棕色油状标题化合物(400mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:531.5[M+H]$^+$。

[0951] 步骤2. 5-(丁基氨基)-N-(4-氯-5-硝基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺的合成

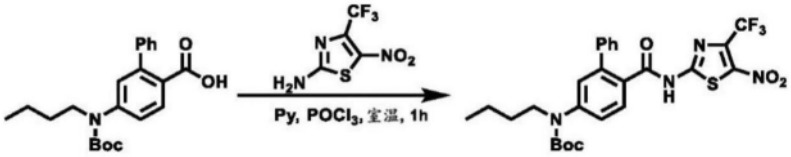


[0952] 将丁基(6-((4-氯-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,粗品)在TFA(5mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后在真空下浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(31.2mg,10.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.22(s,1H),7.57(d,J=8.4Hz,1H),7.56-7.31(m,3H),7.24-7.23(m,2H),6.62-6.59(m,2H),6.52(d,J=1.6Hz,1H),3.11-3.10(m,2H),1.58-1.49(m,2H),1.43-1.36(m,2H),0.91(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:431.0[M+H]$^+$。

[0953] 实施例109. 5-(丁基氨基)-N-(5-硝基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(B-114)



[0954] 步骤1.丁基(6-((5-硝基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



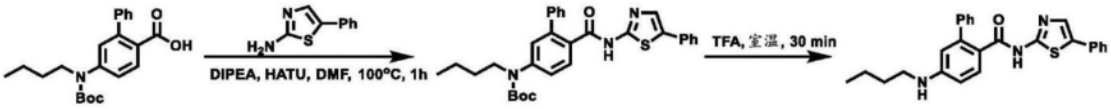
[0955] 在室温下,向5-((叔丁氧基羰基)(丁基)氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸(200mg,0.541mmol)、5-硝基-4-(三氟甲基)噻唑-2-胺(115mg,0.541mmol)在吡啶(10mL)中的溶液中加入磷酰氯(166mg,1.08mmol)。在室温下搅拌1小时后,将混合物用MeOH(5mL)淬灭并在真空下浓缩,以得到棕色油状标题化合物(400mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:563.3[M-H]$^-$。

[0956] 步骤2. 5-(丁基氨基)-N-(5-硝基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺的合成

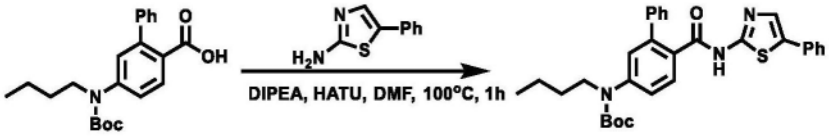


[0957] 将丁基(6-((5-硝基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,粗品)在TFA(5mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后在真空下浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(19.3mg,6.17%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.41(s,1H),7.60(d,J=8.8Hz,1H),7.37-7.29(m,3H),7.25-7.23(m,2H),6.63(brs,1H),6.62-6.59(m,1H),6.52(d,J=1.6Hz,1H),3.13-3.09(m,2H),1.58-1.51(m,2H),1.43-1.36(m,2H),0.91(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:465.0[M+H]$^+$。

[0958] 实施例110. 5-(丁基氨基)-N-(5-苯基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(B-120)



[0959] 步骤1.丁基(6-((5-苯基噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



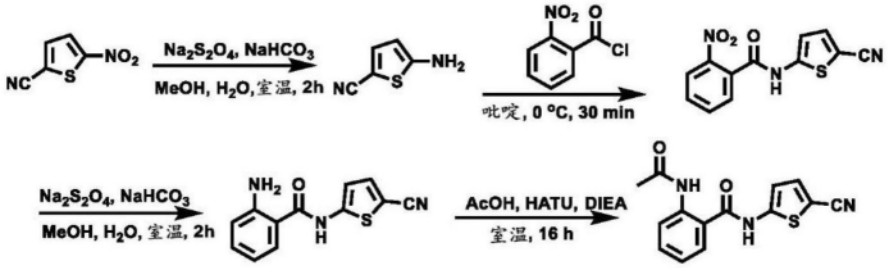
[0960] 在100℃下,向5-((叔丁氧基羰基)(丁基)氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸(200mg,0.541mmol)、5-(三氟甲基)噻唑-2-胺(106mg,0.541mmol)和HATU(226mg,0.595mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入DIPEA(140mg,1.08mmol)。在100℃下加热1小时后,将混合物冷却至室温并用EtOAc(100mL)稀释。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到棕色油状标题化合物(300mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:528.6[M+H]$^+$。

[0961] 步骤2. 5-(丁基氨基)-N-(5-苯基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺的合成

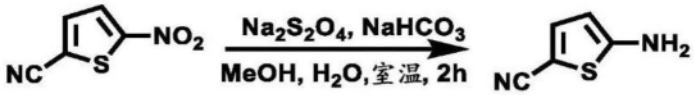


[0962] 将丁基(6-((5-(三氟甲基)噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,粗品)在TFA(2mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后在真空下浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到灰白色固体状标题化合物((23.2mg,7.92%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.01(brs,1H),7.82(s,1H),7.58(d,J=7.2Hz,2H),7.47(d,J=8.4Hz,1H),7.40-7.33(m,4H),7.30-7.25(m,4H),6.61-6.58(m,1H),6.52(d,J=1.2Hz,1H),6.52(t,J=4.4Hz,1H),3.11-3.07(m,2H),1.59-1.52(m,2H),1.44-1.35(m,2H),0.92(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:428.2[M+H]$^+$。

[0963] 实施例111. 2-乙酰胺基-N-(5-氰基噻吩-2-基)苯甲酰胺(B-128)

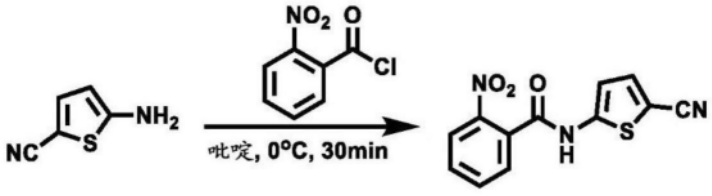


[0964] 步骤1. 5-氨基噻吩-2-甲腈的合成



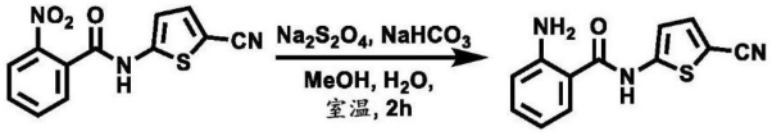
[0965] 将5-硝基噻吩-2-甲腈(2.0g,12.9mmol)、$Na_2S_2O_4$(4.5g,25.9mmol)和$NaHCO_3$(2.7g,25.9mmol)在MeOH(100mL)和H_2O(10mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。用H_2O(30mL)稀释混合物后,将混合物用EtOAc(3x30mL)萃取,用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(300mg,19.0%产率)。MS(ESI)m/z:125.5[M+H]$^+$。

[0966] 步骤2.N-(5-氰基噻吩-2-基)-2-硝基苯甲酰胺的合成



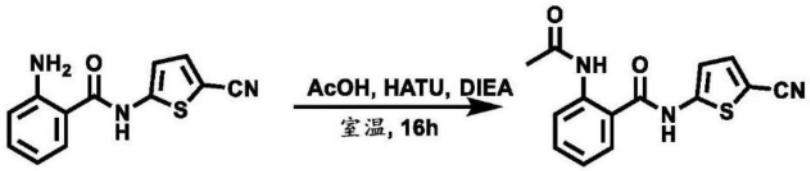
[0967] 将5-氨基噻吩-2-甲腈(0.3g,2.42mmol)在吡啶(5mL)中的溶液在0℃下加入2-硝基苯甲酰氯(0.89g,4.84mmol)。在0℃下搅拌30分钟后,将混合物用H_2O(30mL)稀释,用EtOAc(3x30mL)萃取,用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(0.4g,61%)。MS(ESI)m/z:272.0[M-H]$^-$。

[0968] 步骤3. 2-氨基-N-(5-氰基噻吩-2-基)苯甲酰胺的合成



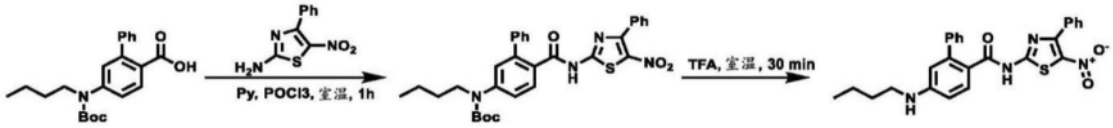
[0969] 将N-(5-氰基噻吩-2-基)-2-硝基苯甲酰胺(0.4g,1.46mmol)、$Na_2S_2O_4$(0.51g,2.93mmol)和$NaHCO_3$(0.31g,2.93mmol)在MeOH(20mL)和H_2O(2mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。用H_2O(30mL)稀释混合物后,将混合物用EtOAc(3x30mL)萃取,用盐水(3x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(110mg,31%产率)。MS(ESI)m/z:244.0$[M+H]^+$。

[0970] 步骤4. 2-乙酰胺基-N-(5-氰基噻吩-2-基)苯甲酰胺的合成

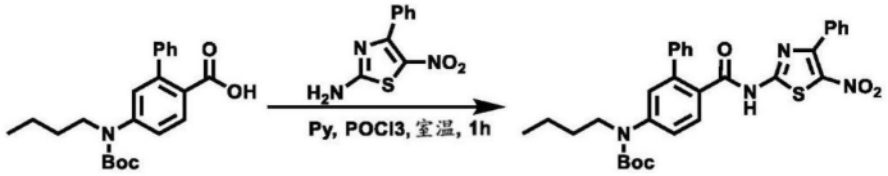


[0971] 将2-氨基-N-(5-氰基噻吩-2-基)苯甲酰胺(110mg,0.45mmol mmol)、AcOH(27mg,0.45mmol)、HATU(171mg,0.45mmol)和DIEA(116mg,0.90mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(20mg,16%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.36(s,1H),10.21(s,1H),7.90(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=4.4Hz,1H),7.72(d,J=7.2Hz,1H),7.56(t,J=7.2Hz,1H),7.27(t,J=7.2Hz,1H),6.92(d,J=4.4Hz,1H),2.04(s,3H)。MS(ESI)m/z:284.2$[M-H]^-$。

[0972] 实施例112. 5-(丁基氨基)-N-(5-硝基-4-苯基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(B-131)



[0973] 步骤1.丁基(6-((5-硝基-4-苯基噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



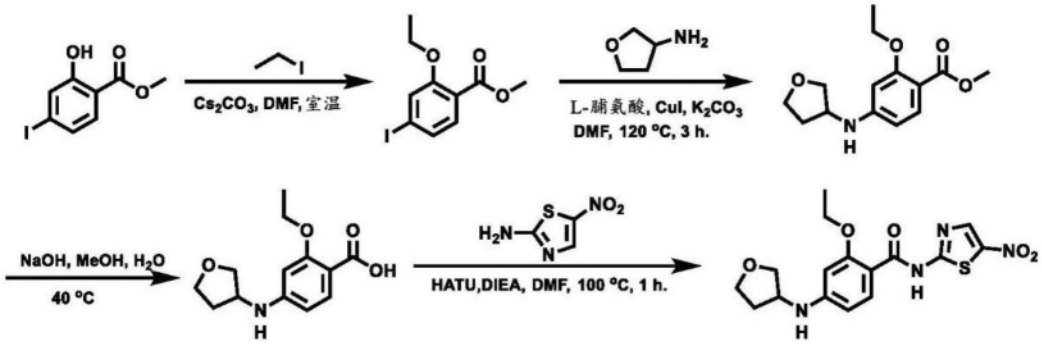
[0974] 向5-((叔丁氧基羰基)(丁基)氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸(200mg,0.541mmol)、5-硝基-4-(三氟甲基)噻唑-2-胺(115mg,0.541mmol)在吡啶(10mL)中的溶液中加入磷酰氯(166mg,1.08mmol)。在室温下搅拌1小时后,将混合物用MeOH(5mL)淬灭并在真空下浓缩,以得到棕色油状标题化合物(400mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:573.3$[M+H]^+$。

[0975] 步骤2. 5-(丁基氨基)-N-(5-硝基-4-苯基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺的合成

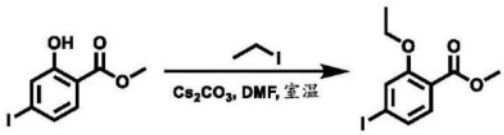


[0976] 将丁基(6-((5-硝基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,粗品)在TFA(5mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后在真空下浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(18.4mg,5.79%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.05(s,1H),7.70(d,J=5.6Hz,2H),7.57(d,J=8.4Hz,1H),7.50-7.48(m,3H),7.41-7.35(m,3H),7.27-7.25(m,2H),6.60(d,J=8.4Hz,1H),6.56-6.48(m,2H),3.16-3.06(m,2H),1.56-1.51(m,2H),1.41-1.34(m,2H),0.91(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:473.1[M+H]$^+$。

[0977] 实施例113. 2-乙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯甲酰胺(B-97)

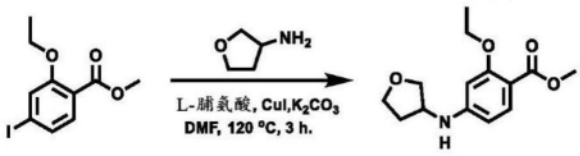


[0978] 步骤1. 2-乙氧基-4-碘苯甲酸甲酯的合成



[0979] 将2-羟基-4-碘苯甲酸甲酯(5.00g,18.0mmol)、Cs_2CO_3(11.7g,35.9mmol)和碘乙烷(2mL)在DMF(30mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。然后,将混合物用水(200mL)稀释并用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=4:1)纯化所得残余物,以得到无色油状标题化合物(5.5g,99.1%产率)。MS(ESI)m/z:306.9[M+H]$^+$。

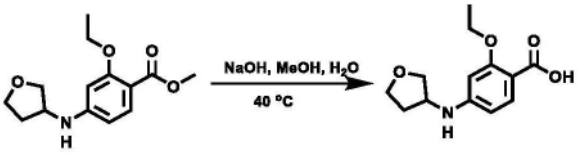
[0980] 步骤2. 2-乙氧基-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯甲酸甲酯的合成



[0981] 在氩气氛下,将2-乙氧基-4-碘苯甲酸甲酯(500mg,1.63mmol)、四氢呋喃-3-胺(284mg,3.26mmol)、L-脯氨酸(187mg,1.63mmol)、CuI(310mg,1.63mmol)和K_2CO_3(450mg,3.26mmol)在DMF(8mL)中的溶液在120℃下搅拌3小时。在室温下,将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到无色油状标题

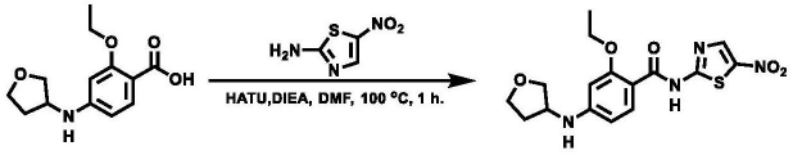
化合物(220mg,50.8%产率)。MS(ESI)m/z:266.2[M+H]$^+$。

[0982] 步骤3.2-乙氧基-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯甲酸的合成



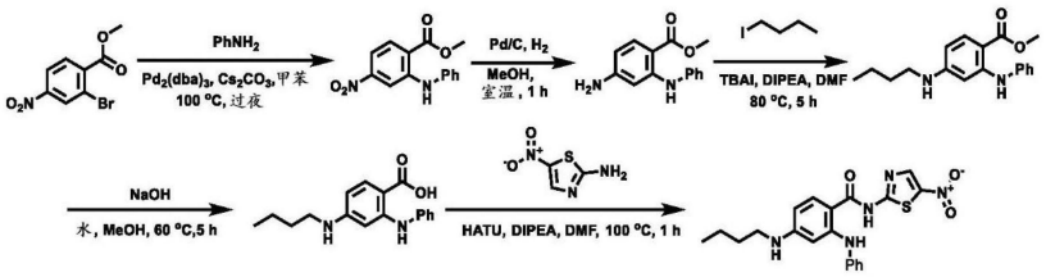
[0983] 将2-乙氧基-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯甲酸甲酯(220mg,0.83mmol)和NaOH(133mg,3.32mmol)在MeOH(5mL)/H_2O(10mL)中的溶液在40℃下搅拌过夜。然后,将混合物用水(20mL)稀释,用1N HCl酸化(pH=4),并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到白色固体状标题化合物(170mg,81.7%产率)。MS(ESI)m/z:252.2[M+H]$^+$。

[0984] 步骤4. 2-乙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯甲酰胺的合成

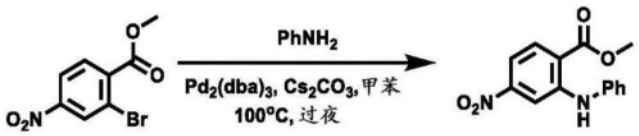


[0985] 在100℃下,向2-乙氧基-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯甲酸(100mg,0.398mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(116mg,0.797mmol)和HATU(302mg,0.797mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,加入DIEA(129mg,0.797mmol)。在100℃下搅拌1小时后,将混合物冷却至室温,浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到黄色固体状标题化合物(29.0mg,19.3%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.68(s,1H),8.65(s,1H),7.75(d,J=8.8Hz,1H),7.07(d,J=6.0Hz,1H),6.37(d,J=8.8Hz,1H),6.28(s,1H),4.24(q,J=6.8Hz,2H),4.15(s,1H),3.92-3.88(m,1H),3.85-3.81(m,1H),3.77-3.74(m,1H),3.57-3.54(m,1H),2.26-2.19(m,1H),1.80-1.78(m,1H),1.49(t,J=6.8Hz,3H)。MS(ESI)m/z:379.1[M+H]$^+$。

[0986] 实施例114. 4-(丁基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-(苯基氨基)苯甲酰胺(B-108)



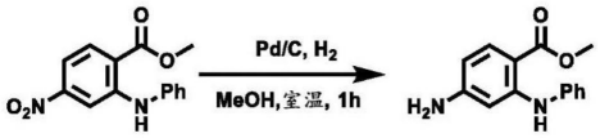
[0987] 步骤1. 4-硝基-2-(苯基氨基)苯甲酸甲酯的合成



[0988] 在氩气氛下,将2-溴-4-硝基苯甲酸甲酯(5.00g,19.2mmol)、苯胺(2.15g,23.0mmol)、Cs_2CO_3(12.5g,38.4mmol)、$Pd_2(dba)_3$(1.76g,1.92mmol)和Xantphos(1.11g,

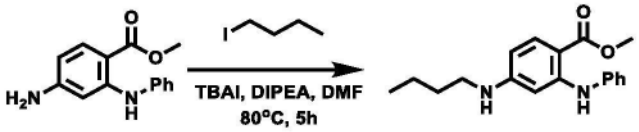
1.92mmol)在甲苯(30mL)中的溶液在100℃下在氩气氛下搅拌过夜。在室温下,将反应混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(4.00g,76.5%产率)。MS(ESI)m/z:273.4$[M+H]^+$。

[0989] 步骤2. 4-氨基-2-(苯基氨基)苯甲酸甲酯的合成



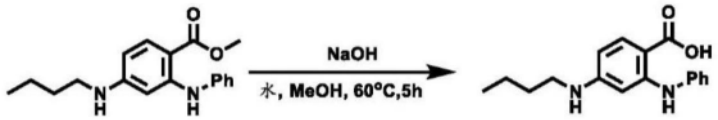
[0990] 将4-硝基-2-(苯基氨基)苯甲酸甲酯(2.00g,7.35mmol),Pd/C(200mg,10%活性炭载钯)在MeOH(20mL)中的溶液在室温下在氢氛下搅拌1小时。然后,过滤反应混合物并且在真空下浓缩滤液,以得到灰白色固体状标题化合物(2.00g,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:243.4$[M+H]^+$。

[0991] 步骤3. 4-(丁基氨基)-2-(苯基氨基)苯甲酸甲酯的合成



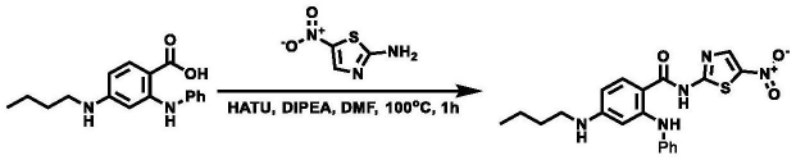
[0992] 将4-氨基-2-(苯基氨基)苯甲酸甲酯(2.00g,粗品)、1-碘丁烷(6.76g,36.8mmol)、TBAI(2.71g,7.35mmol)和DIPEA(2.82g,22.1mmol)在DMF(30mL)中的溶液在80℃下搅拌5小时。在室温下,将混合物用EtOAc(50mL)稀释,并用盐水(3x30mL)洗涤。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=5:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(1.00g,45.6%产率)。MS(ESI)m/z:299.5$[M+H]^+$。

[0993] 步骤4. 4-(丁基氨基)-2-(苯基氨基)苯甲酸的合成



[0994] 将4-(丁基氨基)-2-(苯基氨基)苯甲酸甲酯(1.0g,3.35mmol)、NaOH(670mg,16.8mmol)在MeOH(5mL)和H_2O(2mL)中的溶液在60℃下搅拌5小时。在室温下,用水(50mL)稀释反应混合物。用1N HCl将混合物的pH调节至5后,用EtOAc(3x30mL)萃取混合物。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到灰白色固体状标题化合物(800mg,84.0%产率)。m/z:285.2$[M+H]^+$。

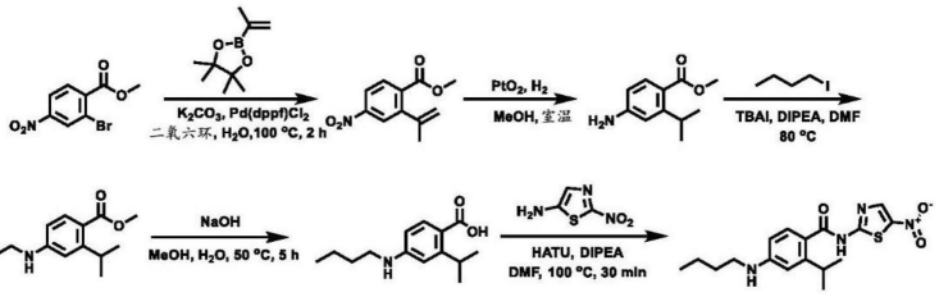
[0995] 步骤5. 4-(丁基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-(苯基氨基)苯甲酰胺的合成



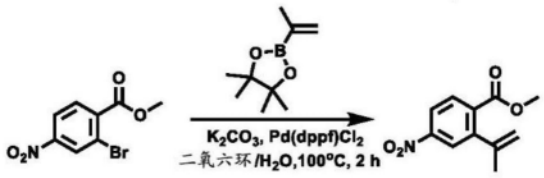
[0996] 在100℃下,向4-(丁基氨基)-2-(苯基氨基)苯甲酸(200mg,0.703mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(153mg,1.06mmol)和HATU(403mg,1.06mmol)在DMF(3mL)中的溶液中,加入DIPEA(182mg,1.41mmol)。在100℃下搅拌1小时后,将反应混合物冷却至室温,并通过制备型HPLC纯化,以得到黄色固体状标题化合物(6.85mg,1.86%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ

12.85(brs,1H),9.73(s,1H),8.66(s,1H),7.88(d,J＝9.2,1H),7.38-7.34(m,2H),7.27-7.25(m,2H),7.07(t,J＝7.2Hz,1H),6.67(brs,1H),6.34(s,1H),6.13-6.11(m,1H),3.01-2.97(m,2H),1.51-1.42(m,2H),1.37-1.26(m,2H),0.87(t,J＝7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:412.2[M+H]$^+$。

[0997] 实施例115. 4-(丁基氨基)-2-异丙基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-109)

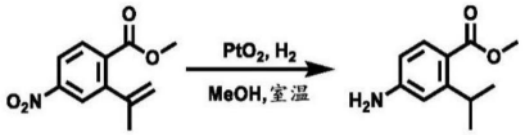


[0998] 步骤1. 4-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯的合成



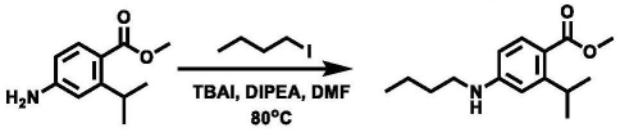
[0999] 将2-溴-4-硝基苯甲酸甲酯(1.28g,4.92mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(1.25g,7.44mmol)、Pd(dppf)Cl_2(108mg,0.147mmol)和K_2CO_3(1.36g,9.85mmol)在1,4-二氧六环/水(20mL,v/v＝10:1)中的溶液在100℃下在氩气氛下搅拌2小时。在室温下,将反应混合物用EtOAc(40mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝10:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(900mg,产率为82.7%产率)。m/z:222.2[M+H]$^+$。

[1000] 步骤2. 4-氨基-2-异丙基苯甲酸甲酯的合成



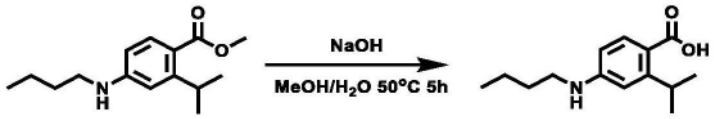
[1001] 将4-硝基-2-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯(500mg,2.26mmol)和PtO_2(50mg,0.220mmol)在MeOH(15mL)中的溶液在室温在氢气气氛下搅拌过夜。然后,过滤混合物并浓缩,以得到棕色固体状标题化合物(300mg,粗品)。MS(ESI)m/z:194.1[M+H]$^+$。

[1002] 步骤3. 4-(丁基氨基)-2-异丙基苯甲酸甲酯的合成



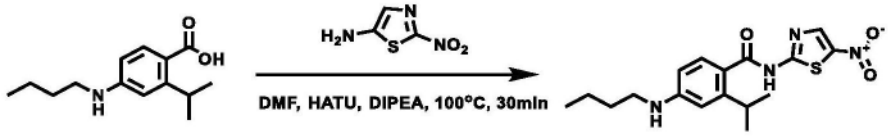
[1003] 将4-氨基-2-异丙基苯甲酸甲酯(300mg,粗品)、1-碘丁烷(1.40g,7.65mmol)、TBAI(1.15g,3.11mmol)和DIPEA(0.2mL)在DMF(10mL)中的溶液在80℃下搅拌过夜。在室温下,将反应混合物用EtOAc(30mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝10:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状标题化合物(150mg,经两步的产率为26.6%)。MS(ESI)m/z:250.1[M+H]$^+$。

[1004] 步骤4. 4-(丁基氨基)-2-异丙基苯甲酸的合成



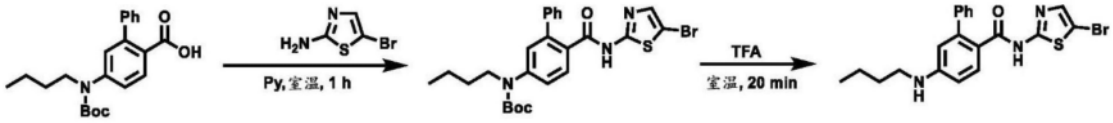
[1005] 将4-(丁基氨基)-2-异丙基苯甲酸甲酯(150mg,0.602mmol)和NaOH(500mg,12.5mmol)在MeOH(5mL)和水(1mL)中的溶液在50℃下搅拌5小时。在室温下,用水性1N HCl酸化混合物(pH=5)。用EtOAc(3x20mL)萃取化合物。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到白色固体状标题化合物(130mg,粗品)。MS(ESI)m/z:236.5$[M+H]^+$。

[1006] 步骤5. 4-(丁基氨基)-2-异丙基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

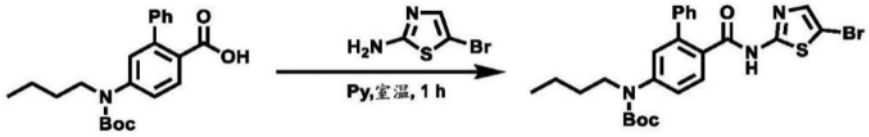


[1007] 在100℃下,向4-(丁基氨基)-2-异丙基苯甲酸(130mg,0.553mmol)、2-硝基噻唑-5-胺(180mg 1.24mmol)和HATU(480mg,1.26mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入DIPEA(0.5mL)。在100℃下搅拌30分钟后,将混合物冷却至室温,并通过制备型HPLC纯化,以得到黄色固体状标题化合物(23.8mg,经两步的产率为8.3%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.06(s,1H),8.65(s,1H),7.45(d,J=8.4Hz,1H),6.63(s,1H),6.44-6.36(m,2H),3.59-3.50(m,1H),3.09-3.05(m,2H),1.55-1.50(m,2H),1.41-1.36(m,2H),1.17(d,J=6.8Hz,6H),0.92(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:361.2$[M+H]^+$。

[1008] 实施例116.N-(5-溴噻唑-2-基)-5-(丁基氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(B-117)

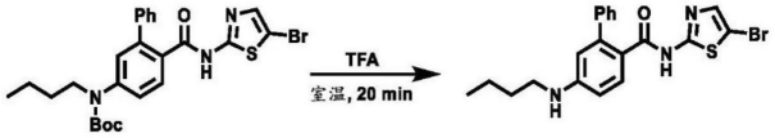


[1009] 步骤1.(6-((5-溴噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)(丁基)氨基甲酸叔丁酯的合成



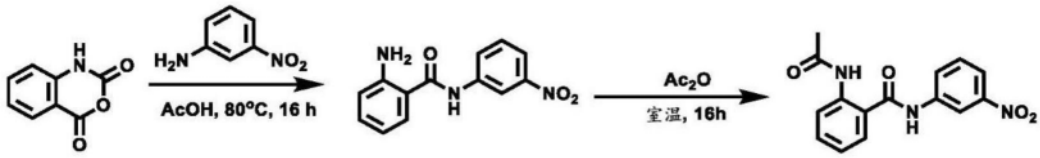
[1010] 在室温下,向5-((叔丁氧基羰基)(丁基)氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸(200mg,0.541mmol)和5-溴噻唑-2-胺氢溴酸盐(140mg,0.541mmol)在吡啶(10mL)中的溶液中,加入磷酰氯(166mg,1.08mmol)。在室温下搅拌1小时后,仔细地将混合物用MeOH(5mL)淬灭并在真空下浓缩,以得到棕色油状标题化合物(400mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:530.0$[M-H]^-$。

[1011] 步骤2.N-(5-溴噻唑-2-基)-5-(丁基氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺的合成

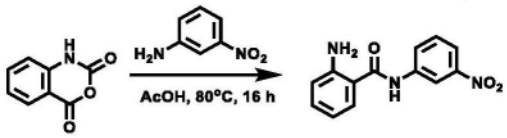


[1012] 将6-((5-溴噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)(丁基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,粗品)在TFA(5mL)中的溶液在室温下搅拌20分钟。将混合物在真空下浓缩,并通过制备型HPLC纯化,以得到黄色固体状标题化合物(7.10mg,经两步的产率为2.41%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.2(s,1H),7.50(s,1H),7.45(d,J=8.4Hz,1H),7.36-7.23(m,5H),6.59(d,J=6.8Hz,1H),6.53-6.50(m,1H),6.33(brs,1H),3.10-3.07(m,2H),1.58-1.51(m,2H),1.41-1.34(m,2H),0.91(t,J=7.4Hz,3H)。MS(ESI)m/z:430.0[M+H]$^+$。

[1013] 实施例117. 2-乙酰胺基-N-(3-硝基苯基)苯甲酰胺(B-124)

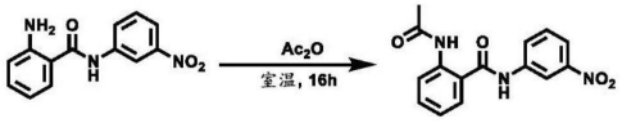


[1014] 步骤1. 2-氨基-N-(3-硝基苯基)苯甲酰胺的合成



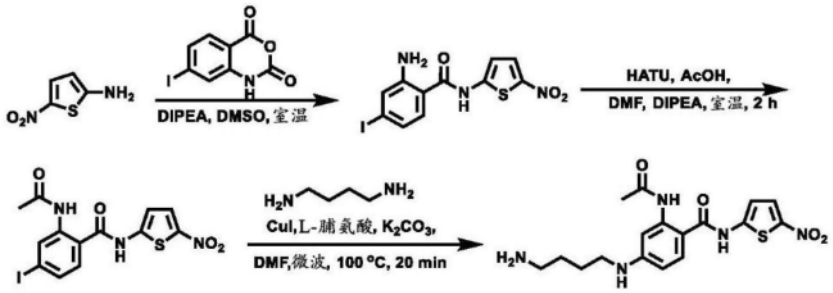
[1015] 向1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(500mg,3.06mmol)在AcOH(10mL)中的溶液中,加入3-硝基苯胺(423mg,3.06mmol)。在80℃下搅拌16小时后,将混合物冷却至室温并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(270mg,34.0%产率)。MS(ESI)m/z:258.0[M+H]$^+$。

[1016] 步骤2. 2-乙酰胺基-N-(3-硝基苯基)苯甲酰胺的合成

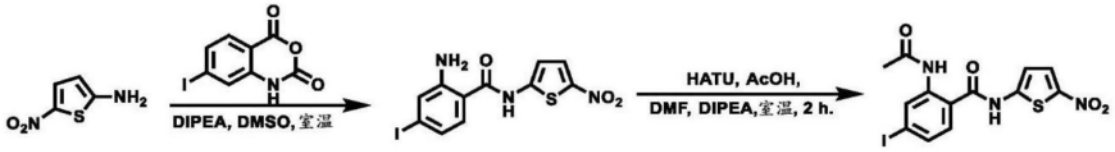


[1017] 将2-氨基-N-(3-硝基苯基)苯甲酰胺(150mg,0.58mmol)在Ac_2O(10mL)中的溶液在室温下搅拌16小时。将混合物在真空下浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到黄色固体状标题化合物(85mg,48.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.83(s,1H),10.21(s,1H),8.77(s,1H),8.08(d,J=7.6Hz,1H),7.98(d,J=6.4Hz,2H),7.74(d,J=7.6Hz,1H),7.66(t,J=8.0Hz,1H),7.54(t,J=7.6Hz,1H),7.25(t,J=7.6Hz,1H),2.24-1.83(s,3H)。MS(ESI)m/z:300.1[M+H]$^+$。

[1018] 实施例118. 2-乙酰胺基-4-((4-氨基丁基)氨基)-N-(5-硝基噻吩-2-基)苯甲酰胺(BL-20)

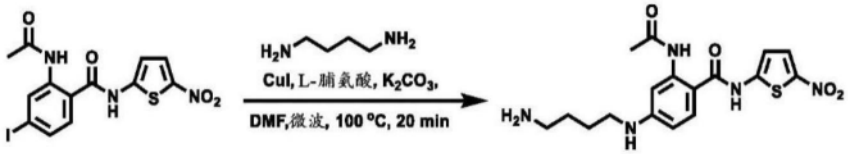


[1019] 步骤1. 2-乙酰胺基-4-碘-N-(5-硝基噻吩-2-基)苯甲酰胺的合成



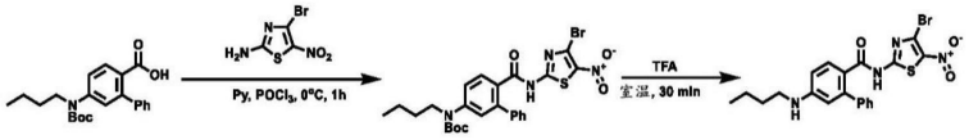
[1020] 在室温下,向5-硝基噻吩-2-胺(170mg,1.18mmol)和7-碘-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(511mg,1.77mmol)在DMSO(6mL)中的溶液中,加入DIEA(305mg,2.36mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜后,加入HATU(918mg,2.41mmol)、AcOH(212mg,3.54mmol)和DIEA(305mg,2.36mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌2小时。然后,将混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到红色固体状标题化合物(270mg,53.1%产率)。MS(ESI)m/z:430.0[M-H]$^-$。

[1021] 步骤2. 2-乙酰胺基-4-((4-氨基丁基)氨基)-N-(5-硝基噻吩-2-基)苯甲酰胺的合成

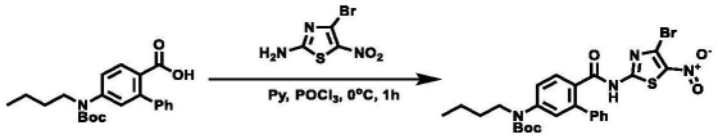


[1022] 在氩气氛下,将2-乙酰胺基-4-碘-N-(5-硝基噻吩-2-基)苯甲酰胺(250mg,0.58mmol)、丁烷-1,4-胺(255mg,2.90mmol)、L-脯氨酸(13.4mg,0.116mmol)、CuI(22.1mg,0.116mmol)和K_2CO_3(240mg,1.74mmol)在DMF(3mL)中的溶液在100℃下在微波下在氩气氛下搅拌20分钟。在室温下,将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到红色固体状标题化合物(48.8mg,16.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.50(s,1H),7.95(d,J=8.8Hz,1H),7.87(d,J=4.8Hz,1H),7.84(s,1H),7.59(brs,3H),6.47(d,J=4.8Hz,1H),6.30-6.26(m,2H),3.08-3.07(m,2H),2.83-2.81(m,2H),2.14(s,3H),1.61-1.59(m,4H)。MS(ESI)m/z:392.1[M+H]$^+$。

[1023] 实施例119.N-(4-溴-5-硝基噻唑-2-基)-5-(丁基氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(B-113)

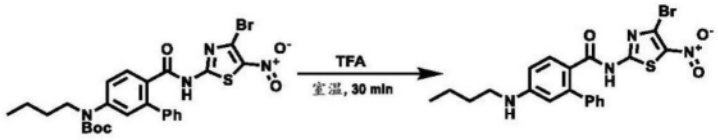


[1024] 步骤1.(6-((4-溴-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)(丁基)氨基甲酸叔丁酯的合成



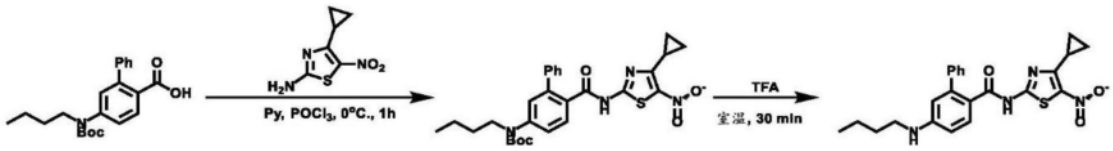
[1025] 在0℃下,向5-((叔丁氧基羰基)(丁基)氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸(200mg,0.541mmol)和4-溴-5-硝基噻唑-2-胺(121mg,0.541mmol)在吡啶(10mL)中的溶液中加入磷酰氯(166mg,1.08mmol)在0℃下搅拌1小时后,将混合物在0℃下用MeOH(5mL)淬灭并在真空下浓缩,以得到棕色油状标题化合物(400mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:575.0$[M+H]^+$。

[1026] 步骤2.N-(4-溴-5-硝基噻唑-2-基)-5-(丁基氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺的合成

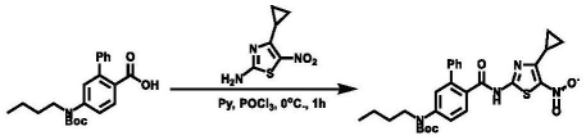


[1027] 将(6-((4-溴-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)(丁基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,粗品)在TFA(5mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后在真空下浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(10.1mg,经两步的产率为3.17%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.2(brs,1H),7.57(d,J=8.8Hz,1H),7.39-7.31(m,3H),7.34(d,J=6.8Hz,2H),6.64-6.59(m,2H),6.52(brs,1H),3.16-3.06(m,2H),1.58-1.53(m,2H),1.41-1.36(m,2H),0.91(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:473.0$[M-H]^-$。

[1028] 实施例120. 5-(丁基氨基)-N-(4-环丙基-5-硝基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(B-115)

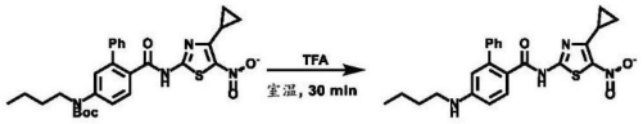


[1029] 步骤1.丁基(6-((4-环丙基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



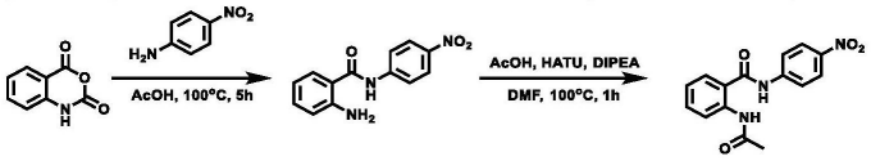
[1030] 在0℃下,向5-((叔丁氧基羰基)(丁基)氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸(200mg,0.541mmol)和4-环丙基-5-硝基噻唑-2-胺(100mg,0.541mmol)在吡啶(10mL)中的溶液中加入磷酰氯(166mg,1.08mmol)。在0℃下搅拌1小时后,将混合物在0℃下用MeOH(5mL)淬灭并在真空下浓缩,以得到棕色油状标题化合物(400mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:537.1$[M+H]^+$。

[1031] 步骤1. 5-(丁基氨基)-N-(4-环丙基-5-硝基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺的合成

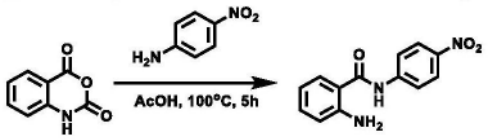


[1032] 将丁基(6-((4-环丙基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,粗品)在TFA(5mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后在真空下浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(17.8mg,经两步的产率为5.98%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.8(s,1H),7.52(d,J=8.4Hz,1H),7.39-7.28(m,3H),7.23-7.21(m,2H),6.58-6.56(m,1H),6.51-6.49(m,1H),5.39(brs,1H),3.11-3.04(m,3H),1.58-1.51(m,2H),1.43-1.34(m,2H),1.22-1.20(m,2H),1.11-1.07(m,2H),0.91(t,J=7.4Hz,3H)。MS(ESI)m/z:437.1[M+H]$^+$。

[1033] 实施例121. 2-乙酰胺基-N-(4-硝基苯基)苯甲酰胺(B-125)

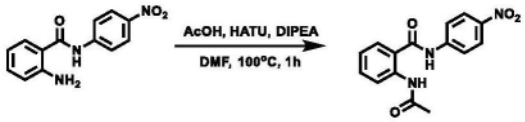


[1034] 步骤1. 2-氨基-N-(4-硝基苯基)苯甲酰胺的合成



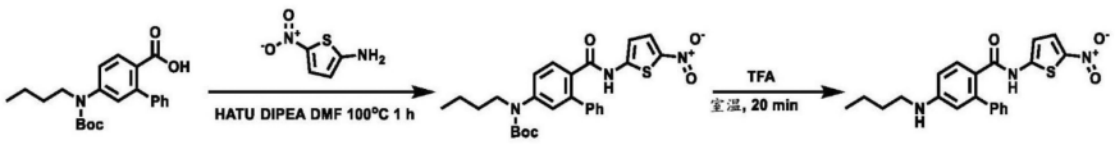
[1035] 将1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(2.00g,12.3mmol)和4-硝基苯胺(1.70g,12.3mmol)在AcOH(50mL)中的溶液在100℃下搅拌5小时。在室温下,在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(100mg,3.16%产率)。MS(ESI)m/z:258.1[M+H]$^+$。

[1036] 步骤2. 2-乙酰胺基-N-(4-硝基苯基)苯甲酰胺的合成

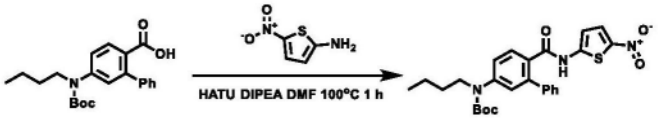


[1037] 在100℃下,向2-氨基-N-(4-硝基苯基)苯甲酰胺(100mg,0.390mmol)、HATU(222mg,0.585mmol)和AcOH(35mg,0.585mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入DIPEA(151mg,1.17mmol)。在100℃下搅拌1小时后,将混合物冷却至室温,并通过制备型HPLC纯化,以得到黄色固体状标题化合物(18.1mg,15.5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.92(s,1H),10.12(s,1H),8.26(d,J=9.2Hz,2H),7.98(d,J=9.2Hz,2H),7.88(d,J=8.0Hz,1H),7.70(d,J=7.6Hz,1H),7.53(t,J=7.6Hz,1H),7.25(t,J=7.2Hz,1H),2.02(s,3H)。MS(ESI)m/z:298.2[M-H]$^-$。

[1038] 实施例122. 5-(丁基氨基)-N-(5-硝基噻吩-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(B-135)

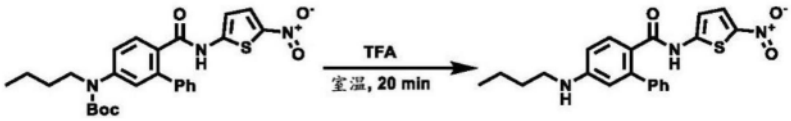


[1039] 步骤1.丁基(6-((5-硝基噻吩-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



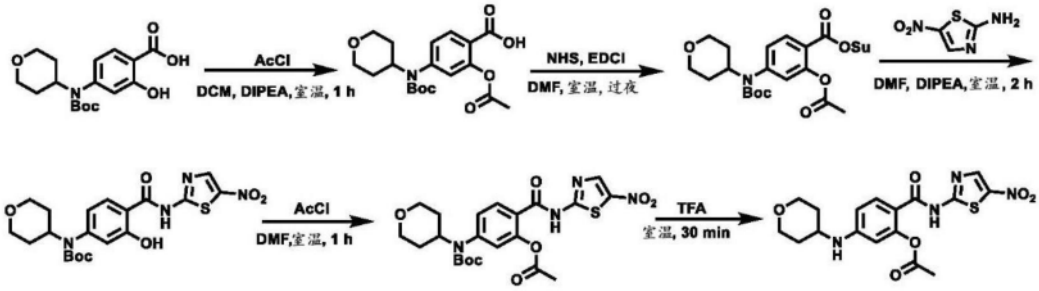
[1040] 将5-((叔丁氧基羰基)(丁基)氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸(100mg,0.271mmol)、5-硝基噻吩-2-胺(78mg,0.542mmol)、HATU(206mg,0.542mmol)和DIPEA(10mg,0.542mmol)在DMF(10mL)中的溶液在100℃下搅拌1小时。在室温下,将反应混合物用EtOAc(40mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(100mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。

[1041] 步骤2. 5-(丁基氨基)-N-(5-硝基噻吩-2-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺的合成



[1042] 将丁基(6-((5-硝基噻吩-2-基)氨甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,粗品)和TFA(3mL)在DCM(3mL)中的溶液在室温下搅拌20分钟。然后,在减压下浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(17.6mg,经两步的产率为16.4%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.08(s,1H),7.96(d,J=4.8Hz,1H),7.49(d,J=8.4Hz,1H),7.36-7.24(m,5H),6.65-6.55(m,2H),6.55(s,1H),3.12-3.09(m,2H),1.57-1.53(m,2H),1.41-1.36(m,2H),0.93-0.90(t,J=7.2Hz,3H)。LC-MS(ESI)m/z:396.4[M+H]$^+$。

[1043] 实施例123. 2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基乙酸酯(B-96)



[1044] 步骤1. 2-乙酰氧基-4-((叔丁氧基羰基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸的合成



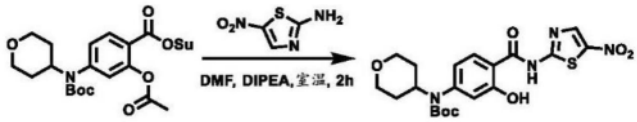
[1045] 向4-((叔丁氧基羰基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-羟基苯甲酸(500mg,1.48mmol)和DIPEA(574mg,4.45mmol)在DCM(20mL)中的溶液中,加入乙酰氯(231mg,2.96mmol)。在室温下搅拌1小时后,将混合物用DCM(30mL)稀释,并用水性HCl(20mL,1N)洗涤。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(200mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:323.9[M+H-56]$^+$。

[1046] 步骤2. 2-乙酰氧基-4-((叔丁氧基羰基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的合成



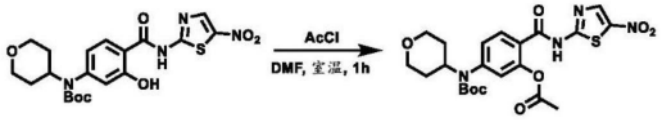
[1047] 将2-乙酰氧基-4-((叔丁氧基羰基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸(200mg,粗品)、NHS(120mg,1.05mmol)和EDCI(200mg,1.05mmol)在DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。然后,将混合物倒入水(50mL)中并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=0:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(50mg,经两步的产率为7.43%)。

[1048] 步骤3.(3-羟基-4-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



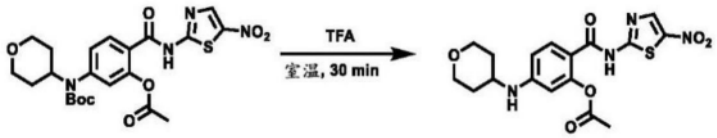
[1049] 将2-乙酰氧基-4-((叔丁氧基羰基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯((50mg,0.11mmol)、DIPEA(57mg,0.44mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(32mg,0.22mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。混合物不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:463.1[M-H]⁻。

[1050] 步骤4. 5-((叔丁氧基羰基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯的合成



[1051] 向(3-羟基-4-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)-(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基甲酸叔丁酯溶液(来自前一步骤的5mL反应混合物)中加入乙酰氯(17mg,0.22mmol)。在室温下搅拌1小时后,将混合物用EtOAc(50mL)稀释,用水性HCl(10mL,1N)洗涤,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(60mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:505.1[M-H]⁻。

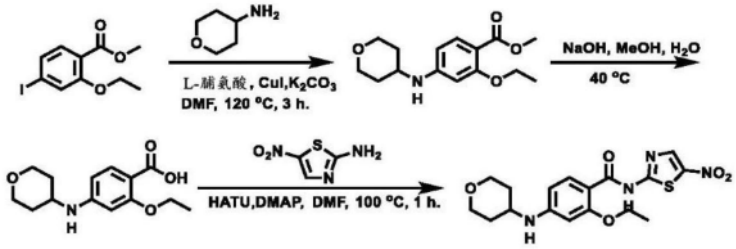
[1052] 步骤5. 2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基乙酸酯的合成



[1053] 将5-((叔丁氧基羰基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯(60mg,粗品)在TFA(2mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后,将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到黄色固体状标题化合物(9.16mg,经两步的产率为20.4%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.00(s,1H),8.66(s,1H),7.74(d,J=8.8Hz,1H),6.80(d,J=8.0Hz,1H),6.58-6.55(m,1H),6.41(d,J=2.0Hz,1H),3.88-3.85(m,2H),3.61-

3.53(m,1H),3.45-3.40(m,2H),2.24(s,3H),1.88-1.84(m,2H),1.45-1.35(m,2H)。MS(ESI)m/z:407.1[M+H]$^+$。

[1054] 实施例124. 2-乙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(B-98)

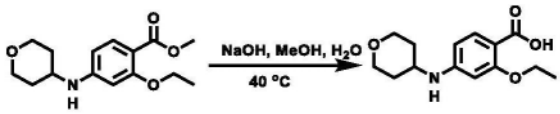


[1055] 步骤1. 2-乙氧基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯的合成



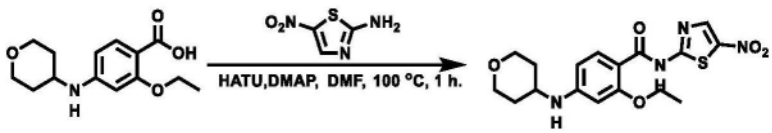
[1056] 将2-乙氧基-4-碘苯甲酸甲酯(500mg,1.63mmol)、四氢-2H-吡喃-4-胺(333mg,3.26mmol)、L-脯氨酸(187mg,1.63mmol)、CuI(310mg,1.63mmol)和K_2CO_3(450mg,3.26mmol)在DMF(8mL)中的溶液在120℃下在氩气氛下搅拌3小时。在室温下,将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到无色油状标题化合物(200mg,43.9%产率)。MS(ESI)m/z:280.1[M+H]$^+$。

[1057] 步骤2.甲基2-乙氧基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸的合成



[1058] 将2-乙氧基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(200mg,0.72mmol)和NaOH(115mg,2.87mmol)在MeOH(5mL)和H_2O(10mL)中的溶液在40℃下搅拌过夜。然后,将混合物用水(20mL)稀释并用1NHCl酸化(pH=4)。用EtOAc(2x50mL)萃取化合物。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到白色固体状标题化合物(170mg,89.5%产率)。MS(ESI)m/z:266.2[M+H]$^+$。

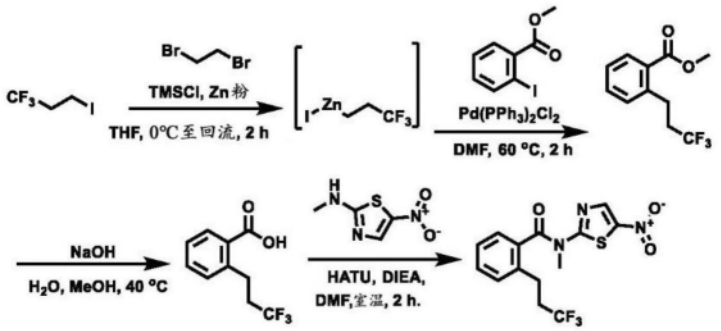
[1059] 步骤3. 2-乙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成



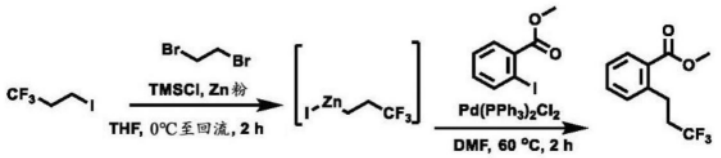
[1060] 在100℃下,向2-乙氧基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸(100mg,0.377mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(109mg,0.755mmol)和HATU(287mg,0.755mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,加入DMAP(138mg,1.13mmol)。在100℃下搅拌1小时后,将混合物冷却至室温,并通过制备型HPLC(0.1%TFA)纯化,以得到黄色固体状标题化合物(10.0mg,6.75%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.69(s,1H),8.65(s,1H),7.74(d,J=8.8Hz,1H),6.82(d,J=

7.6Hz,1H),6.41-6.38(m,1H),6.31(s,1H),4.24(q,J＝6.8Hz,2H),3.88-3.86(m,2H),3.64(s,1H),3.47-3.41(m,2H),1.89-1.86(m,2H),1.49(t,J＝6.8Hz,3H)。1.47-1.40(m,2H)。MS(ESI)m/z:393.1[M+H]$^+$。

[1061] 实施例125.N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-(3,3,3-三氟丙基)苯甲酰胺(B-105)

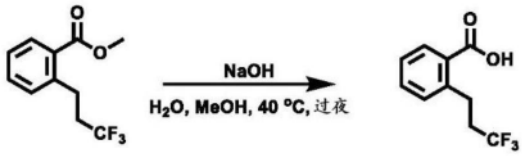


[1062] 步骤1. 2-(3,3,3-三氟丙基)苯甲酸甲酯的合成



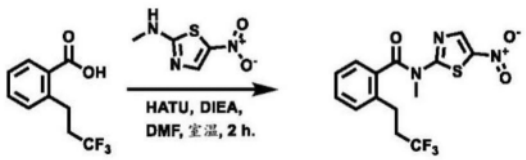
[1063] 向Zn粉(1.30g,20.1mmol)在干燥THF(10mL)中的溶液中,加入1,2-二溴乙烷(1.00g,5.36mmol)。将混合物加热回流2小时,然后将其冷却至0℃。缓慢加入TMSCl(582mg,5.36mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌15分钟。向混合物中加入2-碘苯甲酸甲酯(1.16g,4.42mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.88g,2.68mmol)在干燥DMF(10mL)中的溶液。在60℃下搅拌2小时后,将混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝4:1)纯化所得残余物,以得到无色油状标题化合物(900mg,87.8%产率)。MS(ESI)m/z:232.9[M+H]$^+$。

[1064] 步骤2. 2-(3,3,3-三氟丙基)苯甲酸的合成



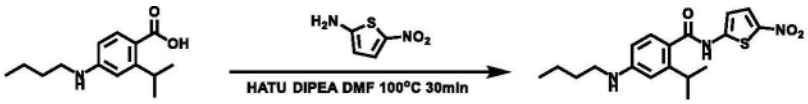
[1065] 将2-(3,3,3-三氟丙基)苯甲酸甲酯(400mg,1.72mmol)和NaOH(206mg,5.15mmol)在MeOH(10mL)和H_2O(10mL)中的溶液在40℃下搅拌过夜。然后,将混合物用水(20mL)稀释并用1N HCl酸化(pH＝2)。用EtOAc(2x50mL)萃取化合物。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到白色固体状标题化合物(300mg,79.8%产率)。MS(ESI)m/z:216.9[M-H]$^-$。

[1066] 步骤3.N-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)-2-(3,3,3-三氟丙基)苯甲酰胺的合成



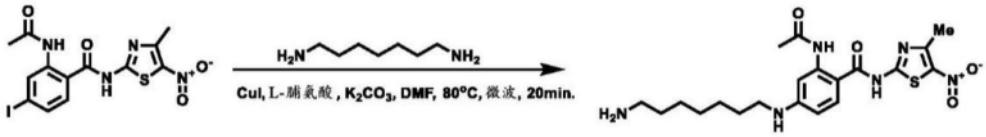
[1067] 在室温下,向2-(3,3,3-三氟丙基)苯甲酸(100mg,0.398mmol)、N-甲基-5-硝基噻唑-2-胺(109mg,0.688mmol)和HATU(349mg,0.917mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,加入DIEA(177mg,1.38mmol)。在室温下搅拌2小时后,通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(56.0mg,26.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.79(s,1H),7.60-7.55(m,3H),7.46-7.42(m,1H),3.46(s,3H),2.84-2.80(m,2H),2.63-2.56(m,2H)。MS(ESI)m/z:359.9[M+H]$^+$。

[1068] 实施例126. 4-(丁基氨基)-2-异丙基-N-(5-硝基噻吩-2-基)苯甲酰胺(B-134)



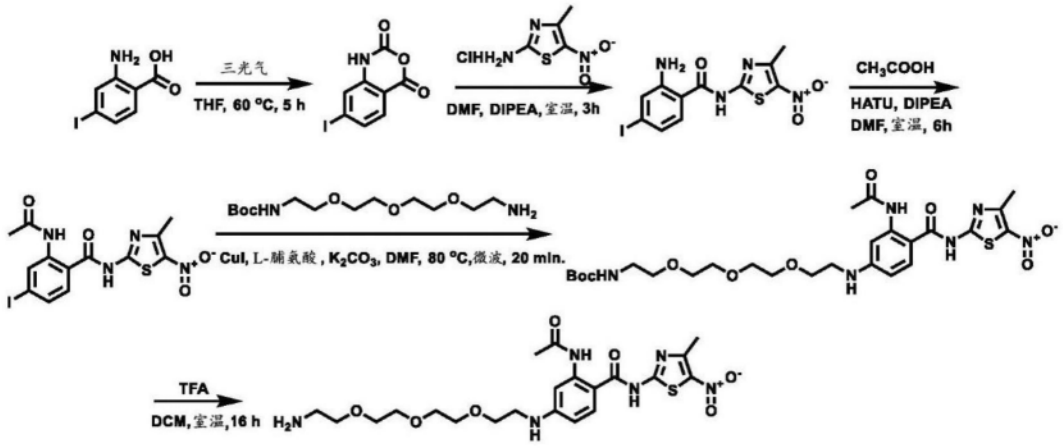
[1069] 在100℃下,向4-(丁基氨基)-2-异丙基苯甲酸(100mg,0.425mmol)、5-硝基噻吩-2-胺(120mg,0.833mmol)和HATU(330mg,0.868mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入DIPEA(0.5mL)。在100℃下搅拌30分钟后,将混合物冷却至室温,并通过制备型HPLC纯化,以得到黄色固体状标题化合物(6.92mg,3.42%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.15(s,1H),8.02(d,J=4.8Hz,1H),7.38(d,J=8.4Hz,1H),6.80(d,J=4.8Hz,1H),6.63(d,J=2.0Hz,1H),6.47-6.44(m,1H),3.55-3.46(m,1H),3.9-3.05(m,2H),1.55-1.52(m,2H),1.41-1.36(m,2H),1.17-1.12(m,6H),0.93-0.90(m,1H)。MS(ESI)m/z:362.4[M+H]$^+$。

