



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114423463 A

(43) 申请公布日 2022. 04. 29

(21) 申请号 202080049386.9

约书亚·布罗迪

(22) 申请日 2020.05.05

尼娜·巴哈德瓦杰

(30) 优先权数据

62/843,816 2019.05.06 US

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事
务所(普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 李茂家

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.01.05

(51) Int.Cl.

A61K 47/55 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/031527 2020.05.05

C07D 209/34 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/227325 EN 2020.11.12

C07D 403/14 (2006.01)

(71) 申请人 西奈山伊坎医学院

地址 美国纽约州

(72) 发明人 金剑 史蒂文·布拉科夫

H·U·卡尼斯坎

桑萨纳·萨瓦斯迪克索尔 陈赫

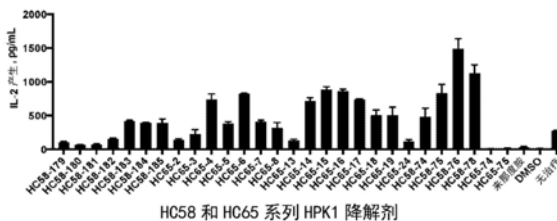
权利要求书50页 说明书298页 附图13页

(54) 发明名称

作为HPK1的降解剂的异双功能化合物

(57) 摘要

公开了包含HPK1配体、降解/破坏标签和连接基团的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 降解/破坏化合物和在HPK1介导的疾病的治疗中使用此类化合物的方法。



1. 一种化合物及其药学上可接受的盐,所述化合物选自由以下化合物组成的组:

g. (Z)-N-(3-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺 (HC58-38);

h. (Z)-N-(3-(4-(2-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺 (HC58-75);

i. (Z)-N-(3-(4-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺 (HC58-76); 和

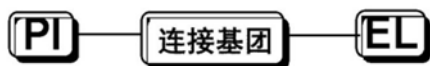
j. (Z)-N-(3-(4-(2-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺 (HC58-78)。

2. 一种化合物及其药学上可接受的盐,所述化合物选自由以下化合物组成的组:

a. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 (HC90-50); 和

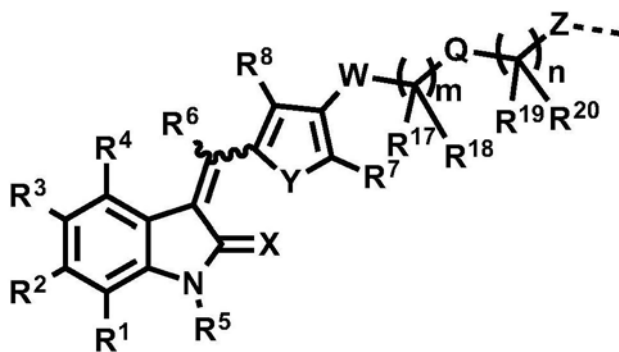
b. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((4-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮 (HC90-51)。

3. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐,所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体,其中所述二价化合物具有如下结构:



其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签,其中PI为选自由以下组成的组中的部分:

(1) 根据式1A的部分:



式1A

其中,

所述二价化合物的“连接基团”部分连接至Z;

X选自O或S; [先前没有针对式1A进行定义; 基于式1推定其是正确的]

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 和 R^8 选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹¹、SR¹¹、NR¹¹R¹²、C(O)R¹¹、C(O)OR¹¹、C(O)NR¹¹R¹²、S(O)R¹¹、S(O)₂R¹¹、S(O)₂NR¹¹R¹²、NR¹³C(O)OR¹¹、NR¹³C(O)R¹¹、NR¹³C(O)NR¹¹R¹²、NR¹³S

(O) R^{11} 、 $NR^{13}S$ (O) $_2R^{11}$ 、 $NR^{13}S$ (O) $_2NR^{11}R^{12}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基，或者

R^{11} 和 R^{12} 、 R^{11} 和 R^{13} 、 R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

R^5 和 R^6 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

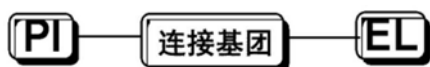
R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、 NH_2 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1-C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基、和任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基；

m、n独立地选自0、1、2、3和4；和

W、Q和Z在每次出现时独立地选自空、CO、 CO_2 、 CH_2 、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 、 $CR^{21}R^{22}$ 、C(O) NR^{21} 、C(S) NR^{21} 、O、S、SO、 SO_2 、 SO_2NR^{21} 、 NR^{21} 、 $NR^{21}CO$ 、 $NR^{121}CONR^{22}$ 、 $NR^{21}C(S)$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1-C_8 羟基烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C_3-C_{13} 稠合的环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 稠合的杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 桥连的环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 桥连的杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 螺环烷基、和任选取代的 C_3-C_{13} 螺杂环基；其中

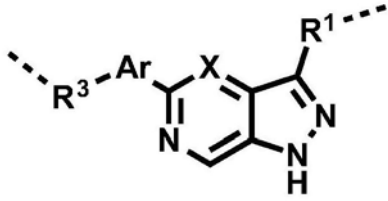
R^{21} 和 R^{22} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1-C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基、和任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基。

4. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐，所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体，其中所述二价化合物具有如下结构：



其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签，其中PI为选自由以下组成的组中的部分：

(1) 根据式3A的部分:



式3A

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^1 或 R^3 ;

X选自 CR^2 或N;

R^1 选自空、氢、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $S(O)R^6$ 、 $S(O)_2R^6$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $NR^8C(O)OR^6$ 、 $NR^8C(O)R^6$ 、 $NR^8C(O)NR^6R^7$ 、 $NR^8S(O)R^6$ 、 $NR^8S(O)_2R^6$ 、 $NR^8S(O)_2NR^6R^7$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

R^6 为空或二价部分,所述二价部分选自任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

R^2 独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^9 、 SR^9 、 NR^9R^{10} 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^9$ 、 $NR^{11}C(O)R^9$ 、 $NR^{11}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}S(O)R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2NR^9R^{10}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

R^9 和 R^{10} 、 R^9 和 R^{11} 、 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂烷基环;

Ar选自空、芳基和杂芳基,其各自被 R^3 取代并且任选地被独立地选自以下取代基中的一个或多个取代基取代:氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $OCOR^{12}$ 、 OCO_2R^{12} 、 $OCONR^{12}R^{13}$ 、 COR^{12} 、 CO_2R^{12} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 SOR^{12} 、 SO_2R^{12} 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}CO_2R^{12}$ 、 $NR^{14}COR^{12}$ 、 $NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}SOR^{12}$ 、 $NR^{14}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{14}SO_2NR^{12}R^{13}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的

C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R¹²和R¹³、R¹²和R¹³与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；

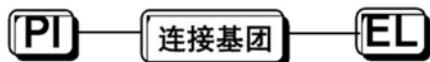
R³选自空、OR¹⁵、SR¹⁵、NR¹⁵R¹⁶、OC(O)R¹⁵、OC(O)OR¹⁵、OCONR¹⁵R¹⁶、C(O)R¹⁵、C(O)OR¹⁵、CONR¹⁵R¹⁶、S(O)R¹⁵、S(O)₂R¹⁵、SO₂NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁷C(O)OR¹⁵、NR¹⁷C(O)R¹⁵、NR¹⁷C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁴S(O)R¹⁵、NR¹⁷S(O)₂R¹⁵、NR¹⁷S(O)₂NR¹⁵R¹⁶、任选取代的C₁-C₈亚烷基、任选取代的C₂-C₈亚烯基、任选取代的C₂-C₈亚炔基、任选取代的C₃-C₈亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R¹⁵为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的C₁-C₈亚烷基、任选取代的C₂-C₈亚烯基、任选取代的C₂-C₈亚炔基、任选取代的C₃-C₈亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

R¹⁶和R¹⁷独立地选自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

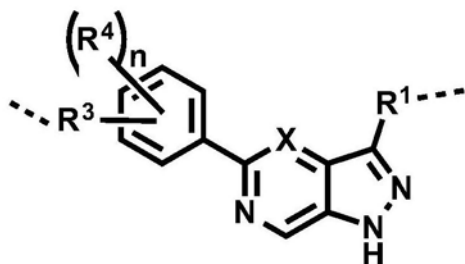
R¹⁵和R¹⁶、R^{15b}和R¹⁷、R¹⁶和R¹⁷与它们所连接的原子一起形成3元至20元环烷基环或杂环基环。

5. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐，所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体，其中所述二价化合物具有如下结构：



其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签，其中PI为选自由以下组成的组中的部分：

(1) 根据式3B的部分：



式3B

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R¹或R³；

X选自CR²或N；

R¹和R³独立地选自空、氢、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、C(O)NR⁶R⁷、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、S(O)₂NR⁶R⁷、NR⁸C(O)OR⁶、NR⁸C(O)R⁶、NR⁸C(O)NR⁶R⁷、NR⁸S(O)R⁶、NR⁸S(O)₂R⁶、NR⁸S(O)₂NR⁶R⁷、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳

基;其中

R^6 为空或二价部分,所述二价部分选自任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

R^7 和 R^8 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

R^6 和 R^7 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

R^2 独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^9 、 SR^9 、 NR^9R^{10} 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^9$ 、 $NR^{11}C(O)R^9$ 、 $NR^{11}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}S(O)R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2NR^9R^{10}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

R^9 和 R^{10} 、 R^9 和 R^{11} 、 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

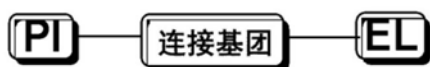
每个 R^4 独立地选自空、氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^{18} 、 SR^{18} 、 $NR^{18}R^{19}$ 、 $OCOR^{18}$ 、 OCO_2R^{18} 、 $CONR^{18}R^{19}$ 、 COR^{18} 、 CO_2R^{18} 、 $CONR^{18}R^{19}$ 、 SOR^{18} 、 SO_2R^{18} 、 $SO_2NR^{18}R^{19}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{18}$ 、 $NR^{20}COR^{18}$ 、 $NR^{20}C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $NR^{20}SOR^{18}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{18}$ 、 $NR^7SO_2NR^5R^6$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

R^{18} 和 R^{19} 、 R^{18} 和 R^{20} 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环;并且

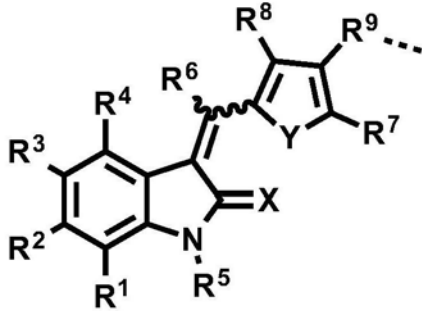
n 独立地选自0、1、2、3、4和5。

6. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐,所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体,其中所述二价化合物具有如下结构:



其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签,其中PI为选自由以下组成的组中的部分:

(1) 根据式1的部分:



式1

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分连接至R⁹;

X选自O或S;

Y选自O、S、NR¹⁰;其中

R¹⁰独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

R¹、R²、R³、R⁴、R⁷和R⁸选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹¹、SR¹¹、NR¹¹R¹²、C(O)R¹¹、C(O)OR¹¹、C(O)NR¹¹R¹²、S(O)R¹¹、S(O)₂R¹¹、S(O)₂NR¹¹R¹²、NR¹³C(O)OR¹¹、NR¹³C(O)R¹¹、NR¹³C(O)NR¹¹R¹²、NR¹³S(O)R¹¹、NR¹³S(O)₂R¹¹、NR¹³S(O)₂NR¹¹R¹²、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

R¹¹、R¹²和R¹³独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基，或

R¹¹和R¹²、R¹¹和R¹³、R¹²和R¹³与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

R⁵和R⁶独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

R⁹选自OR¹⁴、SR¹⁴、NR¹⁴R¹⁵、C(O)R¹⁴、C(O)OR¹⁴、C(O)NR¹⁴R¹⁵、S(O)R¹⁴、S(O)₂R¹⁴、S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、NR¹⁶C(O)OR¹⁴、NR¹⁶C(O)R¹⁴、NR¹⁶C(O)NR¹⁴R¹⁵、NR¹⁶S(O)R¹⁴、NR¹⁶S(O)₂R¹⁴、NR¹⁶S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

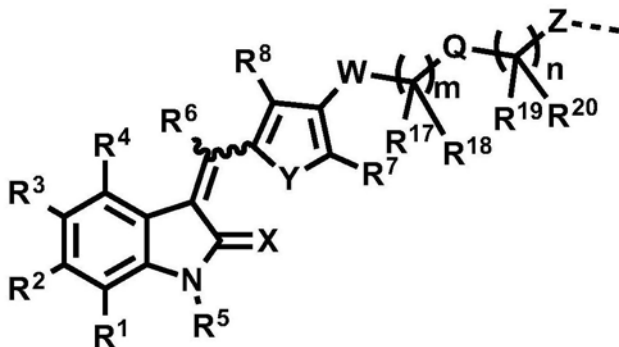
R¹⁴为空或二价部分,所述二价部分选自任选取代的C₁-C₈亚烷基、任选取代的C₂-C₈亚烯

基、任选取代的 C_2 - C_8 亚炔基、任选取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

R^{15} 和 R^{16} 独立地选自任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R^{14} 和 R^{15} 、 R^{14} 和 R^{16} 、 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元环烷基环或杂环基环；

(2) 根据式1A的部分：



式1A

其中，

所述二价化合物的“连接基团”部分连接至Z；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 的定义与式1相同；

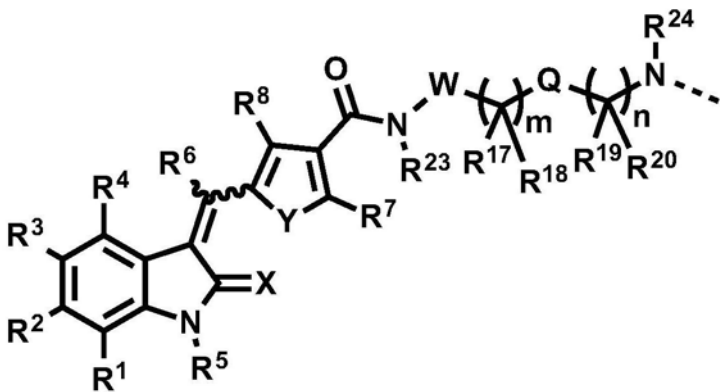
R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、 NH_2 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基、和任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基；

m 、 n 独立地选自0、1、2、3和4；和

W、Q和Z在每次出现时独立地选自空、CO、 CO_2 、 CH_2 、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 、 $CR^{21}R^{22}$ 、C(O)NR²¹、C(S)NR²¹、O、S、SO、 SO_2 、 SO_2NR^{21} 、NR²¹、NR²¹CO、NR¹²¹CONR²²、NR²¹C(S)、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C_3 - C_{13} 稠合的环烷基、任选取代的 C_3 - C_{13} 稠合的杂环基、任选取代的 C_3 - C_{13} 桥连的环烷基、任选取代的 C_3 - C_{13} 桥连的杂环基、任选取代的 C_3 - C_{13} 螺环烷基、和任选取代的 C_3 - C_{13} 螺杂环基；其中

R^{21} 和 R^{22} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基、和任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基；

(2) 根据式1B的部分:



式1B,

其中

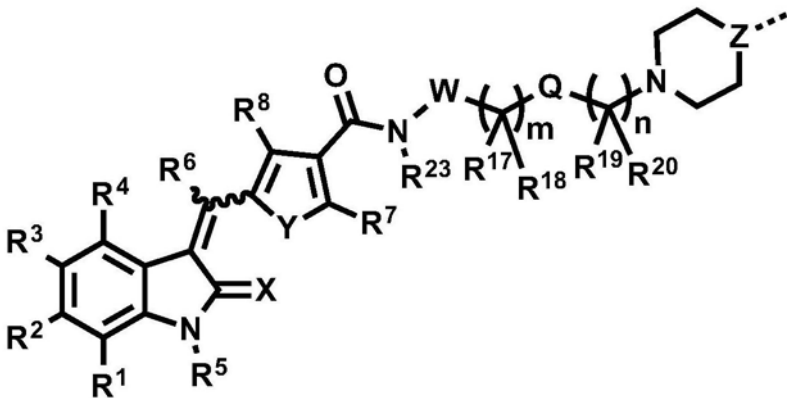
X、Y、W、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹和R²⁰的定义与式1A相同;

所述二价化合物的“连接基团”部分连接至末端N;

m、n独立地选自0、1、2、3和4;

R²³和R²⁴在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH₂、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基;

(3) 根据式1C的部分:



式1C,

其中;

X、Y、W、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰和R²³的定义与式1B相同;

所述二价化合物的“连接基团”部分连接至Z;

m、n独立地选自0、1、2、3和4;

Z独立地选自CR²⁵或N;和

R²⁵独立地选自空、氢、C(O)R²⁶、C(O)OR²⁶、C(O)NR²⁶R²⁷、S(O)R²⁶、S(O)₂R²⁶、S(O)₂NR²⁶R²⁷、NR²⁸C(O)OR²⁶、NR²⁸C(O)R²⁶、NR²⁸C(O)NR²⁶R²⁷、NR²⁸S(O)R²⁶、NR²⁸S(O)₂R²⁶、NR²⁸S(O)₂NR²⁶R²⁷、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元

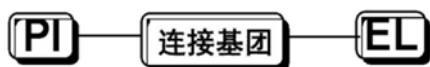
环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^{26} 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

R^{27} 和 R^{28} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

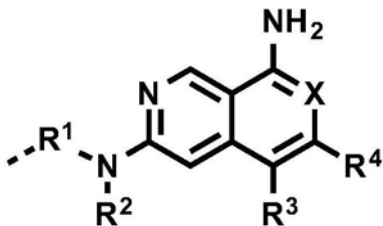
R^{26} 和 R^{27} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环。

7. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐，所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体，其中所述二价化合物具有如下结构：



其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签，其中PI为选自由以下组成的组中的部分：

(1) 根据式2的部分：



式2

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分连接至 R^1 或 R^4 ；

X选自 CR^5 或N；

R^1 和 R^2 独立地选自空、氢、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $S(O)R^6$ 、 $S(O)_2R^6$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $NR^8C(O)OR^6$ 、 $NR^8C(O)R^6$ 、 $NR^8C(O)NR^6R^7$ 、 $NR^8S(O)R^6$ 、 $NR^8S(O)_2R^6$ 、 $NR^8S(O)_2NR^6R^7$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^6 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

R^7 和 R^8 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任

选取代的C₂-C₈烯基、任取代的C₂-C₈炔基、任取代的芳基、和任取代的杂芳基；或

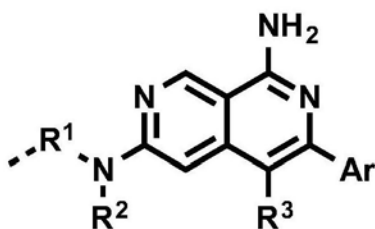
R⁶和R⁷与它们所连接的原子一起形成任取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；和

R³、R⁴和R⁵独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR⁹、SR⁹、NR¹⁰R¹¹、C(O)R⁹、C(O)OR⁹、C(O)NR¹⁰R¹¹、S(O)R⁹、S(O)₂R⁹、S(O)₂NR¹⁰R¹¹、NR¹²C(O)OR¹⁰、NR⁹C(O)R¹⁰、NR⁹C(O)NR¹⁰R¹¹、NR⁹S(O)R¹⁰、NR⁹S(O)₂R¹⁰、NR⁹S(O)₂NR¹⁰R¹¹、任取代的C₁-C₈烷基、任取代的C₂-C₈烯基、任取代的C₂-C₈炔基、任取代的C₁-C₈烷氧基、任取代的3元至8元环烷基、任取代的C₃-C₈环烷氧基、任取代的3元至8元杂环基、任取代的芳基、和任取代的杂芳基；其中

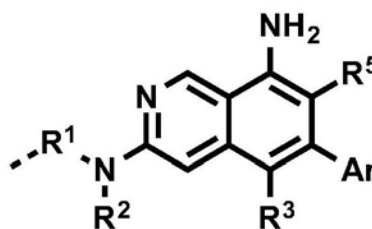
R⁹、R¹⁰和R¹¹独立地选自氢、任取代的C₁-C₈烷基、任取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任取代的C₃-C₁₀环烷基、任取代的3元至20元杂环基、任取代的C₂-C₈烯基、任取代的C₂-C₈炔基、任取代的芳基、和任取代的杂芳基，或

R⁹和R¹⁰、R¹⁰和R¹¹与它们所连接的原子一起形成任取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

(2) 根据式2A或式2B的部分：



式2A



式2B

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分连接至R¹；

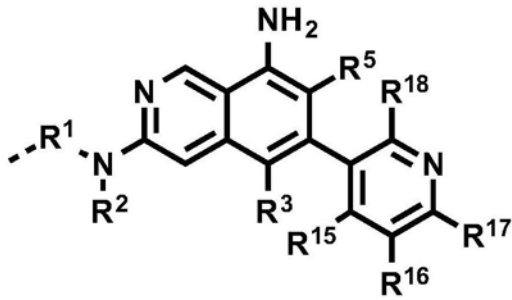
R¹、R²、R³和R⁵的定义与式2相同；

Ar选自空、芳基和杂芳基，其各自任选地被独立地选自以下取代基中的一个或多个取代基取代：氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹²、SR¹²、NR¹²R¹³、OCOR¹²、OCO₂R¹²、OCONR¹²R¹³、COR¹²、CO₂R¹²、CONR¹²R¹³、SOR¹²、SO₂R¹²、SO₂NR¹²R¹³、NR¹⁴CO₂R¹²、NR¹⁴COR¹²、NR¹⁴C(O)NR¹²R¹³、NR¹⁴SOR¹²、NR¹⁴SO₂R¹²、NR¹⁴SO₂NR¹²R¹³、任取代的C₁-C₈烷基、任取代的C₂-C₈烯基、任取代的C₂-C₈炔基、任取代的C₁-C₈烷氧基、任取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任取代的3元至8元环烷基、任取代的C₃-C₈环烷氧基、任取代的4元至8元杂环基、任取代的芳基、和任取代的杂芳基；其中

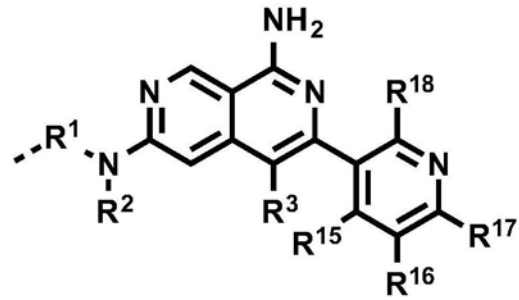
R¹²、R¹³和R¹⁴独立地选自氢、任取代的C₁-C₈烷基、任取代的C₂-C₈烯基、任取代的C₂-C₈炔基、任取代的C₁-C₈烷氧基、任取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任取代的3元至8元环烷基、任取代的C₃-C₈环烷氧基、任取代的4元至8元杂环基、任取代的芳基、和任取代的杂芳基；或

R¹²和R¹³、R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环；

(3) 根据式2C或式2D的部分：



式2C



式2D

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分连接至R¹;

R¹、R²、R³和R⁵的定义与式2相同;

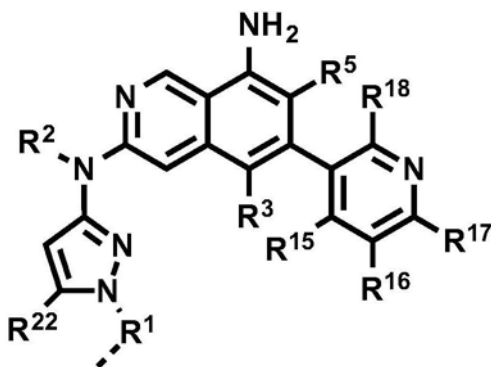
R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹⁹、SR¹⁹、NR²⁰R²¹、OCOR¹⁹、OCO₂R¹⁹、OCONR²⁰R²¹、COR¹⁹、CO₂R¹⁹、CONR²⁰R²¹、SOR¹⁹、SO₂R¹⁹、SO₂NR²⁰R²¹、NR¹⁹CO₂R²⁰、NR¹⁹COR²⁰、NR¹⁹C(O)NR²⁰R²¹、NR¹⁹SOR²⁰、NR¹⁹SO₂R²⁰、NR¹⁹SO₂NR²⁰R²¹、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

R¹⁹、R²⁰和R²¹独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

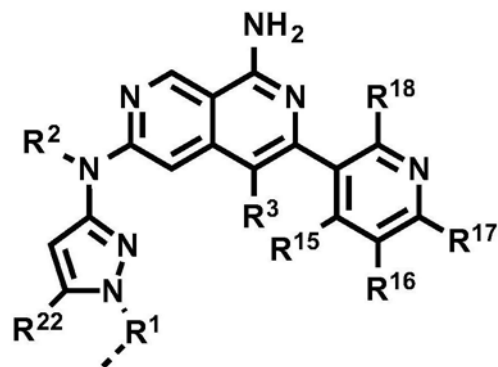
R¹⁹和R²⁰、R²⁰和R²¹与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环;和

R¹⁵和R¹⁶、R¹⁶和R¹⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的4元至20元环烷基环或杂环基环;

(4) 根据式2E或式2F的部分:



式2E



式2F

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分连接至R¹;

R¹、R²、R³、R⁵、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸的定义与式2C和式2D相同,

R²²独立地选自氢、卤素、氧代基、芳基、CN、NO₂、OR²³、SR²³、NR²⁴R²⁵、C(O)R²³、C(O)OR²³、C

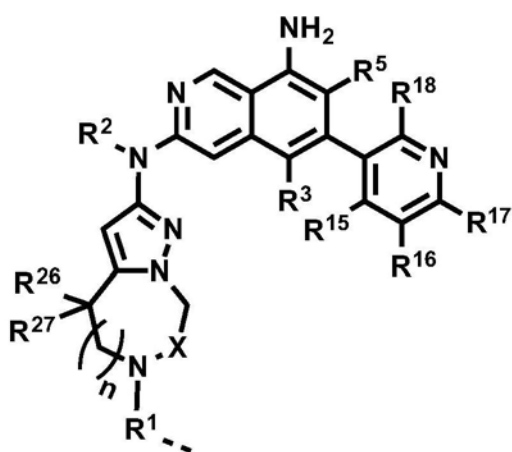
(O)NR²⁴R²⁵、S(O)R²³、S(O)₂R²³、S(O)₂NR²⁴R²⁵、NR²⁴C(O)OR²³、NR²⁴C(O)R²³、NR²³C(O)NR²⁴R²⁵、NR²⁴S(O)R²³、NR²⁴S(O)₂R²³、NR²³S(O)₂NR²⁴R²⁵、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R²³、R²⁴和R²⁵独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

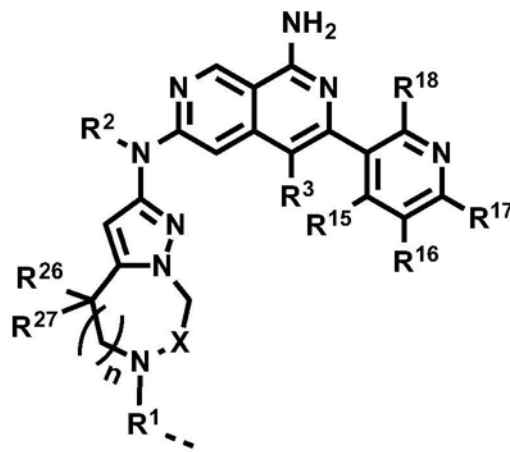
R²³和R²⁴、R²³和R²⁵与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；和

R¹⁵和R¹⁶、R¹⁶和R¹⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的4元至20元环烷基环或杂环基环；

(5) 根据式2G或式2H的部分：



式2G



式2H

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分连接至R¹；

R¹、R²、R³、R⁵、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸的定义与式2C和式2D相同，

X为CO、CH₂或SO₂；

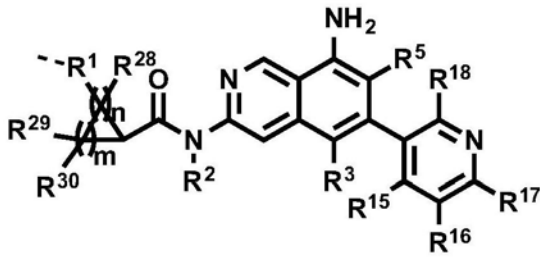
n为0至1；

R²⁶和R²⁷独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

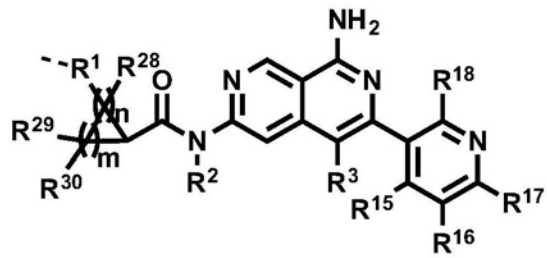
R²⁶和R²⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；和

R¹⁵和R¹⁶、R¹⁶和R¹⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的4元至20元环烷基环或杂环基环；

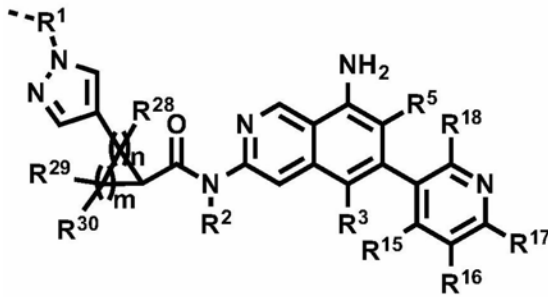
(6) 根据式2K、式2L、式2M和式2N之一的部分：



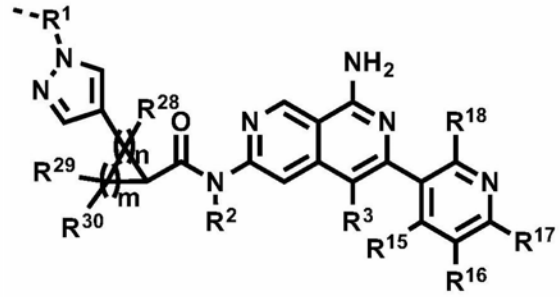
式2K



式2L



式2M



式2N

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分连接至 R^9 ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 的定义与式2C和式2D相同；

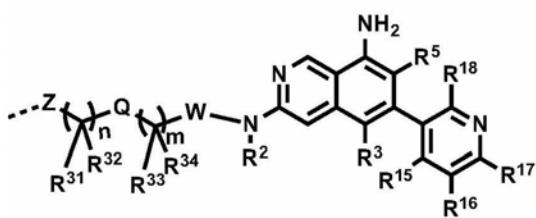
n 和 m 独立地选自1、2和3；

R^{28} 、 R^{29} 和 R^{30} 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基、或

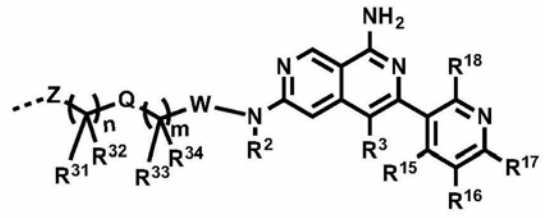
R^{29} 和 R^{30} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；和

R^{15} 和 R^{16} 、 R^{16} 和 R^{17} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的4元至20元环烷基环或杂环基环；

(7) 根据式20或式2P的部分：



式20



式2P

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分连接至 Z ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 的定义与式2C和式2D相同；

W 、 Q 和 Z 在每次出现时独立地选自空、 CO 、 CO_2 、 CH_2 、 NH 、 $NH-CO$ 、 $CO-NH$ 、 $CH_2-NH-CO$ 、 CH_2-CO-

NH、NH-CO-CH₂、CO-NH-CH₂、CH₂-NH-CH₂-CO-NH、CH₂-NH-CH₂-NH-CO、-CO-NH、CO-NH-CH₂-NH-CH₂、CH₂-NH-CH₂、CR³⁵R³⁶、C(O)NR³⁵、C(S)NR³⁵、O、S、SO、SO₂、SO₂NR³⁵、NR³⁵、NR³⁵CO、NR³⁵CONR³⁶、NR³⁵C(S)、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、和任选取代的C₃-C₁₃螺杂环基,其中

R³⁵和R³⁶独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基;

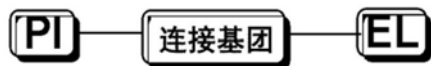
R³¹、R³²、R³³和R³⁴独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

R³¹和R³²、R³³和R³⁴与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

R¹⁵和R¹⁶、R¹⁶和R¹⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的4元至20元环烷基环或杂环基环;和

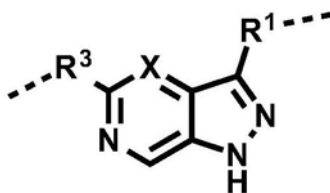
m、n独立地选自0、1、2、3和4。

8. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐,所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体,其中所述二价化合物具有如下结构:



其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签,其中PI为选自由以下组成的组中的部分:

(1) 根据式3的部分:



式3

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R¹或R³;

X选自CR²或N;

R¹和R³独立地选自空、氢、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、C(O)NR⁶R⁷、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、S(O)₂NR⁶R⁷、NR⁸C(O)OR⁶、NR⁸C(O)R⁶、NR⁸C(O)NR⁶R⁷、NR⁸S(O)R⁶、NR⁸S(O)₂R⁶、NR⁸S(O)₂NR⁶R⁷、任选取代的C₁-C₈烷

基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^6 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

R^7 和 R^8 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

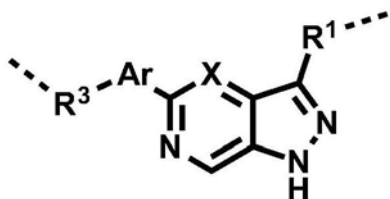
R^6 和 R^7 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

R^2 独立地选自氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^9 、 SR^9 、 NR^9R^{10} 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^9$ 、 $NR^{11}C(O)R^9$ 、 $NR^{11}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}S(O)R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2NR^9R^{10}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R^9 和 R^{10} 、 R^9 和 R^{11} 、 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

(2) 根据式3A的部分：



式3A

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^1 或 R^3 ；

X选自 CR^2 或N；

R^1 和 R^2 的定义与式3相同；

Ar选自空、芳基和杂芳基，其各自被 R^3 取代并且任选地被独立地选自以下取代基中的一个或多个取代基取代：氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $OCOR^{12}$ 、 OCO_2R^{12} 、 $OCONR^{12}R^{13}$ 、 COR^{12} 、 CO_2R^{12} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 SOR^{12} 、 SO_2R^{12} 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}CO_2R^{12}$ 、 $NR^{14}COR^{12}$ 、 $NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}SOR^{12}$ 、 $NR^{14}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{14}SO_2NR^{12}R^{13}$ 、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C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R¹²、R¹³和R¹⁴独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R¹²和R¹³、R¹²和R¹³与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；

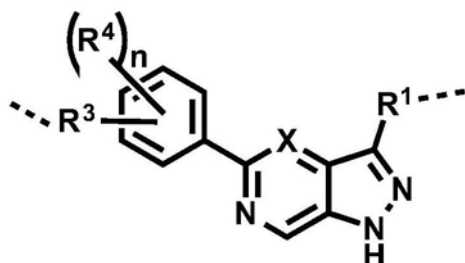
R³选自空、OR¹⁵、SR¹⁵、NR¹⁵R¹⁶、OC(O)R¹⁵、OC(O)OR¹⁵、OCONR¹⁵R¹⁶、C(O)R¹⁵、C(O)OR¹⁵、CONR¹⁵R¹⁶、S(O)R¹⁵、S(O)₂R¹⁵、SO₂NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁷C(O)OR¹⁵、NR¹⁷C(O)R¹⁵、NR¹⁷C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁴S(O)R¹⁵、NR¹⁷S(O)₂R¹⁵、NR¹⁷S(O)₂NR¹⁵R¹⁶、任选取代的C₁-C₈亚烷基、任选取代的C₂-C₈亚烯基、任选取代的C₂-C₈亚炔基、任选取代的C₃-C₈亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R¹⁵为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的C₁-C₈亚烷基、任选取代的C₂-C₈亚烯基、任选取代的C₂-C₈亚炔基、任选取代的C₃-C₈亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

R¹⁶和R¹⁷独立地选自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R¹⁵和R¹⁶、R^{15b}和R¹⁷、R¹⁶和R¹⁷与它们所连接的原子一起形成3元至20元环烷基环或杂环基环；

(3) 根据式3B的部分：



式3B

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R¹或R³；

X选自CR²或N；

R¹、R²和R³的定义与式3相同；

每个R⁴独立地选自空、氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹⁸、SR¹⁸、NR¹⁸R¹⁹、OCOR¹⁸、OCO₂R¹⁸、OCONR¹⁸R¹⁹、COR¹⁸、CO₂R¹⁸、CONR¹⁸R¹⁹、SOR¹⁸、SO₂R¹⁸、SO₂NR¹⁸R¹⁹、NR²⁰CO₂R¹⁸、NR²⁰COR¹⁸、NR²⁰C(O)NR¹⁸R¹⁹、NR²⁰SOR¹⁸、NR²⁰SO₂R¹⁸、NR⁷SO₂NR⁵R⁶、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选

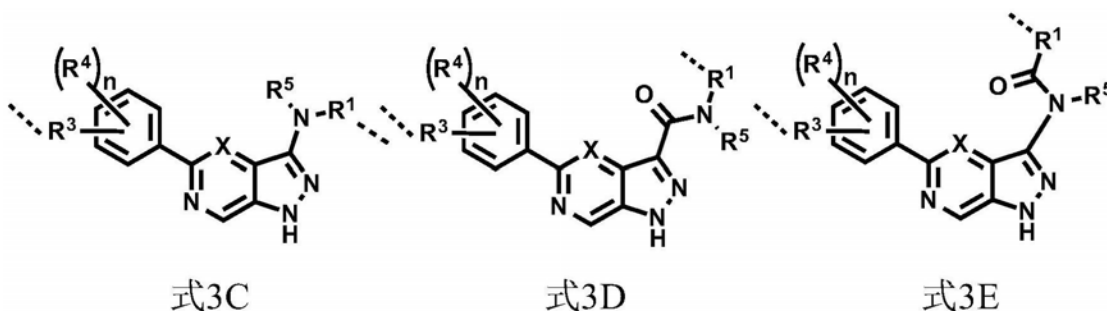
取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R^{18} 和 R^{19} 、 R^{18} 和 R^{20} 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；和

n 独立地选自0、1、2、3、4和5；

(4) 根据式3C、式3D和式3E之一的部分：



其中

所述二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^1 或 R^3 ；

X选自 CR^2 或N；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义与式3B相同；

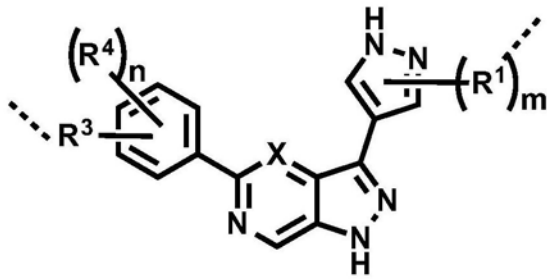
R^5 在每次出现时独立地选自氢、 $C(O)R^{21}$ 、 $C(O)OR^{21}$ 、 $C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $S(O)_2R^{21}$ 、 $S(O)_2NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{23}C(O)OR^{21}$ 、 $NR^{23}C(O)R^{21}$ 、 $NR^{23}C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{23}S(O)R^{21}$ 、 $NR^{23}S(O)_2R^{21}$ 、 $NR^{23}S(O)_2NR^{21}R^{22}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

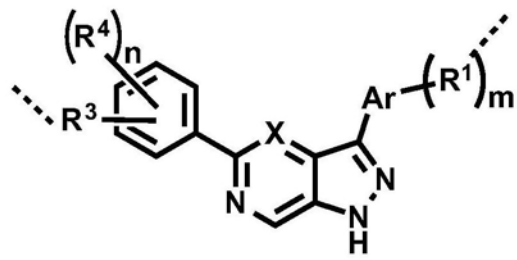
R^{21} 和 R^{22} 、 R^{21} 和 R^{23} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环；和

n 独立地选自0、1、2、3、4和5；

(5) 根据式3F或式3G的部分：



式3F



式3G

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^3 或者独立地连接至一个 R^1 ;

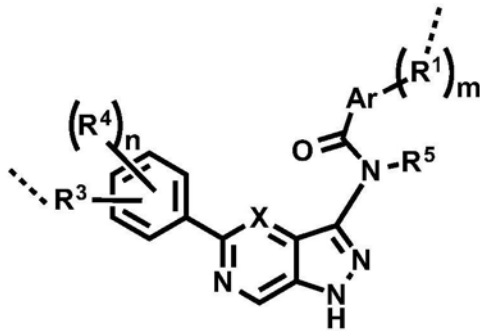
X选自 CR^2 或N;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义与式3B相同,

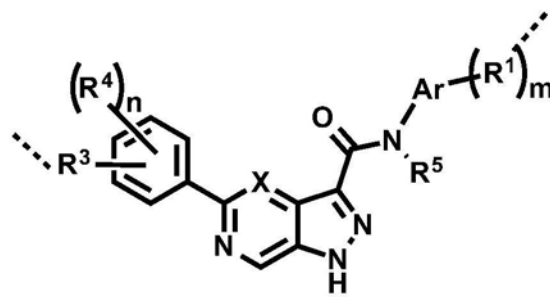
Ar选自空、芳基和杂芳基,其各自被 R^1 取代;

n和m独立地选自0、1、2、3、4和5;

(6) 根据式3H或式3K的部分:



式3H



式3K

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^1 或 R^3 ;

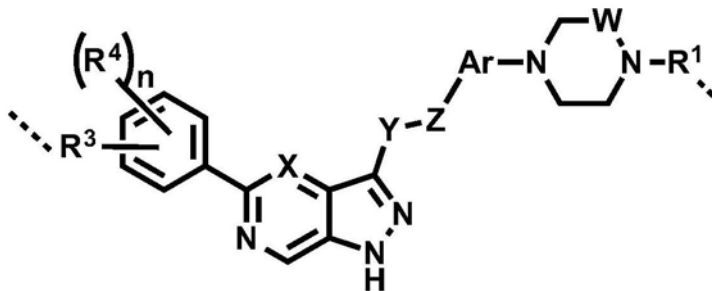
X选自 CR^2 或N;

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的定义与式3C、式3D、式3E相同;

Ar选自空、芳基和杂芳基,其各自被 R^1 取代;

n和m独立地选自0、1、2、3、4和5;

(7) 根据式3L的部分:



式3L

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R¹或R³；

X选自CR²或N；

R¹、R²、R³和R⁴的定义与式3B相同；

Ar选自空、芳基和杂芳基；

n独立地选自0、1、2、3、4和5；

Y、Z在每次出现时独立地选自空、CO、CO₂、CH₂、CR²⁴R²⁵、C(O)NR²⁴、C(S)NR²⁴、O、S、SO、SO₂、SO₂NR²⁴、NR²⁴、NR²⁴CO、NR²⁴CONR²⁴、NR²⁴C(S)、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、和任选取代的C₃-C₁₃螺环杂基；其中

R²⁴和R²⁵独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

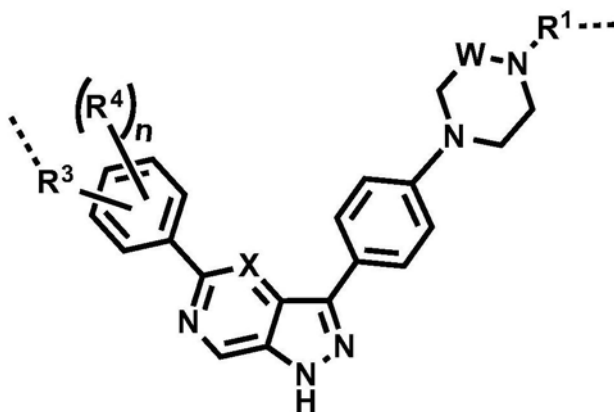
W在每次出现时独立地选自空、CO、CH₂、(CH₂)_mCR²⁶R²⁷、(CR²⁶R²⁷)_m、SO、SO₂，

其中

R²⁶和R²⁷独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；和

m=0-5；

(8) 根据式3M的部分：



式3M

其中

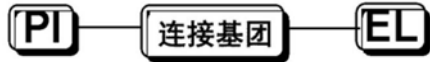
所述二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R¹或R³；

X选自 CR^2 或N;

W、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义与式3L相同,

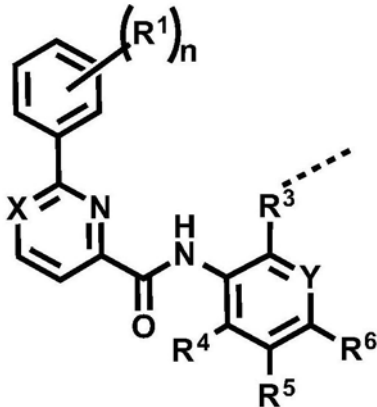
n独立地选自0、1、2、3、4和5。

9. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐,所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体,其中所述二价化合物具有如下结构:



其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签,其中PI选自由以下部分组成的组:

(1) 式4的部分:



式4

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分连接至 R^3 ;

X选自 CR^2 或N;

Y选自 CR^7 或N;

每个 R^1 独立地选自空、氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^8 、 SR^8 、 NR^8R^9 、 $OCOR^8$ 、 OCO_2R^8 、 $OCONR^8R^9$ 、 COR^8 、 CO_2R^8 、 $CONR^8R^9$ 、 SOR^8 、 SO_2R^8 、 $SO_2NR^8R^9$ 、 $NR^{10}CO_2R^8$ 、 $NR^{10}COR^8$ 、 $NR^{10}C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^{10}SOR^8$ 、 $NR^{10}SO_2R^8$ 、 $NR^{10}SO_2NR^8R^9$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

R^8 和 R^9 、 R^8 和 R^{10} 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环;和

n独立地选自0、1、2、3、4和5;

R^2 和 R^7 独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{10}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{11}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{13}S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8

烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R^{11} 和 R^{12} 、 R^{11} 和 R^{12} 、 R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

R^3 选自空、氢、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)OR^{14}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{16}C(O)OR^{14}$ 、 $NR^{16}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{16}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{16}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{16}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{16}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^{14} 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

R^{15} 和 R^{16} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

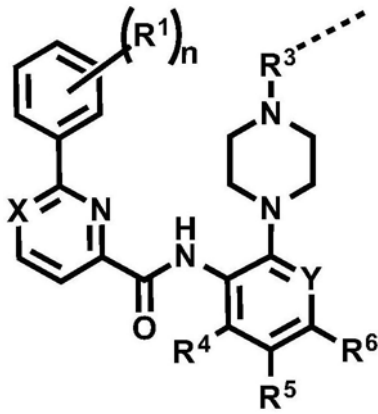
R^{14} 和 R^{15} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

R^4 、 R^5 和 R^6 独立地选自氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 $NR^{18}R^{19}$ 、 $OCOR^{17}$ 、 OCO_2R^{17} 、 $OCONR^{18}R^{19}$ 、 COR^{17} 、 CO_2R^{17} 、 $CONR^{18}R^{19}$ 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{17} 、 $SO_2NR^{18}R^{19}$ 、 $NR^{17}CO_2R^{18}$ 、 $NR^{17}COR^{18}$ 、 $NR^{17}C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $NR^{17}SOR^{18}$ 、 $NR^{17}SO_2R^{18}$ 、 $NR^{17}SO_2NR^{18}R^{19}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R^{17} 和 R^{18} 、 R^{18} 和 R^{19} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环；

(2) 式4A的部分：



式4A

其中

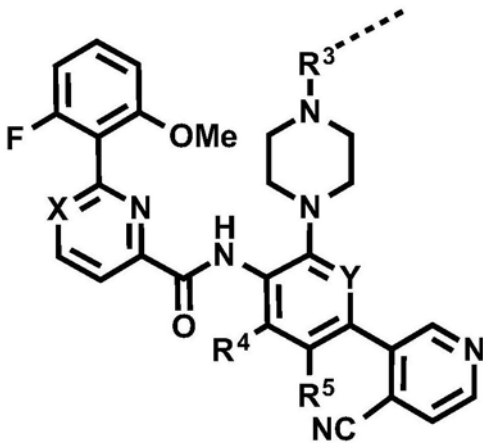
所述二价化合物的“连接基团”部分连接至 R^3 ；

X选自 CR^2 或N；

Y选自 CR^7 或N；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的定义与式4相同；和

(3) 式4B的部分：



式4B

其中

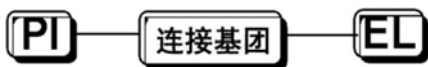
所述二价化合物的“连接基团”部分连接至 R^3 ；

X选自 CR^2 或N；

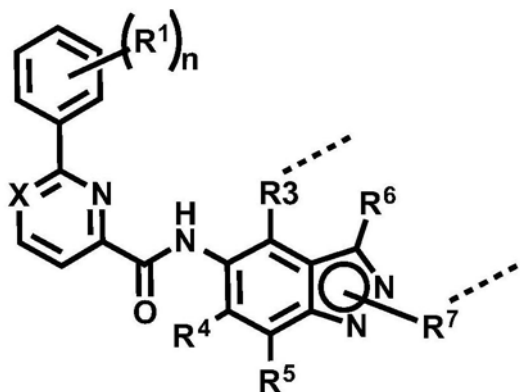
Y选自 CR^7 或N；和

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^7 的定义与式4相同。

10. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐，所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体，其中所述二价化合物具有如下结构：



其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签，其中PI为根据式5的部分：



式5

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^3 或 R^7 ;

X选自 CR^2 或N;

每个 R^1 独立地选自空、氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^8 、 SR^8 、 NR^8R^9 、 $OCOR^8$ 、 OCO_2R^8 、 $OCONR^8R^9$ 、 COR^8 、 CO_2R^8 、 $CONR^8R^9$ 、 SOR^8 、 SO_2R^8 、 $SO_2NR^8R^9$ 、 $NR^{10}CO_2R^8$ 、 $NR^{10}COR^8$ 、 $NR^{10}C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^{10}SOR^8$ 、 $NR^{10}SO_2R^8$ 、 $NR^{10}SO_2NR^8R^9$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