[1070] 实施例127. 2-乙酰胺基-4-((7-氨基庚基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-7)

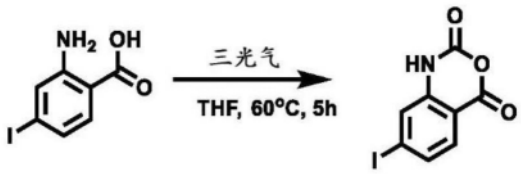


[1071] 向2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(180mg,0.404mmol)和庚烷-1,7-二胺(263mg,2.02mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入CuI(15.4mg,0.081mmol)、K_2CO_3(112mg,0.807mmol)和L-脯氨酸(9.32mg,0.081mmol)。将混合物在微波反应器中在N_2下在80℃辐照20分钟。通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(13.6mg,6.18%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.00(brs,1H),11.09(brs,1H),7.90-7.88(m,1H),7.74(s,1H),7.64(brs,3H),6.91(s,1H),6.34-6.36(m,1H),3.10-3.05(m,2H),2.80-2.78(m,2H),2.69(s,3H),2.13(s,3H),1.55-1.52(m,4H),1.33-1.31(m,6H)。MS(ESI)m/z:449.2[M+H]$^+$。

[1072] 实施例128. 2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-8)

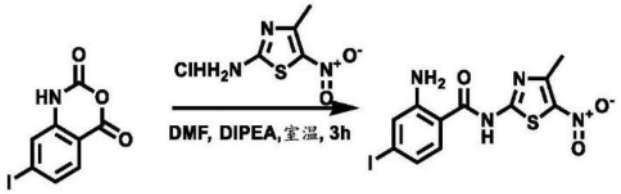


[1073] 步骤1. 7-碘-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮的合成



[1074] 将2-氨基-4-碘苯甲酸(700mg,2.66mmol)和三光气(452mg,4.52mmol)在THF(30mL)中的溶液在60℃搅拌5小时,然后在真空下浓缩反应混合物。将所得残余物用H_2O(150mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(750mg,68.29%产率)。

[1075] 步骤2. 2-氨基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[1076] 向7-碘-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(200mg,0.692mmol)和4-甲基-5-硝基噻唑-2-胺盐酸盐(163mg,0.830mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入DIPEA(268mg,2.08mmol)。将溶液在室温下搅拌3小时。反应混合物不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:404.9$[M+H]^+$。

[1077] 步骤3. 2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



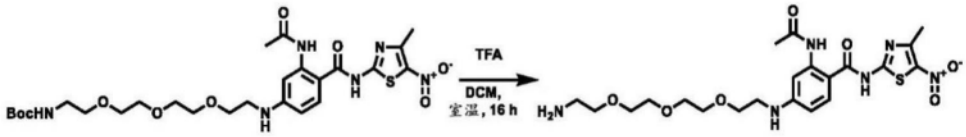
[1078] 向2-氨基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(280mg,粗品)在DMF(5mL)中的溶液中,加入乙酸(166mg,1.04mmol)、HATU(526mg,1.38mmol)和DIEA(260mg,2.06mmol)。将混合物在室温下搅拌6小时,并用H_2O(100mL)稀释。过滤收集沉淀,以得到白色固体状标题化合物(180mg,58.23%产率)。MS(ESI)m/z:446.8$[M+H]^+$。

[1079] 步骤4.(2-(2-(2-(2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[1080] 向2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(180mg,0.404mmol)和(2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(236mg,0.807mmol)在DMF(3mL)中的溶液中,加入CuI(15.4mg,0.081mmol)、K_2CO_3(112mg,0.807mmol)和L-脯氨酸(9.32mg,0.081mmol)。将混合物在微波反应器中在N_2下在80℃辐照20分钟。将混合物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到棕色油状粗标题化合物(300mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:611.2$[M+H]^+$。

[1081] 步骤5. 2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



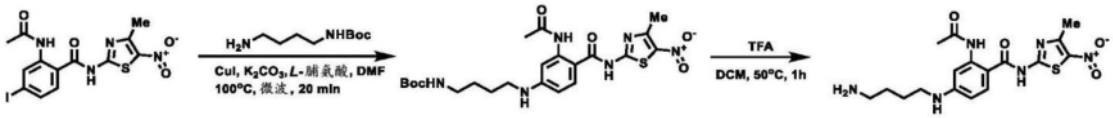
[1082] 向(2-(2-(2-(2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(300mg粗品)在DCM(10mL)中的溶液中,加入TFA(10mL)。在室温下搅拌16小时后,在真空下浓缩反应混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(30.0mg,经2步的产率为14.6%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.00(brs,1H),11.04(brs,1H),7.90-7.88(m,1H),7.74-7.73(m,4H),6.93(s,1H),6.36-6.34(m,1H),3.58-3.55(m,12H),3.29-3.26(m,2H),2.98-2.93(m,2H),2.69(s,3H),2.13(s,3H)。MS(ESI)m/z:511.1$[M+H]^+$。

[1083] 实施例129. 2-乙酰胺基-4-((2-氨基乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-10)

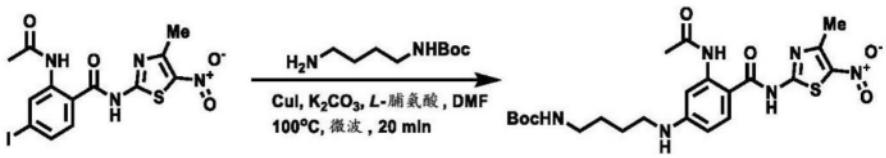


[1084] 在氩气氛下,将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(200mg,0.448mmol)、K_2CO_3(124mg,0.896mmol)、L-脯氨酸(10mg,0.090mmol)、CuI(17mg,0.090mmol)和乙烷-1,2-二胺(135mg,2.24mmol)在DMF(4mL)中的溶液在100℃下在微波下在氩气氛下搅拌20分钟。通过制备型HPLC(0.1%TFA)纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(65.8mg,产率29.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.09(brs,1H),11.06(brs,1H),7.93(d,J=8.4Hz,1H),7.82(s,2H),7.75(d,J=2.0Hz,1H),6.88(s,1H),6.40(d,J=8.4Hz,1H),3.38-3.35(m,2H),3.00(d,J=5.2Hz,2H),2.70(s,3H),2.13(s,3H)。MS(ESI)m/z:379.0$[M+H]^+$。

[1085] 实施例130. 2-乙酰胺基-4-((4-氨基丁基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-11)

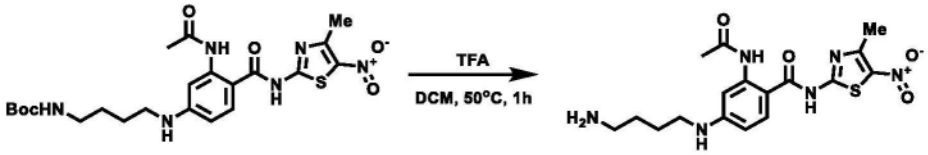


[1086] 步骤1.(4-(3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)丁基)氨基甲酸叔丁酯的合成



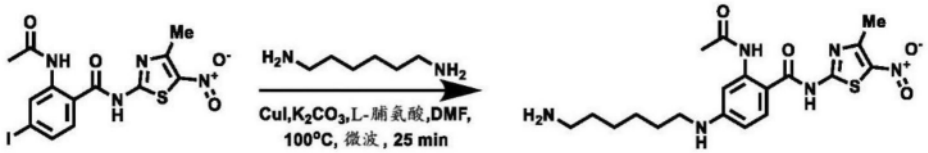
[1087] 在氩气氛下,将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(300mg,0.448mmol)、K_2CO_3(124mg,0.896mmol)、L-脯氨酸(10mg,0.090mmol)、CuI(17mg,0.09mmol)和(4-氨基丁基)氨基甲酸叔丁酯(423mg,2.24mmol)在DMF(3.5mL)中的溶液在100℃下在微波下在氩气氛下辐照20分钟。将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(3x30mL)萃取。将有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(298mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。

[1088] 步骤2. 2-乙酰胺基-4-((4-氨基丁基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[1089] 将(4-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)氨基甲酸叔丁酯(298mg,粗品)在DCM(3mL)and TFA(1mL)中的溶液在50℃在N_2搅拌1小时。将混合物在真空下浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到黄色固体状标题化合物(65.6mg,经两步为28.1%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.99(s,1H),11.09(s,1H),7.91(d,J=8.9Hz,1H),7.75(d,J=2.0Hz,1H),7.68(s,2H),6.95(s,1H),6.34(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),3.12-3.10(m,2H),2.82(d,J=6.0Hz,2H),2.70(s,3H),2.13(s,3H),1.60(d,J=3.4Hz,4H)。MS(ESI)m/z:407.1$[M+H]^+$。

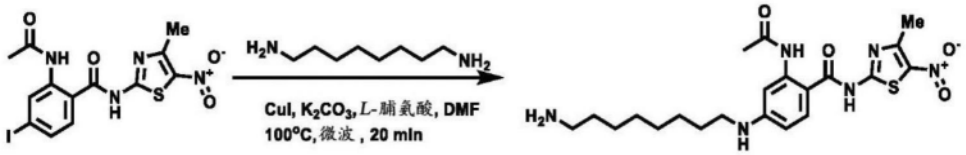
[1090] 实施例131. 2-乙酰胺基-4-((6-氨基己基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-12)



[1091] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(300mg,0.673mmol)、己烷-1,6-二胺(390mg,3.37mmol)、L-脯氨酸(16mg,0.135mmol)、CuI(26mg,0.135mmol)和K_2CO_3(186mg,1.35mmol)在DMF(5mL)中的溶液在100℃下在微波下在氩气氛下辐照25分钟。通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(65mg,4.58%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):12.95(brs,1H),11.08(brs,1H),7.89(d,J=9.2Hz,1H),7.89(d,J=2.0Hz,1H),7.59(brs,3H),6.90-6.89(m,1H),6.34-6.31(m,1H),3.10-3.06(m,

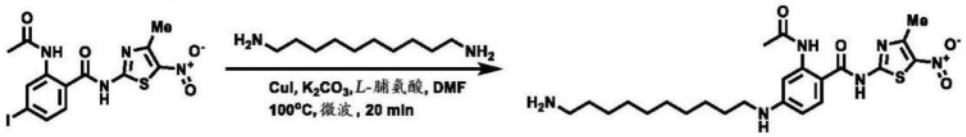
2H),2.81-2.76(m,2H),2.69(s,3H),2.13(s,3H),1.55-1.51(m,4H),1.36-1.34(m,4H)。MS(ESI)m/z:435.4[M+H]$^+$。

[1092] 实施例132. 2-乙酰胺基-4-((8-氨基辛基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-13)



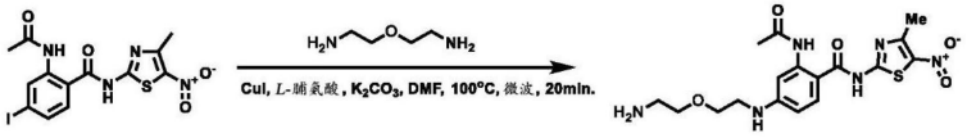
[1093] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(200mg,0.450mmol)、K_2CO_3(124mg,0.900mmol)、L-脯氨酸(10mg,0.09mmol)、CuI(17mg,0.09mmol)和辛烷-1,8-二胺(324mg,2.25mmol)在DMF(4mL)中的溶液在100℃在微波下在氩气下辐照20分钟。通过制备型HPLC(0.1%TFA)纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(46.8mg,18.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.96(brs,1H),11.05(brs,1H),7.88(d,J=8.8Hz,1H),7.73(d,J=2.0Hz,1H),7.60(brs,2H),6.90(s,1H),6.32(dd,J=8.8Hz,2.4Hz,1H),3.07(s,2H),2.79-2.74(m,2H),2.69(s,3H),2.12(s,3H),1.57-1.49(m,4H),1.35-1.29(m,8H)。MS(ESI)m/z:463.1[M+H]$^+$。

[1094] 实施例133. 2-乙酰胺基-4-((10-氨基癸基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-14)



[1095] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(200mg,0.450mmol)、K_2CO_3(124mg,0.900mmol)、L-脯氨酸(10mg,0.09mmol)、CuI(17mg,0.09mmol)和癸烷-1,10-二胺(388mg,2.25mmol)在DMF(4mL)中的溶液在100℃在微波下在氩气下辐照20分钟。通过制备型HPLC(0.1%TFA)纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(42.6mg,15.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.96(brs,1H),11.10(brs,1H),7.88(d,J=8.8Hz,1H),7.72(s,1H),7.59(s,2H),6.89-6.88(m,1H),6.32(d,J=9.2Hz,1H),3.11-3.06(m,2H),2.79-2.74(m,2H),2.69(s,3H),2.12(s,3H),1.54-1.47(m,4H),1.30-1.21(m,12H)。MS(ESI)m/z:491.2[M+H]$^+$。

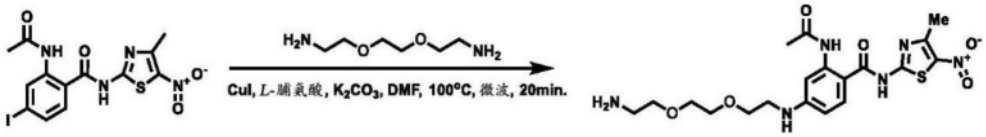
[1096] 实施例134. 2-乙酰胺基-4-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-15)



[1097] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(300mg,0.672mmol)、2,2'-氧双(乙-1-胺)(350mg,3.36mmol)、CuI(26mg,0.134mmol)、K_2CO_3(186mg,1.34mmol)和L-脯氨酸(15mg,0.134mmol)的溶液在100℃在微波下在氩气氛下辐照20分钟。通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(76.7mg,21.3%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.01(brs,1H),11.05(brs,1H),7.91(d,J=9.2Hz,1H),7.77-7.76

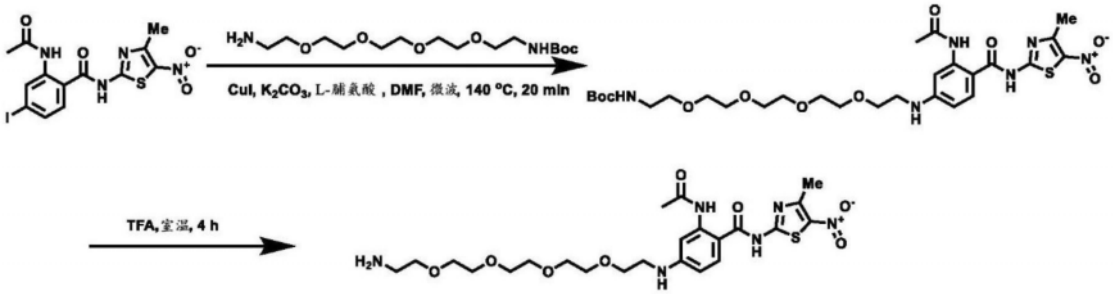
(m,3H),6.82(brs,1H),6.39-6.36(m,1H),3.62-3.60(m,4H),3.31(brs,2H),3.03-2.99(m,2H),2.69(s,3H),2.13(s,3H)。MS(ESI)m/z:423.4[M+H]$^+$。

[1098] 实施例135. 2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-16)

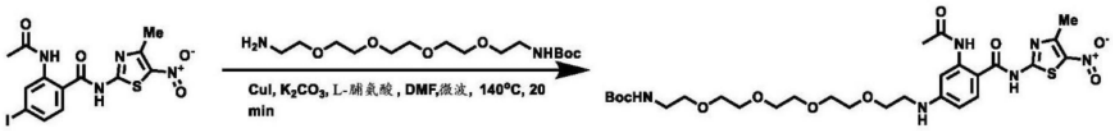


[1099] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(300mg,0.672mmol)、2,2'-(乙烷-1,2-二基双(氧基))双(乙-1-胺)(500mg,3.36mmol)、CuI(26mg,0.134mmol)、K_2CO_3(186mg,1.34mmol)和L-脯氨酸(15mg,0.134mmol)在DMF(3mL)中的溶液在100℃下在微波下在氩气氛下辐照20分钟。通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(76.7mg,40.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.01(brs,1H),11.10(brs,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.75-7.74(m,3H),6.89(brs,1H),6.38-6.36(m,1H),3.59-3.56(m,8H),3.30-3.26(m,2H),2.98-2.95(m,2H),2.69(s,3H),2.13(s,3H)。MS(ESI)m/z:467.4[M+H]$^+$。

[1100] 实施例136. 2-乙酰胺基-4-((14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-17)

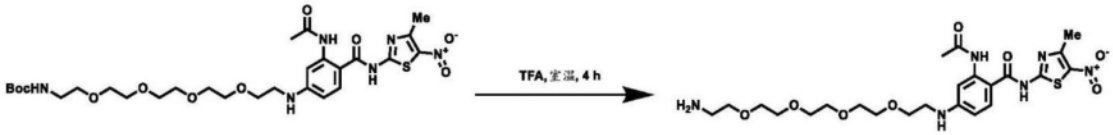


[1101] 步骤1.(14-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基甲酸叔丁酯的合成



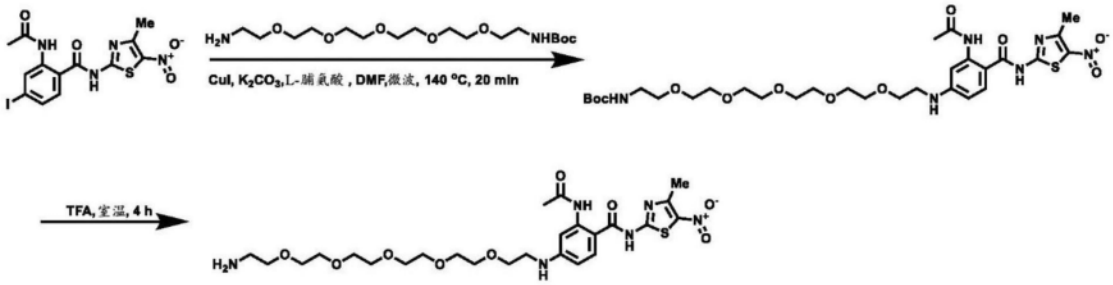
[1102] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(300mg,0.673mmol)、(14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基甲酸叔丁酯(249mg,0.740mmol)、L-脯氨酸(16mg,0.135mmol)、CuI(26mg,0.135mmol)和K_2CO_3(186mg,1.35mmol)在DMF(5mL)中的溶液在140℃下在微波下在氩气氛下辐照20分钟。将混合物倒入水(30mL)中并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到粗棕色油状标题化合物(400mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:655.2[M+H]$^+$。

[1103] 步骤2. 2-乙酰胺基-4-((14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

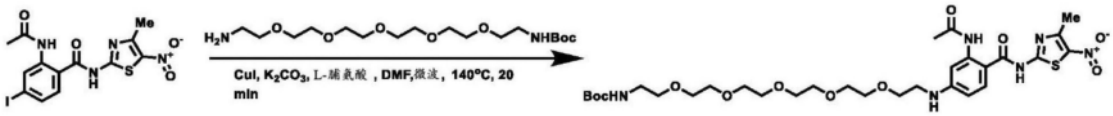


[1104] 将(14-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,粗品)在TFA(10mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。然后将混合物在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(80.6mg,17.4%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):13.04(brs,1H),11.05(brs,1H),7.89(d,J=8.8Hz,1H),7.81-7.73(m,3H),6.89(s,1H),6.38-6.36(m,1H),3.59-3.52(m,16H),3.27-3.26(m,2H),2.99-2.95(m,2H),2.69(s,3H),2.12(s,3H)。MS(ESI)m/z:555.2[M+H]$^+$。

[1105] 实施例137. 2-乙酰胺基-4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-18)

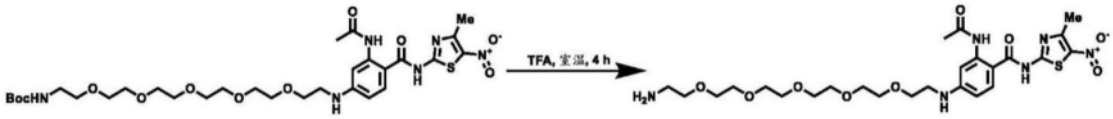


[1106] 步骤1.(17-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[1107] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(300mg,0.673mmol)、(17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基甲酸叔丁酯(281mg,0.740mmol)、L-脯氨酸(16mg,0.135mmol)、CuI(26mg,0.135mmol)和K_2CO_3(186mg,1.35mmol)在DMF(5mL)中的溶液在140℃下在微波下在氩气氛下辐照20分钟。将混合物倒入水(30mL)中并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到粗棕色油状标题化合物(400mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:699.2[M+H]$^+$。

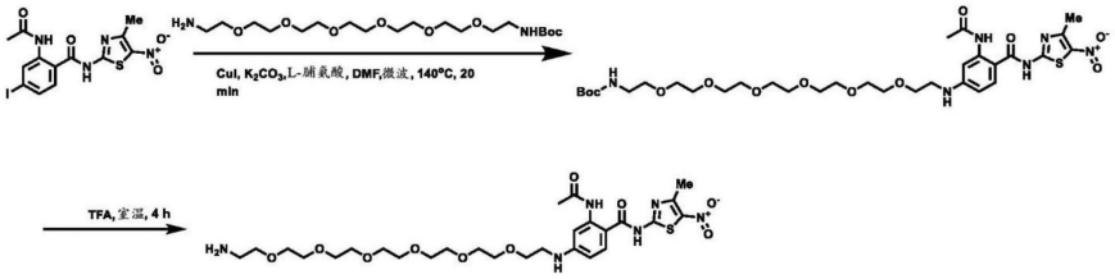
[1108] 步骤2. 2-乙酰胺基-4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



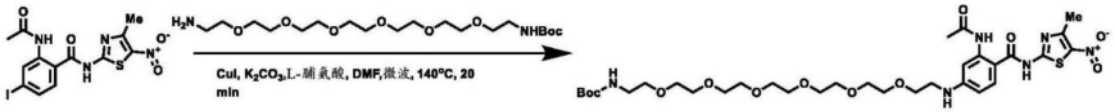
[1109] 将(17-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,粗品)在TFA(10mL)中的溶液在室温下搅拌4小时。然后将混合物在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(53.7mg,经两步的产率为10.8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):13.04

(brs,1H),11.05(brs,1H),7.89(d,J＝8.8Hz,1H),7.80(brs,3H),7.73-7.72(m,1H),6.93(brs,1H),6.38-6.36(m,1H),3.59-3.51(m,12H),3.48-3.41(m,8H),3.28-3.25(m,2H),2.98-2.96(m,2H),2.68(s,3H),2.12(s,3H)。MS(ESI)m/z:599.2[M+H]$^+$。

[1110] 实施例138. 2-乙酰胺基-4-((20-氨基-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-19)



[1111] 步骤1.(20-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷基)氨基甲酸叔丁酯的合成



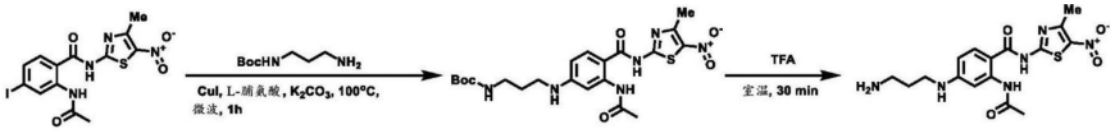
[1112] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(300mg,0.673mmol)、(20-氨基-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷基)氨基甲酸叔丁酯(311mg,0.740mmol)、L-脯氨酸(16mg,0.135mmol)、CuI(26.0mg,0.135mmol)和K_2CO_3(186mg,1.35mmol)在DMF(5mL)中的溶液在140℃下在微波下在氩气氛下辐照20分钟。将混合物倒入水(30mL)中并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到棕色油状标题化合物(400mg,粗品),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:743.2[M+H]$^+$。

[1113] 步骤2. 2-乙酰胺基-4-((20-氨基-3,6,9,12,15,18-六氧杂二十烷基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

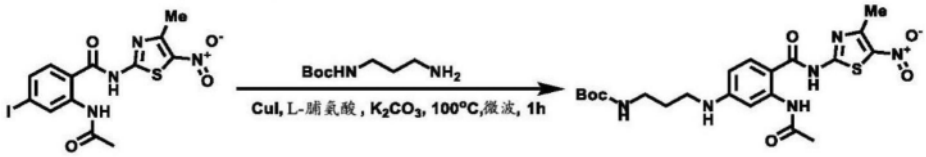


[1114] 将(1-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12,18-五氧杂二十烷-20-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,粗品)在TFA(10mL)中的溶液在室温下搅拌4小时,然后在真空下浓缩混合物。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(75.4mg,14.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):13.02(brs,1H),11.03(brs,1H),7.89(d,J＝8.8Hz,1H),7.75-7.71(m,4H),6.95(brs,1H),6.38-6.36(m,1H),3.59-3.54(m,12H),3.49-3.50(m,12H),3.28-3.25(m,2H),2.99-2.95(m,2H),2.69(s,3H),2.12(s,3H)。MS(ESI)m/z:643.2[M+H]$^+$。

[1115] 实施例139. 2-乙酰胺基-4-((3-氨基丙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-21)

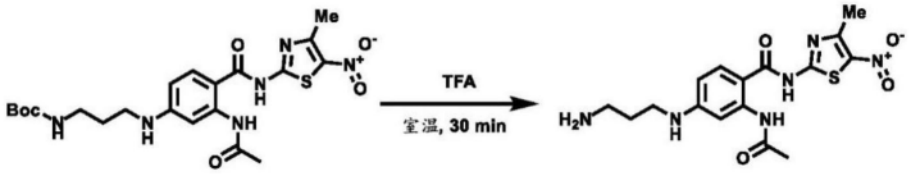


[1116] 步骤1.(3-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



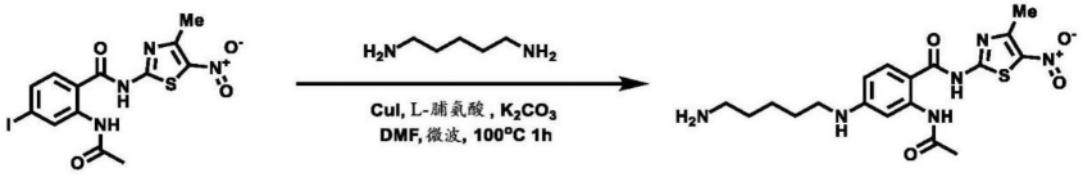
[1117] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1.0g,2.24mmol)、(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(468mg,2.68mmol)、L-脯氨酸(257mg,2.24mmol)、CuI(425mg,2.24mmol)和K_2CO_3(618mg,4.48mmol)在DMF(15mL)中的溶液在100℃下在微波反应器中在氩气氛下辐照1小时,然后将混合物倒入水(50mL)中并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=0:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(550mg,49.8%产率)。

[1118] 步骤2. 2-乙酰胺基-4-((3-氨基丙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[1119] 将(3-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(550mg,1.12mmol)在TFA(5mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后,将混合物浓缩并冻干,以得到黄色固体状标题化合物(480mg,84.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.03(s,1H),11.03(s,1H),7.95-7.91(m,1H),7.80-7.71(m,4H),6.95(brs,1H),6.37-6.34(m,1H),3.19-3.16(m,2H),2.91-2.86(m,2H),2.69(s,3H),2.13(s,3H),1.86-1.78(m,2H)。MS(ESI)m/z:393.1$[M+H]^+$。

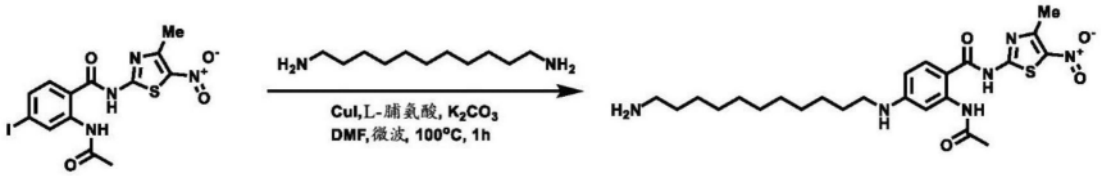
[1120] 实施例140. 2-乙酰胺基-4-((5-氨基戊基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-22)



[1121] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1.0g,2.24mmol)、戊烷-1,5-二胺(1.0g,9.80mmol)、CuI(300mg,1.57mmol)、K_2CO_3(618mg,4.47mmol)和L-脯氨酸(200mg,1.74mmol)在NMP(15mL)中的溶液在100℃下在微波反应器中在氩气氛下辐照1小时,然后通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(254mg,26.9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.03(s,1H),11.06(s,1H),7.89(d,J=9.2Hz,1H),7.73-7.66(m,3H),6.63(s,1H),6.34-6.31(m,1H),3.10-3.06(m,2H),2.79-2.76(m,2H),2.69(s,3H),

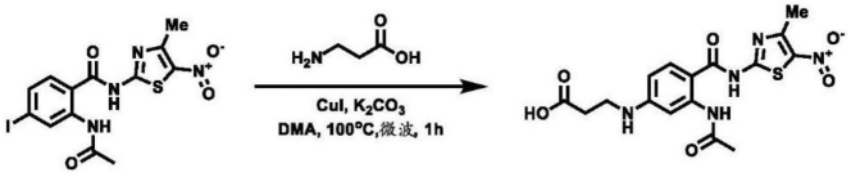
2.13(s,3H),1.59-1.55(m,4H),1.43-1.35(m,2H)。MS(ESI)m/z:421.1[M+H]$^+$。

[1122] 实施例141. 2-乙酰胺基-4-((11-氨基十一烷基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-23)



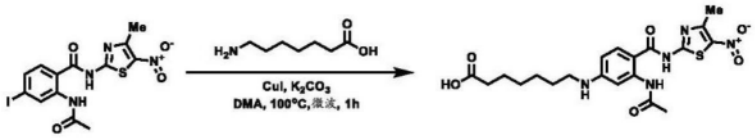
[1123] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1.0g,2.24mmol)、十一烷-1,11-二胺(2.1g,11.2mmol)、CuI(300mg,1.57mmol)、K_2CO_3(618mg,4.47mmol)和L-脯氨酸(200mg,1.74mmol)在DMF(15mL)中的溶液在100℃下在微波下在氩气氛下辐照1小时,然后通过RP-HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(274mg,24.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.07(s,1H),7.89-7.87(m,1H),7.72-7.71(m,3H),6.63(s,1H),6.33-6.30(m,1H),3.08-3.04(m,2H),2.78-2.74(m,2H),2.69(s,3H),2.12(s,3H),1.56-1.51(m,4H),1.33-1.26(m,14H)。MS(ESI)m/z:505.2[M+H]$^+$。

[1124] 实施例142. 3-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)丙酸(BL-24)



[1125] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1.0g,2.24mmol)、3-氨基丙酸(998mg,11.2mmol)、L-脯氨酸(257mg,2.24mmol)、CuI(425mg,2.24mmol)和K_2CO_3(1.85g,13.4mmol)在DMF(15mL)中的溶液在100℃下在微波下在氩气氛下辐照1小时,然后通过反相柱色谱法纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(300mg,32.9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.01(brs,1H),12.30(brs,1H),11.03(brs,1H),7.89(d,J=8.8Hz,1H),7.70(brs,1H),6.95(brs,1H),6.36-6.33(m,1H),3.33-3.27(m,2H),2.69(s,3H),2.54-2.53(m,2H),2.12(s,3H)。MS(ESI)m/z:408.1[M+H]$^+$。

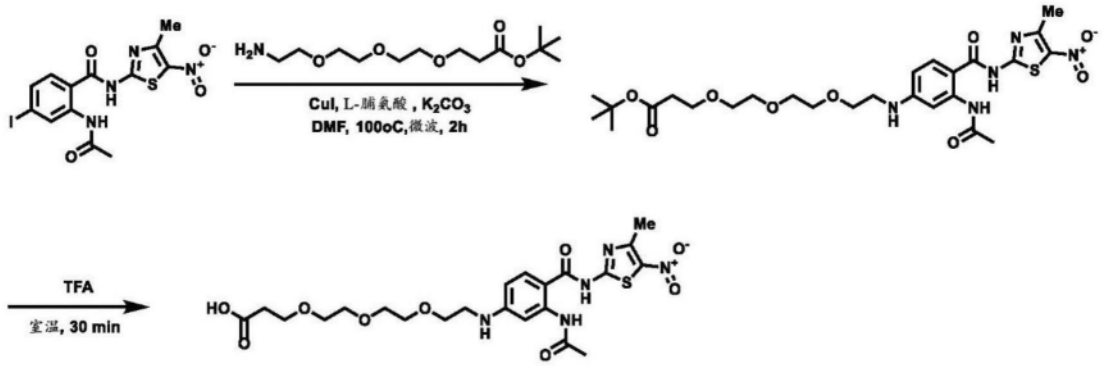
[1126] 实施例143. 7-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)庚酸(BL-25)



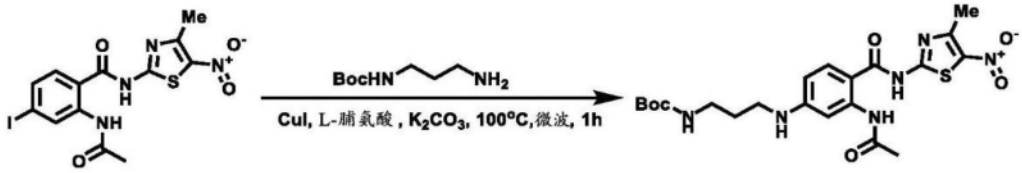
[1127] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1.0g,2.24mmol)、7-氨基庚酸(1.63g,11.2mmol)、L-脯氨酸(257mg,2.24mmol)、CuI(425mg,2.24mmol)和K_2CO_3(1.85g,13.4mmol)在DMF(15mL)中的溶液在100℃在微波下在氩气氛下辐照1小时。在室温下,通过反相柱色谱法纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(280mg,26.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.97(brs,1H),11.98(brs,1H),11.09(brs,1H),7.88(d,J=8.8Hz,1H),7.72(s,1H),6.89(d,J=4.8Hz,1H),6.32-6.30(m,1H),3.08-3.04(m,2H),2.69(s,3H),2.20-2.12(m,2H),2.12(s,3H),1.57-1.38(m,4H),1.32-1.26(m,4H)。MS(ESI)m/z:

464.1[M+H]$^+$。

[1128] 实施例144. 3-(2-(2-(2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸(BL-26)

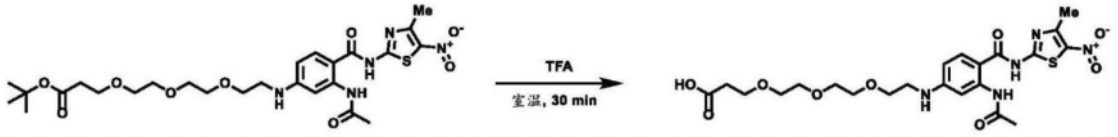


[1129] 步骤1. 3-(2-(2-(2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸叔丁酯的合成



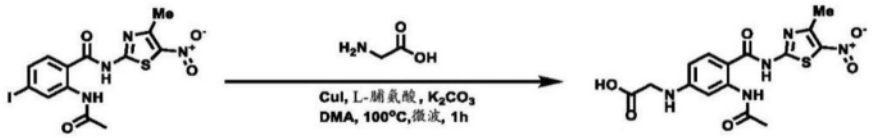
[1130] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1.0g,2.24mmol)、3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸叔丁酯(661mg,2.91mmol)、L-脯氨酸(257mg,2.24mmol)、CuI(428mg,2.24mmol)和K_2CO_3(927mg,6.72mmol)在DMF(8mL)中的溶液在100℃在微波下在氩气氛下辐照2小时。在室温下,将混合物倒入水(50mL)中并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到粗品,该粗品直接用于下一步。MS(ESI)m/z:596.2[M+H]$^+$。

[1131] 步骤2. 3-(2-(2-(2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸的合成



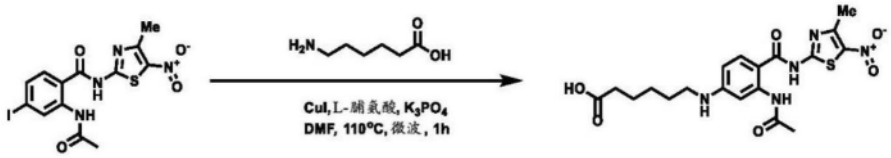
[1132] 将3-(2-(2-(2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸叔丁酯(粗)在TFA(5mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后,通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(570mg,经两步的产率为39.8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.98(brs,1H),11.02(s,1H),7.88(d,J=8.8Hz,1H),7.73(s,1H),6.96(brs,1H),6.37(d,J=9.2Hz,1H),3.61-3.49(m,12H),3.27-3.26(m,2H),2.69(s,3H),2.43(t,J=6.4Hz,2H),2.14(s,3H)。MS(ESI)m/z:540.0[M+H]$^+$。

[1133] 实施例145.(3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)甘氨酸(BL-27)



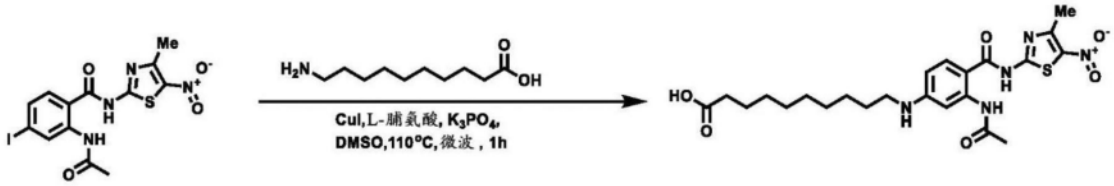
[1134] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1.0g,2.24mmol)、甘氨酸(840mg,11.2mmol)、L-脯氨酸(257mg,2.24mmol)、CuI(425mg,2.24mmol)和K_2CO_3(1.85g,13.4mmol)在DMF(15mL)中的溶液在100℃下在微波下在氩气氛下辐照1小时,然后通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(200mg,22.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.67(brs,1H),8.63(brs,1H),7.97(d,J=8.2Hz,1H),7.78(brs,1H),6.26-6.24(m,1H),6.00(brs,1H),3.63(brs,2H),2.62(s,3H),2.13(s,3H)。MS(ESI)m/z:394.1[M+H]$^+$。

[1135] 实施例146. 6-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)己酸(BL-28)



[1136] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1.0g,2.24mmol)、6-氨基己酸(1.47g,11.2mmol)、L-脯氨酸(257mg,2.24mmol)、CuI(425mg,2.24mmol)和K_3PO_4(2.84g,13.4mmol)在DMF(15mL)中的溶液在110℃下在微波下在氩气氛下辐照1小时,然后通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(420mg,41.7%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.98(brs,1H),12.00(brs,1H),11.09(brs,1H),7.88(d,J=8.8Hz,1H),7.72(d,J=1.6Hz,1H),6.92-6.89(m,1H),6.33-6.30(m,1H),3.09-3.04(m,2H),2.69(s,3H),2.23-2.19(m,2H),2.12(s,3H),1.59-1.49(m,4H),1.39-1.33(m,2H)。MS(ESI)m/z:450.1[M+H]$^+$。

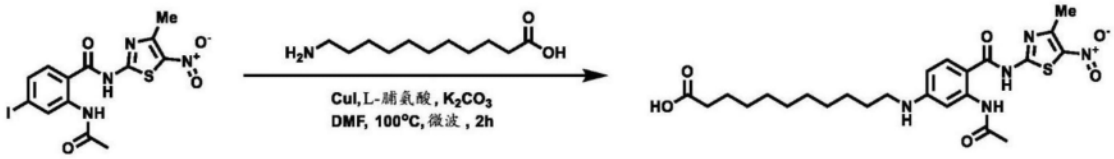
[1137] 实施例147. 10-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)癸酸(BL-29)



[1138] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1.0g,2.24mmol)、10-氨基癸酸(2.1g,11.2mmol)、CuI(425mg,2.24mmol)、K_3PO_4(2.84g,13.4mmol)和L-脯氨酸(257mg,2.24mmol)在DMSO(15mL)中的溶液在110℃下在微波下在氩气氛下辐照1小时,然后通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(280mg,24.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.92(brs,1H),12.02(brs,1H),11.10(brs,1H),7.88(d,J=9.2Hz,1H),7.42(d,J=1.6Hz,1H),6.89-6.88(m,1H),6.32-6.30(m,1H),3.08-3.04(m,2H),2.68(s,3H),2.20-2.16(m,2H),2.12(s,3H),1.55-1.46(m,4H),1.33-1.26(m,10H)。MS(ESI)m/z:506.2[M+H]$^+$。

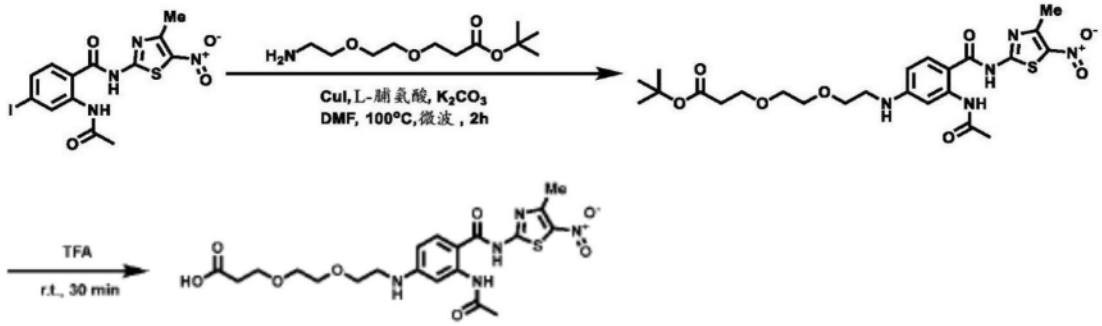
[1139] 实施例148. 11-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)

氨基)十一烷酸(BL-30)

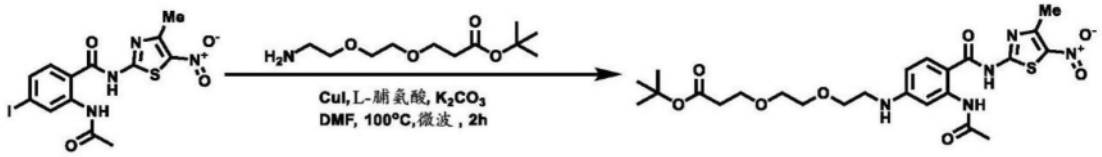


[1140] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1.0g,2.24mmol)、11-氨基癸酸(2.25g,11.2mmol)、CuI(425mg,2.24mmol)、K_2CO_3(618mg,4.47mmol)和L-脯氨酸(257mg,2.24mmol)在DMF(15mL)中的溶液在100℃下在微波下在氩气氛下辐照2小时,然后通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(218mg,18.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.96(brs,1H),12.08(brs,1H),11.10(brs,1H),7.88(d,J=8.8Hz,1H),7.72(s,1H),6.89(s,1H),6.31(d,J=7.6Hz,1H),3.08-3.01(m,2H),2.68(s,3H),2.19-2.16(m,2H),2.12(s,3H),1.55-1.46(m,4H),1.33-1.25(m,12H)。MS(ESI)m/z:520.2[M+H]$^+$。

[1141] 实施例149. 3-(2-(2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸(BL-31)

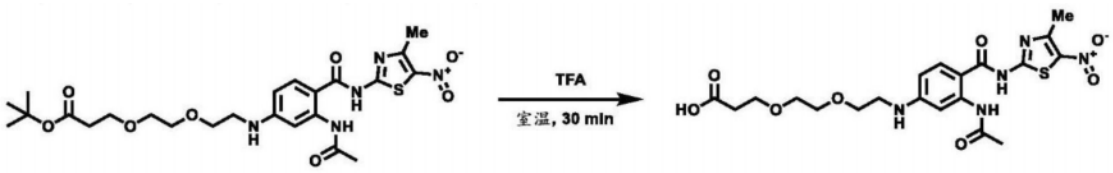


[1142] 步骤1. 3-(2-(2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸叔丁酯的合成



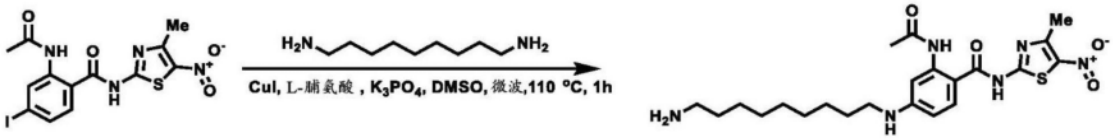
[1143] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1.0g,2.24mmol)、3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酸叔丁酯(679mg,2.91mmol)、L-脯氨酸(257mg,2.24mmol)、CuI(428mg,2.24mmol)和K_2CO_3(927mg,6.72mmol)在DMF(8mL)中的溶液在100℃下在微波下在氩气氛下辐照2小时,然后将混合物倒入水(50mL)中并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到粗品,该粗品直接用于下一步。MS(ESI)m/z:552.2[M+H]$^+$。

[1144] 步骤2. 3-(2-(2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸的合成



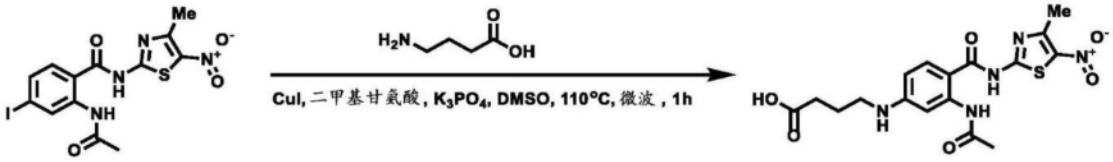
[1145] 将3-(2-(2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸叔丁酯(粗品)在TFA(10mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后,将混合物浓缩,以得到残余物,通过制备型HPLC纯化该残余物,以得到黄色固体状标题化合物(144mg,经两步为13.0%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.67(brs,1H),8.20(brs,3H),7.97(d,J=8.8Hz,1H),7.85(d,J=2.0Hz,1H),6.30-6.27(m,1H),6.25(t,J=5.4Hz,1H),3.62-3.50(m,8H),3.23-3.20(m,2H),2.59(s,3H),2.43(t,J=6.4Hz,2H),2.14(s,3H)。MS(ESI)m/z:496.0[M+H]$^+$。

[1146] 实施例150. 2-乙酰胺基-4-((9-氨基壬基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(BL-32)



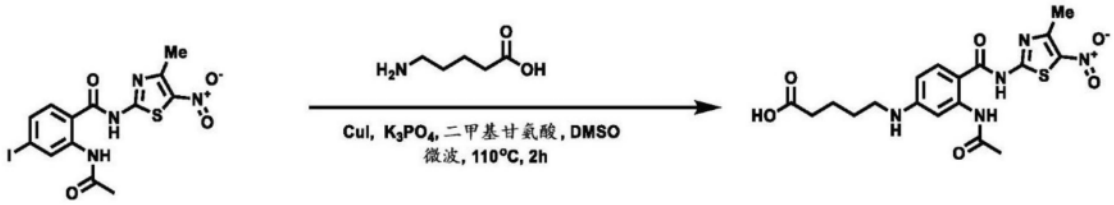
[1147] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1.0g,2.24mmol)、壬烷-1,9-二胺(1.42g,8.97mmol)、L-脯氨酸(257mg,2.24mmol)、CuI(428mg,2.24mmol)和K_3PO_4(1.42g,6.72mmol)在DMSO(10mL)中的溶液在110℃下在微波下在氩气氛下辐照1小时,然后通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(404mg,30.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.03(brs,1H),11.06(s,1H),7.88(d,J=8.8Hz,1H),7.73-7.69(m,4H),6.33-6.30(m,1H),3.07(t,J=7.2Hz,2H),2.79-2.74(m,2H),2.69(s,3H),2.13(s,3H),1.57-1.50(m,4H),1.34-1.28(m,10H)。MS(ESI)m/z:477.6[M+H]$^+$。

[1148] 实施例151. 4-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)丁酸(BL-33)



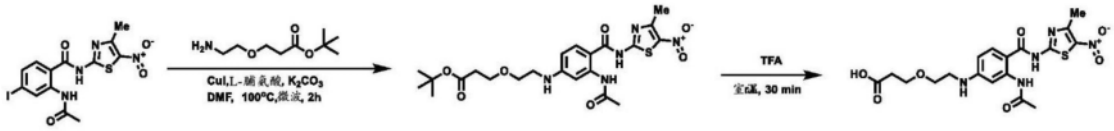
[1149] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1.0g,2.24mmol)、4-氨基丁酸(1.15g,11.2mmol)、二甲基甘氨酸(231mg,2.24mmol)、CuI(425mg,2.24mmol)和K_3PO_4(2.84g,13.4mmol)在DMSO(15mL)中的溶液在110℃下在微波下在氩气氛下辐照1小时,然后通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(800mg,84.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.67(brs,1H),10.02(brs,1H),7.97(d,J=8.8Hz,1H),7.82(d,J=2.4Hz,1H),6.32-6.29(m,1H),6.27-6.24(m,1H),3.31(brs,1H),3.06-3.32(m,2H),2.59(s,3H),2.34-2.13(m,2H),2.13(s,3H),1.80-1.73(m,4H)。MS(ESI)m/z:422.1[M+H]$^+$。

[1150] 实施例152. 5-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)戊酸(BL-34)

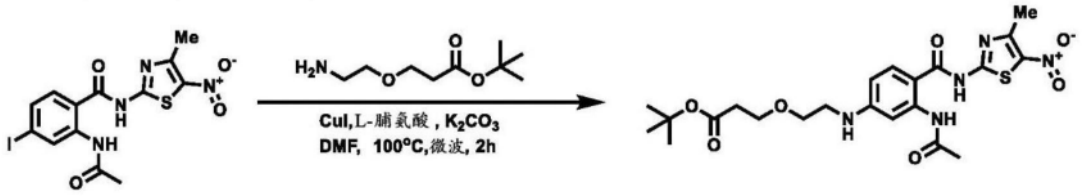


[1151] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1.0g,2.24mmol)、5-氨基戊酸(1.31g,11.2mmol)、CuI(427mg,2.24mmol)、K_3PO_4(2.84g,13.4mmol)和二甲基甘氨酸(231mg,2.24mmol)在DMSO(15mL)中的溶液在110℃下在微波下在氩气氛下辐照2小时,然后通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(280mg,28.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.98(brs,1H),12.08(brs,1H),11.10(brs,1H),7.89(d,J=8.8Hz,1H),7.73(s,1H),6.93-6.92(m,1H),6.33-6.31(m,1H),3.09-3.07(m,2H),2.68(s,3H),2.26-2.23(m,2H),2.10(s,3H),1.58-1.56(m,4H)。MS(ESI)m/z:436.0[M+H]$^+$。

[1152] 实施例153. 3-(2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)丙酸(BL-35)

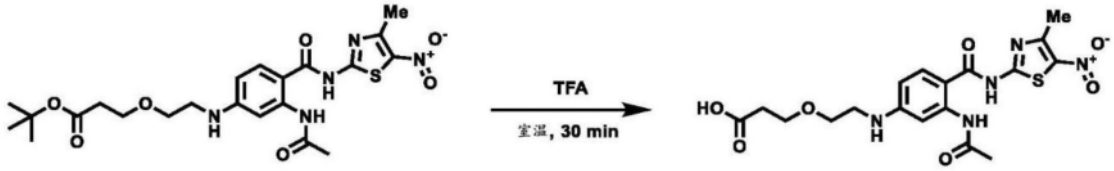


[1153] 步骤1. 3-(2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)丙酸叔丁酯的合成



[1154] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1.0g,2.24mmol)、3-(2-氨基乙氧基)丙酸叔丁酯(550mg,2.91mmol)、L-脯氨酸(257mg,2.24mmol)、CuI(428mg,2.24mmol)和K_2CO_3(927mg,6.72mmol)在DMF(8mL)中的溶液在100℃下在微波下在氩气氛下辐照2小时,然后通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色油状标题化合物(500mg,44.1%产率)。MS(ESI)m/z:508.1[M+H]$^+$。

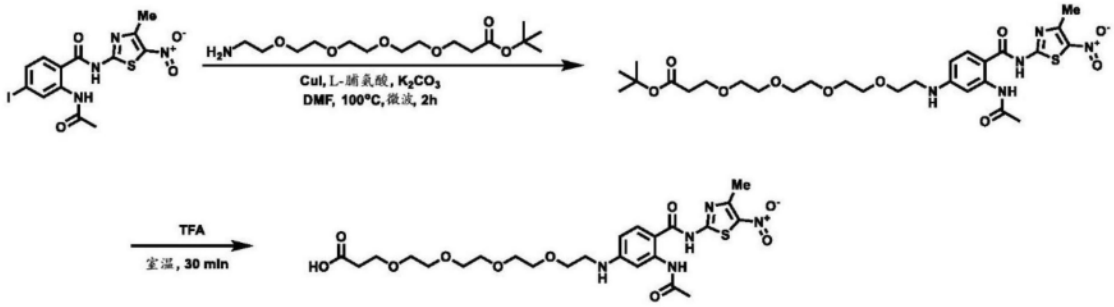
[1155] 步骤2. 3-(2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)丙酸的合成



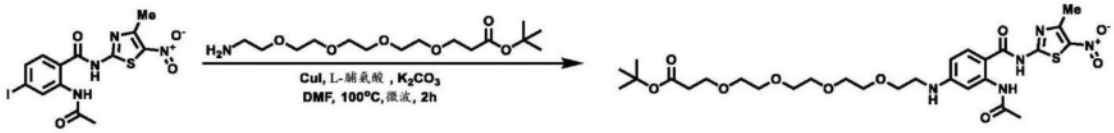
[1156] 将3-(2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,0.99mmol)在TFA(10mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后,浓缩混合物,以得到黄色固体状标题化合物(426mg,95.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.00(brs,1H),11.01(s,1H),7.88(d,J=8.8Hz,1H),7.72(d,J=2.0Hz,1H),6.98(brs,1H),6.38-6.35(m,1H),3.64(t,J=6.2Hz,2H),3.55(t,J=5.6Hz,2H),3.25(t,J

＝5.6Hz,2H),2.69(s,3H),2.48(t,J＝6.4Hz,2H),2.12(s,3H)。MS(ESI)m/z:452.0[M+H]$^+$。

[1157] 实施例154. 1-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸(BL-36)



[1158] 步骤1. 1-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸叔丁酯的合成



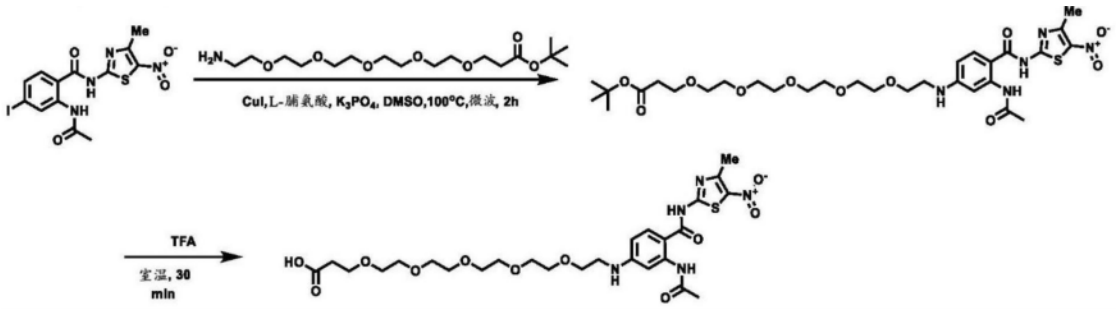
[1159] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(500mg,1.12mmol)、1-氨基-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸叔丁酯(468mg,1.46mmol)、L-脯氨酸(128mg,1.12mmol)、CuI(214mg,1.12mmol)和K_2CO_3(463mg,3.36mmol)在DMF(5mL)中的溶液在100℃下在微波下在氩气氛下辐照2小时,然后通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色油状标题化合物(130mg,18.2%产率)。MS(ESI)m/z:640.2[M+H]$^+$。

[1160] 步骤2. 1-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸的合成

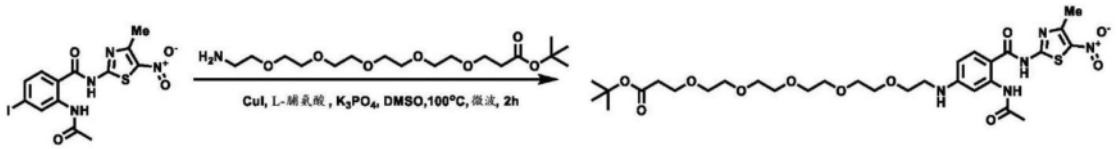


[1161] 将1-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸叔丁酯(130mg,0.203mmol)在TFA(10mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后,浓缩混合物,以得到黄色固体状标题化合物(118mg,83.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.89(brs,1H),11.02(s,1H),7.88(d,J＝8.8Hz,1H),7.72(d,J＝2.0Hz,1H),6.97(brs,1H),6.38-6.36(m,1H),3.60-3.48(m,16H),3.27(t,J＝5.4Hz,2H),2.69(s,3H),2.43(t,J＝6.4Hz,2H),2.12(s,3H)。MS(ESI)m/z:584.5[M+H]$^+$。

[1162] 实施例155. 1-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八碳-18-酸(BL-37)

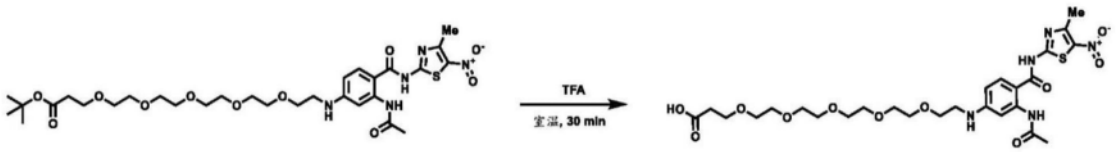


[1163] 步骤1. 1-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸叔丁酯的合成



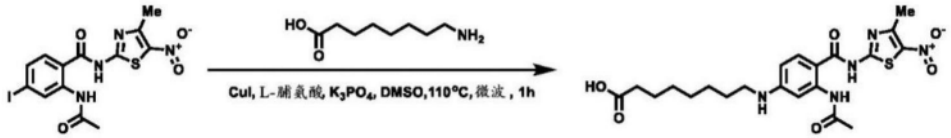
[1164] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1g,2.24mmol)、1-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸叔丁酯(1.06g,2.91mmol)、L-脯氨酸(258mg,2.24mmol)、CuI(428mg,2.24mmol)和K_3PO_4(1.42g,6.72mmol)在DMSO(15mL)中的溶液在100℃下在微波下在氩气氛下辐照2小时,然后通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色油状标题化合物(480mg,31.4%产率)。MS(ESI)m/z:684.6$[M+H]^+$。

[1165] 步骤2. 1-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸的合成



[1166] 将1-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧十八烷-18-酸叔丁酯(480mg,0.702mmol)在TFA(10mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。然后,浓缩混合物,以得到黄色固体状标题化合物(485mg,93.3%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.00(brs,1H),11.02(s,1H),7.88(d,J=8.8Hz,1H),7.72(d,J=2.0Hz,1H),6.97(brs,1H),6.38-6.36(m,1H),3.60-3,48(m,20H),3.27(t,J=5.6Hz,2H),2.69(s,3H),2.43(t,J=6.2Hz,2H),2.12(s,3H)。MS(ESI)m/z:628.6$[M+H]^+$。