R^8 和 R^9 、 R^8 和 R^{10} 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环;和

n独立地选自0、1、2、3、4和5;

R^2 选自氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{10}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{11}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{13}S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

R^{11} 和 R^{12} 、 R^{11} 和 R^{13} 、 R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

R^3 和 R^7 独立地选自空、氢、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)OR^{14}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{16}C(O)OR^{14}$ 、 $NR^{16}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{16}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{16}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{16}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{16}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、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、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

$_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基氨基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^{14} 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基氨基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

R^{15} 和 R^{16} 独立地选自氢、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基氨基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

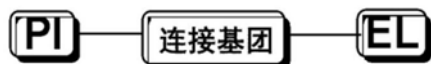
R^{14} 和 R^{15} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

R^4 、 R^5 和 R^6 独立地选自氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 OCOR^{17} 、 $\text{OCO}_2\text{R}^{17}$ 、 $\text{OCONR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 COR^{17} 、 CO_2R^{17} 、 $\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{17} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $\text{NR}^{17}\text{CO}_2\text{R}^{18}$ 、 $\text{NR}^{17}\text{COR}^{18}$ 、 $\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $\text{NR}^{17}\text{SOR}^{18}$ 、 $\text{NR}^{17}\text{SO}_2\text{R}^{18}$ 、 $\text{NR}^{17}\text{SO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基氨基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

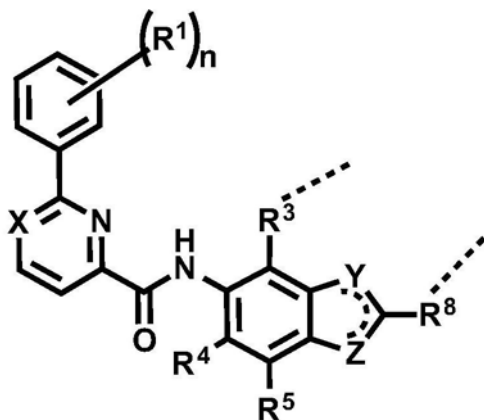
R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 独立地选自氢、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基氨基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R^{17} 和 R^{18} 、 R^{18} 和 R^{19} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环。

11. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐，所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体，其中所述二价化合物具有如下结构：



其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签，其中PI为根据式6的部分：



式6

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^3 或 R^8 ;

X选自 CR^2 或N;

Y选自 CR^6 或N;

Z选自 CR^7 或N或S;

每个 R^1 独立地选自空、氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^9 、 SR^9 、 NR^9R^{10} 、 $OCOR^9$ 、 OCO_2R^9 、 $OCOR^9R^{10}$ 、 COR^9 、 CO_2R^9 、 $CONR^9R^{10}$ 、 SOR^9 、 SO_2R^9 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}CO_2R^9$ 、 $NR^{11}COR^9$ 、 $NR^{11}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}SOR^9$ 、 $NR^{11}SO_2R^9$ 、 $NR^{11}SO_2NR^9R^{10}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

R^9 和 R^{10} 、 R^9 和 R^{11} 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环;和

n独立地选自0、1、2、3、4和5;

R^2 、 R^6 和 R^7 独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

R^{12} 和 R^{13} 、 R^{12} 和 R^{14} 、 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

R^3 和 R^8 独立地选自空、氢、 $C(O)R^{15}$ 、 $C(O)OR^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{16}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{17}C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}S(O)R^{15}$ 、 $NR^{17}S(O)_2R^{15}$ 、 $NR^{17}S(O)_2NR^{15}R^{16}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

R^{15} 为空或二价部分,所述二价部分选自任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

R^{16} 和 R^{17} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

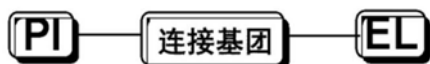
R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

R^4 和 R^5 独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹⁸、SR¹⁸、NR¹⁹R²⁰、OCOR¹⁸、OCO₂R¹⁸、OCONR¹⁹R²⁰、COR¹⁸、CO₂R¹⁸、CONR¹⁹R²⁰、SOR¹⁸、SO₂R¹⁸、SO₂NR¹⁹R²⁰、NR¹⁸CO₂R¹⁹、NR¹⁸COR¹⁹、NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²⁰、NR¹⁸SOR¹⁹、NR¹⁸SO₂R¹⁹、NR¹⁹SO₂NR¹⁹R²⁰、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

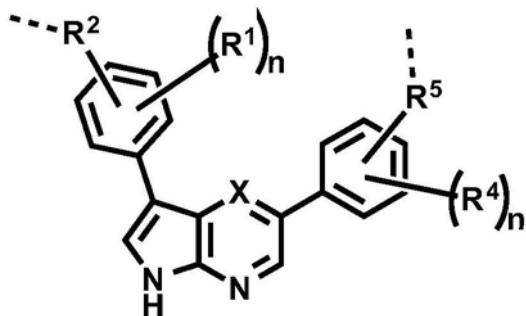
R^{18} 和 R^{19} 、 R^{19} 和 R^{20} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环。

12. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐，所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体，其中所述二价化合物具有如下结构：



其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签，其中PI为选自由以下组成的组中的部分：

(1) 根据式7的部分：



式7

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^2 或 R^5 ；

X选自CR³或N；

R^1 和 R^4 各自独立地选自空、氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR⁶、SR⁶、NR⁶R⁷、OCOR⁶、OCO₂R⁶、OCONR⁶R⁷、COR⁶、CO₂R⁶、CONR⁶R⁷、SOR⁶、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、NR⁸CO₂R⁶、NR⁸COR⁶、NR⁸C(O)NR⁶R⁷、NR⁸SOR⁶、NR⁸SO₂R⁶、NR⁸SO₂NR⁶R⁷、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R^6 和 R^7 、 R^6 和 R^8 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；和

n 独立地选自0、1、2、3、4和5；

R^2 和 R^5 独立地选自空、氢、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^{12} 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

R^{13} 和 R^{14} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

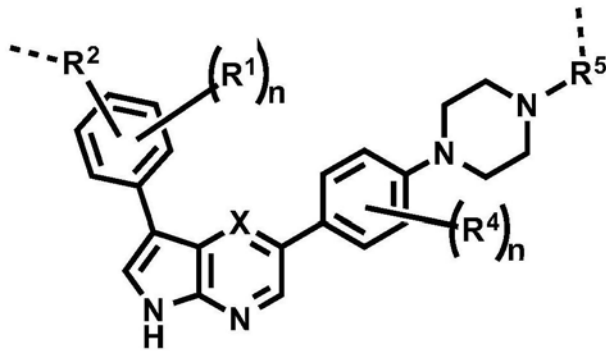
R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

R^3 选自氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^{14} 、 SR^{14} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)OR^{14}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{16}C(O)OR^{14}$ 、 $NR^{16}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{16}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{16}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{16}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{16}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R^{14} 和 R^{15} 、 R^{14} 和 R^{16} 、 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；和

(2) 根据式7A的部分：



式7A

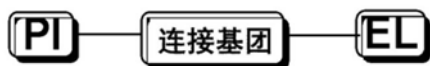
其中

所述二价化合物的“连接基团”部分连接至R²或R⁵；

X选自CR³或N；和

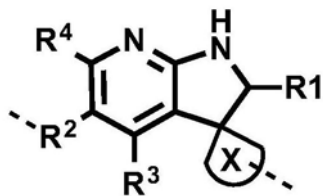
R¹、R²、R³、R⁴和R⁵的定义与式7相同。

13. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐，所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体，其中所述二价化合物具有如下结构：



其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签，其中PI为选自由以下组成的组中的部分：

(1) 根据式8的部分：



式8

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分连接至R²或X；

X为C₃₋₁₂环烷基、3元至14元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5元至14元杂芳基，其中X中的C₃₋₁₂环烷基、3元至14元杂环基、C₆₋₁₄芳基或5元至14元杂芳基各自任选地被独立地选自R⁵的1、2、3、4或5个取代基取代；

R¹选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

R²选自空、氢、C(O)R⁷、C(O)OR⁷、C(O)NR⁷R⁸、S(O)R⁷、S(O)₂R⁷、S(O)₂NR⁷R⁸、NR⁹C(O)OR⁷、NR⁸C(O)R⁷、NR⁹C(O)NR⁷R⁸、NR⁹S(O)R⁷、NR⁹S(O)₂R⁷、NR⁹S(O)₂NR⁷R⁸、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^7 为空或二价部分,所述二价部分选自任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

R^8 和 R^9 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

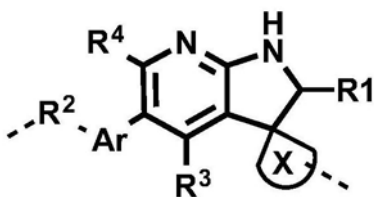
R^7 和 R^8 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

R^3 、 R^4 和 R^5 独立地选自空、氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $OCOR^{10}$ 、 OCO_2R^{10} 、 $OCONR^{10}R^{11}$ 、 COR^{10} 、 CO_2R^{10} 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 SOR^{10} 、 SO_2R^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{10}$ 、 $NR^{12}COR^{10}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{12}SOR^{10}$ 、 $NR^{12}SO_2R^{10}$ 、 $NR^{12}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

R^{10} 和 R^{11} 、 R^{10} 和 R^{12} 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环;

(2) 根据式8A的部分:



式8A

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分连接至 R^2 或 X ;

X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的定义与式8相同;

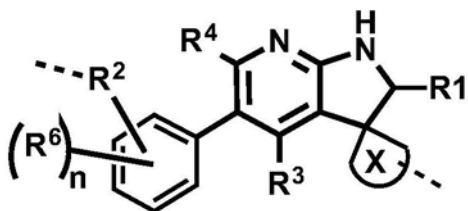
Ar 选自空、芳基和杂芳基,其各自被 R^2 取代并且任选地被独立地选自以下取代基中的一个或多个取代基取代:氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $OCOR^{13}$ 、 OCO_2R^{13} 、 $OCONR^{13}R^{14}$ 、 COR^{13} 、 CO_2R^{13} 、 $CONR^{13}R^{14}$ 、 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{15}CO_2R^{13}$ 、 $NR^{15}COR^{13}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{15}SOR^{13}$ 、 $NR^{15}SO_2R^{13}$ 、 $NR^{15}SO_2NR^{13}R^{14}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元

至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R^{13} 和 R^{14} 、 R^{13} 和 R^{15} 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；和

(3) 根据式8B的部分：



式8B

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分连接至 R^2 或 X ；

X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的定义与式8相同；

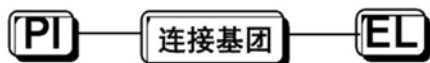
每个 R^6 独立地选自空、氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^{16} 、 SR^{16} 、 $NR^{16}R^{17}$ 、 $OCOR^{16}$ 、 OCO_2R^{16} 、 $OCOR^{16}R^{17}$ 、 COR^{16} 、 CO_2R^{16} 、 $CONR^{16}R^{17}$ 、 SOR^{16} 、 SO_2R^{16} 、 $SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{18}CO_2R^{16}$ 、 $NR^{18}COR^{16}$ 、 $NR^{18}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{18}SOR^{16}$ 、 $NR^{18}SO_2R^{16}$ 、 $NR^{18}SO_2NR^{16}R^{17}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

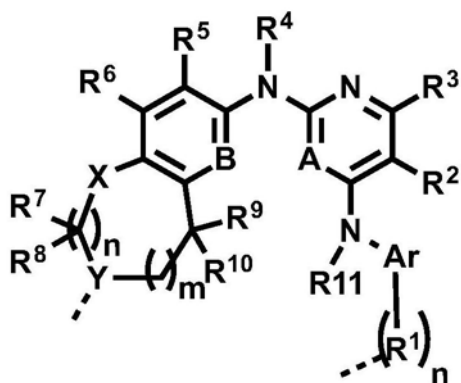
R^{16} 和 R^{17} 、 R^{16} 和 R^{18} 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；和

n 独立地选自0、1、2、3、4和5。

14. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐，所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体，其中所述二价化合物具有如下结构：



其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签，其中PI为根据式9的部分：



式9

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至Y或独立地连接至一个R¹；

每个R¹选自空、OR¹²、SR¹²、NR¹²R¹³、OC(O)R¹²、OC(O)OR¹²、OCONR¹²R¹³、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、CONR¹²R¹³、S(O)R¹²、S(O)₂R¹²、SO₂NR¹²R¹³、NR¹⁴C(O)OR¹²、NR¹⁴C(O)R¹²、NR¹⁴C(O)NR¹²R¹³、NR¹⁴S(O)R¹²、NR¹⁴S(O)₂R¹²、NR¹⁴S(O)₂NR¹²R¹³、P(O)R¹²R¹³、P(O)(OR¹²)、任选取代的C₁-C₈亚烷基、任选取代的C₂-C₈亚烯基、任选取代的C₂-C₈亚炔基、任选取代的C₃-C₈亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R¹²为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的C₁-C₈亚烷基、任选取代的C₂-C₈亚烯基、任选取代的C₂-C₈亚炔基、任选取代的C₃-C₈亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

R¹³和R¹⁴独立地选自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R¹²和R¹³、R¹²和R¹⁴、R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起形成3元至20元环烷基环或杂环基环；

n和m独立地选自0、1、2、3、4和5；

Ar选自空、芳基和杂芳基，其各自任选地被R¹取代；

R²、R³、R⁵和R⁶独立地选自氢、卤素、OR¹⁵、SR¹⁵、NR¹⁶R¹⁷、COR¹⁵、CO₂R¹⁵、C(O)NR¹⁶R¹⁷、SOR¹⁵、SO₂R¹⁵、SO₂NR¹⁶R¹⁷、NR¹⁵C(O)R¹⁶、NR¹⁵C(O)NR¹⁶R¹⁷、NR¹⁵SOR¹⁶、NR¹⁵SO₂R¹⁶、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R¹⁵、R¹⁶和R¹⁷独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R¹⁵和R¹⁶、R¹⁶和R¹⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰独立地选自空、氢、卤素、OR¹⁸、NR¹⁹R²⁰、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的

C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基；其中

R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基；或

R^{19} 和 R^{20} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

R^{11} 在每次出现时独立地选自氢、 $C(O)R^{21}$ 、 $C(O)OR^{21}$ 、 $C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $S(O)_2R^{21}$ 、 $S(O)_2NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{23}C(O)OR^{21}$ 、 $NR^{23}C(O)R^{21}$ 、 $NR^{23}C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{23}S(O)R^{21}$ 、 $NR^{23}S(O)_2R^{21}$ 、 $NR^{23}S(O)_2NR^{21}R^{22}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

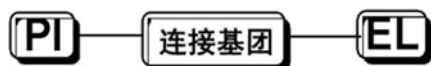
R^{21} 和 R^{22} 、 R^{21} 和 R^{23} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环；和

X、Y在每次出现时独立地选自空、CO、 CO_2 、 CH_2 、 $CR^{24}R^{25}$ 、 $C(O)NR^{24}$ 、 $C(S)NR^{24}$ 、O、S、SO、 SO_2 、 SO_2NR^{24} 、 NR^{24} 、 $NR^{24}CO$ 、 $NR^{24}CONR^{21}$ 、 $NR^{24}C(S)$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C_3 - C_{13} 稠合的环烷基、任选取代的 C_3 - C_{13} 稠合的杂环基、任选取代的 C_3 - C_{13} 桥连的环烷基、任选取代的 C_3 - C_{13} 桥连的杂环基、任选取代的 C_3 - C_{13} 螺环烷基、和任选取代的 C_3 - C_{13} 螺杂环基；其中

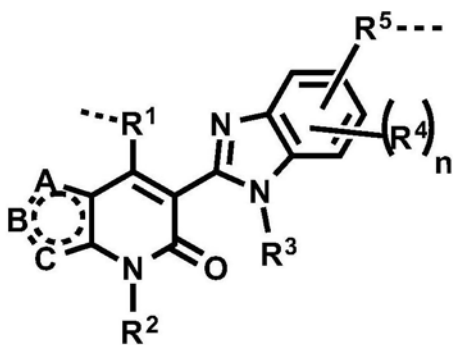
R^{24} 和 R^{25} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基、和任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基；和

A和B独立地选自C或N。

15. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐，所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体，其中所述二价化合物具有如下结构：



其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签，其中PI为根据式10的部分：



式10

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^1 或 R^5 ；

R^1 和 R^5 独立地选自空、氢、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $S(O)R^6$ 、 $S(O)_2R^6$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $NR^8C(O)OR^6$ 、 $NR^8C(O)R^6$ 、 $NR^8C(O)NR^6R^7$ 、 $NR^8S(O)R^6$ 、 $NR^8S(O)_2R^6$ 、 $NR^8S(O)_2NR^6R^7$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^6 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

R^7 和 R^8 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R^6 和 R^7 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

R^2 和 R^3 在每次出现时独立地选自氢、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^9$ 、 $NR^{11}C(O)R^9$ 、 $NR^{11}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}S(O)R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2NR^9R^{10}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R^9 和 R^{10} 、 R^9 和 R^{11} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环；

每个 R^4 选自空、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、 $OCONR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、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C₂-C₈亚炔基、任选取代的C₃-C₈亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R¹²为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的C₁-C₈亚烷基、任选取代的C₂-C₈亚烯基、任选取代的C₂-C₈亚炔基、任选取代的C₃-C₈亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

R¹³和R¹⁴独立地选自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R¹²和R¹³、R¹²和R¹⁴、R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起形成3元至20元环烷基环或杂环基环；

n独立地选自0、1、2、3、4和5；

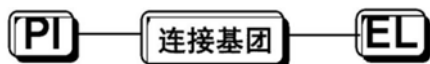
A、B和C中的一者为S，其它二者各自独立地选自CR¹⁵或N；

其中R¹⁵独立地选自空、氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹⁶、SR¹⁶、NR¹⁶R¹⁷、OCOR¹⁶、OCO₂R¹⁶、OCONR¹⁶R¹⁷、COR¹⁶、CO₂R¹⁶、CONR¹⁶R¹⁷、SOR¹⁶、SO₂R¹⁶、SO₂NR¹⁶R¹⁷、NR¹⁸CO₂R¹⁶、NR¹⁸COR¹⁶、NR¹⁸C(O)NR¹⁶R¹⁷、NR¹⁸SOR¹⁶、NR¹⁸SO₂R¹⁶、NR¹⁸SO₂NR¹⁶R¹⁷、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

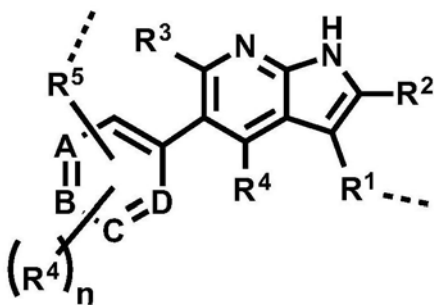
R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R¹⁶和R¹⁷、R¹⁶和R¹⁸与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环。

16. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐，所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体，其中所述二价化合物具有如下结构：



其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签，其中PI为根据式11的部分：



式11

其中

所述二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R¹或R⁵；

R¹和R⁵独立地选自空、氢、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、C(O)NR⁶R⁷、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、S(O)₂NR⁶R⁷、NR⁸C

(O)OR⁶、NR⁸C(O)R⁶、NR⁸C(O)NR⁶R⁷、NR⁸S(O)R⁶、NR⁸S(O)₂R⁶、NR⁸S(O)₂NR⁶R⁷、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R⁶为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

R⁷和R⁸独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R⁶和R⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

R²、R³和R⁴在每次出现时独立地选自氢、C(O)R⁹、C(O)OR⁹、C(O)NR⁹R¹⁰、S(O)R²¹、S(O)₂R⁹、S(O)₂NR⁹R¹⁰、NR¹¹C(O)OR⁹、NR¹¹C(O)R⁹、NR¹¹C(O)NR⁹R¹⁰、NR¹¹S(O)R⁹、NR¹¹S(O)₂R⁹、NR¹¹S(O)₂NR⁹R¹⁰、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R⁹、R¹⁰和R¹¹独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

R⁹和R¹⁰、R⁹和R¹¹与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环；

A、B和C各自独立地选自N或CR⁶；

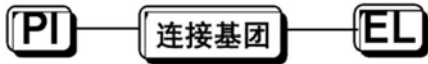
每个R⁶独立地选自空、氢、卤素、OR¹²、SR¹²、NR¹²R¹³、OC(O)R¹²、OC(O)OR¹²、OCONR¹²R¹³、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、CONR¹²R¹³、S(O)R¹²、S(O)₂R¹²、SO₂NR¹²R¹³、NR¹⁴C(O)OR¹²、NR¹⁴C(O)R¹²、NR¹⁴C(O)NR¹²R¹³、NR¹⁴S(O)R¹²、NR¹⁴S(O)₂R¹²、NR¹⁴S(O)₂NR¹²R¹³、任选取代的C₁-C₈亚烷基、任选取代的C₂-C₈亚烯基、任选取代的C₂-C₈亚炔基、任选取代的C₃-C₈亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基，其中；

R¹²、R¹³和R¹⁴独立地选自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

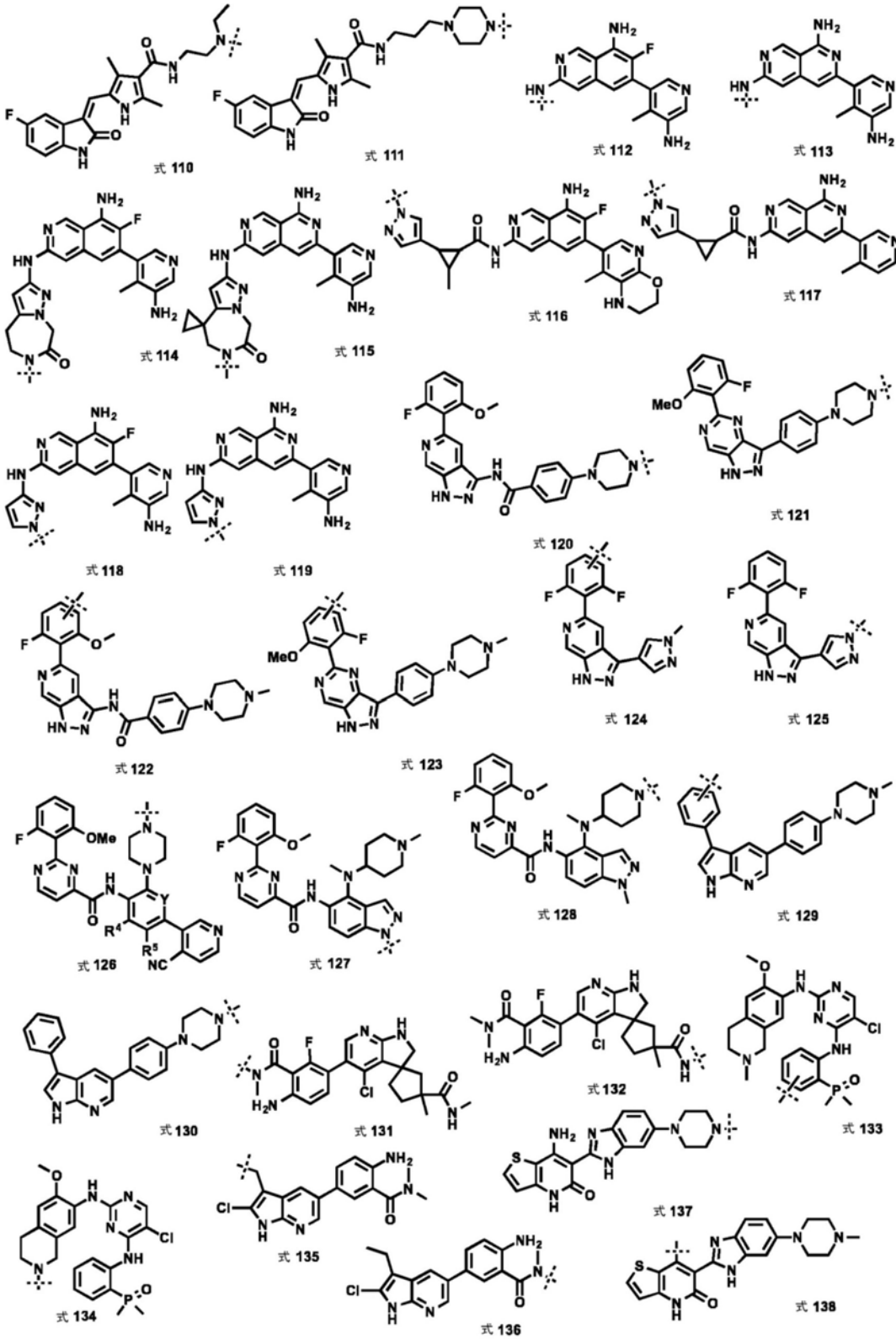
R¹²和R¹³、R¹²和R¹⁴、R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起形成3元至20元环烷基环或杂环基环；和

n独立地选自0、1、2、3、4和5。

17. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐，所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体，其中所述二价化合物具有如下结构：

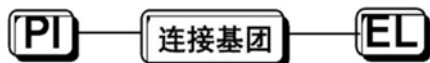


其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签,其中PI选自由以下部分组成的组:
[需要对各结构进行编号]



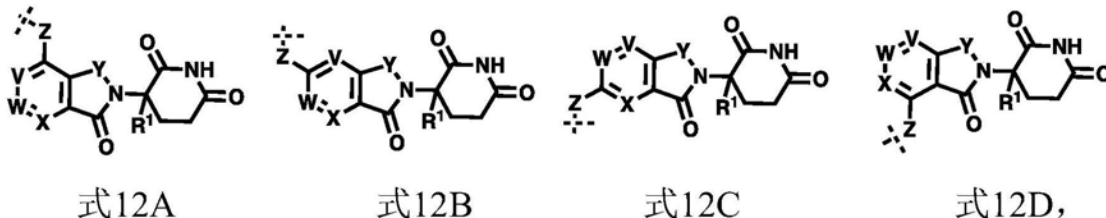
18. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐,所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标

签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体,其中所述二价化合物具有如下结构:



其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签,其中EL为选自由以下组成的组中的部分:

(1) 根据式12A、式12B、式12C和式12D的部分:



其中

V、W和X独立地选自 CR^2 和N;

Y选自CO、 CR^3R^4 和 $N=N$;

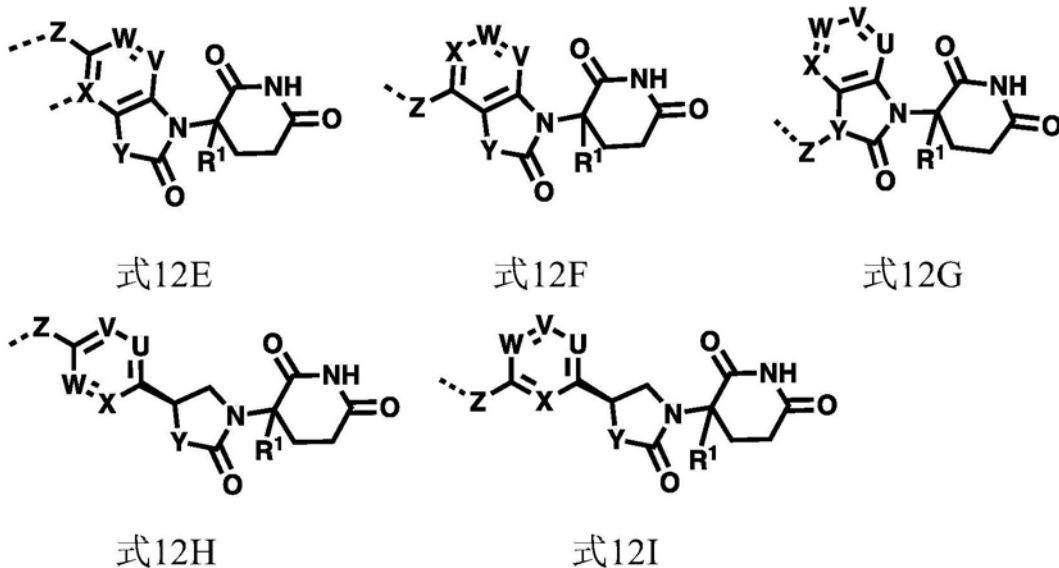
Z选自空、CO、 CR^5R^6 、 NR^5 、O、任选取代的 C_1-C_{10} 亚烷基、任选取代的 C_1-C_{10} 亚烯基、任选取代的 C_1-C_{10} 亚炔基、任选取代的3元至10元碳环基、任选取代的4元至10元杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 稠合的环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 稠合的杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 桥连的环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 桥连的杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 螺环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 螺杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;优选地,Z选自空、 CH_2 、 $CH=CH$ 、 $C\equiv C$ 、NH和O;

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

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

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

(2) 根据式12E、式12F、式12G、式12H和式12I之一的部分:



其中

U、V、W和X独立地选自 CR^2 和N；

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

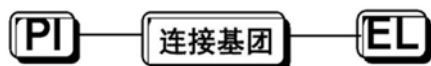
Z选自空、CO、 CR^5R^6 、 NR^5 、O、任选取代的 C_1-C_{10} 亚烷基、任选取代的 C_1-C_{10} 亚烯基、任选取代的 C_1-C_{10} 亚炔基、任选取代的3元至10元碳环基、任选取代的4元至10元杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 稠合的环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 稠合的杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 桥连的环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 桥连的杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 螺环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 螺杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；优选地，Z选自空、 CH_2 、 $CH=CH$ 、 $C\equiv C$ 、NH和O；

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

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

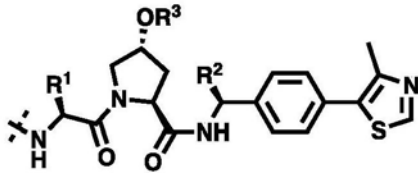
R^5 和 R^6 独立地选自空、氢、卤素、氧代基、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的3元至6元碳环基、和任选取代的4元至6元杂环基；或者 R^5 和 R^6 与它们所连接的原子一起形成3元至6元碳环基、或4元至6元杂环基。

19. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐，所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体，其中所述二价化合物具有如下结构：



其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签，其中EL为选自由以下组成的组中的部分：

(1) 根据式13A的部分：



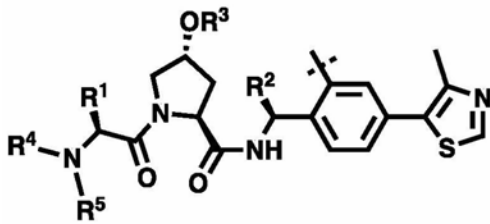
式13A,

其中

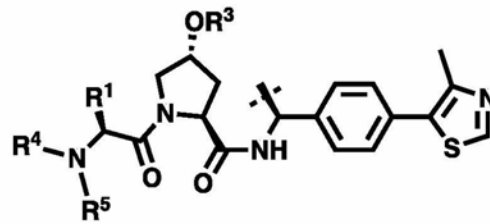
R^1 和 R^2 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 氨基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_7 环烷基、任选取代的3元至7元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、和任选取代的 C_2 - C_8 炔基;和

R^3 为氢、任选取代的 $C(0)C_1$ - C_8 烷基、任选取代的 $C(0)C_1$ - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 $C(0)C_1$ - C_8 卤代烷基、任选取代的 $C(0)C_1$ - C_8 羟基烷基、任选取代的 $C(0)C_1$ - C_8 氨基烷基、任选取代的 $C(0)C_1$ - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 $C(0)C_3$ - C_7 环烷基、任选取代的 $C(0)$ (3元至7元杂环基)、任选取代的 $C(0)C_2$ - C_8 烯基、任选取代的 $C(0)C_2$ - C_8 炔基、任选取代的 $C(0)OC_1$ - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 $C(0)OC_1$ - C_8 卤代烷基、任选取代的 $C(0)OC_1$ - C_8 羟基烷基、任选取代的 $C(0)OC_1$ - C_8 氨基烷基、任选取代的 $C(0)OC_1$ - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 $C(0)OC_3$ - C_7 环烷基、任选取代的 $C(0)O$ (3元至7元杂环基)、任选取代的 $C(0)OC_2$ - C_8 烯基、任选取代的 $C(0)OC_2$ - C_8 炔基、任选取代的 $C(0)NC_1$ - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 $C(0)NC_1$ - C_8 卤代烷基、任选取代的 $C(0)NC_1$ - C_8 羟基烷基、任选取代的 $C(0)NC_1$ - C_8 氨基烷基、任选取代的 $C(0)NC_1$ - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 $C(0)NC_3$ - C_7 环烷基、任选取代的 $C(0)N$ (3元至7元杂环基)、任选取代的 $C(0)NC_2$ - C_8 烯基、任选取代的 $C(0)NC_2$ - C_8 炔基、任选取代的 $P(0)(OH)_2$ 、任选取代的 $P(0)(OC_1-C_8\text{烷基})_2$ 、和任选取代的 $P(0)(OC_1-C_8\text{芳基})_2$;和

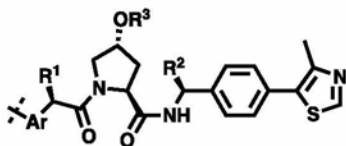
(2) 根据式13B、式13C、式13D、式13E和式13F的部分:



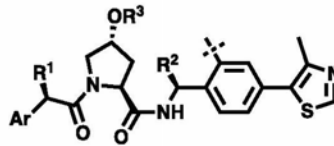
式13B



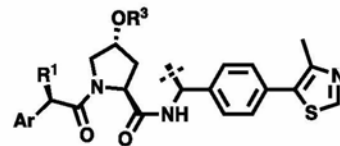
式13C



式13D



式13E



式13F

其中

R^1 和 R^2 独立地选自氢、卤素、OH、 NH_2 、CN、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 氨基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_7 环烷基、任选取代的3元至7元杂

环基、任选取代的C₂-C₈烯基、和任选取代的C₂-C₈炔基；(优选地，R¹选自异丙基或叔丁基；并且R²选自氢或甲基)；

R³为氢、任选取代的C(O)C₁-C₈烷基、任选取代的C(O)C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C(O)C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C(O)C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C(O)C₁-C₈氨基烷基、任选取代的C(O)C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C(O)C₃-C₇环烷基、任选取代的C(O)(3元至7元杂环基)、任选取代的C(O)C₂-C₈烯基、任选取代的C(O)C₂-C₈炔基、任选取代的C(O)OC₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C(O)OC₁-C₈卤代烷基、任选取代的C(O)OC₁-C₈羟基烷基、任选取代的C(O)OC₁-C₈氨基烷基、任选取代的C(O)OC₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C(O)OC₃-C₇环烷基、任选取代的C(O)O(3元至7元杂环基)、任选取代的C(O)OC₂-C₈烯基、任选取代的C(O)OC₂-C₈炔基、任选取代的C(O)NC₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C(O)NC₁-C₈卤代烷基、任选取代的C(O)NC₁-C₈羟基烷基、任选取代的C(O)NC₁-C₈氨基烷基、任选取代的C(O)NC₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C(O)NC₃-C₇环烷基、任选取代的C(O)N(3元至7元杂环基)、任选取代的C(O)NC₂-C₈烯基、任选取代的C(O)NC₂-C₈炔基、任选取代的P(O)(OH)₂、任选取代的P(O)(OC₁-C₈烷基)₂、和任选取代的P(O)(OC₁-C₈芳基)₂；和

R⁴和R⁵独立地选自氢、COR⁶、CO₂R⁶、CONR⁶R⁷、SOR⁶、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

R⁶和R⁷独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

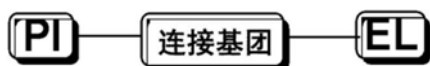
R⁴和R⁵、R⁶和R⁷与它们所连接的原子一起形成4元至8元环烷基环或杂环基环；

Ar选自芳基和杂芳基，其各自任选地被独立地选自以下取代基中的一个或多个取代基取代：F、Cl、CN、NO₂、OR⁸、NR⁸R⁹、COR⁸、CO₂R⁸、CONR⁸R⁹、SOR⁸、SO₂R⁸、SO₂NR⁹R¹⁰、NR⁹COR¹⁰、NR⁸C(O)NR⁹R¹⁰、NR⁹SOR¹⁰、NR⁹SO₂R¹⁰、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₆卤代烷基、任选取代的C₁-C₆羟基烷基、任选取代的C₁-C₆烷基氨基C₁-C₆烷基、任选取代的C₃-C₇环烷基、任选取代的3元至7元杂环基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的芳基、和任选取代的C₄-C₅杂芳基；其中

R⁸、R⁹和R¹⁰独立地选自空、氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₇环烷基、任选取代的3元至7元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

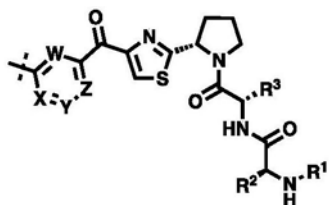
R⁸和R⁹、R⁹和R¹⁰与它们所连接的原子一起形成4元至8元环烷基环或杂环基环。

20. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐，所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体，其中所述二价化合物具有如下结构：



其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签，其中EL为选自由以下组成的组中的部分：

(1) 根据式14A的部分：



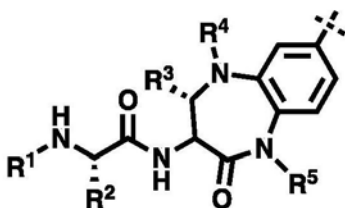
式14A,

其中

V、W、X和Z独立地选自CR⁴和N;

R¹、R²、R³和R⁴独立地选自氢、任取代的C₁-C₈烷基、任取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任取代的C₁-C₈卤代烷基、任取代的C₁-C₈羟基烷基、任取代的C₃-C₇环烷基、任取代的3元至7元杂环基、任取代的C₂-C₈烯基、和任取代的C₂-C₈炔基;和

(2) 根据式14B的部分:



式14B,

其中

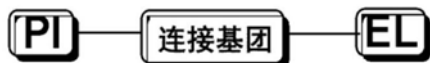
R¹、R²和R³独立地选自氢、卤素、任取代的C₁-C₈烷基、任取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任取代的C₁-C₈卤代烷基、任取代的C₁-C₈羟基烷基、任取代的C₃-C₇环烷基、任取代的3元至7元杂环基、任取代的C₂-C₈烯基、和任取代的C₂-C₈炔基;

R⁴和R⁵独立地选自氢、COR⁶、CO₂R⁶、CONR⁶R⁷、SOR⁶、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、任取代的C₁-C₈烷基、任取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任取代的芳基-C₁-C₈烷基、任取代的3元至8元环烷基、任取代的3元至8元杂环基、任取代的芳基、和任取代的杂芳基;其中

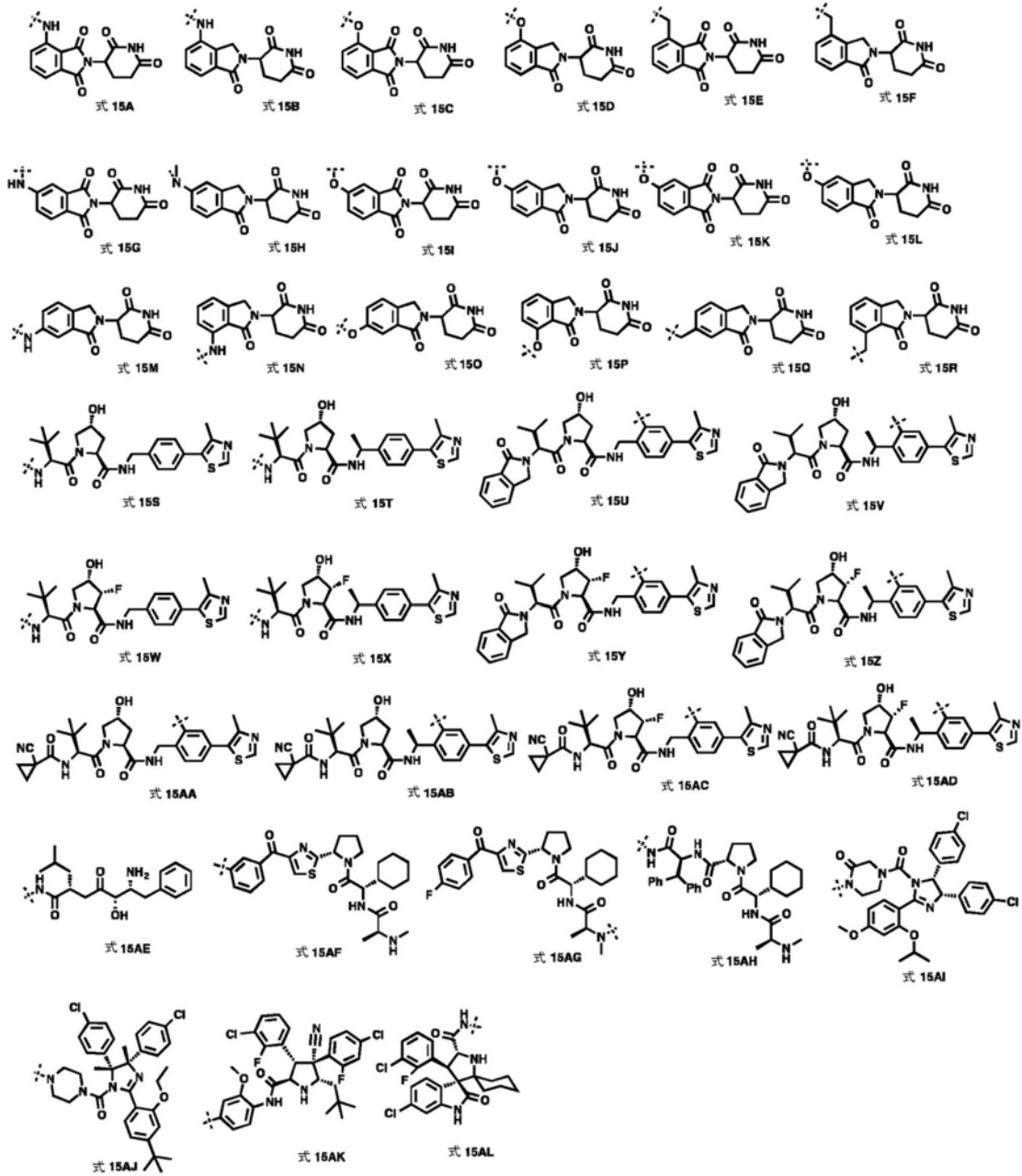
R⁶和R⁷独立地选自氢、任取代的C₁-C₈烷基、任取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任取代的3元至8元环烷基、任取代的3元至8元杂环基、任取代的芳基、和任取代的杂芳基;或

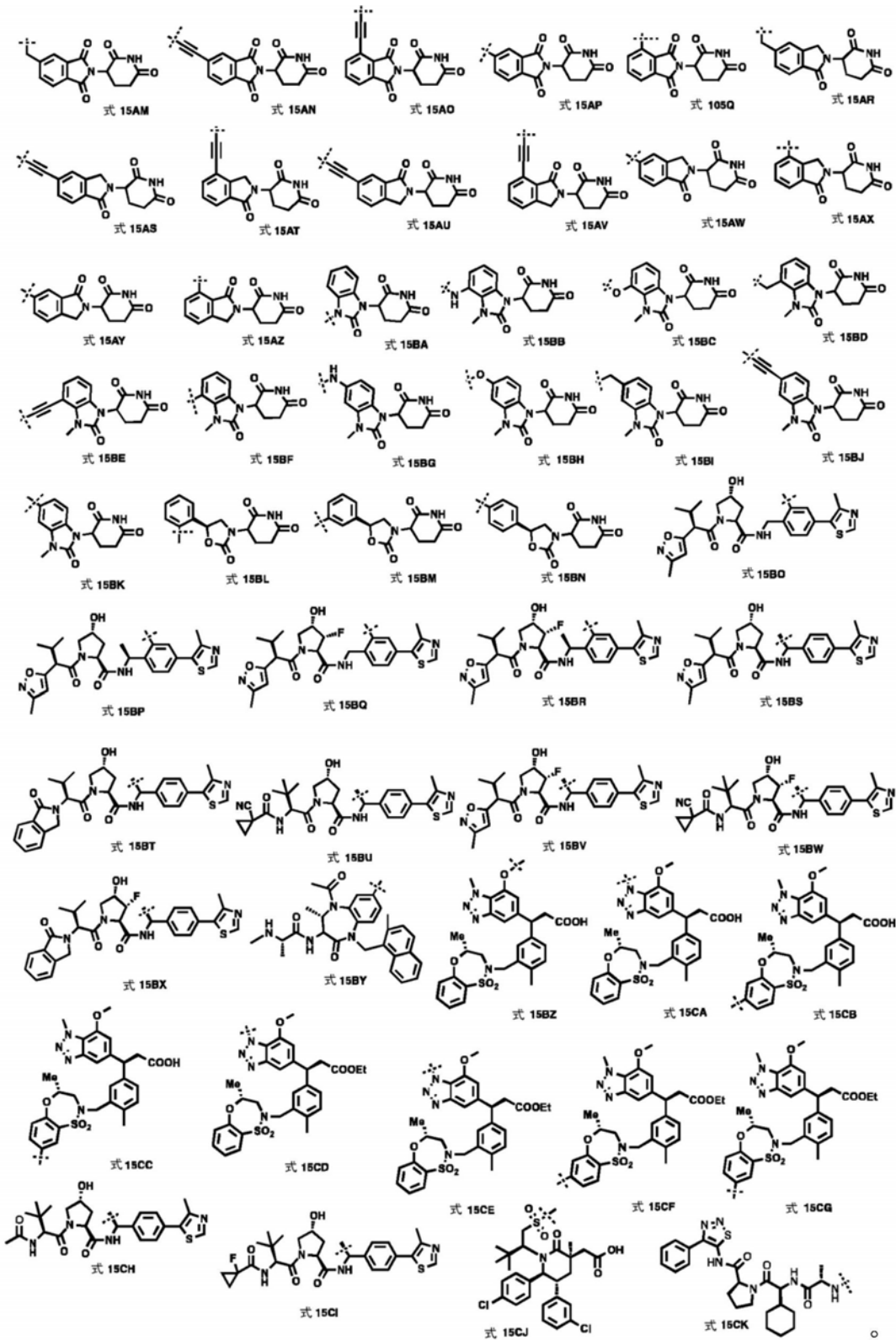
R⁶和R⁷与它们所连接的原子一起形成4元至8元环烷基环或杂环基环。

21. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐,所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体,其中所述二价化合物具有如下结构:

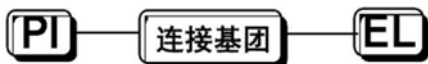


其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签,其中EL为选自由以下组成的组中的部分:





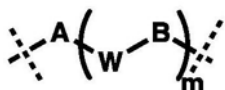
22. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐,所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体,其中所述二价化合物具有如下结构:



其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签,其中所述连接基团为选自由以下组

成的组中的部分：

(1) 根据式16的部分：



式16,

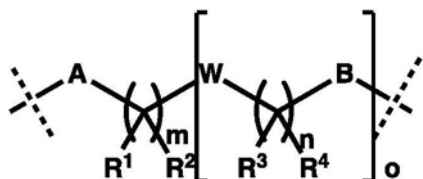
其中

A、W和B在每次出现时独立地选自空、CO、CO₂、C(O)NR¹、C(S)NR¹、O、S、SO、SO₂、SO₂NR¹、NR¹、NR¹CO、NR¹CONR²、NR¹C(S)、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、和任选取代的C₃-C₁₃螺杂环基；其中

R¹和R²独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的3元至8元环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；和

m为0至15；

(2) 根据式16A的部分：



式16A,

其中

R¹、R²、R³和R⁴在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH₂、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

A、W和B在每次出现时独立地选自空、CO、CO₂、C(O)NR⁵、C(S)NR⁵、O、S、SO、SO₂、SO₂NR⁵、NR⁵、NR⁵CO、NR⁵CONR⁶、NR⁵C(S)、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、和任选取代的C₃-C₁₃螺杂环基；其中

R⁵和R⁶独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的

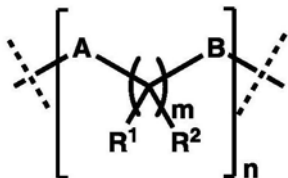
C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

m为0至15；

n在每次出现时为0至15；和

o为0至15；

(3) 根据式16B的部分：



式16B，

其中

R¹和R²在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH₂、和任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、或C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

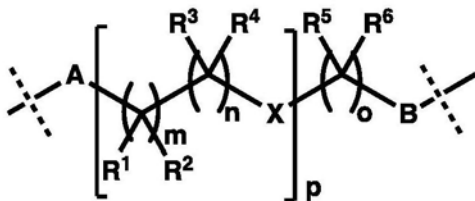
A和B在每次出现时独立地选自空、CO、CO₂、C(O)NR³、C(S)NR³、O、S、SO、SO₂、SO₂NR³、NR³、NR³CO、NR³CONR⁴、NR³C(S)、和任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、或C₃-C₁₃螺杂环基；其中

R³和R⁴独立地选自氢、和任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、或C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

m各自为0至15；和

n为0至15；

(4) 根据式16C的部分：



式16C，

其中

X选自O、NH和NR⁷；

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH₂、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

A和B在每次出现时独立地选自空、CO、NH、NH-CO、CO-NH、CH₂-NH-CO、CH₂-CO-NH、NH-CO-CH₂、CO-NH-CH₂、CH₂-NH-CH₂-CO-NH、CH₂-NH-CH₂-NH-CO、-CO-NH、CO-NH-CH₂-NH-CH₂、CH₂-NH-CH₂、CO₂、C(O)NR⁷、C(S)NR⁷、O、S、SO、SO₂、SO₂NR⁷、NR⁷、NR⁷CO、NR⁷CONR⁸、NR⁷C(S)、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、和任选取代的C₃-C₁₃螺杂环基；其中