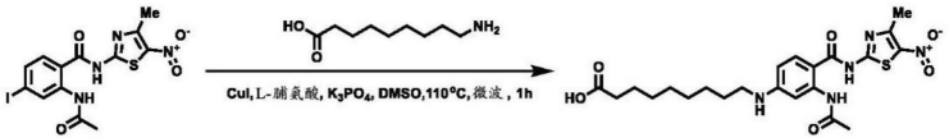
[1167] 实施例156. 8-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)辛酸(BL-38)



[1168] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1.00g,2.24mmol)、8-氨基辛酸(1.07g,6.72mmol)、L-脯氨酸(258mg,2.24mmol)、CuI(428mg,2.24mmol)和K_3PO_4(2.37g,11.2mmol)在DMSO(15mL)中的溶液在110℃下在微波下在氩气氛下辐照1小时,然后通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(370mg,34.6%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.00(brs,1H),11.98(s,1H),11.18(s,1H),7.88(d,J=9.2Hz,1H),

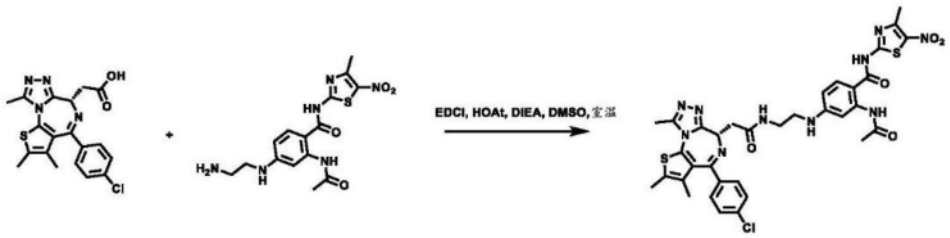
7.72(d,J＝2.4Hz,1H),6.88(t,J＝4.4Hz,1H),6.32-6.30(m,1H),3.08-3.05(m,2H),2.68(s,3H),2.19(t,J＝7.2Hz,2H),2.12(s,3H),1.56-1.48(m,4H),1.35-1.23(m,6H)。MS(ESI)m/z:478.2[M+H]$^+$。

[1169] 实施例157. 9-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)壬酸(BL-39)



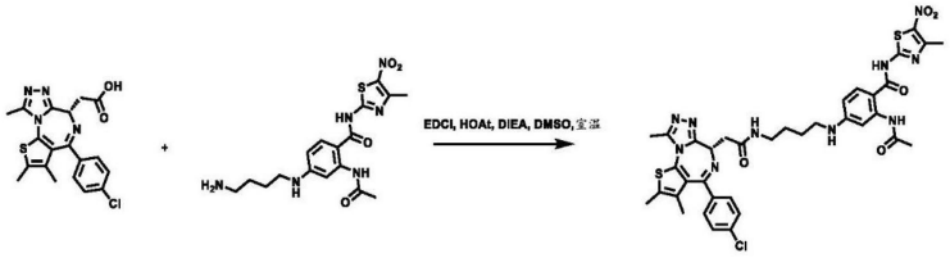
[1170] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1.00g,2.24mmol)、9-氨基壬酸(1.16g,6.72mmol)、L-脯氨酸(258mg,2.24mmol)、CuI(428mg,2.24mmol)和K_3PO_4(2.37g,11.2mmol)在DMSO(15mL)中的溶液在110℃下在微波下在氩气氛下辐照1小时,然后通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(430mg,39.1%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.95(brs,1H),11.99(s,1H),11.28(s,1H),7.88(d,J＝9.2Hz,1H),7.73(d,J＝1.6Hz,1H),6.85(t,J＝5.6Hz,1H),6.32-6.29(m,1H),3.08-3.03(m,2H),2.68(s,3H),2.19(t,J＝7.2Hz,2H),2.12(s,3H),1.56-1.47(m,4H),1.35-1.21(m,8H)。MS(ESI)m/z:492.1[M+H]$^+$。

[1171] 实施例158.(S)-2-乙酰胺基-4-((2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-26)



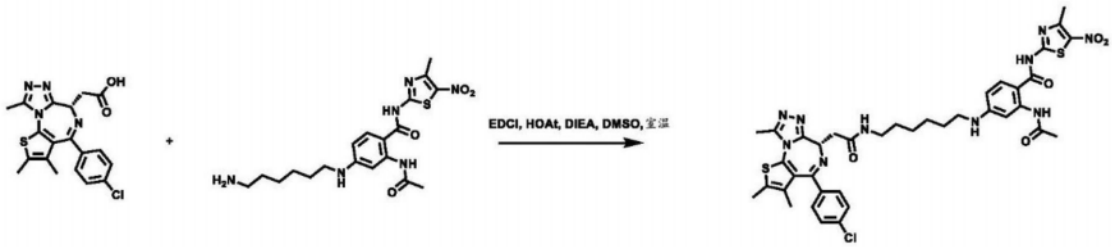
[1172] (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酸(5mg,0.0125mmol)、2-乙酰胺基-4-((2-氨基乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(4.72mg,0.0125mmol)、HOAt(8.5mg,0.0625mmol)、EDCI(12mg,0.0625)和DIEA(16mg,0.125mmol)在DMSO(1mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。用反相色谱法纯化反应溶液,以得到黄色固体状标题化合物(1.54mg,16.2%产率)。MS(ESI)m/z:761.5[M+H]$^+$。

[1173] 实施例159.(S)-2-乙酰胺基-4-((4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺基)丁基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-27)



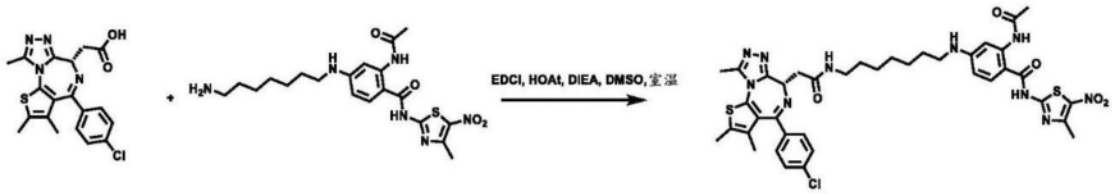
[1174] 按照制备D-26的标准程序合成D-27(4.96mg,50.3%产率)。MS(ESI)m/z:789.6[M+H]$^+$。

[1175] 实施例160.(S)-2-乙酰胺基-4-((6-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺基)己基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-28)



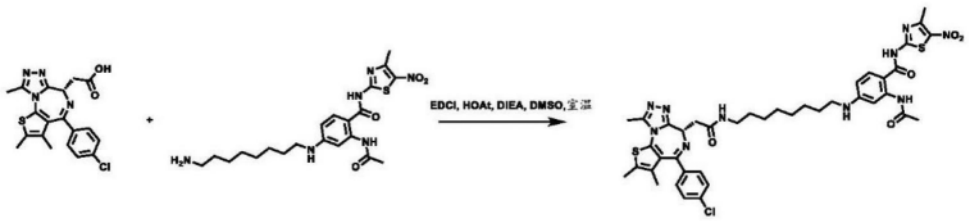
[1176] 按照制备D-26的标准程序合成D-28(3.44mg,33.6%产率)。MS(ESI)m/z:817.6[M+H]$^+$。

[1177] 实施例161.(S)-2-乙酰胺基-4-((7-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺基)庚基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-29)



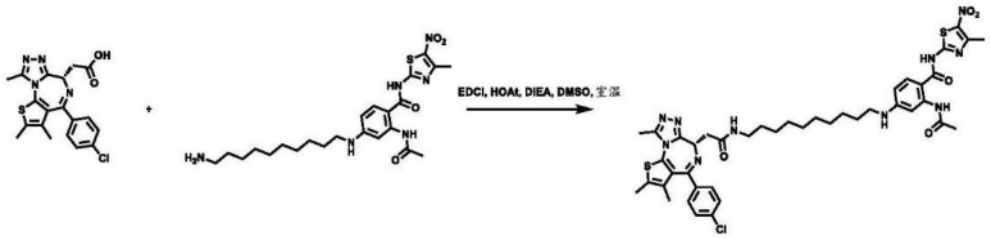
[1178] 按照制备D-26的标准程序合成D-29(3.59mg,34.5%产率)。MS(ESI)m/z:831.7[M+H]$^+$。

[1179] 实施例162.(S)-2-乙酰胺基-4-((8-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺基)辛基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-30)



[1180] 按照制备D-26的标准程序合成D-30(4.96mg,46.9%产率)。MS(ESI)m/z:845.7[M+H]$^+$。

[1181] 实施例163.(S)-2-乙酰胺基-4-((10-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺基)癸基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-31)



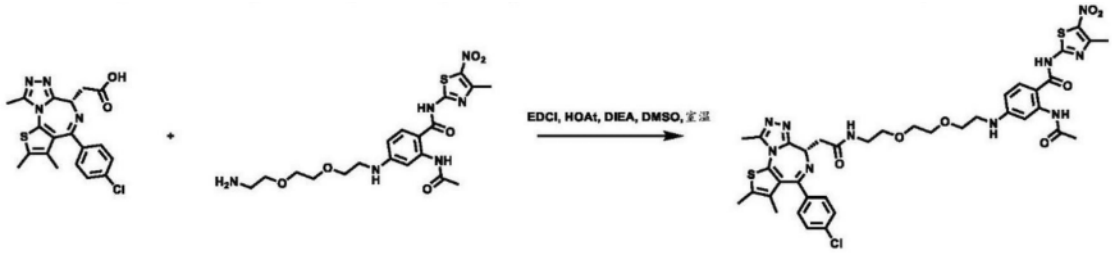
[1182] 按照制备D-26的标准程序合成D-31(4.08mg,37.3%产率)。MS(ESI)m/z:873.7[M+H]$^+$。

[1183] 实施例164.(S)-2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-32)



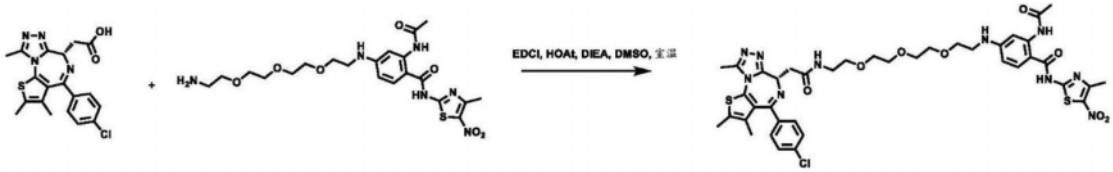
[1184] 按照制备D-26的标准程序合成D-32(4.87mg,48.4%产率)。MS(ESI)m/z:805.6[M+H]$^+$。

[1185] 实施例165.(S)-2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)乙酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-33)



[1186] 按照制备D-26的标准程序合成D-33(7.87mg,74.1%产率)。MS(ESI)m/z:849.6[M+H]$^+$。

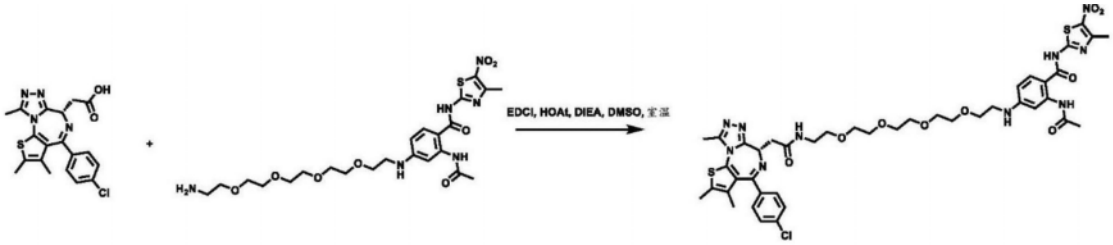
[1187] 实施例166.(S)-2-乙酰胺基-4-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-34)



[1188] 按照制备D-26的标准程序合成D-34(3.44mg,30.8%产率)。MS(ESI)m/z:893.7[M+

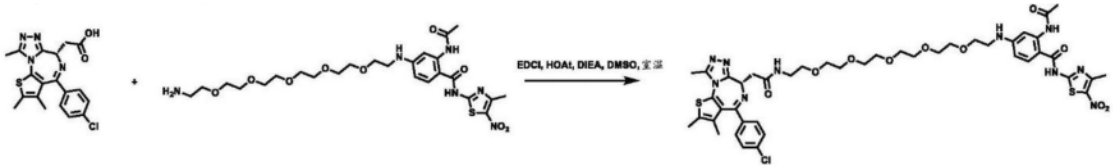
H]+。

[1189] 实施例167.(S)-2-乙酰胺基-4-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-35)



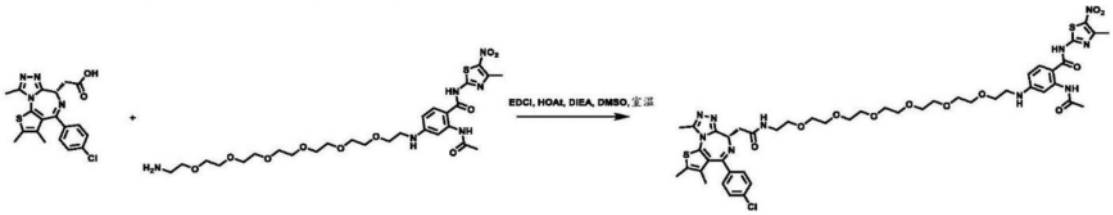
[1190] 按照制备D-26的标准程序合成D-35(6.98mg,59.5%产率)。MS(ESI)m/z:937.6[M+H]+。

[1191] 实施例168.(S)-2-乙酰胺基-4-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-36)



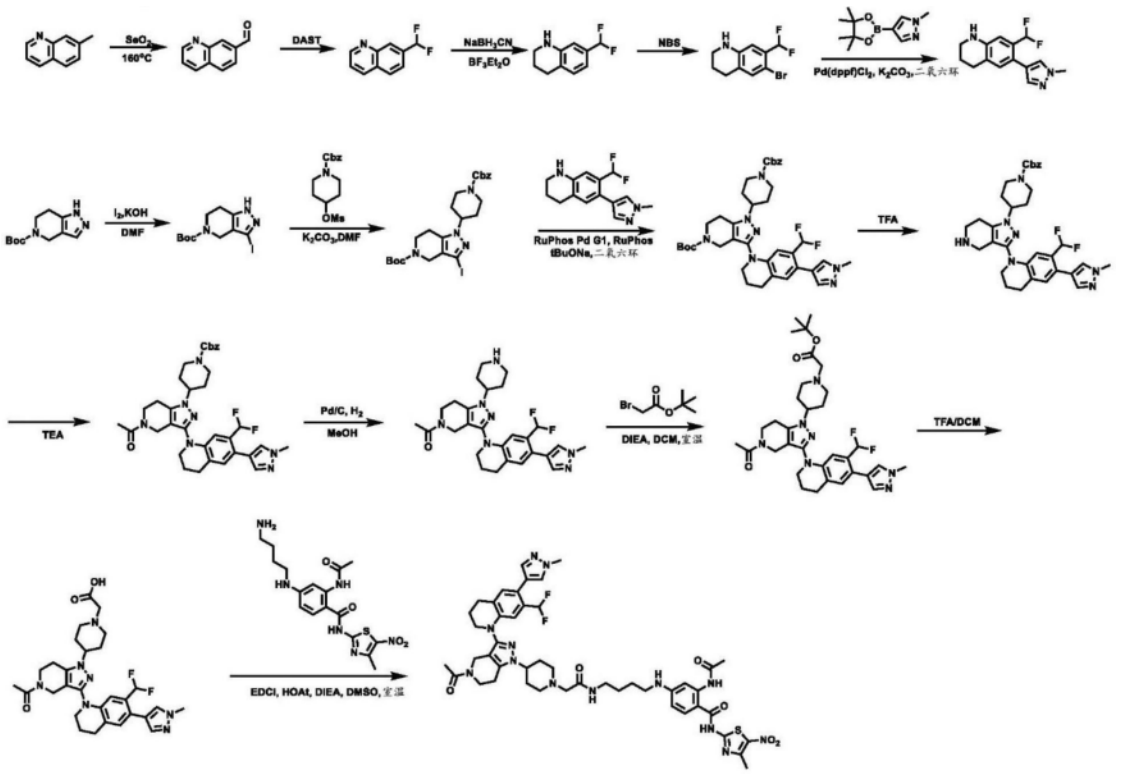
[1192] 按照制备D-26的标准程序合成D-36(5.96mg,48.6%产率)。MS(ESI)m/z:981.8[M+H]+。

[1193] 实施例169.(S)-2-乙酰胺基-4-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-6-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十三烷-23-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-37)

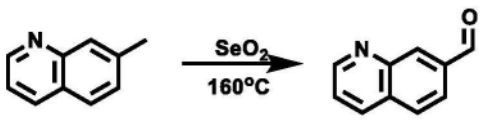


[1194] 按照制备D-26的标准程序合成D-33(7.29mg,56.8%产率)。MS(ESI)m/z:1025.8[M+H]+。

[1195] 实施例170. 2-乙酰胺基-4-((4-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)丁基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-2)



[1196] 步骤1.喹啉-7-甲醛的合成



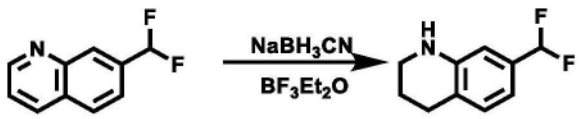
[1197] 历经25分钟向160℃的7-甲基喹啉(235.0g,1.643mol)溶液中分批加入SeO_2(220g,1.97mol)。将混合物在160℃下搅拌8小时。在反应冷却至室温后,加入DCM(2000mL),且通过硅藻土垫过滤混合物。浓缩滤液并且通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=10:1)纯化所得粗残余物,以得到黄色固体状喹啉-7-甲醛(100g,38%产率)。

[1198] 步骤2. 7-(二氟甲基)喹啉的合成



[1199] 历经30分钟,向喹啉-7-甲醛(35.0g,223mmol)在DCM(400mL)中的冷却(0℃)溶液中滴加二乙基氨基三氟化硫(162.0g,1150mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时,然后在0℃下将其倒入饱和水性$NaHCO_3$(2L)中,并用DCM(2x400mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=5:1)纯化粗残余物,以得到黄色油状7-(二氟甲基)喹诺酮(26.0g,65%产率)。

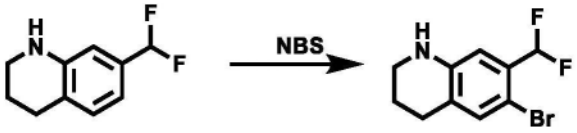
[1200] 步骤3. 7-(二氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉的合成



[1201] 历经20分钟,向7-(二氟甲基)喹诺酮(26.0g,72.6mmol)和$NaBH_3CN$(46.1g,726mmol)在MeOH(300mL)中的冷却(0℃)溶液中,滴加三氟化硼二乙醚合物(41.2,

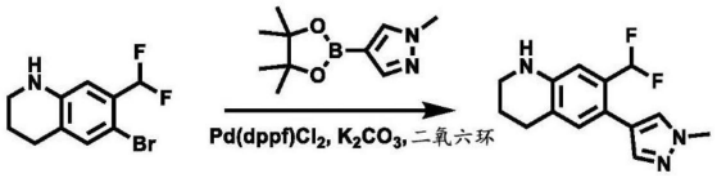
290mmol)。将混合物加热至90℃持续24小时。在反应冷却至室温后,在0℃下将混合物倒入饱和水性$NaHCO_3$(2L)中,并用DCM(2x500mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=20:1)纯化粗残余物,以得到棕色油状7-(二氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉(13.0g,49%产率)。

[1202] 步骤4. 6-溴-7-(二氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉的合成



[1203] 历时20分钟,向7-(二氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉(29.0g,158.5mmol)在DCM(600mL)中在0℃下的溶液中,分批加入N-溴琥珀酰亚胺(6.90g,38.3mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时,然后将其倒入水(100mL)中,并用DCM(2x400mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=300:1)纯化粗残余物,以得到白色固体状6-溴-7-(二氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉(22.0g,52.8%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.12(s,1H),6.77(t,J=55.2Hz,1H),6.77(s,1H),4.01(s,1H),3.30(t,J=6.4Hz,2H),2.74(t,J=6.0Hz,2H),1.94-1.88(m,2H)。

[1204] 步骤5. 7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉的合成



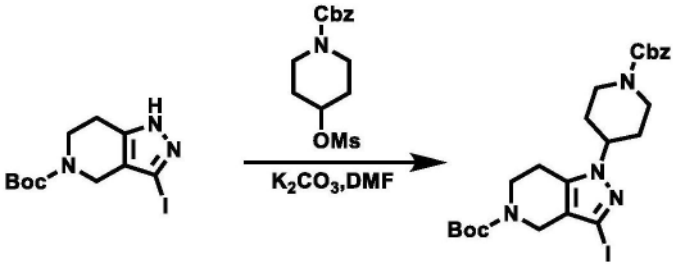
[1205] 向6-溴-7-(二氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉(2g,7.66mmol)和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1.59g,7.66mmol)在1,4-二氧六环(50mL)中的溶液中,加入Pd(dppf)Cl_2(1.6g,2.3mmol)、K_2CO_3(2.11g,15.32mmol)。将反应混合物加热至95℃过夜,然后将其用EtOAc稀释,并用水和盐水洗涤。在真空中浓缩有机层,且通过硅胶柱(石油醚:EtOAc=5:1)纯化残余物,以得到白色固体状7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉(1.4g,69%产率)。MS(ESI)m/z:264.4$[M+H]^+$。

[1206] 步骤6. 3-碘-1,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯的合成



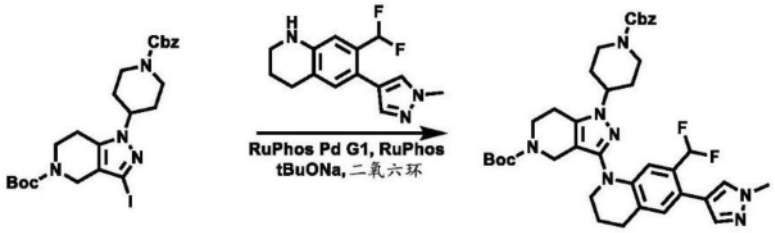
[1207] 向1,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(10g,44.84mmol)在DMF(100mL)中的溶液中,加入I_2(22.76g,89.68mmol)和KOH(10.04g,179.36mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌过夜。将该反应用水性Na_2SO_3淬灭,并用EtOAc萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化所得残余物,以得到无色油状所需产物(8.0g,51%产率)。MS(ESI)m/z:350.2$[M+H]^+$。

[1208] 步骤7. 1-(1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)-3-碘-1,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯的合成



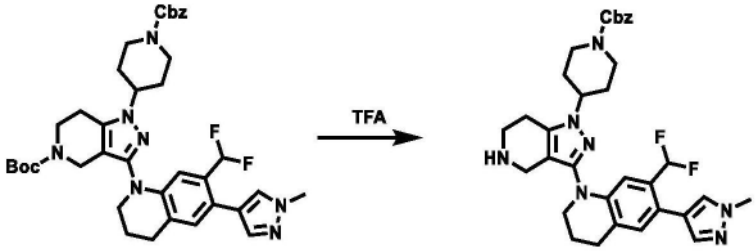
[1209] 向3-碘-1,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(6g,17.19mmol)在DMF(50mL)中的溶液中,加入4-((甲磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(8.07g,25.79mmol)和K_2CO_3(4.74g,34.38mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌过夜。将反应冷却至室温后,将混合物用水稀释,用EtOAc萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状所需产物(4.0g,41%产率)。MS(ESI)m/z:567.4[M+H]$^+$。

[1210] 步骤8. 1-(1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-1,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯的合成



[1211] 向1-(1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)-3-碘-1,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(132mg,0.233mmol)和7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉(74mg,0.280mmol)在二氧六环(3mL)中的溶液中,加入RuPhos Pd G1(22.8mg,0.028mmol)、RuPhos(13.0mg,0.028mmol)和^{t}BuONa(78.3mg,0.816mmol)。将所得混合物在回流下搅拌过夜。通过反相快速色谱法纯化反应混合物,以得到白色固体状所需产物(80mg,49%产率)。MS(ESI)m/z:703.1[M+H]$^+$。

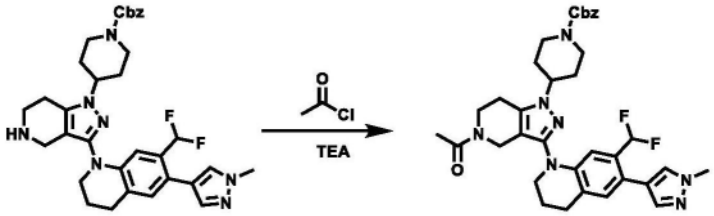
[1212] 步骤9. 4-(3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯的合成



[1213] 将1-(1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-1,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(189mg,0.27mmol)在DCM和TFA(10ml,v/v=1:1)中的混合物在室温下搅拌3小时,然后将其浓缩。所得残余物不经进一步纯化即用于下一步。

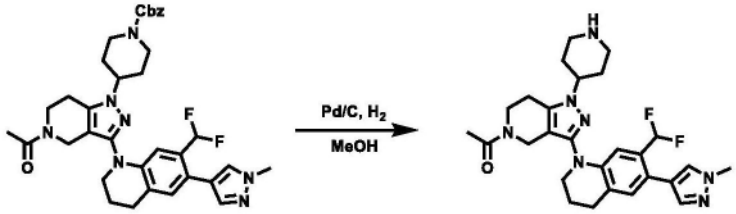
[1214] 步骤10. 4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢

喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯的合成



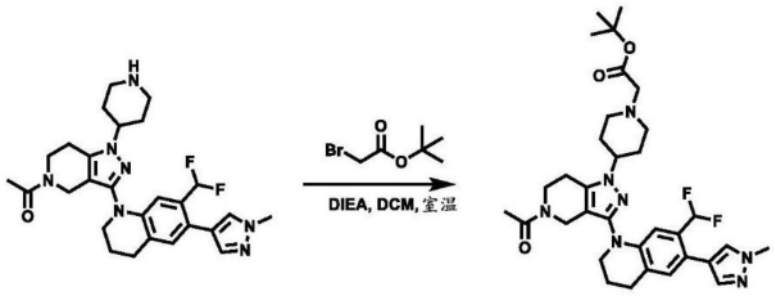
[1215] 在0℃下,向4-(3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(77mg,0.13mmol)和TEA(39mg,0.38mmol)在DCM(3mL)中的混合物中,滴加乙酰氯(15mg,0.19mmol)在DCM(1mL)中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌1.5小时,然后浓缩该反应混合物。通过制备型HPLC纯化残余物,以得到所需产物(51mg,62%产率)。MS(ESI)m/z:645.2$[M+H]^+$。

[1216] 步骤11. 1-(3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-1-(哌啶-4-基)-1,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)乙-1-酮的合成



[1217] 将4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(2.5g,3.88mmol)、Pd/C(231mg)和TFA(一滴)在MeOH(24mL)中的混合物中在30℃下搅拌4小时,然后过滤反应混合物。浓缩滤液后,将所得残余物用水性$NaHCO_3$稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到所需产物(1.8g,91%产率)。MS(ESI)m/z:511.0$[M+H]^+$。

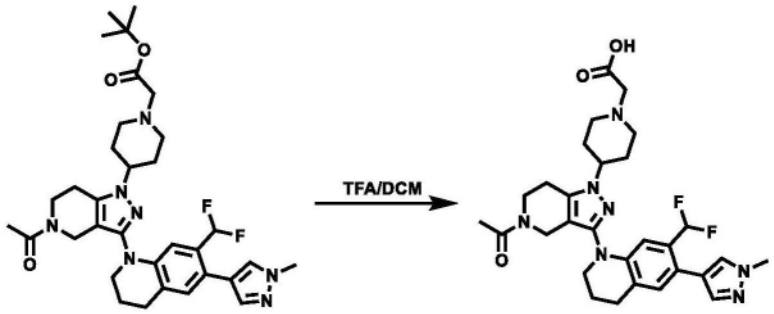
[1218] 步骤12. 2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯的合成



[1219] 在0℃下,向1-(3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-1-(哌啶-4-基)-1,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)乙-1-酮(150mg,0.294mmol)、DIEA(190mg,1.47mmol)在DCM(5mL)中的溶液中,加入2-溴乙酸叔丁酯(68mg,0.352mmol)。接着将反应溶液在室温下搅拌1小时,然后将其用DCM(50mL)稀释,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱(DCM:MeOH=1:0至10:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹

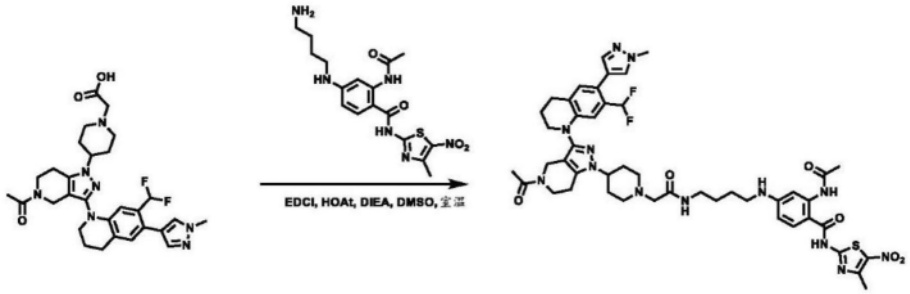
啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯(200mg,99%产率)。MS(ESI)m/z:624.5[M+H]$^+$。

[1220] 步骤13. 2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酸的合成



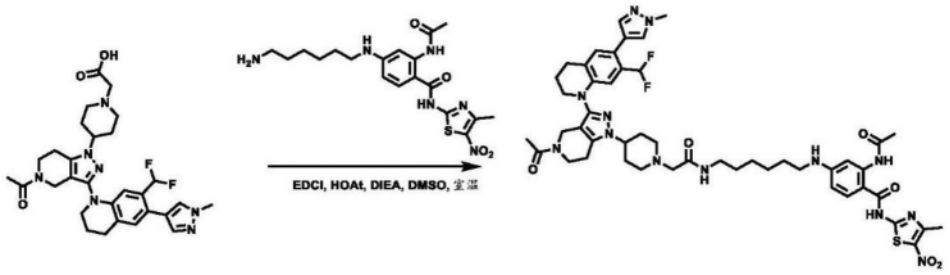
[1221] 将2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯(200mg,0.321mmol)在TFA(2ml)和DCM(2ml)中的溶液在室温下搅拌过夜。将反应溶液浓缩并用C18快速柱纯化,以得到白色固体状2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酸(160mg,87.9%产率)。MS(ESI)m/z:568.6[M+H]$^+$。

[1222] 步骤14. 2-乙酰胺基-4-((4-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)丁基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



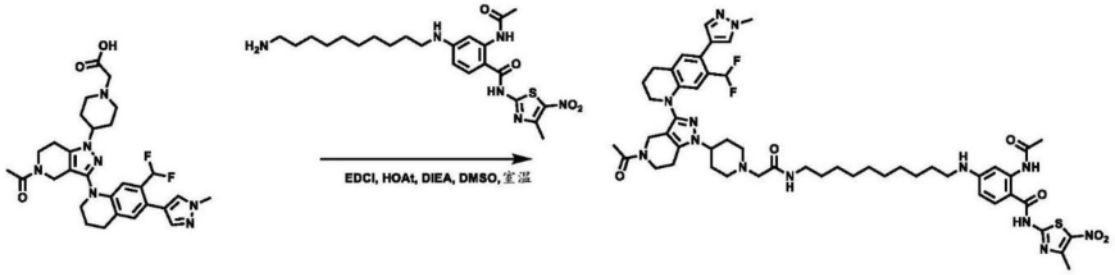
[1223] 将2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酸(5mg,0.008mmol)、HOAt(6mg,0.044mmol)、EDCI(7.64mg,0.044mmol)、DIEA(10mg,0.08mmol)和2-乙酰胺基-4-((4-氨基丁基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(3mg,0.008mmol)在DMSO(1ml)中的溶液在室温下搅拌过夜。通过C18快速柱纯化反应溶液,以得到黄色固体状所需产物(3mg,40.2%产率)。MS(ESI)m/z:956.8[M+H]$^+$。

[1224] 实施例171. 2-乙酰胺基-4-((6-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)己基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-3)



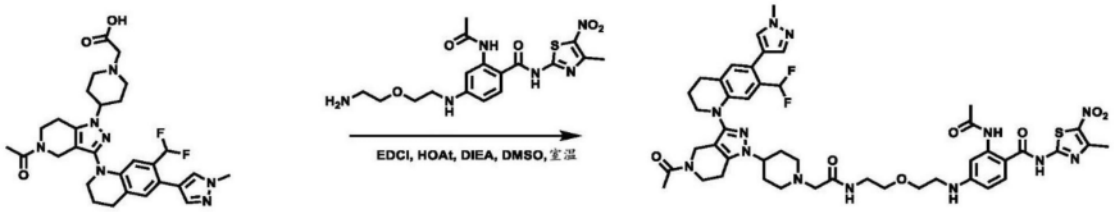
[1225] 按照制备D-2的标准程序合成D-3(3mg,38%产率)。MS(ESI)m/z:984.8[M+H]$^+$。

[1226] 实施例172. 2-乙酰胺基-4-((10-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)癸基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-6)



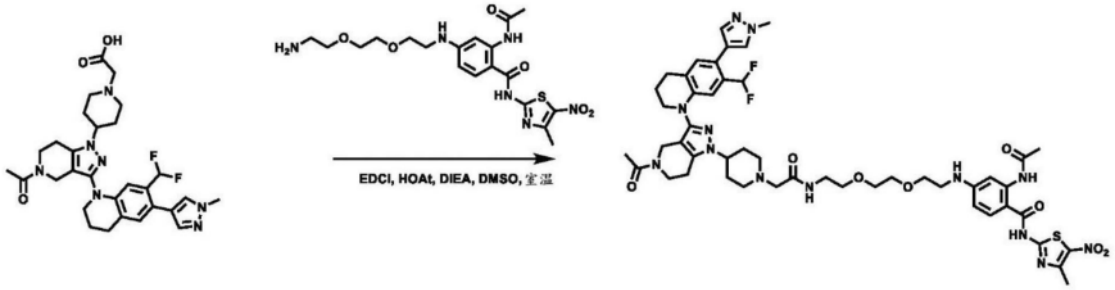
[1227] 按照制备D-2的标准程序合成D-6(3mg,36%产率)。MS(ESI)m/z:1041.0[M+H]$^+$。

[1228] 实施例173. 2-乙酰胺基4-((2-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-7)



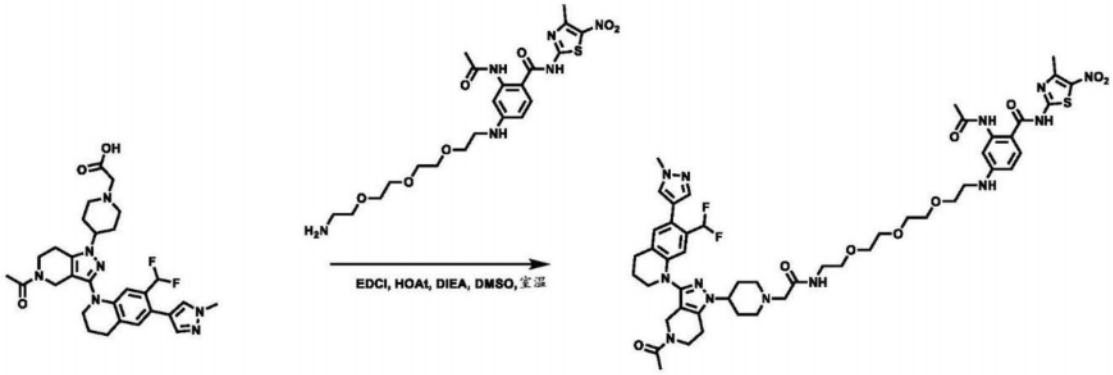
[1229] 按照制备D-2的标准程序合成D-7(3mg,39%产率)。MS(ESI)m/z:972.8[M+H]$^+$。

[1230] 实施例174. 2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-8)



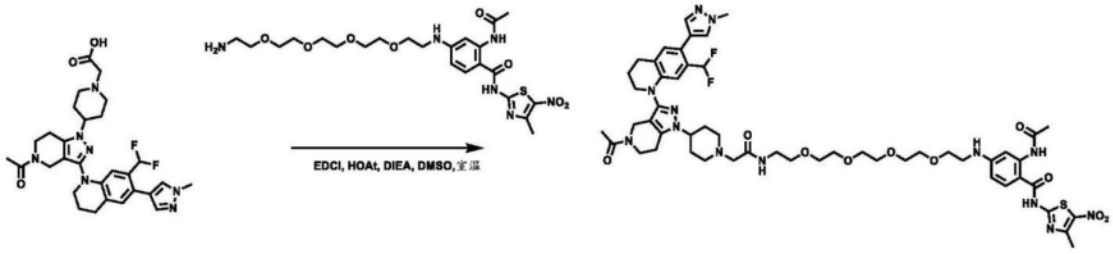
[1231] 按照制备D-2的标准程序合成D-8(3mg,37%产率)。MS(ESI)m/z:1012.9[M+H]$^+$。

[1232] 实施例175. 2-乙酰胺基-4-((1-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-9)



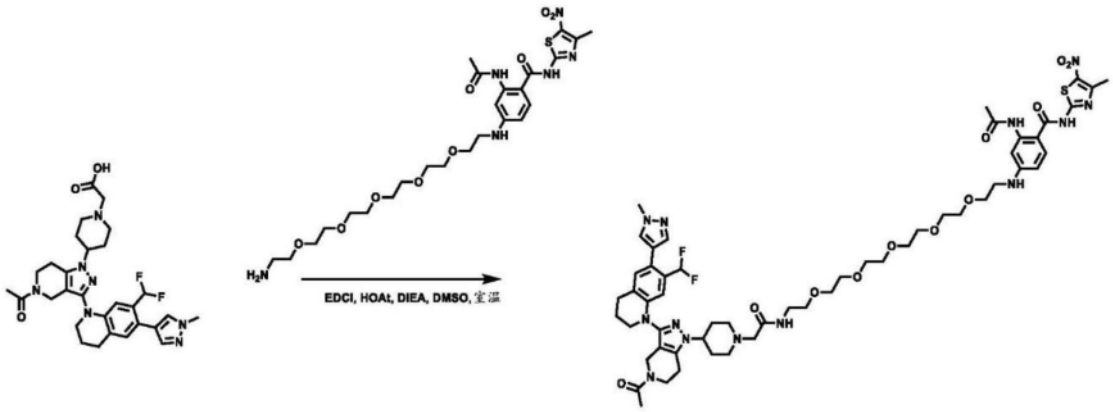
[1233] 按照制备D-2的标准程序合成D-9(3mg,35%产率)。MS(ESI)m/z:1061.0[M+H]$^+$。

[1234] 实施例176. 2-乙酰胺基-4-((1-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-10)



[1235] 按照制备D-2的标准程序合成D-10(3mg,34%产率)。MS(ESI)m/z:1105.0[M+H]$^+$。

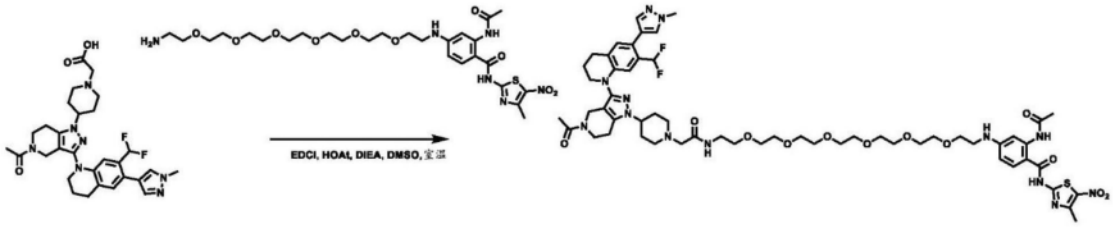
[1236] 实施例177. 2-乙酰胺基-4-((1-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-11)



[1237] 按照制备D-2的标准程序合成D-11(3mg,33%产率)。MS(ESI)m/z:1149.0[M+H]$^+$。

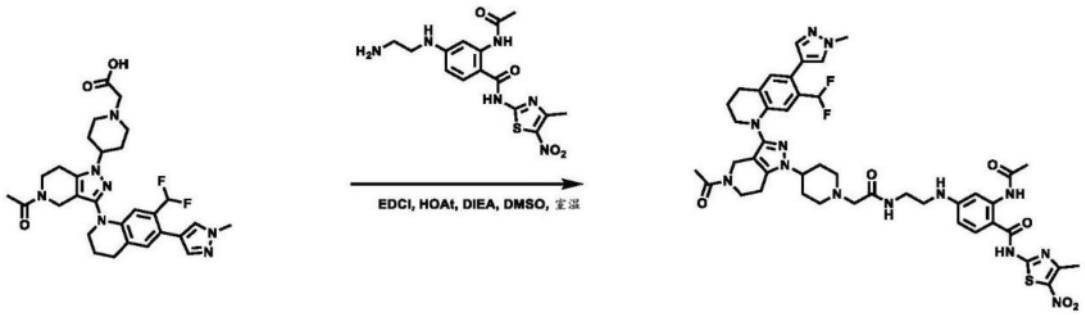
[1238] 实施例178. 2-乙酰胺基-4-((1-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-

1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十三烷-23-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-12)



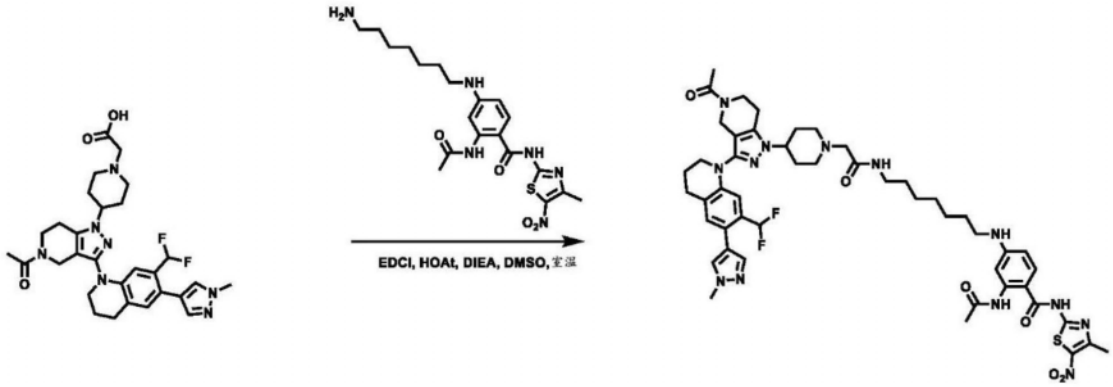
[1239] 按照制备D-2的标准程序合成D-12(3mg,31%产率)。MS(ESI)m/z:1193.2[M+H]$^+$。

[1240] 实施例179. 2-乙酰胺基-4-((2-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-1)



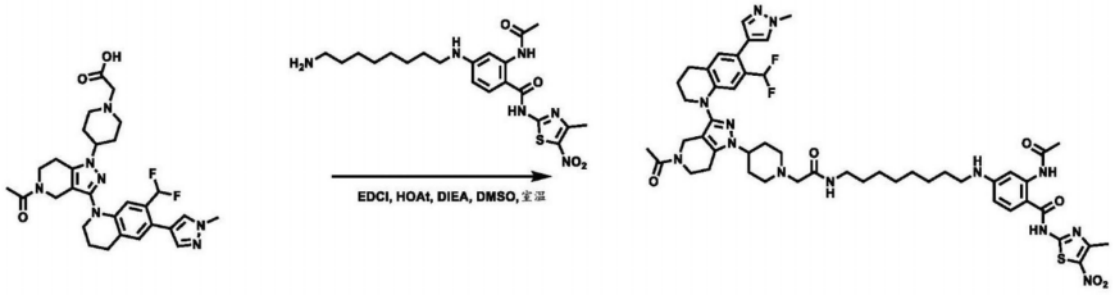
[1241] 按照制备D-2的标准程序合成D-1(1mg,13.5%产率)。MS(ESI)m/z:928.7[M+H]$^+$。

[1242] 实施例180. 2-乙酰胺基-4-((7-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)庚基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-4)



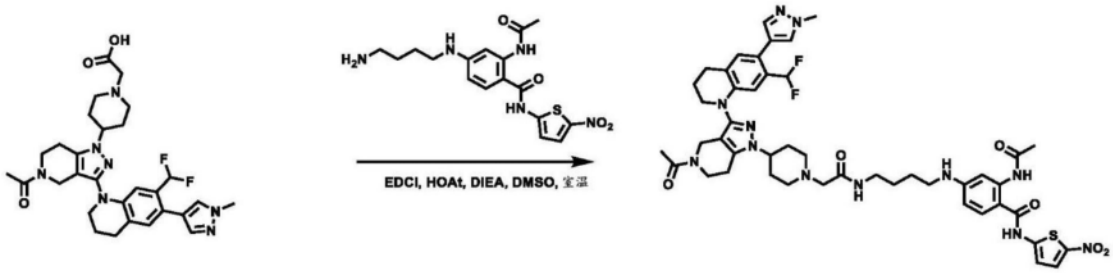
[1243] 按照制备D-2的标准程序合成D-4(1mg,12.5%产率)。MS(ESI)m/z:998.8[M+H]$^+$。

[1244] 实施例181. 2-乙酰胺基-4-((8-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)辛基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-5)



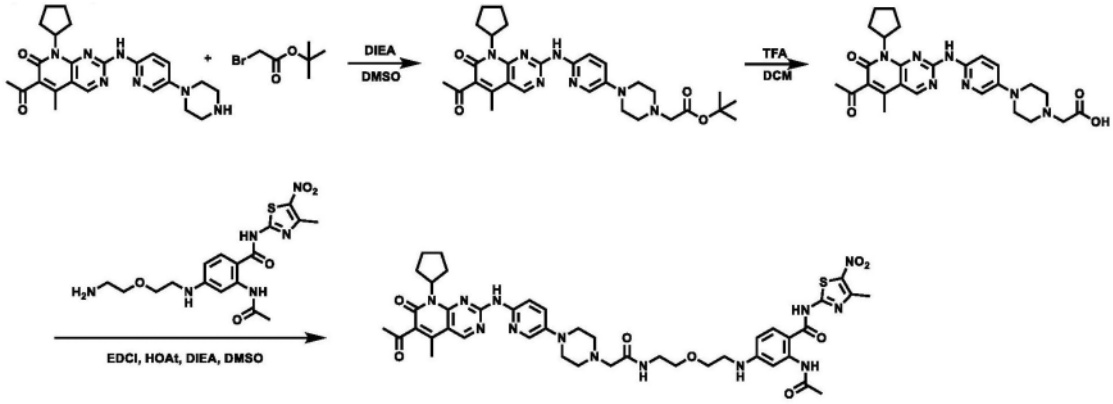
[1245] 按照制备D-2的标准程序合成D-5(2mg,25%产率)。MS(ESI)m/z:1012.9[M+H]$^+$。

[1246] 实施例182. 2-乙酰胺基-4-((4-(2-(4-(5-乙酰基-3-(7-(二氟甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-4,5,6,7-四氢1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)丁基)氨基)-N-(5-硝基噻吩-2-基)苯甲酰胺(D-13)



[1247] 按照制备D-2的标准程序合成D-13(4.4mg,26%产率)。MS(ESI)m/z:941.5[M+H]$^+$。

[1248] 实施例183. 2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-44)



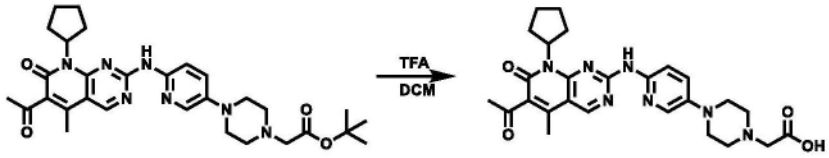
[1249] 步骤1. 2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯的合成



[1250] 将6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(200mg,0.45mmol)和DIEA(284mg,1.8mmol)在DMSO(20mL)中的混合物加入2-溴乙酸叔丁酯(88mg,0.45mmol),将所得混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物用水处理并用DCM(3x30mL)萃取。将合并的有机层合并,并用盐水(2×40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,

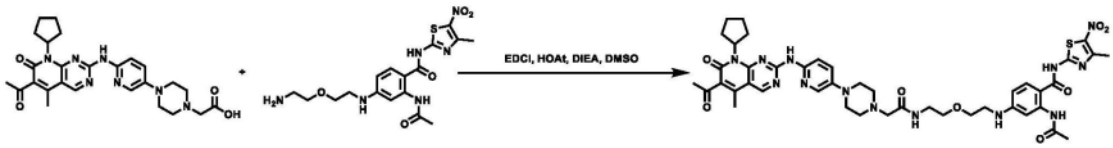
并在真空下浓缩,以得到黄色固体状2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(230mg,91.6%产率)。MS(ESI)m/z:562.6[M+H]$^+$。

[1251] 步骤2. 2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸的合成



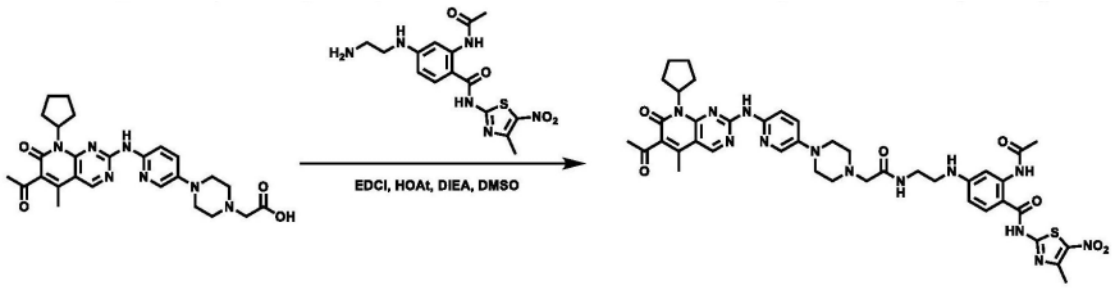
[1252] 向2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(230mg,0.41mmol)在DCM(10mL)中的混合物中,加入TFA(10mL)。将所得混合物在25℃下搅拌16小时。除去溶剂,且通过反相色谱法纯化残余物,以得到黄色固体状2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸(180mg,86.7%产率)。MS(ESI)m/z:506.6[M+H]$^+$。

[1253] 步骤3. 2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



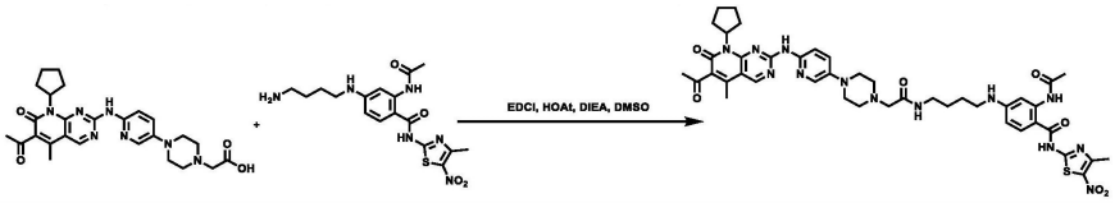
[1254] 向2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸(5mg,0.01mmol)和HOAt(2.7mg,0.02mmol)、EDCI(3.8mg,0.02mmol)在DMSO(1mL)中的混合物中,加入DIEA(5mg,0.05mmol)和2-乙酰胺基-4-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(4.2mg,0.01mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。通过反相色谱法纯化混合物以得到黄色固体状(1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.05mg,11.7%产率)。MS(ESI)m/z:910.6[M+H]$^+$。

[1255] 实施例184. 2-乙酰胺基-4-((2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-38)



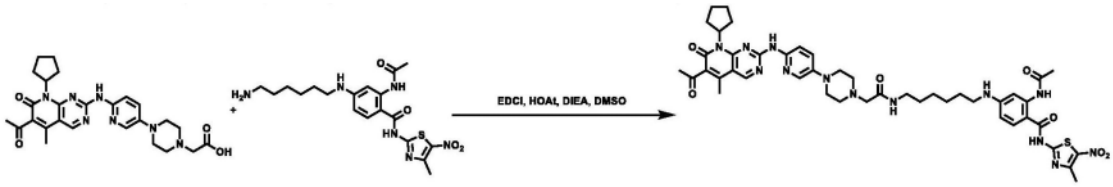
[1256] 按照制备D-44的标准程序合成D-38(1.08mg,12.6%产率)。MS(ESI)m/z:866.0[M+H]$^+$。

[1257] 实施例185. 2-乙酰胺基-4-((4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丁基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-39)



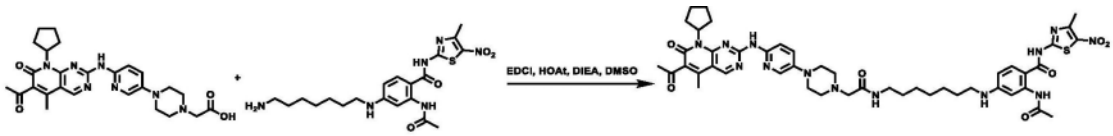
[1258] 按照制备D-44的标准程序合成D-39(1.68mg,19.0%产率)。MS(ESI)m/z:894.5[M+H]$^+$。

[1259] 实施例186. 2-乙酰胺基-4-((6-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)己基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-40)



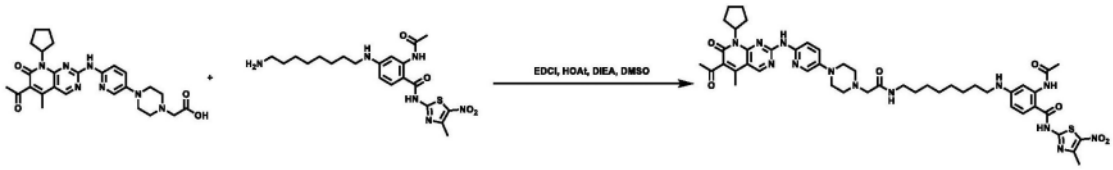
[1260] 按照制备D-44的标准程序合成D-40(2.80mg,30.7%产率)。MS(ESI)m/z:922.5[M+H]$^+$。

[1261] 实施例187. 2-乙酰胺基-4-((7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)庚基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-41)



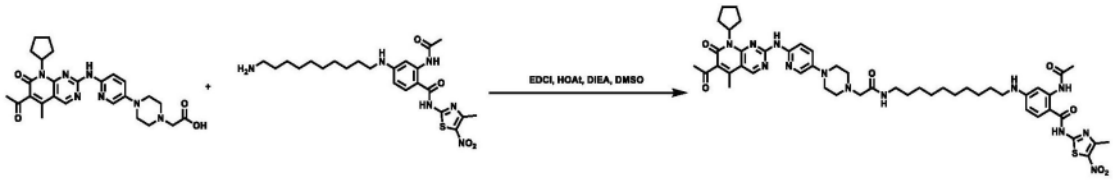
[1262] 按照制备D-44的标准程序合成D-41(0.88mg,9.5%产率)。MS(ESI)m/z:936.5[M+H]$^+$。

[1263] 实施例188.2-乙酰胺基-4-((8-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)辛基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-42)



[1264] 按照制备D-44的标准程序合成D-42(2.39mg,25.5%产率)。MS(ESI)m/z:950.5[M+H]$^+$。

[1265] 实施例189. 2-乙酰胺基-4-((10-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)癸基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-43)



[1266] 按照制备D-44的标准程序合成D-43(2.32mg,24%产率)。MS(ESI)m/z:978.6[M+H]$^+$。

[1267] 实施例190. 2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-45)



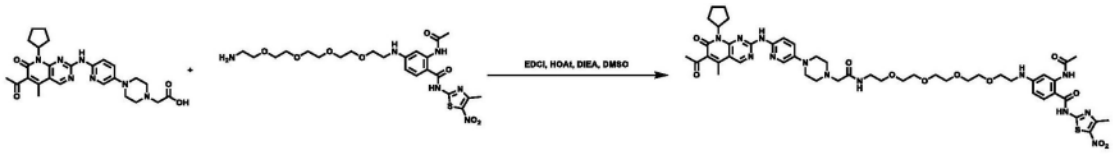
[1268] 按照制备D-44的标准程序合成D-45(3.36mg,35.5%产率)。MS(ESI)m/z:954.6[M+H]$^+$。

[1269] 实施例191. 2-乙酰胺基-4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-46)



[1270] 按照制备D-44的标准程序合成D-46(1.16mg,11.7%产率)。MS(ESI)m/z:998.5[M+H]$^+$。

[1271] 实施例192. 2-乙酰胺基-4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-47)



[1272] 按照制备D-44的标准程序合成D-47(4.08mg,39.6%产率)。MS(ESI)m/z:1042.6[M+H]$^+$。

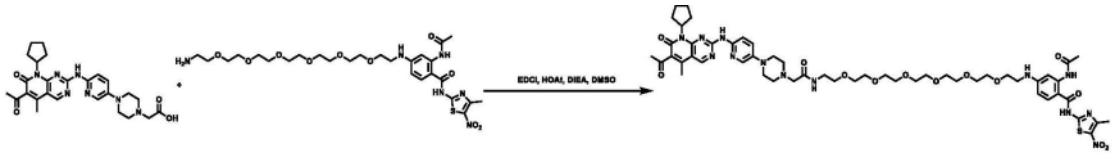
[1273] 实施例193. 2-乙酰胺基-4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-48)



[1274] 按照制备D-44的标准程序合成D-48(3.84mg,35.7%产率)。MS(ESI)m/z:1086.6[M+H]$^+$。

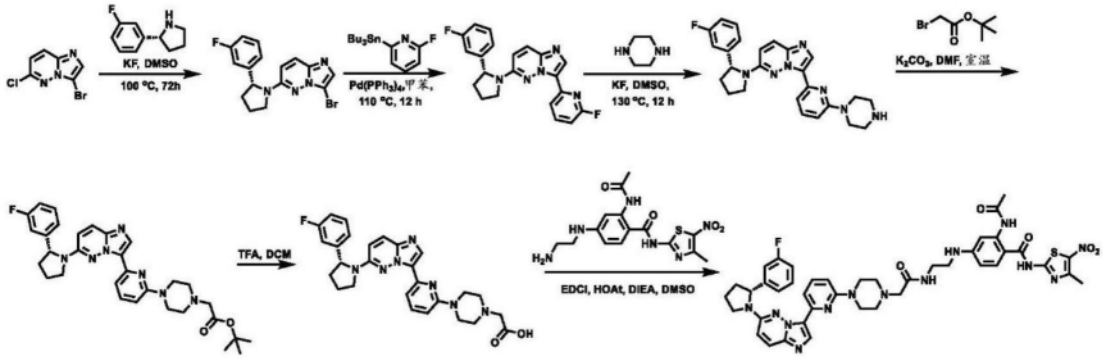
[1275] 实施例194. 2-乙酰胺基-4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-

7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十三烷-23-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)(D-49)

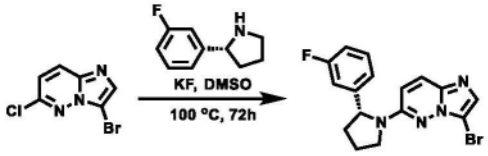


[1276] 按照制备D-44的标准程序合成D-49(4.11mg,36.8%产率)。MS(ESI)m/z:1130.6[M+H]$^+$。

[1277] 实施例195.(R)-2-乙酰胺基-4-((2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-14)

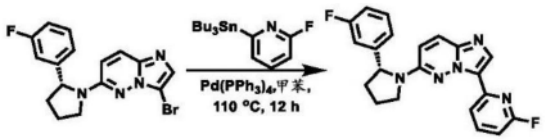


[1278] 步骤1.(R)-3-溴-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成



[1279] 向3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(4.6g,20.0mmol)在二甲基亚砜(40mL)中的溶液中,加入氟化钾(20g,362mmol)和(R)-2-(3-氟苯基)吡咯烷(3g,18.2mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌12小时。将混合物用EtOAc稀释,并用水洗涤。浓缩有机层,且通过柱色谱法(100% EtOAc)纯化残余物,以得到黄色固体状(R)-3-溴-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(1.8g,28%产率)。MS(ESI)m/z:360.9[M+H]$^+$。

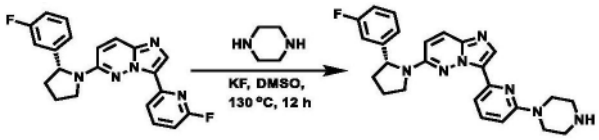
[1280] 步骤2.(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成



[1281] 向(R)-3-溴-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(2.17g,6.03mmol)在甲苯(50mL)中的溶液中,加入2-氟-6-(三丁基甲锡烷基)吡啶(3.5g,9.04mmol)和四(三苯基膦)钯(566mg,0.49mmol)。将所得混合物在110℃在氮气氛下搅拌12小时,然后将其倒入EtOAc和饱和氟化钾中。在室温下搅拌2小时后,用EtOAc萃取混合物。将合并的有机层浓缩并通过柱色谱法(己烷:EtOAc=1:1至0:1)纯化,以得到黄色油状(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(2.2g,97%产率)。

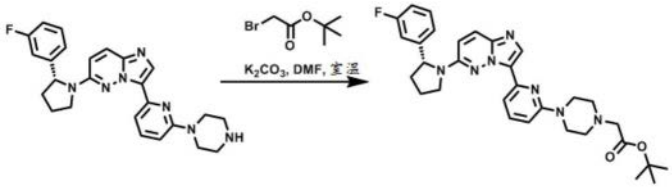
MS(ESI)m/z 378.0[M+H]$^+$。

[1282] 步骤3.(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成



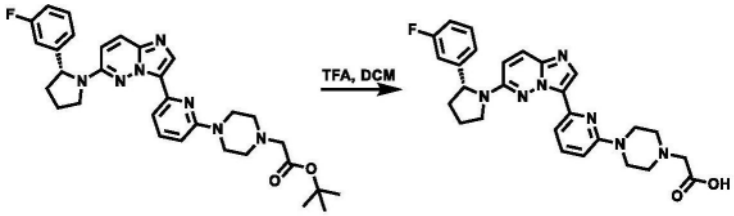
[1283] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-氟吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(5,1.4g,3.7mmol)在二甲基亚砜(40mL)中的溶液中,加入哌嗪(6.4g,74mmol),然后加入氟化钾(8.6g,148mmol)。将所得混合物在130℃搅拌12小时,然后将其倒入水中并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水洗涤,浓缩并通过柱色谱法(DCM:MeOH=10:1至5:1)纯化,以得到黄色油状所需产物,将该产物溶解在EtOAc(4M)中的盐酸中,并搅拌1小时。浓缩混合物,以得到黄色固体状(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(1.168g,66%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.62(s,2H),8.63(s,1H),8.21(s,1H),7.62-7.19(m,6H),7.06-7.01(m,2H),5.26-5.25(m,1H),4.07-4.02(m,1H),3.86-3.85(m,4H),3.74-3.72(m,1H),3.16-3.15(m,4H),2.08-2.07(m,2H),1.92-1.91(m,2H)。MS(ESI)m/z:444.2[M+H]$^+$。

[1284] 步骤4.(R)2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯的合成



[1285] 向(R)-6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)-3-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(1g,2.25mmol)在DMF(40ml)中的溶液中,加入K_2CO_3(621mg,4.50mmol)和2-溴乙酸叔丁酯(510mg,2.60mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3小时,此时将反应倒入冰水(300mL)中并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(100mL)洗涤,并用无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化所得残余物,以得到浅黄色固体状(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.05g,84%产率)。MS(ESI)m/z:558.7[M+H]$^+$。

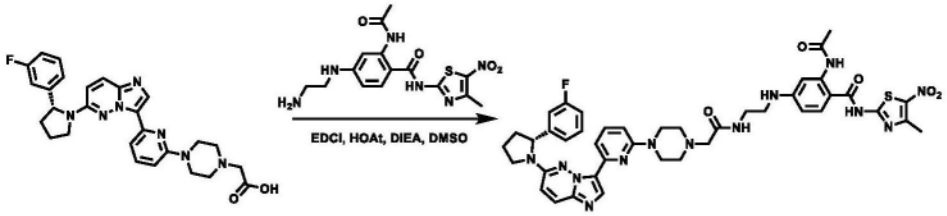
[1286] 步骤5.(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸的合成



[1287] 向(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1g,1.79mmol)在二氯甲烷(20ml)中的溶液中加入三氟乙酸(20mL)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。在起始材料完全消耗后,在减压下蒸发反应

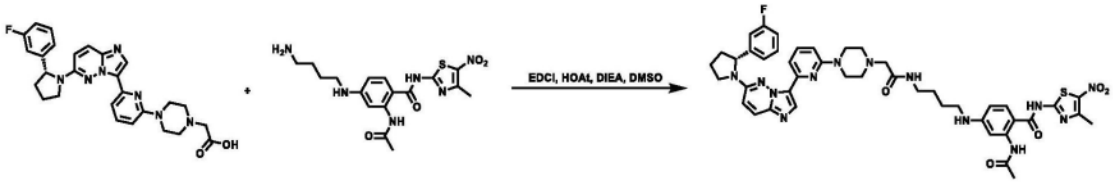
物。通过反相色谱法纯化所得残余物，以得到浅黄色固体状(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(860mg，96％产率)。MS(ESI)m/z:502.6[M+H]$^+$。

[1288] 步骤6.(R)-2-乙酰胺基-4-((2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



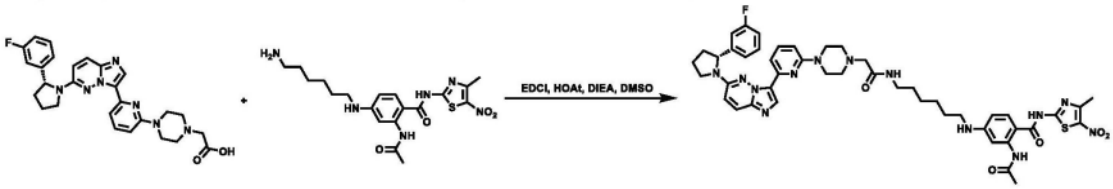
[1289] 将(R)-2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酸(4mg，0.0079mmol)、HOAt(5mg，0.039mmol)、EDCI(7.6mg，0.039mmol)、DIEA(10mg，0.08mmol)和2-乙酰胺基-4-((2-氨基乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(3mg，0.008mmol)在DMSO(1ml)中的溶液在室温下搅拌过夜。然后用反相色谱法纯化反应溶液，以得到黄色固体状(R)-2-acetamido-4-((2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(2mg，29.4％产率)。MS(ESI)m/z:862.5[M+H]$^+$。

[1290] 实施例196.(R)-2-乙酰胺基-4-((4-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丁基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-15)



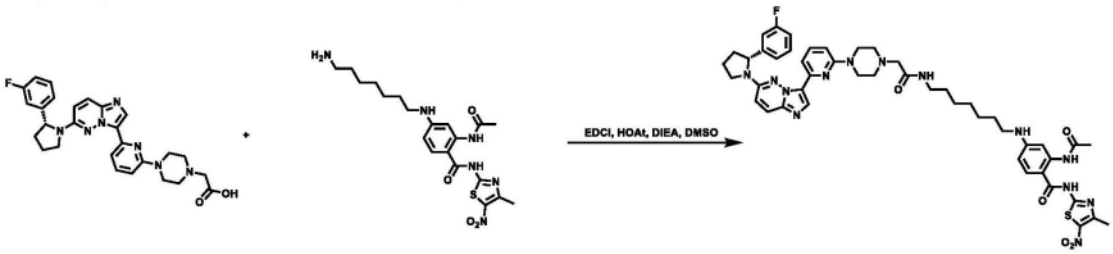
[1291] 按照制备D-14的标准程序合成D-15(4.4mg，62.5％产率)。MS(ESI)m/z:890.5[M+H]$^+$。

[1292] 实施例197.(R)-2-乙酰胺基-4-((6-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)己基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-16)



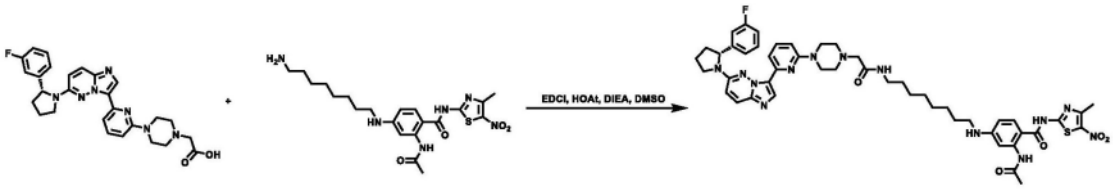
[1293] 按照制备D-14的标准程序合成D-16(3mg，41.3％产率)。MS(ESI)m/z:918.6[M+H]$^+$。

[1294] 实施例198.(R)-2-乙酰胺基-4-((7-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)庚基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-17)



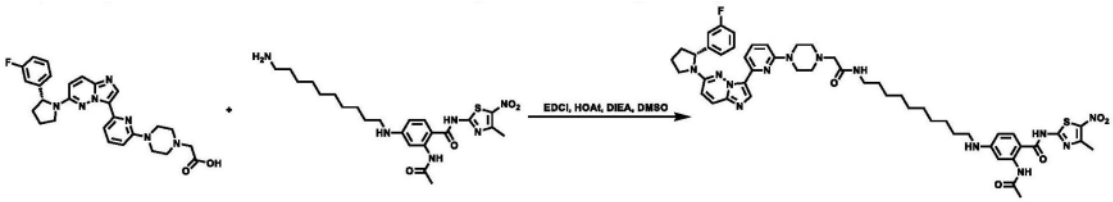
[1295] 按照制备D-14的标准程序合成D-17(3.6mg,48.8%产率)。MS(ESI)m/z:932.7[M+H]$^+$。

[1296] 实施例199.(R)-2-乙酰胺基-4-((8-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)辛基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-18)



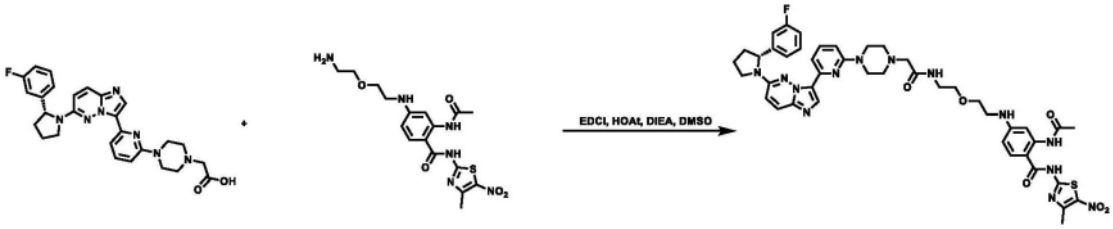
[1297] 按照制备D-14的标准程序合成D-18(3mg,40.1%产率)。MS(ESI)m/z:946.6[M+H]$^+$。

[1298] 实施例200.(R)-2-乙酰胺基-4-((10-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)癸基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-19)



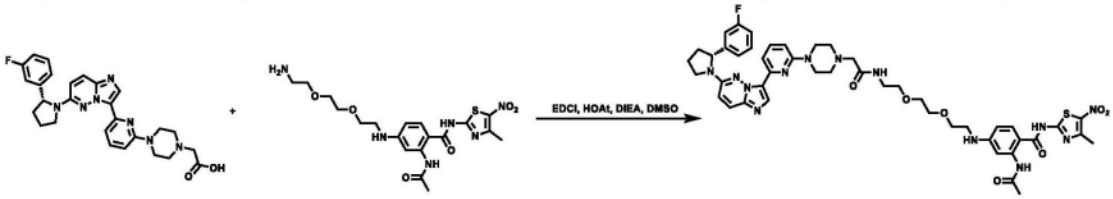
[1299] 按照制备D-14的标准程序合成D-19(3mg,38.9%产率)。MS(ESI)m/z:974.7[M+H]$^+$。

[1300] 实施例201.(R)-2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-20)



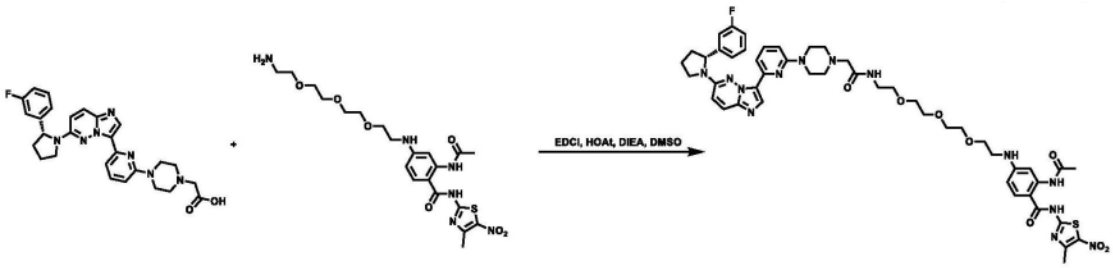
[1301] 按照制备D-14的标准程序合成D-20(5.5mg,76.8%产率)。MS(ESI)m/z:906.5[M+H]$^+$。

[1302] 实施例202.(R)-2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(2-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-21)



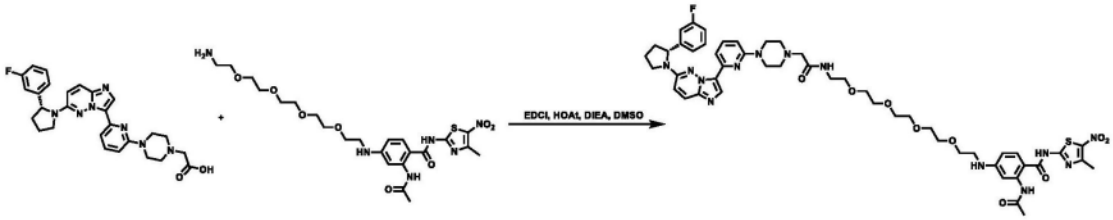
[1303] 按照制备D-14的标准程序合成D-21(3mg,39.9%产率)。MS(ESI)m/z:950.5[M+H]$^+$。

[1304] 实施例203.(R)-2-乙酰胺基-4-((1-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-22)



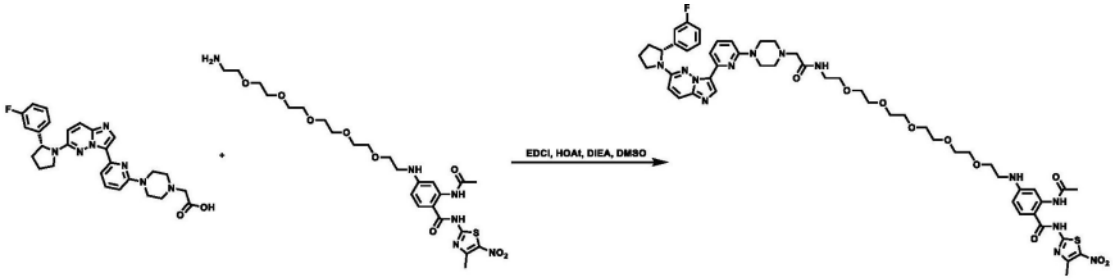
[1305] 按照制备D-14的标准程序合成D-22(3.5mg,44.5%产率)。MS(ESI)m/z:994.6[M+H]$^+$。

[1306] 实施例204.(R)-2-乙酰胺基-4-((1-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-23)



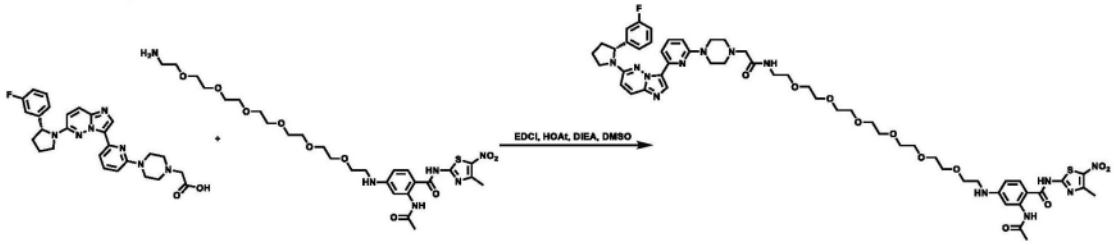
[1307] 按照制备D-14的标准程序合成D-23(3mg,36.5%产率)。MS(ESI)m/z:1038.6[M+H]$^+$。

[1308] 实施例205.(R)-2-乙酰胺基-4-((1-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-24)



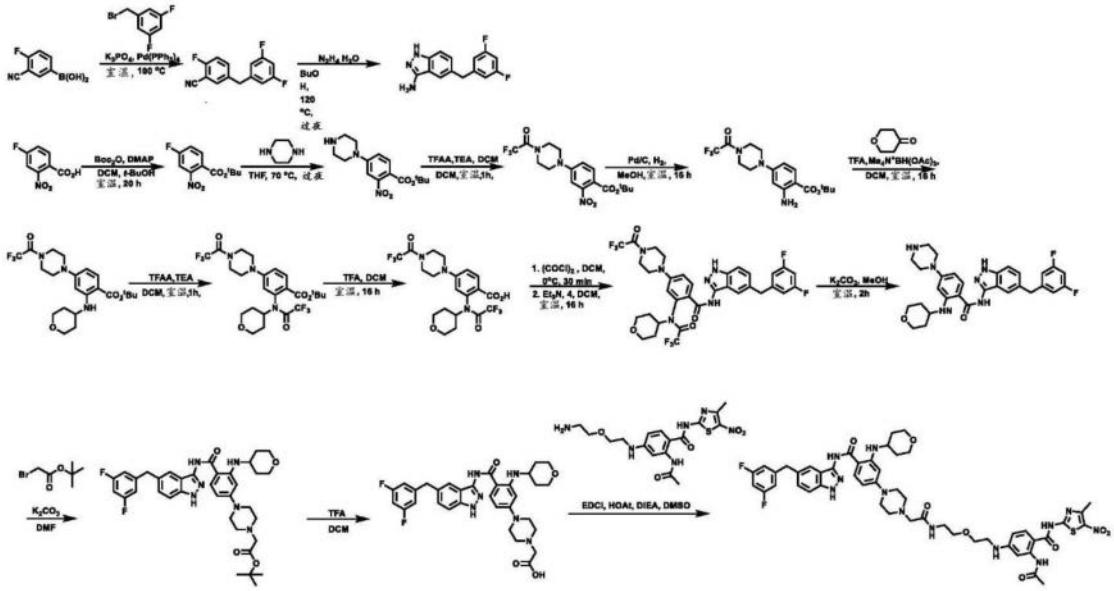
[1309] 按照制备D-14的标准程序合成D-24(3mg,35.1%产率)。MS(ESI)m/z:1082.6[M+H]$^+$。

[1310] 实施例206.(R)-2-乙酰胺基-4-((1-(4-(6-(6-(2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十三烷-23-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-25)

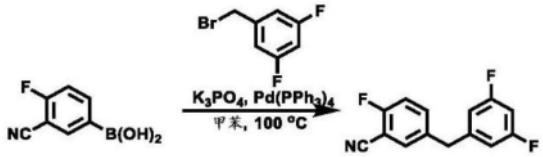


[1311] 按照制备D-14的标准程序合成D-25(3mg,33.7%产率)。MS(ESI)m/z:1126.7[M+H]$^+$。

[1312] 实施例207. 2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-56)

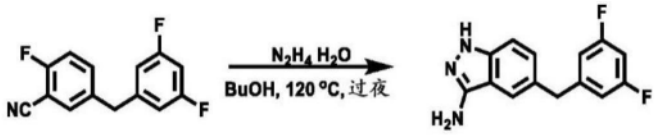


[1313] 步骤1. 5-(3,5-二氟苄基)-2-氟苄腈的合成



[1314] 向3-氰基-4-氟苯基硼酸(3.3g,20mmol)在甲苯(30mL)中的溶液中加入磷酸钾(8.5g,40mmol)和四(三苯基膦)钯(462mg,0.4mmol),然后加入3,5-二氟苄基溴(4.2g,10mmol)。将反应混合物加热至100℃持续2小时。反应完成后,将所得黑色混合物用乙醚(200mL)稀释,用饱和水性氯化铵(2x50mL)、盐水(3x50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,蒸发并通过硅胶快速色谱法(正己烷:EtOAc=95:5)纯化,以得到白色固体状5-(3,5-二氟苄基)-2-氟苄腈(2.9g,59%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)7.90(dd,J=6.0Hz,2.0Hz,1H),7.73-7.69(m,1H),7.46(t,J=8.8Hz,1H),7.09-7.04(m,3H),4.01(s,2H)。MS(ESI)m/z:248.2[M+H]$^+$。

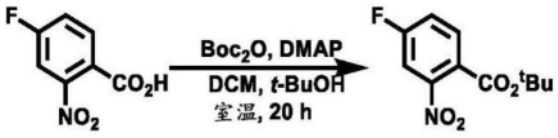
[1315] 步骤2. 5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-胺的合成



[1316] 将5-(3,5-二氟苄基)-2-氟-苄腈(2.9g,11.74mmol)和水合肼(1.76mL,

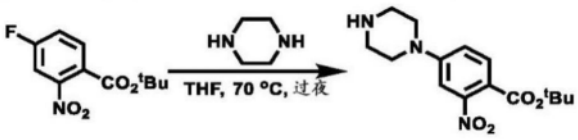
35.22mmol)在正丁醇(200mL)中的混合物在120℃下加热过夜。用水和EtOAc稀释反应混合物。将有机相用盐水(2x)洗涤,干燥,并浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=95:5)纯化所得残余物,以得到白色固体状5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-胺(2.7g,89%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.32(s,1H),7.52(s,1H),7.18-7.11(m,2H),7.04(t,J=9.6Hz,1H),6.95-6.93(m,2H),5.26(s,2H),4.00(s,2H)。MS(ESI)m/z:260.0[M+H]$^+$。

[1317] 步骤3. 4-氟-2-硝基苯甲酸叔丁酯的合成



[1318] 将4-氟-2-硝基-苯甲酸(10g,54mmol)、二碳酸二叔丁酯(23.6g,108mmol)和4-二甲基氨基吡啶(1.98g,16.2mmol)在叔丁醇(100mL)和二氯甲烷(100mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物用EtOAc(500mL)稀释,用1N盐酸(500mL)、水(500mL)和盐水(500mL)洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=20:1)纯化,以得到黄色固体状4-氟-2-硝基苯甲酸叔丁酯(10.7g,82%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.04(dd,J=8.4Hz,2.8Hz,1H),7.94(dd,J=8.8Hz,1.6Hz,1H),7.71(dd,J=8.4Hz,2.4Hz,1H),1.50(s,9H)。MS(ESI)m/z 242.2[M+H]$^+$。

[1319] 步骤4. 2-硝基-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯的合成



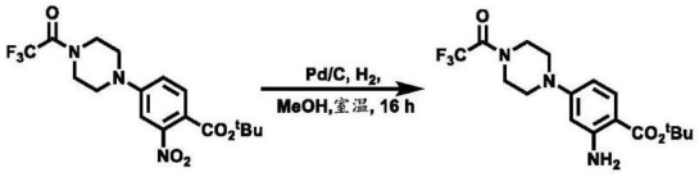
[1320] 向哌嗪(13.7g,159.75mmol)在四氢呋喃(150mL)中的溶液中加入4-氟-2-硝基苯甲酸叔丁酯(7.7g,31.95mmol)。将混合物在70℃搅拌16小时,然后将其倒入水中并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发,以得到黄色油状粗2-硝基-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(9.7g,99%产率),其不经进一步纯化即用于下一步。MS(ESI)m/z:308.1[M+H]$^+$。

[1321] 步骤5. 2-硝基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯的合成



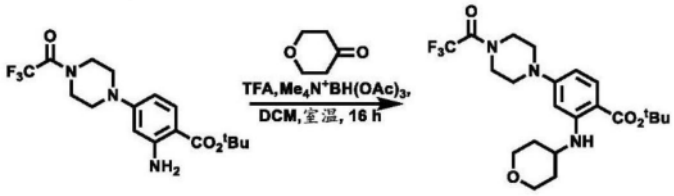
[1322] 在0℃下,向2-硝基-4-哌嗪-1-基-苯甲酸叔丁酯(13.5g,44.12mmol)在二氯甲烷(200mL)中的溶液中,加入三乙胺(13.4g,132.35mmol)和三氟乙酸酐(18.5g,88.24mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。蒸发溶剂,以得到残余物,通过硅胶快速色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化该残余物,以得到黄色固体状2-硝基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(16.5g,93%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.72(d,J=9.2Hz,1H),7.32(d,J=2.8Hz,1H),7.16(dd,J=2.8,9.2Hz,1H),3.72-3.70(m,4H),3.56-3.52(m,4H),1.45(s,9H)。MS(ESI)m/z:404.3[M+H]$^+$。

[1323] 步骤6. 2-氨基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯的合成



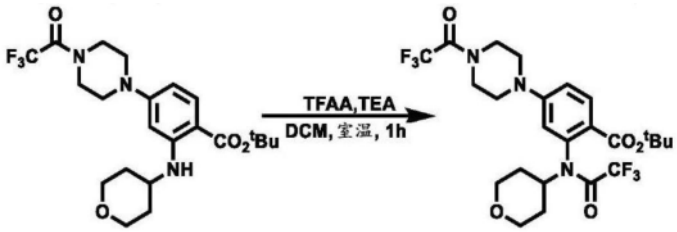
[1324] 将2-硝基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(8.0g,19.85mmol)溶解在甲醇(150ml)中。向该溶液中,加入Pd/C(1.0g)。将混合物用H_2吹扫3次后,将其在氢气氛下搅拌16小时。将混合物经硅藻土垫过滤,并用甲醇洗涤。在真空下移除溶剂,以得到黄色固体状2-氨基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(6.3g,85%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.51(d,J=9.2Hz,1H),6.47(br,2H),6.20(dd,J=2.8,9.2Hz,1H),6.13(d,J=2.8Hz,1H),3.71-3.69(m,4H),3.31-3.29(m,4H),1.50(s,9H)。MS(ESI)m/z:374.0[M+H]$^+$。

[1325] 步骤7. 2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯的合成



[1326] 向2-氨基-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(6.3g,16.89mmol)在二氯甲烷(150mL)中的溶液中,加入四氢吡喃-4-酮(2.1g,21.11mmol)、三氟乙酸(3.5mL)和三乙酰氧基硼氢化四甲基铵(6.7g,25.34mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时,然后用0.5N盐酸、0.5N氢氧化钠和饱和碳酸氢钠溶液洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并蒸发至干,以得到浅黄色固体状2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(3.5g,50%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.72(d,J=7.6Hz,1H),7.60(d,J=9.2Hz,1H),6.20(dd,J=2.4,9.2Hz,1H),6.09(d,J=2.0Hz,1H),3.86-3.82(m,2H),3.70-3.69(m,5H),3.52-3.46(m,2H),3.39-3.38(m,4H),1.97-1.94(m,2H),1.50(s,9H),1.43-1.34(m,2H)。MS(ESI)m/z:458.1[M+H]$^+$。

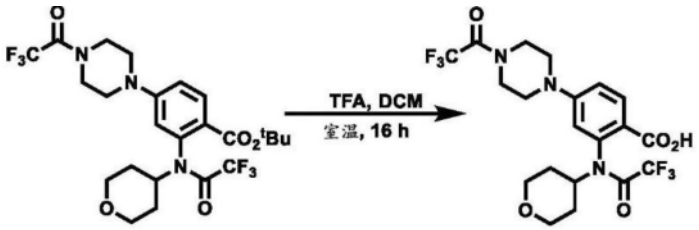
[1327] 步骤8. 2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯的合成



[1328] 在氮气氛下,将2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(3.8g,8.32mmol)溶解在二氯甲烷(100ml)中,并冷却至0℃。然后加入三乙胺(1.3g,12.47mmol),随后缓慢加入三氟乙酸酐(2.3g,10.81mmol)。将反应在1小时后用水淬灭,用DCM稀释,用水性饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,蒸发并通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=2:1)纯化,以得到黄色固体状2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡

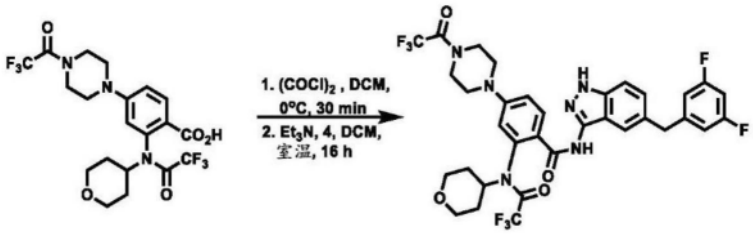
喃-4-基)乙酰胺基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(4.2g,91%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.85(d,J=8.8Hz,1H),7.08(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),6.85(d,J=2.4Hz,1H),4.52-4.44(m,1H),3.89-3.77(m,2H),3.75-3.72(m,4H),3.55-3.49(m,4H),345-3.32(m,2H),1.99-1.97(m,1H),1.65-1.53(m,1H),1.48-1.45(m,1H),1.45(s,9H),1.08-0.96(m,1H)。MS(ESI)m/z:554.1[M+H]$^+$。

[1329] 步骤9. 2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸的合成



[1330] 在0℃下,向2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(4.2g,7.59mmol)在DCM(50ml)中的溶液中,加入TFA(50ml)。将反应物在室温下搅拌16小时,然后在真空下除去溶剂。用乙醚洗涤残余物以得到白色固体状2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸(3.5g,93%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.70(s,1H),7.90(d,J=8.8Hz,1H),7.06(dd,J=2.8,9.2Hz,1H),6.86(d,J=2.0Hz,1H),4.51-4.43(m,1H),3.88-3.79(m,2H),3.75-3.72(m,4H),3.55-3.41(m,6H),1.97-1.94(m,1H),1.64-1.49(m,2H),1.12-1.02(m,1H)。MS(ESI)m/z 498.0[M+H]$^+$。

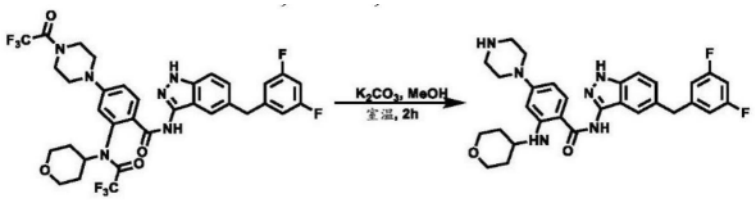
[1331] 步骤10.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺的合成



[1332] 在0℃下,向2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酸(3.5g,7.04mmol)在无水二氯甲烷(150mL)中的悬浮液中,加入催化量的N,N-二甲基甲酰胺、草酰氯(2.7g,21.13mmol)。将混合物搅拌1.5小时后,蒸发溶剂。将所得残余物与干燥的二氯甲烷共沸两次。将酰氯溶解在干燥的二氯甲烷(50mL)中。并且将所得溶液在-20℃下逐渐加入到5-(3,5-二氟-苄基)-1H-吲唑-3-基胺(1.86g,7.04mol)和三乙胺(2.2g,21.13mmol)在无水四氢呋喃(100mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌16小时,然后蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化所得残余物,以得到黄色固体状N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(4.0g,77%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.70(s,1H),10.58(s,1H),7.86(d,J=8.4Hz,1H),7.43-7.41(m,2H),7.27(d,J=9.2Hz,1H),7.18-7.11(m,1H),7.04-6.99(m,1H),6.95-6.93(m,3H),4.47-4.41(m,1H),4.01(s,2H),3.80-3.72(m,4H),3.22-3.17(m,4H),3.51-3.47(m,

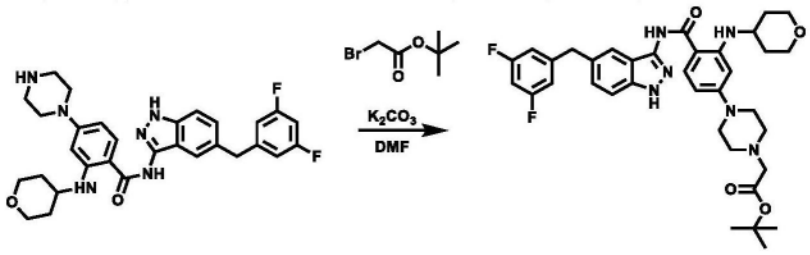
4H),1.93-1.90(m,1H),1.67-1.64(m,1H),1.60-1.50(m,1H),1.37-1.26(m,1H)。MS(ESI)m/z:739.0[M+H]$^+$。

[1333] 步骤11.N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺的合成



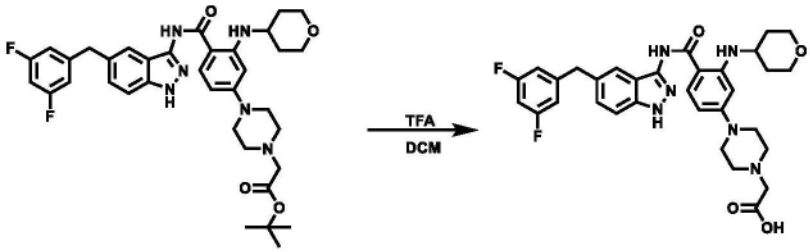
[1334] 向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-2-(2,2,2-三氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(4.0g,5.42mmol)在甲醇(100mL)中的溶液中,加入碳酸钾(3.7g,27.1mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后过滤混合物。蒸发滤液,且通过硅胶色谱纯化法(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物,以得到蓝色固体状N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(1.9g,64%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.68(s,1H),10.12(s,1H),8.31(d,J=6.8Hz,1H),7.81(d,J=8.4Hz,1H),7.50(s,1H),7.41(d,J=8.4Hz,1H),7.26(d,J=8.4Hz,1H),7.03-6.98(m,3H),6.23(d,J=8.4Hz,1H),6.13(s,1H),4.04(s,2H),3.83-3.80(m,2H),3.68-3.62(m,1H),3.52-3.47(m,2H),3.22-3.17(m,4H),2.87-2.80(m,4H),1.95-1.92(m,2H),1.36-1.34(m,2H)。MS(ESI)m/z:547.2[M+H]$^+$。

[1335] 步骤12. 2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯的合成



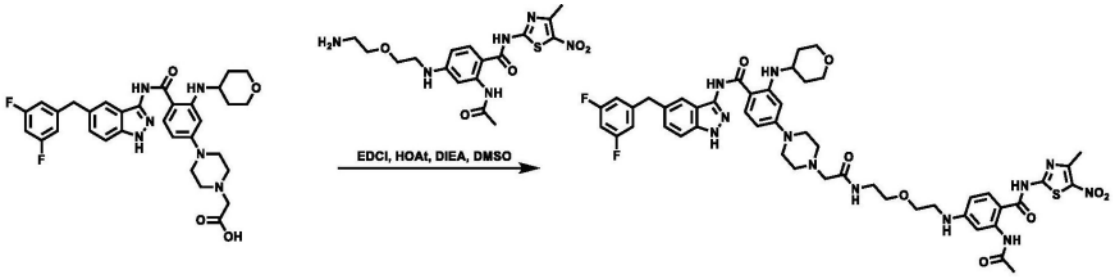
[1336] 向N-(5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)-4-(哌嗪-1-基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(1.0g,1.83mmol)在DMF(40ml)中的溶液中,加入K_2CO_3(505mg,3.66mmol)和2-溴乙酸叔丁酯(357mg,1.83mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。胺完全消耗后,将反应倒入冰水(300mL)中并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(100mL)洗涤,并用无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化所得残余物,以得到浅黄色固体状2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.03g,85%产率)。MS(ESI)m/z:661.3[M+H]$^+$。

[1337] 步骤13. 2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸的合成



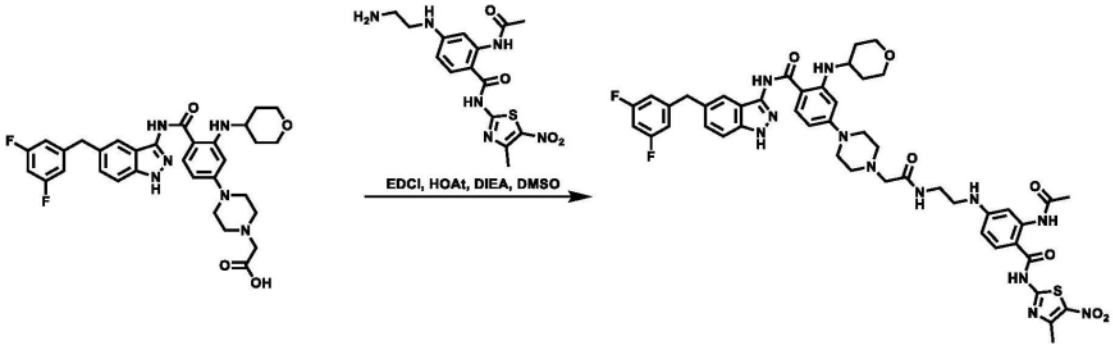
[1338] 向2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1g,1.51mmol)在二氯甲烷(20ml)中的溶液中,加入三氟乙酸(20mL)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。在起始材料完全消耗后,在减压下蒸发溶剂。通过反相色谱法纯化所得残余物,以得到浅黄色固体状2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸(790mg,73%产率)。MS(ESI)m/z:605.3[M+H]$^+$。

[1339] 步骤14. 2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



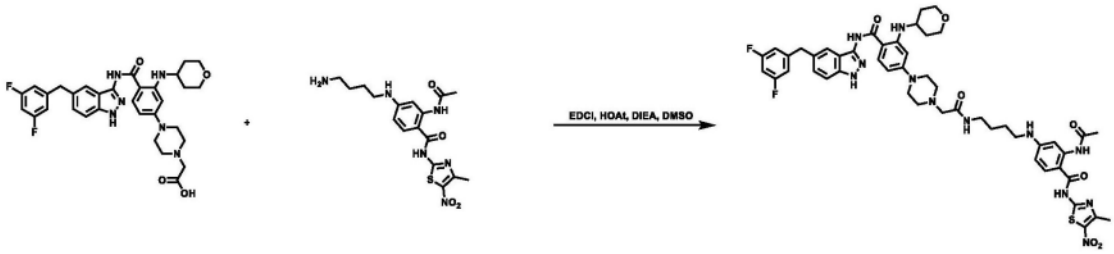
[1340] 向2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸(6mg,0.01mmol)和HOAt(2.7mg,0.02mmol)、EDCI(3.8mg,0.02mmol)在DMSO(1mL)中的混合物中,加入DIEA(5mg,0.05mmol)和2-乙酰胺基-4-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(4.2mg,0.01mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时后,通过反相色谱法纯化该混合物,以得到黄色固体状2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(2.67mg,26.6%产率)。MS(ESI)m/z:1009.5[M+H]$^+$。

[1341] 实施例208. 2-乙酰胺基-4-((2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-50)



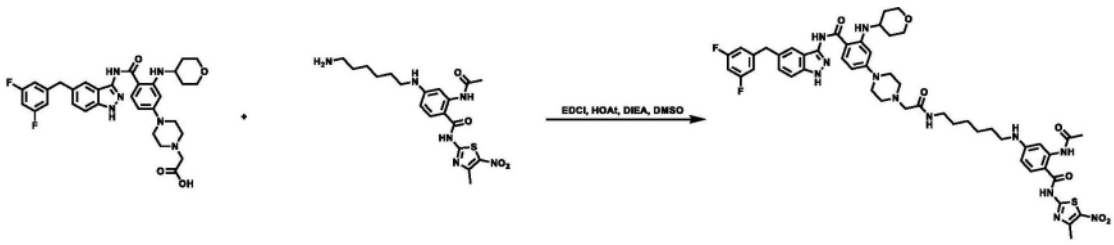
[1342] 按照制备D-56的标准程序合成D-50(1.56mg,16.3%产率)。MS(ESI)m/z:965.5[M+H]$^+$。

[1343] 实施例209. 2-乙酰胺基-4-((4-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丁基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-51)



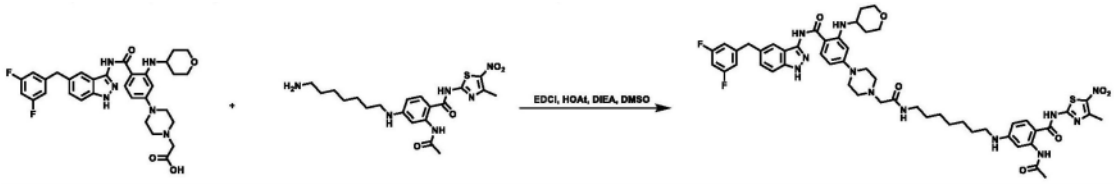
[1344] 按照制备D-56的标准程序合成D-51(2.73mg,27.7%产率)。MS(ESI)m/z:993.5[M+H]$^+$。

[1345] 实施例210. 2-乙酰胺基-4-((6-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)己基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-52)



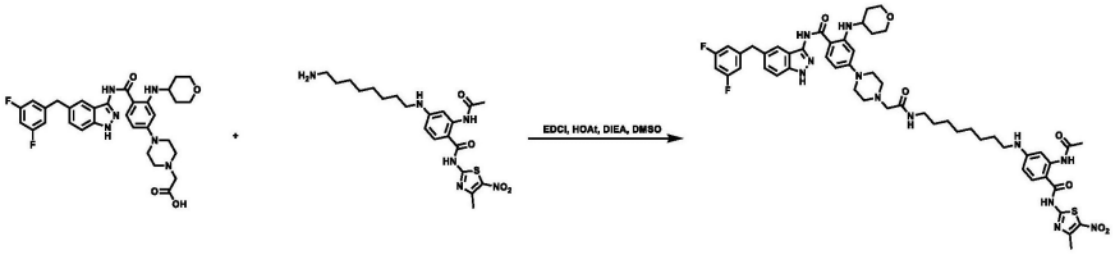
[1346] 按照制备D-56的标准程序合成D-52(4.41mg,43.5%产率)。MS(ESI)m/z:1021.6[M+H]$^+$。

[1347] 实施例211. 2-乙酰胺基-4-((7-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)庚基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-53)



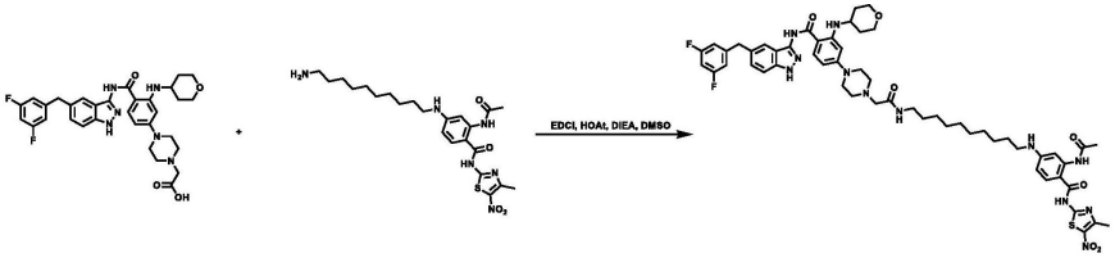
[1348] 按照制备D-56的标准程序合成D-53(3.15mg,30.7%产率)。MS(ESI)m/z:1035.6[M+H]$^+$。

[1349] 实施例212. 2-乙酰胺基-4-((8-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)辛基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-54)



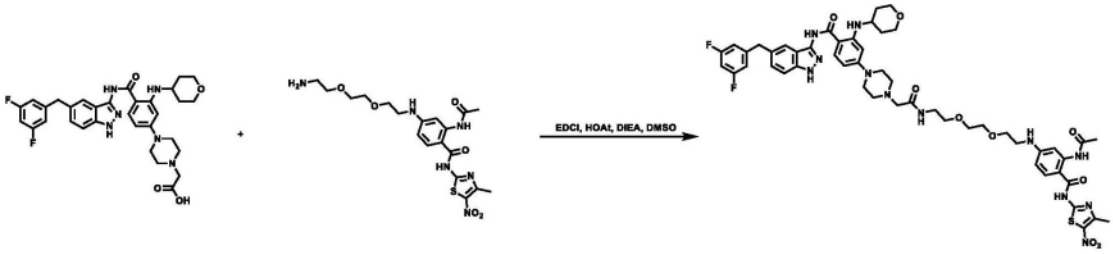
[1350] 按照制备D-56的标准程序合成D-54(4.49mg,43.1%产率)。MS(ESI)m/z:1049.6[M+H]$^+$。

[1351] 实施例213. 2-乙酰胺基-4-((10-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)癸基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-55)



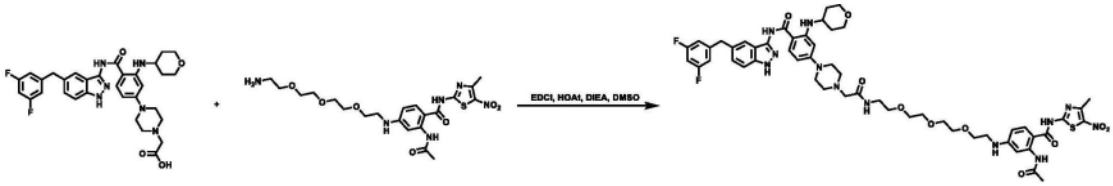
[1352] 按照制备D-56的标准程序合成D-55(3.08mg,28.8%产率)。MS(ESI)m/z:1077.7[M+H]$^+$。

[1353] 实施例214. 2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(2-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-57)



[1354] 按照制备D-56的标准程序合成D-57(1.49mg,14.3%产率)。MS(ESI)m/z:1053.6[M+H]$^+$。

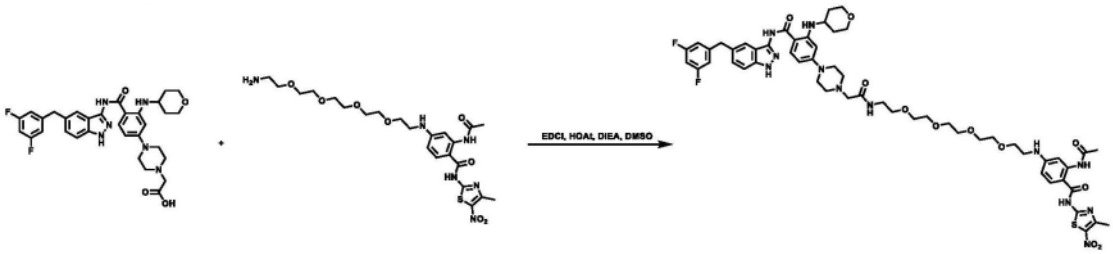
[1355] 实施例215. 2-乙酰胺基-4-((1-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-58)



[1356] 按照制备D-56的标准程序合成D-58(2.41mg,22.2%产率)。MS(ESI)m/z:1097.6[M+H]$^+$。

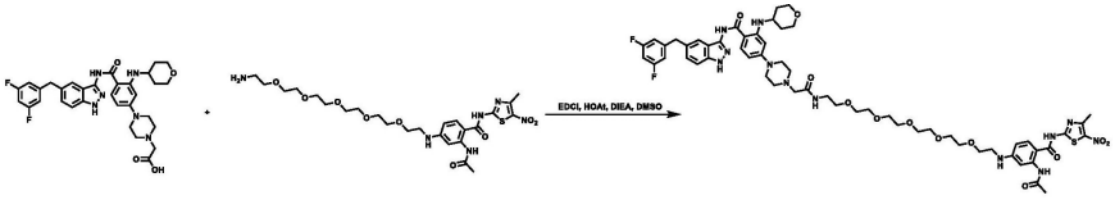
[1357] 实施例216. 2-乙酰胺基-4-((1-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨

甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-59)



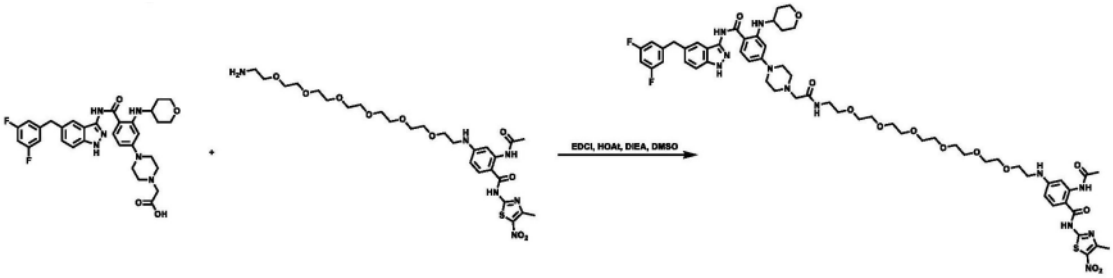
[1358] 按照制备D-56的标准程序合成D-59(3.15mg,27.8%产率)。MS(ESI)m/z:1141.6[M+H]$^+$。

[1359] 实施例217. 2-乙酰胺基-4-((1-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-60)



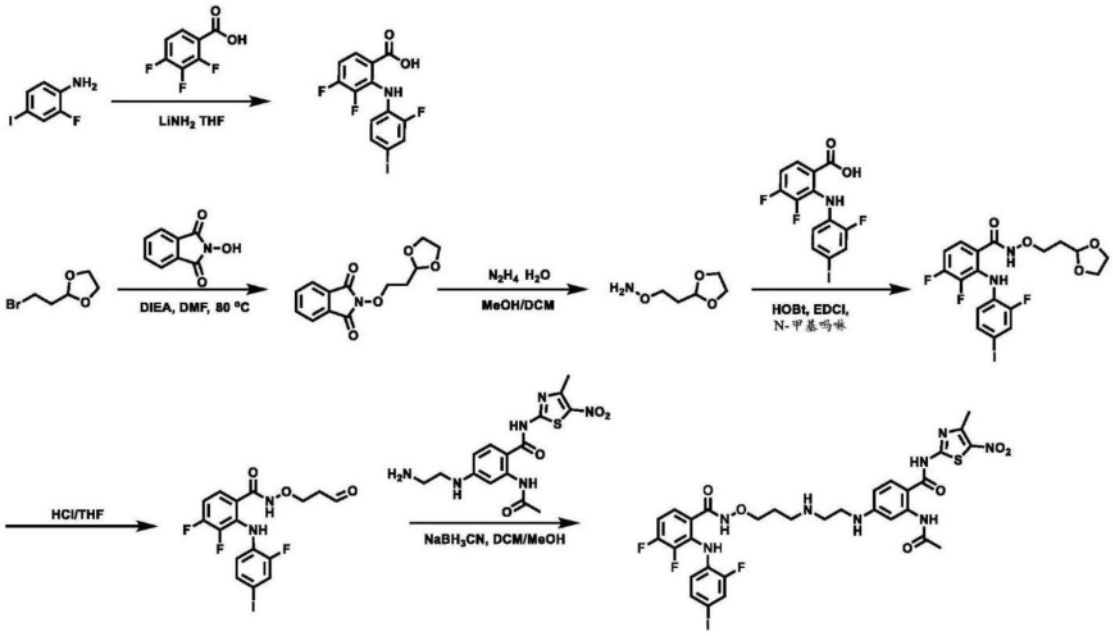
[1360] 按照制备D-56的标准程序合成D-60(2.43mg,20.7%产率)。MS(ESI)m/z:1185.6[M+H]$^+$。

[1361] 实施例218. 2-乙酰胺基-4-((1-(4-(4-((5-(3,5-二氟苄基)-1H-吲唑-3-基)氨甲酰基)-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十三烷-23-基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-61)

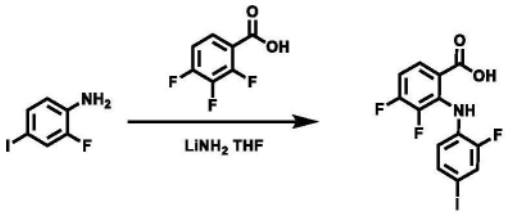


[1362] 按照制备D-56的标准程序合成D-61(3.41mg,27.9%产率)。MS(ESI)m/z:1229.6[M+H]$^+$。

[1363] 实施例219.N-(3-((2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺(D-72)

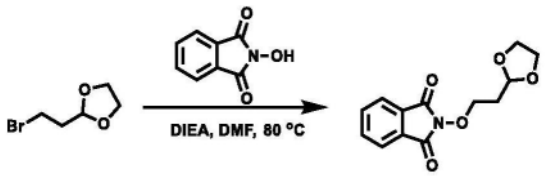


[1364] 步骤1. 3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酸的合成



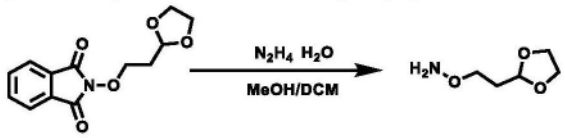
[1365] 在55℃下,向$LiNH_2$(1.02g,44.29mmol)在THF(8mL)中的溶液中,加入2-氟-4-碘苯胺(3.28g,13.84mmol)和2,3,4-三氟苯甲酸(2.4g,13.64mmol)在THF(8mL)中的溶液。将所得反应混合物搅拌2小时,然后将其倒入HCl(6N)中并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以得到粗产物。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:0至1:1)纯化粗产物,以得到橙色固体状3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酸(5.04g,92.6%产率)。MS(ESI)m/z:394$[M+H]^+$。

[1366] 步骤2. 2-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成



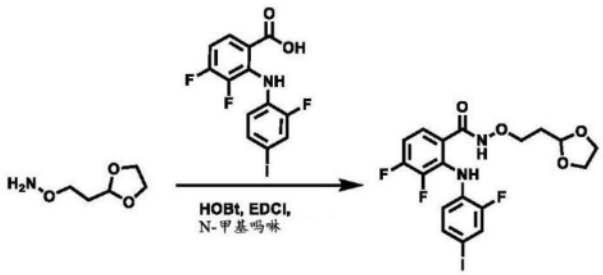
[1367] 在0℃下,向2-(2-溴乙基)-1,3-二氧戊环(5g,27.62mmol)在DMF(50mL)中的溶液中加入2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(4.5g,27.62mmol)和DIEA(7.12g,55.24mmol)。将反应混合物加热至80℃过夜后,将其浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:0至1:1)纯化所得残余物,以得到白色固体状2-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(6.58g,90.6%产率)。MS(ESI)m/z:264$[M+H]^+$。

[1368] 步骤3.0-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基)羟胺的合成



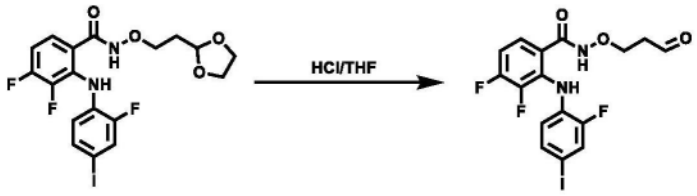
[1369] 在0℃下,向2-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(6.58g,25.02mmol)在MeOH(22mL)和DCM(11mL)中的溶液中,加入$N_2H_4 \cdot H_2O$(2.45mL,50.04mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时后,过滤该反应混合物,且浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=1:0至20:1)纯化所得残余物,以得到黄色油状O-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基)羟胺(3.11g,93.4%产率)。MS(ESI)m/z:134$[M+H]^+$。

[1370] 步骤4.N-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺的合成



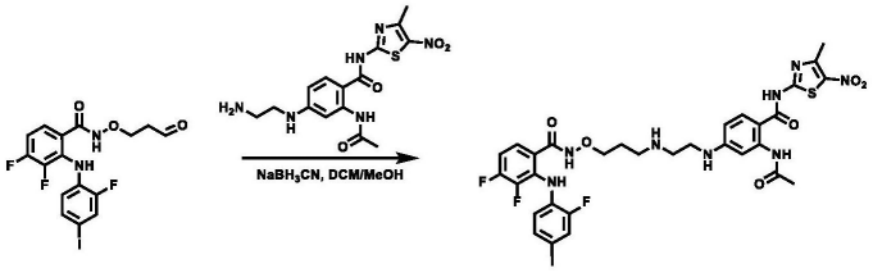
[1371] 在0℃下,向O-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙基)羟胺(1g,7.519mmol)在DMSO(50mL)中的溶液中,加入3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酸(3.13g,7.97mmol)、HOBt(1.22g,9.023mmol)、EDCI(1.73g,9.023mmol)和N-甲基吗啉(2.28g,22.56mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜后,将其倒入水中并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=50:1至20:1)纯化所得残余物,以得到粉色固体状N-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺(2.4g,65%产率)。MS(ESI)m/z:509$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.80(s,1H),8.68(s,1H),7.58(d,J=10.8Hz,1H),7.41-7.36(m,2H),7.24-7.18(m,1H),6.70-6.64(m,1H),4.92(t,J=4.4Hz,1H),3.91-3.86(m,4H),3.77-3.74(m,2H),1.90-1.85(m,2H)。

[1372] 步骤5. 3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(3-氧丙氧基)苯甲酰胺的合成



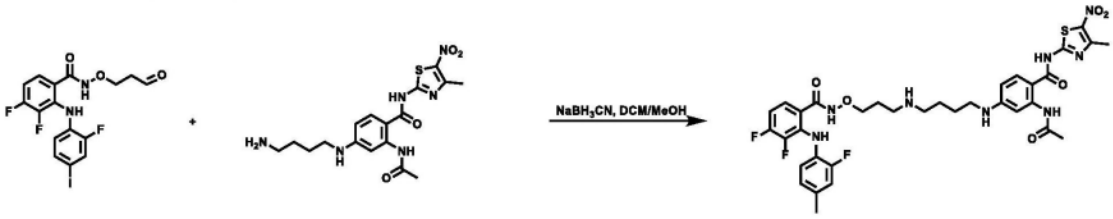
[1373] 将N-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)乙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺(600mg,1.18mmol)在HCl溶液在THF(20mL,3N)中的溶液在室温下搅拌6小时,然后将反应溶液倒入饱和$NaHCO_3$溶液(100mL)中,用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶(石油醚:EtOAc=1:0至2:1)纯化所得残余物,以得到棕色固体状标题化合物(300mg,54.7%产率)。MS(ESI)m/z:465.0$[M+H]^+$。

[1374] 步骤5.N-(3-((2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺的合成



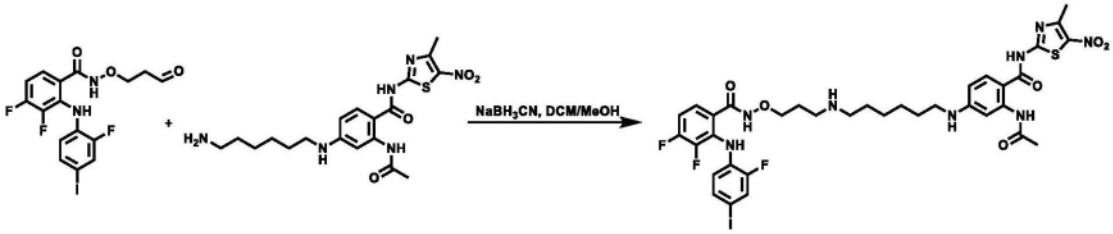
[1375] 将3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(3-氧代丙氧基)苯甲酰胺(7mg,0.015mmol)和2-乙酰胺基-4-((2-氨基乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(5mg,0.015mmol)在DCM和MeOH(1mL,v/v=2:1)中的溶液在室温下搅拌0.5小时。然后在室温下加入$NaBH_3CN$(9mg,0.15mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1小时,此时用饱和$NaHCO_3$(5ml)淬灭反应。并且用EtOAc(2x3mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物,以得到黄色固体状标题化合物(1mg,8%产率)。MS(ESI)m/z:827.3$[M+H]^+$。

[1376] 实施例220.N-(3-((4-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)丁基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺(D-62)



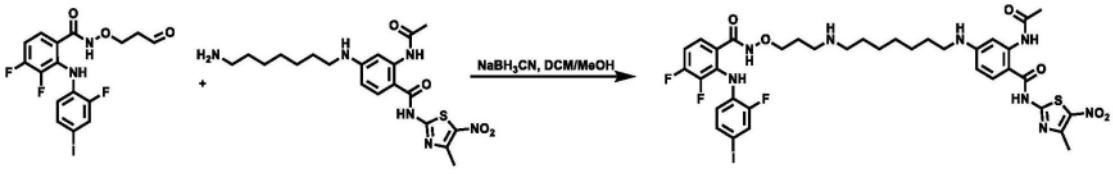
[1377] 按照制备D-72的标准程序合成D-62(3mg,23.4%产率)。MS(ESI)m/z:855.3$[M+H]^+$。