R⁷和R⁸独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

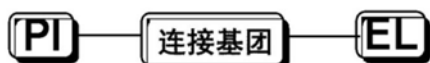
m在每次出现时为0至15；

n在每次出现时为0至15；

o为0至15；和

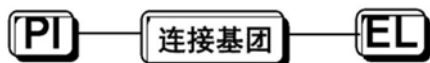
p为0至15。

23. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐，所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体，其中所述二价化合物具有如下结构：



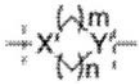
其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签，其中所述连接基团为选自由以下的环组成的组中的部分，所述环选自由3元至13元环、3元至13元稠环、3元至13元桥环和3元至13元螺环组成的组。

24. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐，所述二价化合物包含缀合至降解/破坏标签的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 配体，其中所述二价化合物具有如下结构：

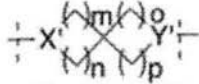


其中PI包含HPK1配体并且EL包含降解/破坏标签，其中所述连接基团为选自由以下组成的组中的部分：

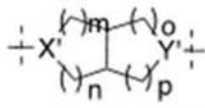
(1) 根据式C1、式C2、式C3、式C4和式C5之一的部分：



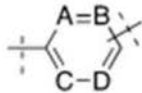
X' = N 或 CH
 Y' = N 或 CH
 m = 0-5
 n = 0-5 式C1,



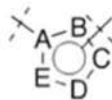
X' = N 或 CH
 Y' = N 或 CH
 m = 0-5
 n = 0-5
 o = 0-5
 p = 0-5 式C2,



X' = N 或 CH
 Y' = N 或 CH
 m = 0-5
 n = 0-5
 o = 0-5
 p = 0-5 式C3,



A = CH, C(C₁₋₃ 烷基), 或 N
 B = CH, C(C₁₋₃ 烷基), 或 N
 C = CH, C(C₁₋₃ 烷基), 或 N
 D = CH, C(C₁₋₃ 烷基), 或 N 式C4, 和



A = C, CH, C(C₁₋₃ 烷基), N, NH, N(C₁₋₃ 烷基), O, S
 B = C, CH, C(C₁₋₃ 烷基), N, NH, N(C₁₋₃ 烷基), O, S
 C = C, CH, C(C₁₋₃ 烷基), N, NH, N(C₁₋₃ 烷基), O, S
 D = C, CH, C(C₁₋₃ 烷基), N, NH, N(C₁₋₃ 烷基), O, S
 E = C, CH, C(C₁₋₃ 烷基), N, NH, N(C₁₋₃ 烷基), O, S 式C5。

25. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐,所述二价化合物选自由以下组成的组:

HC58-18、HC58-19、HC58-20、HC58-22、HC58-23、HC58-24、HC58-25、HC58-26、HC58-27、
 HC58-28、HC58-29、HC58-30、HC58-31、HC58-32、HC58-33、HC58-34、HC58-35、HC58-36、HC58-
 37、HC58-38、HC58-39、HC58-40、HC58-41、HC58-43、HC58-44、HC58-45、HC58-46、HC58-53、
 HC58-57、HC58-58、HC58-59、HC58-60、HC58-63、HC58-64、HC58-65、HC58-66、HC58-67、HC58-
 68、HC58-69、HC58-70、HC58-71、HC58-73、HC58-74、HC58-75、HC58-76、HC58-77、HC58-78、
 HC58-133、HC58-134、HC58-135、HC58-136、HC58-137、HC58-138、HC58-139、HC58-144、HC58-
 145、HC58-146、HC58-147、HC58-148、HC58-149、HC58-150、HC58-158、HC58-159、HC58-160、

HC58-161、HC58-164、HC58-165、HC58-167、HC58-178、HC58-179、HC58-180、HC58-181、HC58-182、HC58-183、HC58-184、HC58-185、HC65-2、HC65-3、HC65-4、HC65-5、HC65-6、HC65-7、HC65-8、HC65-13、HC65-14、HC65-15、HC65-16、HC65-17、HC65-18、HC65-19、HC65-24、HC65-25、HC65-26、HC65-27、HC65-28、HC65-29、HC65-30、HC65-33、HC65-34、HC65-35、HC65-37、HC65-175、HC65-183、HC65-184、HC65-185、HC65-186、HC75-1、HC75-2、HC75-3、HC75-4、HC75-5、HC75-6、HC75-7、HC75-8、HC75-9、HC75-10、HC75-11、HC75-12、HC75-13、HC75-14、HC75-15、HC75-16、HC75-17、HC75-18、HC75-18、HC75-20、HC75-21、HC75-22、HC75-23、HC75-24、HC75-29、HC75-31、HC75-34、HC75-35、HC75-36、HC75-37、HC75-38、HC75-39、HC75-40、HC75-41、HC75-42、HC75-43、HC75-44、HC75-45、HC75-46、HC75-47、HC75-48、HC75-49、HC75-50、HC75-52、HC75-53、HC75-54、HC75-55、HC75-56、HC75-57、HC75-58、HC75-59、HC75-60、HC75-61、HC75-62、HC90-33、HC90-34、HC90-35、HC90-36、HC90-37、HC90-41、HC90-42、HC90-43、HC90-44、HC90-45、HC90-46、HC90-47、HC90-49、HC90-50、HC90-51、HC90-52、HC90-53、HC90-54、HC90-55、HC90-56、HC90-57、HC90-58、HC90-59、HC90-61、HC90-66、HC90-69、HC90-70、HC90-71、HC90-72、HC90-73、HC90-74、HC90-84、HC90-85、HC90-86、HC90-87、HC90-88、HC90-89、HC90-90、HC90-91、HC90-92、HC90-93、HC90-94、HC90-95、HC90-96、HC90-97、HC90-102、HC90-103、HC90-104、HC90-105、HC90-106、HC90-107、HC90-108、HC90-109、HC90-110、HC90-111、HC90-112、HC90-113、HC90-117、HC90-119、HC90-120、HC90-121、HC90-122、HC90-123、HC90-124、HC90-125、HC90-126、HC90-127、HC90-128、HC90-129、HC90-130、HC90-131、HC90-132、HC90-133、HC90-134、HC90-135、HC90-136、HC90-60、HC90-62、HC90-63、HC90-64、HC90-65、HC90-67和HC90-68、或其类似物。

26. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐,所述二价化合物选自由以下组成的组:

HC58-18、HC58-19、HC58-20、HC58-22、HC58-23、HC58-24、HC58-25、HC58-26、HC58-27、HC58-28、HC58-29、HC58-30、HC58-31、HC58-32、HC58-33、HC58-34、HC58-35、HC58-36、HC58-37、HC58-38、HC58-39、HC58-40、HC58-41、HC58-43、HC58-44、HC58-45、HC58-46、HC58-53、HC58-57、HC58-58、HC58-59、HC58-60、HC58-63、HC58-64、HC58-65、HC58-66、HC58-67、HC58-68、HC58-69、HC58-70、HC58-71、HC58-73、HC58-74、HC58-75、HC58-76、HC58-77、HC58-78、HC58-133、HC58-134、HC58-135、HC58-136、HC58-137、HC58-138、HC58-139、HC58-144、HC58-145、HC58-146、HC58-147、HC58-148、HC58-149、HC58-150、HC58-158、HC58-159、HC58-160、HC58-161、HC58-164、HC58-165、HC58-167、HC58-178、HC58-179、HC58-180、HC58-181、HC58-182、HC58-183、HC58-184、HC58-185、HC65-2、HC65-3、HC65-4、HC65-5、HC65-6、HC65-7、HC65-8、HC65-13、HC65-14、HC65-15、HC65-16、HC65-17、HC65-18、HC65-19、HC65-24、HC65-25、HC65-26、HC65-27、HC65-28、HC65-29、HC65-30、HC65-33、HC65-34、HC65-35和HC65-37。

27. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐,所述二价化合物选自由以下组成的组:

HC65-175、HC65-183、HC65-184、HC65-185、HC65-186、HC75-1、HC75-2、HC75-3、HC75-4、HC75-5、HC75-6、HC75-7、HC75-8、HC75-9、HC75-10、HC75-11、HC75-12、HC75-13、HC75-14、HC75-15、HC75-16、HC75-17、HC75-18、HC75-18、HC75-20、HC75-21、HC75-22、HC75-23、HC75-24、HC75-29、HC75-31、HC75-34、HC75-35、HC75-36、HC75-37、HC75-38、HC75-39、HC75-40、HC75-41、HC75-42、HC75-43、HC75-44、HC75-45、HC75-46、HC75-47、HC75-48、HC75-49、HC75-50、HC75-52、HC75-53、HC75-54、HC75-55、HC75-56、HC75-57、HC75-58、HC75-59、HC75-60、

HC75-61和HC75-62。

28. 一种二价化合物及其药学上可接受的盐,所述二价化合物选自由以下组成的组:

HC90-33、HC90-34、HC90-35、HC90-36、HC90-37、HC90-41、HC90-42、HC90-43、HC90-44、HC90-45、HC90-46、HC90-47、HC90-49、HC90-50、HC90-51、HC90-52、HC90-53、HC90-54、HC90-55、HC90-56、HC90-57、HC90-58、HC90-59、HC90-61、HC90-66、HC90-69、HC90-70、HC90-71、HC90-72、HC90-73、HC90-74、HC90-84、HC90-85、HC90-86、HC90-87、HC90-88、HC90-89、HC90-90、HC90-91、HC90-92、HC90-93、HC90-94、HC90-95、HC90-96、HC90-97、HC90-102、HC90-103、HC90-104、HC90-105、HC90-106、HC90-107、HC90-108、HC90-109、HC90-110、HC90-111、HC90-112、HC90-113、HC90-117、HC90-119、HC90-120、HC90-121、HC90-122、HC90-123、HC90-124、HC90-125、HC90-126、HC90-127、HC90-128、HC90-129、HC90-130、HC90-131、HC90-132、HC90-133、HC90-134、HC90-135、HC90-136、HC90-60、HC90-62、HC90-63、HC90-64、HC90-65、HC90-67和HC90-68。

29. 一种在有需要的受试者中治疗HPK1介导的疾病的方法,所述方法包括:

对患有HPKI介导的疾病的受试者给予根据权利要求1-28中任一项所述的二价化合物。

30. 一种在有需要的受试者中治疗HPK1介导的疾病的方法,所述方法包括:

对患有HPKI介导的疾病的受试者给予包含根据权利要求1-28中任一项所述的二价化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

31. 根据权利要求29所述的方法,其中所述HPK1介导的疾病选自由癌症、产生耗竭性免疫应答的慢性感染、感染介导的免疫抑制、免疫应答的与年龄相关的降低、认知功能的与年龄相关的降低、和不孕症组成的组。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述癌症选自由乳腺癌、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头颈癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、及其远端转移、淋巴瘤、肉瘤、和白血病组成的组。

33. 一种降低细胞中HPK1表达的表达式的方法,所述方法包括:

从受试者的身体中分离细胞;

用根据权利要求1至28中任一项所述的二价化合物处理所述细胞;和

将经处理的细胞重新导入所述受试者的身体。

34. 根据权利要求33所述的方法,其中所述细胞选自由自体骨髓细胞、脐带血干细胞和外周血或骨髓干细胞组成的组。

35. 根据权利要求33所述的方法,其中所述细胞为选自由T细胞、基因工程T细胞、嵌合抗原受体(CAR) T细胞、肿瘤浸润淋巴细胞、树突细胞、巨噬细胞、肥大细胞、粒细胞(包括嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞)、自然杀伤细胞、NK T细胞和B细胞组成的组中的免疫细胞。

36. 一种增加白介素-2从T细胞中的分泌的方法,所述方法包括:

从受试者的身体分离T细胞;

用根据权利要求1-28中任一项所述的二价化合物处理所述T细胞;和

将所述T细胞重新导入所述受试者的身体。

37. 一种在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括:

对患有癌症的受试者给予:

包含根据权利要求1-28中任一项所述的二价化合物和药学上可接受的载体的药物组合物,和

包含检查点抑制剂和药学上可接受的载体的药物组合物。

38. 根据权利要求37所述的方法,其中所述检查点抑制剂选自由抗-PD-1、抗-PD-L1和抗-CTLA-4组成的组。

39. 根据权利要求38所述的方法,其中所述检查点抑制剂为抗-PD-1。

40. 根据权利要求39所述的方法,其中所述抗-PD-1选自由派姆单抗、纳武单抗和西米普利单抗组成的组。

41. 根据权利要求40所述的方法,其中所述癌症选自由黑色素瘤、肺癌、肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤、头颈癌、结肠癌和肝癌组成的组。

42. 根据权利要求38所述的方法,其中所述检查点抑制剂为抗-PD-L1。

43. 根据权利要求42所述的方法,其中所述抗-PD-L1选自由阿特殊单抗、阿维鲁单抗和度伐利尤单抗组成的组。

44. 根据权利要求43所述的方法,其中所述癌症选自由非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、尿路上皮癌和头颈癌组成的组。

45. 根据权利要求38所述的方法,其中所述检查点抑制剂为抗-CDLA-4。

46. 根据权利要求45所述的方法,其中所述抗-CDLA-4选自由派姆单抗、纳武单抗和西米普利单抗组成的组。

47. 根据权利要求40所述的方法,其中所述癌症选自由黑色素瘤、肺癌、肾细胞癌、胶质母细胞瘤、肝细胞癌、大B细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、头颈癌、结肠癌和肝癌组成的组。

48. 一种在有需要的受试者中治疗具有升高的环氧合酶-2的表达的癌症的方法,所述方法包括:

对患有具有升高的环氧合酶-2的表达的癌症的受试者给予包含根据权利要求1-28中任一项所述的二价化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

49. 根据权利要求48所述的方法,其中所述癌症选自由结肠癌、肺癌、肉瘤和乳腺癌组成的组。

50. 根据权利要求37所述的方法,其中同时给予两种组合物。

51. 根据权利要求37所述的方法,其中依次给予两种组合物。

作为HPK1的降解剂的异双功能化合物

技术领域

[0001] 本公开涉及降解和/或破坏造血祖细胞激酶1 (HPK1) 的二价化合物(例如, 异双功能化合物)、包含一种或多种所述二价化合物的组合物、及其用于在有需要的受试者中治疗HPK1介导的疾病的使用方法。本公开还涉及用于设计此类二价化合物的方法。

背景技术

[0002] 与仅抑制目标酶的催化活性的传统酶抑制剂不同, 异双功能化合物, 也称为蛋白水解靶向嵌合体 (proteolysis-targeted chimera, PROTAC), 除了抑制酶活性以外, 还结合并诱导酶的降解, 从而消除蛋白潜在的支架功能 (scaffolding function) (Buckley和 Crews, 2014)。本文中公开的HPK1降解剂提供了治疗HPK1介导的疾病的新机理。此外, 与抑制HPK1的催化活性相反, 降解剂靶向HPK1以进行降解的能力有望克服耐药性, 无论是由于先前治疗中使用的药物引起的耐药性或者是由基因突变、扩增或其它所引起的获得性耐药。

[0003] Lewis Thomas和Frank Macfarlane Burnet首先引入免疫系统持续监视宿主是否出现新生癌细胞并且在它们成为肿瘤之前将它们清除的概念 (Burnet, 1970)。虽然数条证据表明我们的免疫系统可以完成此类任务 (Corthay, 2014), 但是此类概念的最直接的支持来自靶向阻碍抗肿瘤免疫作用的抑制性分子的免疫肿瘤学药物的开发, 使得免疫系统积极地参与并且清除先前难以治疗的癌症 (Ribas和 Wolchok, 2018)。免疫检查点抑制剂方法的成功为如何可以激发耗竭的免疫系统以重新接触癌细胞提供了路线 (roadmap)。该理论框架促进了对可以用作新型免疫检查点靶点的新型免疫检查点受体的探索。

[0004] 造血祖细胞激酶1 (HPK1, 也称为MAP4K1) (T细胞抗原受体 (TCR) 信号转导通路的细胞内负调节因子) 为Ste20丝氨酸/苏氨酸激酶的KHS亚家族的成员 (Hu等人, 1996; Kiefer等人, 1996)。其为除了激酶结构域以外还包括富含脯氨酸的基序 (proline-rich motif) 和C端香橼同源结构域 (C-terminal citron homology domain) 的多模块结构域蛋白 (multimodular-domain protein)。这些额外的结构域表明HPK1可以执行除了其激酶功能以外的功能。在所检查的所有胚胎组织中均检测到HPK1转录物, 但是其表达谱在新生儿出生后第1天转变为造血细胞限制模式 (hematopoietic cell-restricted pattern) (Kiefer等人, 1996), 引起HPK1可以在造血细胞中执行特定功能的猜测。该胞质Ste20激酶被募集至TCR复合物 (Ling等人, 2001) 并且在TCR参与时诱导其激酶活性 (Liou等人, 2000)。HPK1的过表达以激酶依赖性方式抑制TCR诱导的AP-1依赖性基因转录的激活, 表明需要HPK1的激酶活性来抑制Erk MAPK通路 (Liou等人, 2000)。认为这种Erk MAPK通路的阻断为负调节TCR诱导的IL-2基因转录的抑制机理。

发明内容

[0005] 本公开总体上涉及降解和/或破坏HPK1的二价化合物(例如, 双功能化合物) 并且涉及用于治疗HPK1介导的疾病(即, 取决于HPK1、过表达HPK1、取决于HPK1活性、或包括相对

于相同物种和组织类型的野生型组织升高的HPK1活性水平的疾病)的方法。重要的是要注意,由于HPK1降解剂/破坏剂具有双重功能(酶抑制加蛋白降解/破坏),因此本公开的二价化合物会是比目前可用的抑制HPK1的酶活性但是不影响HPK1蛋白水平的HPK1抑制剂显著更有效的治疗剂。本公开进一步提供用于鉴定如本文中所述的HPK1降解剂/破坏剂的方法。

[0006] 更具体地,本公开提供包含缀合至降解/破坏标签的HPK1配体的二价化合物。

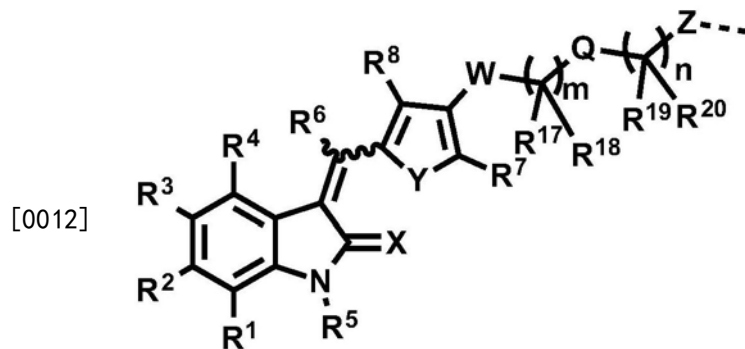
[0007] 在一些方面,如下所示,HPK1降解剂/破坏剂具有“PI-连接基团-EL”的形式:



[0009] 其中PI(目标蛋白)包含HPK1配体(例如,HPK1抑制剂)并且EL(E3连接酶)包含降解/破坏标签(例如,E3连接酶配体)。以下说明示例性HPK1配体(PI)、示例性降解/破坏标签(EL)和示例性连接基团(连接基团)。

[0010] HPK1配体

[0011] 在实施方案中,(HPK1)配体包括根据式1A的部分:



式1A

[0013] 其中,

[0014] 二价化合物的“连接基团”部分连接至Z;

[0015] X选自O或S;[先前没有针对式1A进行定义;基于式1推定其是正确的]

[0016] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 和 R^8 选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹¹、SR¹¹、NR¹¹R¹²、C(O)R¹¹、C(O)OR¹¹、C(O)NR¹¹R¹²、S(O)R¹¹、S(O)₂R¹¹、S(O)₂NR¹¹R¹²、NR¹³C(O)OR¹¹、NR¹³C(O)R¹¹、NR¹³C(O)NR¹¹R¹²、NR¹³S(O)R¹¹、NR¹³S(O)₂R¹¹、NR¹³S(O)₂NR¹¹R¹²、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[0017] R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基,或

[0018] R^{11} 和 R^{12} 、 R^{11} 和 R^{13} 、 R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

[0019] R^5 和 R^6 独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷

基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0020] R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹和R²⁰在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH₂、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

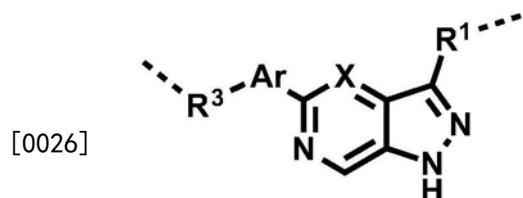
[0021] m、n独立地选自0、1、2、3和4；和

[0022] W、Q和Z在每次出现时独立地选自空、CO、CO₂、CH₂、NH、NH-CO、CO-NH、CH₂-NH-CO、CH₂-CO-NH、NH-CO-CH₂、CO-NH-CH₂、CH₂-NH-CH₂-CO-NH、CH₂-NH-CH₂-NH-CO、-CO-NH、CO-NH-CH₂-NH-CH₂、CH₂-NH-CH₂、CR²¹R²²、C(O)NR²¹、C(S)NR²¹、O、S、SO、SO₂、SO₂NR²¹、NR²¹、NR²¹CO、NR¹²¹CONR²²、NR²¹C(S)、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、和任选取代的C₃-C₁₃螺杂环基；其中

[0023] R²¹和R²²独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

[0024] 及其药学上可接受的盐。

[0025] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式3A的部分：



式3A

[0027] 其中

[0028] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R¹或R³；

[0029] X选自CR²或N；

[0030] R¹选自空、氢、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、C(O)NR⁶R⁷、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、S(O)₂NR⁶R⁷、NR⁸C(O)OR⁶、NR⁸C(O)R⁶、NR⁸C(O)NR⁶R⁷、NR⁸S(O)R⁶、NR⁸S(O)₂R⁶、NR⁸S(O)₂NR⁶R⁷、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0031] R⁶为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯

基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0032] R^2 独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^9 、 SR^9 、 NR^9R^{10} 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^9$ 、 $NR^{11}C(O)R^9$ 、 $NR^{11}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}S(O)R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2NR^9R^{10}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0033] R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0034] R^9 和 R^{10} 、 R^9 和 R^{11} 、 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0035] Ar选自空、芳基和杂芳基，其各自被 R^3 取代并且任选地被独立地选自以下取代基中的一个或多个取代基取代：氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $OCOR^{12}$ 、 OCO_2R^{12} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 COR^{12} 、 CO_2R^{12} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 SOR^{12} 、 SO_2R^{12} 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}CO_2R^{12}$ 、 $NR^{14}COR^{12}$ 、 $NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}SOR^{12}$ 、 $NR^{14}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{14}SO_2NR^{12}R^{13}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0036] R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0037] R^{12} 和 R^{13} 、 R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；

[0038] R^3 选自空、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $OC(O)OR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $C(O)OR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{17}C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{15}$ 、 $NR^{17}S(O)_2R^{15}$ 、 $NR^{17}S(O)_2NR^{15}R^{16}$ 、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_3-C_8 亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0039] R^{15} 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 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_3-C_8 亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

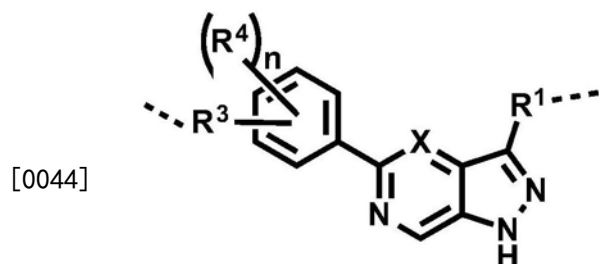
[0040] R^{16} 和 R^{17} 独立地选自任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0041] R^{15} 和 R^{16} 、 R^{15b} 和 R^{17} 、 R^{16} 和 R^{17} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元环烷基环或

杂环基环；

[0042] 及其药学上可接受的盐。

[0043] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式3B的部分：



式3B

[0045] 其中

[0046] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R¹或R³；

[0047] X选自CR²或N；

[0048] R¹和R³独立地选自空、氢、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、C(O)NR⁶R⁷、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、S(O)₂NR⁶R⁷、NR⁸C(O)OR⁶、NR⁸C(O)R⁶、NR⁸C(O)NR⁶R⁷、NR⁸S(O)R⁶、NR⁸S(O)₂R⁶、NR⁸S(O)₂NR⁶R⁷、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0049] R⁶为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0050] R⁷和R⁸独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0051] R⁶和R⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0052] R²独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR⁹、SR⁹、NR⁹R¹⁰、C(O)R⁹、C(O)OR⁹、C(O)NR⁹R¹⁰、S(O)R⁹、S(O)₂R⁹、S(O)₂NR⁹R¹⁰、NR¹¹C(O)OR⁹、NR¹¹C(O)R⁹、NR¹¹C(O)NR⁹R¹⁰、NR¹¹S(O)R⁹、NR¹¹S(O)₂R⁹、NR¹¹S(O)₂NR⁹R¹⁰、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0053] R⁹、R¹⁰和R¹¹独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0054] R^9 和 R^{10} 、 R^9 和 R^{11} 、 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0055] 每个 R^4 独立地选自空、氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^{18} 、 SR^{18} 、 $NR^{18}R^{19}$ 、 $OCOR^{18}$ 、 OCO_2R^{18} 、 $CONR^{18}R^{19}$ 、 COR^{18} 、 CO_2R^{18} 、 $CONR^{18}R^{19}$ 、 SOR^{18} 、 SO_2R^{18} 、 $SO_2NR^{18}R^{19}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{18}$ 、 $NR^{20}COR^{18}$ 、 $NR^{20}C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $NR^{20}SOR^{18}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{18}$ 、 $NR^7SO_2NR^5R^6$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

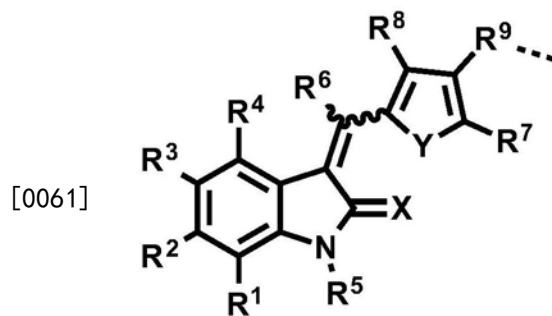
[0056] R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0057] R^{18} 和 R^{19} 、 R^{18} 和 R^{20} 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；和

[0058] n 独立地选自0、1、2、3、4和5；

[0059] 及其药学上可接受的盐。

[0060] 在实施方案中，(HPK1)配体包括根据式1的部分：



式1

[0062] 其中

[0063] 二价化合物的“连接基团”部分连接至 R^9 ；

[0064] X 选自O或S；

[0065] Y 选自O、S、 NR^{10} ；其中

[0066] R^{10} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0067] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 和 R^8 选自氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{11}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{11}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{13}S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0068] R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元

杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基,或

[0069] R^{11} 和 R^{12} 、 R^{11} 和 R^{13} 、 R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

[0070] R^5 和 R^6 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

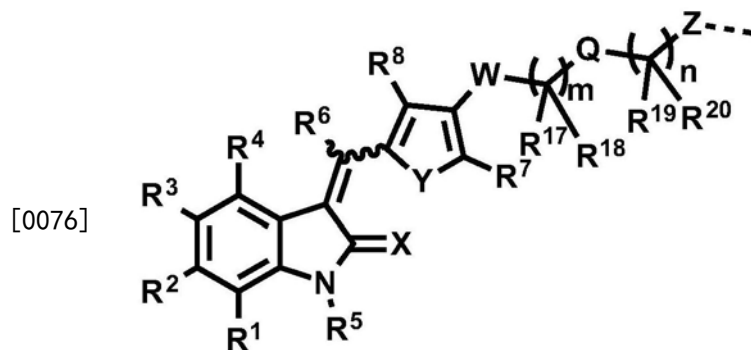
[0071] R^9 选自 OR^{14} 、 SR^{14} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)OR^{14}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{16}C(O)OR^{14}$ 、 $NR^{16}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{16}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{16}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{16}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{16}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[0072] R^{14} 为空或二价部分,所述二价部分选自任选取代的 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_3-C_8 亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

[0073] R^{15} 和 R^{16} 独立地选自任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[0074] R^{14} 和 R^{15} 、 R^{14} 和 R^{16} 、 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元环烷基环或杂环基环。

[0075] 在实施方案中,(HPK1)配体包括根据式1A的部分:



式1A

[0077] 其中,

[0078] 二价化合物的“连接基团”部分连接至Z;

[0079] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 的定义与式1相同;

[0080] R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、 NH_2 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1-C_8 羟基烷基、任

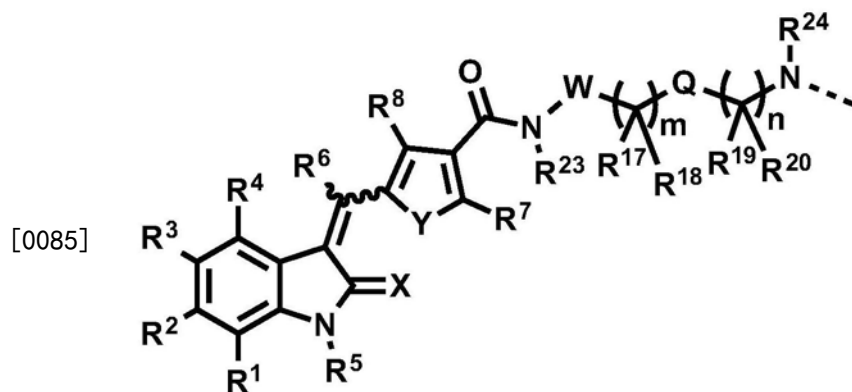
选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

[0081] m、n独立地选自0、1、2、3和4；和

[0082] W、Q和Z在每次出现时独立地选自空、CO、CO₂、CH₂、NH、NH-CO、CO-NH、CH₂-NH-CO、CH₂-CO-NH、NH-CO-CH₂、CO-NH-CH₂、CH₂-NH-CH₂-CO-NH、CH₂-NH-CH₂-NH-CO、-CO-NH、CO-NH-CH₂-NH-CH₂、CH₂-NH-CH₂、CR²¹R²²、C(O)NR²¹、C(S)NR²¹、O、S、SO、SO₂、SO₂NR²¹、NR²¹、NR²¹CO、NR¹²¹CONR²²、NR²¹C(S)、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、和任选取代的C₃-C₁₃螺杂环基；其中

[0083] R²¹和R²²独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基。

[0084] 在实施方案中，(HPK1)配体包括根据式1B的部分：



式1B，

[0086] 其中

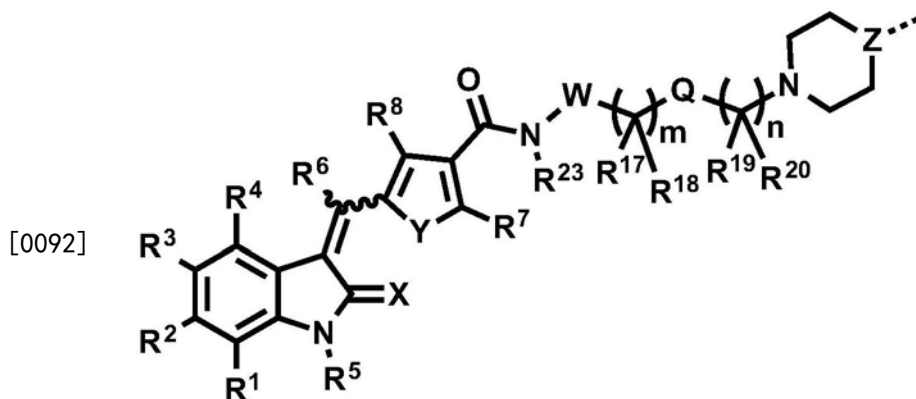
[0087] X、Y、W、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹和R²⁰的定义与式1A相同；

[0088] 二价化合物的“连接基团”部分连接至末端N；

[0089] m、n独立地选自0、1、2、3和4；

[0090] R²³和R²⁴在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH₂、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基。

[0091] 在实施方案中，(HPK1)配体包括根据式1C的部分：



式1C,

[0093] 其中;

[0094] X、Y、W、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰和R²³的定义与式1B相同;

[0095] 二价化合物的“连接基团”部分连接至Z;

[0096] m、n独立地选自0、1、2、3和4;

[0097] Z独立地选自CR²⁵或N;和

[0098] R²⁵独立地选自空、氢、C(O)R²⁶、C(O)OR²⁶、C(O)NR²⁶R²⁷、S(O)R²⁶、S(O)₂R²⁶、S(O)₂NR²⁶R²⁷、NR²⁸C(O)OR²⁶、NR²⁸C(O)R²⁶、NR²⁸C(O)NR²⁶R²⁷、NR²⁸S(O)R²⁶、NR²⁸S(O)₂R²⁶、NR²⁸S(O)₂NR²⁶R²⁷、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

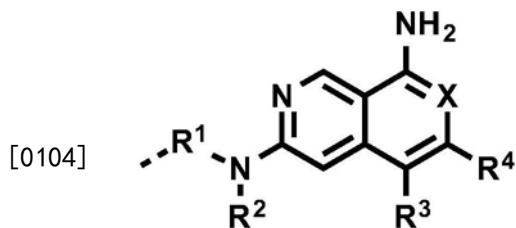
[0099] R²⁶为空或二价部分,所述二价部分选自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

[0100] R²⁷和R²⁸独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;
或

[0101] R²⁶和R²⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;和

[0102] 其药学上可接受的盐。

[0103] 在实施方案中,(HPK1)配体包括根据式2的部分:



式2

[0105] 其中

[0106] 二价化合物的“连接基团”部分连接至R¹或R⁴;

[0107] X选自CR⁵或N;

[0108] R¹和R²独立地选自空、氢、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、C(O)NR⁶R⁷、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、S(O)₂NR⁶R⁷、NR⁸C(O)OR⁶、NR⁸C(O)R⁶、NR⁸C(O)NR⁶R⁷、NR⁸S(O)R⁶、NR⁸S(O)₂R⁶、NR⁸S(O)₂NR⁶R⁷、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[0109] R⁶为空或二价部分,所述二价部分选自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

[0110] R⁷和R⁸独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

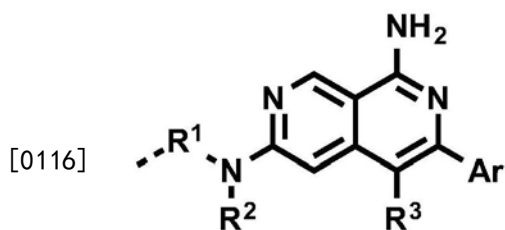
[0111] R⁶和R⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;和

[0112] R³、R⁴和R⁵独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR⁹、SR⁹、NR¹⁰R¹¹、C(O)R⁹、C(O)OR⁹、C(O)NR¹⁰R¹¹、S(O)R⁹、S(O)₂R⁹、S(O)₂NR¹⁰R¹¹、NR¹²C(O)OR¹⁰、NR⁹C(O)R¹⁰、NR⁹C(O)NR¹⁰R¹¹、NR⁹S(O)R¹⁰、NR⁹S(O)₂R¹⁰、NR⁹S(O)₂NR¹⁰R¹¹、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

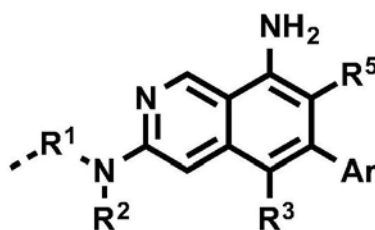
[0113] R⁹、R¹⁰和R¹¹独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[0114] R⁹和R¹⁰、R¹⁰和R¹¹与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环。

[0115] 在实施方案中, (HPK1) 配体包括根据式2A或式2B的部分:



式2A



式2B

[0117] 其中

[0118] 二价化合物的“连接基团”部分连接至R¹；

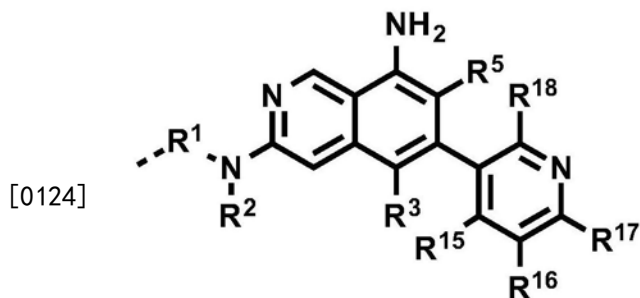
[0119] R¹、R²、R³和R⁵的定义与式2相同；

[0120] Ar选自空、芳基和杂芳基，其各自任选地被独立地选自以下取代基中的一个或多个取代基取代：氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹²、SR¹²、NR¹²R¹³、OCOR¹²、OCO₂R¹²、OCONR¹²R¹³、COR¹²、CO₂R¹²、CONR¹²R¹³、SOR¹²、SO₂R¹²、SO₂NR¹²R¹³、NR¹⁴CO₂R¹²、NR¹⁴COR¹²、NR¹⁴C(O)NR¹²R¹³、NR¹⁴SOR¹²、NR¹⁴SO₂R¹²、NR¹⁴SO₂NR¹²R¹³、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

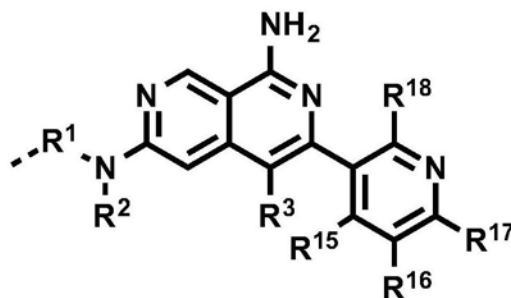
[0121] R¹²、R¹³和R¹⁴独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0122] R¹²和R¹³、R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环。

[0123] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式2C或式2D的部分：



式2C



式2D

[0125] 其中

[0126] 二价化合物的“连接基团”部分连接至R¹；

[0127] R¹、R²、R³和R⁵的定义与式2相同；

[0128] R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹⁹、SR¹⁹、NR²⁰R²¹、OCOR¹⁹、OCO₂R¹⁹、OCONR²⁰R²¹、COR¹⁹、CO₂R¹⁹、CONR²⁰R²¹、SOR¹⁹、SO₂R¹⁹、SO₂NR²⁰R²¹、NR¹⁹CO₂R²⁰、NR¹⁹COR²⁰、NR¹⁹C(O)NR²⁰R²¹、NR¹⁹SOR²⁰、NR¹⁹SO₂R²⁰、NR¹⁹SO₂NR²⁰R²¹、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧

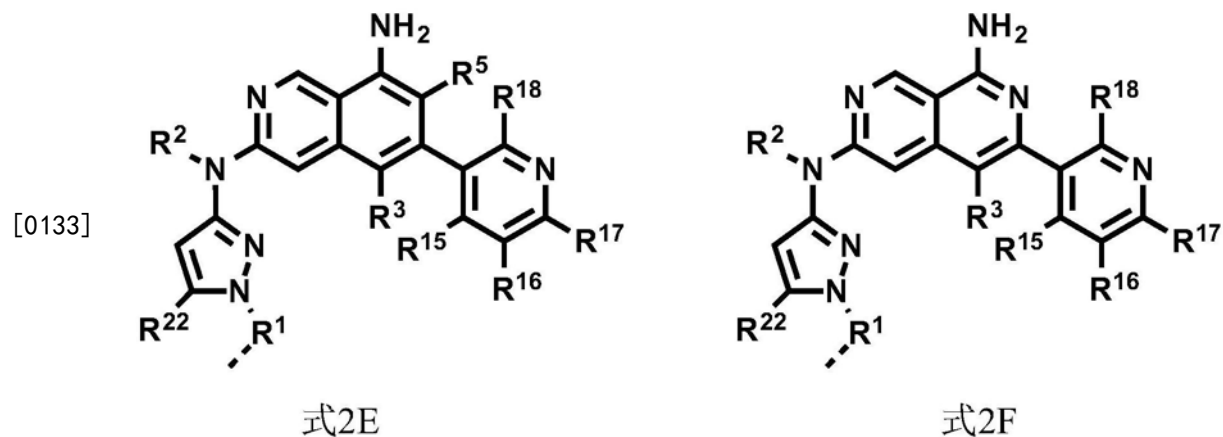
基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0129] R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、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元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0130] R^{19} 和 R^{20} 、 R^{20} 和 R^{21} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环；和

[0131] R^{15} 和 R^{16} 、 R^{16} 和 R^{17} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的4元至20元环烷基环或杂环基环。

[0132] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式2E或式2F的部分：



[0134] 其中

[0135] 二价化合物的“连接基团”部分连接至 R^1 ；

[0136] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 的定义与式2C和式2D相同。

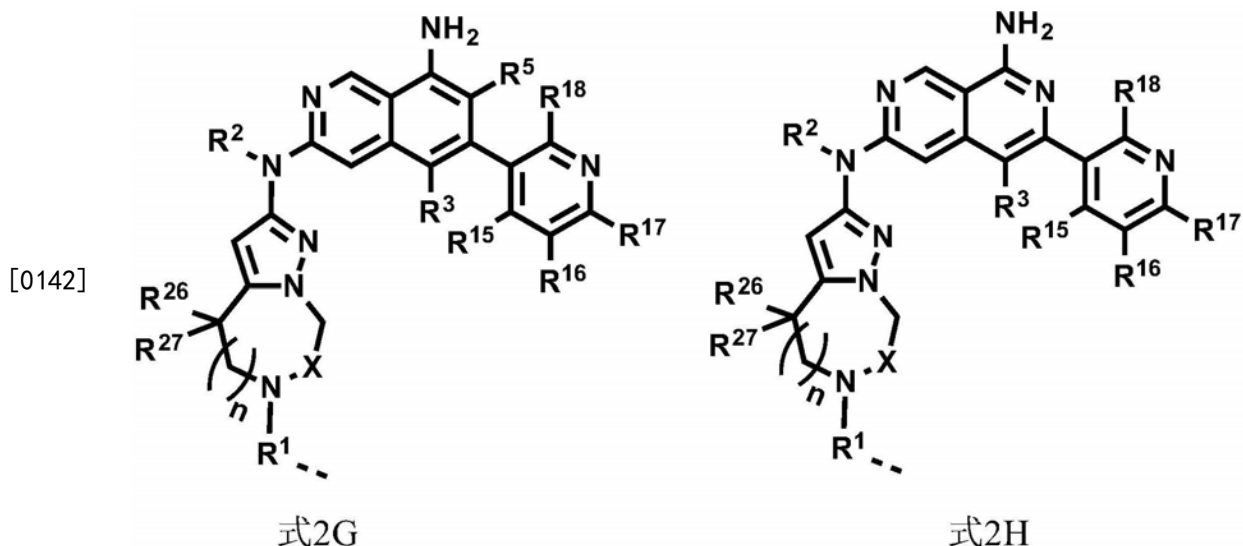
[0137] R^{22} 独立地选自氢、卤素、氧代基、芳基、 CN 、 NO_2 、 OR^{23} 、 SR^{23} 、 $NR^{24}R^{25}$ 、 $C(O)R^{23}$ 、 $C(O)OR^{23}$ 、 $C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $S(O)R^{23}$ 、 $S(O)_2R^{23}$ 、 $S(O)_2NR^{24}R^{25}$ 、 $NR^{24}C(O)OR^{23}$ 、 $NR^{24}C(O)R^{23}$ 、 $NR^{23}C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $NR^{24}S(O)R^{23}$ 、 $NR^{24}S(O)_2R^{23}$ 、 $NR^{23}S(O)_2NR^{24}R^{25}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0138] R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0139] R^{23} 和 R^{24} 、 R^{23} 和 R^{25} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；和

[0140] R^{15} 和 R^{16} 、 R^{16} 和 R^{17} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的4元至20元环烷基环或杂环基环。

[0141] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式2G或式2H的部分：



[0143] 其中

[0144] 二价化合物的“连接基团”部分连接至R¹;

[0145] R¹、R²、R³、R⁵、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸的定义与式2C和式2D相同。

[0146] X为CO、CH₂或SO₂;

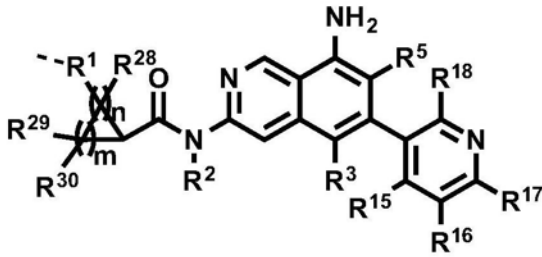
[0147] n为0至1;

[0148] R²⁶和R²⁷独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

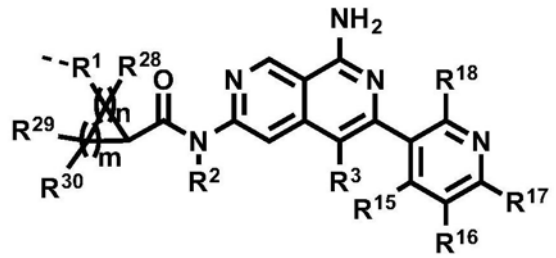
[0149] R²⁶和R²⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;和

[0150] R¹⁵和R¹⁶、R¹⁶和R¹⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的4元至20元环烷基环或杂环基环。

[0151] 在实施方案中, (HPK1) 配体包括根据式2K、式2L、式2M和式2N的部分:

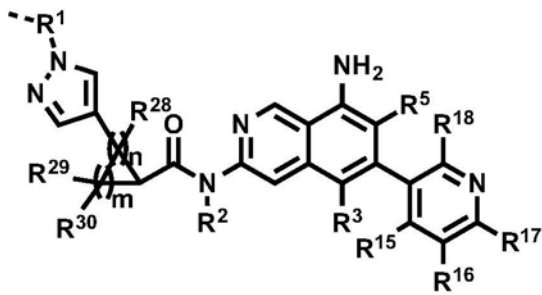


式2K

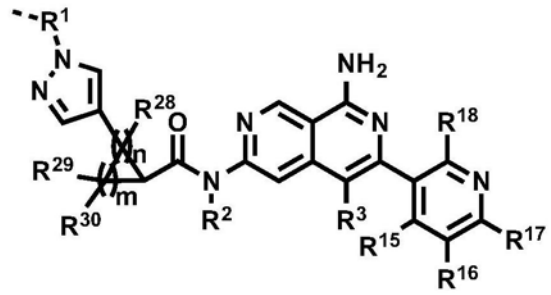


式2L

[0152]



式2M



式2N

[0153] 其中

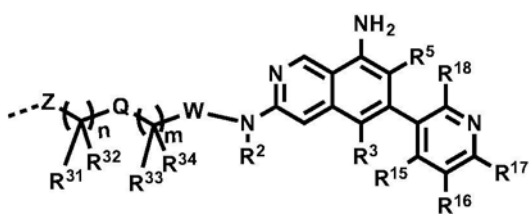
[0154] 二价化合物的“连接基团”部分连接至R⁹;[0155] R¹、R²、R³、R⁵、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸的定义与式2C和式2D相同;

[0156] n和m独立地选自1、2和3;

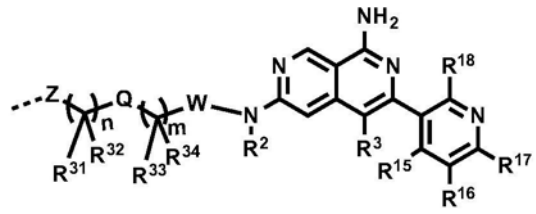
[0157] R²⁸、R²⁹和R³⁰独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或[0158] R²⁹和R³⁰与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;和[0159] R¹⁵和R¹⁶、R¹⁶和R¹⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的4元至20元环烷基环或杂环基环。

[0160] 在实施方案中, (HPK1) 配体包括根据式20或式2P的部分:

[0161]



式20



式2P

[0162] 其中

[0163] 二价化合物的“连接基团”部分连接至Z;

[0164] R¹、R²、R³、R⁵、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸的定义与式2C和式2D相同;

[0165] W、Q和Z在每次出现时独立地选自空、CO、CO₂、CH₂、NH、NH-CO、CO-NH、CH₂-NH-CO、CH₂-CO-NH、NH-CO-CH₂、CO-NH-CH₂、CH₂-NH-CH₂-CO-NH、CH₂-NH-CH₂-NH-CO、-CO-NH、CO-NH-CH₂-NH-CH₂、CH₂-NH-CH₂、CR³⁵R³⁶、C(O)NR³⁵、C(S)NR³⁵、O、S、SO、SO₂、SO₂NR³⁵、NR³⁵、NR³⁵CO、NR³⁵CONR³⁶、NR³⁵C(S)、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、和任选取代的C₃-C₁₃螺杂环基，其中

[0166] R³⁵和R³⁶独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

[0167] R³¹、R³²、R³³和R³⁴独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

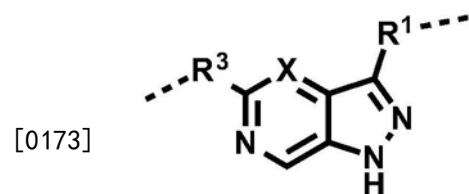
[0168] R³¹和R³²、R³³和R³⁴与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0169] R¹⁵和R¹⁶、R¹⁶和R¹⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的4元至20元环烷基环或杂环基环；和

[0170] m、n独立地选自0、1、2、3和4；和

[0171] 其药学上可接受的盐。

[0172] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式3的部分：



式3

[0174] 其中

[0175] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R¹或R³；

[0176] X选自CR²或N；

[0177] R¹和R³独立地选自空、氢、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、C(O)NR⁶R⁷、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、S(O)₂NR⁶R⁷、NR⁸C(O)OR⁶、NR⁸C(O)R⁶、NR⁸C(O)NR⁶R⁷、NR⁸S(O)R⁶、NR⁸S(O)₂R⁶、NR⁸S(O)₂NR⁶R⁷、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0178] R^6 为空或二价部分,所述二价部分选自任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