[1378] 实施例221.N-(3-((6-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)己基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺(D-63)



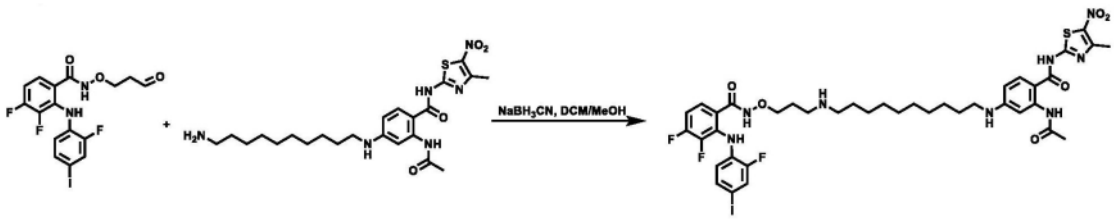
[1379] 按照制备D-72的标准程序合成D-63(2mg,15.1%产率)。MS(ESI)m/z:883.3$[M+H]^+$。

[1380] 实施例222.N-(3-((7-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)庚基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺(D-64)



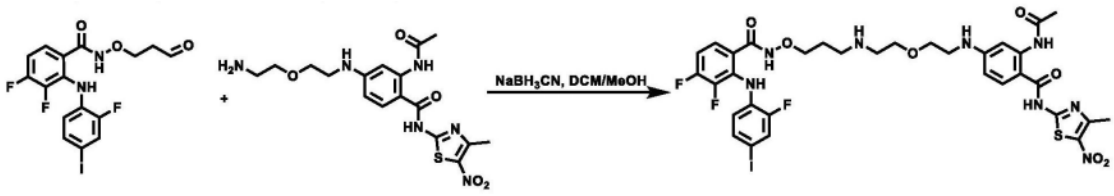
[1381] 按照制备D-72的标准程序合成D-64(1mg,7.4%产率)。MS(ESI)m/z:897.4$[M+H]^+$。

[1382] 实施例223.N-(3-((10-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)癸基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺(D-65)



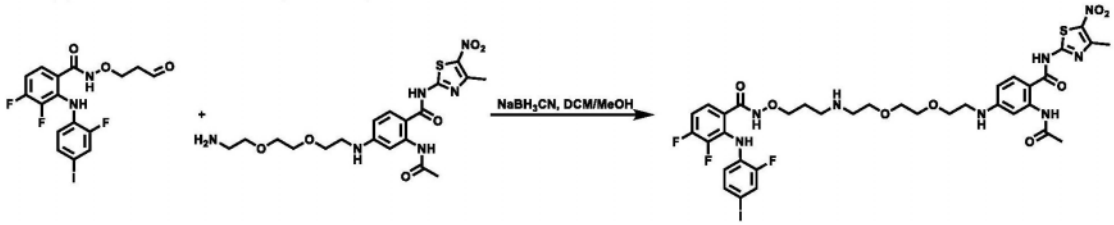
[1383] 按照制备D-72的标准程序合成D-65(2mg,14.2%产率)。MS(ESI)m/z:939.4[M+H]$^+$。

[1384] 实施例224.N-(3-((2-(2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺(D-66)



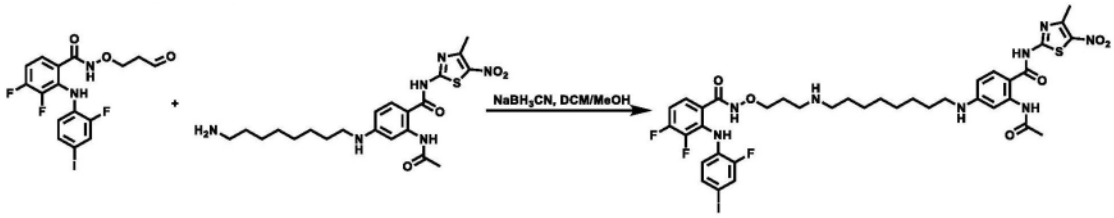
[1385] 按照制备D-72的标准程序合成D-66(3mg,22.9%产率)。MS(ESI)m/z:871.3[M+H]$^+$。

[1386] 实施例225.N-(3-((2-(2-(2-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺(D-67)



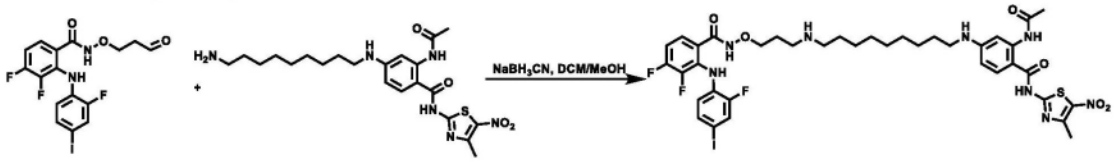
[1387] 按照制备D-72的标准程序合成D-67(1mg,7.3%产率)。MS(ESI)m/z:915.4[M+H]$^+$。

[1388] 实施例226.N-(3-((8-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)辛基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺(D-68)



[1389] 按照制备D-72的标准程序合成D-68(1mg,7.3%产率)。MS(ESI)m/z:911.3[M+H]$^+$。

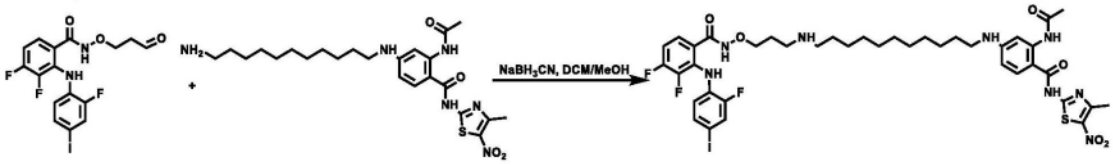
[1390] 实施例227.N-(3-((9-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)壬基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺(D-69)



[1391] 按照制备D-72的标准程序合成D-69(2mg,14.4%产率)。MS(ESI)m/z:925.5[M+H]$^+$。

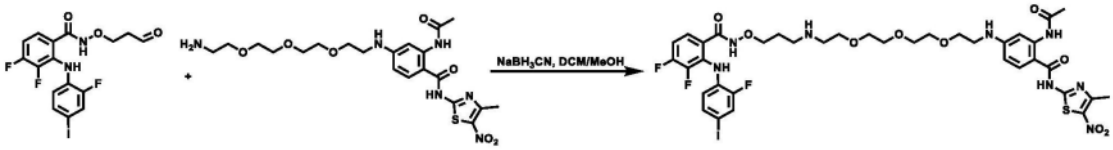
[1392] 实施例228.N-(3-((11-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)

苯基)氨基)十一烷基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺(D-70)



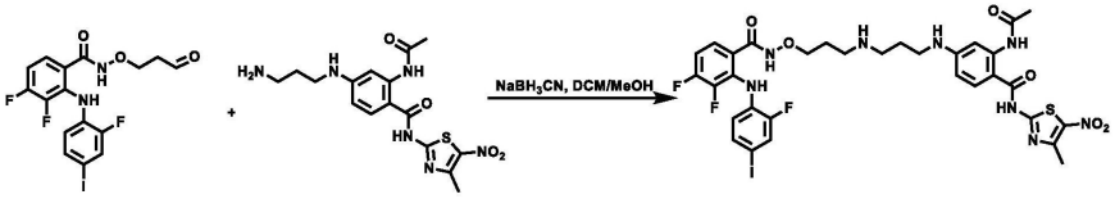
[1393] 按照制备D-72的标准程序合成D-70(3mg,21%产率)。MS(ESI)m/z:953.6[M+H]$^+$。

[1394] 实施例229.N-((1-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9-三氧杂-12-氮杂十五烷-15-基)氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺(D-71)



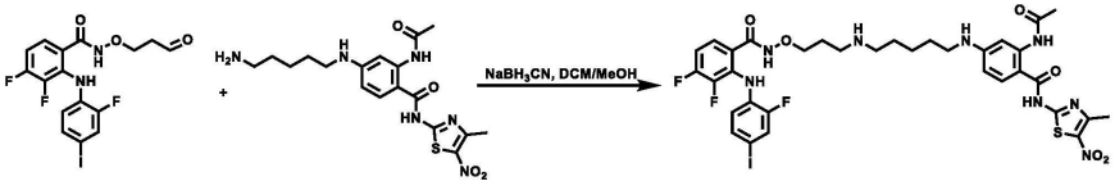
[1395] 按照制备D-72的标准程序合成D-71(1mg,6.9%产率)。MS(ESI)m/z:959.5[M+H]$^+$。

[1396] 实施例230.N-(3-((3-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)丙基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺(D-73)



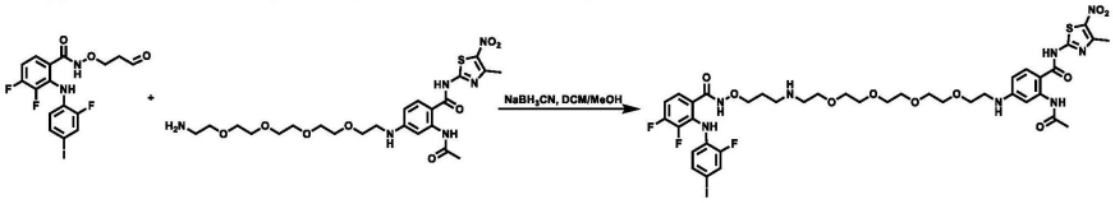
[1397] 按照制备D-72的标准程序合成D-73(1.67mg,13.3%产率)。MS(ESI)m/z:841.3[M+H]$^+$。

[1398] 实施例231.N-(3-((5-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)戊基)氨基)丙氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺(D-74)



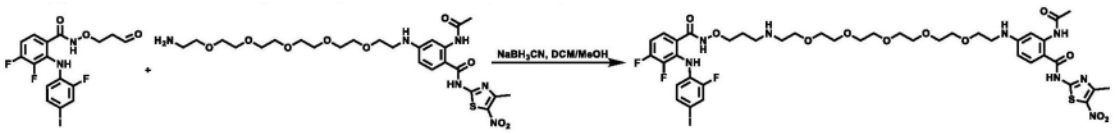
[1399] 按照制备D-72的标准程序合成D-74(1.75mg,13.4%产率)。MS(ESI)m/z:869.3[M+H]$^+$。

[1400] 实施例232.N-((1-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂-15-氮杂十八烷-18-基)氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺(D-75)



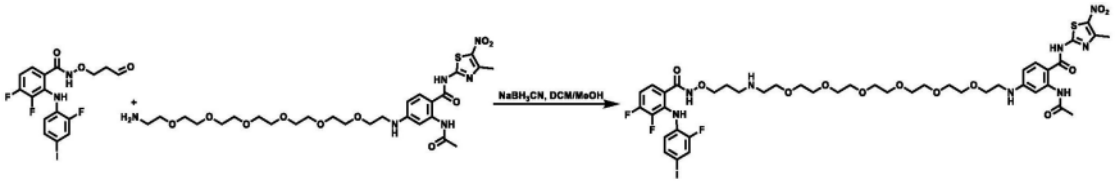
[1401] 按照制备D-72的标准程序合成D-75(1.75mg,11.6%产率)。MS(ESI)m/z:1003.4[M+H]$^+$。

[1402] 实施例233.N-((1-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12,15五氧杂-18-氮杂二十烷-21-基)氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺(D-76)



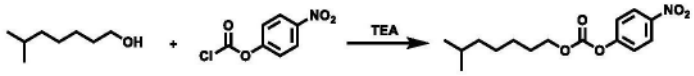
[1403] 按照制备D-72的标准程序合成D-76(1.54mg,9.8%产率)。MS(ESI)m/z:1047.5[M+H]$^+$。

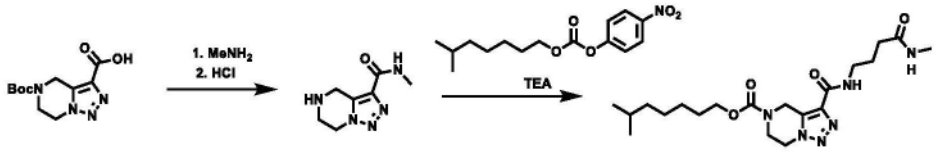
[1404] 实施例234.N-((1-((3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-3,6,9,12,15,18-六氧杂-21-氮杂二十四烷-24-基)氧基)-3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)苯甲酰胺(D-77)



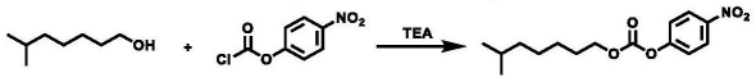
[1405] 按照制备D-72的标准程序合成D-77(2mg,12.2%产率)。MS(ESI)m/z:1091.6[M+H]$^+$。

[1406] 实施例235. 3-((4-(甲基氨基)-4-氧代丁基)氨甲酰基)-6,7-二氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-甲酸6-甲基庚基酯(B-144)





[1407] 步骤1.(4-硝基苯基)碳酸6-甲基庚基酯的合成



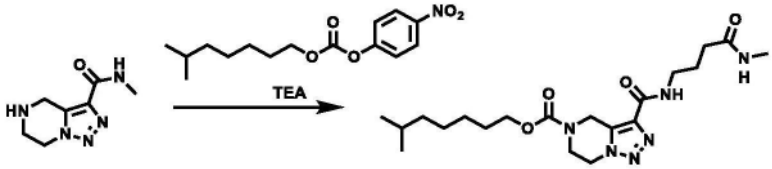
[1408] 在0℃下,向6-甲基庚-1-醇(0.5g,3.85mmol)在DCM(5mL)中的溶液中,加入4-硝基苯基碳酰氯(734mg,3.65mmol),随后加入TEA(855mg,8.47mmol)。在用水(50mL)淬灭反应之前,将反应在室温下搅拌1小时。用DCM(2x50mL)萃取水相。将合并的有机层用HCl(100mL,1N)、盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到白色固体状标题化合物(1.1g,99%产率),其不经进一步纯化即直接用于下一步。

[1409] 步骤2.N-甲基-4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺的合成



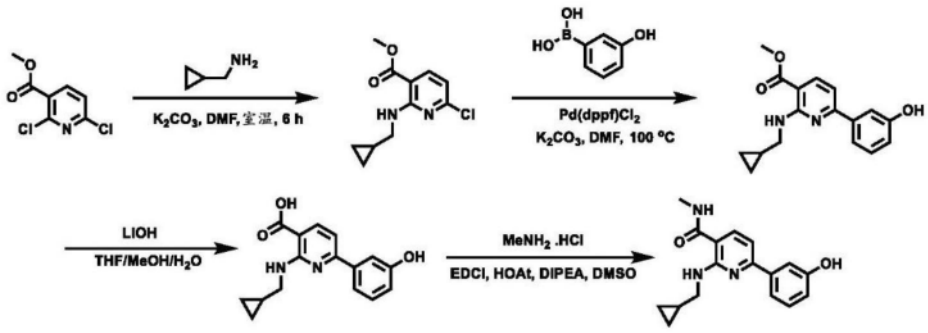
[1410] 向5-(叔丁氧基羰基)-4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酸(150mg,0.56mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入$MeNH_2$(17.4mg,0.56mmol)、EDCI(129mg,0.67mmol)和HOBt(91mg,0.67mmol),然后加入DIEA(145mg,1.12mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜,然后用水(50mL)淬灭。用DCM(3x50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法纯化所得残余物,以得到Boc保护的中间物。用HCl/二氧六环(5mL,4N)处理纯化的中间物2小时。浓缩反应混合物,以得到标题化合物,其无需进一步纯化即用于下一步。

[1411] 步骤3. 3-((4-(甲基氨基)-4-氧代丁基)氨甲酰基)-6,7-二氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5(4H)-甲酸6-甲基庚基酯的合成

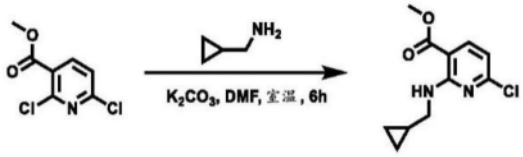


[1412] 向N-甲基-4,5,6,7-四氢-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-3-甲酰胺(72.4mg,0.4mmol)在DMF(3mL)中的溶液中,加入(4-硝基苯基)碳酸6-甲基庚基酯(118mg,0.4mol),然后加入TEA(121mg,1.2mmol)。在室温下搅拌反应,直到材料消耗完。用水(50mL)淬灭反应,且用EtOAc(3x50mL)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化所得残余物,以得到油状标题化合物(67mg,39.7%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.32(s,1H),6.08(brs,1H),5.04(s,2H),4.46(t,J=5.2Hz,2H),4.16(t,J=6.8Hz,2H),3.98(t,J=4.8Hz,2H),3.50(q,J=6.4Hz,2H),2.83(d,J=4.8Hz,3H),2.26(t,J=6.8Hz,2H),1.97(t,J=6.8Hz,2H),1.64-1.69(m,2H),1.50-1.54(m,1H),1.16-1.34(m,6H),0.87(d,J=6.8Hz,6H)。MS(ESI)m/z:423.0$[M+H]^+$。

[1413] 实施例236. 2-((环丙基甲基)氨基)-6-(3-羟基苯基)-N-甲基烟酰胺(B-143)



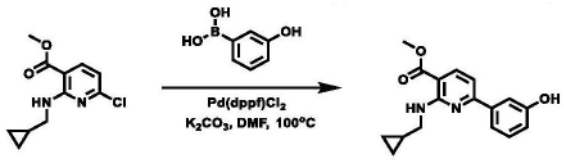
[1414] 步骤1. 6-氯-2-((环丙基甲基)氨基)烟酸甲酯的合成



[1415] 将2,6-二氯烟酸甲酯(200mg,0.98mol)、环丙基甲胺(69mg,0.98mmol)和K_2CO_3(270mg,1.96mmol)在DMF(5mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。将反应物倒入水(50mL)中,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化所得残余物,以得到浅黄色固体状所需产物

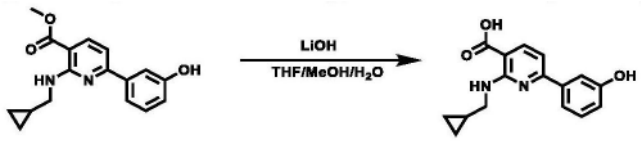
(120mg,51.1%产率)。MS(ESI)m/z:241.1[M+H]$^+$。

[1416] 步骤2. 2-((环丙基甲基)氨基)-6-(3-羟基苯基)烟酸甲酯的合成



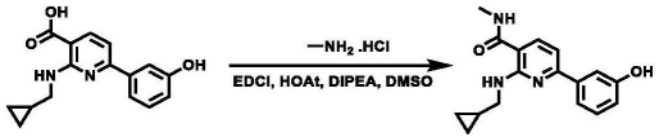
[1417] 将6-氯-2-((环丙基甲基)氨基)烟酸甲酯(90mg,0.38mmol)、(3-羟基苯基)硼酸(58mg,0.42mmol)、Pd(dppf)Cl_2(41mg,0.057mmol)和K_2CO_3(105mg,0.76mmol)在DMF(3mL)中的混合物在100℃下搅拌16小时。将反应物倒入水(50mL)中,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化所得残余物,以得到浅黄色固体状所需产物(95mg,83.3%产率)。MS(ESI)m/z:299.1[M+H]$^+$。

[1418] 步骤3. 2-((环丙基甲基)氨基)-6-(3-羟基苯基)烟酸的合成



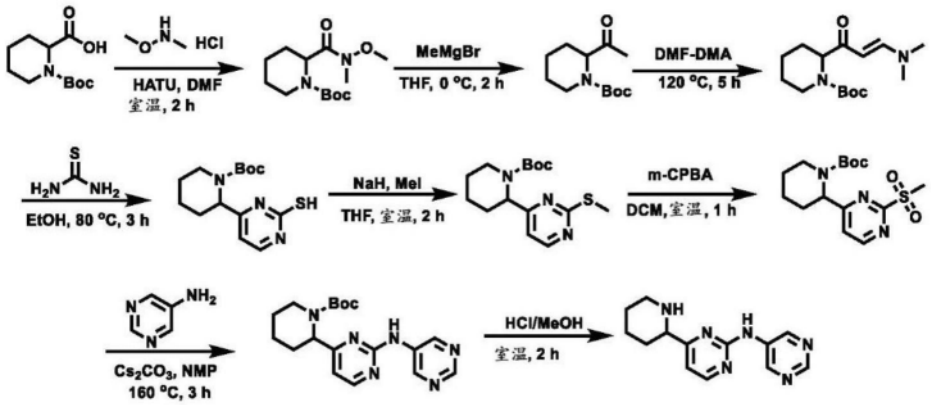
[1419] 将2-((环丙基甲基)氨基)-6-(3-羟基苯基)烟酸甲酯(90mg,0.30mmol)、LiOH(72mg,3.00mmol)在THF(2mL)、MeOH(2mL)和H_2O(1mL)中的混合物在室温下搅拌3小时。将反应物倒入水(50mL)中。将混合物的pH调至1后,用DCM(3x20mL)萃取该混合物。将合并的有机层用饱和盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。通过反相色谱法纯化所得残余物,以得到浅黄色固体状所需产物(78mg,91.2%产率)。MS(ESI)m/z:283.1[M-H]$^-$。

[1420] 步骤4. 2-((环丙基甲基)氨基)-6-(3-羟基苯基)-N-甲基烟酰胺的合成

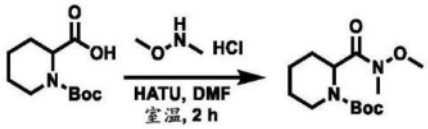


[1421] 将2-((环丙基甲基)氨基)-6-(3-羟基苯基)烟酸(50mg,0.18mmol),、甲胺盐酸盐(16mg,0.23mmol)、EDCI(51mg,0.26mmol)、HOAt(36mg,0.26mmol)和DIPEA(116mg,0.90mmol)在DMSO(3mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。将反应物倒入水(50mL)中,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下蒸发。通过反相色谱法纯化所得残余物,以得到浅黄色固体状所需产物(39mg,72.9%产率)。MS(ESI)m/z:298.1[M+H]$^+$。

[1422] 实施例237. 4-(哌啶-2-基)-N-(嘧啶-5-基)嘧啶-2-胺(B-137)

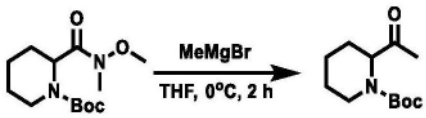


[1423] 步骤1.2-(甲氧基(甲基)氨甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



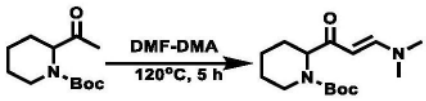
[1424] 在室温下,向1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-甲酸(3.00g,13.10mmol)、HATU(7.40g,19.60mmol)和DIPEA(5.07g,39.30mol)在DMF(25mL)中的溶液中,加入N,O-二甲基羟胺盐酸盐(1.90g,19.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用水(3x50mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到残余物,通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=50:1至10:1)纯化该残余物,以得到无色油状标题化合物(2.8g,产率:80%)。

[1425] 步骤2. 2-乙酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



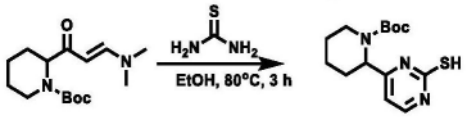
[1426] 在0℃下,向2-(甲氧基(甲基)氨甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.85g,6.80mol)在THF(20mL)中的溶液中加入MeMgBr(2.7mL,3N THF溶液,8.16mmol)。将反应溶液在0℃下搅拌2小时。将混合物用HCl(1N)(pH=5~6)淬灭,并用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到残余物,通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=50:1至10:1)纯化该残余物,以得到无色油状标题化合物(1.54g,产率:97%)。

[1427] 步骤3.(E)-2-(3-(二甲基氨基)丙烯酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



[1428] 将2-乙酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.54g,6.78mmol)在DMF(5mL)和D MA(5mL)中的溶液加热至120℃持续5小时。将反应冷却至室温并用正己烷(50mL)稀释。过滤收集沉淀并干燥,以得到棕色固体状标题化合物(1.20g,产率:63%)。

[1429] 步骤4. 2-(2-巯基嘧啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



[1430] 向(E)-2-(3-(二甲基氨基)丙烯酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.20g,4.25mmol)在

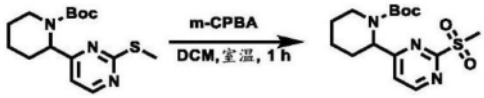
DMF(10mL)中的溶液中，加入硫脲(485mg,6.38mmol)和KOH(357mg,12.76mmol)。将混合物加热至80℃持续3小时。将混合物倒入饱和NH_4Cl(50mL)中，并用EtOAc(3x35mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝20:1至5:1)纯化残余物，以得到黄色油状标题化合物(1.0g，产率：80％)。MS(ESI)m/z:296.0$[M+H]^+$。

[1431] 步骤5. 2-(2-(甲基硫基)嘧啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



[1432] 向2-(2-巯基嘧啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.00g,4.06mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入NaH(179mg,4.47mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。向反应溶液中加入MeI(635mg,4.47mmol)。然后在室温下搅拌反应溶液2小时。将反应用水(10mL)淬灭，并用EtOAc(3x15mL)萃取，将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝20:1)纯化残余物，以得到黄色油状标题化合物(800mg，产率：75％)。

[1433] 步骤6. 2-(2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



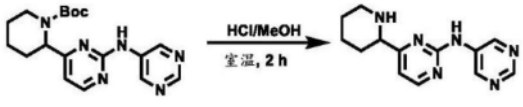
[1434] 向2-(2-(甲基硫基)嘧啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.97mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入m-CPBA(335mg,1.94mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物倒入水(10mL)中，并用DCM(3x10mL)萃取。将合并的有机相在真空中浓缩，以得到残余物，通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝5:1)纯化该残余物，以得到黄色固体状标题化合物(280mg,82％产率)。MS(ESI)m/z:242.1$[M-100+H]^+$。

[1435] 步骤7. 2-(2-(嘧啶-5-基氨基)嘧啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



[1436] 将2-(2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(280mg,0.83mmol)、嘧啶-5-胺(234mg,2.74mmol)和Cs_2CO_3(541.2mg,1.66mmol)在NMP(5mL)中的溶液加热至160℃持续3小时。通过制备型HPLC纯化反应，以得到黄色固体状标题化合物(80mg,39％产率)。MS(ESI)m/z:357.1$[M+H]^+$。

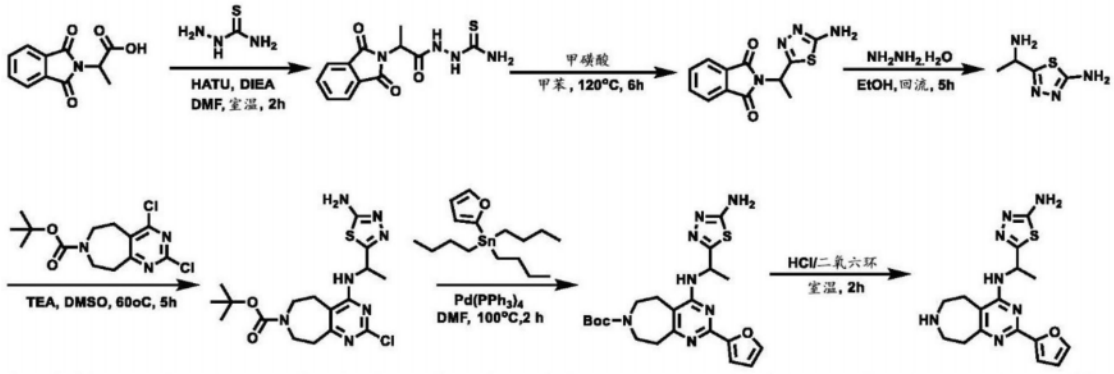
[1437] 步骤8. 4-(哌啶-2-基)-N-(嘧啶-5-基)嘧啶-2-胺的合成



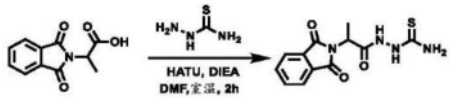
[1438] 在室温下，向2-(2-(嘧啶-5-基氨基)嘧啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(80mg,0.23mmol在MeOH(1mL)中的溶液中，加入HCl在MeOH(5mL,3N)中的溶液。将混合物在室温下搅拌2小时，然后将反应混合物浓缩并通过制备型HPLC(0.1％$NH_4.OH$)纯化，以得到白色固体状化合物(40mg,70.0％产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ10.00(s,1H)，9.18(s,2H)，

8.78(s,1H),8.53(d,J＝5.2Hz,1H),7.03(d,J＝5.2Hz,1H),3.78-3.76(m,1H),3.17-3.14(d,J＝12Hz,1H),2.78-2.69(m,1H),2.00-1.97(m,1H),1.86-1.84(m,1H),1.65-1.62(m,1H),1.55-1.41(m,3H)。MS(ESI)m/z:257.1[M+H]$^+$。

[1439] 实施例238.5-(1-((2-(呋喃-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-d]氮杂䓬-4-基)氨基)乙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(B-138)

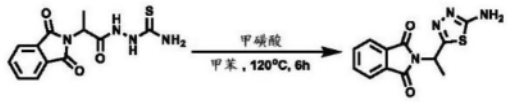


[1440] 步骤1. 2-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙酰基)肼-1-硫代甲酰胺的合成



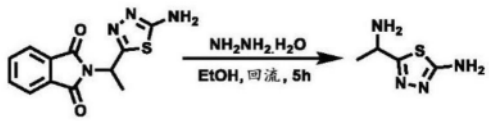
[1441] 在室温下,向2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙酸(2.00g,9.13mmol)在DMF(10.0mL)中的溶液中加入HATU(4.16g,10.90mmol)、DIEA(3.53g,27.40mmol)和肼硫代甲酰胺(831mg,9.13mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后将混合物倒入水(10mL)中并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到黄色油状粗产物(6.9g,粗品)。

[1442] 步骤2. 2-(1-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成



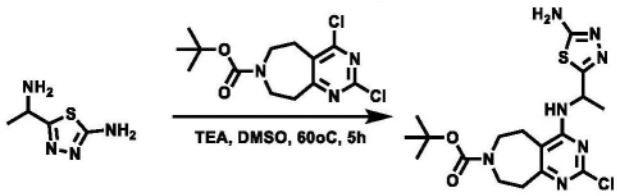
[1443] 在室温下,向2-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙酰基)肼-1-硫代甲酰胺(6.90g,23.6mol)在甲苯(20.0mL)中的溶液中,加入甲磺酸(2.23g,23.6mmol)。将反应混合物加热至120℃持续6小时。冷却至室温后,将混合物倒入水(50mL)中,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到残余物,通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH＝100:1至50:1)纯化该残余物,以得到黄色固体状标题化合物(800mg,经两步的产率为11.5%)。MS(ESI)m/z:275.0[M+H]$^+$。

[1444] 步骤3. 5-(1-氨基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺的合成



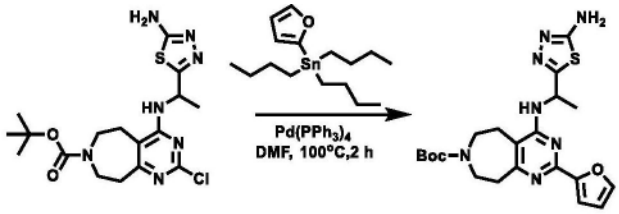
[1445] 在室温下,向2-(1-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(800mg,2.92mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中,加入水合肼(233.60mg,5.83mmol)。将混合物加热回流5小时,然后过滤混合物,且在真空下浓缩滤液,以得到白色固体状粗化合物(200mg,47.5%产率)。MS(ESI)m/z:145.1[M+H]$^+$。

[1446] 步骤4.4-((1-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)氨基)-2-氯-5,6,8,9-四氢-7H-嘧啶并[4,5-d]氮杂䓬-7-甲酸叔丁酯的合成



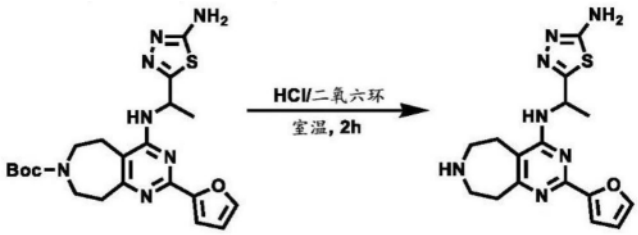
[1447] 在室温下,向5-(1-氨基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(350mg,2.43mmol)在DMSO(10mL)中的溶液中加入2,4-二氯-5,6,8,9-四氢-7H-嘧啶并[4,5-d]氮杂䓬-7-甲酸叔丁酯(772.90mg,2.43mmol)和TEA(736.40mg,7.29mmol)。将混合物在60℃下搅拌5小时。将混合物倒入水(20mL)中,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到残余物,通过制备型HPLC纯化该残余物,以提供白色固体状标题化合物(100mg,9.68%产率)。MS(ESI)m/z:426.0$[M+H]^+$。

[1448] 步骤5. 4-((1-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)氨基)-2-(呋喃-2-基)-5,6,8,9-四氢-7H-嘧啶并[4,5-d]氮杂䓬-7-甲酸叔丁酯的合成



[1449] 向4-((1-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)氨基)-2-氯-5,6,8,9-四氢-7H-嘧啶并[4,5-d]氮杂䓬-7-甲酸叔丁酯(425mg,1.0mmol)和三丁基(呋喃-2-基)锡烷(429.6mg,1.2mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入$Pd(PPh_3)_4$(20mg)。将反应在微波下在100℃辐照2小时。通过制备型HPLC纯化反应,以得到白色固体状标题化合物(100mg,21.9%产率)。MS(ESI)m/z:458.0$[M+H]^+$。

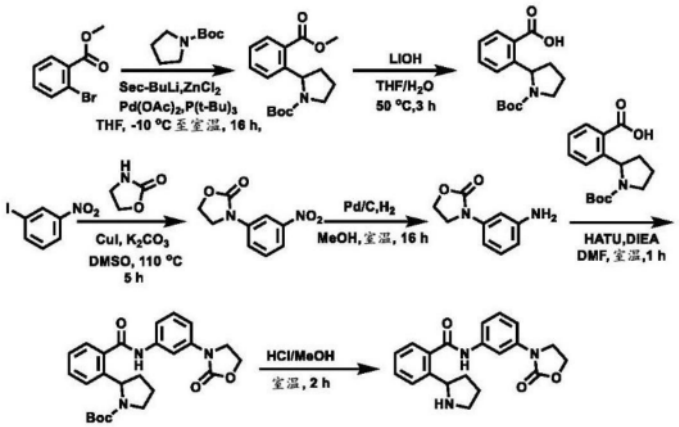
[1450] 步骤6. 5-(1-((2-(呋喃-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-d]氮杂䓬-4-基)氨基)乙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺的合成



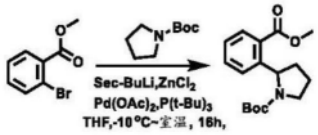
[1451] 在室温下,向4-((1-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)氨基)-2-(呋喃-2-基)-8,9-二氢-5H-嘧啶并[4,5-d]氮杂-7(6H)-甲酸叔丁酯(100mg,0.218mmol)在MeOH(1mL)中的溶液中加入HCl/MeOH(10mL,4N)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后通过制备型HPLC纯化反应混合物,以得到白色固体状标题化合物(25mg,32.0%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.78(d,J=0.8Hz,1H),7.28(d,J=7.6Hz,1H),7.08-7.07(m,1H),6.93(s,2H),6.60-6.59(m,1H),5.57-5.50(m,1H),2.88-2.66(m,8H),1.62(d,J=6.8Hz,3H)。MS(ESI)m/z:

358.0[M+H]$^+$。

[1452] 实施例239.N-(3-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基)-2-(吡咯烷-2-基)苯甲酰胺(B-140)

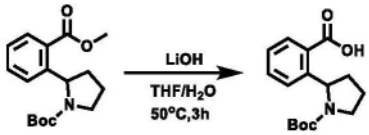


[1453] 步骤1. 2-(2-(甲氧基羰基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成



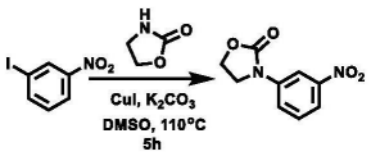
[1454] 在10℃下,向2-溴苯甲酸甲酯(2.50g,11.6mmol)在THF(5.00mL)中的溶液中,加入吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.38g,13.95mmol)、$ZnCl_2$(1.90g,13.95mmol)、$P(t\text{-}Bu)_3$(500mg,0.15mmol)、$Pd(OAc)_3$(300mg,0.012mmol)和Sec-BuLi(15mL,15.1mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时,然后将其用水淬灭并用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到残余物,通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=100:1至10:1)纯化该残余物,以得到黄色油状标题化合物(500mg,产率:14.0%)。

[1455] 步骤2. 2-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)苯甲酸的合成



[1456] 向2-(2-(甲氧基羰基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.63mol)在THF(10mL)和H_2O(2mL)中的溶液中加入$LiOH.H_2O$(69mg,16.3.0mmol)。在50℃下搅拌3小时后,将混合物用HCl(2N)酸化至pH=6并用EtOAc(3x20mL)萃取。浓缩合并的有机层,以得到残余物,通过硅胶柱色谱法(MeOH:DCM=100:1至10:1)纯化,以得到白色固体状标题化合物(340mg,71.2%产率)。MS(ESI)m/z:292.2[M+H]$^+$。

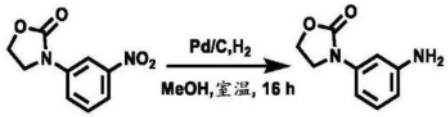
[1457] 步骤3. 3-(3-硝基苯基)噁唑烷-2-酮的合成



[1458] 在室温下,向1-碘-3-硝基苯(2.00g,8.03mmol)在DMSO(20mL)中的溶液中,加入噁唑烷-2-酮(1.05g,12.04mmol)、K_2CO_3(2.20g,16.06mmol)和CuI(200mg,0.803mmol)。将混合物加热至110℃并在110℃下搅拌5小时,然后将混合物倒入水(50mL)中并用EtOAc(3x50mL)

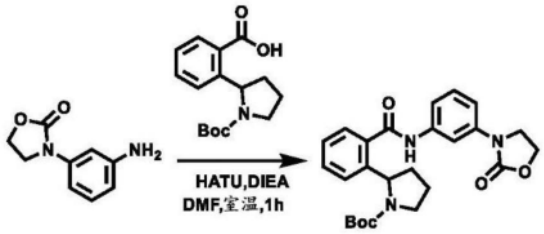
萃取。将合并的有机相用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝50:1至10:1)纯化所得残余物，以得到黄色固体状标题化合物(950mg，产率：56.8％)。MS(ESI)m/z:250.1[M+H+41]$^+$。

[1459] 步骤4. 3-(3-氨基苯基)噁唑烷-2-酮的合成



[1460] 将3-(3-硝基苯基)噁唑烷-2-酮(300mg,1.44mmol)和Pd/C(30mg)在MeOH(20mL)中的混合物在室温下搅拌16小时。过滤混合物，且浓缩滤液，以得到黄色固体状标题化合物(200mg，粗品)。MS(ESI)m/z:179.1[M+H]$^+$。

[1461] 步骤5. 2-(2-((3-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基)氨甲酰基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成



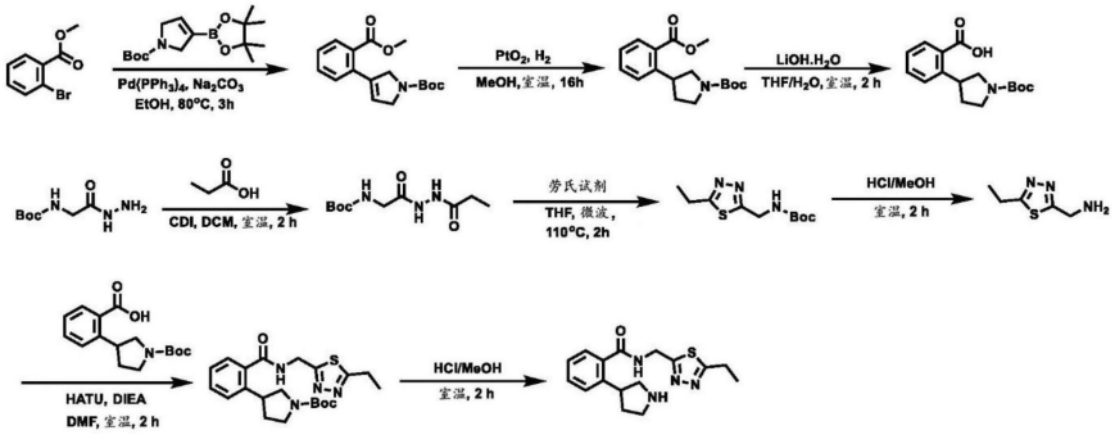
[1462] 向2-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)苯甲酸(340mg,1.16mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入HATU(666mg,1.75mmol)、DIEA(452.2mg,3.51mmol)和3-(3-氨基苯基)噁唑烷-2-酮(208mg,1.16mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时，然后将其倒入水(10mL)中并用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层浓缩，以得到残余物，通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc＝10:1)纯化该残余物，以得到黄色固体状标题化合物(290mg，85.2％产率)。MS(ESI)m/z:452.1[M+H]$^+$。

[1463] 步骤6.N-(3-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基)-2-(吡咯烷-2-基)苯甲酰胺的合成

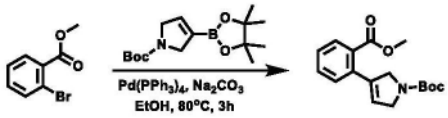


[1464] 在室温下，向2-(2-((3-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基)氨甲酰基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(290mg,0.65mmol)在MeOH(1mL)中的溶液中，加入HCl在MeOH(10mL,3N)中的溶液。将混合物在室温下搅拌2小时，然后在真空下浓缩该混合物，以得到残余物，通过制备型HPLC纯化该残余物，以得到白色固体状标题化合物(49.0mg,16.8％产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.76(s,1H),9.28(brs,1H),8.84(brs,1H),8.04(t,J＝1.6Hz,1H),7.74-7.70(m,2H),7.70-7.63(m,1H),7.59-7.55(m,1H),7.38(t,J＝8.0Hz,1H),7.31-7.29(m,1H),4.86-4.79(m,1H),4.45(t,J＝7.6Hz,2H),4.05(t,J＝7.6Hz,2H),3.37-3.30(m,2H),2.37-2.33(m,1H),2.12-1.98(m,3H)。MS(ESI)m/z:352.1[M+H]$^+$。

[1465] 实施例240.N-((5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-2-(吡咯烷-3-基)苯甲酰胺(B-141)

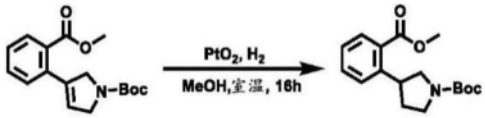


[1466] 步骤1. 3-(2-(甲氧基羰基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯的合成



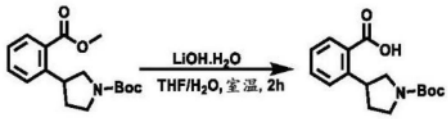
[1467] 在室温下,向2-溴苯甲酸甲酯(4.0g,1.86mmol)在EtOH(10mL)和水(1mL)中的溶液中,加入3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(548mg,1.86mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(50mg)和Na_2CO_3(394mg,37.2mmol)。将混合物加热至80℃持续3小时。将反应混合物倒入水(20mL)中,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩以得到残余物,通过柱硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=100:1至10:1)纯化该残余物以得到无色油状标题化合物(300mg,产率:53.2%)。MS(ESI)m/z:204.2[M-100+H]$^+$。

[1468] 步骤2. 3-(2-(甲氧基羰基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成



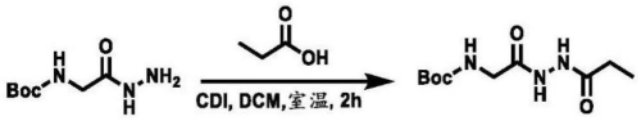
[1469] 将3-(2-(甲氧基羰基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(300mg,1.86mol)和PtO_2(300mg,0.10mmol)在MeOH(5mL)中的混合物在室温在H_2气氛下搅拌16小时。过滤混合物并且浓缩滤液,以得到白色固体状标题化合物(280mg,粗品),其直接用于下一步。

[1470] 步骤3. 2-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)苯甲酸的合成



[1471] 在0℃下,向3-(2-(甲氧基羰基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(280mg,0.918mmol)在HF(6mL)H_2O(1mL)中的溶液中,加入$LiOH.H_2O$(200mg,3.67mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后用HCl(1N)酸化至pH=4,并用EtOAc(3x15mL)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到黄色油状标题化合物(150mg,产率:56.1%)。MS(ESI)m/z:192.1[M-100+H]$^+$。

[1472] 步骤4.(2-氧代-2-(2-丙酰基肼基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



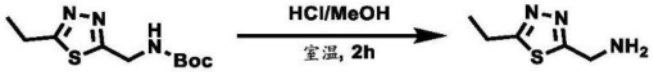
[1473] 向丙酸(2.0g,10.5mmol)在DCM(20.0mL)中的溶液中,加入CDI(2.0g,12.6mmol)。将反应在室温下搅拌1小时后,加入(2-肼基-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(939mg,12.69mmol)。在室温下搅拌2小时后,将混合物倒入水(30mL)中并用DCM(3x30mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到黄色油状标题化合物(500mg,粗品),其直接用于下一步。

[1474] 步骤5.((5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



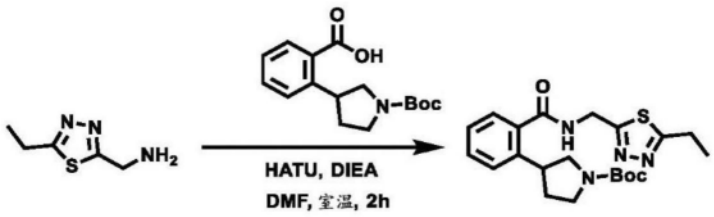
[1475] 在室温下,向(2-氧代-2-(2-丙酰基肼基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,1.22mmol)在THF(2.0mL)中的溶液中加入劳氏试剂(270mg,1.22mmol)。将混合物在110℃在微波下辐照2小时。浓缩混合物以得到残余物,通过制备型HPLC纯化该残余物,以得到黄色固体状标题化合物(78mg,26.5%产率)。MS(ESI)m/z:244.1$[M+H]^+$。

[1476] 步骤6.(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲胺的合成



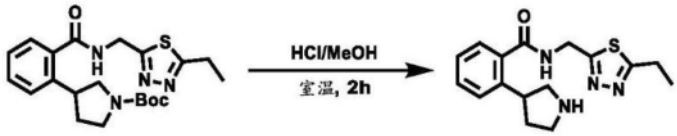
[1477] 将((5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(78mg,0.32mmol)在HCl/MeOH(5mL,3M)中的溶液在室温下搅拌2小时。浓缩混合物,以得到白色固体状粗化合物(46mg,粗品),其直接用于下一步。MS(ESI)m/z:144.1$[M+H]^+$。

[1478] 步骤7. 3-(2-(((5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)氨甲酰基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成



[1479] 向2-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)苯甲酸(180mg,0.17mmol)在DMF(3.0mL)中的溶液中,加入HATU(352.5mg,0.257mmol)和DIEA(240mg,0.515mmol),然后加入(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲胺(122mg,0.189mmol)。将所得反应在室温下搅拌2小时,然后通过制备型HPLC纯化该所得反应,以得到白色固体状标题化合物(205mg,80.0%产率)。MS(ESI)m/z:417.1$[M+H]^+$。

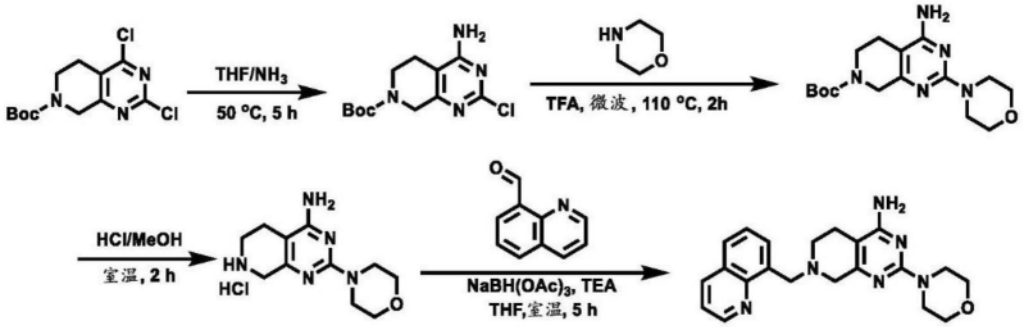
[1480] 步骤8.N-((5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)-2-(吡咯烷-3-基)苯甲酰胺的合成



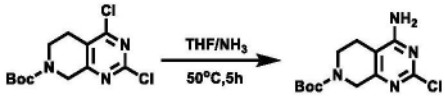
[1481] 将3-(2-(((5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)氨甲酰基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔

丁酯(205mg,0.495mmol)在HCl/MeOH(10mL,3N)中的溶液在室温下搅拌2小时。通过制备型HPLC纯化反应混合物,以得到白色固体状标题化合物(19mg,12.2%)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d_4):δ7.52(d,J=4.0Hz,2H),7.47(d,J=7.6Hz,1H),7.40-7.36(m,1H),4.91(s,2H),3.97-3.88(m,1H),3.78-3.74(m,1H),3.61-3.55(m,1H),3.39-3.31(m,1H),3.24-3.11(m,3H),2.47-2.43(m,1H),2.20-2.15(m,1H),1.41(t,J=7.6Hz,3H)。MS(ESI)m/z:317.0[M+H]$^+$。

[1482] 实施例241. 2-吗啉基-7-(喹啉-8-基甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(B-136)

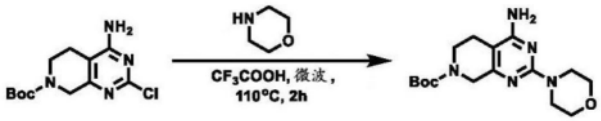


[1483] 步骤1. 4-氨基-2-氯-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯的合成



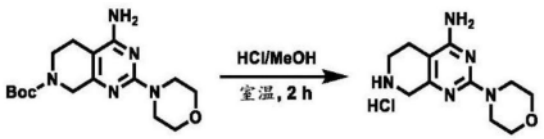
[1484] 用NH_3使2,4-二氯-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(3.0g,9.80mmol)在THF(30.0mL)中的溶液饱和。将所得混合物在100mL高压釜中在50℃搅拌5小时。浓缩混合物以得到残余物,通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=50:1至20:1)纯化该残余物,以得到黄色固体状标题化合物(1.0g,产率:35.6%)。MS(ESI)m/z:285.0[M+H]$^+$。

[1485] 步骤2. 4-氨基-2-吗啉基-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯的合成



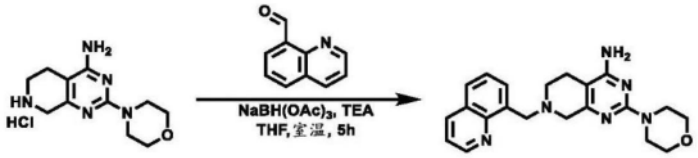
[1486] 向4-氨基-2-氯-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(1.00g,3.52mmol)在吗啉(10.0mL)中的溶液中,加入TFA(三滴)。然后,将反应混合物在110℃下在微波下辐照2小时。在冷却至室温后,将混合物倒入水(20.0mL)中并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层浓缩,以得到残余物,通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=10:1至1:1)纯化该残余物,以得到黄色固体状标题化合物(950mg,80%产率)。MS(ESI)m/z:336.1[M+H]$^+$。

[1487] 步骤3. 2-吗啉基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐的合成



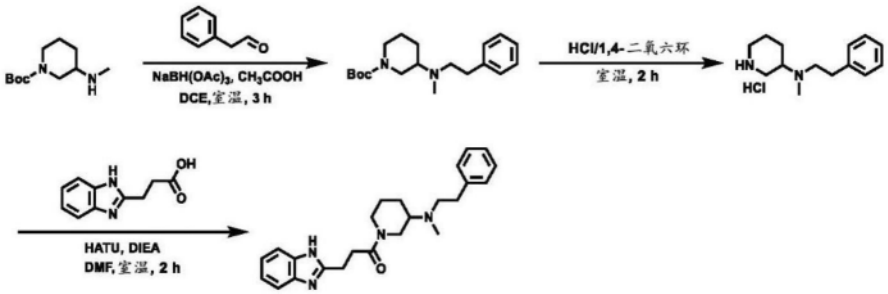
[1488] 将4-氨基-2-吗啉基-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-甲酸叔丁酯(950mg,2.83mmol)在HCl/MeOH(10.0mL,3N)中的溶液在室温下搅拌2小时。在真空下浓缩混合物,以得到黄色固体状标题化合物(850mg,粗品)。MS(ESI)m/z:236.1[M+H]$^+$。

[1489] 步骤4. 2-吗啉基-7-(喹啉-8-基甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺的合成

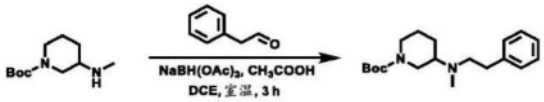


[1490] 在室温下,向2-吗啉基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(300mg,1.11mmol)在THF(5.0mL)中的溶液中,加入喹啉-8-甲醛(190.8mg,1.22mmol)and TEA(122.70mg,1.215mmol),然后加入$NaBH(OAc)_3$(351mg,1.66mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时,然后将混合物用水性$NaHCO_3$(20mL)淬灭,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到残余物,通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=100:1至10:1)纯化该残余物,以得到白色固体状标题化合物(64mg,经2步的产率为15.4%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.93(dd,J=4.0Hz,1.2Hz 1H),8.39-8.37(m,1H),7.70(dd,J=15.2Hz,8.4Hz,2H),7.62(t,J=15.6Hz,1H),7.56(dd,J=8.4Hz,4.0Hz 1H),6.26(s,2H),4.31(s,2H),3.55-3.49(m,8H),3.30(s,2H),2.78(t,J=6.0Hz,2H),2.36(t,J=5.6Hz,2H)。MS(ESI)m/z:377.1$[M+H]^+$。

实施例242. 3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-(甲基(苯乙基)氨基)哌啶-1-基)丙-1-酮(B-139)

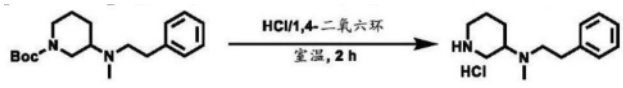


[1491] 步骤1. 3-(甲基(苯乙基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



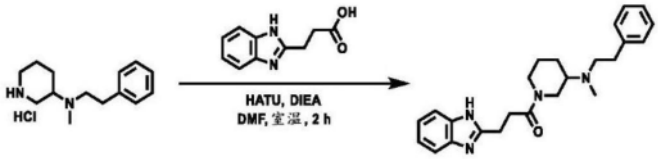
[1492] 向3-(甲基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.30g,6.07mmol)在DCE(10mL)中的溶液中,加入2-苯乙醛(1.45g,12.1mmol)和TFA(四滴)。将反应在室温下搅拌1小时,然后加入$NaBH(OAc)_3$(2.57g,12.4mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时后,浓缩该混合物以得到残余物,通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=20:1至3:1)纯化该残余物,以得到黄色固体状标题化合物(145mg,产率:7.5%)。MS(ESI)m/z:319.2$[M+H]^+$。

[1493] 步骤2.N-甲基-N-苯乙基哌啶-3-胺盐酸盐的合成



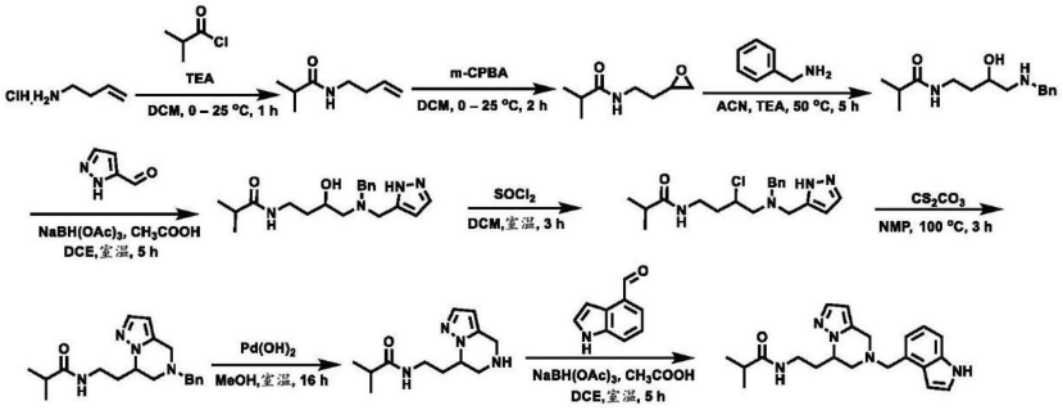
[1494] 将3-(甲基(苯乙基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(145mg,0.445mmol)在HCl/二氧六环(10.0mL,4N)中的溶液在室温下搅拌2小时。浓缩混合物,以得到白色固体状标题化合物(120mg,粗产率:100%)。MS(ESI)m/z:219.5$[M+H]^+$。

[1495] 步骤3. 3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(3-(甲基(苯乙基)氨基)哌啶-1-基)丙-1-酮的合成

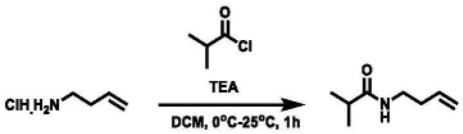


[1496] 将3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)丙酸(88.8mg,0.468mmol)、HATU(222.16mg,0.584mmol)、DIEA(150.80mg,1.169mmol)和N-甲基-N-苯乙基哌啶-3-胺(99.00mg,0.389mmol)在DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。通过制备型HPLC纯化该混合物。浓缩产物级分,将所得残余物溶解在EtOAc中,用水性$NaHCO_3$洗涤,并用EtOAc(3x20mL)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(44.0mg,产率:44.4%)。^1H NMR(400MHz,MeOD-d_4):δ7.48(s,2H),7.25-7.16(m,7H),4.61-4.40(m,1H),3.98-3.86(m,1H),3.17(t,J=7.2Hz,2H),3.00-2.89(m,3H),2.78-2.71(m,4H),2.50-2.41(m,1H),2.40(s,3H),1.96-1.93(m,1H),1.81-1.77(m,1H),1.55-1.28(m,3H)。MS(ESI)m/z:391.2$[M+H]^+$。

[1497] 实施例243.N-(2-(5-((1H-吲哚-4-基)甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)乙基)异丁酰胺(B-142)

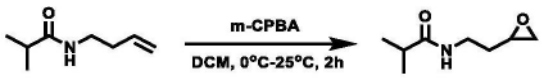


[1498] 步骤1.N-(丁-3-烯-1-基)异丁酰胺的合成



[1499] 在0℃下,向丁-3-烯-1-胺盐酸盐(4.00g,37.38mmol)和TEA(7.92g,78.50mmol)在DCM(40.00mL)中的溶液中,加入异丁酰氯(4.1g,39.25mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后将混合物用水(250mL)淬灭并用DCM(3x250mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到残余物,通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化该残余物,以得到黄色油状标题化合物(5.2g,产率:87%)。

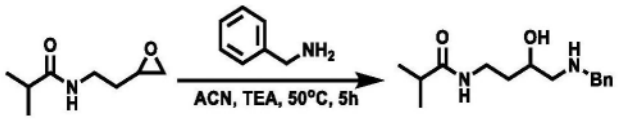
[1500] 步骤2.N-(2-(环氧乙烷-2-基)乙基)异丁酰胺的合成



[1501] 在0℃下,向N-(丁-3-烯-1-基)异丁酰胺(5.20g,36.80mmol)在DCM(50.00mL)中的溶液中加入m-CPBA(6.38g,36.80mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时,然后将其用水