[0179] R^7 和 R^8 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

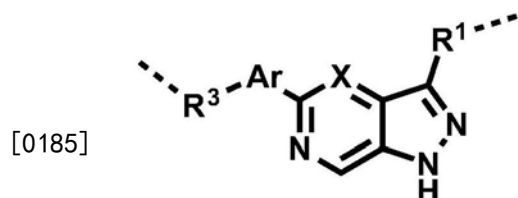
[0180] R^6 和 R^7 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

[0181] R^2 独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^9 、 SR^9 、 NR^9R^{10} 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^9$ 、 $NR^{11}C(O)R^9$ 、 $NR^{11}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}S(O)R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2NR^9R^{10}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[0182] R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[0183] R^9 和 R^{10} 、 R^9 和 R^{11} 、 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环。

[0184] 在实施方案中, (HPK1) 配体包括根据式3A的部分:



式3A

[0186] 其中

[0187] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^1 或 R^3 ;

[0188] X选自 CR^2 或N;

[0189] R^1 和 R^2 的定义与式3相同;

[0190] Ar选自空、芳基和杂芳基,其各自被 R^3 取代并且任选地被独立地选自以下取代基中的一个或多个取代基取代:氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $OCOR^{12}$ 、 OCO_2R^{12} 、 $OCONR^{12}R^{13}$ 、 COR^{12} 、 CO_2R^{12} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 SOR^{12} 、 SO_2R^{12} 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}CO_2R^{12}$ 、 $NR^{14}COR^{12}$ 、 $NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}SOR^{12}$ 、 $NR^{14}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{14}SO_2NR^{12}R^{13}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[0191] R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自氢、任取代的 C_1 - C_8 烷基、任取代的 C_2 - C_8 烯基、任取代的 C_2 - C_8 炔基、任取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任取代的3元至8元环烷基、任取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任取代的4元至8元杂环基、任取代的芳基、和任取代的杂芳基；或

[0192] R^{12} 和 R^{13} 、 R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；

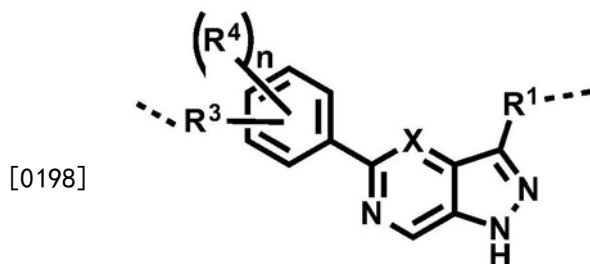
[0193] R^3 选自空、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $OC(O)OR^{15}$ 、 $OCONR^{15}R^{16}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $C(O)OR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{17}C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{15}$ 、 $NR^{17}S(O)_2R^{15}$ 、 $NR^{17}S(O)_2NR^{15}R^{16}$ 、任取代的 C_1 - C_8 亚烷基、任取代的 C_2 - C_8 亚烯基、任取代的 C_2 - C_8 亚炔基、任取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、任取代的3元至8元亚杂环基、任取代的芳基、和任取代的杂芳基；其中

[0194] R^{15} 为空或二价部分，所述二价部分选自任取代的 C_1 - C_8 亚烷基、任取代的 C_2 - C_8 亚烯基、任取代的 C_2 - C_8 亚炔基、任取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、任取代的3元至8元亚杂环基、任取代的芳基、和任取代的杂芳基；

[0195] R^{16} 和 R^{17} 独立地选自任取代的 C_1 - C_8 烷基、任取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任取代的 C_3 - C_8 环烷基、任取代的3元至8元杂环基、任取代的 C_2 - C_8 烯基、任取代的 C_2 - C_8 炔基、任取代的芳基、和任取代的杂芳基；或

[0196] R^{15} 和 R^{16} 、 R^{15b} 和 R^{17} 、 R^{16} 和 R^{17} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元环烷基环或杂环基环。

[0197] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式3B的部分：



式3B

[0199] 其中

[0200] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^1 或 R^3 ；

[0201] X选自 CR^2 或N；

[0202] R^1 、 R^2 和 R^3 的定义与式3相同；

[0203] 每个 R^4 独立地选自空、氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^{18} 、 SR^{18} 、 $NR^{18}R^{19}$ 、 $OCOR^{18}$ 、 OCO_2R^{18} 、 $OCONR^{18}R^{19}$ 、 COR^{18} 、 CO_2R^{18} 、 $CONR^{18}R^{19}$ 、 SOR^{18} 、 SO_2R^{18} 、 $SO_2NR^{18}R^{19}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{18}$ 、 $NR^{20}COR^{18}$ 、 $NR^{20}C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $NR^{20}SOR^{18}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{18}$ 、 $NR^7SO_2NR^5R^6$ 、任取代的 C_1 - C_8 烷基、任取代的 C_2 - C_8 烯基、任取代的 C_2 - C_8 炔基、任取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任取代的3元至8元环烷基、任取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任取代的4元至8元杂环基、任取代的芳基、和任取代的杂芳基；其中

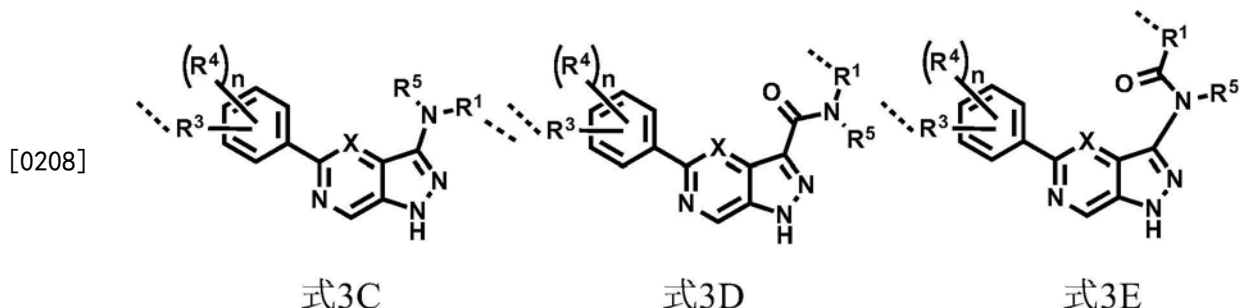
[0204] R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 独立地选自氢、任取代的 C_1 - C_8 烷基、任取代的 C_2 - C_8 烯基、任取代的 C_2 - C_8 炔基、任取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任取代的 C_1 -

C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0205] R¹⁸和R¹⁹、R¹⁸和R²⁰与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；和

[0206] n独立地选自0、1、2、3、4和5。

[0207] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式3C、式3D和式3E的部分：



[0209] 其中

[0210] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R¹或R³；

[0211] X选自CR²或N；

[0212] R¹、R²、R³和R⁴的定义与式3B相同；

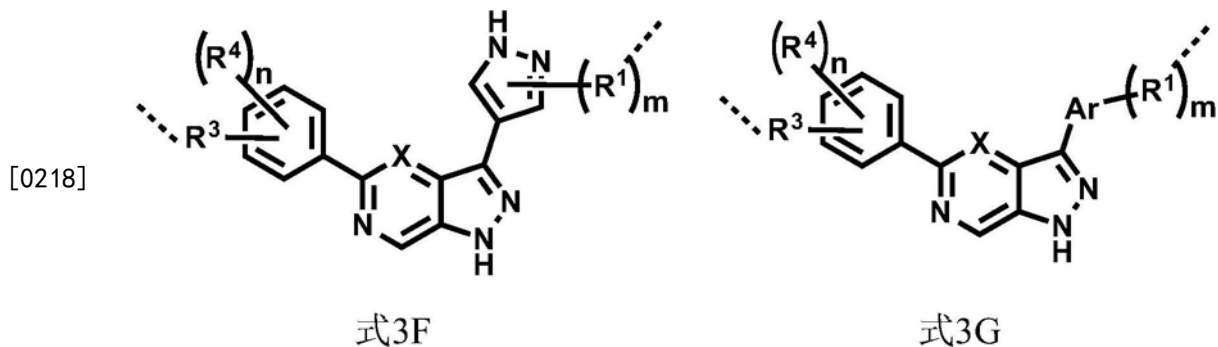
[0213] R⁵在每次出现时独立地选自氢、C(O)R²¹、C(O)OR²¹、C(O)NR²¹R²²、S(O)R²¹、S(O)₂R²¹、S(O)₂NR²¹R²²、NR²³C(O)OR²¹、NR²³C(O)R²¹、NR²³C(O)NR²¹R²²、NR²³S(O)R²¹、NR²³S(O)₂R²¹、NR²³S(O)₂NR²¹R²²、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0214] R²¹、R²²和R²³独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0215] R²¹和R²²、R²¹和R²³与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环；和

[0216] n独立地选自0、1、2、3、4和5。

[0217] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式3F或式3G的部分：



[0219] 其中

[0220] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R³或者独立地连接至一个R¹；

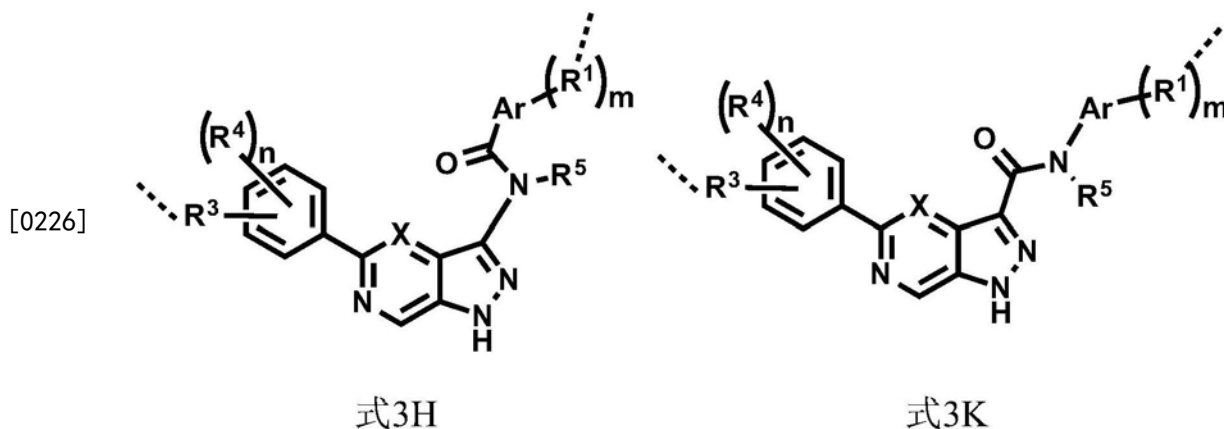
[0221] X选自CR²或N；

[0222] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义与式3B相同。

[0223] Ar选自空、芳基和杂芳基,其各自被 R^1 取代;

[0224] n和m独立地选自0、1、2、3、4和5。

[0225] 在实施方案中,(HPK1)配体包括根据式3H或式3K的部分:



[0227] 其中

[0228] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^1 或 R^3 ;

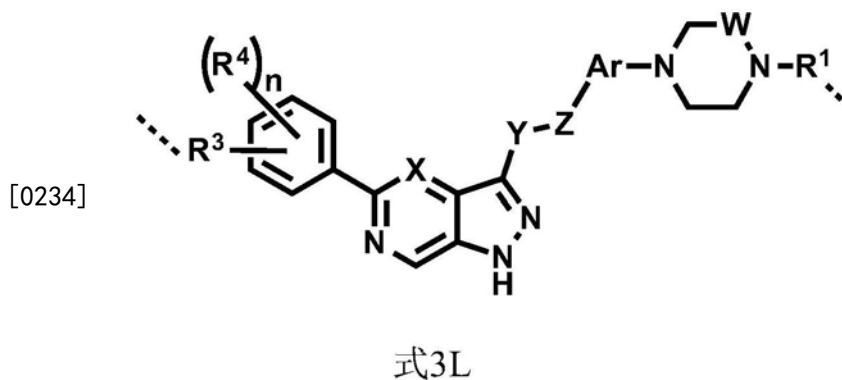
[0229] X选自 CR^2 或N;

[0230] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的定义与式3C、式3D、式3E相同;

[0231] Ar选自空、芳基和杂芳基,其各自被 R^1 取代;

[0232] n和m独立地选自0、1、2、3、4和5。

[0233] 在实施方案中,(HPK1)配体包括根据式3L的部分:



[0235] 其中

[0236] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^1 或 R^3 ;

[0237] X选自 CR^2 或N;

[0238] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义与式3B相同;

[0239] Ar选自空、芳基和杂芳基;

[0240] n独立地选自0、1、2、3、4和5;

[0241] Y、Z在每次出现时独立地选自空、CO、 CO_2 、 CH_2 、 $CR^{24}R^{25}$ 、 $C(O)NR^{24}$ 、 $C(S)NR^{24}$ 、O、S、 SO 、 SO_2 、 SO_2NR^{24} 、 NR^{24} 、 $NR^{24}CO$ 、 $NR^{24}CONR^{24}$ 、 $NR^{24}C(S)$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的

C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、和任选取代的C₃-C₁₃螺杂环基；其中

[0242] R²⁴和R²⁵独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

[0243] W在每次出现时独立地选自空、CO、CH₂、(CH₂)_mCR²⁶R²⁷、(CR²⁶R²⁷)_m、SO、SO₂，

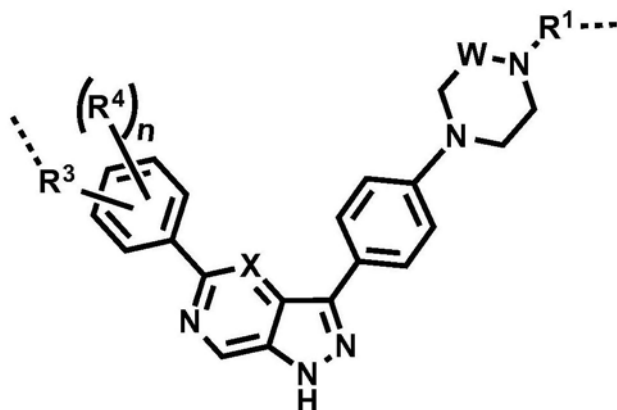
[0244] 其中

[0245] R²⁶和R²⁷独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

[0246] 和

[0247] m=0-5。

[0248] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式3M的部分：



[0249]

式3M

[0250] 其中

[0251] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R¹或R³；

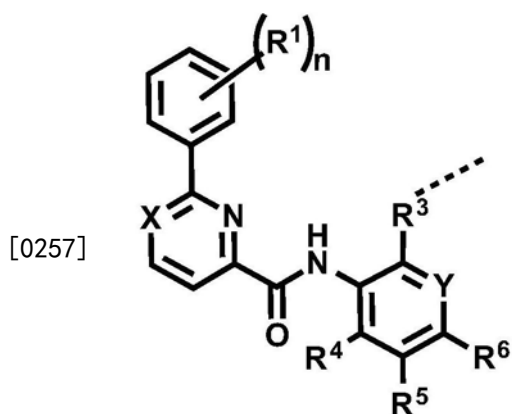
[0252] X选自CR²或N；

[0253] W、R¹、R²、R³和R⁴的定义与式3L相同。

[0254] n独立地选自0、1、2、3、4和5；和

[0255] 其药学上可接受的盐。

[0256] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式4的部分：



式4

[0258] 其中

[0259] 二价化合物的“连接基团”部分连接至R³；

[0260] X选自CR²或N；

[0261] Y选自CR⁷或N；

[0262] 每个R¹独立地选自空、氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR⁸、SR⁸、NR⁸R⁹、OCOR⁸、OCO₂R⁸、OCONR⁸R⁹、COR⁸、CO₂R⁸、CONR⁸R⁹、SOR⁸、SO₂R⁸、SO₂NR⁸R⁹、NR¹⁰CO₂R⁸、NR¹⁰COR⁸、NR¹⁰C(O)NR⁸R⁹、NR¹⁰SOR⁸、NR¹⁰SO₂R⁸、NR¹⁰SO₂NR⁸R⁹、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0263] R⁸、R⁹和R¹⁰独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0264] R⁸和R⁹、R⁸和R¹⁰与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；和

[0265] n独立地选自0、1、2、3、4和5；

[0266] R²和R⁷独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹¹、SR¹¹、NR¹¹R¹²、C(O)R¹¹、C(O)OR¹¹、C(O)NR¹¹R¹²、S(O)R¹¹、S(O)₂R¹¹、S(O)₂NR¹¹R¹²、NR¹³C(O)OR¹⁰、NR¹³C(O)R¹¹、NR¹³C(O)NR¹¹R¹²、NR¹³S(O)R¹¹、NR¹³S(O)₂R¹¹、NR¹³S(O)₂NR¹¹R¹²、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0267] R¹¹、R¹²和R¹³独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0268] R¹¹和R¹²、R¹¹和R¹³、R¹²和R¹³与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0269] R³选自空、氢、C(O)R¹⁴、C(O)OR¹⁴、C(O)NR¹⁴R¹⁵、S(O)R¹⁴、S(O)₂R¹⁴、S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、NR¹⁶C

(O)OR¹⁴、NR¹⁶C(O)R¹⁴、NR¹⁶C(O)NR¹⁴R¹⁵、NR¹⁶S(O)R¹⁴、NR¹⁶S(O)₂R¹⁴、NR¹⁶S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0270] R¹⁴为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0271] R¹⁵和R¹⁶独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

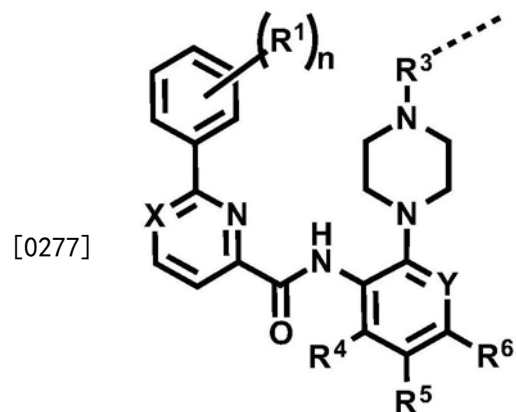
[0272] R¹⁴和R¹⁵与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0273] R⁴、R⁵和R⁶独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹⁷、SR¹⁷、NR¹⁸R¹⁹、OCOR¹⁷、OCO₂R¹⁷、OCONR¹⁸R¹⁹、COR¹⁷、CO₂R¹⁷、CONR¹⁸R¹⁹、SOR¹⁷、SO₂R¹⁷、SO₂NR¹⁸R¹⁹、NR¹⁷CO₂R¹⁸、NR¹⁷COR¹⁸、NR¹⁷C(O)NR¹⁸R¹⁹、NR¹⁷SOR¹⁸、NR¹⁷SO₂R¹⁸、NR¹⁷SO₂NR¹⁸R¹⁹、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0274] R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0275] R¹⁷和R¹⁸、R¹⁸和R¹⁹与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环。

[0276] 在实施方案中，(HPK1)配体包括根据式4A的部分：

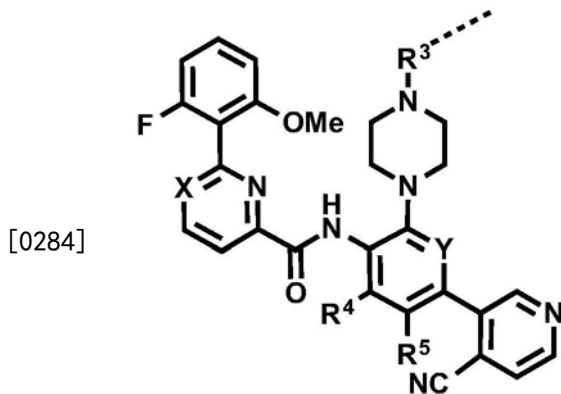


式4A

[0278] 其中

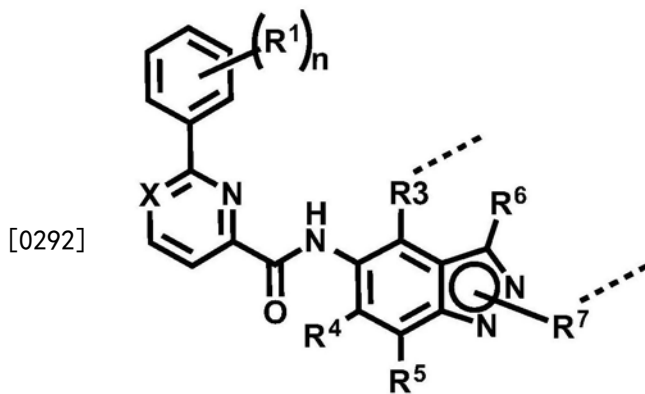
[0279] 二价化合物的“连接基团”部分连接至R³；

- [0280] X选自CR²或N；
 [0281] Y选自CR⁷或N；
 [0282] R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷的定义与式4相同。
 [0283] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式4B的部分：



式4B

- [0285] 其中
 [0286] 二价化合物的“连接基团”部分连接至R³；
 [0287] X选自CR²或N；
 [0288] Y选自CR⁷或N；和
 [0289] R²、R³、R⁴、R⁵和R⁷的定义与式4相同；和
 [0290] 其药学上可接受的盐。
 [0291] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式5的部分：



式5

- [0293] 其中
 [0294] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R³或R⁷；
 [0295] X选自CR²或N；
 [0296] 每个R¹独立地选自空、氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR⁸、SR⁸、NR⁸R⁹、OCOR⁸、OCO₂R⁸、OCONR⁸R⁹、COR⁸、CO₂R⁸、CONR⁸R⁹、SOR⁸、SO₂R⁸、SO₂NR⁸R⁹、NR¹⁰CO₂R⁸、NR¹⁰COR⁸、NR¹⁰C(O)NR⁸R⁹、NR¹⁰SOR⁸、NR¹⁰SO₂R⁸、NR¹⁰SO₂NR⁸R⁹、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷

基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0297] R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0298] R^8 和 R^9 、 R^8 和 R^{10} 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；和

[0299] n 独立地选自0、1、2、3、4和5；

[0300] R^2 选自氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{10}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{11}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{13}S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0301] R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0302] R^{11} 和 R^{12} 、 R^{11} 和 R^{13} 、 R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0303] R^3 和 R^7 独立地选自空、氢、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)OR^{14}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{16}C(O)OR^{14}$ 、 $NR^{16}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{16}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{16}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{16}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{16}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0304] R^{14} 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0305] R^{15} 和 R^{16} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0306] R^{14} 和 R^{15} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0307] R^4 、 R^5 和 R^6 独立地选自氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 $NR^{18}R^{19}$ 、 $OCOR^{17}$ 、 OCO_2R^{17} 、 $CONR^{18}R^{19}$ 、 COR^{17} 、 CO_2R^{17} 、 $CONR^{18}R^{19}$ 、 SOR^{17} 、 SO_2R^{17} 、 $SO_2NR^{18}R^{19}$ 、 $NR^{17}CO_2R^{18}$ 、 $NR^{17}COR^{18}$ 、 $NR^{17}C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $NR^{17}SOR^{18}$ 、 $NR^{17}SO_2R^{18}$ 、 $NR^{17}SO_2NR^{18}R^{19}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、

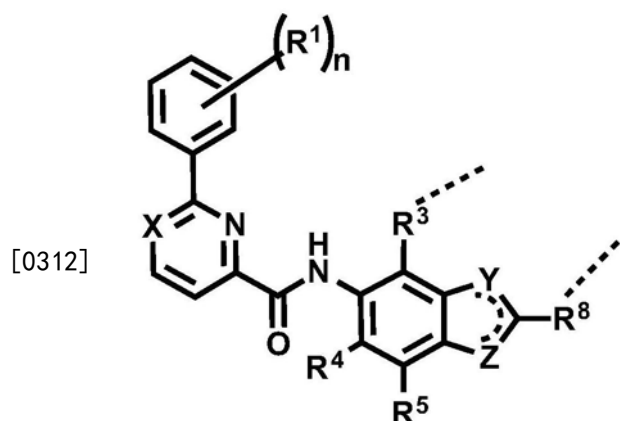
任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0308] R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0309] R¹⁷和R¹⁸、R¹⁸和R¹⁹与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环；和

[0310] 其药学上可接受的盐。

[0311] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式6的部分：



式6

[0313] 其中

[0314] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R³或R⁸；

[0315] X选自CR²或N；

[0316] Y选自CR⁶或N；

[0317] Z选自CR⁷或N或S；

[0318] 每个R¹独立地选自空、氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR⁹、SR⁹、NR⁹R¹⁰、OCOR⁹、OCO₂R⁹、OCONR⁹R¹⁰、COR⁹、CO₂R⁹、CONR⁹R¹⁰、SOR⁹、SO₂R⁹、SO₂NR⁹R¹⁰、NR¹¹CO₂R⁹、NR¹¹COR⁹、NR¹¹C(O)NR⁹R¹⁰、NR¹¹SOR⁹、NR¹¹SO₂R⁹、NR¹¹SO₂NR⁹R¹⁰、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0319] R⁹、R¹⁰和R¹¹独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0320] R⁹和R¹⁰、R⁹和R¹¹与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；和

[0321] n独立地选自0、1、2、3、4和5；

[0322] R²、R⁶和R⁷独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹²、SR¹²、NR¹²R¹³、C(O)R¹²、C(O)

OR¹²、C(O)NR¹²R¹³、S(O)R¹²、S(O)₂R¹²、S(O)₂NR¹²R¹³、NR¹⁴C(O)OR¹¹、NR¹⁴C(O)R¹²、NR¹⁴C(O)NR¹²R¹³、NR¹⁴S(O)R¹²、NR¹⁴S(O)₂R¹²、NR¹⁴S(O)₂NR¹²R¹³、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0323] R¹²、R¹³和R¹⁴独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0324] R¹²和R¹³、R¹²和R¹³、R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0325] R³和R⁸独立地选自空、氢、C(O)R¹⁵、C(O)OR¹⁵、C(O)NR¹⁵R¹⁶、S(O)R¹⁵、S(O)₂R¹⁵、S(O)₂NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁷C(O)OR¹⁵、NR¹⁶C(O)R¹⁵、NR¹⁷C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁷S(O)R¹⁵、NR¹⁷S(O)₂R¹⁵、NR¹⁷S(O)₂NR¹⁵R¹⁶、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0326] R¹⁵为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0327] R¹⁶和R¹⁷独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0328] R¹⁵和R¹⁶与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

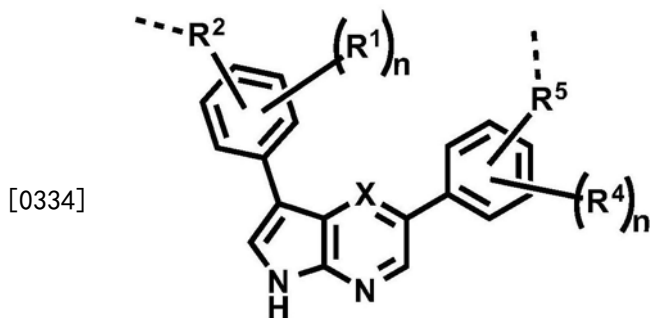
[0329] R⁴和R⁵独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹⁸、SR¹⁸、NR¹⁹R²⁰、OCOR¹⁸、OCO₂R¹⁸、OCONR¹⁹R²⁰、COR¹⁸、CO₂R¹⁸、CONR¹⁹R²⁰、SOR¹⁸、SO₂R¹⁸、SO₂NR¹⁹R²⁰、NR¹⁸CO₂R¹⁹、NR¹⁸COR¹⁹、NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²⁰、NR¹⁸SOR¹⁹、NR¹⁸SO₂R¹⁹、NR¹⁹SO₂NR¹⁹R²⁰、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0330] R¹⁸、R¹⁹和R²⁰独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0331] R¹⁸和R¹⁹、R¹⁹和R²⁰与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环；和

[0332] 其药学上可接受的盐。

[0333] 在实施方案中, (HPK1) 配体包括根据式7的部分:



[0335] 其中

[0336] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^2 或 R^5 ;

[0337] X选自 CR^3 或N;

[0338] R^1 和 R^4 各自独立地选自空、氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^6 、 SR^6 、 NR^6R^7 、 $OCOR^6$ 、 OCO_2R^6 、 $OCONR^6R^7$ 、 COR^6 、 CO_2R^6 、 $CONR^6R^7$ 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $NR^8CO_2R^6$ 、 NR^8COR^6 、 $NR^8C(O)NR^6R^7$ 、 NR^8SOR^6 、 $NR^8SO_2R^6$ 、 $NR^8SO_2NR^6R^7$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[0339] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[0340] R^6 和 R^7 、 R^6 和 R^8 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环;和

[0341] n独立地选自0、1、2、3、4和5;

[0342] R^2 和 R^5 独立地选自空、氢、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[0343] R^{12} 为空或二价部分,所述二价部分选自任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

[0344] R^{13} 和 R^{14} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

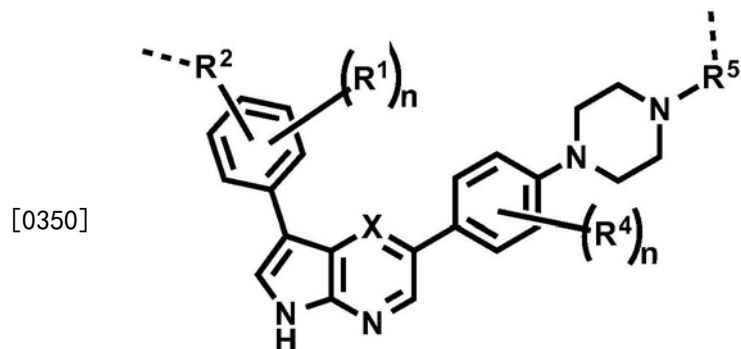
[0345] R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

[0346] R^3 选自氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^{14} 、 SR^{14} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)OR^{14}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{16}C(O)OR^{14}$ 、 $NR^{16}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{16}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{16}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{16}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{16}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[0347] R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[0348] R^{14} 和 R^{15} 、 R^{14} 和 R^{15} 、 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环。

[0349] 在实施方案中, (HPK1) 配体包括根据式7A的部分:



式7A

[0351] 其中

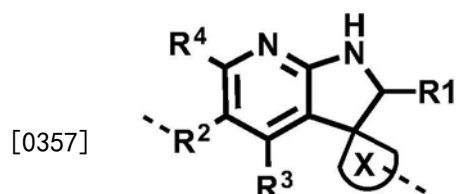
[0352] 二价化合物的“连接基团”部分连接至 R^2 或 R^5 ;

[0353] X选自 CR^3 或N; 和

[0354] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的定义与式7相同; 和

[0355] 其药学上可接受的盐。

[0356] 在实施方案中, (HPK1) 配体包括根据式8的部分:



式8

[0358] 其中

[0359] 二价化合物的“连接基团”部分连接至 R^2 或X;

[0360] X为 C_{3-12} 环烷基、3元至14元杂环基、 C_{6-14} 芳基或5元至14元杂芳基, 其中X中的 C_{3-12}

环烷基、3元至14元杂环基、 C_{6-14} 芳基或5元至14元杂芳基各自任选地被独立地选自 R^5 的1、2、3、4或5个取代基取代；

[0361] R^1 选自氢、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0362] R^2 选自空、氢、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)OR^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $S(O)R^7$ 、 $S(O)_2R^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^9C(O)OR^7$ 、 $NR^8C(O)R^7$ 、 $NR^9C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^9S(O)R^7$ 、 $NR^9S(O)_2R^7$ 、 $NR^9S(O)_2NR^7R^8$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0363] R^7 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0364] R^8 和 R^9 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

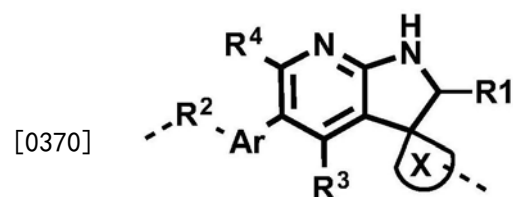
[0365] R^7 和 R^8 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0366] R^3 、 R^4 和 R^5 独立地选自空、氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $OCOR^{10}$ 、 OCO_2R^{10} 、 $OCONR^{10}R^{11}$ 、 COR^{10} 、 CO_2R^{10} 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 SOR^{10} 、 SO_2R^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{10}$ 、 $NR^{12}COR^{10}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{12}SOR^{10}$ 、 $NR^{12}SO_2R^{10}$ 、 $NR^{12}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0367] R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0368] R^{10} 和 R^{11} 、 R^{10} 和 R^{12} 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环。

[0369] 在实施方案中，(HPK1)配体包括根据式8A的部分：



式8A

[0371] 其中

[0372] 二价化合物的“连接基团”部分连接至R²或X;

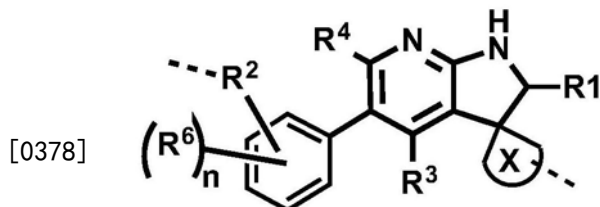
[0373] X、R¹、R²、R³、R⁴和R⁵的定义与式8相同;

[0374] Ar选自空、芳基和杂芳基,其各自被R²取代并且任选地被独立地选自以下取代基中的一个或多个取代基取代:氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹³、SR¹³、NR¹³R¹⁴、OCOR¹³、OCO₂R¹³、OCONR¹³R¹⁴、COR¹³、CO₂R¹³、CONR¹³R¹⁴、SOR¹³、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、NR¹⁵CO₂R¹³、NR¹⁵COR¹³、NR¹⁴C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹⁵SOR¹³、NR¹⁵SO₂R¹³、NR¹⁵SO₂NR¹³R¹⁴、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[0375] R¹³、R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[0376] R¹³和R¹⁴、R¹³和R¹⁵与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环。

[0377] 在实施方案中,(HPK1)配体包括根据式8B的部分:



式8B

[0379] 其中

[0380] 二价化合物的“连接基团”部分连接至R²或X;

[0381] X、R¹、R²、R³、R⁴和R⁵的定义与式8相同;

[0382] 每个R⁶独立地选自空、氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹⁶、SR¹⁶、NR¹⁶R¹⁷、OCOR¹⁶、OCO₂R¹⁶、OCONR¹⁶R¹⁷、COR¹⁶、CO₂R¹⁶、CONR¹⁶R¹⁷、SOR¹⁶、SO₂R¹⁶、SO₂NR¹⁶R¹⁷、NR¹⁸CO₂R¹⁶、NR¹⁸COR¹⁶、NR¹⁸C(O)NR¹⁶R¹⁷、NR¹⁸SOR¹⁶、NR¹⁸SO₂R¹⁶、NR¹⁸SO₂NR¹⁶R¹⁷、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

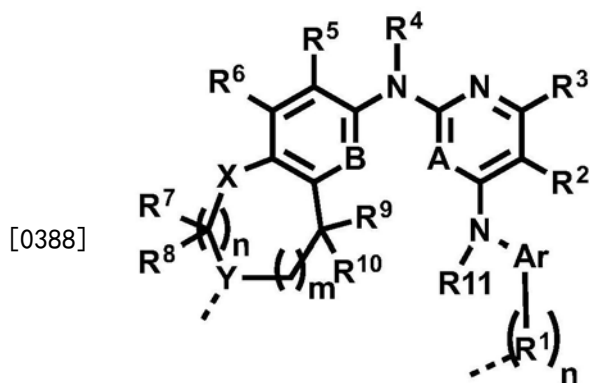
[0383] R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[0384] R¹⁶和R¹⁷、R¹⁶和R¹⁸与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环;和

[0385] n独立地选自0、1、2、3、4和5;和

[0386] 其药学上可接受的盐。

[0387] 在实施方案中,(HPK1)配体包括根据式9的部分:



式9

[0389] 其中

[0390] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至Y或独立地连接至一个R¹;

[0391] 每个R¹选自空、OR¹²、SR¹²、NR¹²R¹³、OC(O)R¹²、OC(O)OR¹²、OCONR¹²R¹³、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、CONR¹²R¹³、S(O)R¹²、S(O)₂R¹²、SO₂NR¹²R¹³、NR¹⁴C(O)OR¹²、NR¹⁴C(O)R¹²、NR¹⁴C(O)NR¹²R¹³、NR¹⁴S(O)R¹²、NR¹⁴S(O)₂R¹²、NR¹⁴S(O)₂NR¹²R¹³、P(O)R¹²R¹³、P(O)(OR¹²)、任选取代的C₁-C₈亚烷基、任选取代的C₂-C₈亚烯基、任选取代的C₂-C₈亚炔基、任选取代的C₃-C₈亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[0392] R¹²为空或二价部分,所述二价部分选自任选取代的C₁-C₈亚烷基、任选取代的C₂-C₈亚烯基、任选取代的C₂-C₈亚炔基、任选取代的C₃-C₈亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

[0393] R¹³和R¹⁴独立地选自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[0394] R¹²和R¹³、R¹²和R¹⁴、R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起形成3元至20元环烷基环或杂环基环;

[0395] n和m独立地选自0、1、2、3、4和5;

[0396] Ar选自空、芳基和杂芳基,其各自任选地被R¹取代;

[0397] R²、R³、R⁵和R⁶独立地选自氢、卤素、OR¹⁵、SR¹⁵、NR¹⁶R¹⁷、COR¹⁵、CO₂R¹⁵、C(O)NR¹⁶R¹⁷、SOR¹⁵、SO₂R¹⁵、SO₂NR¹⁶R¹⁷、NR¹⁵C(O)R¹⁶、NR¹⁵C(O)NR¹⁶R¹⁷、NR¹⁵SOR¹⁶、NR¹⁵SO₂R¹⁶、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[0398] R¹⁵、R¹⁶和R¹⁷独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[0399] R¹⁵和R¹⁶、R¹⁶和R¹⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

[0400] R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰独立地选自空、氢、卤素、OR¹⁸、NR¹⁹R²⁰、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取

代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基；其中

[0401] R¹⁸、R¹⁹和R²⁰独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基；或

[0402] R¹⁹和R²⁰与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0403] R¹¹在每次出现时独立地选自氢、C(O)R²¹、C(O)OR²¹、C(O)NR²¹R²²、S(O)R²¹、S(O)₂R²¹、S(O)₂NR²¹R²²、NR²³C(O)OR²¹、NR²³C(O)R²¹、NR²³C(O)NR²¹R²²、NR²³S(O)R²¹、NR²³S(O)₂R²¹、NR²³S(O)₂NR²¹R²²、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0404] R²¹、R²²和R²³独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0405] R²¹和R²²、R²¹和R²³与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环；和

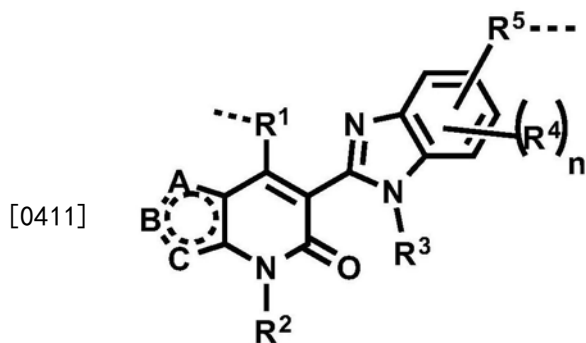
[0406] X、Y在每次出现时独立地选自空、CO、CO₂、CH₂、CR²⁴R²⁵、C(O)NR²⁴、C(S)NR²⁴、O、S、SO、SO₂、SO₂NR²⁴、NR²⁴、NR²⁴CO、NR²⁴CONR²¹、NR²⁴C(S)、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、和任选取代的C₃-C₁₃螺杂环基；其中

[0407] R²⁴和R²⁵独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；和

[0408] A和B独立地选自C或N；和

[0409] 其药学上可接受的盐。

[0410] 在实施方案中，(HPK1)配体包括根据式10的部分：



式10

[0412] 其中

[0413] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R¹或R⁵;

[0414] R¹和R⁵独立地选自空、氢、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、C(O)NR⁶R⁷、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、S(O)₂NR⁶R⁷、NR⁸C(O)OR⁶、NR⁸C(O)R⁶、NR⁸C(O)NR⁶R⁷、NR⁸S(O)R⁶、NR⁸S(O)₂R⁶、NR⁸S(O)₂NR⁶R⁷、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[0415] R⁶为空或二价部分,所述二价部分选自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

[0416] R⁷和R⁸独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[0417] R⁶和R⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

[0418] R²和R³在每次出现时独立地选自氢、C(O)R⁹、C(O)OR⁹、C(O)NR⁹R¹⁰、S(O)R⁹、S(O)₂R⁹、S(O)₂NR⁹R¹⁰、NR¹¹C(O)OR⁹、NR¹¹C(O)R⁹、NR¹¹C(O)NR⁹R¹⁰、NR¹¹S(O)R⁹、NR¹¹S(O)₂R⁹、NR¹¹S(O)₂NR⁹R¹⁰、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[0419] R⁹、R¹⁰和R¹¹独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[0420] R⁹和R¹⁰、R⁹和R¹¹与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环;

[0421] 每个R⁴选自空、OR¹²、SR¹²、NR¹²R¹³、OC(O)R¹²、OC(O)OR¹²、OCONR¹²R¹³、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、CONR¹²R¹³、S(O)R¹²、S(O)₂R¹²、SO₂NR¹²R¹³、NR¹⁴C(O)OR¹²、NR¹⁴C(O)R¹²、NR¹⁴C(O)NR¹²R¹³、

$\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、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_3 - C_8 亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0422] R^{12} 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 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_3 - C_8 亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0423] R^{13} 和 R^{14} 独立地选自任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0424] R^{12} 和 R^{13} 、 R^{12} 和 R^{14} 、 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0425] n 独立地选自0、1、2、3、4和5；

[0426] A、B和C中的一者为S，其它二者各自独立地选自 CR^{15} 或N；

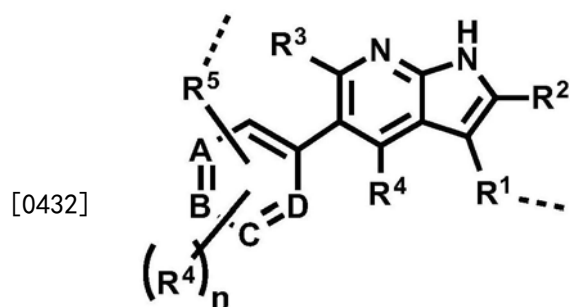
[0427] 其中 R^{15} 独立地选自空、氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^{16} 、 SR^{16} 、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 OCOR^{16} 、 $\text{OCO}_2\text{R}^{16}$ 、 $\text{OCONR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 COR^{16} 、 CO_2R^{16} 、 $\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 SOR^{16} 、 SO_2R^{16} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{NR}^{18}\text{CO}_2\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{18}\text{COR}^{16}$ 、 $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{NR}^{18}\text{SOR}^{16}$ 、 $\text{NR}^{18}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{18}\text{SO}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0428] R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0429] R^{16} 和 R^{17} 、 R^{16} 和 R^{18} 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；和

[0430] 其药学上可接受的盐。

[0431] 在实施方案中，(HPK1)配体包括根据式11的部分：



式11

[0433] 其中

[0434] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^1 或 R^5 ；

[0435] R^1 和 R^5 独立地选自空、氢、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的

C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0436] R^6 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0437] R^7 和 R^8 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0438] R^6 和 R^7 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0439] R^2 、 R^3 和 R^4 在每次出现时独立地选自氢、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^9$ 、 $NR^{11}C(O)R^9$ 、 $NR^{11}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}S(O)R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2NR^9R^{10}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0440] R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0441] R^9 和 R^{10} 、 R^9 和 R^{11} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环；

[0442] A、B和C各自独立地选自N或 CR^6 ；

[0443] 每个 R^6 独立地选自空、氢、卤素、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、 $OCONR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、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_3-C_8 亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基，其中，

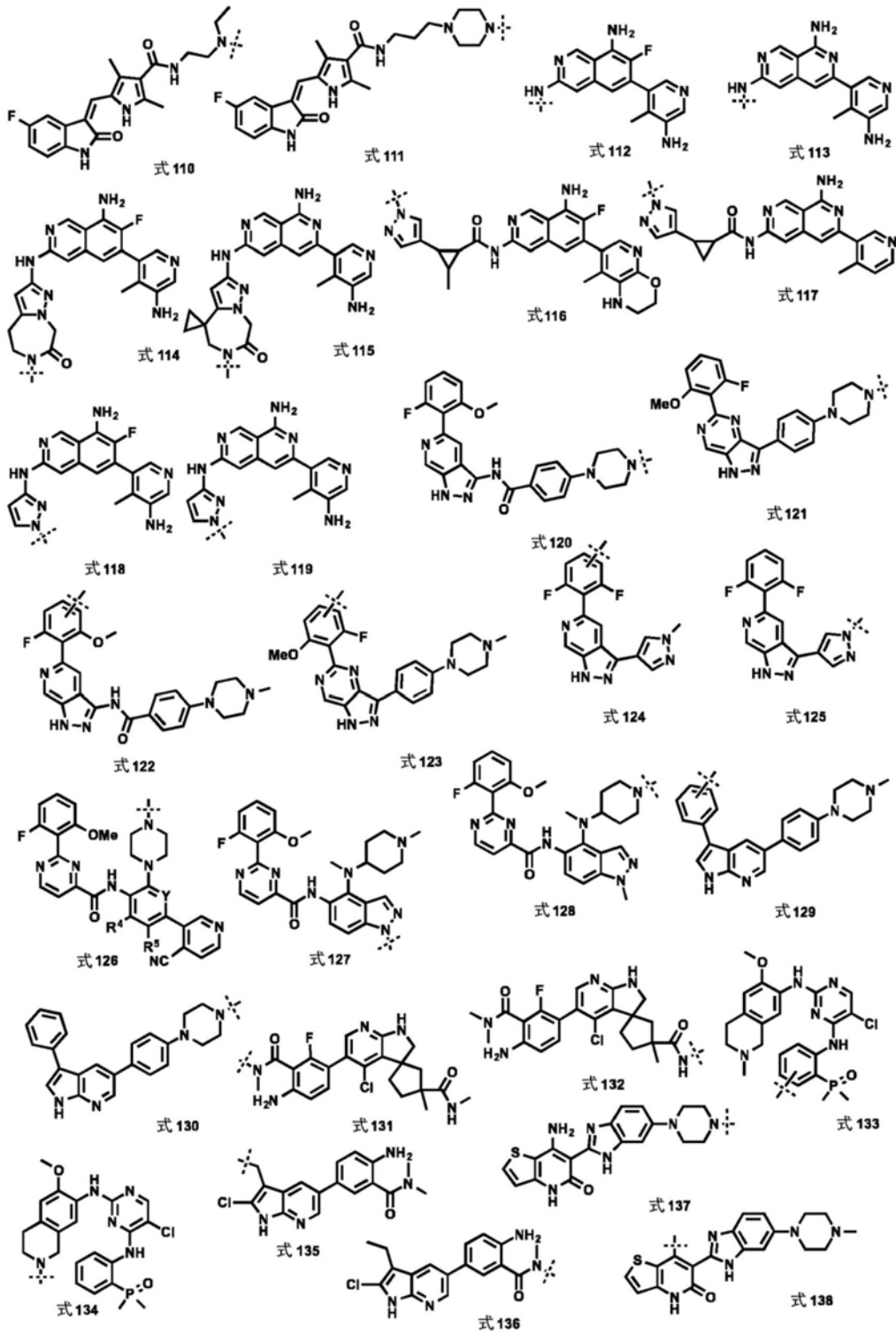
[0444] R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0445] R^{12} 和 R^{13} 、 R^{12} 和 R^{14} 、 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元环烷基环或杂环基环；和

[0446] n独立地选自0、1、2、3、4和5；和

[0447] 其药学上可接受的盐。

[0448] 在实施方案中，(HPK1)配体选自由以下组成的组：



[0449]

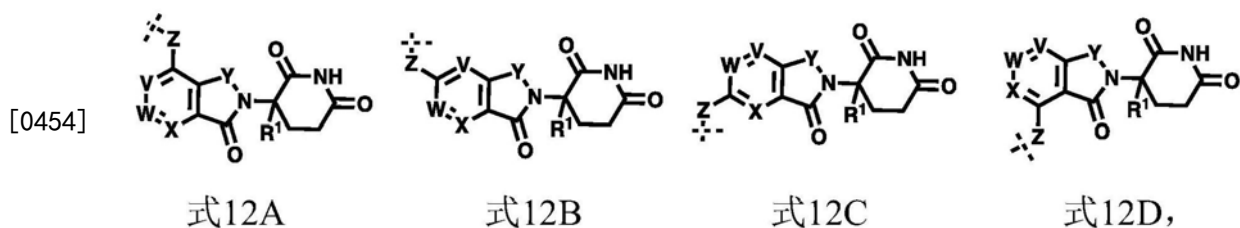
; 和

[0450] 其药学上可接受的盐。

[0451] 降解/破坏标签

[0452] 降解/破坏标签 (EL) 包括但不限于以下降解/破坏标签。

[0453] 在实施方案中,降解/破坏标签包括根据式12A、式12B、式12C和式12D的部分:



[0455] 其中

[0456] V、W和X独立地选自 CR^2 和N;

[0457] Y选自CO、 CR^3R^4 和 $N=N$;

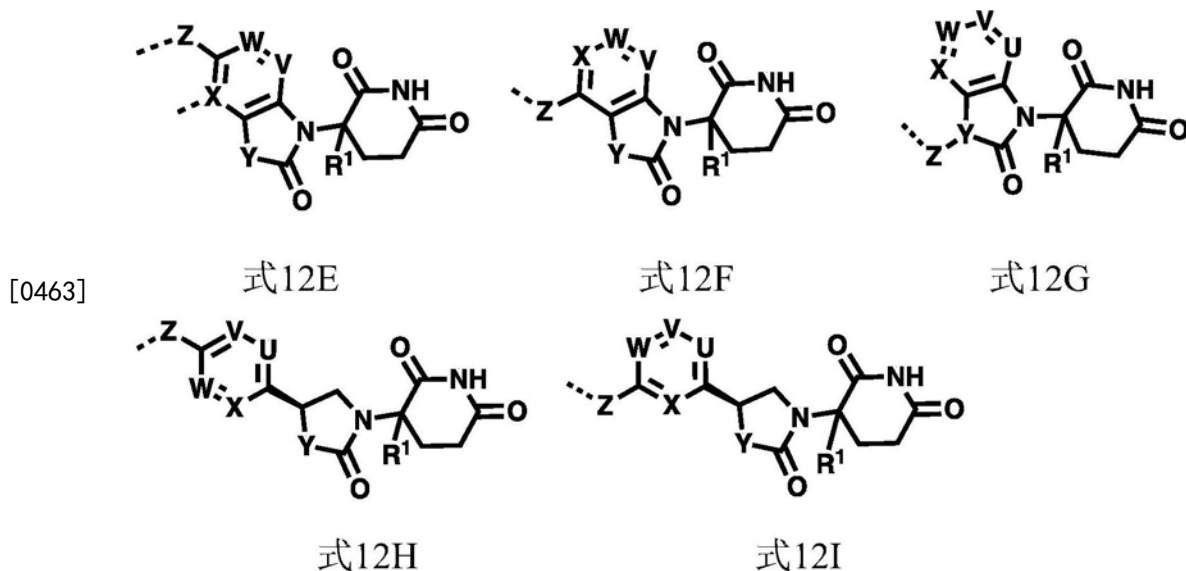
[0458] Z选自空、CO、 CR^5R^6 、 NR^5 、O、任选取代的 C_1-C_{10} 亚烷基、任选取代的 C_1-C_{10} 亚烯基、任选取代的 C_1-C_{10} 亚炔基、任选取代的3元至10元碳环基、任选取代的4元至10元杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 稠合的环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 稠合的杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 桥连的环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 桥连的杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 螺环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 螺杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;优选地,Z选自空、 CH_2 、 $CH=CH$ 、 $C\equiv C$ 、NH和O;

[0459] R^1 和 R^2 独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的3元至6元碳环基、和任选取代的4元至6元杂环基;

[0460] R^3 和 R^4 独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的3元至6元碳环基、和任选取代的4元至6元杂环基;或 R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起形成3元至6元碳环基、或4元至6元杂环基;和

[0461] R^5 和 R^6 独立地选自空、氢、卤素、氧代基、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的3元至6元碳环基、和任选取代的4元至6元杂环基;或 R^5 和 R^6 与它们所连接的原子一起形成3元至6元碳环基、或4元至6元杂环基。

[0462] 在实施方案中,降解/破坏标签包括根据式12E、式12F、式12G、式12H和式12I之一的部分:



[0464] 其中

[0465] U、V、W和X独立地选自 CR^2 和N;

[0466] Y选自 CR^3R^4 、 NR^3 和O;优选地,Y选自 CH_2 、NH、 NCH_3 和O;

[0467] Z选自空、CO、 CR^5R^6 、 NR^5 、O、任选取代的 C_1-C_{10} 亚烷基、任选取代的 C_1-C_{10} 亚烯基、任

选取代的 C_1-C_{10} 亚炔基、任选取代的3元至10元碳环基、任选取代的4元至10元杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 稠合的环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 稠合的杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 桥连的环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 桥连的杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 螺环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 螺杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；优选地，Z选自空、 CH_2 、 $CH=CH$ 、 $C\equiv C$ 、 NH 和 O ；

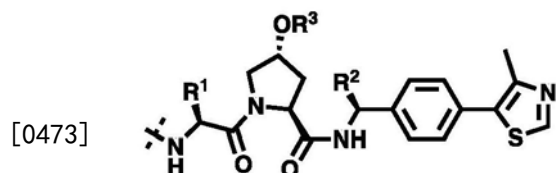
[0468] R^1 和 R^2 独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的3元至6元碳环基、和任选取代的4元至6元杂环基；

[0469] R^3 和 R^4 独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的3元至6元碳环基、和任选取代的4元至6元杂环基；或 R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起形成3元至6元碳环基、或4元至6元杂环基；和

[0470] R^5 和 R^6 独立地选自空、氢、卤素、氧代基、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的3元至6元碳环基、和任选取代的4元至6元杂环基；或 R^5 和 R^6 与它们所连接的原子一起形成3元至6元碳环基、或4元至6元杂环基；和

[0471] 其药学上可接受的盐。

[0472] 在实施方案中，降解/破坏标签包括根据式13A的部分：



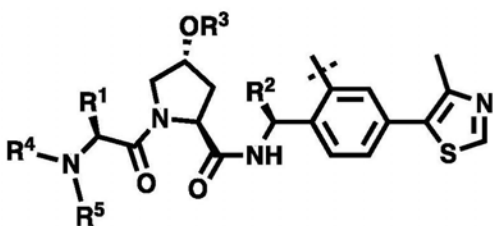
式13A，

[0474] 其中

[0475] R^1 和 R^2 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1-C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1-C_8 氨基烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_7 环烷基、任选取代的3元至7元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、和任选取代的 C_2-C_8 炔基；和

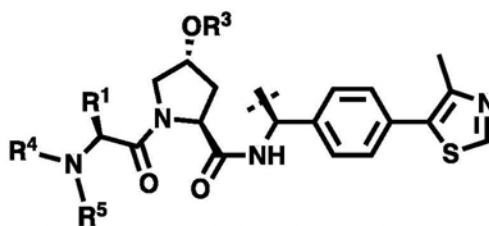
[0476] R^3 为氢、任选取代的 $C(O)C_1-C_8$ 烷基、任选取代的 $C(O)C_1-C_8$ 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 $C(O)C_1-C_8$ 卤代烷基、任选取代的 $C(O)C_1-C_8$ 羟基烷基、任选取代的 $C(O)C_1-C_8$ 氨基烷基、任选取代的 $C(O)C_1-C_8$ 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 $C(O)C_3-C_7$ 环烷基、任选取代的 $C(O)$ (3元至7元杂环基)、任选取代的 $C(O)C_2-C_8$ 烯基、任选取代的 $C(O)C_2-C_8$ 炔基、任选取代的 $C(O)OC_1-C_8$ 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 $C(O)OC_1-C_8$ 卤代烷基、任选取代的 $C(O)OC_1-C_8$ 羟基烷基、任选取代的 $C(O)OC_1-C_8$ 氨基烷基、任选取代的 $C(O)OC_1-C_8$ 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 $C(O)OC_3-C_7$ 环烷基、任选取代的 $C(O)O$ (3元至7元杂环基)、任选取代的 $C(O)OC_2-C_8$ 烯基、任选取代的 $C(O)OC_2-C_8$ 炔基、任选取代的 $C(O)NC_1-C_8$ 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 $C(O)NC_1-C_8$ 卤代烷基、任选取代的 $C(O)NC_1-C_8$ 羟基烷基、任选取代的 $C(O)NC_1-C_8$ 氨基烷基、任选取代的 $C(O)NC_1-C_8$ 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 $C(O)NC_3-C_7$ 环烷基、任选取代的 $C(O)N$ (3元至7元杂环基)、任选取代的 $C(O)NC_2-C_8$ 烯基、任选取代的 $C(O)NC_2-C_8$ 炔基、任选取代的 $P(O)(OH)_2$ 、任选取代的 $P(O)(OC_1-C_8$ 烷基) $_2$ 、和任选取代的 $P(O)(OC_1-C_8$ 芳基) $_2$ 。

[0477] 在实施方案中，降解/破坏标签包括根据式13B、式13C、式13D、式13E和式13F的部分：

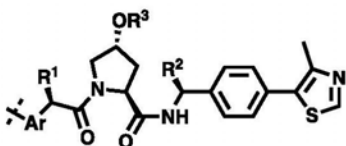


[0478]

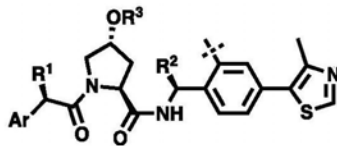
式13B



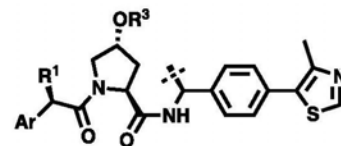
式13C



式13D



式13E



式13F

[0479] 其中

[0480] R^1 和 R^2 独立地选自氢、卤素、OH、 NH_2 、CN、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 氨基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_7 环烷基、任选取代的3元至7元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、和任选取代的 C_2 - C_8 炔基；(优选地， R^1 选自异丙基或叔丁基；并且 R^2 选自氢或甲基)；

[0481] R^3 为氢、任选取代的C(O) C_1 - C_8 烷基、任选取代的C(O) C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的C(O) C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的C(O) C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的C(O) C_1 - C_8 氨基烷基、任选取代的C(O) C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的C(O) C_3 - C_7 环烷基、任选取代的C(O)(3元至7元杂环基)、任选取代的C(O) C_2 - C_8 烯基、任选取代的C(O) C_2 - C_8 炔基、任选取代的C(O)OC $_1$ - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的C(O)OC $_1$ - C_8 卤代烷基、任选取代的C(O)OC $_1$ - C_8 羟基烷基、任选取代的C(O)OC $_1$ - C_8 氨基烷基、任选取代的C(O)OC $_1$ - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的C(O)OC $_3$ - C_7 环烷基、任选取代的C(O)O(3元至7元杂环基)、任选取代的C(O)OC $_2$ - C_8 烯基、任选取代的C(O)OC $_2$ - C_8 炔基、任选取代的C(O)NC $_1$ - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的C(O)NC $_1$ - C_8 卤代烷基、任选取代的C(O)NC $_1$ - C_8 羟基烷基、任选取代的C(O)NC $_1$ - C_8 氨基烷基、任选取代的C(O)NC $_1$ - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的C(O)NC $_3$ - C_7 环烷基、任选取代的C(O)N(3元至7元杂环基)、任选取代的C(O)NC $_2$ - C_8 烯基、任选取代的C(O)NC $_2$ - C_8 炔基、任选取代的P(O)(OH) $_2$ 、任选取代的P(O)(OC $_1$ - C_8 烷基) $_2$ 、和任选取代的P(O)(OC $_1$ - C_8 芳基) $_2$ ；和

[0482] R^4 和 R^5 独立地选自氢、COR 6 、CO $_2$ R 6 、CONR 6 R 7 、SOR 6 、SO $_2$ R 6 、SO $_2$ NR 6 R 7 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0483] R^6 和 R^7 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0484] R^4 和 R^5 、 R^6 和 R^7 与它们所连接的原子一起形成4元至8元环烷基环或杂环基环；

[0485] Ar选自芳基和杂芳基，其各自任选地被独立地选自以下取代基中的一个或多个取代基取代：F、Cl、CN、NO $_2$ 、OR 8 、NR 8 R 9 、COR 8 、CO $_2$ R 8 、CONR 8 R 9 、SOR 8 、SO $_2$ R 8 、SO $_2$ NR 9 R 10 、NR 9 COR 10 、NR 8 C(O)NR 9 R 10 、NR 9 SOR 10 、NR 9 SO $_2$ R 10 、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基烷基、任选取

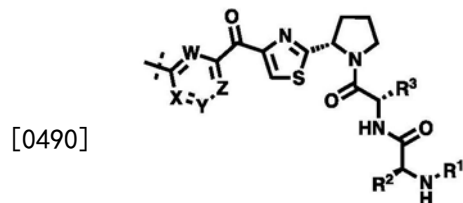
代的C₁-C₆卤代烷基、任选取代的C₁-C₆羟基烷基、任选取代的C₁-C₆烷基氨基C₁-C₆烷基、任选取代的C₃-C₇环烷基、任选取代的3元至7元杂环基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的芳基、和任选取代的C₄-C₅杂芳基；其中

[0486] R⁸、R⁹和R¹⁰独立地选自空、氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₇环烷基、任选取代的3元至7元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0487] R⁸和R⁹、R⁹和R¹⁰与它们所连接的原子一起形成4元至8元环烷基环或杂环基环；和

[0488] 其药学上可接受的盐。

[0489] 在实施方案中，降解/破坏标签包括根据式14A的部分：



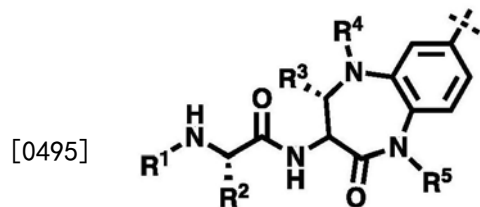
式14A，

[0491] 其中

[0492] V、W、X和Z独立地选自CR⁴和N；

[0493] R¹、R²、R³和R⁴独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₃-C₇环烷基、任选取代的3元至7元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、和任选取代的C₂-C₈炔基。

[0494] 在实施方案中，降解/破坏标签包括根据式14B的部分：



式14B，

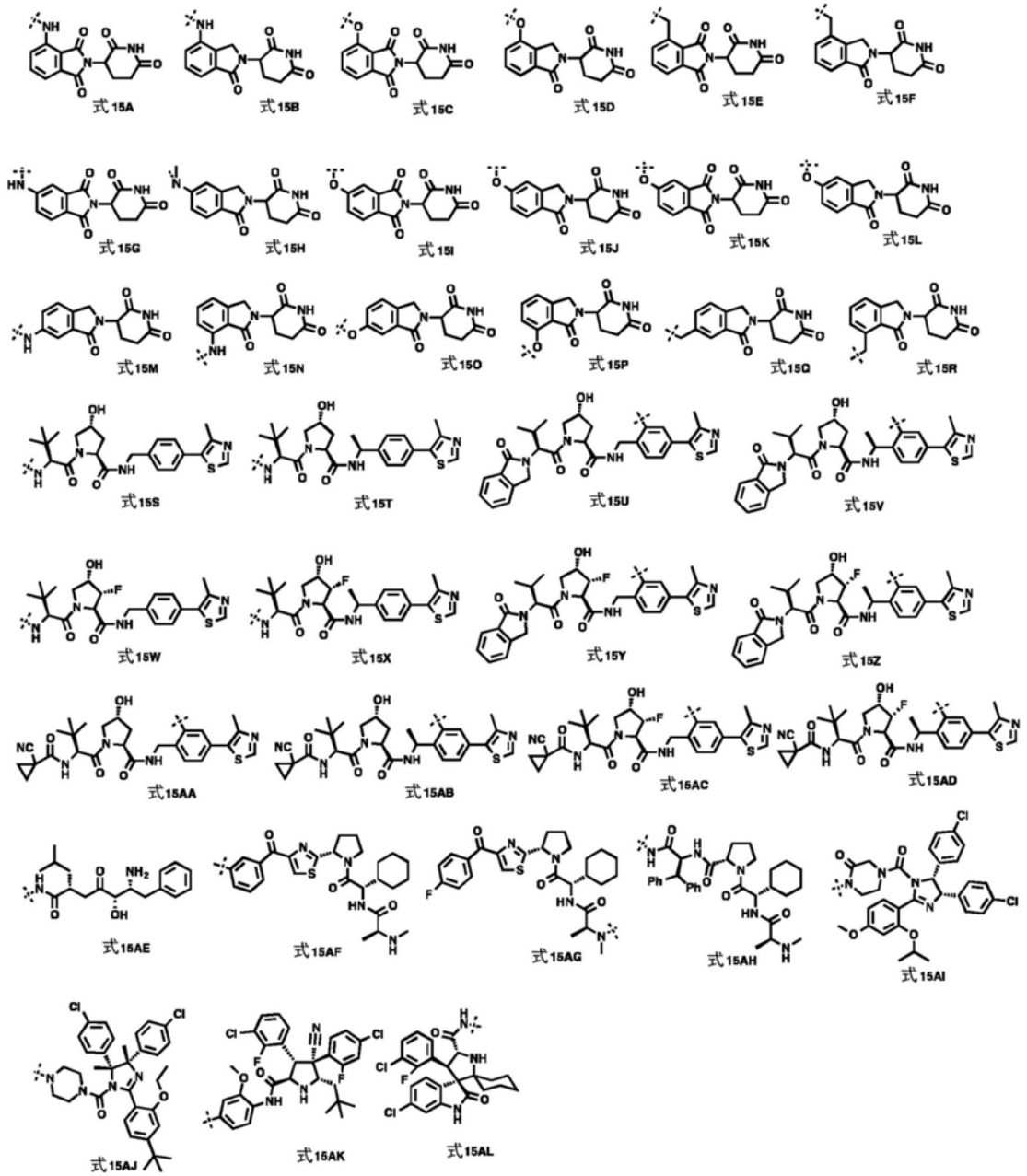
[0496] 其中

[0497] R¹、R²和R³独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₃-C₇环烷基、任选取代的3元至7元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、和任选取代的C₂-C₈炔基；

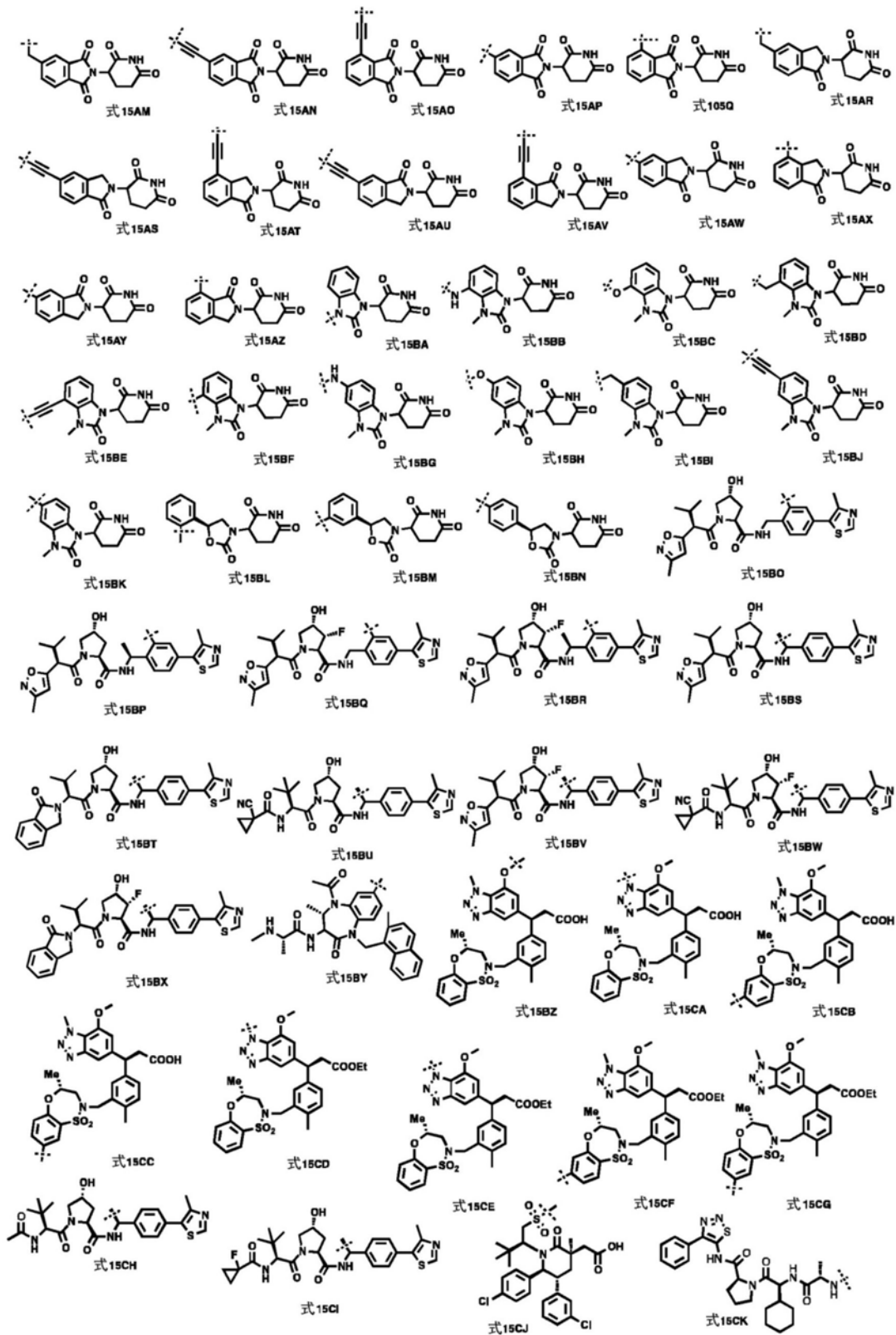
[0498] R⁴和R⁵独立地选自氢、COR⁶、CO₂R⁶、CONR⁶R⁷、SOR⁶、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的芳基-C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0499] R⁶和R⁷独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

- [0500] R⁶和R⁷与它们所连接的原子一起形成4元至8元环烷基环或杂环基环;和
- [0501] 其药学上可接受的盐。
- [0502] 在实施方案中,降解/破坏标签选自由以下组成的组:



[0504]

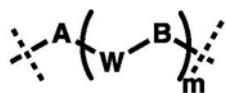


[0505] 及其药学上可接受的盐。

[0506] 连接基团

[0507] 在任意上述化合物中,HPK1配体可以通过连接基团缀合至降解/破坏标签。连接基团可以包括例如具有不同长度的、含有非环状或环状饱和或不饱和碳、乙二醇、酰胺、氨基、醚、脲、氨基甲酸酯、芳香族、杂芳族、杂环、和/或羰基的基团。

[0508] 在实施方案中,连接基团为根据式16的部分:



[0509]

式16,

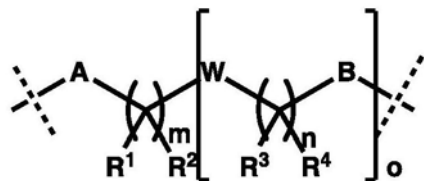
[0510] 其中

[0511] A、W和B在每次出现时独立地选自空、CO、CO₂、C(O)NR¹、C(S)NR¹、O、S、SO、SO₂、SO₂NR¹、NR¹、NR¹CO、NR¹CONR²、NR¹C(S)、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、和任选取代的C₃-C₁₃螺杂环基;其中

[0512] R¹和R²独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的3元至8元环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基;和

[0513] m为0至15。

[0514] 在实施方案中,连接基团为根据式16A的部分:



[0515]

式16A,

[0516] 其中

[0517] R¹、R²、R³和R⁴在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH₂、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基;

[0518] A、W和B在每次出现时独立地选自空、CO、CO₂、C(O)NR⁵、C(S)NR⁵、O、S、SO、SO₂、SO₂NR⁵、NR⁵、NR⁵CO、NR⁵CONR⁶、NR⁵C(S)、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、和任选取代的C₃-C₁₃螺杂环基;其中

[0519] R⁵和R⁶独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-

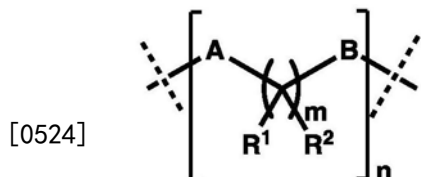
C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

[0520] m为0至15；

[0521] n在每次出现时为0至15；

[0522] o为0至15。

[0523] 在实施方案中，连接基团为根据式16B的部分：



式16B，

[0525] 其中

[0526] R¹和R²在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH₂、和任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、或C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

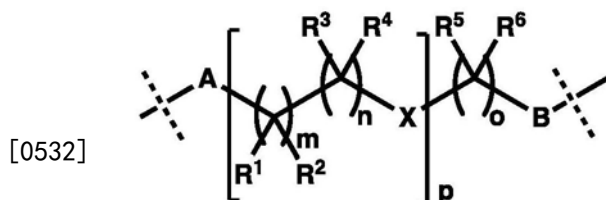
[0527] A和B在每次出现时独立地选自空、CO、CO₂、C(O)NR³、C(S)NR³、O、S、SO、SO₂、SO₂NR³、NR³、NR³CO、NR³CONR⁴、NR³C(S)、和任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、或C₃-C₁₃螺杂环基；其中

[0528] R³和R⁴独立地选自氢、和任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、或C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

[0529] m各自为0至15；和

[0530] n为0至15。

[0531] 在实施方案中，连接基团为根据式16C的部分：



式16C，

[0533] 其中

[0534] X选自O、NH和NR⁷；

[0535] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、 NH_2 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基、和任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基；

[0536] A和B在每次出现时独立地选自空、CO、NH、NH-CO、CO-NH、 CH_2 -NH-CO、 CH_2 -CO-NH、NH-CO- CH_2 、CO-NH- CH_2 、 CH_2 -NH- CH_2 -CO-NH、 CH_2 -NH- CH_2 -NH-CO、-CO-NH、CO-NH- CH_2 -NH- CH_2 、 CH_2 -NH- CH_2 、 CO_2 、C(O) NR^7 、C(S) NR^7 、O、S、SO、 SO_2 、 SO_2NR^7 、 NR^7 、 NR^7CO 、 NR^7CONR^8 、 $NR^7C(S)$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C_3 - C_{13} 稠合的环烷基、任选取代的 C_3 - C_{13} 稠合的杂环基、任选取代的 C_3 - C_{13} 桥连的环烷基、任选取代的 C_3 - C_{13} 桥连的杂环基、任选取代的 C_3 - C_{13} 螺环烷基、和任选取代的 C_3 - C_{13} 螺杂环基；其中

[0537] R^7 和 R^8 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基、和任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基；

[0538] m在每次出现时为0至15；

[0539] n在每次出现时为0至15；

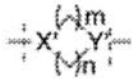
[0540] o为0至15；和

[0541] p为0至15；和

[0542] 其药学上可接受的盐。

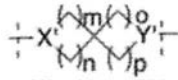
[0543] 在实施方案中，连接基团选自由以下环组成的组，所述环选自由3元至13元环、3元至13元稠环、3元至13元桥环和3元至13元螺环组成的组；及其药学上可接受的盐。

[0544] 在实施方案中，连接基团为根据式C1、式C2、式C3、式C4和式C5之一的部分：



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

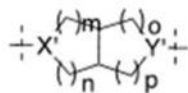
式C1,



[0545]

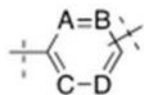
X' = N 或 CH
Y' = N 或 CH
m = 0-5
n = 0-5
o = 0-5
p = 0-5

式C2,



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

式C3,



A = CH, C(C₁₋₃ 烷基), 或 N
B = CH, C(C₁₋₃ 烷基), 或 N
C = CH, C(C₁₋₃ 烷基), 或 N
D = CH, C(C₁₋₃ 烷基), 或 N

式C4, 和

[0546]

及其药学上可接受的盐。



A = C, CH, C(C₁₋₃ 烷基), N, NH, N(C₁₋₃ 烷基), O, S
B = C, CH, C(C₁₋₃ 烷基), N, NH, N(C₁₋₃ 烷基), O, S
C = C, CH, C(C₁₋₃ 烷基), N, NH, N(C₁₋₃ 烷基), O, S
D = C, CH, C(C₁₋₃ 烷基), N, NH, N(C₁₋₃ 烷基), O, S
E = C, CH, C(C₁₋₃ 烷基), N, NH, N(C₁₋₃ 烷基), O, S

式C5;

[0547] 在实施方案中,根据本发明的二价化合物选自由以下组成的组:

[0548] HC58-18、HC58-19、HC58-20、HC58-22、HC58-23、HC58-24、HC58-25、HC58-26、HC58-27、HC58-28、HC58-29、HC58-30、HC58-31、HC58-32、HC58-33、HC58-34、HC58-35、HC58-36、HC58-37、HC58-38、HC58-39、HC58-40、HC58-41、HC58-43、HC58-44、HC58-45、HC58-46、HC58-53、HC58-57、HC58-58、HC58-59、HC58-60、HC58-63、HC58-64、HC58-65、HC58-66、HC58-67、HC58-68、HC58-69、HC58-70、HC58-71、HC58-73、HC58-74、HC58-75、HC58-76、HC58-77、HC58-78、HC58-133、HC58-134、HC58-135、HC58-136、HC58-137、HC58-138、HC58-139、HC58-144、HC58-145、HC58-146、HC58-147、HC58-148、HC58-149、HC58-150、HC58-158、HC58-159、HC58-160、HC58-161、HC58-164、HC58-165、HC58-167、HC58-178、HC58-179、HC58-180、HC58-181、HC58-182、HC58-183、HC58-184、HC58-185、HC65-2、HC65-3、HC65-4、HC65-5、HC65-6、HC65-

7、HC65-8、HC65-13、HC65-14、HC65-15、HC65-16、HC65-17、HC65-18、HC65-19、HC65-24、HC65-25、HC65-26、HC65-27、HC65-28、HC65-29、HC65-30、HC65-33、HC65-34、HC65-35、HC65-37、HC65-175、HC65-183、HC65-184、HC65-185、HC65-186、HC75-1、HC75-2、HC75-3、HC75-4、HC75-5、HC75-6、HC75-7、HC75-8、HC75-9、HC75-10、HC75-11、HC75-12、HC75-13、HC75-14、HC75-15、HC75-16、HC75-17、HC75-18、HC75-18、HC75-20、HC75-21、HC75-22、HC75-23、HC75-24、HC75-29、HC75-31、HC75-34、HC75-35、HC75-36、HC75-37、HC75-38、HC75-39、HC75-40、HC75-41、HC75-42、HC75-43、HC75-44、HC75-45、HC75-46、HC75-47、HC75-48、HC75-49、HC75-50、HC75-52、HC75-53、HC75-54、HC75-55、HC75-56、HC75-57、HC75-58、HC75-59、HC75-60、HC75-61、HC75-62、HC90-33、HC90-34、HC90-35、HC90-36、HC90-37、HC90-41、HC90-42、HC90-43、HC90-44、HC90-45、HC90-46、HC90-47、HC90-49、HC90-50、HC90-51、HC90-52、HC90-53、HC90-54、HC90-55、HC90-56、HC90-57、HC90-58、HC90-59、HC90-61、HC90-66、HC90-69、HC90-70、HC90-71、HC90-72、HC90-73、HC90-74、HC90-84、HC90-85、HC90-86、HC90-87、HC90-88、HC90-89、HC90-90、HC90-91、HC90-92、HC90-93、HC90-94、HC90-95、HC90-96、HC90-97、HC90-102、HC90-103、HC90-104、HC90-105、HC90-106、HC90-107、HC90-108、HC90-109、HC90-110、HC90-111、HC90-112、HC90-113、HC90-117、HC90-119、HC90-120、HC90-121、HC90-122、HC90-123、HC90-124、HC90-125、HC90-126、HC90-127、HC90-128、HC90-129、HC90-130、HC90-131、HC90-132、HC90-133、HC90-134、HC90-135、HC90-136、HC90-60、HC90-62、HC90-63、HC90-64、HC90-65、HC90-67和HC90-68、或其类似物；及其药学上可接受的盐。

[0549] 在实施方案中，根据本发明的二价化合物选自由以下组成的组：HC58-18、HC58-19、HC58-20、HC58-22、HC58-23、HC58-24、HC58-25、HC58-26、HC58-27、HC58-28、HC58-29、HC58-30、HC58-31、HC58-32、HC58-33、HC58-34、HC58-35、HC58-36、HC58-37、HC58-38、HC58-39、HC58-40、HC58-41、HC58-43、HC58-44、HC58-45、HC58-46、HC58-53、HC58-57、HC58-58、HC58-59、HC58-60、HC58-63、HC58-64、HC58-65、HC58-66、HC58-67、HC58-68、HC58-69、HC58-70、HC58-71、HC58-73、HC58-74、HC58-75、HC58-76、HC58-77、HC58-78、HC58-133、HC58-134、HC58-135、HC58-136、HC58-137、HC58-138、HC58-139、HC58-144、HC58-145、HC58-146、HC58-147、HC58-148、HC58-149、HC58-150、HC58-158、HC58-159、HC58-160、HC58-161、HC58-164、HC58-165、HC58-167、HC58-178、HC58-179、HC58-180、HC58-181、HC58-182、HC58-183、HC58-184、HC58-185、HC65-2、HC65-3、HC65-4、HC65-5、HC65-6、HC65-7、HC65-8、HC65-13、HC65-14、HC65-15、HC65-16、HC65-17、HC65-18、HC65-19、HC65-24、HC65-25、HC65-26、HC65-27、HC65-28、HC65-29、HC65-30、HC65-33、HC65-34、HC65-35和HC65-37；及其药学上可接受的盐。

[0550] 在实施方案中，根据本发明的二价化合物选自由以下组成的组：HC65-175、HC65-183、HC65-184、HC65-185、HC65-186、HC75-1、HC75-2、HC75-3、HC75-4、HC75-5、HC75-6、HC75-7、HC75-8、HC75-9、HC75-10、HC75-11、HC75-12、HC75-13、HC75-14、HC75-15、HC75-16、HC75-17、HC75-18、HC75-18、HC75-20、HC75-21、HC75-22、HC75-23、HC75-24、HC75-29、HC75-31、HC75-34、HC75-35、HC75-36、HC75-37、HC75-38、HC75-39、HC75-40、HC75-41、HC75-42、HC75-43、HC75-44、HC75-45、HC75-46、HC75-47、HC75-48、HC75-49、HC75-50、HC75-52、HC75-53、HC75-54、HC75-55、HC75-56、HC75-57、HC75-58、HC75-59、HC75-60、HC75-61和HC75-62；及其药学上可接受的盐。

[0551] 在实施方案中,根据本发明的二价化合物选自由以下组成的组:

[0552] HC90-33、HC90-34、HC90-35、HC90-36、HC90-37、HC90-41、HC90-42、HC90-43、HC90-44、HC90-45、HC90-46、HC90-47、HC90-49、HC90-50、HC90-51、HC90-52、HC90-53、HC90-54、HC90-55、HC90-56、HC90-57、HC90-58、HC90-59、HC90-61、HC90-66、HC90-69、HC90-70、HC90-71、HC90-72、HC90-73、HC90-74、HC90-84、HC90-85、HC90-86、HC90-87、HC90-88、HC90-89、HC90-90、HC90-91、HC90-92、HC90-93、HC90-94、HC90-95、HC90-96、HC90-97、HC90-102、HC90-103、HC90-104、HC90-105、HC90-106、HC90-107、HC90-108、HC90-109、HC90-110、HC90-111、HC90-112、HC90-113、HC90-117、HC90-119、HC90-120、HC90-121、HC90-122、HC90-123、HC90-124、HC90-125、HC90-126、HC90-127、HC90-128、HC90-129、HC90-130、HC90-131、HC90-132、HC90-133、HC90-134、HC90-135、HC90-136、HC90-60、HC90-62、HC90-63、HC90-64、HC90-65、HC90-67和HC90-68;及其药学上可接受的盐。

[0553] 在一个实施方案中,优选的根据本发明的化合物包括:

[0554] a. (Z)-N-(3-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺(HC58-38);

[0555] b. (Z)-N-(3-(4-(2-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺(HC58-75);

[0556] c. (Z)-N-(3-(4-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺(HC58-76);和

[0557] d. (Z)-N-(3-(4-(2-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺(HC58-78);

[0558] e. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(HC90-50);和

[0559] f. 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((4-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮(HC90-51),及其药学上可接受的盐。

[0560] 在一些方面,本公开提供治疗HPK1介导的疾病的方法,所述方法包括对患有HPK1介导的疾病的有需要的受试者给予一种或多种包含缀合至降解/破坏标签的HPK1配体的二价化合物。HPK1介导的疾病可以由HPK1扩增导致的疾病。HPK1介导的疾病会具有相对于相同物种和组织类型的野生型组织升高的HPK1酶活性。HPK1介导的疾病或临床症状可以通过HPK1降解剂/破坏剂介导的疗法来治疗的疾病的非限制性实例包括:所有实体癌症和液体癌症(solid and liquid cancer)、产生耗竭性免疫应答的慢性感染、感染介导的免疫抑制、免疫应答的与年龄相关的降低、认知功能的与年龄相关的降低、和不孕症。

[0561] 可以通过借助降解剂/破坏剂调控HPK1水平来预防或治疗性治疗的示例性癌症类型应当包括所有实体癌症和液体癌症,包括但不限于乳腺癌、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、

消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头颈癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌及其远端转移。液体癌症的实例包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。以下列出使用HPK1降解剂/破坏剂的免疫疗法应当能够预防或治疗的癌症类型。

[0562] 乳腺癌的实例包括但不限于三阴性乳腺癌、浸润性导管癌、浸润性小叶癌、原位导管癌、和原位小叶癌。

[0563] 呼吸道癌症的实例包括但不限于小细胞肺癌和非小细胞肺癌、以及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。

[0564] 脑癌的实例包括但不限于脑干和下丘脑神经胶质瘤、小脑和大脑星形细胞瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、室管膜瘤、以及神经外胚层和松果体肿瘤。

[0565] 男性生殖器官肿瘤包括但不限于前列腺癌和睾丸癌。

[0566] 女性生殖器官肿瘤包括但不限于子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌和会阴癌、以及子宫肉瘤。

[0567] 卵巢癌的实例包括但不限于浆液性肿瘤、子宫内膜样肿瘤、粘液性囊腺癌、颗粒细胞瘤、支持间质细胞瘤 (Sertoli-Leydig cell tumor) 和男性细胞瘤 (arrhenoblastoma)。

[0568] 宫颈癌的实例包括但不限于鳞状细胞癌、腺癌、腺鳞癌、小细胞癌、神经内分泌肿瘤、玻璃样细胞癌和绒毛腺癌。消化道肿瘤包括但不限于肛门癌、结肠癌、结直肠癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、胰腺癌、直肠癌、小肠癌和唾液腺癌。

[0569] 食管癌的实例包括但不限于食管细胞癌和腺癌、以及鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性黑色素瘤、横纹肌肉瘤和淋巴瘤。

[0570] 胃癌的实例包括但不限于肠型和弥漫型胃腺癌。

[0571] 胰腺癌的实例包括但不限于导管腺癌、腺鳞癌和胰腺内分泌肿瘤。

[0572] 泌尿道肿瘤的实例包括但不限于膀胱癌、阴茎癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿道癌和人乳头状肾癌。

[0573] 肾癌的实例包括但不限于肾细胞癌、尿路上皮细胞癌、肾球旁细胞瘤 (juxtaglomerular cell tumor) (肾素瘤)、血管平滑肌脂肪瘤、肾嗜酸细胞瘤、贝利尼导管癌 (Bellini duct carcinoma)、肾透明细胞肉瘤、中胚层肾瘤和维尔姆斯瘤 (Wilms' tumor)。

[0574] 膀胱癌的实例包括但不限于移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌、肉瘤和小细胞癌。眼癌包括但不限于眼内黑色素瘤和视网膜母细胞瘤。

[0575] 肝癌的实例包括但不限于肝细胞癌 (具有或不具有纤维板层变异的肝细胞癌)、胆管癌 (肝内胆管癌) 和混合性肝细胞胆管癌。

[0576] 皮肤癌的实例包括但不限于鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)、恶性黑色素瘤、默克尔细胞皮肤癌 (Merkel cell skin cancer)、和非黑色素瘤皮肤癌。

[0577] 头颈癌的实例包括但不限于头颈部鳞状细胞癌、喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唾液腺癌、唇癌和口腔癌和鳞状细胞。

[0578] 淋巴瘤的实例包括但不限于与AIDS相关的淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、霍奇金病、和中枢神经系统的淋巴瘤。

[0579] 肉瘤的实例包括但不限于软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤和横纹肌肉瘤。

[0580] 白血病的实例包括但不限于急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia)、急性成淋巴细胞性白血病 (acute lymphoblastic leukemia)、慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia)、慢性髓细胞性白血病 (chronic myelogenous leukemia) 和毛细胞白血病 (hairy cell leukemia)。

[0581] HPK1降解剂/破坏剂应当能够作为独立药剂或者用作与现有的标准疗法和其它FDA批准的癌症疗法组合的药剂来治疗上述癌症类型。

[0582] HPK1的治疗用途扩展至包括可通过刺激/增强免疫应答 (包括在针对例如流感和冠状病毒 (包括Covid 19) 等可免疫疾病的疫苗接种期间延长免疫应答) 来进行治疗的疾病和疗法。此外, 由于HPK1在另外两个解剖位置 (脑和睾丸) 以高水平表达, 因此HPK1降解剂/破坏剂应当能够治疗或预防由HPK1引起或者可以由HPK1降解剂/破坏剂治疗的与脑和睾丸相关的疾病。这些潜在的疾病包括但不限于阿尔茨海默病、老年性痴呆 (age-related dementia) 和不孕症, 无论这些可能的疾病是由HPK1引起还是由其它病因引起。

[0583] HPK1的治疗用途进一步扩展至包括涉及免疫细胞的离体治疗的疗法, 所述免疫细胞包括但不限于所有T细胞亚群、基因工程T细胞、嵌合抗原受体 (CAR) T细胞、肿瘤浸润淋巴细胞、树突细胞、巨噬细胞、肥大细胞、粒细胞 (包括嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞)、自然杀伤细胞、NK T细胞和B细胞。借助HPK1降解剂对此类细胞进行治疗性处理然后将所述细胞重新导入针对将受益于HPK1表达的降低的病况进行治疗的患者。用于此类离体治疗的细胞的来源包括但不限于来自患者自身的自体骨髓细胞、或者来自患者的冷冻储存的脐带血干细胞、来自MHC匹配或MHC不匹配的供体的外周血或骨髓干细胞。

[0584] 通过给予已用HPK1降解剂处理过的特定免疫细胞来治疗患者相比于体内使用提供许多额外的优势。通过用HPK1降解剂离体处理特定免疫细胞类型, 可以特异性地靶向将受益于借助HPK1降解剂使内源性HPK1水平降低的免疫细胞类型, 同时保留不参与病况的其它免疫细胞类型中的HPK1表达水平。

[0585] 该治疗方法将以在体内环境 (in vivo setting) 中使用HPK1降解剂不可能实现的方式提供免疫细胞的细胞类型特异性靶向。因此, 离体方法很可能会限制无法受益于HPK1水平降低的免疫细胞类型中的可能由HPK1水平降低导致的潜在毒性。

[0586] 此外, 通过在离体细胞环境中给予HPK1降解剂, 将消除患者经历在全身性给予HPK1降解剂时可能会发生的毒性或不良后果的风险。

[0587] 已知HPK1也在例如脑和睾丸等非造血来源的组织中表达。由于HPK1的这种组织特异性表达模式, HPK1降解剂可能能够治疗或预防由HPK1引起的与脑和睾丸相关的疾病。这些潜在的治疗包括但不限于阿尔茨海默病、老年性痴呆和不孕症的治疗, 无论这些可能的疾病由HPK1引起还是由其它病因引起。

[0588] 使用肿瘤的HPK1表达状态作为生物标志物将能够基于肿瘤中的HPK1表达将患者分类至合适的治疗组 (体内或离体接受HPK1降解剂)。

[0589] 此外, 在离体环境中使用HPK1降解剂相比于例如CRISPR等基因编辑方法提供如下的额外优势: 允许作为非永久性治疗 (non-permanent treatment) 的HPK1降解剂的治疗用途, 所述非永久性治疗允许通过剂量水平和通过改变给药时间表来暂时地调整治疗方案。

[0590] 此外, HPK1降解剂可以用于需要刺激/增强免疫应答或者需要延长免疫应答的环境中。增强对疫苗接种的免疫应答是可以治疗性地使用HPK1降解剂的环境之一。HPK1降解

剂也可以用于增强基于树突细胞的癌症疫苗的抗原呈递能力。

[0591] HPK1降解剂的其它用途包括用HPK1降解剂处理树突细胞以提高对成熟诱导的细胞凋亡的抵抗力,从而提高树突细胞的产量。

[0592] 在实施方案中,本发明的HPK1降解剂可以与使用检查点抑制剂的治疗组合使用,所述检查点抑制剂包括但不限于抗程序性细胞死亡蛋白(抗-PD-1)和抗程序性死亡配体-1(抗-PD-L1)。抗-PD-1药剂和抗-PD-L1药剂的实例包括靶向PD-1或PD-L1的单克隆抗体。此类抗体包括但不限于派姆单抗(Keytruda)、纳武单抗(Opdivo)、和西米普利单抗(Libtayo)(PD-1抑制剂);以及阿特珠单抗(Tecentriq)、阿维鲁单抗(Bavencio)、和度伐利尤单抗(Imfinzi)(PD-L1抑制剂)。此类抗-PD1药剂和/或抗-PD-L1药剂在免疫疗法、特别是癌症免疫疗法中的用途可以通过与本发明的HPK1降解剂的同步疗法(concomitant therapy)来增强。抗-PD-1药剂与本发明的HPK1降解剂的此类联合疗法在黑色素瘤、肺癌、肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤、头颈癌、结肠癌和肝癌的治疗中是特别有用的。抗-PD-L1药剂与本发明的HPK1降解剂的此类联合疗法在非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、尿路上皮癌和头颈癌的治疗中是特别有用的(Hernandez 2018)。

[0593] 类似的联合疗法可以采用本发明的HPK1降解剂与例如单克隆抗体伊匹单抗(ilimumab)等抗-CTLA-4(细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4)药剂,特别是用于治疗黑色素瘤、肺癌、肾细胞癌、胶质母细胞瘤、肝细胞癌、大B细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、头颈癌、结肠癌和肝癌。

[0594] 在实施方案中,本发明的HPK1降解剂可以用于治疗具有升高的环氧合酶-2(COX-2)表达的肿瘤类型。COX-2升高导致前列腺素E2(PGE2)的过度产生。已知由这些肿瘤产生的PGE2抑制抗肿瘤免疫应答。缺乏HPK1的T细胞对PGE2介导的抑制具有抗性(Alzabin 2010)。已知具有高的COX-2表达水平的癌症类型包括但不限于结肠癌、肺癌、肉瘤和乳腺癌。

[0595] 在任意上述方法中,二价化合物可以为HC58-18、HC58-19、HC58-20、HC58-22、HC58-23、HC58-24、HC58-25、HC58-26、HC58-27、HC58-28、HC58-29、HC58-30、HC58-31、HC58-32、HC58-33、HC58-34、HC58-35、HC58-36、HC58-37、HC58-38、HC58-39、HC58-40、HC58-41、HC58-43、HC58-44、HC58-45、HC58-46、HC58-53、HC58-57、HC58-58、HC58-59、HC58-60、HC58-63、HC58-64、HC58-65、HC58-66、HC58-67、HC58-68、HC58-69、HC58-70、HC58-71、HC58-73、HC58-74、HC58-75、HC58-76、HC58-77、HC58-78、HC58-133、HC58-134、HC58-135、HC58-136、HC58-137、HC58-138、HC58-139、HC58-144、HC58-145、HC58-146、HC58-147、HC58-148、HC58-149、HC58-150、HC58-158、HC58-159、HC58-160、HC58-161、HC58-164、HC58-165、HC58-167、HC58-178、HC58-179、HC58-180、HC58-181、HC58-182、HC58-183、HC58-184、HC58-185、HC65-2、HC65-3、HC65-4、HC65-5、HC65-6、HC65-7、HC65-8、HC65-13、HC65-14、HC65-15、HC65-16、HC65-17、HC65-18、HC65-19、HC65-24、HC65-25、HC65-26、HC65-27、HC65-28、HC65-29、HC65-30、HC65-33、HC65-34、HC65-35、HC65-37、HC65-175、HC65-183、HC65-184、HC65-185、HC65-186、HC75-1、HC75-2、HC75-3、HC75-4、HC75-5、HC75-6、HC75-7、HC75-8、HC75-9、HC75-10、HC75-11、HC75-12、HC75-13、HC75-14、HC75-15、HC75-16、HC75-17、HC75-18、HC75-18、HC75-20、HC75-21、HC75-22、HC75-23、HC75-24、HC75-29、HC75-31、HC75-34、HC75-35、HC75-36、HC75-37、HC75-38、HC75-39、HC75-40、HC75-41、HC75-42、HC75-43、HC75-44、HC75-45、HC75-46、HC75-47、HC75-48、HC75-49、HC75-50、HC75-52、HC75-53、HC75-54、HC75-55、HC75-56、

HC75-57、HC75-58、HC75-59、HC75-60、HC75-61、HC75-62、HC90-33、HC90-34、HC90-35、HC90-36、HC90-37、HC90-41、HC90-42、HC90-43、HC90-44、HC90-45、HC90-46、HC90-47、HC90-49、HC90-50、HC90-51、HC90-52、HC90-53、HC90-54、HC90-55、HC90-56、HC90-57、HC90-58、HC90-59、HC90-61、HC90-66、HC90-69、HC90-70、HC90-71、HC90-72、HC90-73、HC90-74、HC90-84、HC90-85、HC90-86、HC90-87、HC90-88、HC90-89、HC90-90、HC90-91、HC90-92、HC90-93、HC90-94、HC90-95、HC90-96、HC90-97、HC90-102、HC90-103、HC90-104、HC90-105、HC90-106、HC90-107、HC90-108、HC90-109、HC90-110、HC90-111、HC90-112、HC90-113、HC90-117、HC90-119、HC90-120、HC90-121、HC90-122、HC90-123、HC90-124、HC90-125、HC90-126、HC90-127、HC90-128、HC90-129、HC90-130、HC90-131、HC90-132、HC90-133、HC90-134、HC90-135、HC90-136、HC90-60、HC90-62、HC90-63、HC90-64、HC90-65、HC90-67、HC90-68、或其类似物。

[0596] 在所公开的方法的一些方面,可以通过包括例如口服给药、肠胃外给药、皮内给药、皮下给药、局部给药和/或直肠给药的数种给药途径中的任意者给予二价化合物。

[0597] 上述方法中的任意者可以进一步包括用一种或多种用于治疗癌症的其它治疗方案来治疗受试者。所述一种或多种用于治疗癌症的其它治疗方案可以为例如手术、化学疗法、放射疗法、激素疗法或免疫疗法中的一种或多种。

[0598] 本公开另外提供了用于鉴定介导HPK1的降解/破坏的二价化合物的方法,所述方法包括:提供包含缀合至降解/破坏标签的HPK1配体的异双功能供试化合物,使异双功能供试化合物与包含泛素连接酶和HPK1的细胞(例如,癌细胞,例如HPK1介导的癌细胞)接触。

[0599] 如本文中所使用的,将术语“约(about)”和“约(approximately)”定义为在给定量或状态的正负10%以内,优选在所述值或状态的正负5%以内。