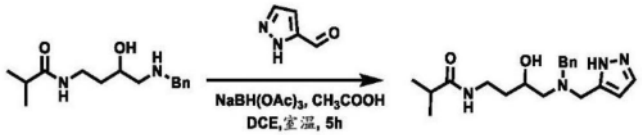
(30mL)淬灭并用DCM(3x30.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到残余物,通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化该残余物,以得到黄色油状标题化合物(5.2g,粗品)。MS(ESI)m/z:158.2[M+H]$^+$。

[1502] 步骤3.N(4-(苄基氨基)-3-羟基丁基)异丁酰胺的合成



[1503] 向N-(2-(环氧乙烷-2-基)乙基)异丁酰胺(5.20g,粗品)在CH_3CN(50mL)中的溶液中,加入苯甲胺(3.54g,33.1mmol)和TEA(10.00g,99.3mmol)。将所得混合物加热至50℃持续5小时,然后浓缩混合物以得到残余物,通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=30:1)纯化该残余物以得到黄色固体状标题化合物(1.9g,经两步的产率为36.5%)。MS(ESI)m/z:265.0[M+H]$^+$。

[1504] 步骤4.N-(4-(((1H-吡唑-5-基)甲基)(苄基)氨基)-3-羟基丁基)异丁酰胺的合成



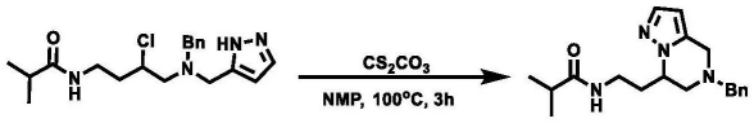
[1505] 将N-(4-(苄基氨基)-3-羟基丁基)异丁酰胺(1.00g,3.79mmol)、AcOH(227.00mg,3.79mmol)和1H-吡唑-5-甲醛(472mg,4.93mmol)在DCE(10.00mL)中的溶液在室温下搅拌0.5小时,然后加入$NaBH(OAc)_3$(1.61g,7.57mmol)。将所得混合物在室温下搅拌5小时后,将其用$NaHCO_3$水溶液(150mL)稀释,并用DCM(3x150mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到残余物,通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=30:1)纯化该残余物,以得到黄色固体状标题化合物(900mg,60.1%产率)。MS(ESI)m/z:345.3[M+H]$^+$。

[1506] 步骤5.N-(4-(((1H-吡唑-5-基)甲基)(苄基)氨基)-3-氯丁基)异丁酰胺的合成



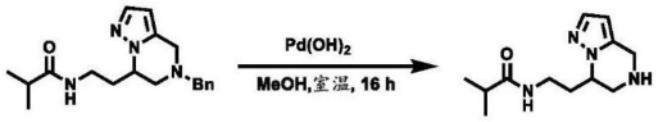
[1507] 向N-(4-(((1H-吡唑-5-基)甲基)(苄基)氨基)-3-羟基丁基)异丁酰胺(800mg,2.30mmol)在DCM(5.00mL)中的溶液中,加入$SOCl_2$(1.37g,11.62mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。浓缩混合物,以得到标题化合物(840mg,粗品),其不经纯化直接用于下一步。

[1508] 步骤6.N-(2-(5-苄基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)乙基)异丁酰胺的合成



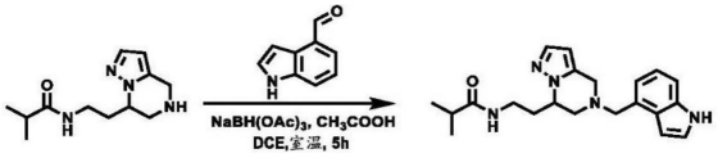
[1509] 将N-(4-(((1H-吡唑-5-基)甲基)(苄基)氨基)-3-氯丁基)异丁酰胺(840mg,crude)和CS_2CO_3(3.79g,11.62mmol)在NMP(10mL)中的溶液在100℃下搅拌3小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭,并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩以得到残余物,通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=50:1),以得到黄色固体状标题化合物(120mg,经两步的产率为15.8%)。MS(ESI)m/z:327.1[M+H]$^+$。

[1510] 步骤7.N-(2-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)乙基)异丁酰胺的合成



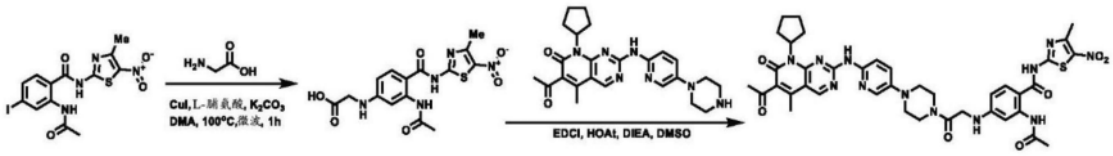
[1511] 向N-(2-(5-苄基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)乙基)异丁酰胺(120mg,0.37mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中,加入$Pd(OH)_2$(12mg)。将混合物在H_2气氛下在室温下搅拌16小时。过滤反应混合物,且浓缩滤液,以得到白色固体状标题化合物(68mg,78%产率)。MS(ESI)m/z:237.1$[M+H]^+$。

[1512] 步骤8.N-(2-(5-((1H-吲哚-4-基)甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)乙基)异丁酰胺的合成

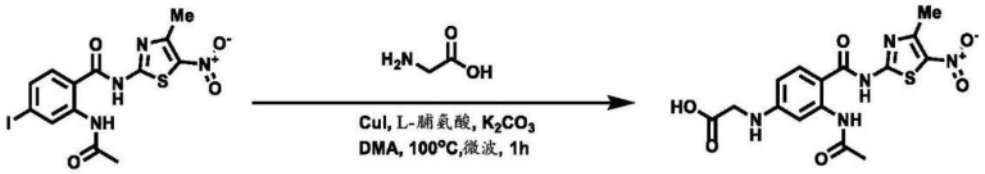


[1513] 将N-(2-(5-苄基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)乙基)异丁酰胺(68.00mg,0.288mmol)、1H-吲哚-4-甲醛(62.67mg,0.43mmol)和AcOH(20.70mg,0.35mmol)在DCE(5mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟,然后加入$NaBH(OAc)_3$(122mg,0.58mmol)。将所得混合物在室温下搅拌5小时后,将其用水(30mL)淬灭并用DCM(3x30.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到残余物,通过制备型HPLC纯化该残余物,以得到白色固体状标题化合物(36mg,31%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.35(s,1H),7.58-7.50(m,2H),7.50(s,1H),7.23(d,J=4.0Hz,2H),6.77(s,1H),6.23(s,1H),4.73-4.66(m,2H),4.46-4.35(m,3H),3.63(t,J=10.8Hz,1H),3.29-3.13(m,2H),2.34-2.31(m,2H),1.99-1.94(m,1H),1.00-0.99(m,6H)。MS(ESI)m/z:366.1$[M+H]^+$。

[1514] 实施例244. 2-乙酰胺基-4-((2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-78)



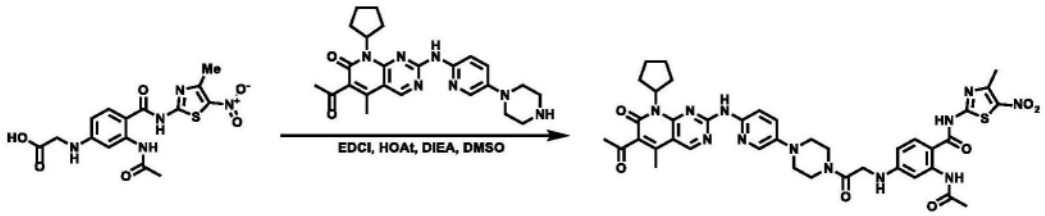
[1515] 步骤1.(3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)甘氨酸的合成



[1516] 将2-乙酰胺基-4-碘-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(1.0g,2.24mmol)、甘氨酸(840mg,11.2mmol)、L脯氨酸(257mg,2.24mmol)、CuI(425mg,2.24mmol)和K_2CO_3(1.85g,13.4mmol)在DMF(15mL)中的溶液用微波在氩气氛下在100℃下加热1小时。冷却至室温后,通过制备型HPLC(0.1% $NH_3.H_2O$)纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(200mg,产率:22.7%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.67(br s,1H),8.63(br s,1H),7.97

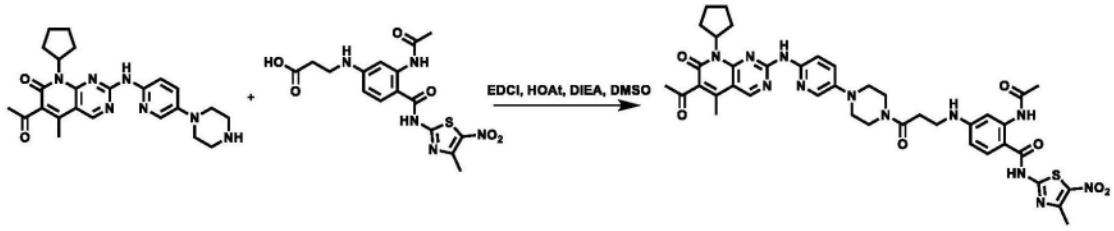
(d,J＝8.2Hz,1H),7.78(brs,1H),6.26-6.24(m,1H),6.00(brs,1H),3.63(brs,2H),2.62(s,3H),2.13(s,3H)。MS(ESI)m/z:394.1[M+H]$^+$。

[1517] 步骤2. 2-乙酰胺基-4-((2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



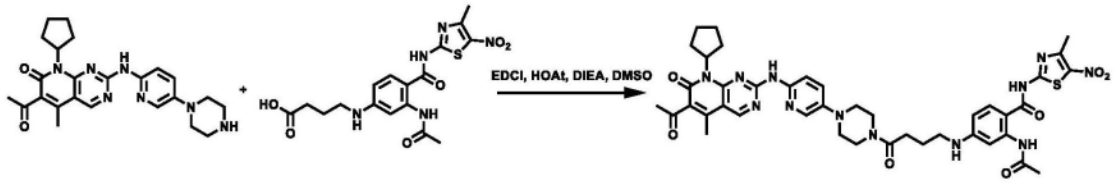
[1518] 向6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(10mg,0.022mmol)和HOAt(6mg,0.044mmol)、EDCI(8.4mg,0.044mmol)在DMSO(1mL)中的混合物中,加入DIEA(10mg,0.11mmol)和(3-乙酰胺基-4-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)甘氨酸(8.6mg,0.022mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌16小时,通过反相色谱法纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(3.24mg,产率:17.9%)。MS(ESI)m/z:823.5[M+H]$^+$。

[1519] 实施例245. 2-乙酰胺基-4-((3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-79)



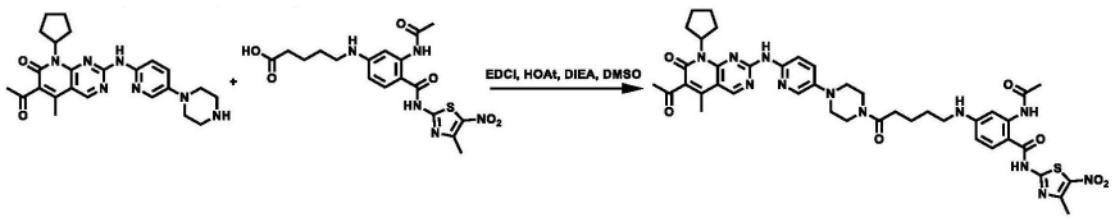
[1520] 按照与D-78相同的程序合成D-79。(3.16mg,产率:17.2%)。MS(ESI)m/z:837.7[M+H]$^+$。

[1521] 实施例246. 2-乙酰胺基-4-((4-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-80)



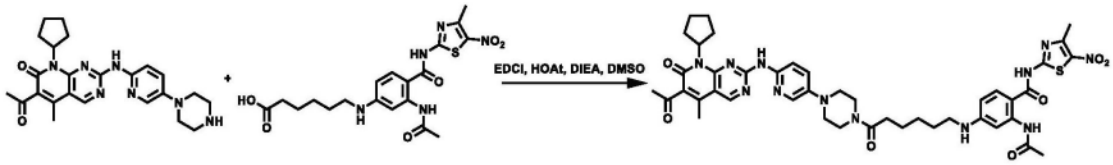
[1522] 按照与D-78相同的程序合成D-080。(3.45mg,产率:18.4%)。MS(ESI)m/z:851.6[M+H]$^+$。

[1523] 实施例247. 2-乙酰胺基-4-((5-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-81)



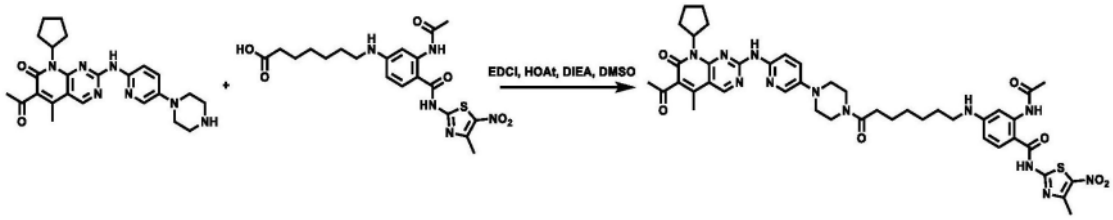
[1524] 按照与D-78相同的程序合成D-81。(1.2mg,产率:6.3%)。MS(ESI)m/z:865.5[M+H]$^+$。

[1525] 实施例248. 2-乙酰胺基-4-((6-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-82)



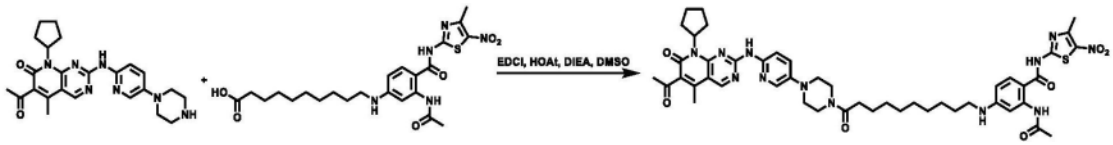
[1526] 按照与D-78相同的程序合成D-82。(4.98mg,产率:25.8%)。MS(ESI)m/z:879.6[M+H]$^+$。

[1527] 实施例249. 2-乙酰胺基-4-((7-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-83)



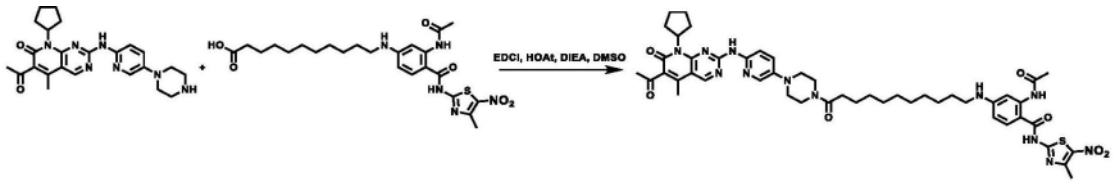
[1528] 按照与D-78相同的程序合成D-83。(6.24mg,产率:31.8%)。MS(ESI)m/z:893.6[M+H]$^+$。

[1529] 实施例250. 2-乙酰胺基-4-((10-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-10-氧代癸基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-86)



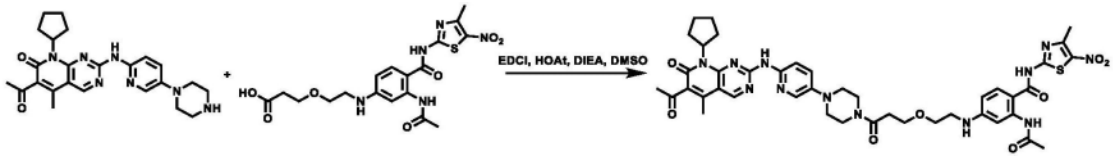
[1530] 按照与D-78相同的程序合成D-86。(4.51mg,产率:22%)。MS(ESI)m/z:935.6[M+H]$^+$。

[1531] 实施例251. 2-乙酰胺基-4-((11-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一烷基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-87)



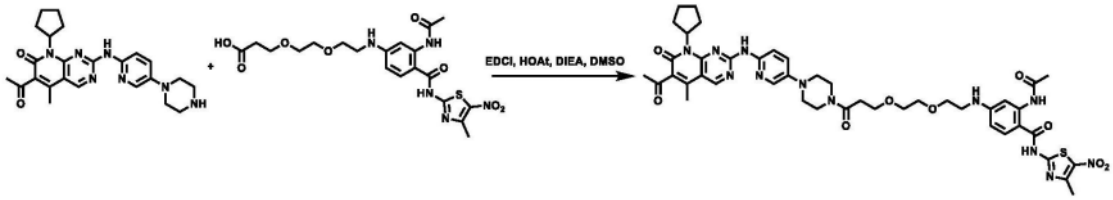
[1532] 按照与D-78相同的程序合成D-87。(4.12mg,产率:19.8%)。MS(ESI)m/z:949.7[M+H]$^+$。

[1533] 实施例252. 2-乙酰胺基-4-((2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-88)



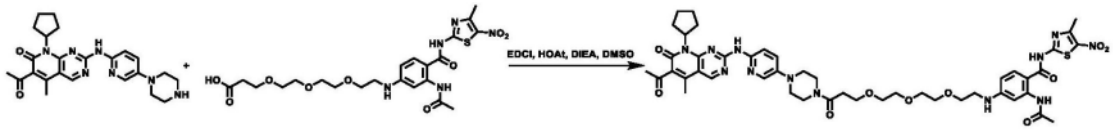
[1534] 按照与D-78相同的程序合成D-88。(5.7mg,产率:29.4%)。MS(ESI)m/z:881.6[M+H]$^+$。

[1535] 实施例253.2-乙酰胺基-4-((2-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-89)



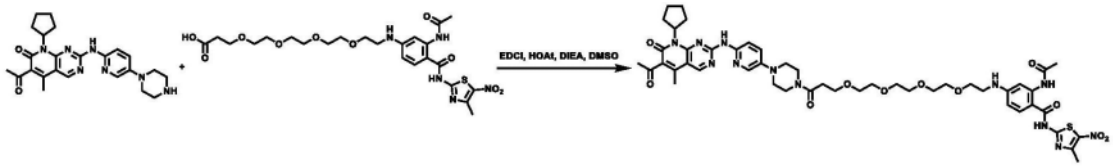
[1536] 按照与D-78相同的程序合成D-89。(3.72mg,产率:18.3%)。MS(ESI)m/z:925.7[M+H]$^+$。

[1537] 实施例254. 2-乙酰胺基-4-((2-(2-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-90)



[1538] 按照与D-78相同的程序合成D-90。(3.51mg,产率:16.5%)。MS(ESI)m/z:969.7[M+H]$^+$。

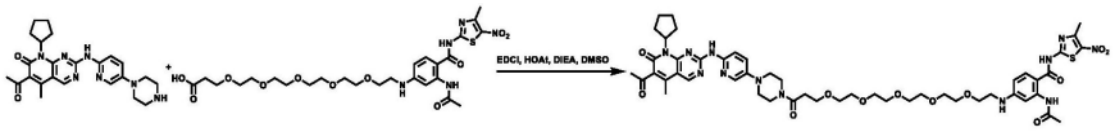
[1539] 实施例255. 2-乙酰胺基-4-((15-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-91)



[1540] 按照与D-78相同的程序合成D-91。(4.62mg,产率:20.7%)。MS(ESI)m/z:1013.7[M+H]$^+$。

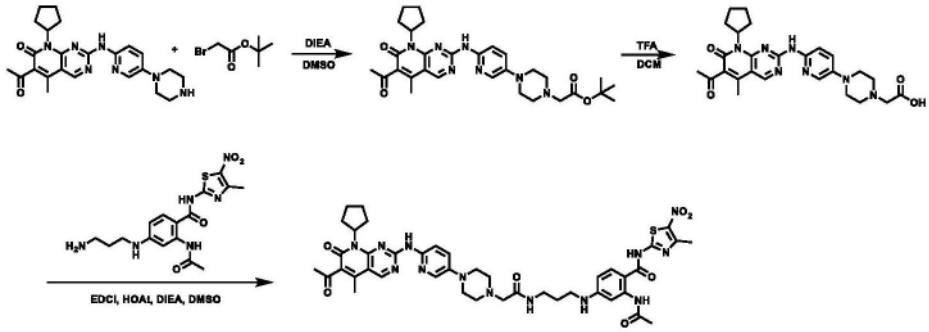
[1541] 实施例256. 2-乙酰胺基-4-((18-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-

五氧杂十八烷基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-92)



[1542] 按照与D-78相同的程序合成D-92。(5.42mg,产率:23.4%)。MS(ESI)m/z:1057.8[M+H]$^+$。

[1543] 实施例257. 2-乙酰胺基-4-((3-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-93)

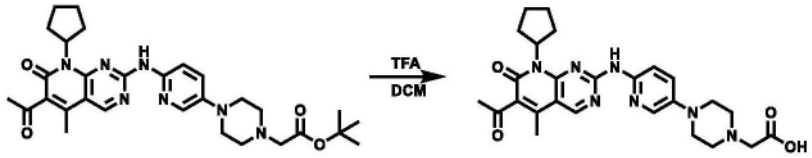


[1544] 步骤1. 2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯的合成



[1545] 向6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(200mg,0.45mmol)和DIEA(284mg,1.8mmol)在DMSO(20mL)中的混合物中,加入2-溴乙酸叔丁酯(88mg,0.45mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物用水淬灭并用DCM(3x30mL)萃取。将有机相合并,并用盐水(2x40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并在真空中浓缩,以得到黄色固体状标题化合物(230mg,产率:91.6%)。MS(ESI)m/z:562.6[M+H]$^+$。

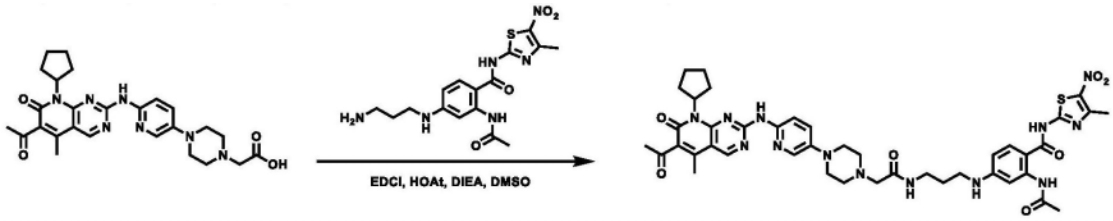
[1546] 步骤2. 2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸的合成



[1547] 向2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(230mg,0.41mmol)在DCM(10mL)中的混合物中,加入TFA(10mL)。将所得混合物在25℃下搅拌16小时。将溶剂在减压下去除。用反相色谱法纯化残余物,以得到黄色固体状标题化合物(180mg,产率::86.7%)。MS(ESI)m/z:506.6[M+H]$^+$。

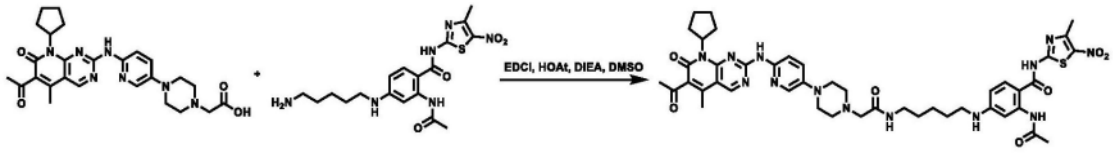
[1548] 步骤3. 2-乙酰胺基-4-((3-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,

8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丙基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



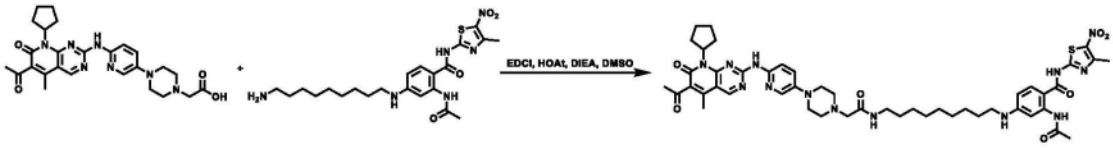
[1549] 按照与D-78的最后一步相同的程序合成D-93。(3.11mg,产率:35.4%)。MS(ESI)m/z:880.6[M+H]$^+$。

[1550] 实施例258. 2-乙酰胺基-4-((5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)戊基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-94)



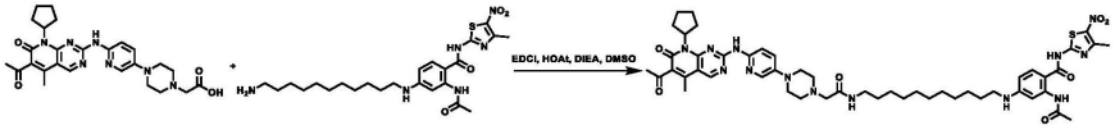
[1551] 按照与D-93相同的程序合成D-94。(2.95mg,产率:32.5%)。MS(ESI)m/z:908.6[M+H]$^+$。

[1552] 实施例259. 2-乙酰胺基-4-((9-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)壬基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-95)



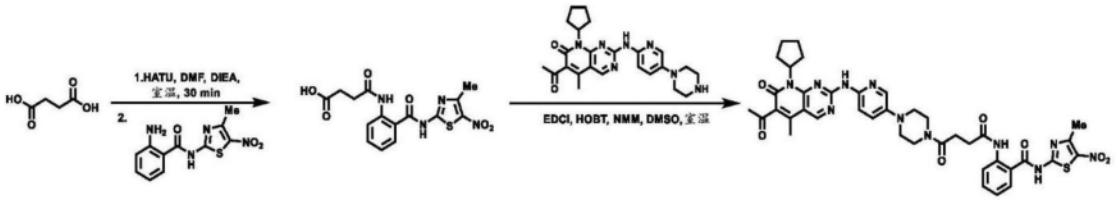
[1553] 按照与D-93相同的程序合成D-95。(3.08mg,产率:32%)。MS(ESI)m/z:964.7[M+H]$^+$。

[1554] 实施例260. 2-乙酰胺基-4-((11-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)十一烷基)氨基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-96)



[1555] 按照与D-93相同的程序合成D-96。(1.97mg,产率:19.9%)。MS(ESI)m/z:992.7[M+H]$^+$。

[1556] 实施例261:2-(4-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-97)

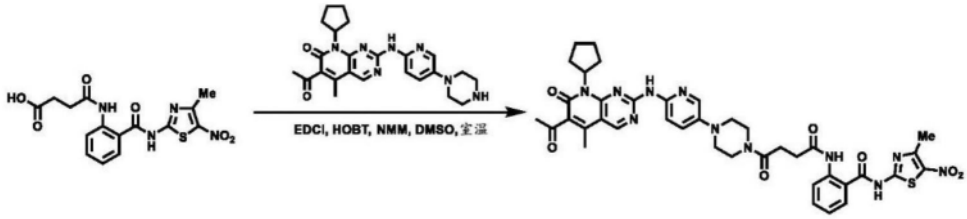


[1557] 步骤1. 4-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-4-氧代丁酸的合成



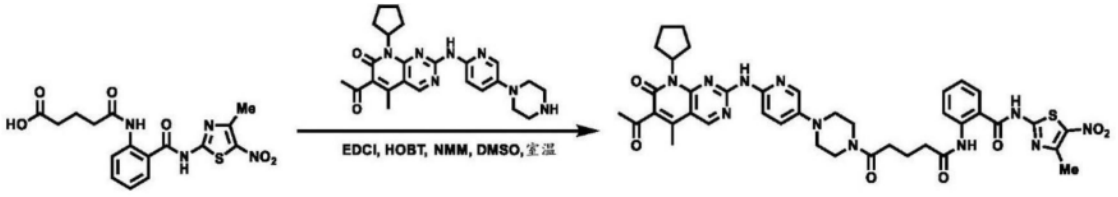
[1558] 将琥珀酸(700mg,5.40mmol)、HATU(615mg,1.62mmol)和DIEA(418mg,3.24mmol)在DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟,然后加入2-氨基-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(300mg,1.08mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜后,通过制备型HPLC纯化混合物,以得到白色固体状标题化合物(120mg,32%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.45(brs,1H),12.24(brs,1H),10.25(brs,1H),7.75-7.71(m,2H),7.57(dt,J=1.2,8.0Hz,1H),7.25(dt,J=1.2,8.0Hz,1H),2.70(s,3H),2.55-2.51(m,2H),2.49-2.44(m,2H)。MS(ESI)m/z:379.0[M+H]$^+$。

[1559] 步骤2. 2-(4-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



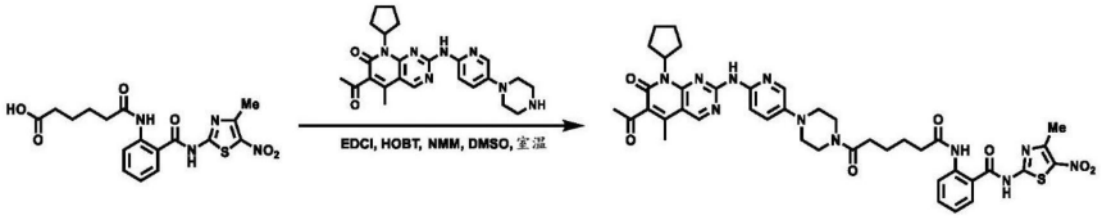
[1560] 向4-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-4-氧代丁酸(6.0mg,0.015mmol)和6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(7.0mg,0.015mmol)在DMSO(1mL)中的溶液中,加入EDCI(4.5mg,0.023mmol)、HOBT(3.1mg,0.023mmol)和NMM(5μL,0.047mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过制备型HPLC纯化所得混合物,以得到白色固体状标题化合物(10.6mg,75%产率)。MS(ESI)m/z:808.4[M+H]$^+$。

[1561] 实施例262:2-(5-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-98)



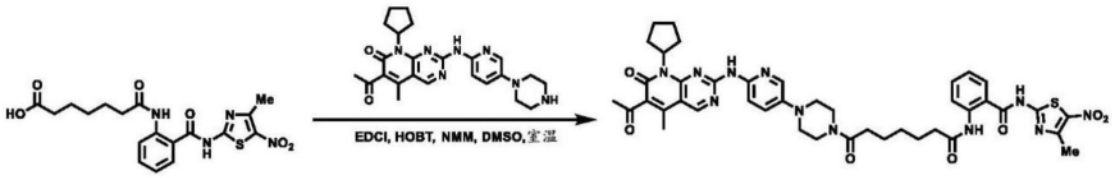
[1562] 按照制备D-97的标准程序合成D-98(11.4mg,79%产率)。MS(ESI)m/z:822.4[M+H]$^+$。

[1563] 实施例263:2-(6-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-99)



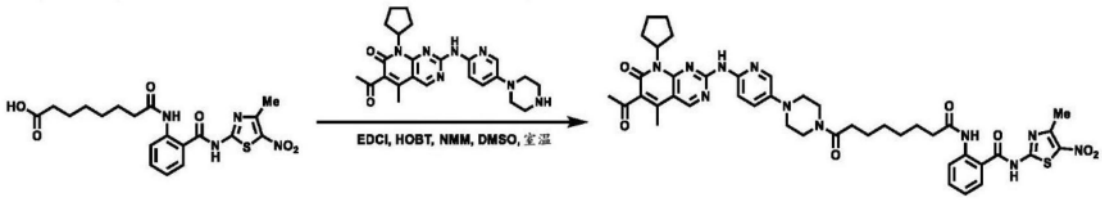
[1564] 按照制备D-97的标准程序合成D-99(12.7mg,86%产率)。MS(ESI)m/z:836.4[M+H]$^+$。

[1565] 实施例264:2-(7-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-100)



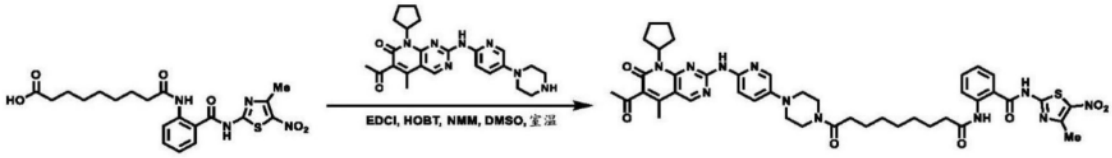
[1566] 按照制备D-97的标准程序合成D-100(13.1mg,88%产率)。MS(ESI)m/z:850.5[M+H]$^+$。

[1567] 实施例265:2-(8-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-101)



[1568] 按照制备D-97的标准程序合成D-101(12.3mg,81%产率)。MS(ESI)m/z:864.5[M+H]$^+$。

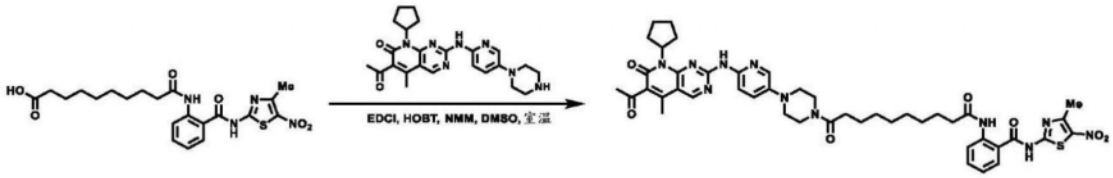
[1569] 实施例266:2-(9-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-9-氧代壬酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-102)



[1570] 按照制备D-97的标准程序合成D-102(13.7mg,89%产率)。MS(ESI)m/z:878.5[M+H]$^+$。

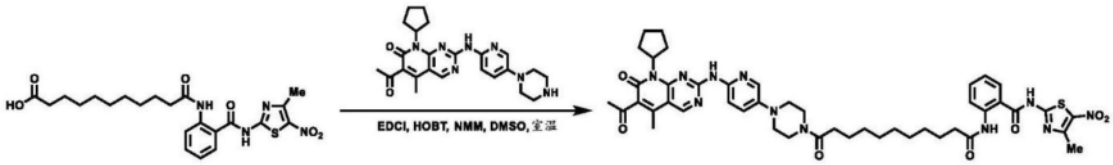
[1571] 实施例267:2-(10-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-10-氧代癸酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝

基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-103)



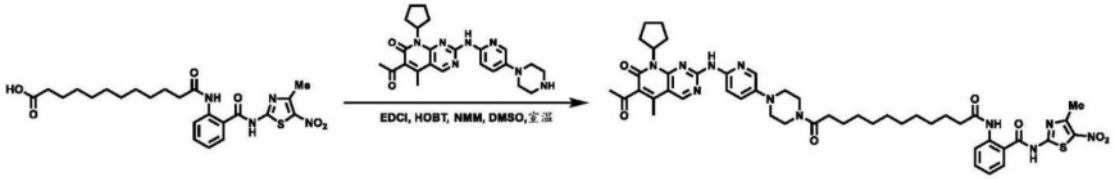
[1572] 按照制备D-97的标准程序合成D-103(12.4mg,79%产率)。MS(ESI)m/z:892.5[M+H]$^+$。

[1573] 实施例268:2-(11-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一烷酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-104)



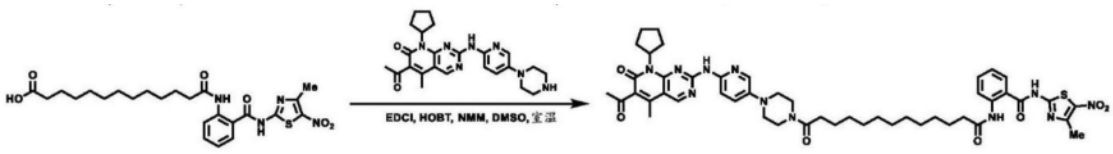
[1574] 按照制备D-97的标准程序合成D-104(13.1mg,82%产率)。MS(ESI)m/z:906.6[M+H]$^+$。

[1575] 实施例269:2-(12-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-12-氧代十二烷酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-105)



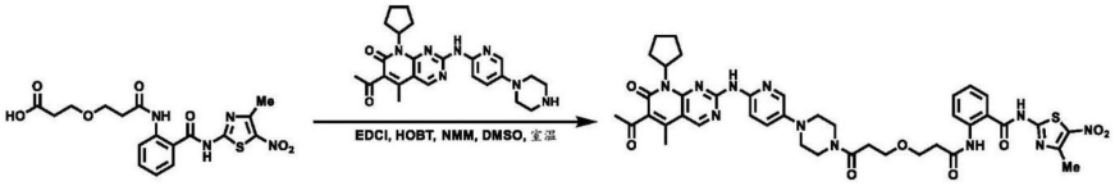
[1576] 按照制备D-97的标准程序合成D-105(13.8mg,85%产率)。MS(ESI)m/z:920.6[M+H]$^+$。

[1577] 实施例270:2-(13-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-13-氧代十三烷酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-106)



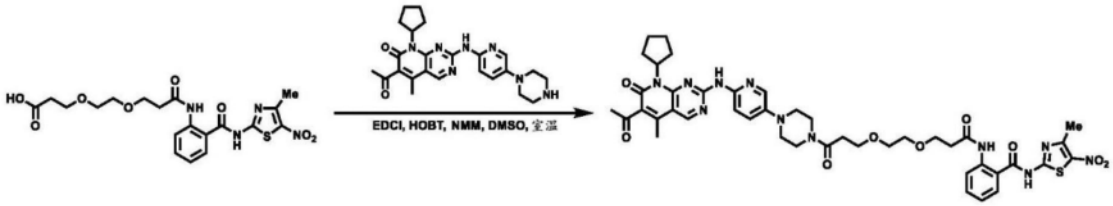
[1578] 按照制备D-97的标准程序合成D-106(12.6mg,77%产率)。MS(ESI)m/z:934.6[M+H]$^+$。

[1579] 实施例271:2-(3-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-107)



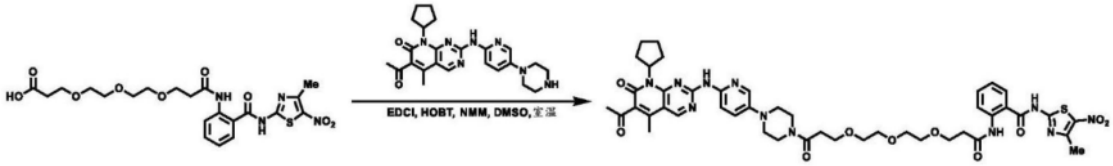
[1580] 按照制备D-97的标准程序合成D-107(5.8mg,68%产率)。MS(ESI)m/z:852.4[M+H]$^+$。

[1581] 实施例272:2-(3-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-108)



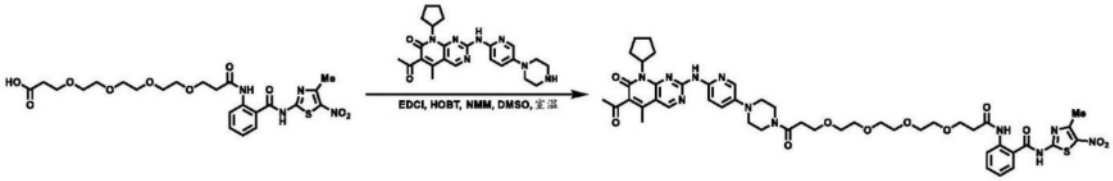
[1582] 按照制备D-97的标准程序合成D-108(6.9mg,77%产率)。MS(ESI)m/z:896.4[M+H]$^+$。

[1583] 实施例273:2-(3-(2-(2-(3-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-109)



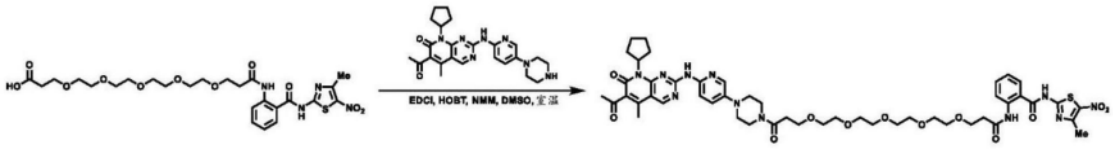
[1584] 按照制备D-97的标准程序合成D-109(5.3mg,57%产率)。MS(ESI)m/z:940.5[M+H]$^+$。

[1585] 实施例274:16-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-(2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂十六烷酰胺(D-110)



[1586] 按照制备D-97的标准程序合成D-110(5.3mg,57%产率)。MS(ESI)m/z:984.5[M+H]$^+$。

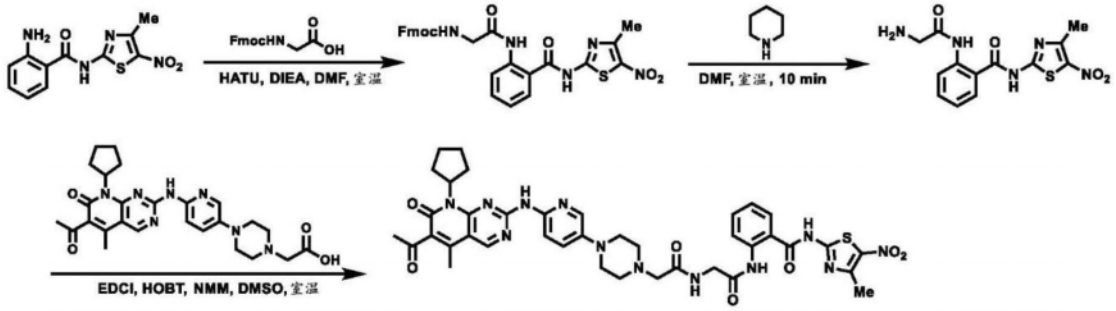
[1587] 实施例275:19-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-N-(2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)-19-氧代-4,7,10,13,16-五氧杂十九烷酰胺(D-111)



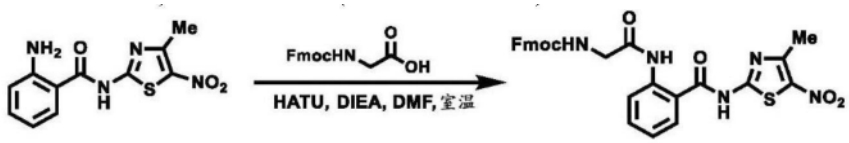
[1588] 按照制备D-97的标准程序合成D-111(4.3mg,42%产率)。MS(ESI)m/z:1028.5[M+H]$^+$。

[1589] 实施例276:2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙酰胺基)-N-(4-甲基-5-

硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-112)

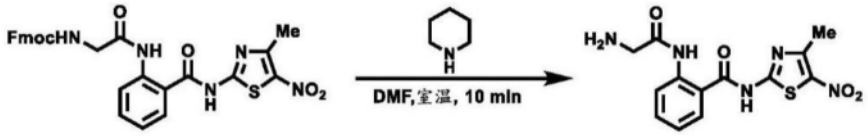


[1590] 步骤1.(2-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯的合成



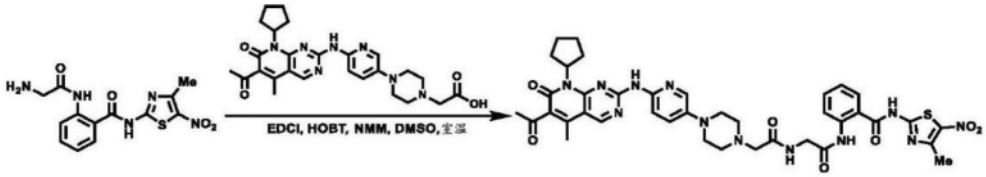
[1591] 将(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)甘氨酸(427mg,1.43mmol)、2-氨基-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(400mg,1.43mmol)、HATU(815mg,2.15mmol)和DIEA(553mg,4.29mmol)在DMF(10mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。然后,将混合物倒入水(100mL)中,并用1N HCl酸化至pH=6,然后用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到所需粗产物(500mg),其不经进一步纯化直接用于下一步。MS(ESI)m/z:556.0[M-H]$^-$。

[1592] 步骤2. 2-(2-氨基乙酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[1593] 将(2-((2-((4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯(500mg,粗品)和哌啶(1mL)在DMF(3mL)中的溶液在室温下搅拌10分钟。然后,通过制备型HPLC纯化混合物,以得到黄色甲酸盐标题化合物(100mg,经两步的产率为21%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ14.4(brs,1H),8.67(brs,2H),8.50(d,J=8.0Hz,1H),8.24(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.50-7.46(m,1H),7.18-7.14(m,1H),3.91(s,2H),2.63(s,3H)。MS(ESI)m/z:336.1[M+H]$^+$。

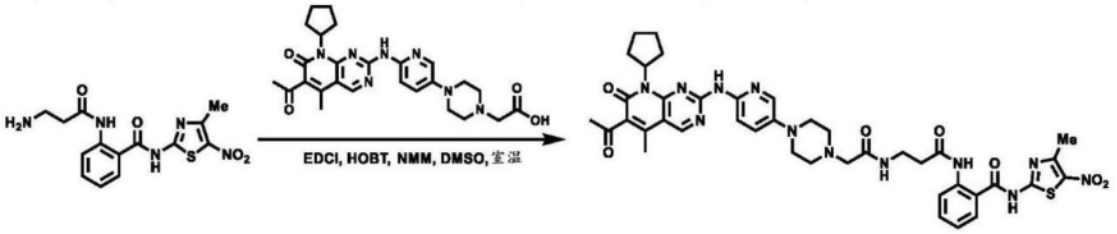
[1594] 步骤3. 2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[1595] 向2-(2-氨基乙酰胺)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(6.1mg,0.018mmol)和2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸(9.1mg,0.018mmol)在DMSO(1mL)中的溶液中,

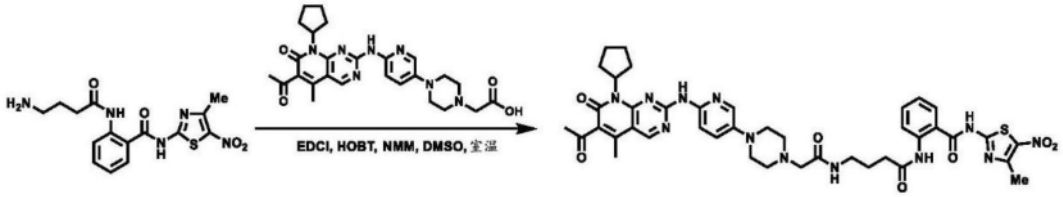
加入EDCI(6.9mg,0.036mmol)、HOBT(5.5mg,0.036mmol)和NMM(10μL,0.09mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过制备型HPLC纯化所得混合物,以得到白色固体状标题化合物(10mg,62%产率)。MS(ESI)m/z:823.4[M+H]$^+$。

[1596] 实施例277:2-(3-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丙酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-113)



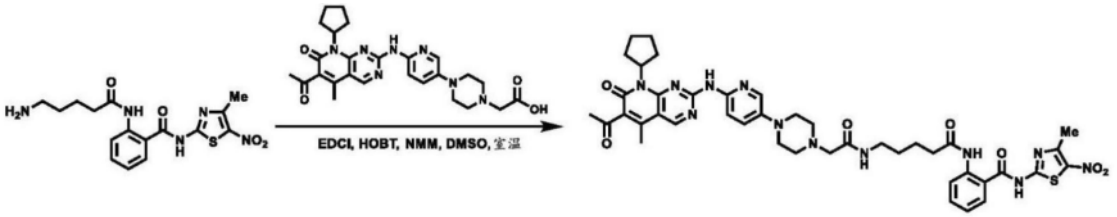
[1597] 按照制备D-112的标准程序合成D-113(5mg,27%产率)。MS(ESI)m/z:837.4[M+H]$^+$。

[1598] 实施例278:2-(4-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)丁酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-114)



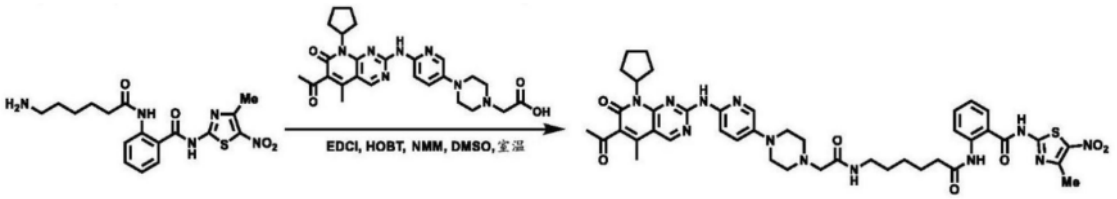
[1599] 按照制备D-112的标准程序合成D-114(12mg,69%产率)。MS(ESI)m/z:851.4[M+H]$^+$。

[1600] 实施例279:2-(5-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)戊酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-115)



[1601] 按照制备D-112的标准程序合成D-115(8mg,44%产率)。MS(ESI)m/z:865.4[M+H]$^+$。

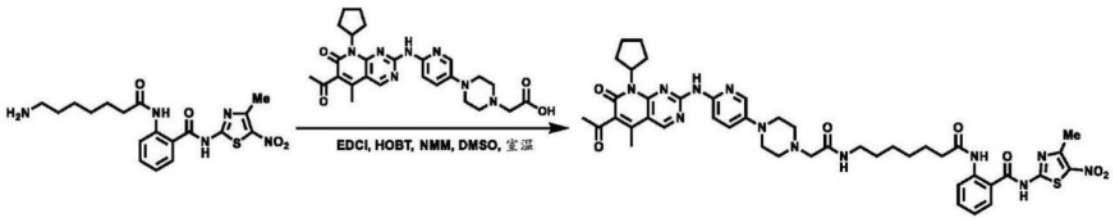
[1602] 实施例280:2-(6-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)己酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-116)



[1603] 按照制备D-112的标准程序合成D-116(10mg,56%产率)。MS(ESI)m/z:879.5[M+H]$^+$。

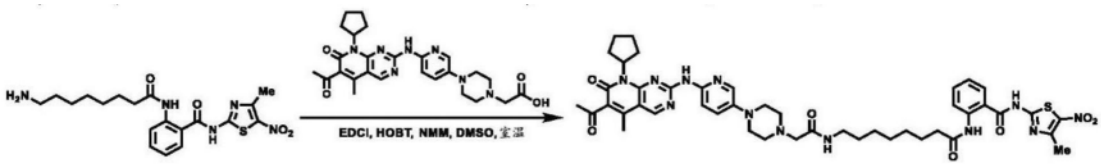
[1604] 实施例281:2-(7-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡

啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)庚酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-117)



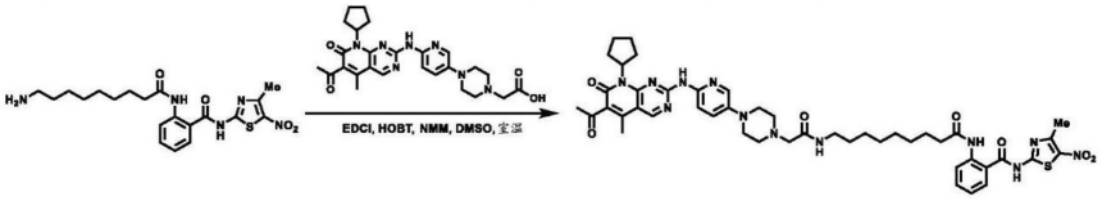
[1605] 按照制备D-112的标准程序合成D-117(8mg,43%产率)。MS(ESI)m/z:893.5[M+H]$^+$。

[1606] 实施例282:2-(8-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)辛酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-118)



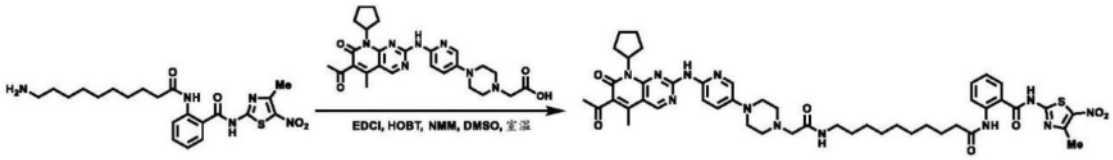
[1607] 按照制备D-112的标准程序合成D-118(7mg,39%产率)。MS(ESI)m/z:907.5[M+H]$^+$。

[1608] 实施例283:2-(9-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)壬酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-119)



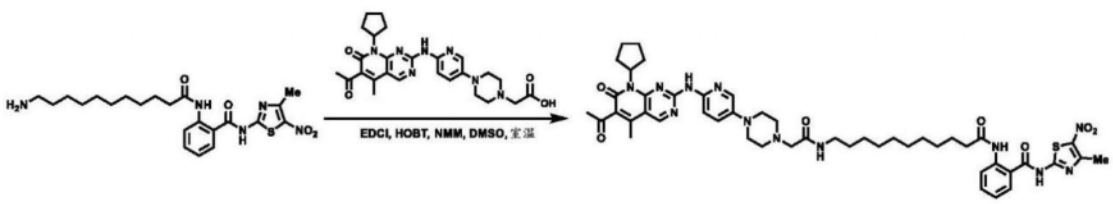
[1609] 按照制备D-112的标准程序合成D-119(11mg,63%产率)。MS(ESI)m/z:921.6[M+H]$^+$。

[1610] 实施例284:2-(10-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)癸烷酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-120)



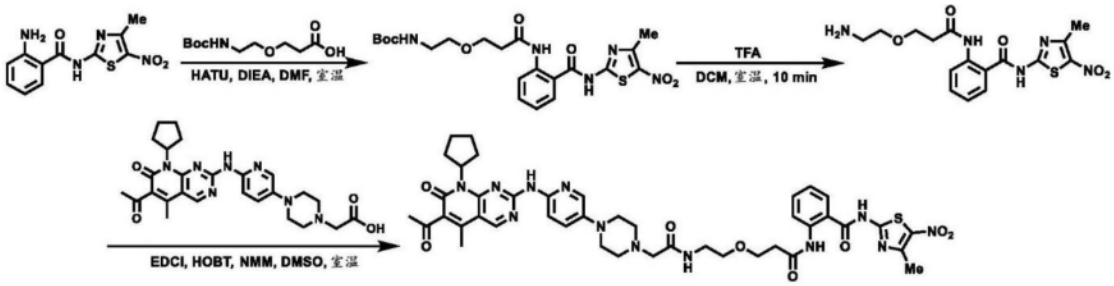
[1611] 按照制备D-112的标准程序合成D-120(10mg,57%产率)。MS(ESI)m/z:935.6[M+H]$^+$。

[1612] 实施例285:2-(11-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)十一烷酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-121)



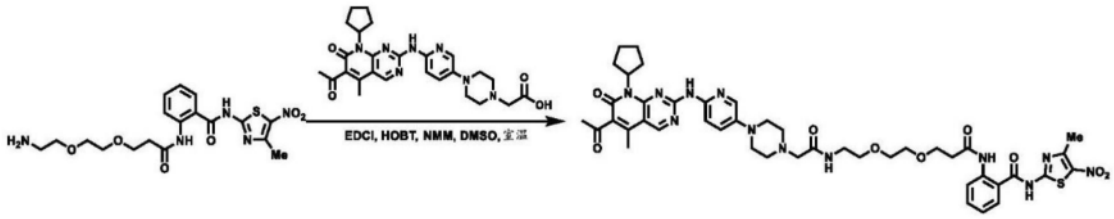
[1613] 按照制备D-112的标准程序合成D-121(11mg,58%产率)。MS(ESI)m/z:949.6[M+H]$^+$。

[1614] 实施例286:2-(3-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)丙酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-122)



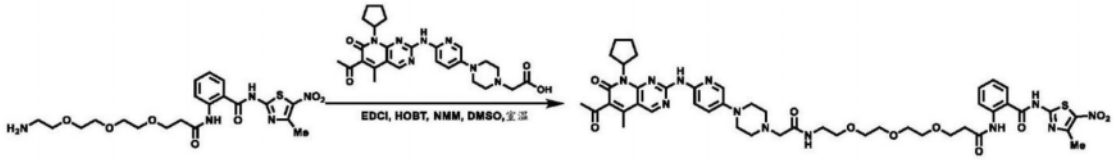
[1615] 按照制备D-112的标准程序合成D-122(2.7mg,31%产率)。MS(ESI)m/z:881.4[M+H]$^+$。

[1616] 实施例287:2-(3-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙氧基)丙酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-123)



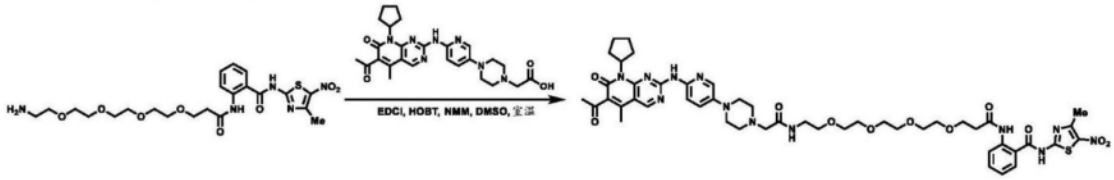
[1617] 按照制备D-112的标准程序合成D-123(5.7mg,62%产率)。MS(ESI)m/z:925.5[M+H]$^+$。

[1618] 实施例288:2-(1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十五烷-15-酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-124)



[1619] 按照制备D-112的标准程序合成D-124(4.3mg,45%产率)。MS(ESI)m/z:969.5[M+H]$^+$。

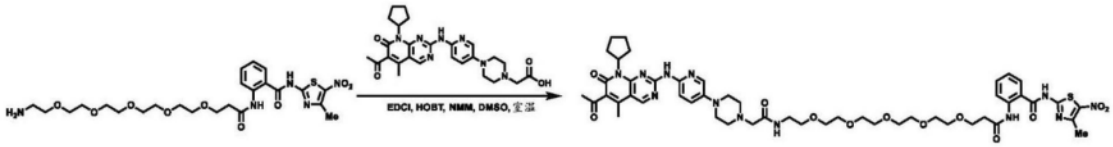
[1620] 实施例289:2-(1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十八烷-18-酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-125)



[1621] 按照制备D-112的标准程序合成D-125(5.2mg,51%产率)。MS(ESI)m/z:1013.5[M+

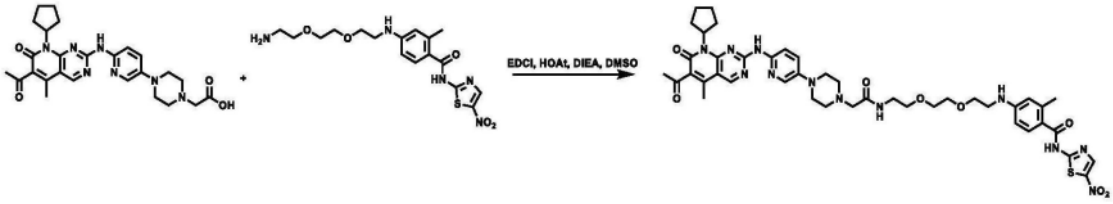
H]+。

[1622] 实施例290:2-(1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十一烷-21-酰胺基)-N-(4-甲基-5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-126)



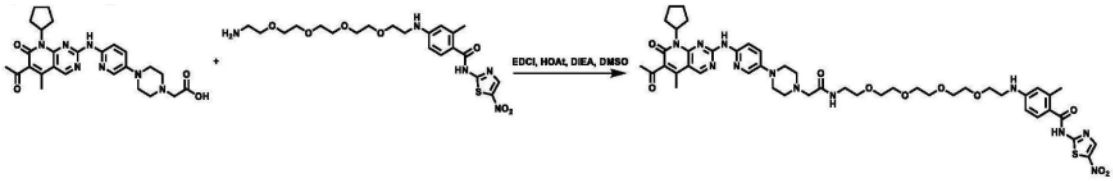
[1623] 按照制备D-112的标准程序合成D-126(4.8mg,46%产率)。MS(ESI)m/z:1057.5[M+H]+。

[1624] 实施例291. 4-((2-(2-(2-(2-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-127)



[1625] 按照与D-93相同的程序合成D-127。(2.29mg,产率:25.6%)。MS(ESI)m/z:897.8[M+H]+。

[1626] 实施例292. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基)-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-128)



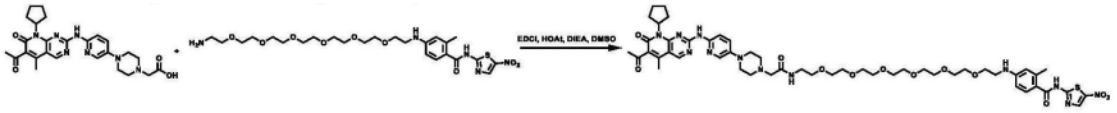
[1627] 按照与D-93相同的程序合成D-128。(2.85mg,产率:28.9%)。MS(ESI)m/z:985.9[M+H]+。