[0600] 除非另有定义,本文中使用的所有技术术语和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。在本文中描述了用于本发明的方法和材料;另外,也可以使用本领域已知的合适的方法和材料。材料、方法和实例仅是说明性的并且不旨在进行限制。本文中提及的所有出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目和其它参考文献以其整体通过参考并入本文。在冲突的情况下,本说明书(包括定义)将控制。

[0601] 本发明的其它特征和优点将从以下详细的说明书和附图以及从权利要求中显而易见。

附图说明

[0602] 图1为一系列筛选用于增强TCR诱导的IL-2产生的HC58系列HPK1降解剂的图。

[0603] 图2为示出HC58系列降解剂可以降低Jurkat T细胞中HPK1的内源水平的免疫印迹分析。

[0604] 图3为示出在暴露于HC58系列后多天,HC58系列降解剂HC58-75和HC58-78可以降低Jurkat T细胞中HPK1的内源水平的免疫印迹分析。

[0605] 图4为表明HC58系列降解剂相对于DMSO和其它对照可以降低Jurkat T细胞中HPK1的内源水平的免疫印迹分析。(A) 响应于TCR参与(TCR engagement)产生的IL-2的量。(B) 降解剂处理后IL-2增加的倍数。

[0606] 图5为示出用来自HC58系列的先导HPK1降解剂(lead HPK1 degrader)处理原代T细胞赋予鼠原代T细胞升高的IL-2响应以及增强的对抗-CD28X抗-CD28 mAb介导的受体交

联的增殖响应的一组图。

[0607] 图6为示出HC58-75处理的CD4⁺T细胞在被固定浓度的板结合 (plate-bound) 抗-CD3 ϵ 和不同浓度的可溶性抗-CD28 mAb刺激时的非CD28依赖性IL-2产生的图。

[0608] 图7为示出用HC58-78 HPK1降解剂处理原代GFP⁺Tregs赋予Tregs响应于借助TCR参与的刺激的增加的IL-2产生的图。

[0609] 图8为示出筛选HC90 HPK1降解剂系列以寻找与由先导HC58系列化合物引发的水平相比可以引发优异的IL-2产生的化合物的一组图。

[0610] 图9为示出Jurkat T细胞中由不同浓度的先导HC90化合物引起的IL-2响应曲线的图。

[0611] 图10为示出由HC58-78处理的人PBMC或HC90-50处理的人PBMC产生的IL-2的图,显示为由降解剂处理的细胞产生的IL-2相对于由DMSO处理的细胞产生的IL-2的倍数差异。

[0612] 图11为HPK1降解剂如何可以用作治疗剂以直接地或间接地治疗各种疾病状态的示意性描绘。

[0613] 图12为示出HPK1降解剂可以有效地降解鼠T细胞、鼠TCR转基因T细胞和人DC1树突细胞中的内源性HPK1的一系列印迹。

[0614] 图13为示出HPK1降解剂可以有效地增强博纳吐单抗 (Blinatumomab) 介导的对人CD19⁺B细胞急性成淋巴细胞性白血病细胞Raji的杀伤的一组图。

[0615] 图14为示出HPK1降解剂可以有效地增加由博纳吐单抗处理的PBMC细胞产生的促炎细胞因子的一组图。(A) HPK1降解剂/博纳吐单抗处理的PBMC细胞表达IFN γ 和TNF α 的代表性细胞内细胞因子染色模式。(B) HPK1降解剂/博纳吐单抗处理的PBMC细胞中对IFN γ 和TNF α 二者均为染色阳性的细胞的平均百分比。

具体实施方式

[0616] 本公开部分地基于以下发现:降解HPK1、HPK1融合蛋白和/或HPK1突变蛋白的新型异双功能分子可用于治疗HPK1介导的疾病。

[0617] HPK1介导的疾病或临床症状可以通过HPK1降解剂/破坏剂介导的疗法来治疗的疾病的非限制性实例包括:所有实体癌症和液体癌症、产生耗竭性免疫应答的慢性感染、感染介导的免疫抑制、免疫应答的与年龄相关的降低、认知功能的与年龄相关的降低、和不孕症。

[0618] 可以通过借助降解剂/破坏剂调控HPK1水平来预防或治疗性治疗的示例性癌症类型应当包括所有实体癌症和液体癌症,包括但不限于乳腺癌、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头颈癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌及其远端转移。液体癌症的实例包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。以下列出使用HPK1降解剂/破坏剂的免疫疗法应当能够预防或治疗的癌症类型。

[0619] 乳腺癌的实例包括但不限于三阴性乳腺癌、浸润性导管癌、浸润性小叶癌、原位导管癌和原位小叶癌。

[0620] 呼吸道癌症的实例包括但不限于小细胞肺癌和非小细胞肺癌、以及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。

[0621] 脑癌的实例包括但不限于脑干和下丘脑神经胶质瘤、小脑和大脑星形细胞瘤、胶

质母细胞瘤、髓母细胞瘤、室管膜瘤、以及神经外胚层和松果体肿瘤。

[0622] 男性生殖器官肿瘤包括但不限于前列腺癌和睾丸癌。

[0623] 女性生殖器官肿瘤包括但不限于子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌和会阴癌、以及子宫肉瘤。

[0624] 卵巢癌的实例包括但不限于浆液性肿瘤、子宫内膜样肿瘤、粘液性囊腺癌、颗粒细胞瘤、支持间质细胞瘤和男性细胞瘤。

[0625] 宫颈癌的实例包括但不限于鳞状细胞癌、腺癌、腺鳞癌、小细胞癌、神经内分泌肿瘤、玻璃样细胞癌和绒毛腺癌。消化道肿瘤包括但不限于肛门癌、结肠癌、结直肠癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、胰腺癌、直肠癌、小肠癌和唾液腺癌。

[0626] 食管癌的实例包括但不限于食管细胞癌和腺癌、以及鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性黑色素瘤、横纹肌肉瘤和淋巴瘤。

[0627] 胃癌的实例包括但不限于肠型和弥漫型胃腺癌。

[0628] 胰腺癌的实例包括但不限于导管腺癌、腺鳞癌和胰腺内分泌肿瘤。

[0629] 泌尿道肿瘤的实例包括但不限于膀胱癌、阴茎癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿道癌和人乳头状肾癌。

[0630] 肾癌的实例包括但不限于肾细胞癌、尿路上皮细胞癌、肾球旁细胞瘤(肾素瘤)、血管平滑肌脂肪瘤、肾嗜酸细胞瘤、贝利尼导管癌、肾透明细胞肉瘤、中胚层肾瘤和维尔姆斯瘤。

[0631] 膀胱癌的实例包括但不限于移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌、肉瘤和小细胞癌。眼癌包括但不限于眼内黑色素瘤和视网膜母细胞瘤。

[0632] 肝癌的实例包括但不限于肝细胞癌(具有或不具有纤维板层变异的肝细胞癌)、胆管癌(肝内胆管癌)、和混合性肝细胞胆管癌。

[0633] 皮肤癌的实例包括但不限于鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、恶性黑色素瘤、默克尔细胞皮肤癌、和非黑色素瘤皮肤癌。

[0634] 头颈癌的实例包括但不限于头颈部鳞状细胞癌、喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唾液腺癌、唇癌和口腔癌、和鳞状细胞。

[0635] 淋巴瘤的实例包括但不限于与AIDS相关的淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、霍奇金病、和中枢神经系统的淋巴瘤。

[0636] 肉瘤的实例包括但不限于软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤、和横纹肌肉瘤。

[0637] 白血病的实例包括但不限于急性髓系白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、和毛细胞白血病。

[0638] HPK1降解剂/破坏剂应当能够作为独立药剂或者用作与现有的标准疗法和其它FDA批准的癌症疗法组合的药剂来治疗上述癌症类型。

[0639] HPK1的治疗用途包括可通过刺激/增强免疫应答(包括延长针对可免疫疾病的疫苗接种期间的免疫应答)来进行治疗的疾病和疗法。此外,由于HPK1在另外两个解剖位置(脑和睾丸)以高水平表达,因此HPK1降解剂/破坏剂应当能够治疗或预防由HPK1引起或者可以由HPK1降解剂/破坏剂治疗的与脑和睾丸相关的疾病。这些潜在的疾病包括但不限于阿尔茨海默病、老年性痴呆和不孕症,无论这些可能的疾病是由HPK1引起还是由其它病因

引起。

[0640] 用于由双功能分子诱导的靶蛋白的选择性降解/破坏的成功策略包括募集E3泛素连接酶和用疏水性标签模拟蛋白错误折叠 (Buckley和Crews, 2014)。PROTAC (蛋白水解靶向嵌合体 (PROteolysis TArgeting Chimeras)) 为具有一个结合E3泛素连接酶的部分和另一个结合目标蛋白靶标的部分的二价分子 (Buckley和Crews, 2014)。诱导的接近导致靶标的选择性泛素化, 然后其在蛋白酶体处降解。已经鉴定/开发了数种类型的高亲和性小分子E3连接酶配体。它们包括 (1) 与cullin-RING泛素连接酶 (CRL) 复合物的组分cereblon (CRBN或CRL4^{CRBN}) 结合的例如沙利度胺和泊马度胺等免疫调节药物 (IMiD) (Bondeson等人, 2015; Chamberlain等人, 2014; Fischer等人, 2014; Ito等人, 2010; Winter等人, 2015); (2) 与另一CRL复合物的组分冯希佩尔-林道蛋白 (van Hippel-Lindau protein) (VHL或CRL2^{VHL}) 结合的含有羟基脯氨酸的配体VHL-1 (Bondeson等人, 2015; Buckley等人, 2012a; Buckley等人, 2012b; Galdeano等人, 2014; Zengerle等人, 2015); (3) 选择性地结合CRL3复合物的组分KEAP1的化合物7 (Davies等人, 2016); (4) 选择性地结合异二聚体RING E3连接酶MDM2的AMG232 (Sun等人, 2014); 和 (5) 选择性地结合同型二聚体RING E3连接酶IAP的LCL161 (Ohoka等人, 2017; Okuhira等人, 2011; Shibata等人, 2017)。降解剂技术已经成功地应用于多种靶标的降解 (Bondeson等人, 2015; Buckley等人, 2015; Lai等人, 2016; Lu等人, 2015; Winter等人, 2015; Zengerle等人, 2015), 但是尚未应用于HPK1的降解。此外, 已经开发利用大体积且疏水性的金刚烷基的疏水标记方法 (hydrophobic tagging approach) 来模拟蛋白错误折叠, 导致借助蛋白酶体的靶蛋白的降解 (Buckley和Crews, 2014)。该方法也已经成功地应用于假激酶Her3的选择性降解 (Xie等人, 2014), 但是尚未应用于HPK1蛋白的降解。

[0641] 如以下实例中所讨论的, 本公开提供新型HPK1降解剂/破坏剂的具体实例, 并且考察示例性降解剂/破坏剂在降低HPK1蛋白水平、抑制/破坏HPK1活性和增加借助Jurkat T细胞的TCR诱导的IL-2产生方面的作用。结果表明这些新型化合物在治疗癌症方面会是有益的。可以通过借助降解剂/破坏剂调控HPK1水平来预防或治疗性治疗的示例性癌症类型应当包括所有实体癌症和液体癌症, 包括但不限于乳腺癌、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头颈癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌及其远端转移。液体癌症的实例包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。以下列出使用HPK1降解剂/破坏剂的免疫疗法应当能够如上所述预防或治疗的癌症类型。

[0642] 目前的靶向HPK1的化合物通常聚焦于抑制其催化活性。在本公开中, 采用了不同的方法: 开发不仅直接地且选择性地靶向HPK1的催化功能还靶向其在细胞中的蛋白水平的化合物。用于诱导蛋白降解的策略包括募集E3泛素连接酶、用疏水性标签模拟蛋白错误折叠、和抑制分子伴侣 (chaperone)。例如, 沙利度胺-JQ1二价化合物已用于劫持cereblon E3连接酶、在体外和体内诱导高选择性BET蛋白降解并且导致经证实的小鼠中白血病进展的延迟 (Winter等人, 2015)。类似地, 还经由另一E3连接酶VHL诱导BET蛋白降解 (Zengerle等人, 2015)。已使用金刚烷改性的化合物诱导了Her3蛋白的部分降解 (Xie等人, 2014)。此类基于二价分子的使用的方法与例如基因敲除或经由RNA干扰的敲低等技术相比允许体外和体内蛋白水平的更灵活的调节。与基因敲除或敲低不同, 该化学方法提供通过改变相关化合物的浓度和给药频率来在疾病模型中研究剂量和时间依赖性的机会。

[0643] 本公开包括本文中描绘的结构和命名的化合物的所有立体异构体、几何异构体、

互变异构体和同位素。本公开还包括本文中所述的化合物,无论它们是如何制备的,例如,合成地、通过生物学过程(例如,代谢或酶转化)、或其组合。

[0644] 本公开包括本文中描绘的结构和命名的化合物的药学上可接受的盐。

[0645] 本文中呈现的化合物的一个或多个组成原子可以由原子的同位素以天然或非天然丰度替换或取代。在一些实施方案中,该化合物包含至少一个氘原子。在一些实施方案中,该化合物包含两个以上的氘原子。在一些实施方案中,该化合物包含1-2个、1-3个、1-4个、1-5个、或1-6个氘原子。在一些实施方案中,化合物中的所有氢原子均可以由氘原子替换或取代。在一些实施方案中,该化合物包含至少一个氟原子。在一些实施方案中,该化合物包含两个以上的氟原子。在一些实施方案中,该化合物包含1-2个、1-3个、1-4个、1-5个、或1-6个氟原子。在一些实施方案中,化合物中的所有氢原子均可以由氟原子替换或取代。

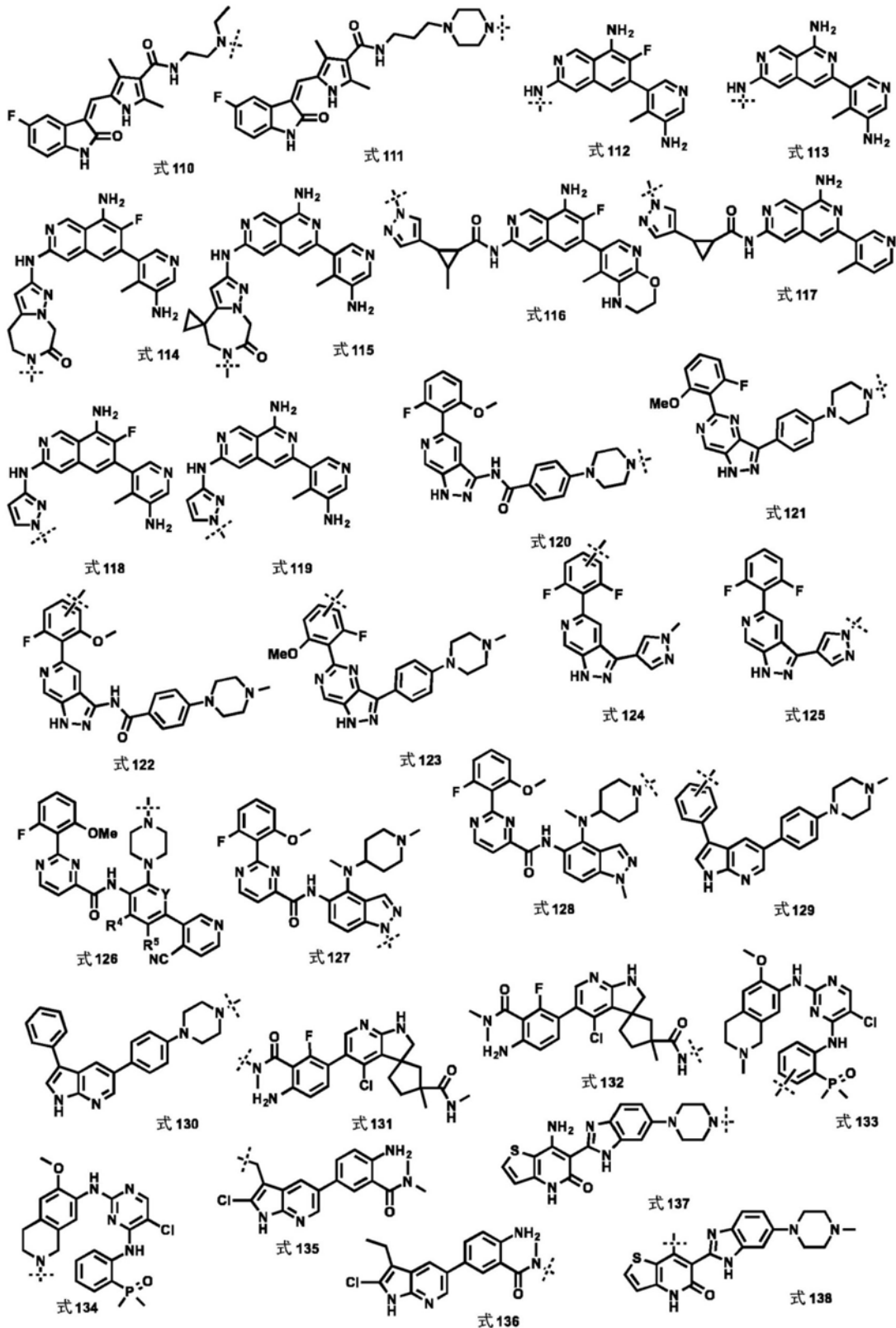
[0646] 降解剂

[0647] 在一些方面,本公开提供包含缀合至降解标签的HPK1配体(或靶向部分)的二价化合物(本文中也称为降解剂)。HPK1配体与降解标签的连接可以是直接连接、或者经由连接基团间接连接。

[0648] 如本文中所使用的,术语“蛋白精氨酸甲基转移酶5(HPK1)配体”或“HPK1配体”或“HPK1靶向部分”应当广义地解释,并且涵盖与HPK1相关或者与HPK1结合的从小分子至大蛋白的多种多样的分子。HPK1配体或靶向部分可以为例如小分子化合物(即,分子量小于约1.5千道尔顿(kDa)的分子)、肽或多肽、核酸或寡核苷酸、例如寡糖等碳水化合物、或者抗体或其片段。

[0649] HPK1配体或靶向部分可以源自HPK1抑制剂(例如,索坦(sutent)及其类似物),其能够干扰HPK1的酶活性。如本文中所使用的,“抑制剂”是指限制、延迟生理、化学或酶作用或功能,或者以其它方式引起生理、化学或酶作用或功能的抑制的药剂。如本文中所使用的,抑制剂引起酶活性降低至少5%。抑制剂还可以或者可选地指防止或减少基因或蛋白的表达、转录或翻译的药物、化合物或药剂。抑制剂可以例如通过与另一蛋白或受体结合或者活化/钝化另一蛋白或受体来降低或阻止蛋白的功能。

[0650] 示例性HPK1配体包括但不限于以下列出的化合物:



[0652] 如本文中所使用的,术语“降解/破坏标签”是指与泛素连接酶相关或与泛素连接酶结合以将相应的泛素化机构(ubiquitination machinery)募集至HPK1、或者诱导HPK1蛋白错误折叠和随后的在蛋白酶体处的降解或功能的丧失的化合物。

[0653] 在一些方面,本公开的降解/破坏标签包括例如沙利度胺、泊马度胺、来那度胺、VHL-1、金刚烷、1-((4,4,5,5,5-五氟戊基)亚磺酰基)壬烷、nutlin-3a、RG7112、RG7338、

AMG232、AA-115、贝他定、MV-1、LCL161、和/或其类似物。

[0654] 如本文中所使用的，“连接基团”为使两个分开的实体(entities)彼此结合的键、分子、或分子的组。连接基团可以提供两个实体的最佳间距。术语“连接基团”在一些方面是指将HPK1配体桥连至降解/破坏标签的任意试剂或分子。本领域普通技术人员认识到HPK1配体或降解/破坏标签上对于本公开的降解剂的功能不是必需的位点是用于附接连接基团的理想位点，条件是连接基团一旦附接至本公开的缀合物也不干扰降解剂的功能，即，其靶向HPK1的能力及其募集泛素连接酶的能力。

[0655] 可以调整二价化合物的连接基团的长度以使破坏剂/降解剂的分子量最小并且避免HPK1配体或靶向部分与泛素连接酶或同时由疏水性标签诱导的HPK1错误折叠的任何潜在冲突。

[0656] 在一些方面，本公开的降解/破坏标签包括例如沙利度胺、泊马度胺、来那度胺、VHL-1、金刚烷、1-((4,4,5,5,5-五氟戊基)亚磺酰基)壬烷、nutlin-3a、RG7112、RG7338、AMG 232、AA-115、贝他定、MV-1、LCL161、及其类似物。可以将降解/破坏标签用不同类型和长度的连接基团附接至HPK1配体或靶向部分(例如，索坦)的结构中的任意部分，从而生成有效的二价化合物。特别地，将VHL1、泊马度胺或LCL161附接至分子的任意部分可以将E3连接酶募集至HPK1。

[0657] 本文中公开的二价化合物可以增加借助Jurkat T细胞的TCR诱导的IL-2产生。

[0658] 可以使用本文中公开的原理和方法来开发另外的二价化合物(即，HPK1降解剂/破坏剂)。例如，可以合成和测试其它连接基团、降解标签和HPK1结合/抑制部分。HPK1破坏剂/降解剂(例如，二价化合物)的非限制性实例在下表1中示出。如所示出的，各HPK1破坏剂/降解剂化合物的左侧部分与HPK1结合(如索坦(舒尼替尼)那样)，并且各化合物的右侧部分将泛素化机构募集至HPK1，这诱导HPK1在蛋白酶体处的聚泛素化和降解。

[0659] 更具体地，本公开提供包含缀合至降解/破坏标签的HPK1配体的二价化合物。

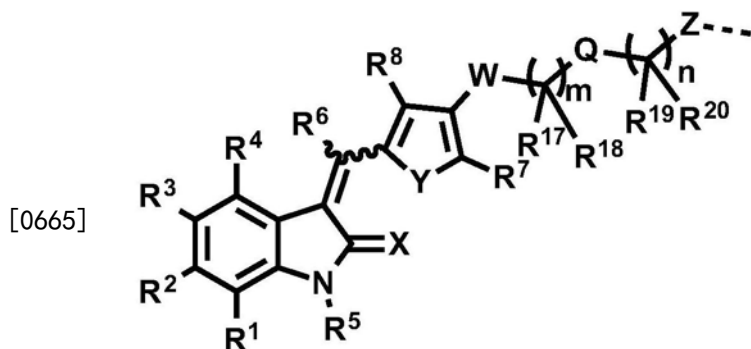
[0660] 在一些方面，如下所示，HPK1降解剂/破坏剂具有“PI-连接基团-EL”的形式：



[0662] 其中PI(目标蛋白)包含HPK1配体(例如，HPK1抑制剂)并且EL(E3连接酶)包含降解/破坏标签(例如，E3连接酶配体)。以下说明示例性HPK1配体(PI)、示例性降解/破坏标签(EL)和示例性连接基团(连接基团)。

[0663] HPK1配体

[0664] 在实施方案中，(HPK1)配体包括根据式1A的部分：



式1A

[0666] 其中,

[0667] 二价化合物的“连接基团”部分连接至Z;

[0668] X选自O或S; [先前没有针对式1A进行定义; 基于式1推定其是正确的]

[0669] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 和 R^8 选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹¹、SR¹¹、NR¹¹R¹²、C(O)R¹¹、C(O)OR¹¹、C(O)NR¹¹R¹²、S(O)R¹¹、S(O)₂R¹¹、S(O)₂NR¹¹R¹²、NR¹³C(O)OR¹¹、NR¹³C(O)R¹¹、NR¹³C(O)NR¹¹R¹²、NR¹³S(O)R¹¹、NR¹³S(O)₂R¹¹、NR¹³S(O)₂NR¹¹R¹²、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基; 其中

[0670] R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基, 或

[0671] R^{11} 和 R^{12} 、 R^{11} 和 R^{13} 、 R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

[0672] R^5 和 R^6 独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

[0673] R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH₂、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基;

[0674] m、n独立地选自0、1、2、3和4; 和

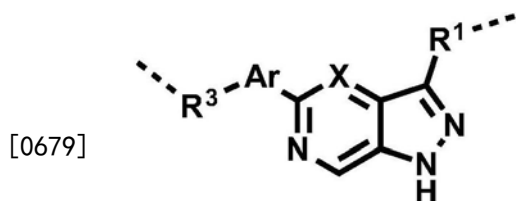
[0675] W、Q和Z在每次出现时独立地选自空、CO、CO₂、CH₂、NH、NH-CO、CO-NH、CH₂-NH-CO、CH₂-CO-NH、NH-CO-CH₂、CO-NH-CH₂、CH₂-NH-CH₂-CO-NH、CH₂-NH-CH₂-NH-CO、-CO-NH、CO-NH-CH₂-NH-CH₂、CH₂-NH-CH₂、CR²¹R²²、C(O)NR²¹、C(S)NR²¹、O、S、SO、SO₂、SO₂NR²¹、NR²¹、NR²¹CO、NR¹²¹CONR²²、NR²¹C(S)、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯

基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C_3-C_{13} 稠合的环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 稠合的杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 桥连的环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 桥连的杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 螺环烷基、和任选取代的 C_3-C_{13} 螺杂环基；其中

[0676] R^{21} 和 R^{22} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1-C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基、和任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基；

[0677] 及其药学上可接受的盐。

[0678] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式3A的部分：



式3A

[0680] 其中

[0681] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^1 或 R^3 ；

[0682] X选自 CR^2 或N；

[0683] R^1 选自空、氢、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $S(O)R^6$ 、 $S(O)_2R^6$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $NR^8C(O)OR^6$ 、 $NR^8C(O)R^6$ 、 $NR^8C(O)NR^6R^7$ 、 $NR^8S(O)R^6$ 、 $NR^8S(O)_2R^6$ 、 $NR^8S(O)_2NR^6R^7$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0684] R^6 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0685] R^2 独立地选自氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^9 、 SR^9 、 NR^9R^{10} 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^9$ 、 $NR^{11}C(O)R^9$ 、 $NR^{11}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}S(O)R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2NR^9R^{10}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0686] R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0687] R^9 和 R^{10} 、 R^9 和 R^{11} 、 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0688] Ar选自空、芳基和杂芳基，其各自被 R^3 取代并且任选地被独立地选自以下取代基中的一个或多个取代基取代：氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $OCOR^{12}$ 、 OCO_2R^{12} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 COR^{12} 、 CO_2R^{12} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 SOR^{12} 、 SO_2R^{12} 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}CO_2R^{12}$ 、 $NR^{14}COR^{12}$ 、 $NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}SOR^{12}$ 、 $NR^{14}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{14}SO_2NR^{12}R^{13}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0689] R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0690] R^{12} 和 R^{13} 、 R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；

[0691] R^3 选自空、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $OC(O)OR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $C(O)OR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{17}C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{15}$ 、 $NR^{17}S(O)_2R^{15}$ 、 $NR^{17}S(O)_2NR^{15}R^{16}$ 、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_3 - C_8 亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

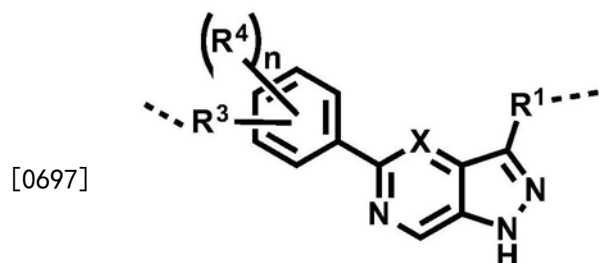
[0692] R^{15} 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 C_1 - C_8 亚烷基、任选取代的 C_2 - C_8 亚烯基、任选取代的 C_2 - C_8 亚炔基、任选取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0693] R^{16} 和 R^{17} 独立地选自任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0694] R^{15} 和 R^{16} 、 R^{15b} 和 R^{17} 、 R^{16} 和 R^{17} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0695] 及其药学上可接受的盐。

[0696] 在实施方案中，(HPK1)配体包括根据式3B的部分：



式3B

[0698] 其中

[0699] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^1 或 R^3 ；

[0700] X选自CR²或N;

[0701] R¹和R³独立地选自空、氢、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、C(O)NR⁶R⁷、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、S(O)₂NR⁶R⁷、NR⁸C(O)OR⁶、NR⁸C(O)R⁶、NR⁸C(O)NR⁶R⁷、NR⁸S(O)R⁶、NR⁸S(O)₂R⁶、NR⁸S(O)₂NR⁶R⁷、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[0702] R⁶为空或二价部分,所述二价部分选自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

[0703] R⁷和R⁸独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[0704] R⁶和R⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

[0705] R²独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR⁹、SR⁹、NR⁹R¹⁰、C(O)R⁹、C(O)OR⁹、C(O)NR⁹R¹⁰、S(O)R⁹、S(O)₂R⁹、S(O)₂NR⁹R¹⁰、NR¹¹C(O)OR⁹、NR¹¹C(O)R⁹、NR¹¹C(O)NR⁹R¹⁰、NR¹¹S(O)R⁹、NR¹¹S(O)₂R⁹、NR¹¹S(O)₂NR⁹R¹⁰、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[0706] R⁹、R¹⁰和R¹¹独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[0707] R⁹和R¹⁰、R⁹和R¹¹、R¹⁰和R¹¹与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

[0708] 每个R⁴独立地选自空、氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹⁸、SR¹⁸、NR¹⁸R¹⁹、OCOR¹⁸、OCO₂R¹⁸、OCONR¹⁸R¹⁹、COR¹⁸、CO₂R¹⁸、CONR¹⁸R¹⁹、SOR¹⁸、SO₂R¹⁸、SO₂NR¹⁸R¹⁹、NR²⁰CO₂R¹⁸、NR²⁰COR¹⁸、NR²⁰C(O)NR¹⁸R¹⁹、NR²⁰SOR¹⁸、NR²⁰SO₂R¹⁸、NR⁷SO₂NR⁵R⁶、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

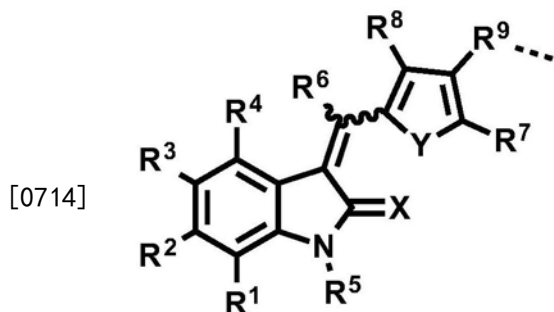
[0709] R¹⁸、R¹⁹和R²⁰独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[0710] R¹⁸和R¹⁹、R¹⁸和R²⁰与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环;和

[0711] n独立地选自0、1、2、3、4和5；

[0712] 及其药学上可接受的盐。

[0713] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式1的部分：



式1

[0715] 其中

[0716] 二价化合物的“连接基团”部分连接至R⁹；

[0717] X选自O或S；

[0718] Y选自O、S、NR¹⁰；其中

[0719] R¹⁰独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0720] R¹、R²、R³、R⁴、R⁷和R⁸选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹¹、SR¹¹、NR¹¹R¹²、C(O)R¹¹、C(O)OR¹¹、C(O)NR¹¹R¹²、S(O)R¹¹、S(O)₂R¹¹、S(O)₂NR¹¹R¹²、NR¹³C(O)OR¹¹、NR¹³C(O)R¹¹、NR¹³C(O)NR¹¹R¹²、NR¹³S(O)R¹¹、NR¹³S(O)₂R¹¹、NR¹³S(O)₂NR¹¹R¹²、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0721] R¹¹、R¹²和R¹³独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基，或

[0722] R¹¹和R¹²、R¹¹和R¹³、R¹²和R¹³与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0723] R⁵和R⁶独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0724] R⁹选自OR¹⁴、SR¹⁴、NR¹⁴R¹⁵、C(O)R¹⁴、C(O)OR¹⁴、C(O)NR¹⁴R¹⁵、S(O)R¹⁴、S(O)₂R¹⁴、S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、NR¹⁶C(O)OR¹⁴、NR¹⁶C(O)R¹⁴、NR¹⁶C(O)NR¹⁴R¹⁵、NR¹⁶S(O)R¹⁴、NR¹⁶S(O)₂R¹⁴、NR¹⁶S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代

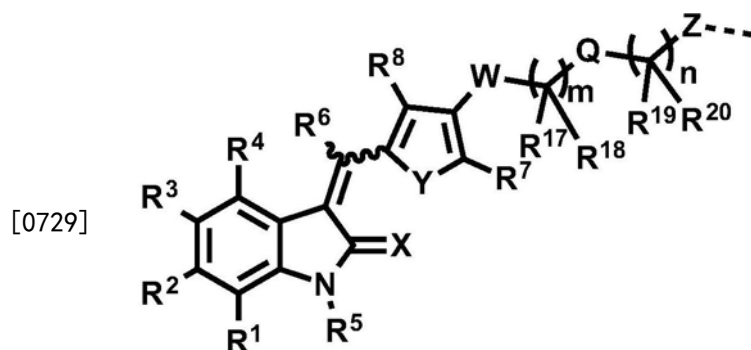
的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0725] R^{14} 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 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_3 - C_8 亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0726] R^{15} 和 R^{16} 独立地选自任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0727] R^{14} 和 R^{15} 、 R^{14} 和 R^{16} 、 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元环烷基环或杂环基环。

[0728] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式1A的部分：



式1A

[0730] 其中，

[0731] 二价化合物的“连接基团”部分连接至Z；

[0732] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 的定义与式1相同；

[0733] R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、 NH_2 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基、和任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基；

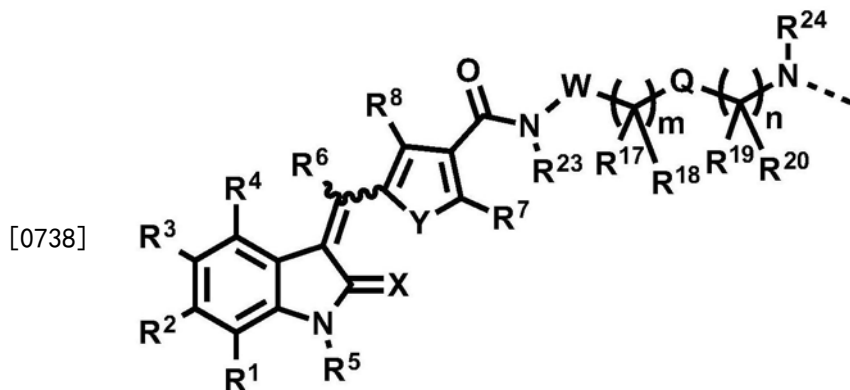
[0734] m 、 n 独立地选自0、1、2、3和4；和

[0735] W、Q和Z在每次出现时独立地选自空、CO、 CO_2 、 CH_2 、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 、 $CR^{21}R^{22}$ 、C(O) NR^{21} 、C(S) NR^{21} 、O、S、SO、 SO_2 、 SO_2NR^{21} 、 NR^{21} 、 $NR^{21}CO$ 、 $NR^{21}CONR^{22}$ 、 $NR^{21}C(S)$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C_3 - C_{13} 稠合的环烷基、任选取代的 C_3 - C_{13} 稠合的杂环基、任选取代的 C_3 - C_{13} 桥连的环烷基、任选取代的 C_3 - C_{13} 桥连的杂环基、任选取代的 C_3 - C_{13} 螺环烷基、和任选取代的 C_3 - C_{13} 螺杂环基；其中

[0736] R^{21} 和 R^{22} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的

C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基。

[0737] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式1B的部分：



式1B,

[0739] 其中

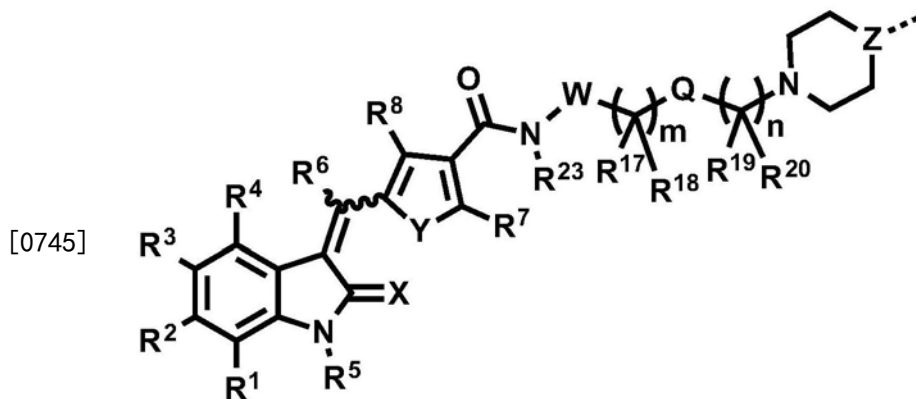
[0740] X、Y、W、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹和R²⁰的定义与式1A相同；

[0741] 二价化合物的“连接基团”部分连接至末端N；

[0742] m、n独立地选自0、1、2、3和4；

[0743] R²³和R²⁴在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH₂、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基。

[0744] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式1C的部分：



式1C,

[0746] 其中,

[0747] X、Y、W、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰和R²³的定义与式1B相同；

[0748] 二价化合物的“连接基团”部分连接至Z；

[0749] m、n独立地选自0、1、2、3和4；

[0750] Z独立地选自CR²⁵或N；和

[0751] R²⁵独立地选自空、氢、C(O)R²⁶、C(O)OR²⁶、C(O)NR²⁶R²⁷、S(O)R²⁶、S(O)₂R²⁶、S(O)₂NR²⁶R²⁷、NR²⁸C(O)OR²⁶、NR²⁸C(O)R²⁶、NR²⁸C(O)NR²⁶R²⁷、NR²⁸S(O)R²⁶、NR²⁸S(O)₂R²⁶、NR²⁸S(O)

$_2\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ 、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基氨基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

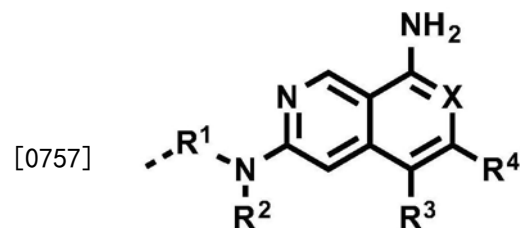
[0752] R^{26} 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基氨基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0753] R^{27} 和 R^{28} 独立地选自氢、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基氨基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0754] R^{26} 和 R^{27} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；和

[0755] 其药学上可接受的盐。

[0756] 在实施方案中，(HPK1)配体包括根据式2的部分：



式2

[0758] 其中

[0759] 二价化合物的“连接基团”部分连接至 R^1 或 R^4 ；

[0760] X选自 CR^5 或N；

[0761] R^1 和 R^2 独立地选自空、氢、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基氨基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0762] R^6 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基氨基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0763] R^7 和 R^8 独立地选自氢、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基氨基 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

或

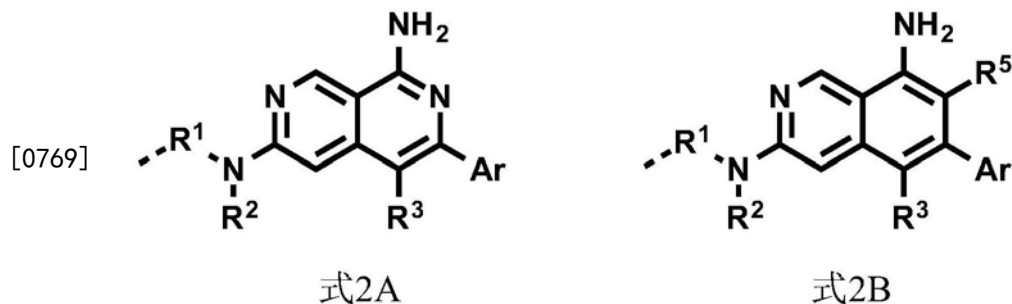
[0764] R^6 和 R^7 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；
和

[0765] R^3 、 R^4 和 R^5 独立地选自氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^9 、 SR^9 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{12}C(O)OR^{10}$ 、 $NR^9C(O)R^{10}$ 、 $NR^9C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^9S(O)R^{10}$ 、 $NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^9S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0766] R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基，或

[0767] R^9 和 R^{10} 、 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环。

[0768] 在实施方案中，(HPK1)配体包括根据式2A或式2B的部分：



[0770] 其中

[0771] 二价化合物的“连接基团”部分连接至 R^1 ；

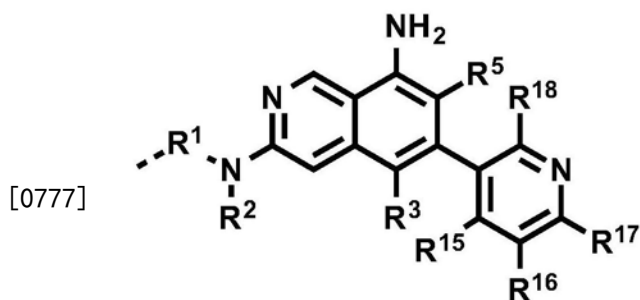
[0772] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 的定义与式2相同；

[0773] Ar选自空、芳基和杂芳基，其各自任选地被独立地选自以下取代基中的一个或多个取代基取代：氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $OCOR^{12}$ 、 OCO_2R^{12} 、 $OCONR^{12}R^{13}$ 、 COR^{12} 、 CO_2R^{12} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 SOR^{12} 、 SO_2R^{12} 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}CO_2R^{12}$ 、 $NR^{14}COR^{12}$ 、 $NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}SOR^{12}$ 、 $NR^{14}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{14}SO_2NR^{12}R^{13}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

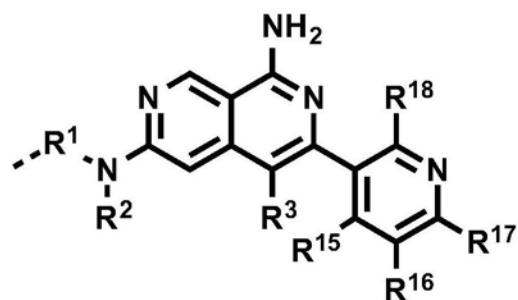
[0774] R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0775] R^{12} 和 R^{13} 、 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环。

[0776] 在实施方案中，(HPK1)配体包括根据式2C或式2D的部分：



式2C



式2D

[0778] 其中

[0779] 二价化合物的“连接基团”部分连接至R¹；

[0780] R¹、R²、R³和R⁵的定义与式2相同；

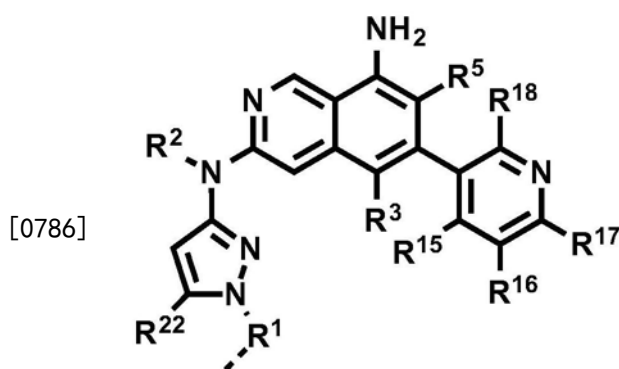
[0781] R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹⁹、SR¹⁹、NR²⁰R²¹、OCOR¹⁹、OCO₂R¹⁹、OCONR²⁰R²¹、COR¹⁹、CO₂R¹⁹、CONR²⁰R²¹、SOR¹⁹、SO₂R¹⁹、SO₂NR²⁰R²¹、NR¹⁹CO₂R²⁰、NR¹⁹COR²⁰、NR¹⁹C(O)NR²⁰R²¹、NR¹⁹SOR²⁰、NR¹⁹SO₂R²⁰、NR¹⁹SO₂NR²⁰R²¹、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0782] R¹⁹、R²⁰和R²¹独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

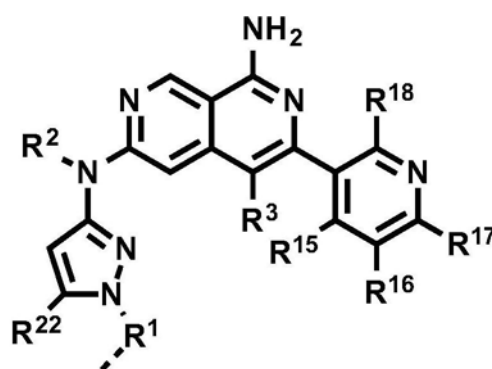
[0783] R¹⁹和R²⁰、R²⁰和R²¹与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环；和

[0784] R¹⁵和R¹⁶、R¹⁶和R¹⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的4元至20元环烷基环或杂环基环。

[0785] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式2E或式2F的部分：



式2E



式2F

[0787] 其中

[0788] 二价化合物的“连接基团”部分连接至R¹；

[0789] R¹、R²、R³、R⁵、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸的定义与式2C和式2D相同。

[0790] R²²独立地选自氢、卤素、氧代基、芳基、CN、NO₂、OR²³、SR²³、NR²⁴R²⁵、C(O)R²³、C(O)

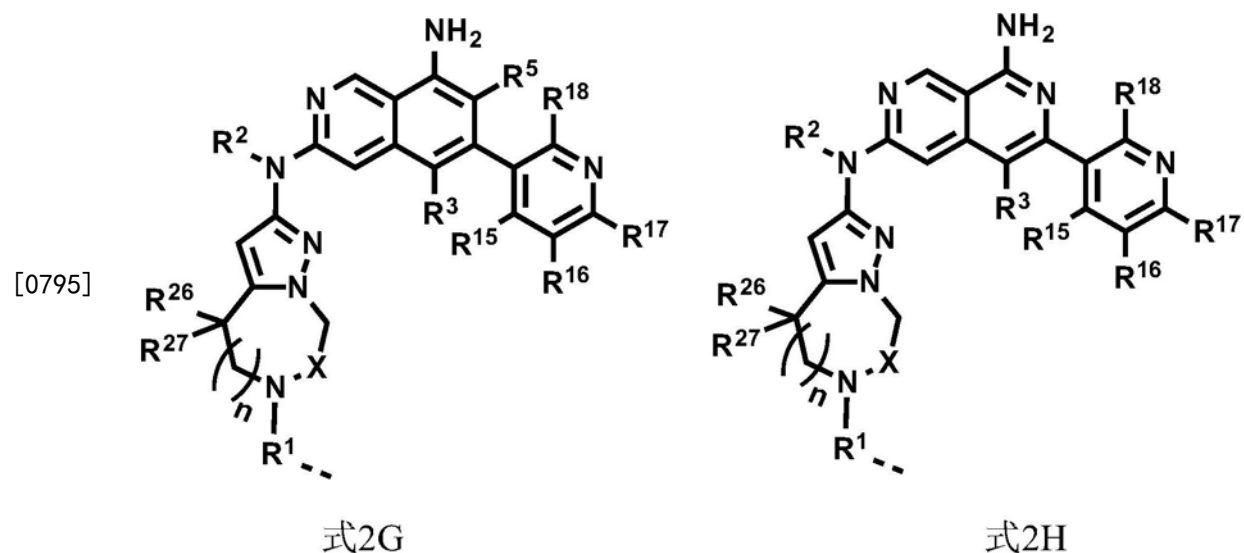
OR²³、C(O)NR²⁴R²⁵、S(O)₂R²³、S(O)₂NR²⁴R²⁵、NR²⁴C(O)OR²³、NR²⁴C(O)R²³、NR²³C(O)NR²⁴R²⁵、NR²⁴S(O)R²³、NR²⁴S(O)₂R²³、NR²³S(O)₂NR²⁴R²⁵、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0791] R²³、R²⁴和R²⁵独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0792] R²³和R²⁴、R²³和R²⁵与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；和

[0793] R¹⁵和R¹⁶、R¹⁶和R¹⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的4元至20元环烷基环或杂环基环。

[0794] 在实施方案中，(HPK1)配体包括根据式2G或式2H的部分：



[0796] 其中

[0797] 二价化合物的“连接基团”部分连接至R¹；

[0798] R¹、R²、R³、R⁵、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸的定义与式2C和式2D相同。

[0799] X为CO、CH₂或SO₂；

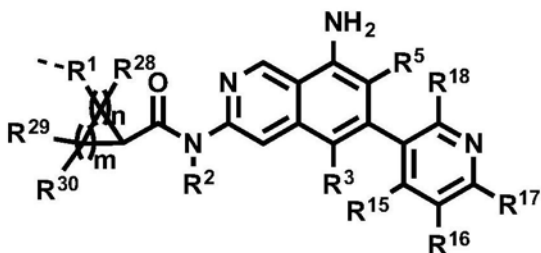
[0800] n为0至1；

[0801] R²⁶和R²⁷独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

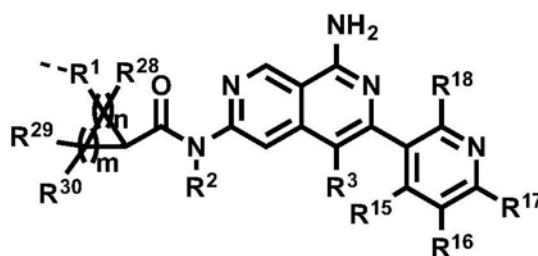
[0802] R²⁶和R²⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；和

[0803] R¹⁵和R¹⁶、R¹⁶和R¹⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的4元至20元环烷基环或杂环基环。

[0804] 在实施方案中, (HPK1) 配体包括根据式2K、式2L、式2M和式2N的部分:

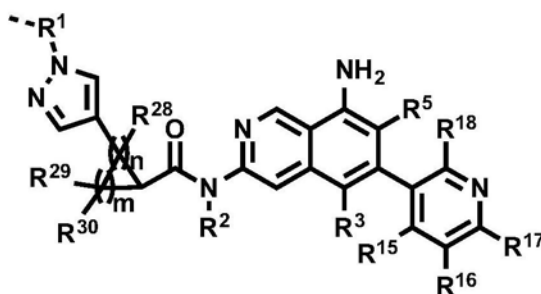


式2K

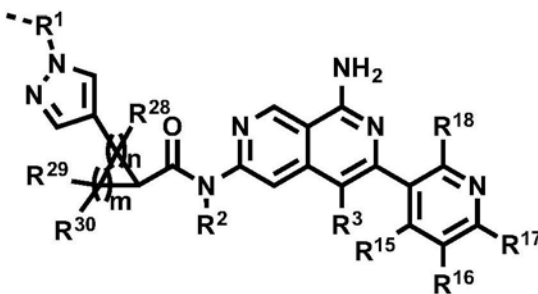


式2L

[0805]



式2M



式2N

[0806] 其中

[0807] 二价化合物的“连接基团”部分连接至R⁹;

[0808] R¹、R²、R³、R⁵、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸的定义与式2C和式2D相同;

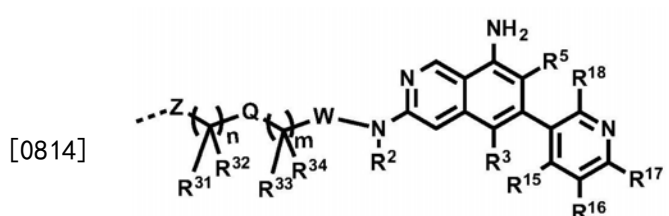
[0809] n和m独立地选自1、2和3;

[0810] R²⁸、R²⁹和R³⁰独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基,或

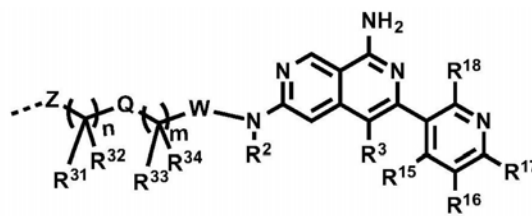
[0811] R²⁹和R³⁰与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;和

[0812] R¹⁵和R¹⁶、R¹⁶和R¹⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的4元至20元环烷基环或杂环基环。

[0813] 在实施方案中, (HPK1) 配体包括根据式20或式2P的部分:



式20



式2P

[0815] 其中

[0816] 二价化合物的“连接基团”部分连接至Z;

[0817] R¹、R²、R³、R⁵、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸的定义与式2C和式2D相同;

[0818] W、Q和Z在每次出现时独立地选自空、CO、CO₂、CH₂、NH、NH-CO、CO-NH、CH₂-NH-CO、CH₂-CO-NH、NH-CO-CH₂、CO-NH-CH₂、CH₂-NH-CH₂-CO-NH、CH₂-NH-CH₂-NH-CO、-CO-NH、CO-NH-CH₂-NH-CH₂、CH₂-NH-CH₂、CR³⁵R³⁶、C(O)NR³⁵、C(S)NR³⁵、O、S、SO、SO₂、SO₂NR³⁵、NR³⁵、NR³⁵CO、NR³⁵CONR³⁶、NR³⁵C(S)、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、和任选取代的C₃-C₁₃螺杂环基，其中

[0819] R³⁵和R³⁶独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

[0820] R³¹、R³²、R³³和R³⁴独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

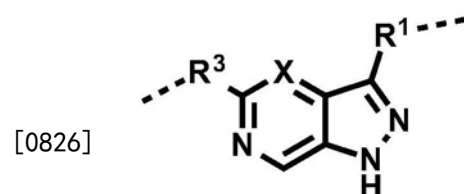
[0821] R³¹和R³²、R³³和R³⁴与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0822] R¹⁵和R¹⁶、R¹⁶和R¹⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的4元至20元环烷基环或杂环基环；和

[0823] m、n独立地选自0、1、2、3和4；和

[0824] 其药学上可接受的盐。

[0825] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式3的部分：



式3

[0827] 其中

[0828] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R¹或R³；

[0829] X选自CR²或N；

[0830] R¹和R³独立地选自空、氢、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、C(O)NR⁶R⁷、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、S(O)₂NR⁶R⁷、NR⁸C(O)OR⁶、NR⁸C(O)R⁶、NR⁸C(O)NR⁶R⁷、NR⁸S(O)R⁶、NR⁸S(O)₂R⁶、NR⁸S(O)₂NR⁶R⁷、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0831] R^6 为空或二价部分,所述二价部分选自任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

[0832] R^7 和 R^8 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

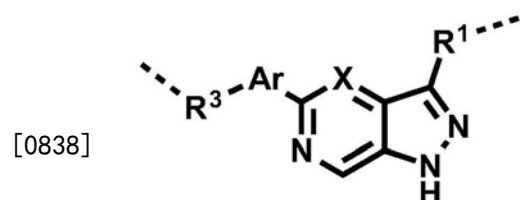
[0833] R^6 和 R^7 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

[0834] R^2 独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^9 、 SR^9 、 NR^9R^{10} 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^9$ 、 $NR^{11}C(O)R^9$ 、 $NR^{11}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}S(O)R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2NR^9R^{10}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[0835] R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[0836] R^9 和 R^{10} 、 R^9 和 R^{11} 、 R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环。

[0837] 在实施方案中,(HPK1)配体包括根据式3A的部分:



式3A

[0839] 其中

[0840] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^1 或 R^3 ;

[0841] X选自 CR^2 或N;

[0842] R^1 和 R^2 的定义与式3相同;

[0843] Ar选自空、芳基和杂芳基,其各自被 R^3 取代并且任选地被独立地选自以下取代基中的一个或多个取代基取代:氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $OCOR^{12}$ 、 OCO_2R^{12} 、 $OCONR^{12}R^{13}$ 、 COR^{12} 、 CO_2R^{12} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 SOR^{12} 、 SO_2R^{12} 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}CO_2R^{12}$ 、 $NR^{14}COR^{12}$ 、 $NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}SOR^{12}$ 、 $NR^{14}SO_2R^{12}$ 、 $NR^{14}SO_2NR^{12}R^{13}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[0844] R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自氢、任取代的 C_1 - C_8 烷基、任取代的 C_2 - C_8 烯基、任取代的 C_2 - C_8 炔基、任取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任取代的3元至8元环烷基、任取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任取代的4元至8元杂环基、任取代的芳基、和任取代的杂芳基；或

[0845] R^{12} 和 R^{13} 、 R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；

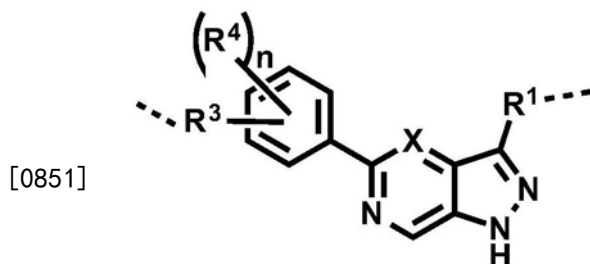
[0846] R^3 选自空、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $OC(O)OR^{15}$ 、 $OCONR^{15}R^{16}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $C(O)OR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{15}$ 、 $NR^{17}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{17}C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{15}$ 、 $NR^{17}S(O)_2R^{15}$ 、 $NR^{17}S(O)_2NR^{15}R^{16}$ 、任取代的 C_1 - C_8 亚烷基、任取代的 C_2 - C_8 亚烯基、任取代的 C_2 - C_8 亚炔基、任取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、任取代的3元至8元亚杂环基、任取代的芳基、和任取代的杂芳基；其中

[0847] R^{15} 为空或二价部分，所述二价部分选自任取代的 C_1 - C_8 亚烷基、任取代的 C_2 - C_8 亚烯基、任取代的 C_2 - C_8 亚炔基、任取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、任取代的3元至8元亚杂环基、任取代的芳基、和任取代的杂芳基；

[0848] R^{16} 和 R^{17} 独立地选自任取代的 C_1 - C_8 烷基、任取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任取代的 C_3 - C_8 环烷基、任取代的3元至8元杂环基、任取代的 C_2 - C_8 烯基、任取代的 C_2 - C_8 炔基、任取代的芳基、和任取代的杂芳基；或

[0849] R^{15} 和 R^{16} 、 R^{15b} 和 R^{17} 、 R^{16} 和 R^{17} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元环烷基环或杂环基环。

[0850] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式3B的部分：



式3B

[0852] 其中

[0853] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^1 或 R^3 ；

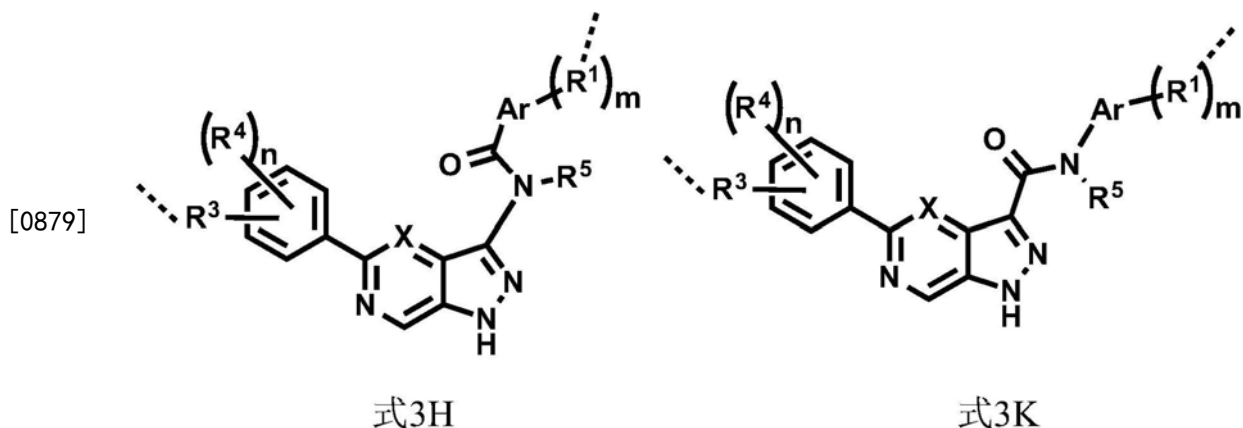
[0854] X选自 CR^2 或N；

[0855] R^1 、 R^2 和 R^3 的定义与式3相同；

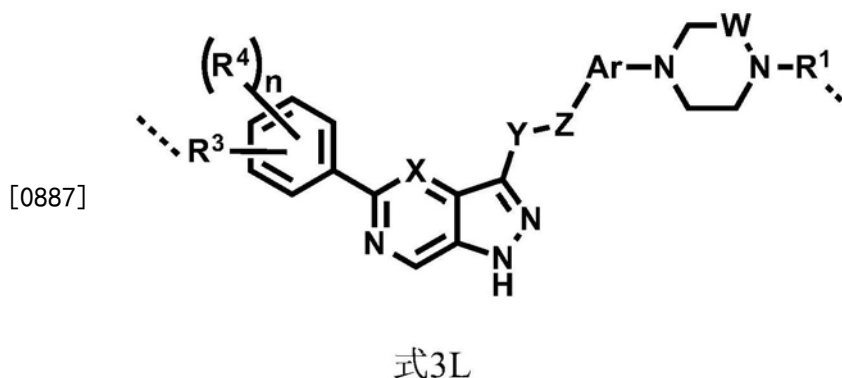
[0856] 每个 R^4 独立地选自空、氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^{18} 、 SR^{18} 、 $NR^{18}R^{19}$ 、 $OCOR^{18}$ 、 OCO_2R^{18} 、 $OCONR^{18}R^{19}$ 、 COR^{18} 、 CO_2R^{18} 、 $CONR^{18}R^{19}$ 、 SOR^{18} 、 SO_2R^{18} 、 $SO_2NR^{18}R^{19}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{18}$ 、 $NR^{20}COR^{18}$ 、 $NR^{20}C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $NR^{20}SOR^{18}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{18}$ 、 $NR^{20}SO_2NR^{18}R^{19}$ 、任取代的 C_1 - C_8 烷基、任取代的 C_2 - C_8 烯基、任取代的 C_2 - C_8 炔基、任取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任取代的3元至8元环烷基、任取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任取代的4元至8元杂环基、任取代的芳基、和任取代的杂芳基；其中

[0857] R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 独立地选自氢、任取代的 C_1 - C_8 烷基、任取代的 C_2 - C_8 烯基、任取代的 C_2 - C_8 炔基、任取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任取代的 C_1 -

- [0874] X选自CR²或N；
 [0875] R¹、R²、R³和R⁴的定义与式3B相同。
 [0876] Ar选自空、芳基和杂芳基，其各自被R¹取代；
 [0877] n和m独立地选自0、1、2、3、4和5。
 [0878] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式3H或式3K的部分：



- [0880] 其中
 [0881] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R¹或R³；
 [0882] X选自CR²或N；
 [0883] R¹、R²、R³、R⁴和R⁵的定义与式3C、式3D、式3E相同；
 [0884] Ar选自空、芳基和杂芳基，其各自被R¹取代；
 [0885] n和m独立地选自0、1、2、3、4和5。
 [0886] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式3L的部分：



- [0888] 其中
 [0889] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R¹或R³；
 [0890] X选自CR²或N；
 [0891] R¹、R²、R³和R⁴的定义与式3B相同；
 [0892] Ar选自空、芳基和杂芳基；
 [0893] n独立地选自0、1、2、3、4和5；
 [0894] Y、Z在每次出现时独立地选自空、CO、CO₂、CH₂、CR²⁴R²⁵、C(O)NR²⁴、C(S)NR²⁴、O、S、SO、SO₂、SO₂NR²⁴、NR²⁴、NR²⁴CO、NR²⁴CONR²⁴、NR²⁴C(S)、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷

基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C_3-C_{13} 稠合的环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 稠合的杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 桥连的环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 桥连的杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 螺环烷基、和任选取代的 C_3-C_{13} 螺杂环基；其中

[0895] R^{24} 和 R^{25} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1-C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基、和任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基；

[0896] W在每次出现时独立地选自空、CO、 CH_2 、 $(CH_2)_mCR^{26}R^{27}$ 、 $(CR^{26}R^{27})_m$ 、SO、 SO_2 ；

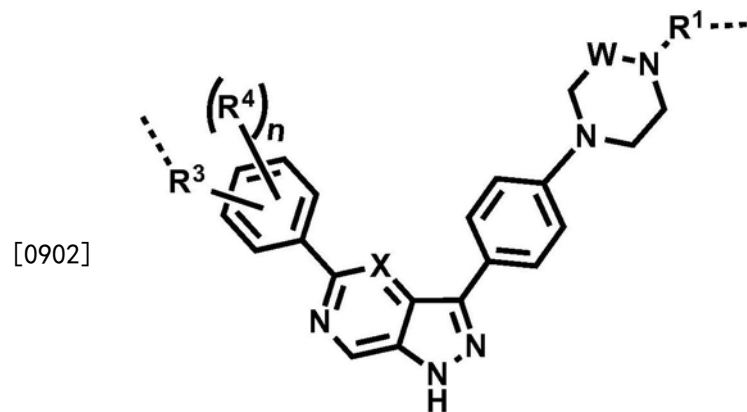
[0897] 其中

[0898] R^{26} 和 R^{27} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1-C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基、和任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基；

[0899] 和

[0900] $m=0-5$ 。

[0901] 在实施方案中，(HPK1)配体包括根据式3M的部分：



式3M

[0903] 其中

[0904] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^1 或 R^3 ；

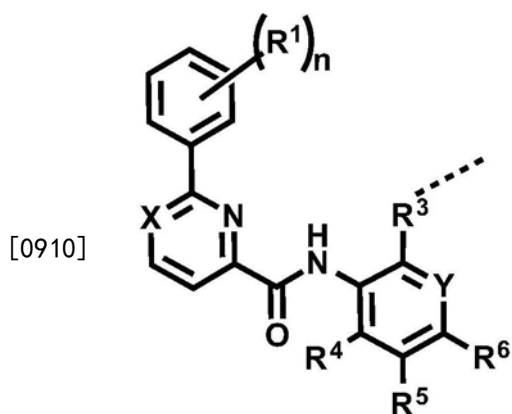
[0905] X选自 CR^2 或N；

[0906] W、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的定义与式3L相同；

[0907] n独立地选自0、1、2、3、4和5；和

[0908] 其药学上可接受的盐。

[0909] 在实施方案中，(HPK1)配体包括根据式4的部分：



式4

[0911] 其中

[0912] 二价化合物的“连接基团”部分连接至 R^3 ；

[0913] X选自 CR^2 或N；

[0914] Y选自 CR^7 或N；

[0915] 每个 R^1 独立地选自空、氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^8 、 SR^8 、 NR^8R^9 、 $OCOR^8$ 、 OCO_2R^8 、 $CONR^8R^9$ 、 COR^8 、 CO_2R^8 、 $CONR^8R^9$ 、 SOR^8 、 SO_2R^8 、 $SO_2NR^8R^9$ 、 $NR^{10}CO_2R^8$ 、 $NR^{10}COR^8$ 、 $NR^{10}C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^{10}SOR^8$ 、 $NR^{10}SO_2R^8$ 、 $NR^{10}SO_2NR^8R^9$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0916] R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0917] R^8 和 R^9 、 R^8 和 R^{10} 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；和

[0918] n独立地选自0、1、2、3、4和5；

[0919] R^2 和 R^7 独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{10}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{11}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{13}S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0920] R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0921] R^{11} 和 R^{12} 、 R^{11} 和 R^{13} 、 R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0922] R^3 选自空、氢、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)OR^{14}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{16}C$

(O)OR¹⁴、NR¹⁶C(O)R¹⁴、NR¹⁶C(O)NR¹⁴R¹⁵、NR¹⁶S(O)R¹⁴、NR¹⁶S(O)₂R¹⁴、NR¹⁶S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0923] R¹⁴为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0924] R¹⁵和R¹⁶独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

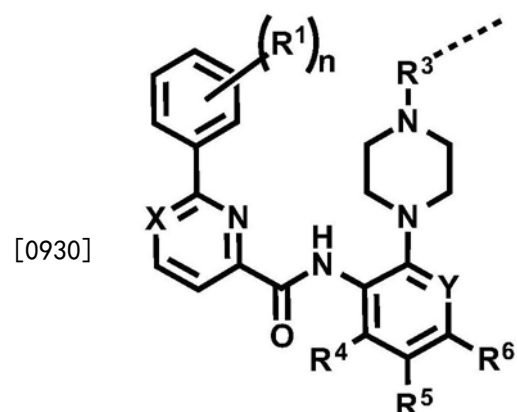
[0925] R¹⁴和R¹⁵与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0926] R⁴、R⁵和R⁶独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹⁷、SR¹⁷、NR¹⁸R¹⁹、OCOR¹⁷、OCO₂R¹⁷、OCONR¹⁸R¹⁹、COR¹⁷、CO₂R¹⁷、CONR¹⁸R¹⁹、SOR¹⁷、SO₂R¹⁷、SO₂NR¹⁸R¹⁹、NR¹⁷CO₂R¹⁸、NR¹⁷COR¹⁸、NR¹⁷C(O)NR¹⁸R¹⁹、NR¹⁷SOR¹⁸、NR¹⁷SO₂R¹⁸、NR¹⁷SO₂NR¹⁸R¹⁹、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0927] R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0928] R¹⁷和R¹⁸、R¹⁸和R¹⁹与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环。

[0929] 在实施方案中，(HPK1)配体包括根据式4A的部分：

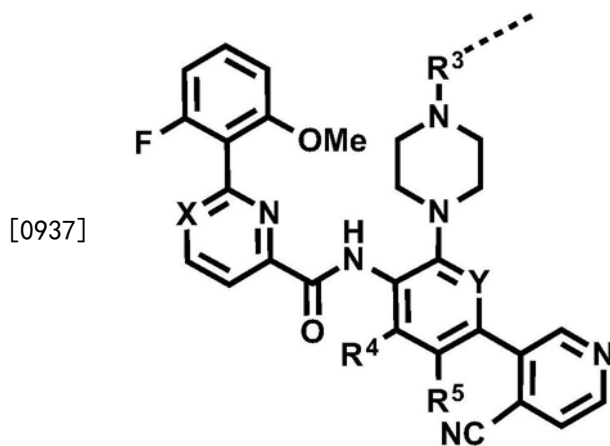


式4A

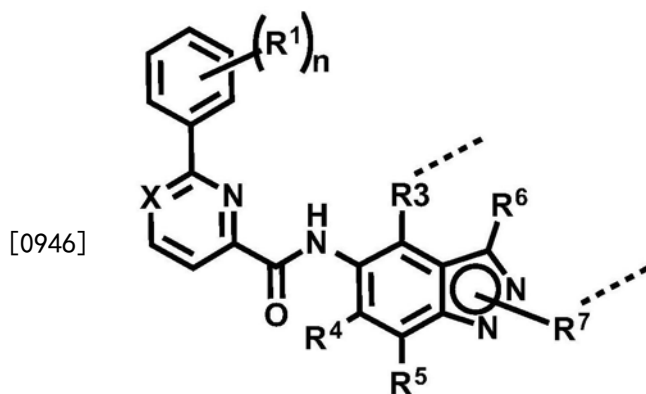
[0931] 其中

[0932] 二价化合物的“连接基团”部分连接至R³；

- [0933] X选自CR²或N；
 [0934] Y选自CR⁷或N；
 [0935] R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷的定义与式4相同。
 [0936] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式4B的部分：



- [0938] 式4B
 [0939] 其中
 [0940] 二价化合物的“连接基团”部分连接至R³；
 [0941] X选自CR²或N；
 [0942] Y选自CR⁷或N；和
 [0943] R²、R³、R⁴、R⁵和R⁷的定义与式4相同；和
 [0944] 其药学上可接受的盐。
 [0945] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式5的部分：



式5

- [0947] 其中
 [0948] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R³或R⁷；
 [0949] X选自CR²或N；
 [0950] 每个R¹独立地选自空、氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR⁸、SR⁸、NR⁸R⁹、OCOR⁸、OCO₂R⁸、OCONR⁸R⁹、COR⁸、CO₂R⁸、CONR⁸R⁹、SOR⁸、SO₂R⁸、SO₂NR⁸R⁹、NR¹⁰CO₂R⁸、NR¹⁰COR⁸、NR¹⁰C(O)NR⁸R⁹、NR¹⁰SOR⁸、NR¹⁰SO₂R⁸、NR¹⁰SO₂NR⁸R⁹、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷

基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0951] R⁸、R⁹和R¹⁰独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0952] R⁸和R⁹、R⁸和R¹⁰与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；和

[0953] n独立地选自0、1、2、3、4和5；

[0954] R²选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹¹、SR¹¹、NR¹¹R¹²、C(O)R¹¹、C(O)OR¹¹、C(O)NR¹¹R¹²、S(O)R¹¹、S(O)₂R¹¹、S(O)₂NR¹¹R¹²、NR¹³C(O)OR¹⁰、NR¹³C(O)R¹¹、NR¹³C(O)NR¹¹R¹²、NR¹³S(O)R¹¹、NR¹³S(O)₂R¹¹、NR¹³S(O)₂NR¹¹R¹²、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0955] R¹¹、R¹²和R¹³独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0956] R¹¹和R¹²、R¹¹和R¹²、R¹²和R¹³与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0957] R³和R⁷独立地选自空、氢、C(O)R¹⁴、C(O)OR¹⁴、C(O)NR¹⁴R¹⁵、S(O)R¹⁴、S(O)₂R¹⁴、S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、NR¹⁶C(O)OR¹⁴、NR¹⁶C(O)R¹⁴、NR¹⁶C(O)NR¹⁴R¹⁵、NR¹⁶S(O)R¹⁴、NR¹⁶S(O)₂R¹⁴、NR¹⁶S(O)₂NR¹⁴R¹⁵、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0958] R¹⁴为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0959] R¹⁵和R¹⁶独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0960] R¹⁴和R¹⁵与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0961] R⁴、R⁵和R⁶独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹⁷、SR¹⁷、NR¹⁸R¹⁹、OCOR¹⁷、OCO₂R¹⁷、OCONR¹⁸R¹⁹、COR¹⁷、CO₂R¹⁷、CONR¹⁸R¹⁹、SOR¹⁷、SO₂R¹⁷、SO₂NR¹⁸R¹⁹、NR¹⁷CO₂R¹⁸、NR¹⁷COR¹⁸、NR¹⁷C(O)NR¹⁸R¹⁹、NR¹⁷SOR¹⁸、NR¹⁷SO₂R¹⁸、NR¹⁷SO₂NR¹⁸R¹⁹、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、

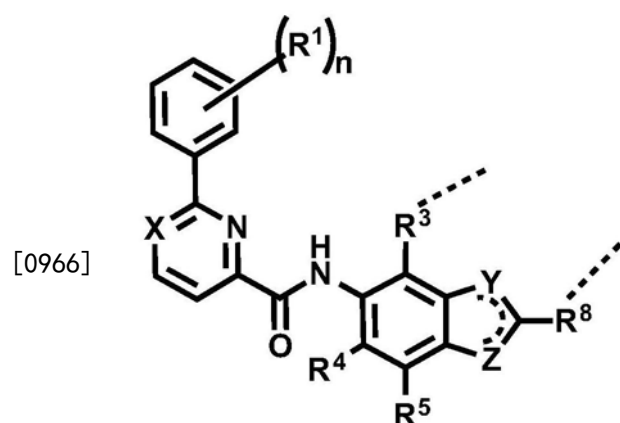
任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0962] R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0963] R¹⁷和R¹⁸、R¹⁸和R¹⁹与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环；和

[0964] 其药学上可接受的盐。

[0965] 在实施方案中，(HPK1) 配体包括根据式6的部分：



式6

[0967] 其中

[0968] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至R³或R⁸；

[0969] X选自CR²或N；

[0970] Y选自CR⁶或N；

[0971] Z选自CR⁷或N或S；

[0972] 每个R¹独立地选自空、氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR⁹、SR⁹、NR⁹R¹⁰、OCOR⁹、OCO₂R⁹、OCONR⁹R¹⁰、COR⁹、CO₂R⁹、CONR⁹R¹⁰、SOR⁹、SO₂R⁹、SO₂NR⁹R¹⁰、NR¹¹CO₂R⁹、NR¹¹COR⁹、NR¹¹C(O)NR⁹R¹⁰、NR¹¹SOR⁹、NR¹¹SO₂R⁹、NR¹¹SO₂NR⁹R¹⁰、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0973] R⁹、R¹⁰和R¹¹独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0974] R⁹和R¹⁰、R⁹和R¹¹与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；和

[0975] n独立地选自0、1、2、3、4和5；

[0976] R²、R⁶和R⁷独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹²、SR¹²、NR¹²R¹³、C(O)R¹²、C(O)

OR¹²、C(O)NR¹²R¹³、S(O)R¹²、S(O)₂R¹²、S(O)₂NR¹²R¹³、NR¹⁴C(O)OR¹¹、NR¹⁴C(O)R¹²、NR¹⁴C(O)NR¹²R¹³、NR¹⁴S(O)R¹²、NR¹⁴S(O)₂R¹²、NR¹⁴S(O)₂NR¹²R¹³、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0977] R¹²、R¹³和R¹⁴独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0978] R¹²和R¹³、R¹²和R¹³、R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[0979] R³和R⁸独立地选自空、氢、C(O)R¹⁵、C(O)OR¹⁵、C(O)NR¹⁵R¹⁶、S(O)R¹⁵、S(O)₂R¹⁵、S(O)₂NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁷C(O)OR¹⁵、NR¹⁶C(O)R¹⁵、NR¹⁷C(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁷S(O)R¹⁵、NR¹⁷S(O)₂R¹⁵、NR¹⁷S(O)₂NR¹⁵R¹⁶、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0980] R¹⁵为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[0981] R¹⁶和R¹⁷独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0982] R¹⁵和R¹⁶与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

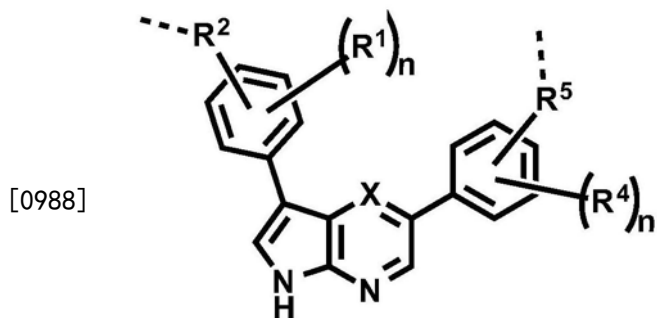
[0983] R⁴和R⁵独立地选自氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹⁸、SR¹⁸、NR¹⁹R²⁰、OCOR¹⁸、OCO₂R¹⁸、OCONR¹⁹R²⁰、COR¹⁸、CO₂R¹⁸、CONR¹⁹R²⁰、SOR¹⁸、SO₂R¹⁸、SO₂NR¹⁹R²⁰、NR¹⁸CO₂R¹⁹、NR¹⁸COR¹⁹、NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²⁰、NR¹⁸SOR¹⁹、NR¹⁸SO₂R¹⁹、NR¹⁹SO₂NR¹⁹R²⁰、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[0984] R¹⁸、R¹⁹和R²⁰独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[0985] R¹⁸和R¹⁹、R¹⁹和R²⁰与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环；和

[0986] 其药学上可接受的盐。

[0987] 在实施方案中, (HPK1) 配体包括根据式7的部分:



[0989] 其中

[0990] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^2 或 R^5 ;

[0991] X选自 CR^3 或N;

[0992] 每个 R^1 和 R^4 独立地选自空、氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^6 、 SR^6 、 NR^6R^7 、 $OCOR^6$ 、 OCO_2R^6 、 $OCOR^6R^7$ 、 COR^6 、 CO_2R^6 、 $CONR^6R^7$ 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $NR^8CO_2R^6$ 、 NR^8COR^6 、 $NR^8C(O)NR^6R^7$ 、 NR^8SOR^6 、 $NR^8SO_2R^6$ 、 $NR^8SO_2NR^6R^7$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[0993] R^6 、 R^7 和 R^8 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[0994] R^6 和 R^7 、 R^6 和 R^8 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环;和

[0995] n独立地选自0、1、2、3、4和5;

[0996] R^2 和 R^5 独立地选自空、氢、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[0997] R^{12} 为空或二价部分,所述二价部分选自任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

[0998] R^{13} 和 R^{14} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

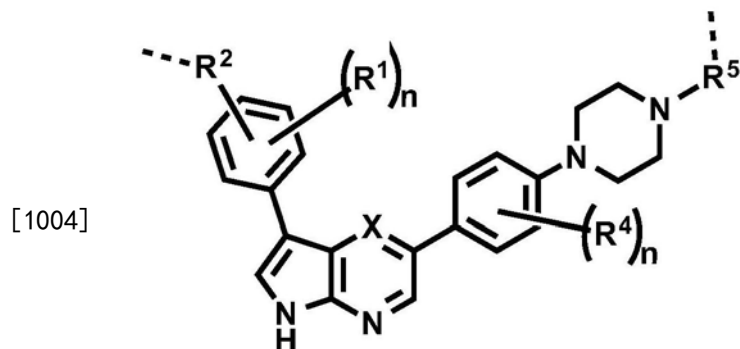
[0999] R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

[1000] R^3 选自氢、卤素、氧代基、CN、 NO_2 、 OR^{14} 、 SR^{14} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)OR^{14}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{16}C(O)OR^{14}$ 、 $NR^{16}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{16}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{16}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{16}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{16}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[1001] R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[1002] R^{14} 和 R^{15} 、 R^{14} 和 R^{15} 、 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环。

[1003] 在实施方案中, (HPK1) 配体包括根据式7A的部分:



式7A

[1005] 其中

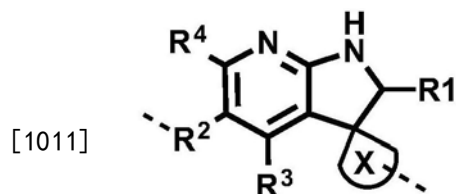
[1006] 二价化合物的“连接基团”部分连接至 R^2 或 R^5 ;

[1007] X选自 CR^3 或N; 和

[1008] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的定义与式7相同; 和

[1009] 其药学上可接受的盐。

[1010] 在实施方案中, (HPK1) 配体包括根据式8的部分:



式8

[1012] 其中

[1013] 二价化合物的“连接基团”部分连接至 R^2 或X;

[1014] X为 C_{3-12} 环烷基、3元至14元杂环基、 C_{6-14} 芳基或5元至14元杂芳基, 其中X中的 C_{3-12}

环烷基、3元至14元杂环基、 C_{6-14} 芳基或5元至14元杂芳基各自任选地被独立地选自 R^5 的1、2、3、4或5个取代基取代；

[1015] R^1 选自氢、卤素、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[1016] R^2 选自空、氢、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)OR^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $S(O)R^7$ 、 $S(O)_2R^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^9C(O)OR^7$ 、 $NR^8C(O)R^7$ 、 $NR^9C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^9S(O)R^7$ 、 $NR^9S(O)_2R^7$ 、 $NR^9S(O)_2NR^7R^8$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[1017] R^7 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[1018] R^8 和 R^9 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

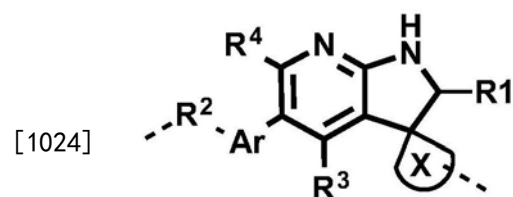
[1019] R^7 和 R^8 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[1020] R^3 、 R^4 和 R^5 独立地选自空、氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $OCOR^{10}$ 、 OCO_2R^{10} 、 $OCONR^{10}R^{11}$ 、 COR^{10} 、 CO_2R^{10} 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 SOR^{10} 、 SO_2R^{10} 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{10}$ 、 $NR^{12}COR^{10}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{12}SOR^{10}$ 、 $NR^{12}SO_2R^{10}$ 、 $NR^{12}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[1021] R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[1022] R^{10} 和 R^{11} 、 R^{10} 和 R^{12} 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环。

[1023] 在实施方案中，(HPK1)配体包括根据式8A的部分：



式8A

[1025] 其中

[1026] 二价化合物的“连接基团”部分连接至R²或X;

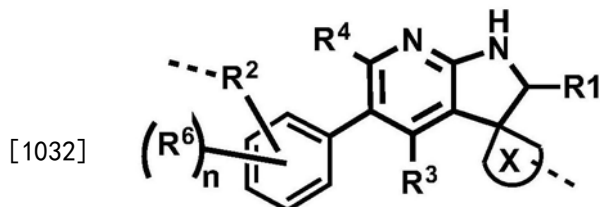
[1027] X、R¹、R²、R³、R⁴和R⁵的定义与式8相同;

[1028] Ar选自空、芳基和杂芳基,其各自被R²取代并且任选地被独立地选自以下取代基中的一个或多个取代基取代:氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹³、SR¹³、NR¹³R¹⁴、OCOR¹³、OCO₂R¹³、OCONR¹³R¹⁴、COR¹³、CO₂R¹³、CONR¹³R¹⁴、SOR¹³、SO₂R¹³、SO₂NR¹³R¹⁴、NR¹⁵CO₂R¹³、NR¹⁵COR¹³、NR¹⁴C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹⁵SOR¹³、NR¹⁵SO₂R¹³、NR¹⁵SO₂NR¹³R¹⁴、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[1029] R¹³、R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[1030] R¹³和R¹⁴、R¹³和R¹⁵与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环。

[1031] 在实施方案中,(HPK1)配体包括根据式8B的部分:



式8B

[1033] 其中

[1034] 二价化合物的“连接基团”部分连接至R²或X;

[1035] X、R¹、R²、R³、R⁴和R⁵的定义与式8相同;

[1036] 每个R⁶独立地选自空、氢、卤素、氧代基、CN、NO₂、OR¹⁶、SR¹⁶、NR¹⁶R¹⁷、OCOR¹⁶、OCO₂R¹⁶、OCONR¹⁶R¹⁷、COR¹⁶、CO₂R¹⁶、CONR¹⁶R¹⁷、SOR¹⁶、SO₂R¹⁶、SO₂NR¹⁶R¹⁷、NR¹⁸CO₂R¹⁶、NR¹⁸COR¹⁶、NR¹⁸C(O)NR¹⁶R¹⁷、NR¹⁸SOR¹⁶、NR¹⁸SO₂R¹⁶、NR¹⁸SO₂NR¹⁶R¹⁷、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

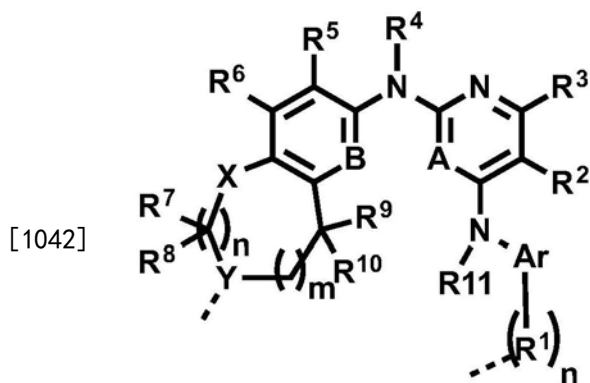
[1037] R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[1038] R¹⁶和R¹⁷、R¹⁶和R¹⁸与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环;和

[1039] n独立地选自0、1、2、3、4和5;和

[1040] 其药学上可接受的盐。

[1041] 在实施方案中,(HPK1)配体包括根据式9的部分:



式9

[1043] 其中

[1044] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至Y或者独立地连接至一个R¹;

[1045] 每个R¹选自空、OR¹²、SR¹²、NR¹²R¹³、OC(O)R¹²、OC(O)OR¹²、OCONR¹²R¹³、C(O)R¹²、C(O)OR¹²、CONR¹²R¹³、S(O)R¹²、S(O)₂R¹²、SO₂NR¹²R¹³、NR¹⁴C(O)OR¹²、NR¹⁴C(O)R¹²、NR¹⁴C(O)NR¹²R¹³、NR¹⁴S(O)R¹²、NR¹⁴S(O)₂R¹²、NR¹⁴S(O)₂NR¹²R¹³、P(O)R¹²R¹³、P(O)(OR¹²)、任选取代的C₁-C₈亚烷基、任选取代的C₂-C₈亚烯基、任选取代的C₂-C₈亚炔基、任选取代的C₃-C₈亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[1046] R¹²为空或二价部分,所述二价部分选自任选取代的C₁-C₈亚烷基、任选取代的C₂-C₈亚烯基、任选取代的C₂-C₈亚炔基、任选取代的C₃-C₈亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

[1047] R¹³和R¹⁴独立地选自任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[1048] R¹²和R¹³、R¹²和R¹⁴、R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起形成3元至20元环烷基环或杂环基环;

[1049] n和m独立地选自0、1、2、3、4和5;

[1050] Ar选自空、芳基和杂芳基,其各自任选地被R¹取代;

[1051] R²、R³、R⁵和R⁶独立地选自氢、卤素、OR¹⁵、SR¹⁵、NR¹⁶R¹⁷、COR¹⁵、CO₂R¹⁵、C(O)NR¹⁶R¹⁷、SOR¹⁵、SO₂R¹⁵、SO₂NR¹⁶R¹⁷、NR¹⁵C(O)R¹⁶、NR¹⁵C(O)NR¹⁶R¹⁷、NR¹⁵SOR¹⁶、NR¹⁵SO₂R¹⁶、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[1052] R¹⁵、R¹⁶和R¹⁷独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[1053] R¹⁵和R¹⁶、R¹⁶和R¹⁷与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

[1054] R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰独立地选自空、氢、卤素、OR¹⁸、NR¹⁹R²⁰、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取

代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基；其中

[1055] R¹⁸、R¹⁹和R²⁰独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的3元至10元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基；或

[1056] R¹⁹和R²⁰与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[1057] R¹¹在每次出现时独立地选自氢、C(O)R²¹、C(O)OR²¹、C(O)NR²¹R²²、S(O)R²¹、S(O)₂R²¹、S(O)₂NR²¹R²²、NR²³C(O)OR²¹、NR²³C(O)R²¹、NR²³C(O)NR²¹R²²、NR²³S(O)R²¹、NR²³S(O)₂R²¹、NR²³S(O)₂NR²¹R²²、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[1058] R²¹、R²²和R²³独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[1059] R²¹和R²²、R²¹和R²³与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环；和

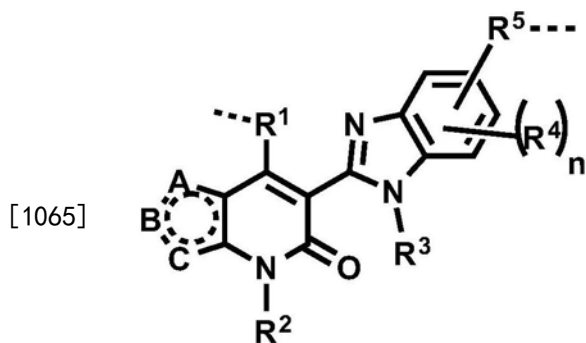
[1060] X、Y在每次出现时独立地选自空、CO、CO₂、CH₂、CR²⁴R²⁵、C(O)NR²⁴、C(S)NR²⁴、O、S、SO、SO₂、SO₂NR²⁴、NR²⁴、NR²⁴CO、NR²⁴CONR²¹、NR²⁴C(S)、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、和任选取代的C₃-C₁₃螺杂环基；其中

[1061] R²⁴和R²⁵独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；和

[1062] A和B独立地选自C或N；和

[1063] 其药学上可接受的盐。

[1064] 在实施方案中，(HPK1)配体包括根据式10的部分：



式10

[1066] 其中

[1067] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^1 或 R^5 ;

[1068] R^1 和 R^5 独立地选自空、氢、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $S(O)R^6$ 、 $S(O)_2R^6$ 、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $NR^8C(O)OR^6$ 、 $NR^8C(O)R^6$ 、 $NR^8C(O)NR^6R^7$ 、 $NR^8S(O)R^6$ 、 $NR^8S(O)_2R^6$ 、 $NR^8S(O)_2NR^6R^7$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[1069] R^6 为空或二价部分,所述二价部分选自任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;

[1070] R^7 和 R^8 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[1071] R^6 和 R^7 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环;

[1072] R^2 和 R^3 在每次出现时独立地选自氢、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^9$ 、 $NR^{11}C(O)R^9$ 、 $NR^{11}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}S(O)R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2NR^9R^{10}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;其中

[1073] R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;或

[1074] R^9 和 R^{10} 、 R^9 和 R^{11} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环;

[1075] 每个 R^4 选自空、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、 $OCONR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、

$\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、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_3 - C_8 亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[1076] R^{12} 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 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_3 - C_8 亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[1077] R^{13} 和 R^{14} 独立地选自任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[1078] R^{12} 和 R^{13} 、 R^{12} 和 R^{14} 、 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元环烷基环或杂环基环；

[1079] n 独立地选自0、1、2、3、4和5；

[1080] A、B和C中的一者为S，其它二者各自独立地选自 CR^{15} 或N；

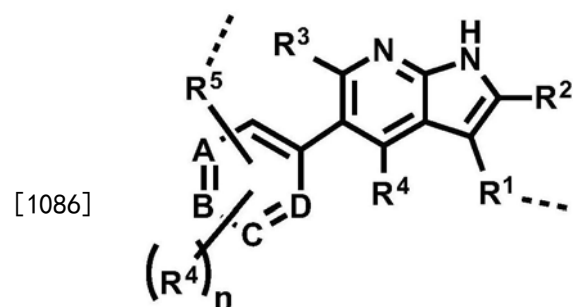
[1081] 其中 R^{15} 独立地选自空、氢、卤素、氧代基、 CN 、 NO_2 、 OR^{16} 、 SR^{16} 、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 OCOR^{16} 、 $\text{OCO}_2\text{R}^{16}$ 、 $\text{OCONR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 COR^{16} 、 CO_2R^{16} 、 $\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 SOR^{16} 、 SO_2R^{16} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{NR}^{18}\text{CO}_2\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{18}\text{COR}^{16}$ 、 $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{NR}^{18}\text{SOR}^{16}$ 、 $\text{NR}^{18}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{18}\text{SO}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[1082] R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[1083] R^{16} 和 R^{17} 、 R^{16} 和 R^{18} 与它们所连接的原子一起形成4元至20元杂环基环；和

[1084] 其药学上可接受的盐。

[1085] 在实施方案中，(HPK1)配体包括根据式11的部分：



式11

[1087] 其中

[1088] 二价化合物的“连接基团”部分独立地连接至 R^1 或 R^5 ；

[1089] R^1 和 R^5 独立地选自空、氢、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的

C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[1090] R^6 为空或二价部分，所述二价部分选自任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；

[1091] R^7 和 R^8 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选取代的3元至20元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[1092] R^6 和 R^7 与它们所连接的原子一起形成任选取代的3元至20元环烷基环或杂环基环；

[1093] R^2 、 R^3 和 R^4 在每次出现时独立地选自氢、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}C(O)OR^9$ 、 $NR^{11}C(O)R^9$ 、 $NR^{11}C(O)NR^9R^{10}$ 、 $NR^{11}S(O)R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2R^9$ 、 $NR^{11}S(O)_2NR^9R^{10}$ 、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[1094] R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷氧基、任选取代的4元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[1095] R^9 和 R^{10} 、 R^9 和 R^{11} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元杂环基环；

[1096] A、B和C各自独立地选自N或 CR^6 ；

[1097] 每个 R^6 独立地选自空、氢、卤素、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $OC(O)OR^{12}$ 、 $OCONR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}C(O)OR^{12}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{14}S(O)R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{14}S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、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_3-C_8 亚环烷基、任选取代的3元至8元亚杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基，其中；

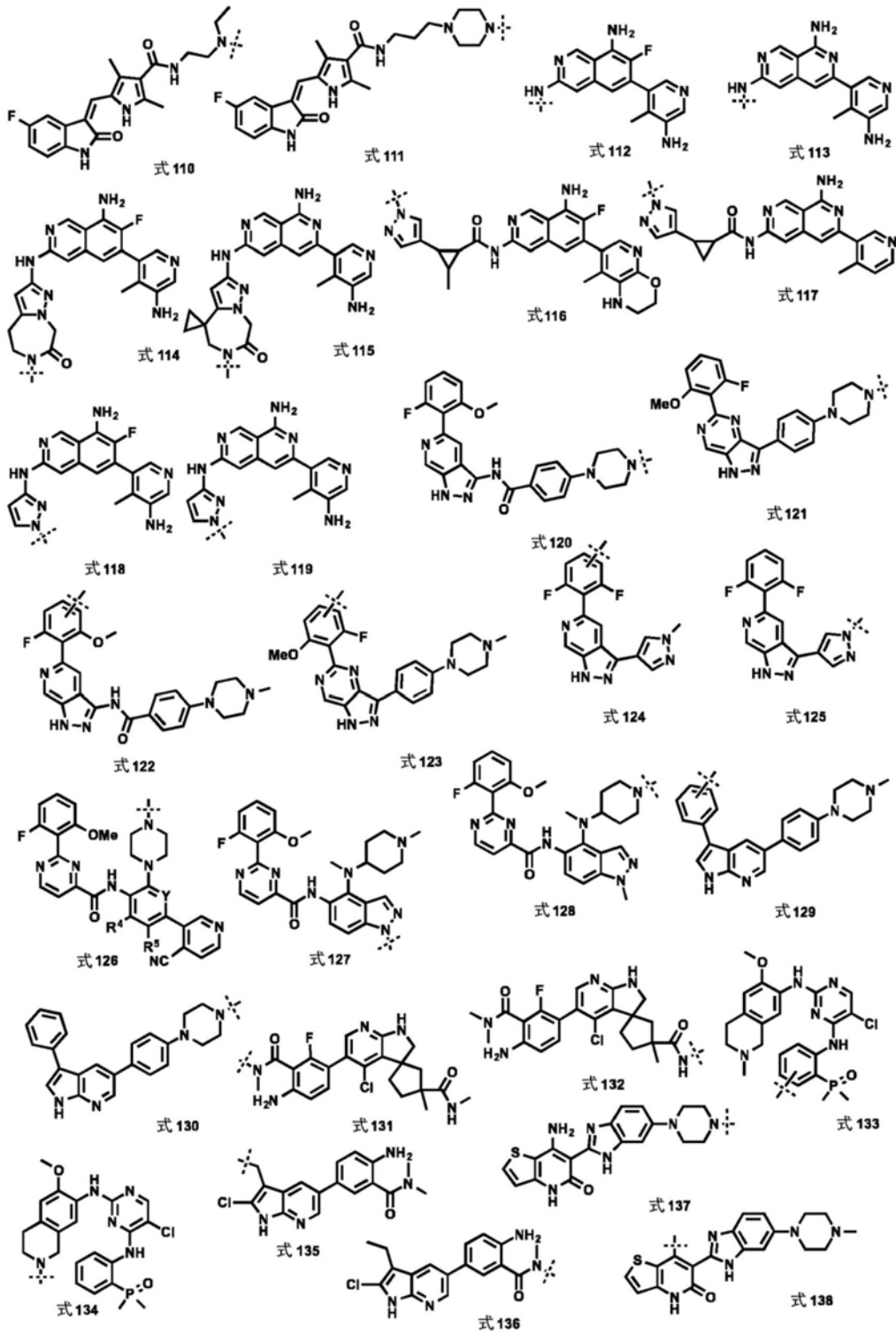
[1098] R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、任选取代的 C_2-C_8 炔基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[1099] R^{12} 和 R^{13} 、 R^{12} 和 R^{14} 、 R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起形成3元至20元环烷基环或杂环基环；和

[1100] n独立地选自0、1、2、3、4和5；和

[1101] 其药学上可接受的盐。

[1102] 在实施方案中，(HPK1)配体选自由以下组成的组：



[1103]