[1628] 实施例293. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷-20-基)氨基)-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-129)



[1629] 按照与D-93相同的程序合成D-129。(2.64mg,产率:22.6%)。MS(ESI)m/z:1030.1[M+H]+。

[1630] 实施例294. 4-((1-(4-(6-((6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21-六氧杂-3-氮杂二十三烷-23-基)氨基)-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(D-130)



[1631] 按照与D-93相同的程序合成D-130。(2.81mg,产率:26.2%)。MS(ESI)m/z:1074.0 $[M+H]^+$。

[1632] 实施例295. 5-(丁基氨基)-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-148)

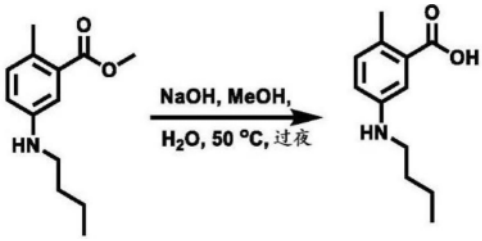


[1633] 步骤1. 5-(丁基氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯的合成



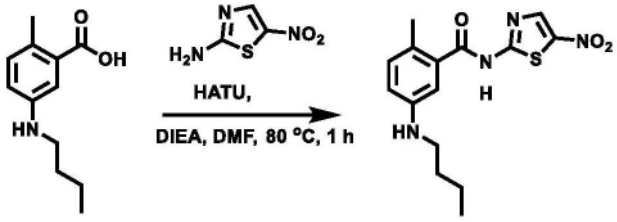
[1634] 将5-氨基-2-甲基苯甲酸甲酯(500mg,3.03mmol)、1-碘丁烷(1.67g,9.09mmol)、TBAI(1.12g,3.03mmol)和TEA(1.23g,12.2mmol)在DMF(8mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。将混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物,通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=3:1)纯化该残余物,以得到标题化合物(270mg,产率:40%)。MS(ESI)m/z:222.1 $[M+H]^+$。

[1635] 步骤2. 5-(丁基氨基)-2-甲基苯甲酸的合成



[1636] 将5-(丁基氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(200mg,0.91mmol)和NaOH(181mg,4.52mmol)在MeOH(5mL)和H_2O(5mL)中的溶液在50℃下搅拌过夜。然后,将混合物用水(20mL)稀释并用HCl(1N)酸化(pH=2)。用EtOAc(3x50mL)萃取化合物。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到黄色油状标题化合物(76mg,产率:40%)。MS(ESI)m/z:208.2 $[M+H]^+$。

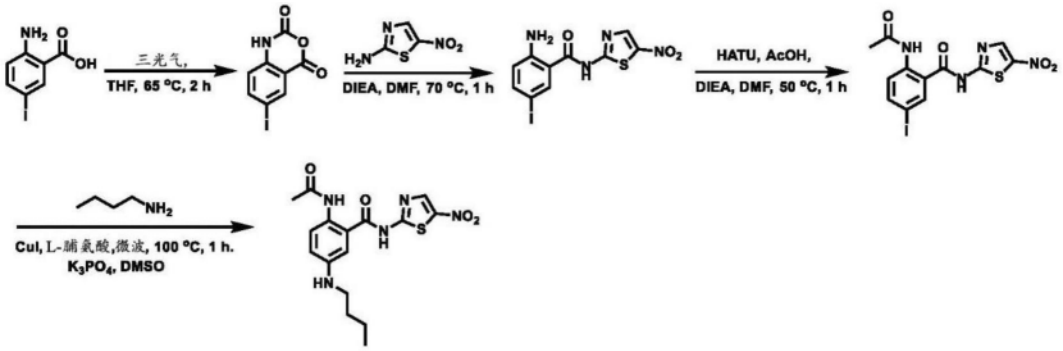
[1637] 步骤3. 5-(丁基氨基)-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



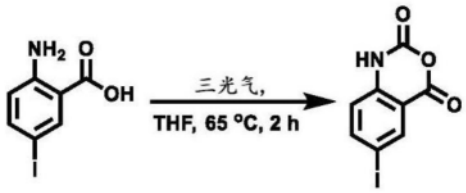
[1638] 在80℃下,向5-(丁基氨基)-2-甲基苯甲酸(40mg,0.193mmol)、5-硝基噻吩-2-胺(56mg,0.386mmol)和HATU(147mg,0.386mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,加入DIEA(75mg,

0.579mmol)。在80℃下搅拌1小时后,将混合物冷却至室温。然后通过制备型HPLC(0.1%甲酸)纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(16.5mg,产率:25.8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.38(s,1H),8.69(s,1H),7.05(d,J=8.4Hz,1H),6.81(s,1H),6.74-6.72(m,1H),5.78(brs,1H),3.04(t,J=6.8Hz,2H),2.25(s,3H),1.57-1.50(m,2H),1.43-1.36(m,2H),0.91(t,J=7.6Hz,3H)。MS(ESI)m/z:335.0[M+H]$^+$。

[1639] 实施例296. 2-乙酰胺基-5-(丁基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-149)

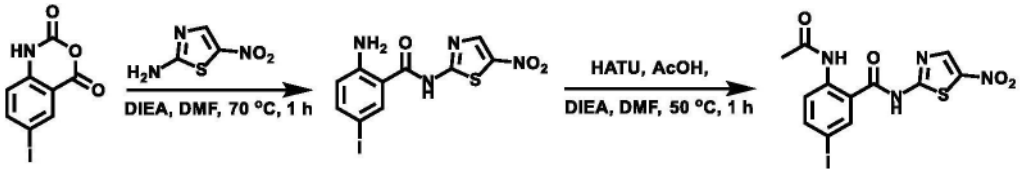


[1640] 步骤1. 6-碘-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮的合成



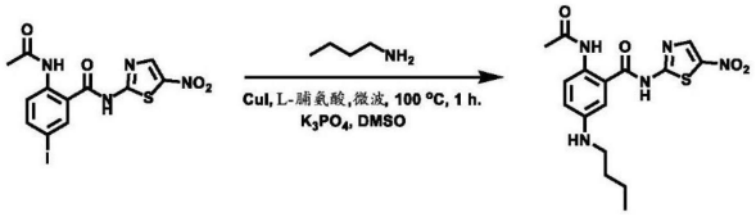
[1641] 将2-氨基-5-碘苯甲酸(1.00g,3.80mmol)和三光气(1.69g,5.70mmol)在THF(15mL)中的溶液在65℃搅拌2小时。冷却至室温后,过滤混合物,且用石油醚(100mL)洗涤滤饼,以得到白色固体状标题化合物(800mg,产率:72.8%)。MS(ESI)m/z:287.8[M-H]$^-$。

[1642] 步骤2. 2-乙酰胺基-5-碘-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



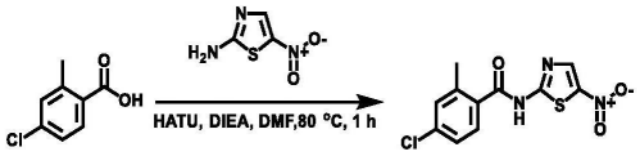
[1643] 将6-碘-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(800mg,2.77mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(803mg,5.54mmol)和DIEA(1.40g,11.1mmol)在DMF(8mL)中的溶液在70℃下搅拌1小时。然后,将HATU(1.29g,3.41mmol)、AcOH(272mg,4.54mmol)和DIEA(878mg,6.81mmol)加入混合物中。在50℃下搅拌1小时后,将混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2 100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物,通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化该残余物,以得到黄色固体状标题化合物(200mg,产率:20.4%)。MS(ESI)m/z:432.9[M+H]$^+$。

[1644] 步骤3. 2-乙酰胺基-5-(丁基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



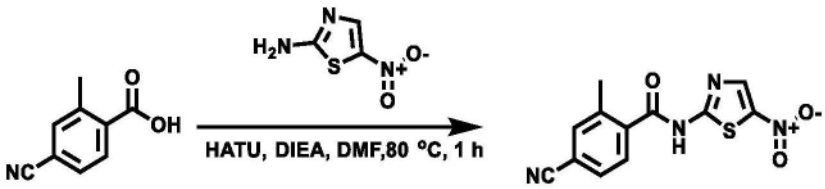
[1645] 将2-乙酰胺基-5-碘-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(40mg,0.092mmol)、丁-1-胺(20mg,0.277mmol)、CuI(18mg,0.092mmol)、L-脯氨酸(11mg,0.092mmol)和K_3PO_4(59mg,0.277mmol)在DMSO(2mL)中的溶液在100℃在微波下在氩气氛下加热1小时。冷却至室温后,通过制备型HPLC(0.1%甲酸)纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(2.35mg,产率:6.77%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.44(s,1H),7.47(d,J=8.0Hz,1H),6.96(s,1H),6.82(dd,J=8.8Hz,2.8Hz,1H),3.13(t,J=6.8Hz,2H),2.09(s,3H),1.64-1.58(m,2H),1.49-1.43(m,2H),0.98(t,J=7.6Hz,3H)。MS(ESI)m/z:378.2$[M+H]^+$。

[1646] 实施例297. 4-氯-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-150)



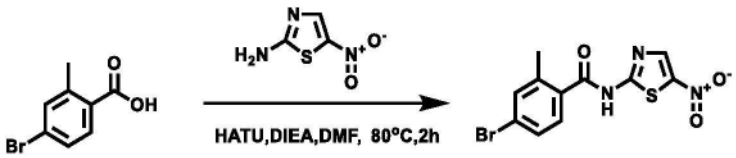
[1647] 在80℃下,向4-氯-2-甲基苯甲酸(100mg,0.586mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(127mg,0.879mmol)和HATU(446mg,1.17mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入DIEA(227mg,1.76mmol)。在80℃下搅拌1小时后,将混合物冷却至室温,并通过制备型HPLC(0.1%甲酸)纯化,以得到黄色固体状标题化合物(36.0mg,产率:20.6%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.61(s,1H),8.69(s,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.48(s,1H),7.48-7.41(m,1H),2.44(s,3H)。MS(ESI)m/z:298.0$[M+H]^+$。

[1648] 实施例298. 4-氰基-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-151)



[1649] 在80℃下,向4-氰基-2-甲基苯甲酸(50mg,0.310mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(90mg,0.620mmol)和HATU(236mg,0.620mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入DIEA(120mg,0.930mmol)。在80℃下搅拌1小时后,将混合物冷却至室温,并通过制备型HPLC(0.1%甲酸)纯化,以得到黄色固体状标题化合物(34.5mg,产率:38.8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.72(brs,1H),8.72(s,1H),7.89(s,1H),7.86-7.80(m,2H),2.44(s,3H)。MS(ESI)m/z:289.0$[M+H]^+$。

[1650] 实施例299. 4-溴-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-152)



[1651] 将4-溴-2-甲基苯甲酸(100mg,0.465mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(67mg,0.465mmol)、

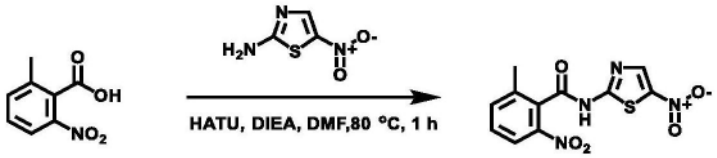
HATU(353mg,0.930mmol)和DIEA(120mg,0.930mmol)在DMF(5mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。在减压下浓缩混合物,且通过制备型HPLC(0.1%甲酸)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(21.2mg,产率:13.3%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):13.59(brs,1H),8.65(s,1H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),7.59(s,1H),7.54-7.52(m,1H),2.45(s,3H)。MS(ESI)m/z:343.9[M+H]$^+$。

[1652] 实施例300. 3-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺(B-153)



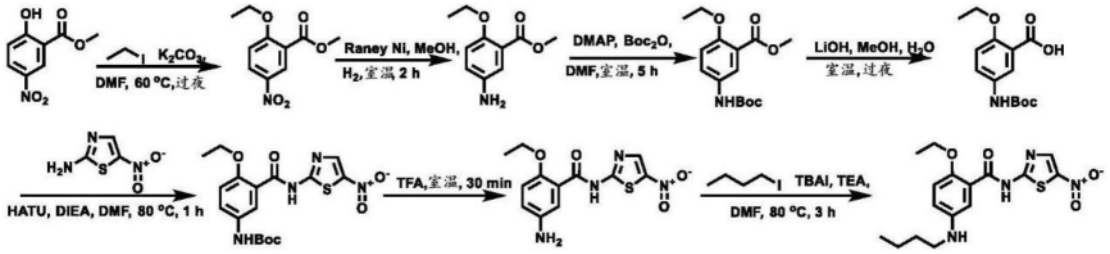
[1653] 将4-溴-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(100mg,0.292mmol)、苯基硼酸(70mg,0.584mmol)、K_2CO_3(80mg,0.584mmol)和Pd(dppf)Cl_2(21mg,0.0292mmol)在二氧六环(5mL)中的溶液在90℃小搅拌2小时。将混合物过滤并在减压下浓缩,且通过制备型HPLC(0.1%甲酸)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(11.3mg,产率:11.4%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.56(s,1H),8.14(s,1H),7.96(d,J=8.4Hz,1H),7.73(d,J=7.6Hz,2H),7.57-7.56(m,2H),7.50-7.46(m,2H),7.41-7.39(m,1H),2.60(s,3H)。MS(ESI)m/z:340.1[M+H]$^+$。

[1654] 实施例301. 2-甲基-6-硝基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-154)

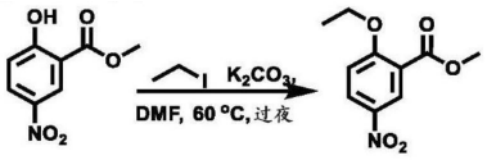


[1655] 向2-甲基-6-硝基苯甲酸(100mg,0.552mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(160mg,1.10mmol)和HATU(420mg,1.10mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入DIEA(214mg,1.66mmol)。将混合物在80℃下搅拌1小时。冷却至室温后,通过制备型HPLC(0.1%甲酸)纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(75.0mg,产率:44.1%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.72(s,1H),8.69(s,1H),8.15(d,J=8.0Hz,1H),7.84(d,J=7.6Hz,1H),7.73(t,J=8Hz,1H),2.35(s,3H)。MS(ESI)m/z:308.9[M+H]$^+$。

[1656] 实施例302. 5-(丁基氨基)-2-乙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-155)



[1657] 步骤1. 2-乙氧基-5-硝基苯甲酸甲酯的合成



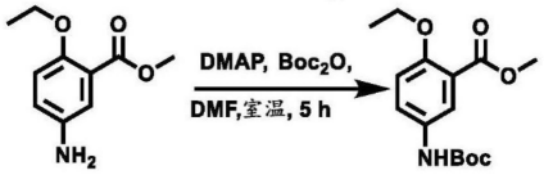
[1658] 将2-羟基-5-硝基苯甲酸甲酯(2.00g,10.2mmol)、碘乙烷(3.17g,20.3mmol)和K_2CO_3(2.80g,20.3mmol)在DMF(30mL)中的溶液在60℃下搅拌过夜。将混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到黄色油状标题化合物(1.80g,产率:78.4%)。MS(ESI)m/z:226.1[M+H]$^+$。

[1659] 步骤2. 5-氨基-2-乙氧基苯甲酸甲酯的合成



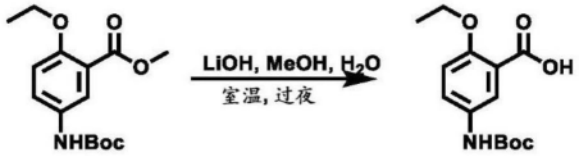
[1660] 将2-乙氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(1.80g,8.00mmol)和Raney Ni(200mg)在MeOH(20mL)中的溶液在室温在氢气氛下搅拌2小时。过滤混合物,且在真空中浓缩滤液,以得到白色固体状标题化合物(1.40g,产率:89.7%)。MS(ESI)m/z:196.2[M+H]$^+$。

[1661] 步骤3. 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-乙氧基苯甲酸甲酯的合成



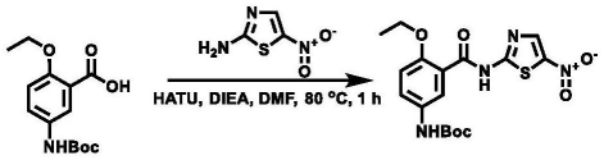
[1662] 将5-氨基-2-乙氧基苯甲酸甲酯(400mg,2.05mmol)、Boc_2O(670mg,3.07mmol)和DMAP(500mg,4.10mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌5小时。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物,通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=2:1)纯化该残余物,以得到白色固体状标题化合物(300mg,产率:49.7%)。MS(ESI)m/z:296.5[M+H]$^+$。

[1663] 步骤4. 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-乙氧基苯甲酸的合成



[1664] 将5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-乙氧基苯甲酸甲酯(300mg,1.02mmol)和LiOH.H_2O(213mg,5.08mmol)在MeOH(5mL)/H_2O(5mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用水(20mL)稀释并用HCl(1N)酸化(pH=2)。用EtOAc(3x50mL)萃取化合物。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到白色固体状标题化合物(240mg,产率:83.6%),其直接用于下一步。MS(ESI)m/z:280.1[M-1]$^-$。

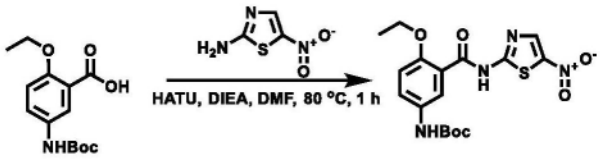
[1665] 步骤5.(4-乙氧基-3-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[1666] 在80℃下,向5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-乙氧基苯甲酸(200mg,0.712mmol)、5-

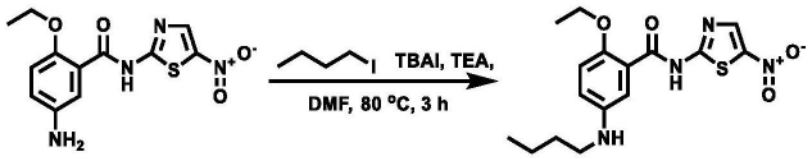
硝基噻唑-2-胺(206mg,1.42mmol)和HATU(540mg,1.42mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,加入DIEA(75mg,0.579mmol)。在80℃下搅拌1小时后,将混合物用水(100mL)稀释并过滤,用EtOAc(10mL)洗涤滤饼,以得到黄色固体状标题化合物(200mg,产率:69.0%)。MS(ESI)m/z:409.1[M+H]$^+$。

[1667] 步骤6. 5-氨基-2-乙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



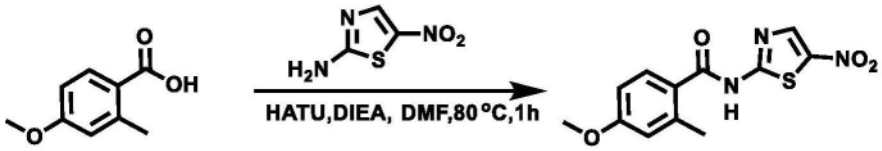
[1668] 将(4-乙氧基-3-((5-硝基噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(55mg,0.135mmol)在TFA(5mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟,在真空中浓缩混合物,以得到白色固体状标题化合物(60.0mg,粗品),其直接用于下一步。MS(ESI)m/z:309.0[M+H]$^+$。

[1669] 步骤7. 5-(丁基氨基)-2-乙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[1670] 将5-氨基-2-乙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(60mg,粗品)、1-碘丁烷(270mg,1.47mmol)、TBAI(108mg,0.294mmol)和TEA(60mg,0.588mmol)在DMF(3mL)中的溶液在80℃下搅拌3小时。冷却至室温后,通过制备型HPLC(0.1%甲酸)纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(9.27mg,产率:经两步为18.9%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.50(brs,1H),8.69(s,1H),7.07-7.05(m,2H),6.90-6.88(m,1H),4.12(q,J=6.8Hz,2H),2.99(t,J=6.8Hz,2H),1.54-1.51(m,2H),1.41-1.36(m,5H),0.92(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:365.1[M+H]$^+$。

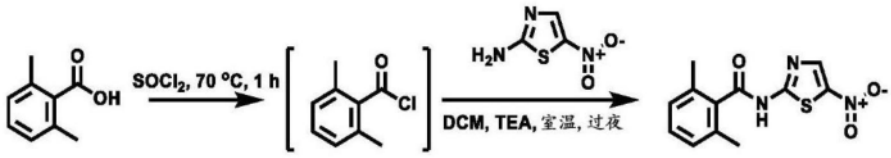
[1671] 实施例303. 4-甲氧基-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-156)



[1672] 步骤7. 5-(丁基氨基)-2-乙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

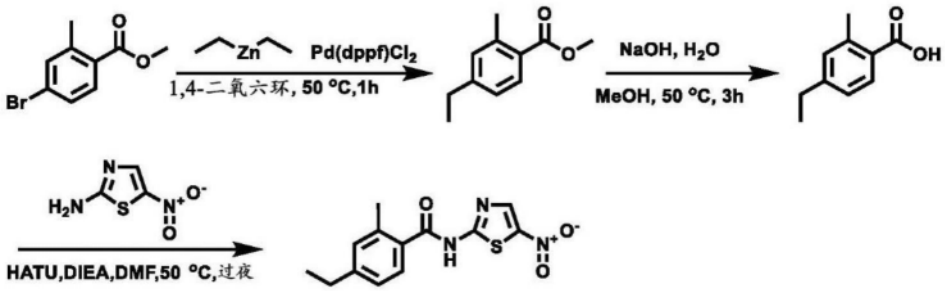
[1673] 在80℃下,向4-甲氧基-2-甲基苯甲酸(100mg,0.602mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(175mg,1.20mmol)和HATU(458mg,1.20mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入DIEA(233mg,1.81mmol)。搅拌1小时后,将混合物冷却至室温。然后通过制备型HPLC(0.1%甲酸)纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(26.9mg,产率:15.2%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.33(brs,1H),8.69(s,1H),7.70(d,J=8.8Hz,1H),6.94-6.89(m,2H),3.82(s,3H),2.46(s,3H)。MS(ESI)m/z:294.0[M+H]$^+$。

[1674] 实施例304. 2,6-二甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-157)



[1675] 将2,6-二甲基苯甲酸(200mg,1.33mmol)在$SOCl_2$(5mL)中的溶液在70℃下搅拌1小时。在真空中浓缩除去$SOCl_2$后,用DCM(5mL)稀释粗品。将溶液冷却至0℃,然后加入TEA(670mg,6.65mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(290mg,2.00mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜后,浓缩混合物以得到残余物,通过制备型HPLC(0.1%甲酸)纯化该残余物以得到黄色固体状标题化合物(2.18mg,产率:0.59%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.56(brs,1H),8.68(s,1H),7.32(t,J=7.60Hz,1H),7.16(d,J=7.60Hz,2H),2.23(s,6H)。MS(ESI)m/z:278.0$[M+H]^+$。

[1676] 实施例305. 4-乙基-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-158)

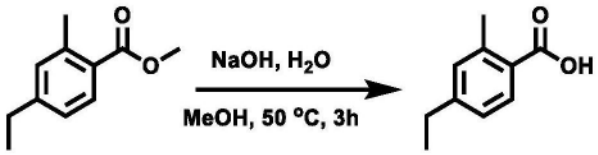


[1677] 步骤1.4-乙基-2-甲基苯甲酸甲酯的合成



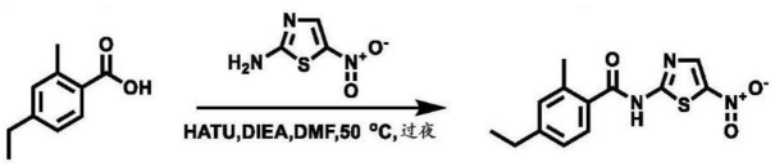
[1678] 将4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(500mg,2.18mmol)、二乙基锌(5mL,在己烷中的1M)和Pd(dppf)Cl_2(159mg,0.218mmol)在1,4-二氧六环(10mL)中的溶液在50℃在氩气氛中搅拌1小时。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物,通过硅胶柱色谱法(石油醚:EtOAc=10:1)纯化该残余物,以得到无色油状标题化合物(300mg,产率:77.3%)。

[1679] 步骤2. 4-乙基-2-甲基苯甲酸的合成



[1680] 将4-乙基-2-甲基苯甲酸甲酯(150mg,0.840mmol)和NaOH(101mg,2.53mmol)在MeOH(3mL)/水(1mL)中的溶液在50℃下搅拌3小时。将混合物用水(20mL)稀释并用1N HCl酸化(pH=5)。用EtOAc(2x20mL)萃取化合物。将合并的有机相用盐水(2x20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到白色固体状标题化合物(130mg,产率:94.5%)。MS(ESI)m/z:165.2$[M+H]^+$。

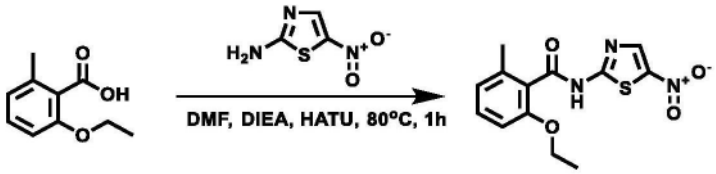
[1681] 步骤3. 4-乙基-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[1682] 在80℃下,向4-乙基-2-甲基苯甲酸(50mg,0.305mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(88mg,

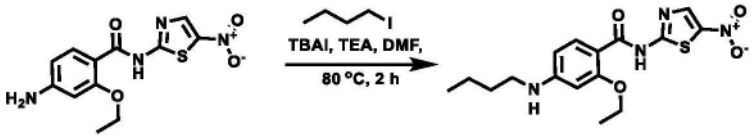
0.610mmol)和HATU(174mg,0.458mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入DIEA(79mg,0.610mmol)。在80℃下搅拌1小时后,将混合物冷却至室温。通过制备型HPLC(0.1%甲酸)纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(21.1mg,产率:23.8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.41(s,1H),8.70(s,1H),7.59(d,J=7.6Hz,1H),7.22-7.18(m,2H),2.64(q,J=7.6Hz,2H),2.43(s,3H),1.20(t,J=7.6Hz,3H)。MS(ESI)m/z:292.1[M+H]$^+$。

[1683] 实施例306. 2-乙氧基-6-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-159)



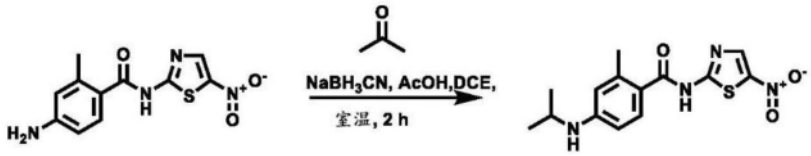
[1684] 在80℃下,向2-乙氧基-6-甲基苯甲酸(140mg,粗品)、HATU(304mg,0.80mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(116mg,0.80mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,加入DIEA(206mg,1.60mmol)。在80℃下搅拌1小时后,将混合物冷却至室温,并通过制备型(0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)纯化,以得到棕色固体状标题化合物(58.8mg,23.9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.40(s,1H),8.66(s,1H),7.36(t,J=8.0Hz,1H),6.97(d,J=8.0Hz,1H),7.36(t,J=8.0Hz,1H),4.06(q,J=6.8Hz,2H),2.21(s,3H),1.23(t,J=6.8Hz,3H)。MS(ESI)m/z:308.3[M+H]$^+$。

[1685] 实施例307. 4-(丁基氨基)-2-乙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-160)



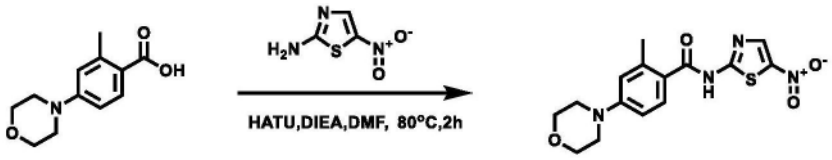
[1686] 将4-氨基-2-乙氧基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(50mg,粗品)、1-碘丁烷(178mg,0.971mmol)、TBAI(90mg,0.243mmol)和TEA(60mg,0.648mmol)在DMF(3mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。冷却至室温后,通过制备型HPLC(0.1%甲酸)纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(1.90mg,产率:4.41%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.48(brs,1H),8.69(s,1H),7.07-7.03(m,2H),6.85(dd,J=9.2Hz,2.4Hz,1H),5.62(brs,1H),4.12(q,J=6.4Hz,2H),2.99(t,J=6.8Hz,2H),1.54-1.51(m,2H),1.49-1.34(m,5H),0.92(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:365.1[M+H]$^+$。

[1687] 实施例308. 4-(异丙基氨基)-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-161)



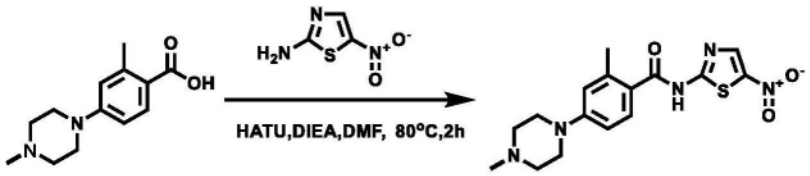
[1688] 向4-氨基-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(100mg,0.360mmol)、丙-2-酮(63mg,1.08mmol)和乙酸(1滴)在DCE(3mL)中的溶液中,加入$NaBH_3CN$(45mg,0.720mmol)。在室温下搅拌2小时后,浓缩混合物。通过制备型HPLC(0.1%甲酸)纯化残余物,以得到黄色固体状标题化合物(5.85mg,产率:5.09%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.99(s,1H),8.66(s,1H),7.61(d,J=8.4Hz,1H),6.46-6.43(m,2H),6.32(d,J=8.8Hz,1H),3.70-3.61(m,1H),2.41(s,3H),1.14(d,J=6.4Hz,6H)。MS(ESI)m/z:321.1[M+H]$^+$。

[1689] 实施例309. 2-甲基-4-吗啉基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-162)



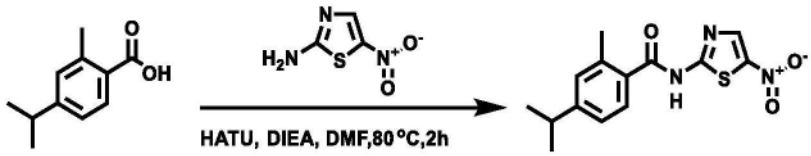
[1690] 将2-甲基-4-吗啉基苯甲酸(140mg,0.633mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(91mg,0.633mmol)、HATU(361mg,0.95mmol)和DIEA(126mg,0.95mmol)在DMF(5mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。将混合物过滤并在减压下浓缩,且通过制备型HPLC(0.1% $NH_3.H_2O$)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(20.1mg,产率:10.2%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.46(s,1H),8.05(d,J=8.8Hz,1H),6.79-6.72(m,2H),3.74-3.72(m,4H),3.22-3.18(m,4H),2.58(s,3H),MS(ESI)m/z:349.1$[M+H]^+$。

[1691] 实施例310. 2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-163)



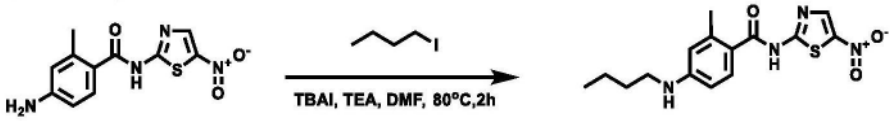
[1692] 在80℃下,向2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸(50mg,0.213mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(37mg,0.256mmol)和HATU(121mg,0.32mmol)在DMF(5mL)中的溶液中,加入DIEA(55mg,0.426mmol)。在80℃下搅拌2小时后,将混合物冷却至室温,并通过制备型HPLC(0.1%TFA)纯化,以得到黄色固体状标题化合物(3.67mg,产率:3.62%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):13.21(brs,1H),9.84(brs,1H),8.69(s,1H),7.71(s,J=8.8Hz,1H),6.96-6.92(m,2H),4.13-3.96(m,2H),3.58-3.53(m,2H),3.16-3.12(m,2H),2.85(s,3H),2.47(s,3H)。MS(ESI)m/z:362.1$[M+H]^+$。

[1693] 实施例311. 4-异丙基-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-164)



[1694] 将4-异丙基-2-甲基苯甲酸(100mg,0.562mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(81mg,0.562mmol)、HATU(320mg,0.843mmol)和DIEA(109mg,0.843mmol)在DMF(5mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩,且通过制备型HPLC(0.1%$NH_3.H_2O$)纯化所得残余物,以得到黄色固体状标题化合物(5.57mg,产率:3.26%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):13.40(s,1H),8.67(s,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.23-7.21(m,2H),2.94-2.90(m,1H),2.44(s,3H),1.22(d,J=6.8Hz,6H)。MS(ESI)m/z:306.1$[M+H]^+$。

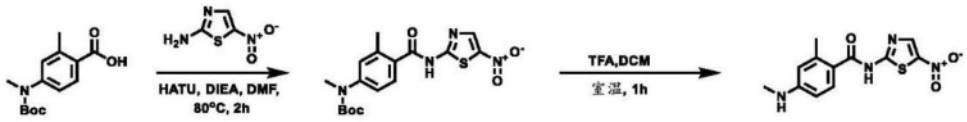
[1695] 实施例312. 4-(丁基氨基)-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-165)



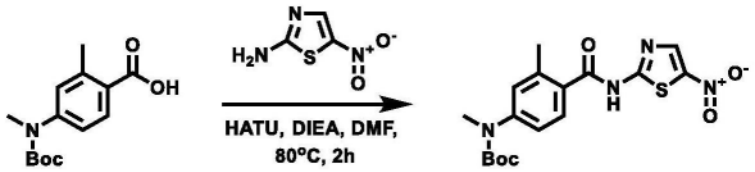
[1696] 将4-氨基-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(100mg,0.36mmol)、1-碘丁烷(66mg,0.36mmol)、TBAI(265mg,0.720mmol)和TEA(72mg,0.720mmol)在DMF(5mL)中的溶液

在80℃下搅拌2小时。将混合物过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC(0.1%甲酸)纯化残余物,以得到黄色固体状标题化合物(19.8mg,产率:16.5%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):9.13(s,1H),8.09(d,J=8.4Hz,1H),6.45-6.41(m,2H),5.94(brs,1H),4.28(t,J=6.8Hz,2H),2.54(s,3H),1.82(t,J=7.6Hz,2H),1.34(t,J=7.2Hz,2H),0.92(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:335.4$[M+H]^+$。

[1697] 实施例313. 2-甲基-4-(甲基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-166)



[1698] 步骤1.(3-甲基-4-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成



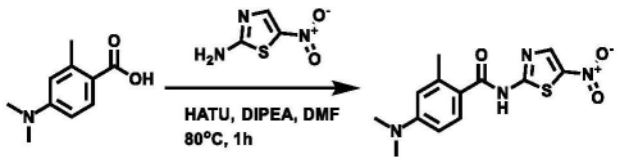
[1699] 在80℃下,向4-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-2-甲基苯甲酸(200mg,0.750mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(218mg,1.51mmol)和HATU(574mg,1.51mmol)在DMF(3mL)中的溶液中,加入DIEA(292mg,2.25mmol)。在80℃下搅拌2小时后,将混合物冷却至室温并用水(20mL)稀释。用EtOAc(2x20mL)萃取化合物。将合并的有机相用盐水(2x20mL)洗涤,并经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到无色油状标题化合物(250mg,粗品),其直接用于下一步。MS(ESI)m/z:337.0$[M+H-56]^+$。

[1700] 步骤2. 2-甲基-4-(甲基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



[1701] 将甲基(3-甲基-4-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,0.638mmol)在DCM(2ml)/TFA(1ml)中的溶液在室温下搅拌1小时。在真空中浓缩混合物以得到残余物,通过制备型HPLC(0.1%甲酸)纯化该残余物,以得到黄色固体状标题化合物(29.4mg,产率:15.8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.9(s,1H),8.66(s,1H),7.63(d,J=8.4Hz,1H),6.51(d,J=4.8Hz,1H),6.44-6.41(m,2H),2.74(d,J=4.8Hz,3H),2.43(s,3H)。MS(ESI)m/z:293.0$[M+H]^+$。

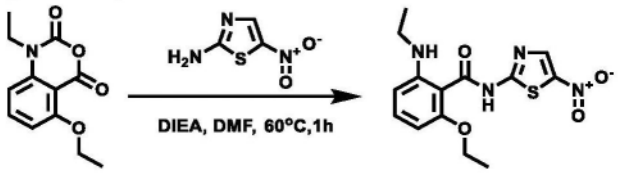
[1702] 实施例314. 4-(二甲基氨基)-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-167)



[1703] 在80℃下,向4-(二甲基氨基)-2-甲基苯甲酸(50mg,粗品)、HATU(117mg,0.31mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(40mg,0.279mmol)在DMF(3mL)中的溶液中,加入DIPEA(72mg,0.558mmol)。在80℃下搅拌1小时后,将混合物冷却至室温。然后通过制备型HPLC(0.1%甲酸)纯化混合物,以得到黄色固体状所需化合物(8.96mg,产率:11.2%)。^{1}H NMR

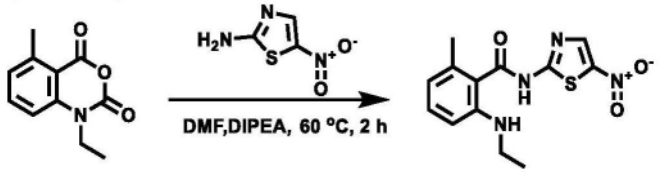
(400MHz,DMSO-d_6)δ13.06(s,1H),8.67(s,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),6.62-6.58(m,2H),3.00(s,6H),2.48(s,3H)。MS(ESI)m/z:307.0[M+H]$^+$。

[1704] 实施例315. 2-乙氧基-6-(乙基氨基)-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-168)



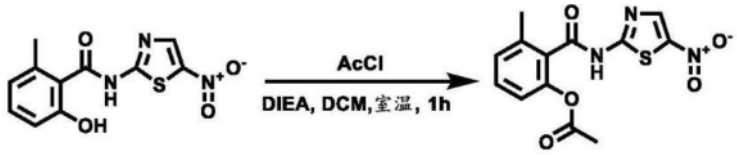
[1705] 将5-乙氧基-1-乙基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(200mg,0.851mmol)、5-硝基噻唑-2-胺(123mg,0.851mmol)和DIPEA(220mg,1.70mmol)在DMF(5mL)中的溶液在60℃下搅拌1小时。冷却至室温后,通过制备型HPLC(0.1%甲酸)纯化混合物,以得到黄色固体状所需化合物(14.3mg,产率:4.72%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.51(brs,1H),8.65(s,1H),7.27(t,J=21.2Hz,8.4Hz,1H),6.39-6.31(m,2H),4.10(q,J=6.8Hz,2H),3.16(q,J=7.2Hz,2H),1.35(t,J=7.2Hz,3H),1.18(t,J=7.2Hz,3H)MS(ESI)m/z:337.2[M+H]$^+$。

[1706] 实施例316. 2-(乙基氨基)-6-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-169)



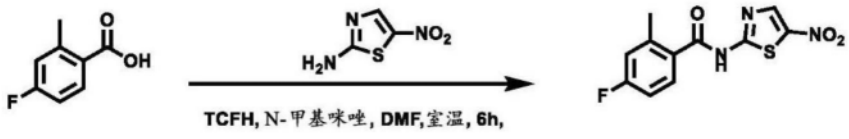
[1707] 将1-乙基-5-甲基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(300mg,粗品)、5-硝基噻唑-2-胺(318mg,2.19mmol)和DIPEA(378mg,2.92mmol)在DMF(3mL)中的溶液在60℃下搅拌2小时。冷却至室温后,通过制备型HPLC(0.1% TFA)纯化混合物,以得到黄色固体状所需化合物(4.23mg,产率:0.15%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.31(brs,1H),8.66(s,1H),7.17(t,J=8.0Hz,1H),6.55(d,J=8.4Hz,1H),6.50(d,J=7.6Hz,1H),3.09(q,J=7.2Hz,2H),2.15(s,3H),1.11(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:306.7[M+H]$^+$。

[1708] 实施例317. 3-甲基-2-((5-硝基噻唑-2-基)氨甲酰基)苯基乙酸酯(B-170)



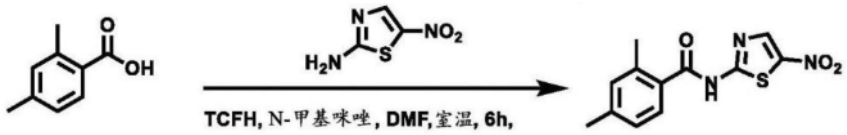
[1709] 向2-羟基-6-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(50mg,0.179mmol)和DIEA(mg,0.179mmol)在DCM(5mL)中的溶液中,加入乙酰氯(15mg,0.197mmol)。在室温下搅拌1小时后,通过柱色谱法(石油醚:EtOAc=1:1)纯化混合物,以得到黄色固体状标题化合物(9.42mg,产率:16.4%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ13.65(s,1H),8.68(s,1H),7.62(t,J=8.0Hz,1H),7.25(d,J=7.2Hz,1H),7.15(t,J=8.0Hz,1H),2.30(s,3H),2.14(s,3H)。MS(ESI)m/z:322.2[M+H]$^+$。

[1710] 实施例318. 4-氟-2-甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-171)



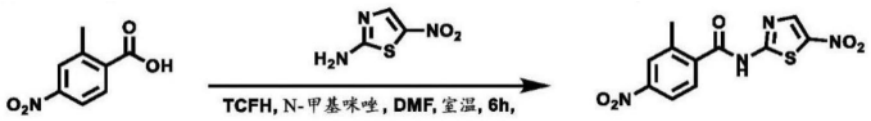
[1711] 向4-氟-2-甲基苯甲酸(200mg,1.30mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(188.5mg,1.30mmol)在DMF(3mL)中的溶液中,加入TCFH(364mg,1.30mmol)和N-甲基咪唑(319.8mg,3.90mmol)。将混合物在室温下搅拌6小时后,通过制备型HPLC(0.1%TFA)纯化混合物,以得到白色固体状标题化合物(127mg,产率:77.0%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.52(s,1H),8.70(s,1H),7.77-7.70(m,1H),7.29-7.18(m,2H),2.48(s,3H)。MS(ESI)m/z:282.2$[M+H]^+$。

[1712] 实施例319.2,4-二甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-172)



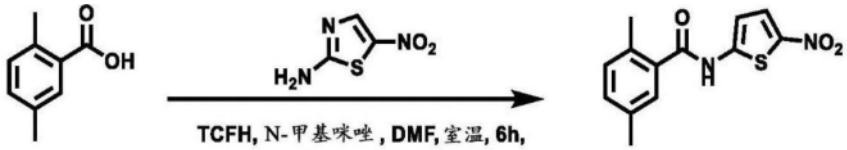
[1713] 向2,4-二甲基苯甲酸(200mg,1.33mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(193mg,1.33mmol)在DMF(3mL)中的溶液中,加入TCFH(372mg,1.33mmol)和N-甲基咪唑(327mg,3.99mmol)。将混合物在室温下搅拌6小时后,通过制备型HPLC(0.1%TFA)纯化混合物,以得到白色固体状标题化合物(90.3mg,产率:75.2%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.43(s,1H),8.70(s,1H),7.58(d,J=7.8Hz,1H),7.22-7.12(m,2H),2.41(s,3H),2.34(s,3H)。MS(ESI)m/z:278.2$[M+H]^+$。

[1714] 实施例320. 2-甲基-4-硝基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-173)



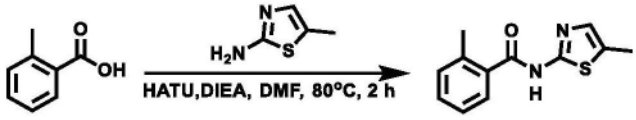
[1715] 向2-甲基-4-硝基苯甲酸(200mg,1.10mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(160mg,1.10mmol)在DMF(3mL)中的溶液中,加入TCFH(308mg,1.10mmol)和N-甲基咪唑(270mg,3.3mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时后,通过制备型HPLC(0.1%TFA)纯化混合物,以得到白色固体状标题化合物(87.5mg,产率91.1%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.80(s,1H),8.73(s,1H),8.25(d,J=2.4Hz,1H),8.18(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),7.90(d,J=8.4Hz,1H),2.52(s,3H)。MS(ESI)m/z:309.1$[M+H]^+$。

[1716] 实施例321. 2,5-二甲基-N-(5-硝基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-174)



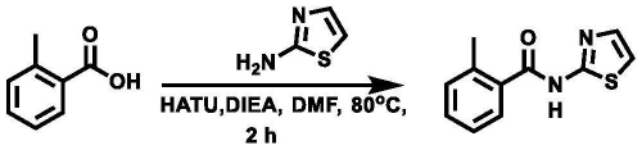
[1717] 向2,5-二甲基苯甲酸(200mg,1.33mmol)和5-硝基噻唑-2-胺(193mg,1.33mmol)在DMF(3mL)中的溶液中,加入TCFH(372mg,1.33mmol)和N-甲基咪唑(327mg,3.99mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时后,通过制备型HPLC(0.1%TFA)纯化混合物,以得到白色固体状标题化合物(97.1mg,产率:75.2%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.44(s,1H),8.70(s,1H),7.49(s,1H),7.32-7.30(m,1H),7.25(d,J=7.6Hz,1H),2.38(s,3H),2.33(s,3H)。MS(ESI)m/z:278.2$[M+H]^+$。

[1718] 实施例322. 2-甲基-N-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-175)



[1719] 将2-甲基苯甲酸(100mg,0.735mmol)、5-甲基噻唑-2-胺(125mg,1.10mmol)、HATU(418mg,1.10mmol)和DIEA(285mg,2.21mmol)在DMF(8mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x100 mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物,通过制备型HPLC(0.1%甲酸)纯化该残余物,以得到白色固体状标题化合物(50.0mg,产率:29.4%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.3(brs,1H),7.51(d,J=7.6Hz,1H),7.42(t,J=7.6Hz,1H),7.32-7.27(m,2H),7.18(s,1H),2.38(s,6H)。MS(ESI)m/z:233.1$[M+H]^+$。

[1720] 实施例323. 2-甲基-N-(噻唑-2-基)苯甲酰胺(B-176)



[1721] 将2-甲基苯甲酸(100mg,0.735mmol)、5-甲基噻唑-2-胺(110mg,1.10mmol)、HATU(418mg,1.10mmol)和DIEA(285mg,2.21mmol)在DMF(8mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2x100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩以得到残余物。用MeOH(50mL)将残余物重结晶,以得到浅黄色固体状标题化合物(72.0mg,产率:45.0%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.48(brs,1H),7.54-7.53(m,2H),7.43(dd,J=7.6Hz,0.8Hz,1H),7.33-7.30(m,2H),7.28(d,J=3.6Hz,1H),2.39(s,3H)。MS(ESI)m/z:219.1$[M+H]^+$。

[1722] 实施例324.异双功能化合物结合至DDB1(图2)。

[1723] 通过SPR测定来确定异双功能化合物与DDB1的结合亲和力。将纯化的His-DDB1蛋白固定在CM5传感器芯片上,并以多循环动力学形式注射一定剂量范围的化合物溶液。数据拟合至稳态模型,并给出了等效离解常数(Kd)。数据显示,所有异双功能化合物以浓度依赖性方式结合至DDB1,且结合亲和力(Kd)为5μM至60μM。

[1724] 实施例325.异双功能化合物浓度依赖性地降低P300和CBP蛋白水平(图3A和图3B)。

[1725] 用选定的异双功能化合物以指定的浓度处理LNCaP细胞8小时。数据显示P300和CBP蛋白水平以浓度依赖的方式降低。

[1726] 实施例326.异双功能化合物快速降低P300和CBP蛋白水平(图4)。

[1727] 用选定的异双功能化合物以500nM处理LNCaP细胞指定时间段。数据显示,早在处理后2-4小时,P300和CBP蛋白水平显著降低。

[1728] 实施例327.异双功能化合物介导的P300降解依赖于泛素-蛋白酶体系统和与DDB1的相互作用(图5A和图5B)。

[1729] 在存在或不存在200nM硼替佐米(BTZ)、10μM MG-132(MG)、5μM MLN4924(MLN)或10μM BL-11的情况下,用单剂量异双功能化合物处理Calu-1细胞。数据显示,异双功能化合物介导的P300降解受到蛋白酶体抑制剂MG-132或硼替佐米、或滞蛋白E3连接酶抑制剂MLN4924或过量DDB1配体BL-11的损害。

[1730] 实施例328.异双功能化合物抑制LNCaP前列腺癌细胞的存活力(图6)。

[1731] 在3倍系列稀释后,用GNE-781或选定的异双功能化合物以指定浓度处理LNCaP细胞3天。数据显示,在异双功能化合物的存在下,细胞存活力以浓度依赖的方式显著降低。

[1732] 实施例329.异双功能化合物浓度依赖性降低CDK4和CDK6蛋白水平(图7A和图7B)。

[1733] 用选定的异双功能化合物以指定的浓度处理Calu-1细胞16小时。数据显示CDK4和CDK6蛋白水平以浓度依赖的方式降低。

[1734] 实施例330.处理后16小时,异双功能化合物降低CDK4和CDK6蛋白水平(图8)。

[1735] 用选定的异双功能化合物以1μM处理Calu-1细胞指定时间段。数据显示,在处理后16小时,CDK4和CDK6蛋白水平显著降低。

[1736] 实施例331.DDB1结合.

[1737] 表6和表7列出了选定的异双功能化合物和肽的结合亲和力(K_D值)。

表6:DDB1结合剂活性

化合物	结合
B-1	B
B-2	B
B-3	B

化合物	结合
B-4	A
B-5	C
B-6	A

化合物	结合
B-7	A
B-8	A
B-9	B
B-10	B
B-11	B
B-12	A
B-13	B
B-14	B
B-15	B
B-17	A
B-18	B
B-19	B
B-21	C
B-22	B
B-23	B
B-24	B
B-25	B
B-27	B
B-29	B
B-30	B
B-31	B
B-32	B
B-33	A
B-34	A
B-35	B
B-36	B
B-37	C
B-38	A

化合物	结合
B-39	B
B-40	B
B-41	C
B-42	B
B-43	B
B-45	A
B-46	B
B-47	C
B-48	C
B-51	B
B-53	B
B-54	B
B-55	B
B-56	C
B-57	B
B-58	B
B-59	B
B-60	B
B-61	B
B-62	B
B-63	C
B-64	B
B-65	B
B-66	A
B-67	B
B-68	B
B-69	C
B-70	A

化合物	结合
B-71	B
B-72	A
B-73	C
B-74	A
B-75	C
B-76	C
B-77	C
B-78	B
B-80	B
B-81	B
B-82	B
B-83	C
B-84	A
B-85	B
B-86	A
B-88	B
B-89	B
B-91	B
B-92	B
B-93	B
B-96	B
B-97	C
B-98	B
B-99	B
B-100	B
B-101	B
B-102	A
B-103	B

化合物	结合
B-104	B
B-105	C
B-106	A
B-107	B
B-108	B
B-109	B
B-110	A
B-111	B
B-112	A
B-113	B
B-114	A
B-115	C
B-116	B
B-117	B
B-118	B
B-119	B
B-120	B
B-121	B
B-122	C
B-123	A
B-124	A
B-125	A
B-128	B
B-129	B
B-130	C
B-131	A
B-134	C
B-135	B

化合物	结合
B-136	B
B-137	B
B-138	B
B-139	A
B-140	B
B-141	B
B-142	B
B-143	B
B-144	B
B-145	B
B-146	B
B-148	B
B-149	B
B-150	B
B-151	C
B-152	A
B-153	B
B-154	C
B-155	C
B-156	C
B-157	C
B-158	B
B-159	C
B-160	B
B-161	C
B-162	C
B-163	C
B-164	C

化合物	结合
B-165	B
B-166	B
B-167	C
B-168	C
B-169	B
B-170	C
B-171	B
B-172	B
B-173	C
B-174	A
B-175	A
B-176	A
肽 1 (SEQ ID NO: 1)	A
肽 2 (SEQ ID NO: 2)	A
肽 3 (SEQ ID NO: 3)	A
肽 4 (SEQ ID NO: 4)	A
肽 5 (SEQ ID NO: 5)	A
肽 6 (SEQ ID NO: 6)	A
肽 7 (SEQ ID NO: 7)	B

表6关键字:A:Kd<20uM;B:Kd 20-100uM;C:Kd>100uM.

表7:具有接头和/或靶蛋白结合部分的DDB1结合部分的活性

化合物	结合 (K_d)
BL-1	A
BL-2	B
BL-3	B
BL-4	D
BL-5	B
BL-6	B
BL-7	B
BL-8	B
BL-9	A
BL-11	B
BL-20	B
D-2	B
D-7	B
D-13	B
D-23	B
D-26	B
D-29	B
D-31	B
D-32	B
D-35	B
D-37	B
D-45	A
D-46	A
D-47	A

D-48	A
D-49	A

表7关键字:A:Kd<20uM;B:Kd 20-100uM;C:Kd>100uM.

[1738] 实施例332.异双功能化合物浓度依赖性降低CDK4和细胞周期蛋白D1蛋白水平(图9)。

[1739] 用选定的异双功能化合物以指定的浓度处理Calu-1细胞16小时。数据显示CDK4和细胞周期蛋白D1蛋白水平以浓度依赖的方式降低。

[1740] 实施例333.异双功能化合物浓度依赖性降低CDK4和细胞周期蛋白D1蛋白水平(图10)。

[1741] 用选定的异双功能化合物以指定的浓度处理Calu-1细胞16小时。数据显示CDK4和细胞周期蛋白D1蛋白水平以及CDK4/6活性(如Rb磷酸化所证明的)以浓度依赖性方式降低,CDK4/6活性也是如此。

[1742] 实施例334.异双功能化合物浓度依赖性降低CDK4和细胞周期蛋白D1蛋白水平(图11)。

[1743] 用选定的异双功能化合物以指定的浓度处理Calu-1细胞16小时。数据显示CDK4和细胞周期蛋白D1蛋白水平以及Rb磷酸化以浓度依赖的方式降低。

[1744] 实施例335.异双功能化合物抑制Calu-1、MDA-MB-453和MIA PaCa-2癌细胞的存活力(图12)。

[1745] 在2倍系列稀释后,用帕博西尼或选定的异双功能化合物以指定浓度处理Calu-1、MDA-MB-453或MIA PaCa-2癌细胞5天。数据显示,在异双功能化合物的存在下,细胞存活力以浓度依赖的方式显著降低。

[1746] 实施例336.异双功能化合物抑制细胞存活力(表8)。

[1747] 在图12中,用帕博西尼或选定的异双功能化合物以指定的浓度处理多种癌细胞系5天。表8列出了选定的异双功能化合物的细胞存活力抑制作用(IC_{50}值)。

表8:具有接头和靶蛋白结合部分的DDB1结合部分在抑制多种癌细胞系中的活性。

细胞系	IC_{50} (uM)			
	帕博西尼	D-128	D-129	D-130
MDAMB-468	C	B	B	B
MDAMB-453	C	A	A	A
Hs 578T	B	A	A	A
BT-549	C	A	A	A
HCC1937	C	A	A	A
HCT116	C	A	A	A
A375	B	A	A	B
SK-MEL-28	B	A	A	A
SK-N-SH	C	A	A	A
NCI-H358	C	A	A	A
Calu-1	C	A	A	A
HCC827	C	A	A	A
MIA PaCa-2	B	A	A	A

表8关键字:A:Kd<2uM;B:Kd 2-10uM;C:Kd>10uM

[1748] 实施例337.异双功能化合物先降低细胞周期蛋白D1/D2后降低CDK4/6蛋白水平(图13)。

[1749] 用选定的异双功能化合物以5μM处理Calu-1细胞指定时间段。数据显示,早在处理后2小时,细胞周期蛋白D1/D2蛋白水平显著降低,而CDK4蛋白水平在处理后8小时降低。

[1750] 实施例338.异双功能化合物先降低细胞周期蛋白D1/D2后降低CDK4/6蛋白水平(图14)。

[1751] 用选定的异双功能化合物以1.5μM处理Calu-1细胞指定时间段。数据显示,早在处理后1小时,细胞周期蛋白D1/D2蛋白水平显著降低,而CDK4蛋白水平在处理后2小时降低。

[1752] 实施例339.本文描述的材料和实验方法。

[1753] 蛋白质表达和纯化。将人DDB1(UniPro:Q16531)编码序列克隆到pFastBacHTB载体中,并使用Bac-to-Bac杆状病毒表达系统(Thermo Fisher Scientific)在High5细胞中表达。DDB1的表达构建体包括N-末端His6标签(SEQ ID NO:8)以有利于纯化。从细胞裂解物的上清液中获得DDB1蛋白,并通过依次应用Ni亲和(Ni-NTA柱,Bio-Rad)和尺寸排阻(Superdex 200 16/600GL柱,GE Healthcare)柱色谱法进行纯化。

[1754] 表面等离子共振(SPR)结合测定。所有SPR研究均在Biacore X100 plus或T200仪

器(GE Healthcare)上进行。使用CM5传感器芯片在25℃下进行纯化的His-DDB1的固定。使表面在HBS-EP运行缓冲液(10mM HEPES,pH7.4,150mM NaCl,3mM EDTA,0.05% P20)中预平衡,然后用EDC/NHS活化。通过胺偶联将His-DDB1蛋白固定在流动池FC2上,密度为11,000-13,000共振单位(RU),而流动池FC1用作参考。用1M乙醇胺使DDB1固定的表面和参考表面失活。

[1755] 所有相互作用实验均在25℃下进行。制备异双功能化合物,并在含有最终5%DMSO的HBS-EP运行缓冲液中连续稀释(6点两倍连续稀释,100μM-3.125μM最终化合物浓度)。化合物溶液以多循环动力学形式单独注射,无需再生(流速30μl/min,结合时间120s,解离时间120s)。从原始数据中减去参考表面和空白注射的传感图(双重参考),并在分析前对数据进行溶剂校正。使用Biacore评估软件将所有数据拟合到稳态亲和力模型,并给出等效解离常数(Kd)。

[1756] 细胞培养.将LNCaP(克隆FGC)、Calu-1、MDA-MB-468、MDA-MB-453、NCI-H358、HCC1937、BT-549、HCT116、A375、SK-MEL-28、SK-N-SH、MIA PaCa-2、HS 578T、HCC827、MIA PaCa-2和其他细胞在37℃、5%CO_2下在补充有10%胎牛血清的DMEM或RPMI1640培养基中培养。使用短串联重复序列(STR)测定鉴定细胞。支原体测试结果呈阴性。

[1757] 抗体和试剂.抗P300(86377)、抗CBP(7389)、抗CDK4(12790)、抗CDK6(3136)、抗磷酸Rb(8516)、抗细胞周期蛋白D1(2978)、抗细胞周期蛋白D2(3741)、抗细胞周期蛋白D3(2936)和抗粘着斑蛋白(18799)抗体购自Cell Signaling Technology。抗DDB1抗体(ab109027)购自abcam。HRP缀合的抗α-微管蛋白抗体(GNI4310-AT-S)购自GNI。培养基和其他细胞培养试剂购自Thermo Fisher Scientific。CellTiter-Glo发光测定试剂盒购自Promega。

[1758] 免疫印迹.用冷PBS洗涤培养的细胞一次,并在补充有蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂(Beyotime Biotechnology)的冷RIPA缓冲液中裂解。然后将溶液在4℃下孵育30分钟,轻轻搅动以完全裂解细胞。将细胞裂解物在4℃下以13,000rpm离心10分钟,且弃去沉淀。通过BCA测定(Beyotime Biotechnology)确定裂解物中的总蛋白质浓度。将细胞裂解物与Laemmli上样缓冲液混合至1X,并在99℃下加热5分钟。将蛋白质在SDS-PAGE上分离并通过化学发光可视化。由ChemiDoc MP成像系统(Bio-Rad)拍摄图像。使用Bio-Rad提供的附带软件对蛋白质条带进行定量。

[1759] 细胞存活力测定。将细胞以每孔5000个细胞的密度接种在96孔测定板中,并在11点3倍连续稀释后用测试化合物处理3-5天。三天后,根据制造商的说明,使用CellTiter-Glo测定试剂盒确定细胞存活力。使用GraphPad Prism软件,按照非线性回归(最小平方拟合)方法,确定剂量-反应曲线并计算IC_{50}值。

[1760] 实施例340.临床试验.

[1761] 本文所述化合物将在人类临床研究中进行测试,以确定其降解本文所述靶蛋白的功效。例如,将使用本文所述的化合物在人体中进行临床测试,包括TRK、细胞周期蛋白、CDK、CREB、CBP或P300的降解。在一些情况下,将选择在体内细胞培养实验或体内动物研究中表现最佳的化合物进行临床测试。

[1762] 虽然本文已经示出和描述了本发明的优选实施方案,但是对于本领域技术人员来说,显然此类实施方案仅仅是作为示例提供的。在不脱离本发明的情况下,本领域技术人员

将会想到许多变化、改变和替换。应该理解，在实施本发明时，可以采用本文描述的本发明的实施方案的各种替代方案。以下权利要求旨在限定本发明的范围，并且由此覆盖这些权利要求及其等同物范围内的方法和结构。

序列表

<110> 上海睿跃生物科技有限公司
<120> 经修饰的蛋白质和蛋白质降解剂
<130> 54922-705.603
<140>
<141>
<150> PCT/CN2021/081554
<151> 2021-03-18
<150> PCT/CN2020/092941
<151> 2020-05-28
<160> 8
<170> PatentIn版本 3.5
<210> 1
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对人工序列的描述:合成的
肽
<400> 1
Ile Leu Pro Lys Val Leu His Lys Arg Thr Leu Gly Leu Ser
1 5 10
<210> 2
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对人工序列的描述:合成的
肽
<400> 2
Ile Leu Pro Lys Val Trp His Lys Arg Glu Leu Gly Leu Ser
1 5 10
<210> 3
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对人工序列的描述:合成的

肽

<400> 3

Ile Leu Pro Lys Val Leu His Lys Arg Thr Leu Gly Leu
1 5 10

<210> 4

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对人工序列的描述:合成的
肽

<400> 4

Ile Leu Pro Lys Val Leu His Lys Arg Thr Phe Gly Leu
1 5 10

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对人工序列的描述:合成的
肽

<400> 5

Lys Val Leu His Lys Arg Thr Leu Gly
1 5

<210> 6

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对人工序列的描述:合成的
肽

<400> 6

Asn Phe Thr Ser Arg Leu Asn Arg Arg Ala Ser Phe Pro
1 5 10

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对人工序列的描述:合成的
肽
<400> 7
Ser Arg Leu Asn Arg Arg Ala Ser Phe
1 5
<210> 8
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对人工序列的描述:合成的
6xHis标签
<400> 8
His His His His His His
1 5



图1A

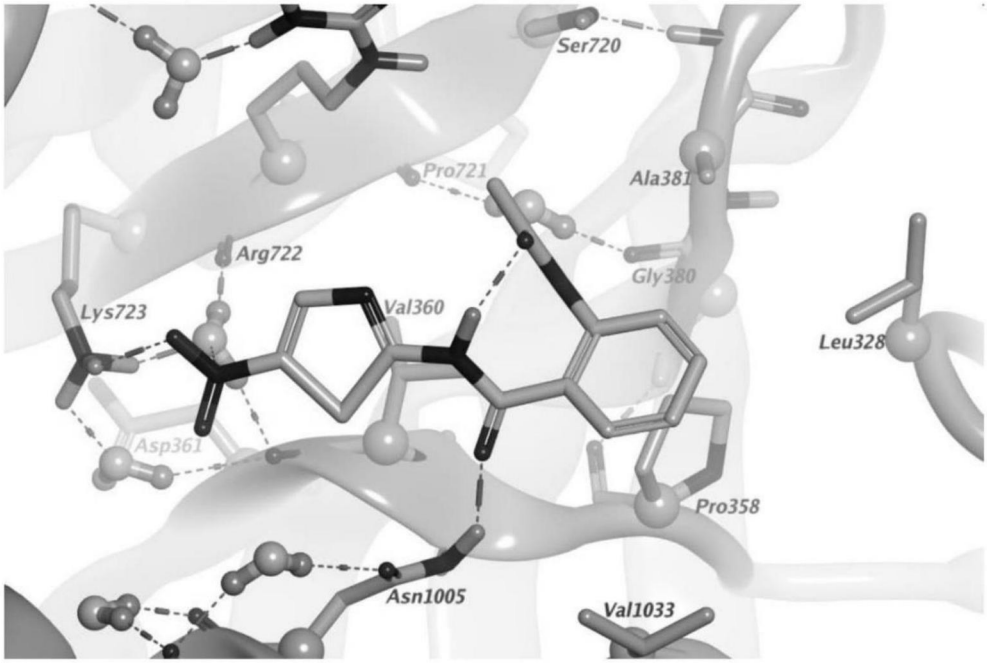

Ser720
Pro721
Ala381
Arg722
Gly380
Lys723
Val360
Leu328
Asp361
Pro358
Asn1005
Val1033

图1B

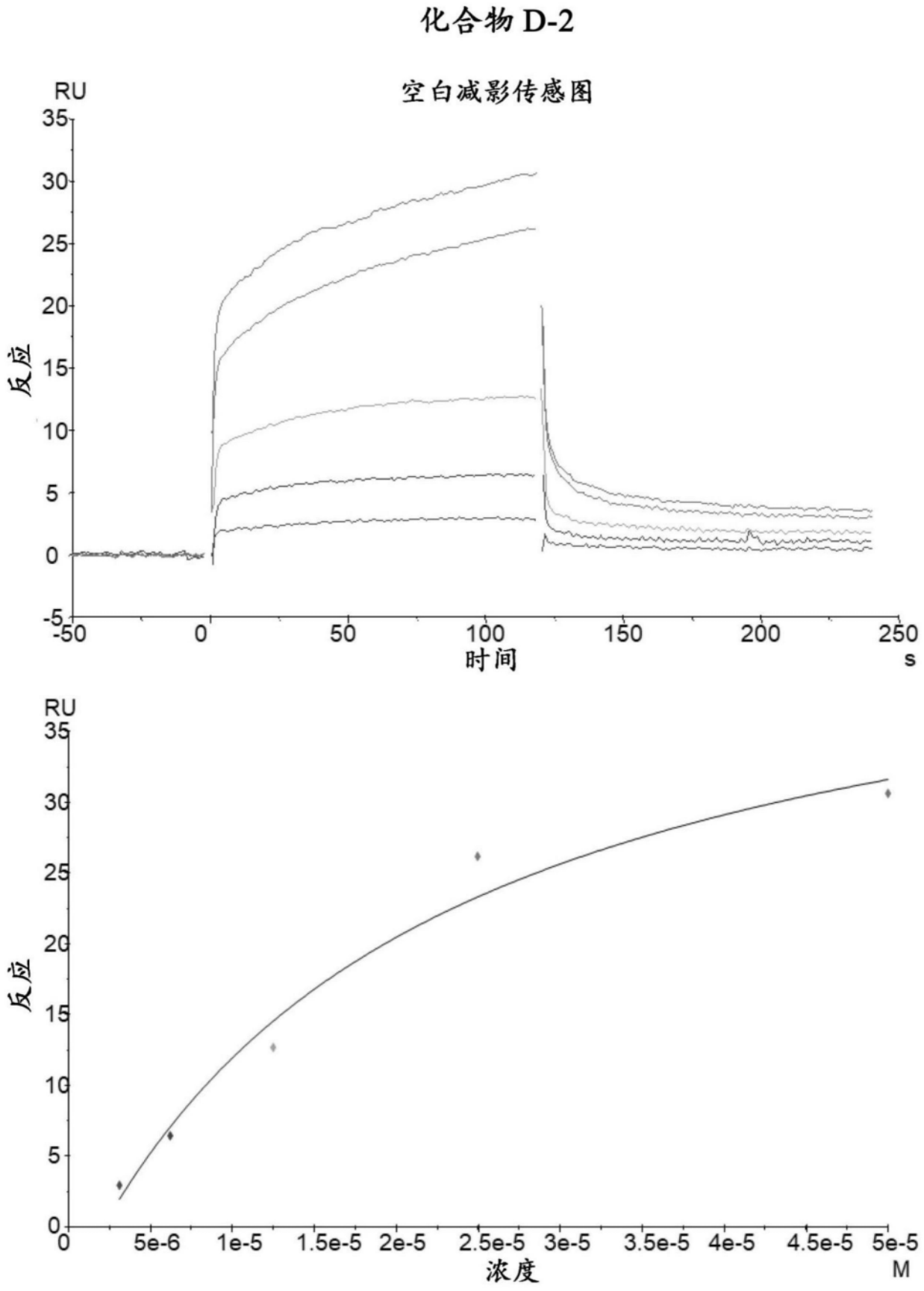

化合物 D-2
空白减影传感图
RU
35
30
25
20
15
10
5
0
-5
反应
-50
0
50
100
150
200
250
时间
s
RU
35
30
25
20
15
10
5
0
反应
0
5e-6
1e-5
1.5e-5
2e-5
2.5e-5
3e-5
3.5e-5
4e-5
4.5e-5
5e-5
浓度
M

图2A

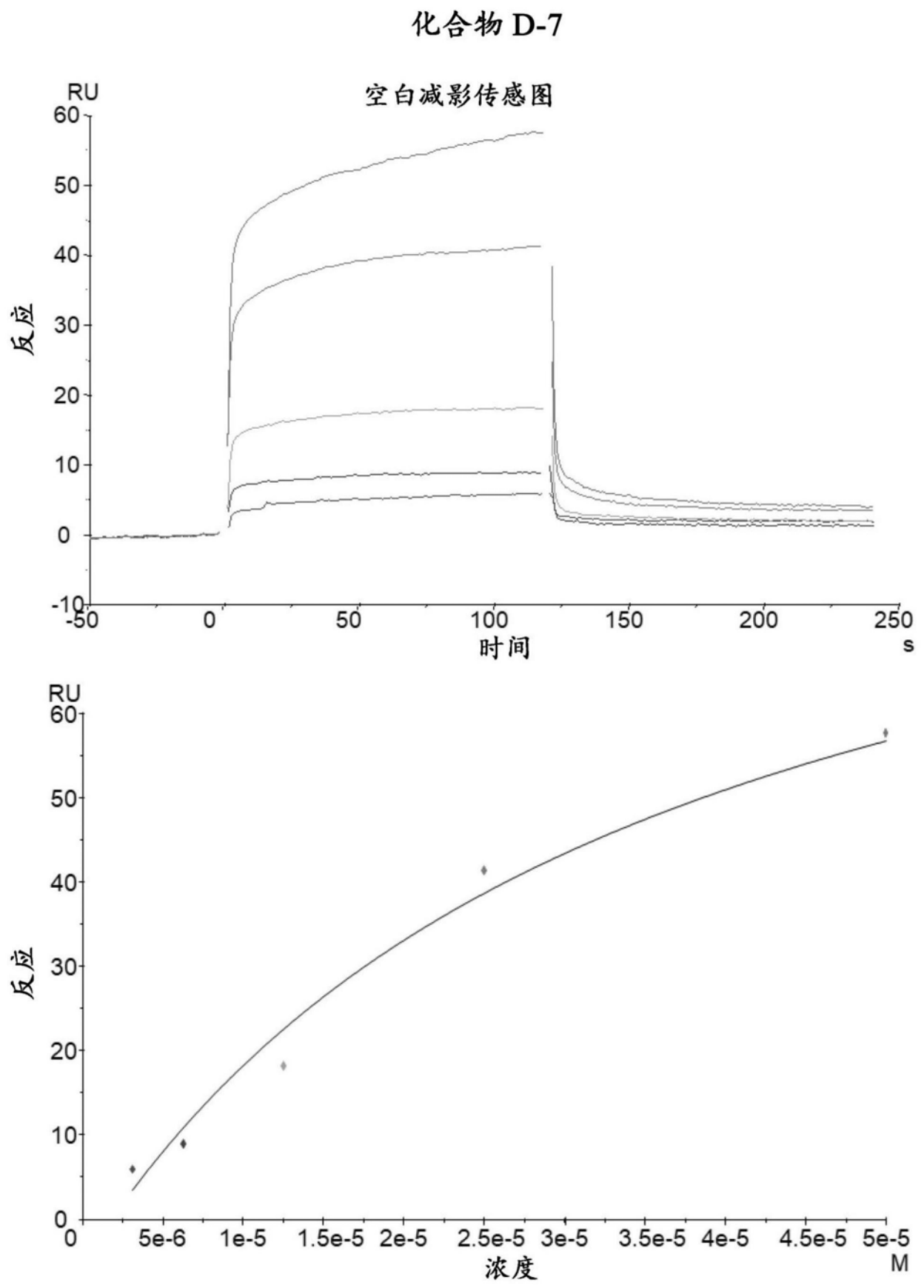

化合物 D-7
空白减影传感图
RU
60
50
40
30
20
10
0
-10
反应
-50
0
50
100
150
200
250
时间
s
RU
60
50
40
30
20
10
0
反应
0
5e-6
1e-5
1.5e-5
2e-5
2.5e-5
3e-5
3.5e-5
4e-5
4.5e-5
5e-5
浓度
M

图2B

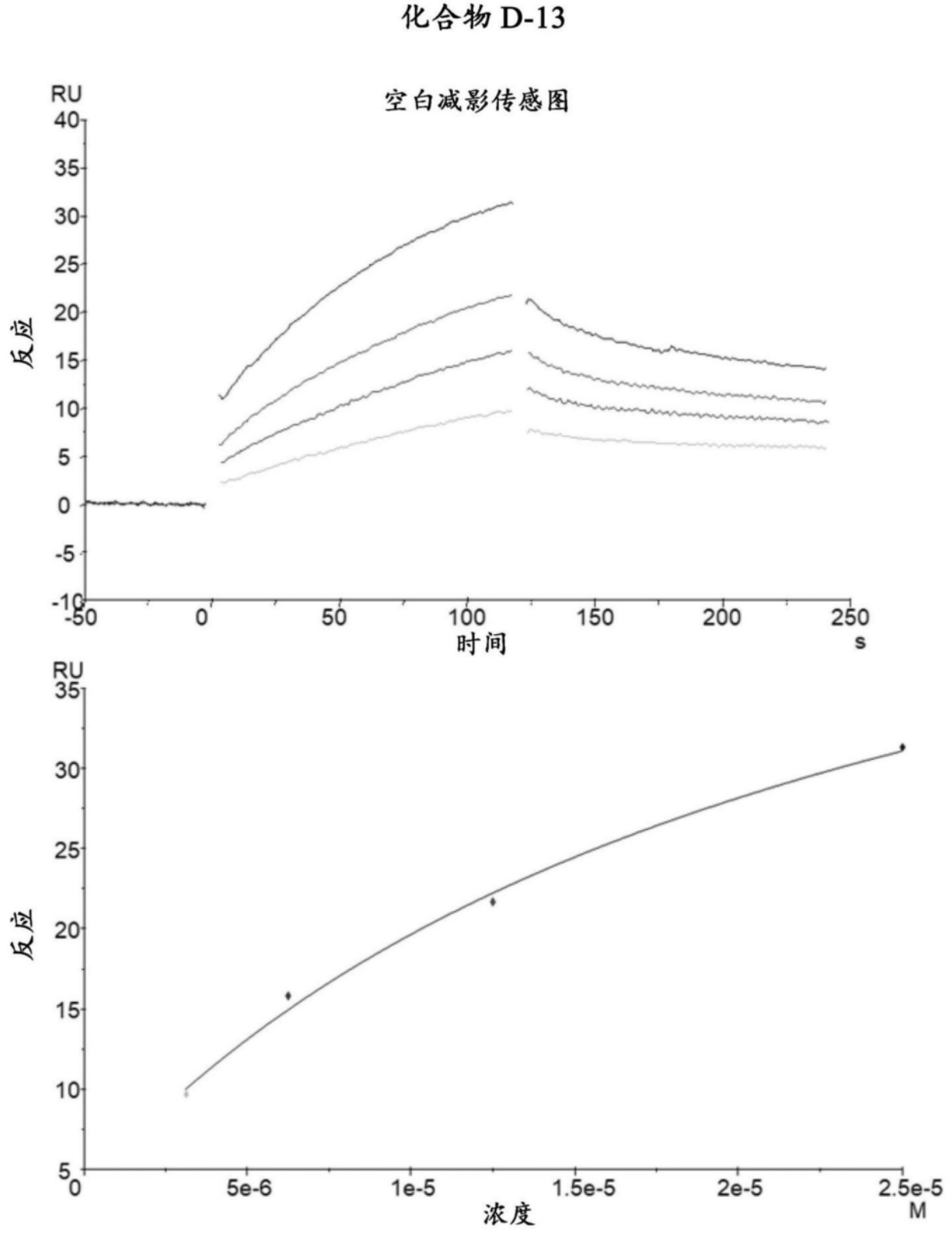


图2C

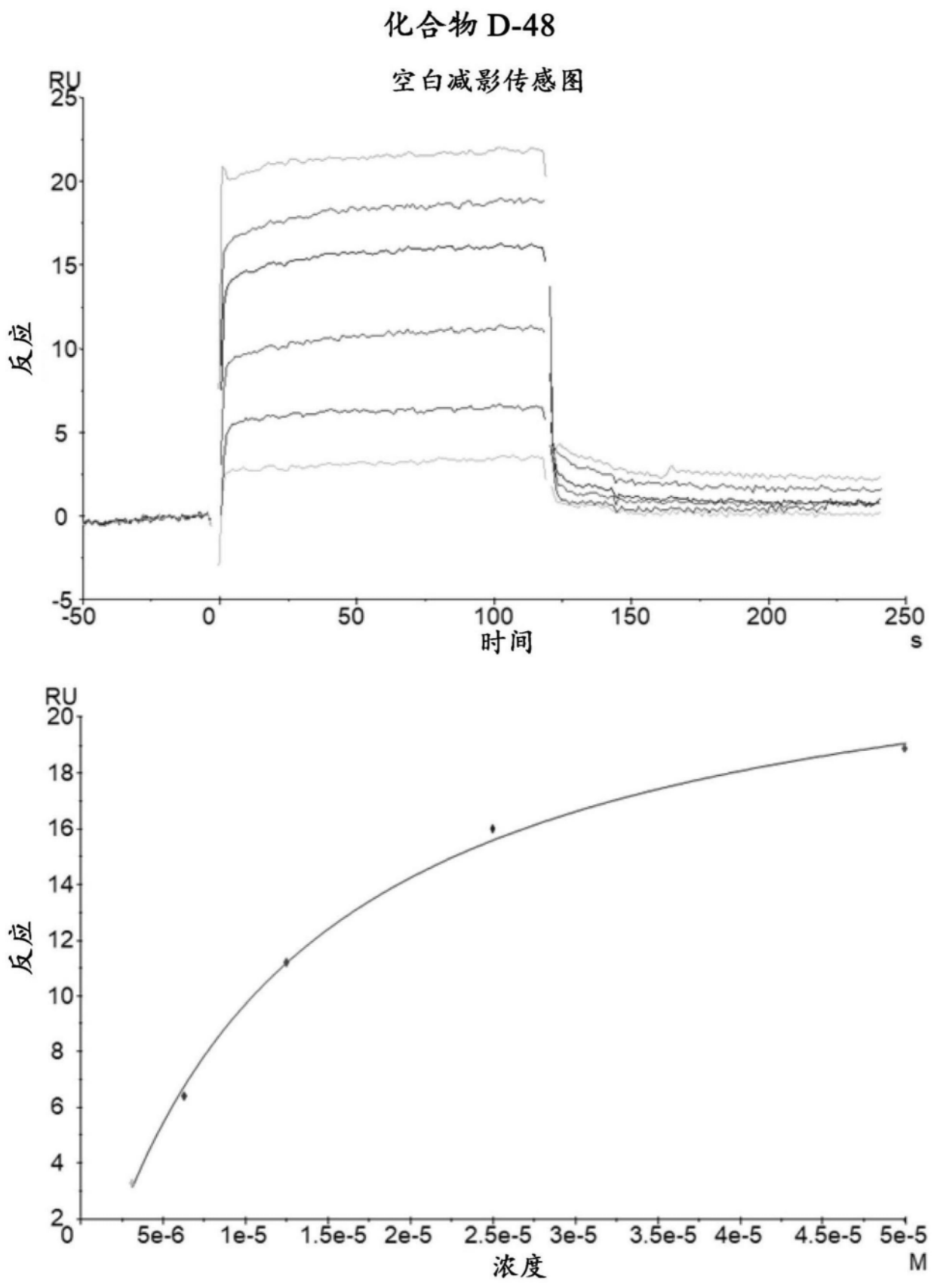


图2D

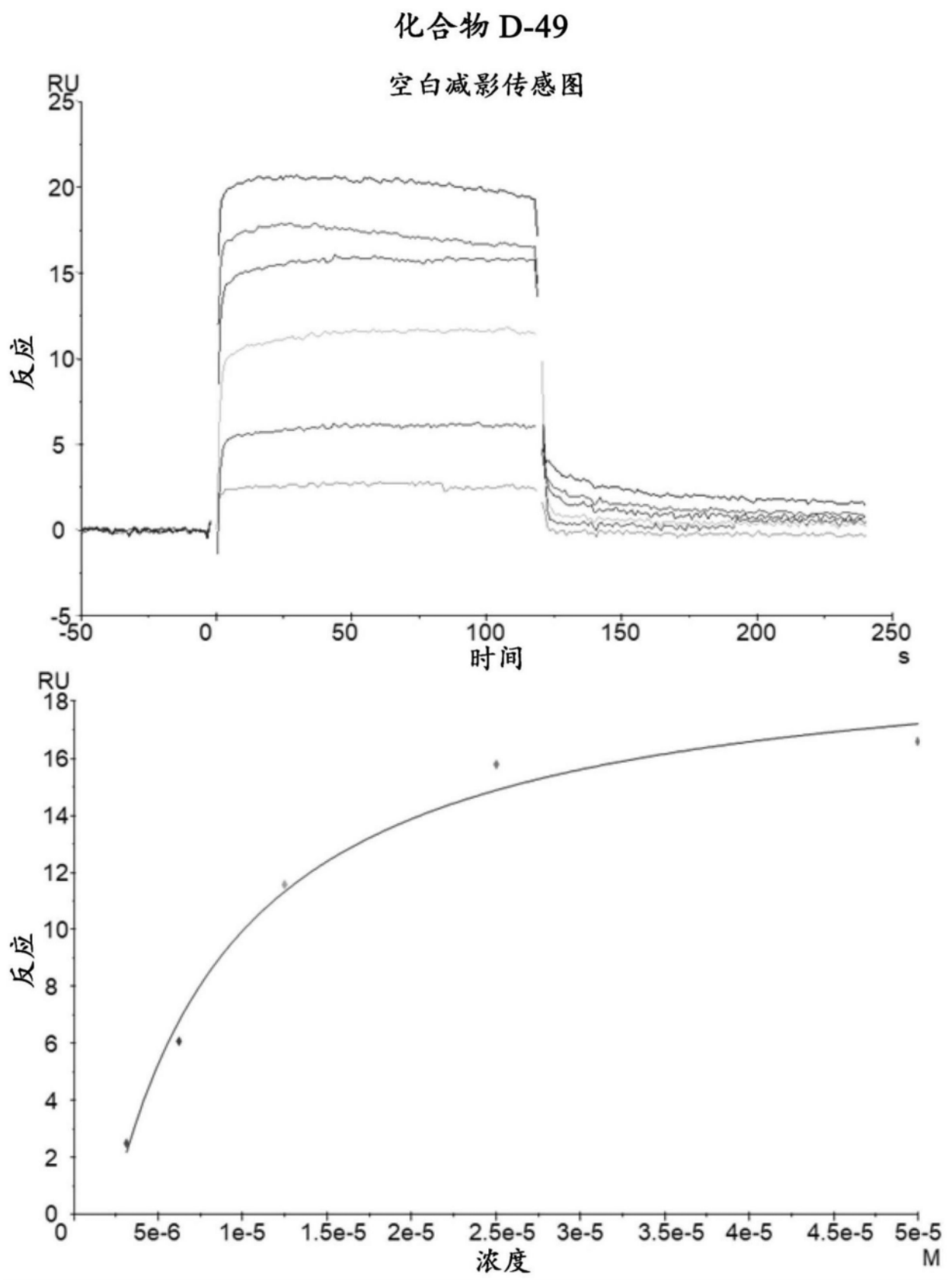

化合物 D-49
空白减影传感图
RU
25
20
15
10
5
0
-5
反应
-50
0
50
100
150
200
250
时间
s
RU
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
反应
0
5e-6
1e-5
1.5e-5
2e-5
2.5e-5
3e-5
3.5e-5
4e-5
4.5e-5
5e-5
浓度
M

图2E

细胞系	LNCaP													
化合物	DMSO	化合物 D-2 (8h)						化合物 D-13 (8h)						DMSO
(nM)		3.2	13	50	200	800	3200	3.2	13	50	200	800	3200	
泳道	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14

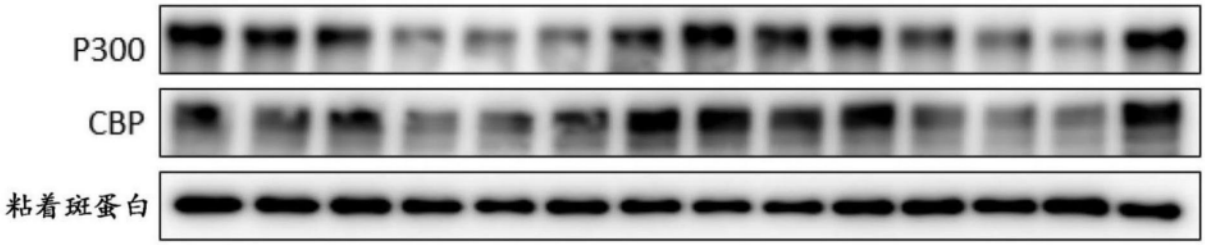


图3A

细胞系	LNCaP							
化合物	DMSO	化合物 D-7 (8h)						DMSO
(nM)		3.2	13	50	200	800	3200	
泳道	1	2	3	4	5	6	7	8

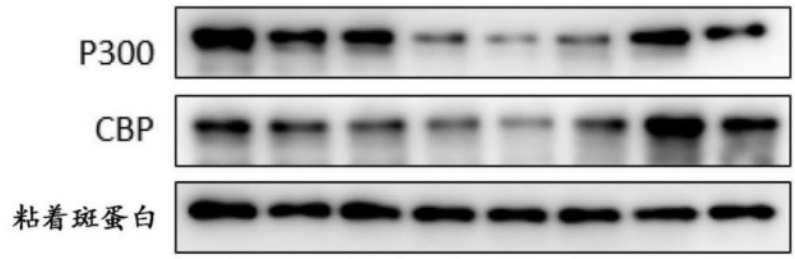


图3B

细胞系	LNCaP													
化合物	化合物 D-2 (500nM)							化合物 D-13 (500nM)						
时间（h）	0	1	2	4	8	16	24	0	1	2	4	8	16	24
泳道	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14

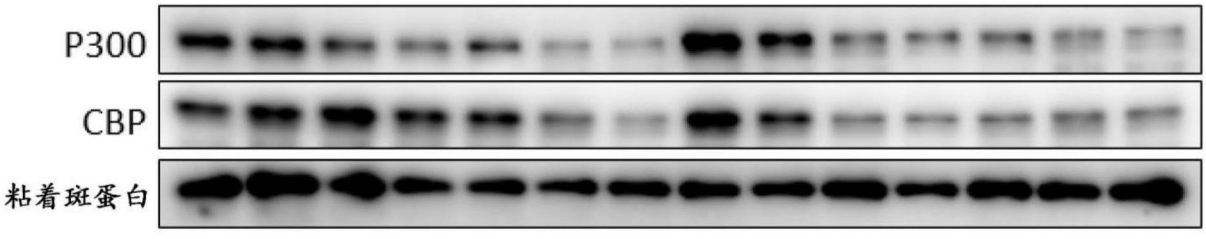
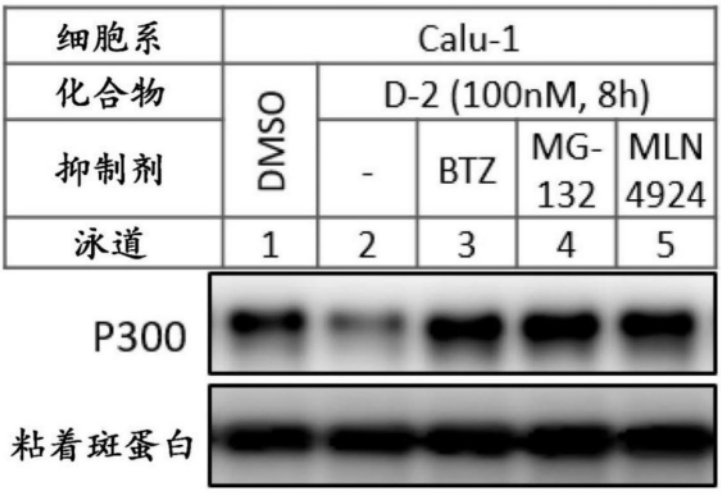


图4


细胞系
Calu-1
化合物
DMSO
D-2 (100nM, 8h)
抑制剂
-
BTZ
MG-132
MLN4924
泳道
1
2
3
4
5
P300
粘着斑蛋白

5A

图5A

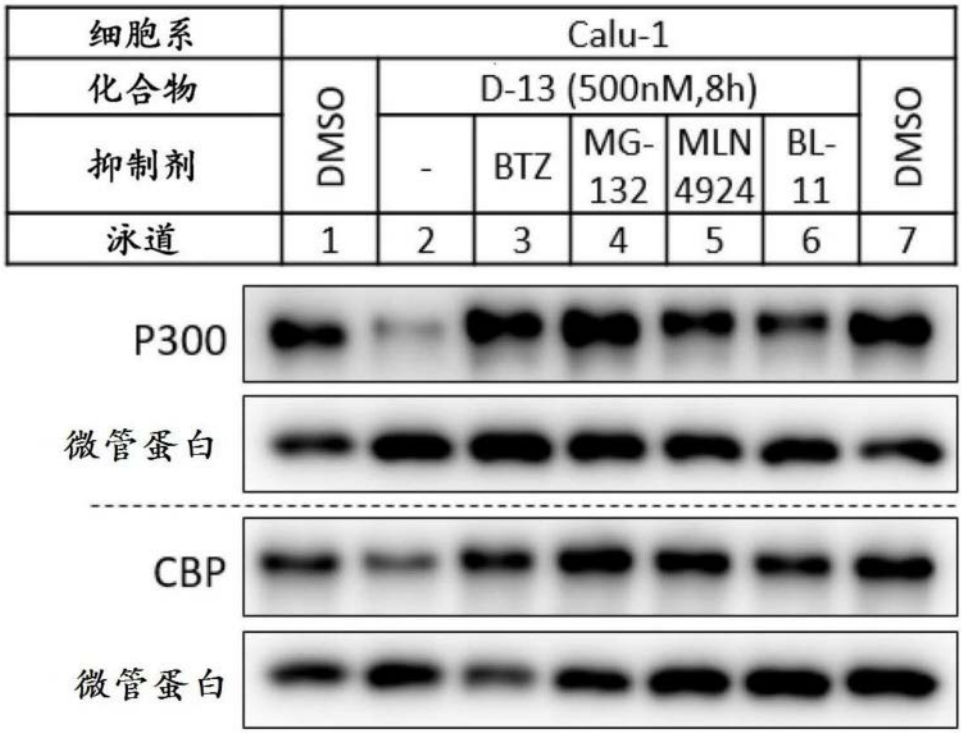

细胞系
Calu-1
化合物
DMSO
D-13 (500nM,8h)
DMSO
抑制剂
-
BTZ
MG-132
MLN4924
BL-11
泳道
1
2
3
4
5
6
7
P300
微管蛋白
CBP
微管蛋白

图5B

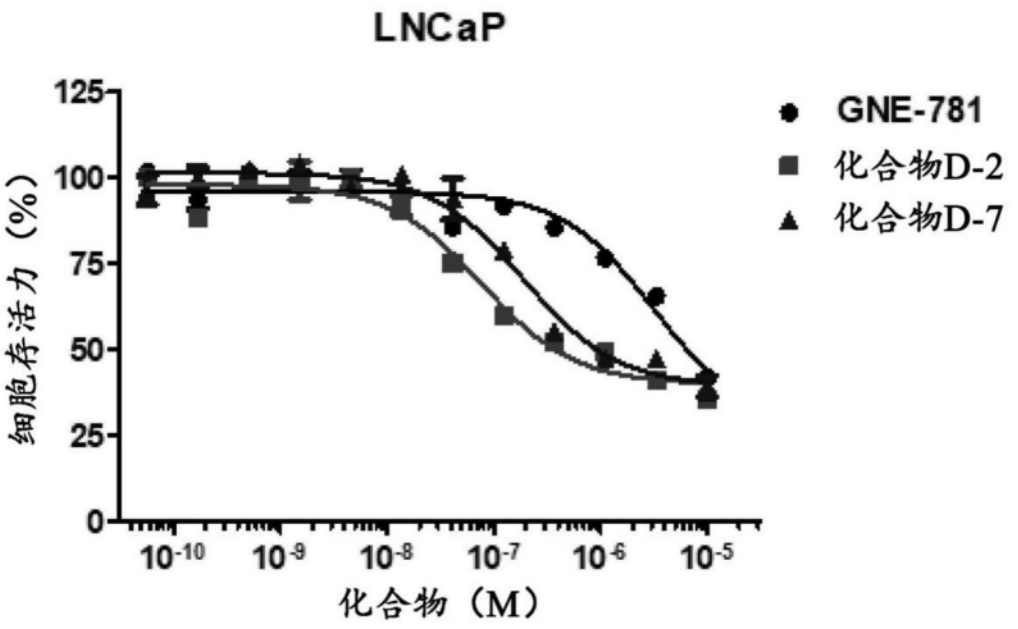

LNCaP
125
100
75
50
25
0
细胞存活力（%）
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
10-5
化合物（M）
GNE-781
化合物D-2
化合物D-7

图6

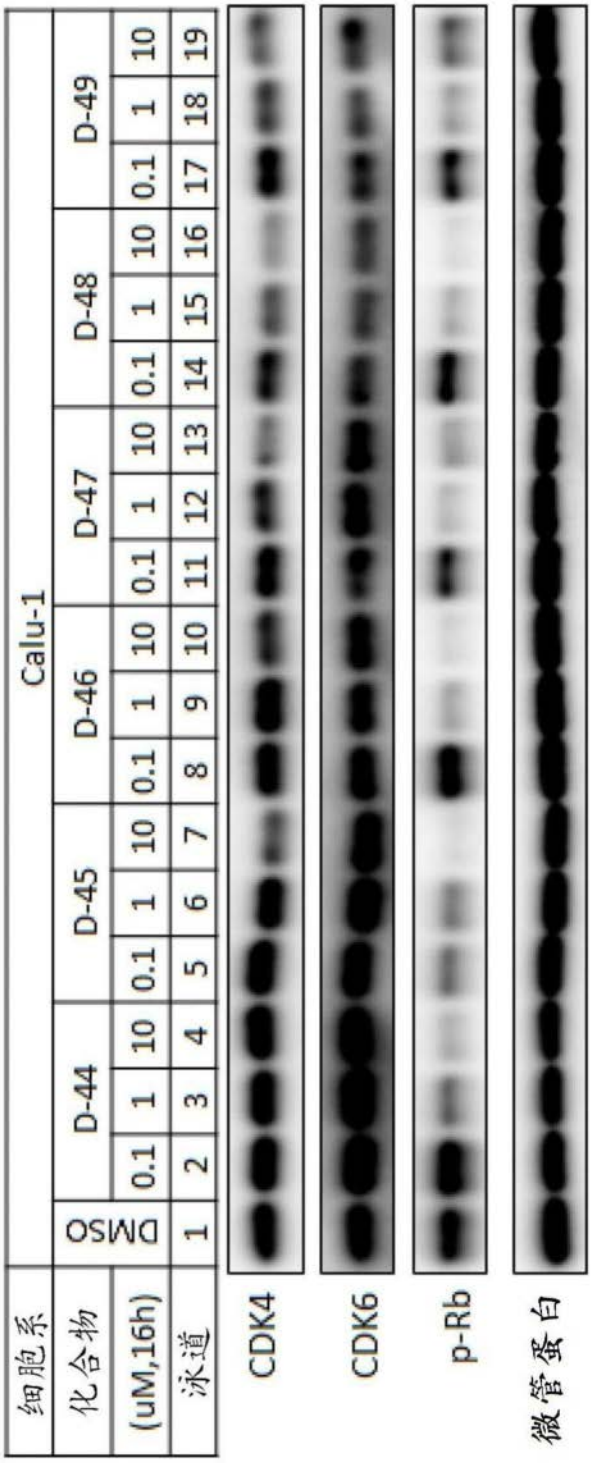

细胞系
Calu-1
化合物
DMSO
D-44
D-45
D-46
D-47
D-48
D-49
(uM,16h)
0.1
1
10
泳道
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
CDK4
CDK6
p-Rb
微管蛋白

图7A

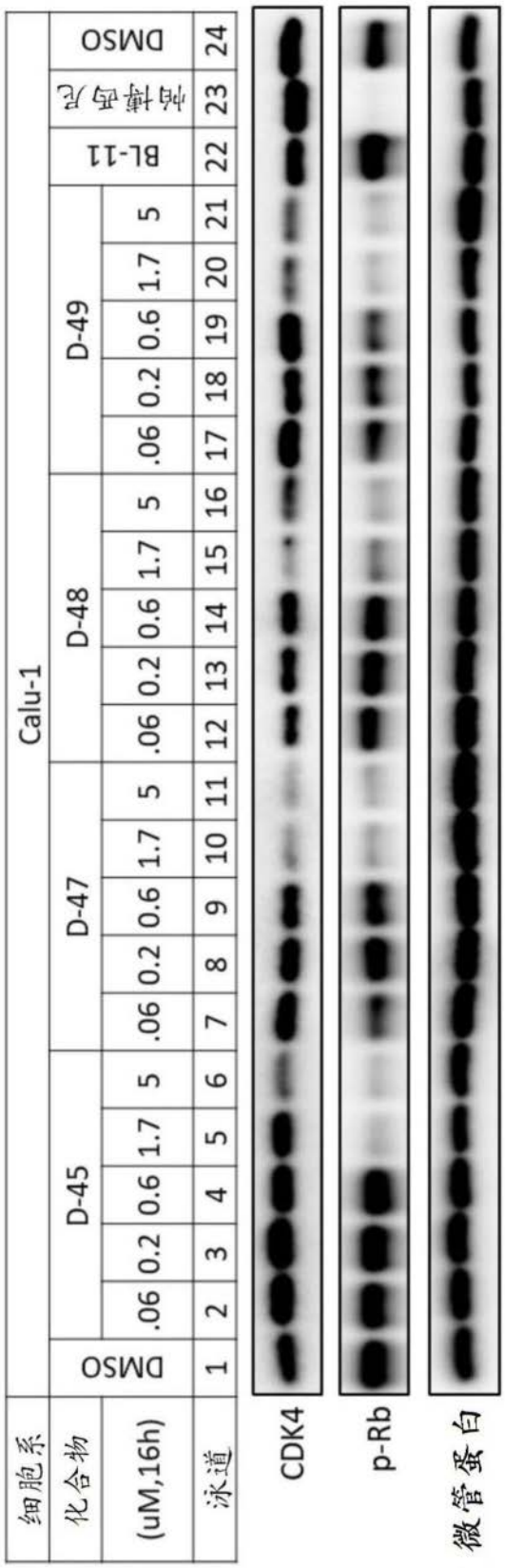

细胞系
Calu-1
化合物
DMSO
D-45
D-47
D-48
D-49
BL-11
帕博西尼
DMSO
(uM,16h)
.06
0.2
0.6
1.7
5
泳道
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
CDK4
p-Rb
微管蛋白

图7B

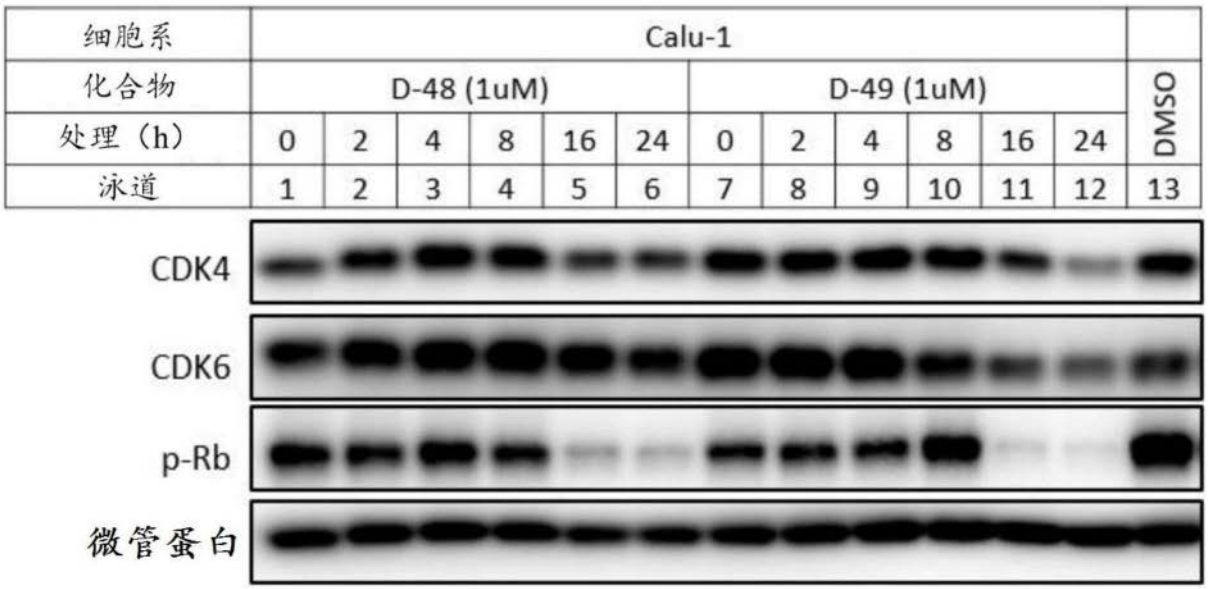

细胞系
Calu-1
化合物
D-48 (1uM)
D-49 (1uM)
DMSO
处理（h）
0 2 4 8 16 24 0 2 4 8 16 24
泳道
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
CDK4
CDK6
p-Rb
微管蛋白

图8

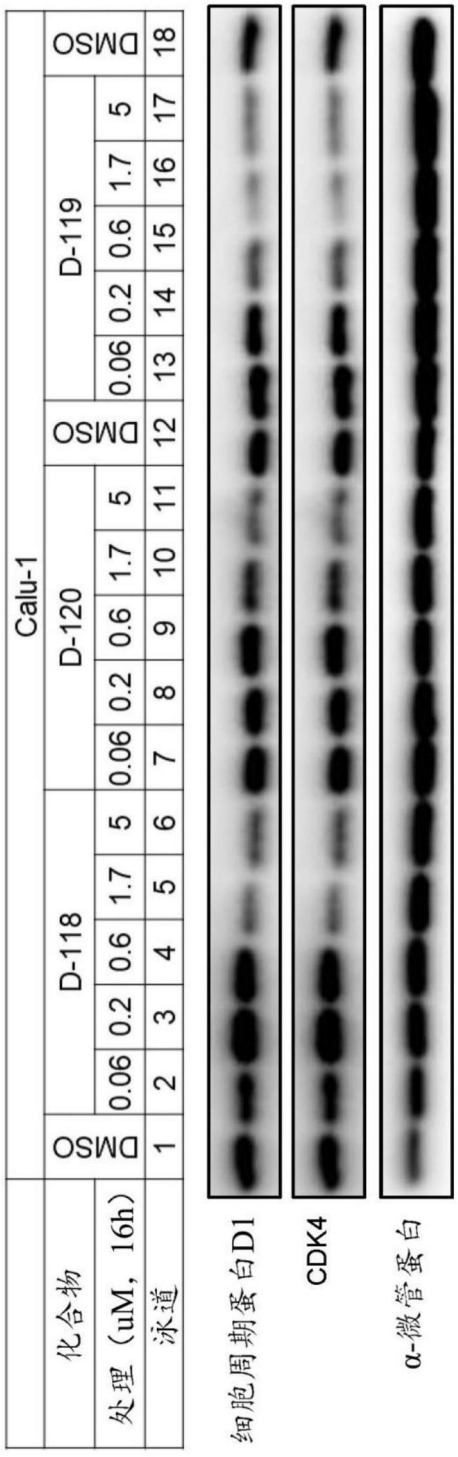

Calu-1
化合物
处理（uM，16h）
泳道
DMSO
D-118
0.06
0.2
0.6
1.7
5
D-120
0.06
0.2
0.6
1.7
5
DMSO
D-119
0.06
0.2
0.6
1.7
5
DMSO
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
细胞周期蛋白D1
CDK4
α-微管蛋白

图9

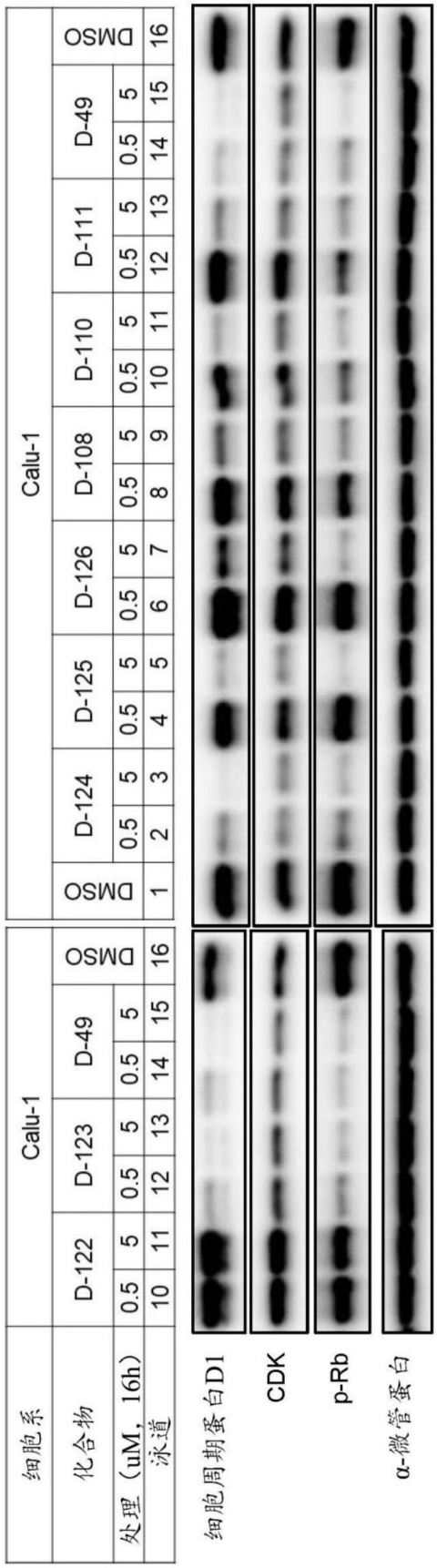

细胞系
Calu-1
化合物
D-122
D-123
D-49
DMSO
处理（uM，16h）
0.5
5
0.5
5
0.5
5
泳道
10
11
12
13
14
15
16
Calu-1
DMSO
D-124
D-125
D-126
D-108
D-110
D-111
D-49
DMSO
0.5
5
0.5
5
0.5
5
0.5
5
0.5
5
0.5
5
0.5
5
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
细胞周期蛋白D1
CDK
p-Rb
α-微管蛋白

图10

细胞系	Calu-1																							
化合物	DMSO	D-128					D-129					D-130					D-124					D-49		DMSO
处理（uM,16h）	DMSO	0.06	0.2	0.6	1.7	5	0.06	0.2	0.6	1.7	5	0.06	0.2	0.6	1.7	5	0.06	0.2	0.6	1.7	5	0.5	5	DMSO
泳道	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24

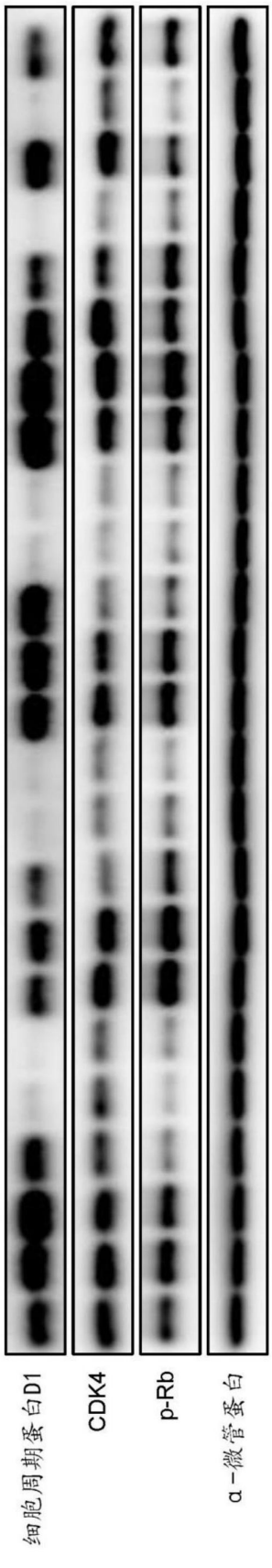


图11

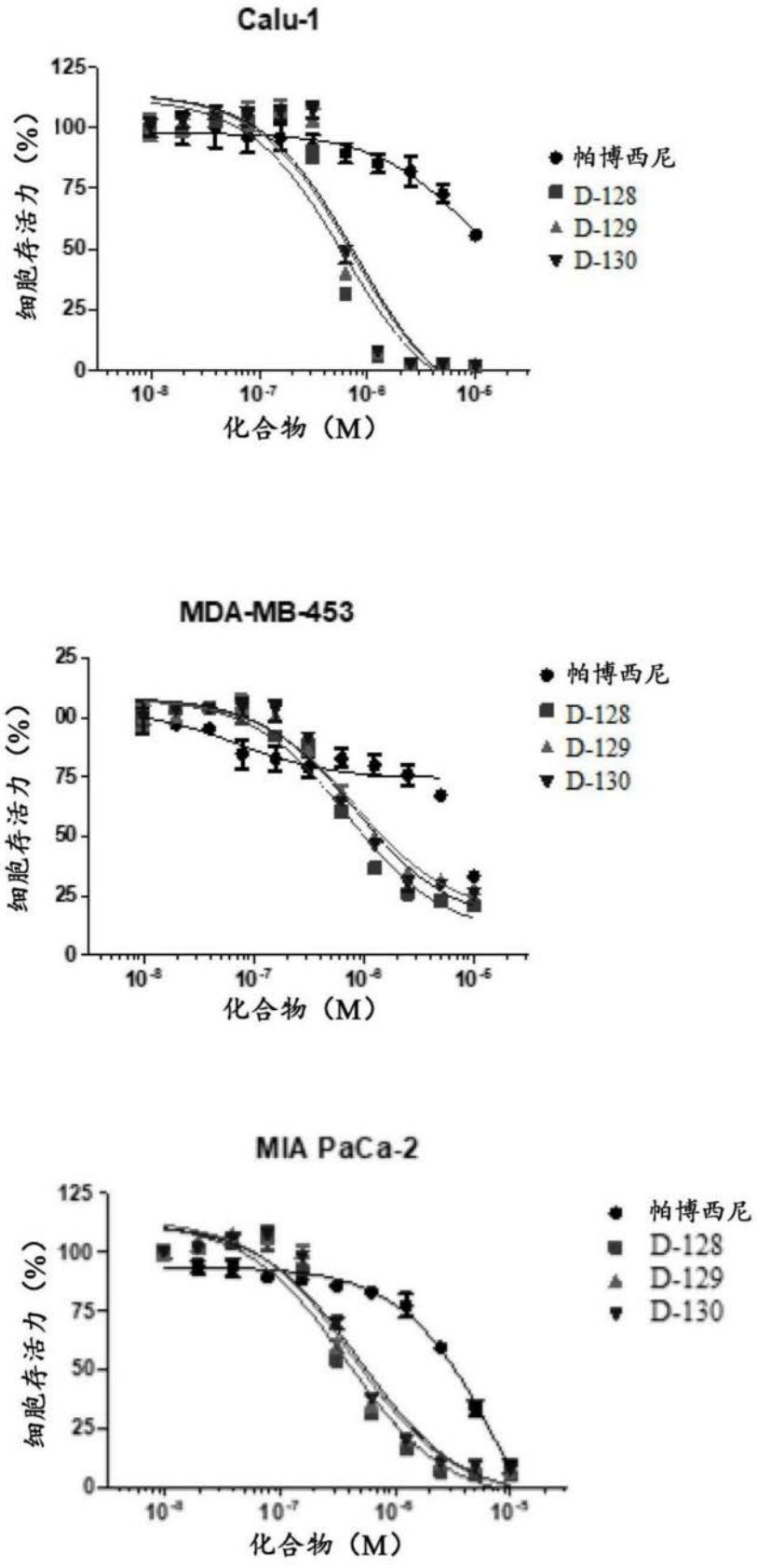

Calu-1
细胞存活力（%）
化合物（M）
帕博西尼
D-128
D-129
D-130
MDA-MB-453
细胞存活力（%）
化合物（M）
帕博西尼
D-128
D-129
D-130
MIA PaCa-2
细胞存活力（%）
化合物（M）
帕博西尼
D-128
D-129
D-130

图12

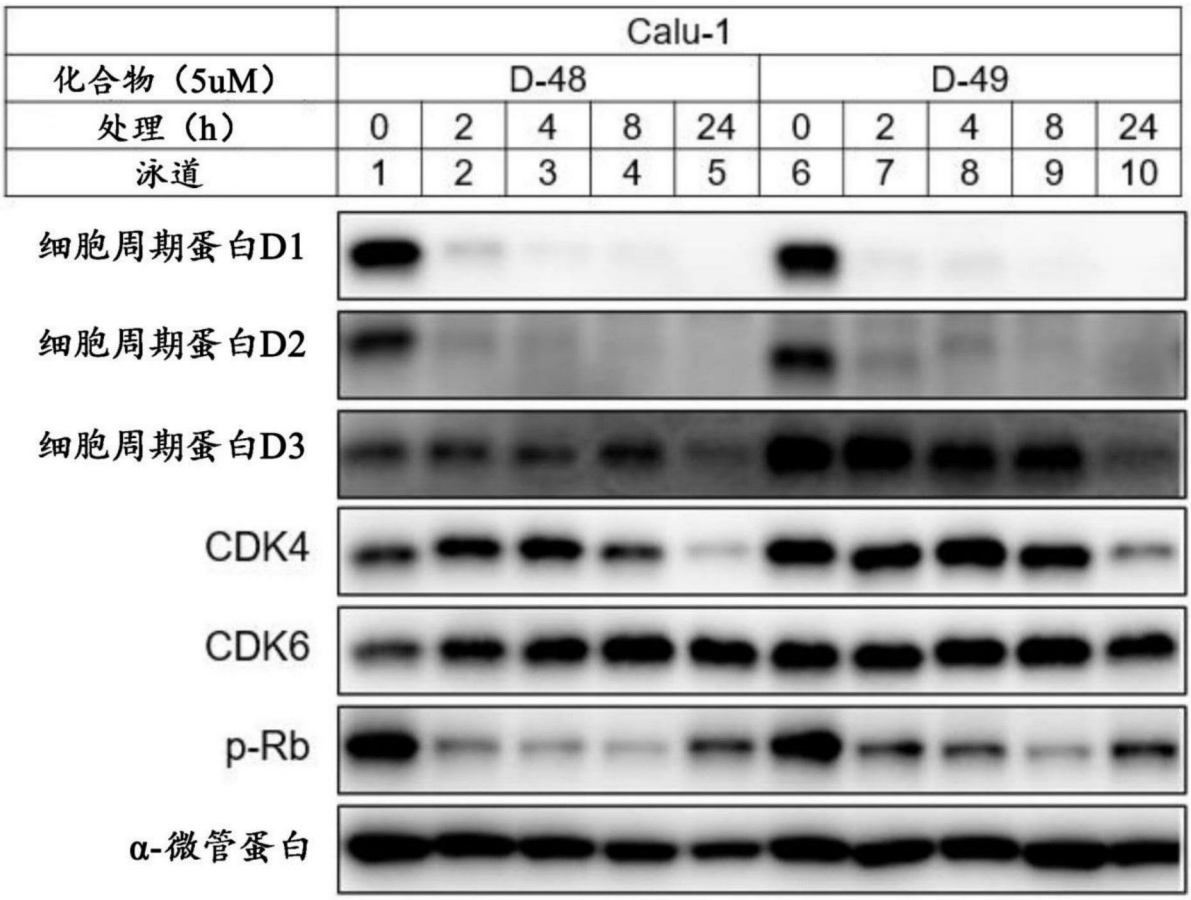

Calu-1
化合物（5uM）
D-48
D-49
处理（h）
0 2 4 8 24 0 2 4 8 24
泳道
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
细胞周期蛋白D1
细胞周期蛋白D2
细胞周期蛋白D3
CDK4
CDK6
p-Rb
α-微管蛋白

图13

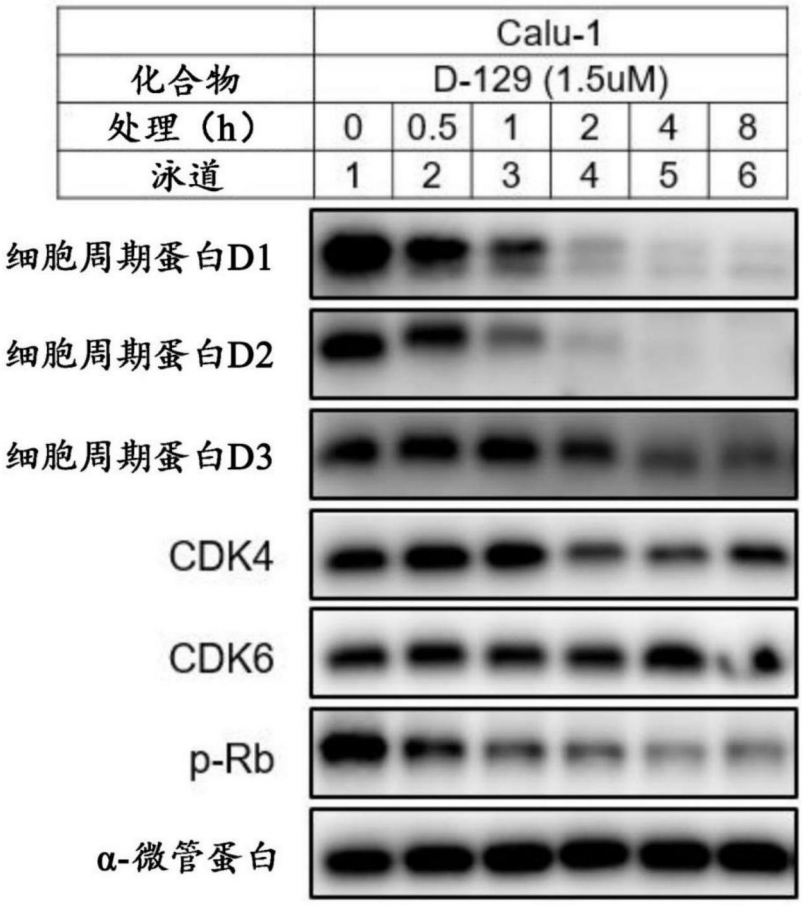

Calu-1
化合物
D-129 (1.5uM)
处理（h）
0
0.5
1
2
4
8
泳道
1
2
3
4
5
6
细胞周期蛋白D1
细胞周期蛋白D2
细胞周期蛋白D3
CDK4
CDK6
p-Rb
α-微管蛋白

图14