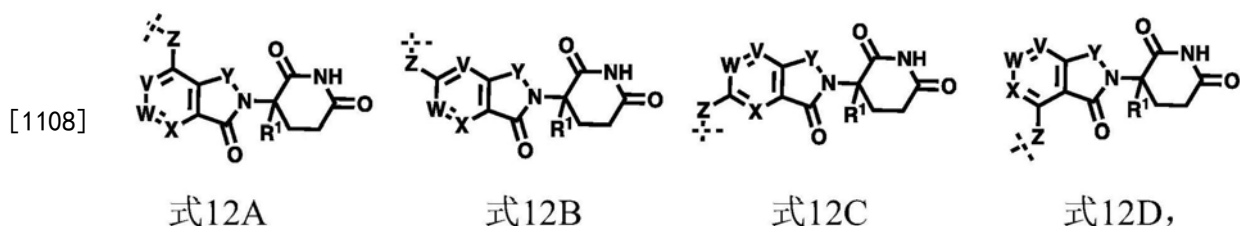
; 和

[1104] 其药学上可接受的盐。

[1105] 降解/破坏标签

[1106] 降解/破坏标签 (EL) 包括但不限于以下降解/破坏标签。

[1107] 在实施方案中,降解/破坏标签包括根据式12A、式12B、式12C和式12D的部分:



[1109] 其中

[1110] V、W和X独立地选自CR²和N;

[1111] Y选自CO、CR³R⁴和N=N;

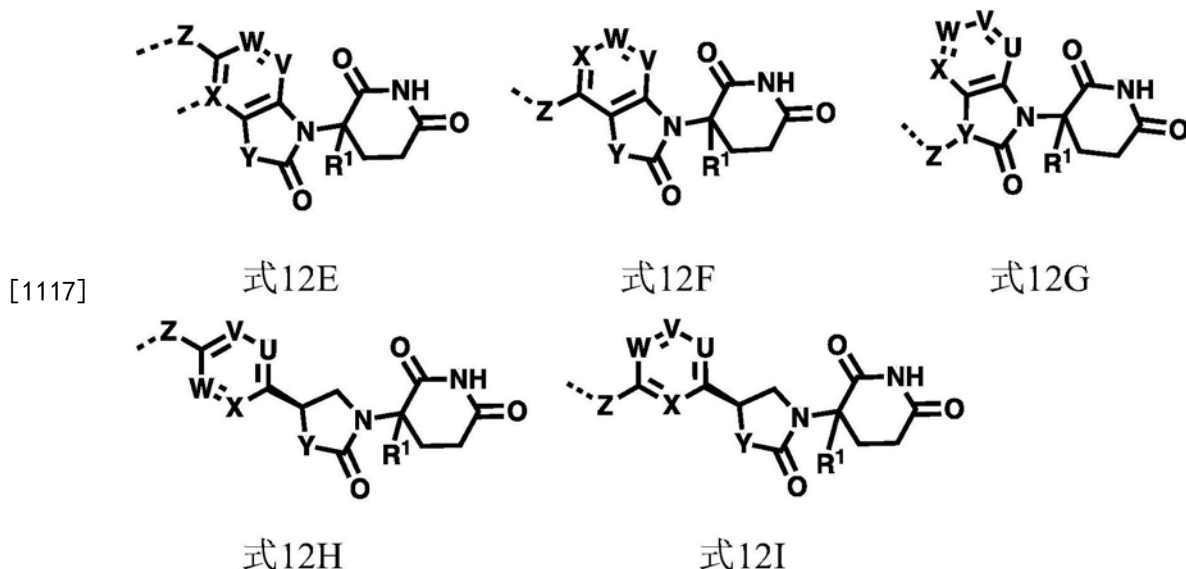
[1112] Z选自空、CO、CR⁵R⁶、NR⁵、O、任选取代的C₁-C₁₀亚烷基、任选取代的C₁-C₁₀亚烯基、任选取代的C₁-C₁₀亚炔基、任选取代的3元至10元碳环基、任选取代的4元至10元杂环基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、任选取代的C₃-C₁₃螺杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基;优选地,Z选自空、CH₂、CH=CH、C≡C、NH和O;

[1113] R¹和R²独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的3元至6元碳环基、和任选取代的4元至6元杂环基;

[1114] R³和R⁴独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的3元至6元碳环基、和任选取代的4元至6元杂环基;或R³和R⁴与它们所连接的原子一起形成3元至6元碳环基、或4元至6元杂环基;和

[1115] R⁵和R⁶独立地选自空、氢、卤素、氧代基、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的3元至6元碳环基、和任选取代的4元至6元杂环基;或R⁵和R⁶与它们所连接的原子一起形成3元至6元碳环基、或4元至6元杂环基。

[1116] 在实施方案中,降解/破坏标签包括根据式12E、式12F、式12G、式12H和式12I之一的部分:



[1118] 其中

[1119] U、V、W和X独立地选自CR²和N;

[1120] Y选自CR³R⁴、NR³和O;优选地,Y选自CH₂、NH、NCH₃和O;

[1121] Z选自空、CO、CR⁵R⁶、NR⁵、O、任选取代的C₁-C₁₀亚烷基、任选取代的C₁-C₁₀亚烯基、任

选取代的 C_1-C_{10} 亚炔基、任选取代的3元至10元碳环基、任选取代的4元至10元杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 稠合的环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 稠合的杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 桥连的环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 桥连的杂环基、任选取代的 C_3-C_{13} 螺环烷基、任选取代的 C_3-C_{13} 螺杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；优选地，Z选自空、 CH_2 、 $CH=CH$ 、 $C\equiv C$ 、 NH 和 O ；

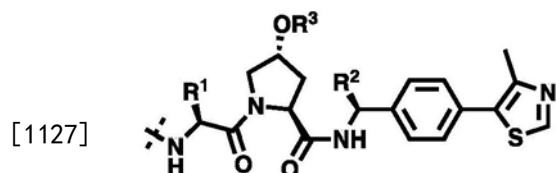
[1122] R^1 和 R^2 独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的3元至6元碳环基、和任选取代的4元至6元杂环基；

[1123] R^3 和 R^4 独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的3元至6元碳环基、和任选取代的4元至6元杂环基；或 R^3 和 R^4 与它们所连接的原子一起形成3元至6元碳环基、或4元至6元杂环基；和

[1124] R^5 和 R^6 独立地选自空、氢、卤素、氧代基、羟基、氨基、氰基、硝基、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的3元至6元碳环基、和任选取代的4元至6元杂环基；或 R^5 和 R^6 与它们所连接的原子一起形成3元至6元碳环基、或4元至6元杂环基；和

[1125] 其药学上可接受的盐。

[1126] 在实施方案中，降解/破坏标签包含根据式13A的部分：



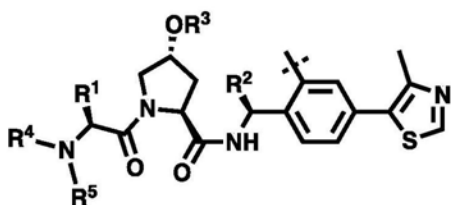
式13A，

[1128] 其中

[1129] R^1 和 R^2 独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_1-C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1-C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1-C_8 氨基烷基、任选取代的 C_1-C_8 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 C_3-C_7 环烷基、任选取代的3元至7元杂环基、任选取代的 C_2-C_8 烯基、和任选取代的 C_2-C_8 炔基；和

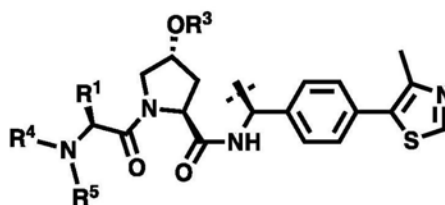
[1130] R^3 为氢、任选取代的 $C(O)C_1-C_8$ 烷基、任选取代的 $C(O)C_1-C_8$ 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 $C(O)C_1-C_8$ 卤代烷基、任选取代的 $C(O)C_1-C_8$ 羟基烷基、任选取代的 $C(O)C_1-C_8$ 氨基烷基、任选取代的 $C(O)C_1-C_8$ 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 $C(O)C_3-C_7$ 环烷基、任选取代的 $C(O)$ (3元至7元杂环基)、任选取代的 $C(O)C_2-C_8$ 烯基、任选取代的 $C(O)C_2-C_8$ 炔基、任选取代的 $C(O)OC_1-C_8$ 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 $C(O)OC_1-C_8$ 卤代烷基、任选取代的 $C(O)OC_1-C_8$ 羟基烷基、任选取代的 $C(O)OC_1-C_8$ 氨基烷基、任选取代的 $C(O)OC_1-C_8$ 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 $C(O)OC_3-C_7$ 环烷基、任选取代的 $C(O)O$ (3元至7元杂环基)、任选取代的 $C(O)OC_2-C_8$ 烯基、任选取代的 $C(O)OC_2-C_8$ 炔基、任选取代的 $C(O)NC_1-C_8$ 烷氧基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 $C(O)NC_1-C_8$ 卤代烷基、任选取代的 $C(O)NC_1-C_8$ 羟基烷基、任选取代的 $C(O)NC_1-C_8$ 氨基烷基、任选取代的 $C(O)NC_1-C_8$ 烷基氨基 C_1-C_8 烷基、任选取代的 $C(O)NC_3-C_7$ 环烷基、任选取代的 $C(O)N$ (3元至7元杂环基)、任选取代的 $C(O)NC_2-C_8$ 烯基、任选取代的 $C(O)NC_2-C_8$ 炔基、任选取代的 $P(O)(OH)_2$ 、任选取代的 $P(O)(OC_1-C_8$ 烷基) $_2$ 、和任选取代的 $P(O)(OC_1-C_8$ 芳基) $_2$ 。

[1131] 在实施方案中，降解/破坏标签包括根据式13B、式13C、式13D、式13E和式13F的部分：

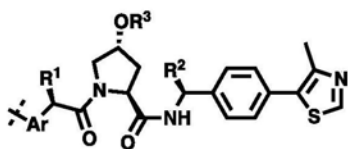


[1132]

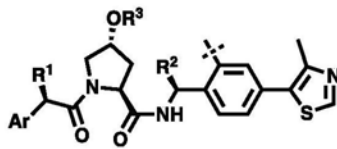
式13B



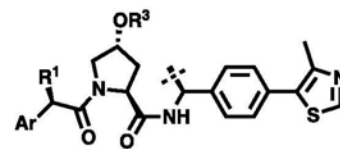
式13C



式13D



式13E



式13F

[1133] 其中

[1134] R^1 和 R^2 独立地选自氢、卤素、OH、 NH_2 、CN、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的 C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 氨基烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_3 - C_7 环烷基、任选取代的3元至7元杂环基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、和任选取代的 C_2 - C_8 炔基；(优选地， R^1 选自异丙基或叔丁基；并且 R^2 选自氢或甲基)；

[1135] R^3 为氢、任选取代的C(O) C_1 - C_8 烷基、任选取代的C(O) C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的C(O) C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的C(O) C_1 - C_8 羟基烷基、任选取代的C(O) C_1 - C_8 氨基烷基、任选取代的C(O) C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的C(O) C_3 - C_7 环烷基、任选取代的C(O)(3元至7元杂环基)、任选取代的C(O) C_2 - C_8 烯基、任选取代的C(O) C_2 - C_8 炔基、任选取代的C(O)OC $_1$ - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的C(O)OC $_1$ - C_8 卤代烷基、任选取代的C(O)OC $_1$ - C_8 羟基烷基、任选取代的C(O)OC $_1$ - C_8 氨基烷基、任选取代的C(O)OC $_1$ - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的C(O)OC $_3$ - C_7 环烷基、任选取代的C(O)O(3元至7元杂环基)、任选取代的C(O)OC $_2$ - C_8 烯基、任选取代的C(O)OC $_2$ - C_8 炔基、任选取代的C(O)NC $_1$ - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的C(O)NC $_1$ - C_8 卤代烷基、任选取代的C(O)NC $_1$ - C_8 羟基烷基、任选取代的C(O)NC $_1$ - C_8 氨基烷基、任选取代的C(O)NC $_1$ - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的C(O)NC $_3$ - C_7 环烷基、任选取代的C(O)N(3元至7元杂环基)、任选取代的C(O)NC $_2$ - C_8 烯基、任选取代的C(O)NC $_2$ - C_8 炔基、任选取代的P(O)(OH) $_2$ 、任选取代的P(O)(OC $_1$ - C_8 烷基) $_2$ 、和任选取代的P(O)(OC $_1$ - C_8 芳基) $_2$ ；和

[1136] R^4 和 R^5 独立地选自氢、COR 6 、CO $_2$ R 6 、CONR 6 R 7 、SOR 6 、SO $_2$ R 6 、SO $_2$ NR 6 R 7 、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

[1137] R^6 和 R^7 独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基氨基 C_1 - C_8 烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[1138] R^4 和 R^5 、 R^6 和 R^7 与它们所连接的原子一起形成4元至8元环烷基环或杂环基环；

[1139] Ar选自芳基和杂芳基，其各自任选地被独立地选自以下取代基中的一个或多个取代基取代：F、Cl、CN、NO $_2$ 、OR 8 、NR 8 R 9 、COR 8 、CO $_2$ R 8 、CONR 8 R 9 、SOR 8 、SO $_2$ R 8 、SO $_2$ NR 9 R 10 、NR 9 COR 10 、NR 8 C(O)NR 9 R 10 、NR 9 SOR 10 、NR 9 SO $_2$ R 10 、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基烷基、任选取

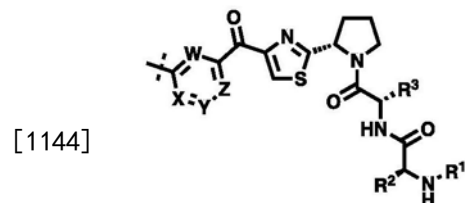
代的C₁-C₆卤代烷基、任选取代的C₁-C₆羟基烷基、任选取代的C₁-C₆烷基氨基C₁-C₆烷基、任选取代的C₃-C₇环烷基、任选取代的3元至7元杂环基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的芳基、和任选取代的C₄-C₅杂芳基；其中

[1140] R⁸、R⁹和R¹⁰独立地选自空、氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₇环烷基、任选取代的3元至7元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

[1141] R⁸和R⁹、R⁹和R¹⁰与它们所连接的原子一起形成4元至8元环烷基环或杂环基环；和

[1142] 其药学上可接受的盐。

[1143] 在实施方案中，降解/破坏标签包括根据式14A的部分：



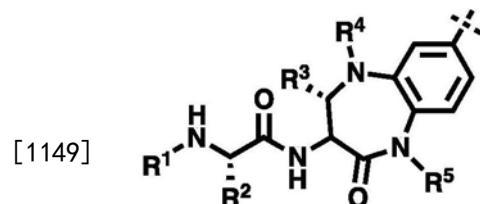
式14A，

[1145] 其中

[1146] V、W、X和Z独立地选自CR⁴和N；

[1147] R¹、R²、R³和R⁴独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₃-C₇环烷基、任选取代的3元至7元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、和任选取代的C₂-C₈炔基。

[1148] 在实施方案中，降解/破坏标签包括根据式14B的部分：



式14B，

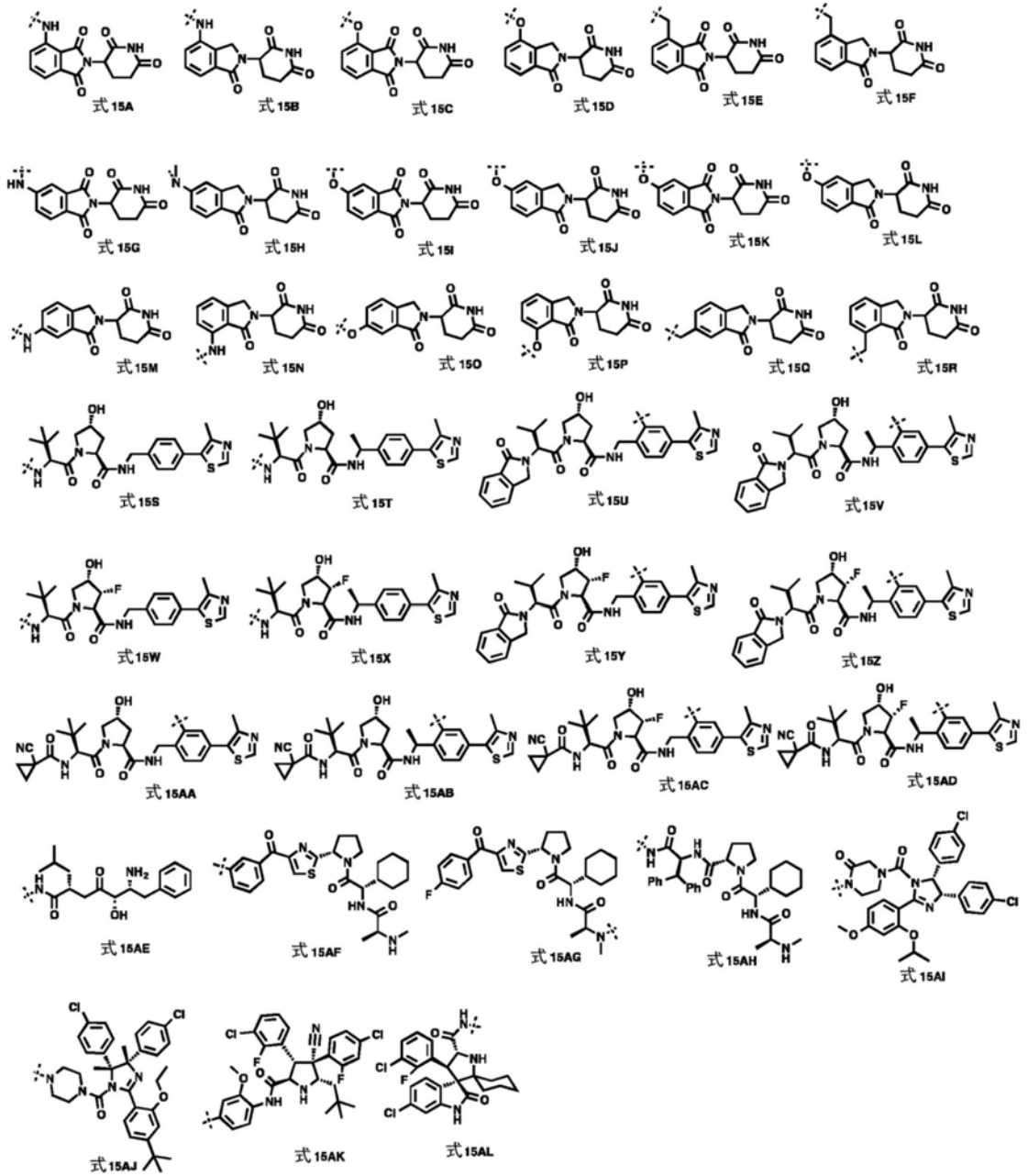
[1150] 其中

[1151] R¹、R²和R³独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₃-C₇环烷基、任选取代的3元至7元杂环基、任选取代的C₂-C₈烯基、和任选取代的C₂-C₈炔基；

[1152] R⁴和R⁵独立地选自氢、COR⁶、CO₂R⁶、CONR⁶R⁷、SOR⁶、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的芳基-C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；其中

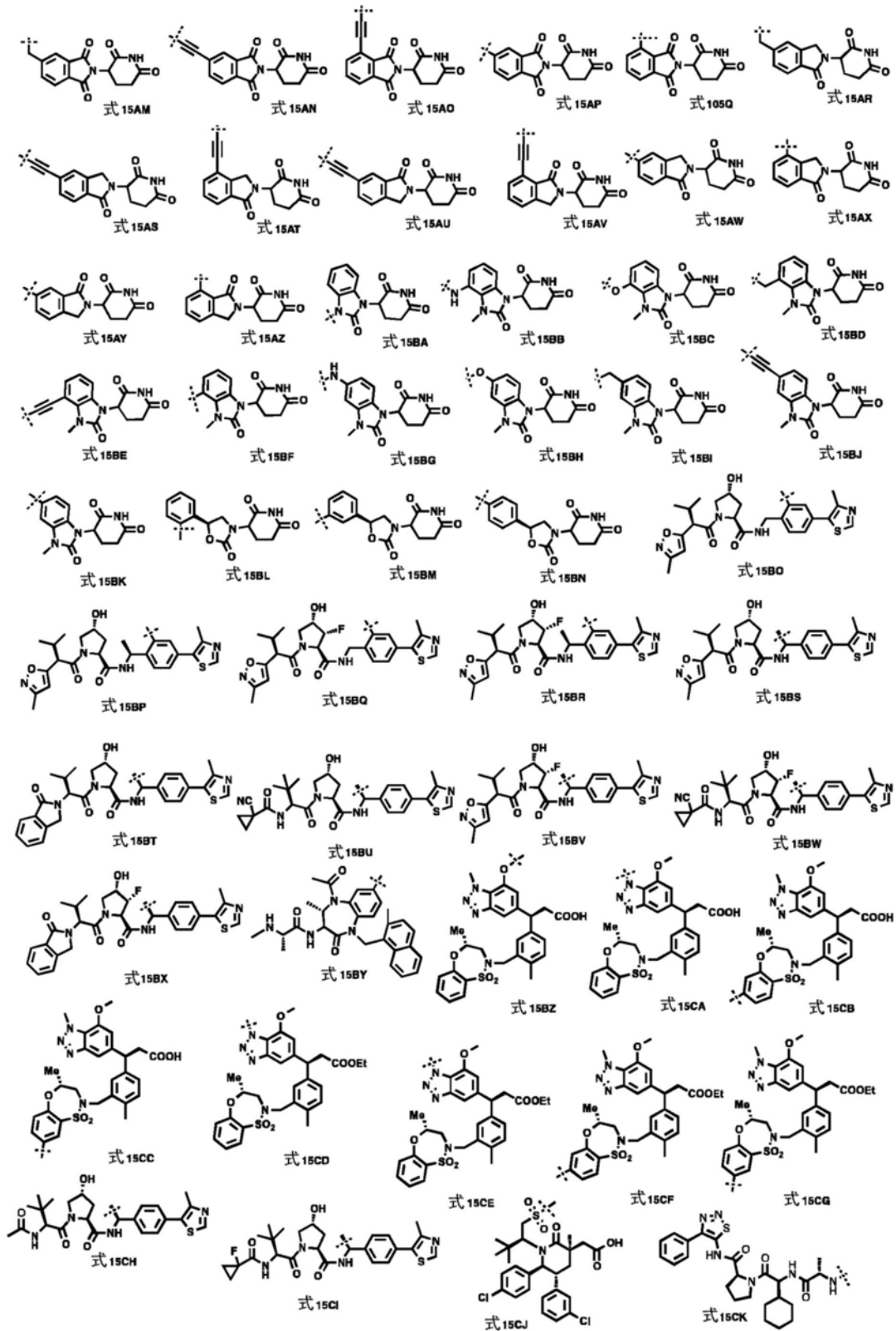
[1153] R⁶和R⁷独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；或

- [1154] R⁶和R⁷与它们所连接的原子一起形成4元至8元环烷基环或杂环基环;和
 [1155] 其药学上可接受的盐。
 [1156] 在实施方案中,降解/破坏标签选自由以下组成的组:



[1157]

[1158]



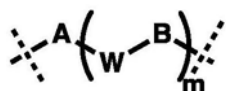
[1159] 及其药学上可接受的盐。

[1160] 连接基团

[1161] 在任意上述化合物中,HPK1配体可以通过连接基团缀合至降解/破坏标签。连接基团可以包括,例如,具有不同长度的、含有非环状或环状饱和或不饱和碳、乙二醇、酰胺、氨

基、醚、脲、氨基甲酸酯、芳香族、杂芳族、杂环、和/或羰基的基团。

[1162] 在实施方案中,连接基团为根据式16的部分:



[1163]

式16,

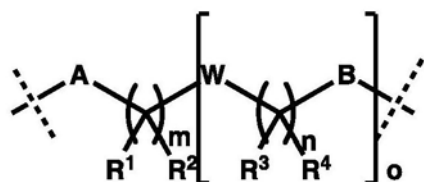
[1164] 其中

[1165] A、W和B在每次出现时独立地选自空、CO、CO₂、C(O)NR¹、C(S)NR¹、O、S、SO、SO₂、SO₂NR¹、NR¹、NR¹CO、NR¹CONR²、NR¹C(S)、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、和任选取代的C₃-C₁₃螺杂环基;其中

[1166] R¹和R²独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的3元至8元环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基;和

[1167] m为0至15。

[1168] 在实施方案中,连接基团为根据式16A的部分:



[1169]

式16A,

[1170] 其中

[1171] R¹、R²、R³和R⁴在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH₂、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基;

[1172] A、W和B在每次出现时独立地选自空、CO、CO₂、C(O)NR⁵、C(S)NR⁵、O、S、SO、SO₂、SO₂NR⁵、NR⁵、NR⁵CO、NR⁵CONR⁶、NR⁵C(S)、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、和任选取代的C₃-C₁₃螺杂环基;其中

[1173] R⁵和R⁶独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取

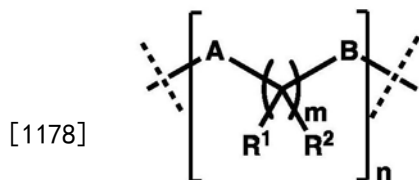
代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

[1174] m为0至15；

[1175] n在每次出现时为0至15；

[1176] o为0至15。

[1177] 在实施方案中,连接基团为根据式16B的部分：



式16B,

[1179] 其中

[1180] R¹和R²在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH₂、和任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、或C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

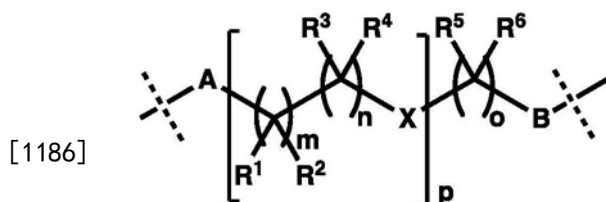
[1181] A和B在每次出现时独立地选自空、CO、CO₂、C(O)NR³、C(S)NR³、O、S、SO、SO₂、SO₂NR³、NR³、NR³CO、NR³CONR⁴、NR³C(S)、和任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、或C₃-C₁₃螺杂环基；其中

[1182] R³和R⁴独立地选自氢、和任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、或C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基；

[1183] m各自为0至15；和

[1184] n为0至15。

[1185] 在实施方案中,连接基团为根据式16C的部分：



式16C,

[1187] 其中

[1188] X选自O、NH和NR⁷;

[1189] R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶在每次出现时独立地选自氢、卤素、CN、OH、NH₂、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基;

[1190] A和B在每次出现时独立地选自空、CO、NH、NH-CO、CO-NH、CH₂-NH-CO、CH₂-CO-NH、NH-CO-CH₂、CO-NH-CH₂、CH₂-NH-CH₂-CO-NH、CH₂-NH-CH₂-NH-CO、-CO-NH、CO-NH-CH₂-NH-CH₂、CH₂-NH-CH₂、CO₂、C(O)NR⁷、C(S)NR⁷、O、S、SO、SO₂、SO₂NR⁷、NR⁷、NR⁷CO、NR⁷CONR⁸、NR⁷C(S)、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基C₁-C₈烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃稠合的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的环烷基、任选取代的C₃-C₁₃桥连的杂环基、任选取代的C₃-C₁₃螺环烷基、和任选取代的C₃-C₁₃螺杂环基;其中

[1191] R⁷和R⁸独立地选自氢、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的3元至8元环烷基、任选取代的C₃-C₈环烷氧基、任选取代的3元至8元杂环基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈烷氧基烷基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的C₁-C₈羟基烷基、任选取代的C₁-C₈烷基氨基、和任选取代的C₁-C₈烷基氨基C₁-C₈烷基;

[1192] m在每次出现时为0至15;

[1193] n在每次出现时为0至15;

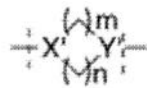
[1194] o为0至15;和

[1195] p为0至15;和

[1196] 其药学上可接受的盐。

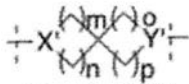
[1197] 在实施方案中,连接基团选自由以下环组成的组,所述环选自由3元至13元环、3元至13元稠环、3元至13元桥环和3元至13元螺环组成的组;及其药学上可接受的盐。

[1198] 在实施方案中,连接基团为根据式C1、式C2、式C3、式C4和式C5之一的部分:



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

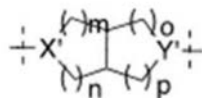
式C1,



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

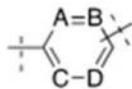
式C2,

[1199]



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

式C3,



A = CH, C(C₁₋₃ 烷基), 或 N
B = CH, C(C₁₋₃ 烷基), 或 N
C = CH, C(C₁₋₃ 烷基), 或 N
D = CH, C(C₁₋₃ 烷基), 或 N

式C4, 和

[1200]



A = C, CH, C(C₁₋₃ 烷基), N, NH, N(C₁₋₃ 烷基), O, S
B = C, CH, C(C₁₋₃ 烷基), N, NH, N(C₁₋₃ 烷基), O, S
C = C, CH, C(C₁₋₃ 烷基), N, NH, N(C₁₋₃ 烷基), O, S
D = C, CH, C(C₁₋₃ 烷基), N, NH, N(C₁₋₃ 烷基), O, S
E = C, CH, C(C₁₋₃ 烷基), N, NH, N(C₁₋₃ 烷基), O, S

式C5;

及其药学上可接受的盐。

[1201] 二价化合物的合成和测试

[1202] 可以使用本领域已知的标准生物物理学检测(例如,等温滴定量热法(ITC))来评估新合成的二价化合物(即,HPK1降解剂/破坏剂)的结合亲和力。然后可以使用细胞检测来评估二价化合物诱导HPK1降解和抑制癌细胞增殖的能力。除了评价二价化合物诱导的HPK1的蛋白表达的变化以外,还可以评估酶活性。适合用于任何或所有这些步骤的检测是本领域已知的,并且包括例如免疫印迹法、定量质谱(MS)分析、流式细胞术、酶抑制、ITC、SPR、细胞生长抑制以及异种移植模型和PDX模型。用于任何或所有这些步骤的合适的细胞系是本领域已知的并且包括例如由导致Jurkat T细胞中HPK1表达的丧失的CRISPR介导的移码突变产生的HPK1缺陷型Jurkat克隆。此类细胞系可以用作用于针对非HPK1特异性作用对先导HPK1降解剂/破坏剂进行反筛选(counter screening)的平台。借助非限制性实例,在针对

具体示例性HPK1降解剂/破坏剂的实施例中描述详细的合成方案。

[1203] 预期本文中公开的化合物的药学上可接受的同位素变体,并且可以使用本领域已知的常规方法或者对应于实施例中描述的那些方法的方法(用合适的试剂的合适的同位素变体来代替这些试剂)来合成。具体地,同位素变体为其中至少一个原子被具有相同的原子序数、但是原子质量与通常在自然界中发现的原子质量不同的原子替代的化合物。有用的同位素是本领域已知的并且包括例如氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素。因此,示例性同位素包括例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、和 ^{36}Cl 。

[1204] 同位素变体(例如,含有 ^2H 的同位素变体)可以提供由较大的代谢稳定性引起的治疗优势,例如,增加的体内半衰期或降低的剂量要求。此外,某些同位素变体(特别是含有放射性同位素的那些)可以用于药物或底物组织分布研究。放射性同位素氚(^3H)和碳-14(^{14}C)鉴于它们引入的容易性和现成的检测手段而特别适用于该目的。

[1205] 预期本文中公开的化合物的药学上可接受的溶剂化物。可以例如通过用同位素变体代替用于使本文中公开的化合物结晶的溶剂(例如, D_2O 代替 H_2O 、 d_6 -丙酮代替丙酮、或 d_6 -DMSO代替DMSO)来生成溶剂化物。

[1206] 预期本文中公开的化合物的药学上可接受的氟化变体,并且可以使用本领域已知的常规方法或者对应于实施例中描述的那些方法的方法(用合适的试剂的合适的氟化变体来代替这些试剂)来合成。具体地,氟化变体为其中至少一个氢原子被氟原子替代的化合物。氟化变体可以提供由较大的代谢稳定性引起的治疗优势,例如,增加的体内半衰期或降低的剂量要求。

[1207] 示例性HPK1降解剂/破坏剂的表征

[1208] 使用来表征具体的示例性HPK1降解剂/破坏剂(图1-14)。特别地,发现HC58-38、HC58-75、HC58-76、HC58-78、HC90-50和HC90-51在降低HPK1蛋白水平方面尤其有效。

[1209] 术语的定义

[1210] 如本文中所使用的,术语“包含”和“包括”以其开放的、非限制性含义使用。

[1211] “烷基”是指不含有不饱和度、仅由碳原子和氢原子构成的直链或支链烃链基团。烷基可以包含1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、或16个碳原子。在某些实施方案中,烷基包含1至15个碳原子(例如, C_1 - C_{15} 烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1至13个碳原子(例如, C_1 - C_{13} 烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1至8个碳原子(例如, C_1 - C_8 烷基)。在其它实施方案中,烷基包含5至15个碳原子(例如, C_5 - C_{15} 烷基)。在其它实施方案中,烷基包含5至8个碳原子(例如, C_5 - C_8 烷基)。烷基通过单键连接至分子的其余部分,例如,甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、戊基、3-甲基己基、和2-甲基己基等。

[1212] “烯基”是指含有至少一个双键、仅由碳原子和氢原子构成的直链或支链烃链基团。烯基可以包含2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、或16个碳原子。在某些实施方案中,烯基包含2至12个碳原子(例如, C_2 - C_{12} 烯基)。在某些实施方案中,烯基包含2至8个碳原子(例如, C_2 - C_8 烯基)。在某些实施方案中,烯基包含2至6个碳原子(例如, C_2 - C_6 烯基)。在其它实施方案中,烯基包含2至4个碳原子(例如, C_2 - C_4 烯基)。烯基通过单键连接至分子的其余部分,例如,乙烯基(ethenyl)(即,乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(即,烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、和戊-1,4-二烯基等。

[1213] 如本文中所使用的,术语“烯丙基”意指 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 基团。

[1214] 如本文中所使用的,术语“炔基”是指含有至少一个三键、仅由碳原子和氢原子构成的直链或支链烃链基团。炔基可以包含2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、或16个碳原子。在某些实施方案中,炔基包含2至12个碳原子(例如, C_2 - C_{12} 炔基)。在某些实施方案中,炔基包含2至8个碳原子(例如, C_2 - C_8 炔基)。在其它实施方案中,炔基具有2至6个碳原子(例如, C_2 - C_6 炔基)。在其它实施方案中,炔基具有2至4个碳原子(例如, C_2 - C_4 炔基)。炔基通过单键连接至分子的其余部分。此类基团的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、和3-己炔基等。

[1215] 如本文中所使用的,术语“烷氧基”意指经由氧原子连接至分子的其余部分的如本文中所定义的烷基。此类基团的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、和己氧基等。

[1216] 如本文中所使用的,术语“芳基”是指通过从环碳原子除去氢原子而衍生自芳香族单环或多环烃环系统的基团。芳香族单环或多环烃环系统仅含有氢原子和碳原子。芳基可以包含6至18个碳原子,其中环系统中的至少一个环是完全不饱和的,即,根据休克尔理论(Hückel theory),其含有环状的离域 $(4n+2)\pi$ 电子体系。在某些实施方案中,芳基包含6至14个碳原子(C_6 - C_{14} 芳基)。在某些实施方案中,芳基包含6至10个碳原子(C_6 - C_{10} 芳基)。此类基团的实例包括但不限于苯基、苄基和萘基。如本文中所使用的,术语“Ph”和“苯基”意指 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 基团。

[1217] 术语“杂芳基”是指源自包含2至17个碳原子和1至6个选自氮、氧和硫的杂原子的3元至18元芳香族环基团的基团。如本文中所使用的,杂芳基基团可以为单环、二环、三环或四环系统,其中环系统中的至少一个环是完全不饱和的,即,根据休克尔理论,其含有环状的离域 $(4n+2)\pi$ 电子体系。杂芳基包括稠合或桥连的环系统。杂芳基基团中的杂原子任选被氧化。一个或多个氮原子(如果存在)任选被季铵化。杂芳基通过环的任意原子连接至分子的其余部分。此类基团的实例包括但不限于吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基(cinnolinyl)、吲唑基、吲哚啉基(indolizinylyl)、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、喋啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋吡基(furazanyl)、苯并呋吡基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啉基、萘啶基、和呋喃并吡啶基(furopyridinyl)等。在某些实施方案中,杂芳基经由环碳原子连接至分子的其余部分。在某些实施方案中,杂芳基经由氮原子(N-连接的)或碳原子(C-连接的)连接至分子的其余部分。例如,源自吡咯的基团可以为吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C-连接的)。此外,源自咪唑的基团可以为咪唑-1-基(N-连接的)或咪唑-3-基(C-连接的)。

[1218] 如本文中所使用的,术语“杂环基”意指非芳香族的单环、二环、三环或四环基团,所述基团在其环系统中具有总计4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个或13个原子并且含有3至12个碳原子和1至4个各自独立地选自O、S和N的杂原子,并且条件是所述基团的环不含有两个相邻的O原子或两个相邻的S原子。杂环基可以包括稠合的、桥连的或螺环的环系统。在某些实施方案中,杂环基包含3至10个环原子(3元至10元杂环基)。在某些实施

方案中,杂环基包含3至8个环原子(3元至8元杂环基)。在某些实施方案中,杂环基包含4至8个环原子(4元至8元杂环基)。在某些实施方案中,杂环基包含3至6个环原子(3元至6元杂环基)。杂环基可以在将产生稳定的化合物的任何可用的原子上含有氧代基取代基。例如,此类基团可以在可用的碳原子或氮原子上含有氧代基原子。如果在化学上可行,此类基团可以含有多于一个的氧代基取代基。此外,应当理解的是,当此类杂环基含有硫原子时,所述硫原子可以被一个或两个氧原子氧化以得到亚砷或砷。4元杂环基的实例为氮杂环丁烷基(源自氮杂环丁烷)。5元环杂烷基的实例为吡咯烷基。6元环杂烷基的实例为哌啶基。9元环杂烷基的实例为喹啉基。10元环杂烷基的实例为4H-喹啉基(4H-quinoliziny)。此类杂环基的其它实例包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻吨基(thioxanyl)、哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基(oxepanyl)、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、氧氮杂茛菪基(oxazepiny)、二氮杂茛菪基(diazepiny)、硫氮杂茛菪基(thiazepiny)、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、喹啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊环基(1,3-dioxolanyl)、吡啶基、二噻烷基、二硫杂环戊基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡啶烷基、咪啶基、咪啶烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、3H-喹啉基、喹啉基、3-氧代哌嗪基、4-甲基哌嗪基、4-乙基哌嗪基、和1-氧代-2,8,二氮杂螺[4.5]癸-8-基。杂芳基可以经由碳原子(C-连接的)或氮原子(N-连接的)连接至分子的其余部分。例如,源自哌嗪的基团可以为哌嗪-1-基(N-连接的)或哌嗪-2-基(C-连接的)。

[1219] 术语“环烷基”意指在其环系统中具有总计4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个或13个碳原子的饱和的单环、二环、三环或四环基团。环烷基可以是稠合的、桥连的或螺环的。在某些实施方案中,环烷基包含3至8个碳环原子(C₃-C₈环烷基)。在某些实施方案中,环烷基包含3至6个碳环原子(C₃-C₆环烷基)。此类基团的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚基、和金刚烷基等。

[1220] 术语“亚环烷基”为通过从如上所定义的环境烷基环中除去氢原子而获得的双齿基团(bidentate radical)。此类基团的实例包括但不限于亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环戊烯基、亚环己基、和亚环庚基等。

[1221] 如本文中所使用的术语“螺环”具有其常规含义,即,含有两个以上的环、其中所述环中的两个具有一个共有的环碳的任何环系统。如本文中所定义的,螺环系统中的各环独立地包含3至20个环原子。优选地,它们具有3至10个环原子。螺环系统的非限制性实例包括螺[3.3]庚烷、螺[3.4]辛烷和螺[4.5]癸烷。

[1222] 术语“氰基”是指-C≡N基团。

[1223] “醛”基团是指-C(O)H基团。

[1224] 如本文中所定义的,“烷氧基”基团均指-O-烷基。

[1225] 如本文中所定义的,“烷氧基羰基”是指-C(O)-烷氧基。

[1226] 如本文中所定义的,“烷基氨基烷基”基团是指-烷基-NR-烷基。

[1227] 如本文中所定义的,“烷基磺酰基”基团是指-SO₂烷基。

[1228] “氨基”基团是指任选取代的-NH₂。

[1229] 如本文中所定义的,“氨基烷基”基团是指-烷基-氨基。

- [1230] 如本文中所定义的,“氨基羰基”是指-C(O)-氨基。
- [1231] “芳基烷基”基团是指-烷基芳基,其中烷基和芳基如本文中所定义。
- [1232] 如本文中所定义的,“芳氧基”基团是指-O-芳基和-O-杂芳基二者。
- [1233] 如本文中所定义的,“芳氧基羰基”是指-C(O)-芳氧基。
- [1234] 如本文中所定义的,“芳基磺酰基”基团是指-SO₂芳基。
- [1235] 如本文中所定义的,“羰基”基团是指-C(O)-基团。
- [1236] “羧酸”基团是指-C(O)OH基团。
- [1237] 如本文中所定义的,“环烷氧基”是指-O-环烷基。
- [1238] “卤代”或“卤素”基团是指氟、氯、溴或碘。
- [1239] “卤代烷基”基团是指被一个或多个卤素原子取代的烷基。
- [1240] “羟基”基团是指-OH基团。
- [1241] “硝基”基团是指-NO₂基团。
- [1242] “氧代基(oxo)”基团是指=O取代基。
- [1243] “三卤代甲基”基团是指被三个卤素原子取代的甲基。
- [1244] 术语“取代的”意味着指定的基团或部分带有一个或多个取代基,所述取代基独立地选自C₁-C₄烷基、芳基、杂芳基、芳基-C₁-C₄烷基-、杂芳基-C₁-C₄烷基-、C₁-C₄卤代烷基、-OC₁-C₄烷基、-OC₁-C₄烷基苯基、-C₁-C₄烷基-OH、-OC₁-C₄卤代烷基、卤素、-OH、-NH₂、-C₁-C₄烷基-NH₂、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基苯基)、-NH(C₁-C₄烷基苯基)、氰基、硝基、氧代基、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄烷基、-CON(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-CONH(C₁-C₄烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₄烷基、-C(O)C₁-C₄烷基苯基、-C(O)C₁-C₄卤代烷基、-OC(O)C₁-C₄烷基、-SO₂(C₁-C₄烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄卤代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄烷基)、-NHSO₂(苯基)、和-NHSO₂(C₁-C₄卤代烷基)。
- [1245] 术语“任选取代的”意味着指定的基团可以是未取代的或者被一个或多个如本文中所定义的取代基取代。应当理解的是,在本发明的化合物中,当基团被称为是“未取代的”或者被比将填满化合物中所有原子的化合价的基团少的基团“取代”时,此类基团上剩余的化合价由氢填满。例如,如果C₆芳基(在本文中也称为“苯基”)被一个另外的取代基取代,则本领域普通技术人员将理解此类基团在C₆芳基环的碳原子上留有4个开放位置(6个初始位置,减去与本发明的化合物的剩余部分相连的一个位置和另外的取代基,剩余4个位置开放)。在此类情况下,剩余的4个碳原子各自与一个氢原子结合以填满它们的化合价。类似地,如果本发明化合物中的C₆芳基被称为是“二取代的”,则本领域普通技术人员将理解这意味着C₆芳基具有3个剩余的、未取代的碳原子。这三个未取代的碳原子各自与一个氢原子结合以填满它们的化合价。
- [1246] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐二者。本文中所述的二价化合物中的任一者的药学上可接受的盐旨在涵盖任何和所有药学上合适的盐形式。本文中所述的化合物的优选的药学上可接受的盐为药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。
- [1247] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物有效性和性质的那些盐,所述盐不是在生物学上或其它方面不期望的,并且是与例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢

碘酸、氢氟酸和亚磷酸等无机酸形成的盐。还包括与以下有机酸形成的盐：例如，脂肪族单羧酸和二羧酸、苯基取代的烷酸、羟基烷酸、烷二酸(alkanedioic acid)、芳香族酸、脂肪族磺酸和芳香族磺酸等，并且包括例如乙酸、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、对甲苯磺酸和水杨酸等。因此，示例性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、和甲磺酸盐等。还预期氨基酸的盐，例如精氨酸盐、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)，其以其整体通过参考引入本文)。可以根据本领域技术人员熟悉的方法和技术通过使游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐来制备碱性化合物的酸加成盐。

[1248] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物有效性和性质的那些盐，所述盐不是在生物学上或其它方面不期望的。由向游离酸中添加无机碱或有机碱来制备这些盐。可以与例如碱金属和碱土金属或有机胺等金属或胺形成药学上可接受的碱加成盐。源自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、和铝盐等。源自有机碱的盐包括但不限于以下物质的盐：伯胺、仲胺和叔胺，取代的胺，包括天然存在的取代胺，环胺和碱性离子交换树脂，例如，异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、亚乙基二苄胺、N-葡甲胺、葡萄糖胺、葡甲胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、和聚胺树脂等。参见前文中Berge等人。

[1249] 药物组合物

[1250] 在一些方面，本文中所述的组合物和方法包括包含一种或多种如本文中公开的二价化合物的药物组合物和药物的制造和用途。还包括药物组合物本身。

[1251] 在一些方面，本文中公开的组合物可以包括用于癌症的治疗的其它化合物、药物或药剂。例如，在一些情况下，可以将本文中公开的药物组合物与一种或多种(例如，一种、两种、三种、四种、五种、或小于十种)化合物组合。此类另外的化合物可以包括例如本领域已知的常规化学治疗剂。当共同给药时，本文中公开的HPK1降解剂/破坏剂可以与常规化学治疗剂共同起作用以产生机理上的加和或协同治疗效果。

[1252] 在一些方面，本文中公开的组合物的pH可以用药学上可接受的酸、碱或缓冲剂来调整以提高HPK1降解剂/破坏剂或其递送形式的稳定性。

[1253] 药物组合物通常包括药学上可接受的载体、佐剂或溶媒(vehicle)。如本文中所使用的，短语“药学上可接受的”是指在对人进行给药时通常被认为是生理学上可耐受的并且通常不产生过敏或例如胃部不适和头晕等类似的不良反应的分子实体和组合物。药学上可接受的载体、佐剂或溶媒为可以与本发明的化合物一起给予至患者并且在足以递送治疗量的化合物的剂量给药时不破坏其药理活性且无毒的组合物。示例性常规无毒的药学上可

接受的载体、佐剂和溶媒包括与药物给药相容的盐水、溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、以及等渗剂和吸收延迟剂等。

[1254] 特别地,可以用于本发明的药物组合物的药学上可接受的载体、佐剂和溶媒包括但不限于离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,自乳化药物递送系统(SEDSS)例如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯,用于药物剂型的表面活性剂例如吐温或者其它类似的聚合物递送基质,血清蛋白例如人血清白蛋白,缓冲物质例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物,水,盐或电解质例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐,胶体二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,纤维素系物质,聚乙二醇,羧甲基纤维素钠,聚丙烯酸酯,蜡,聚乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物,聚乙二醇和羊毛脂。还可以有利地使用例如 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精等环糊精来增强本文中所述的各式的化合物的递送。

[1255] 如本文中所使用的,将本文中公开的HPK1降解剂/破坏剂定义为包括其药学上可接受的衍生物或前药。“药学上可接受的衍生物”意指任何药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,例如,本文中公开的化合物或药剂的氨基甲酸酯、酯、磷酸酯、酯的盐或者其它衍生物,其在给予至接受者时能够(直接地或间接地)提供本文中所述的化合物、或者其活性代谢产物或残基。特别有利的衍生物和前药是相对于母体物质、当将此类化合物给予至哺乳动物时增加本文中公开的化合物的生物利用度(例如,通过使口服给药的化合物更容易地被吸收至血液中)或者增强母体化合物向生物隔室(例如,脑或淋巴系统)的递送的衍生物和前药。优选的前药包括其中增强水溶性或通过肠膜的主动转运的基团附加至本文中所述的各式的结构衍生物。本领域技术人员可以认识到此类衍生物而无需过度实验。尽管如此,仍然引用了Burger的*Medicinal Chemistry and Drug Discovery*,第5版,第1卷: *Principles and Practice*的教导,其通过参考引入本文至教导此类衍生物的程度。

[1256] 本文中公开的HPK1降解剂/破坏剂包括其纯的对映异构体、对映异构体的混合物、纯的非对映异构体、非对映异构体的混合物、非对映异构外消旋体、非对映异构外消旋体和内消旋形式的混合物以及药学上可接受的盐、溶剂复合物、形态学形式或氘代衍生物。

[1257] 特别地,本文中公开的HPK1降解剂/破坏剂的药学上可接受的盐包括例如源自药学上可接受的无机和有机酸和碱的那些。合适的酸盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、甲酸盐、富马酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、棕榈酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟甲基磺酸盐、和十一烷酸盐。源自合适的碱的盐包括例如HPK1碱金属(例如,钠)盐、HPK1碱土金属(例如,镁)盐、铵盐和N-(HPK1基) 4^+ 盐。本发明还设想本文中公开的HPK1降解剂/破坏剂的任意碱性含氮基团的季铵化。可以通过此类季铵化来获得水溶性或油性或者可分散的产物。

[1258] 在一些方面,本文中公开的药物组合物可以包含有效量的一种或多种HPK1降解剂/破坏剂。如本文中所使用的,术语“有效量”和“对于治疗有效”是指在其给药的情况下对于引起预期效果或生理学结果(例如,治疗或预防细胞生长、细胞增殖或癌症)有效的、在一段时间内(包括急性给药或长期给药以及周期性给药或连续给药)所使用的一种或多种本文中所述的化合物或药物组合物的量或浓度。在一些方面,药物组合物可以以对于引起预

期效果或生理学结果(例如,治疗或预防细胞生长、细胞增殖或癌症)有效的量进一步包含一种或多种用于治疗癌症的另外的化合物、药物或药剂(例如,常规化学治疗剂)。

[1259] 在一些方面,可以配制本文中公开的药物组合物以用于在美国销售、进口至美国、或者从美国出口。

[1260] 药物组合物的给药

[1261] 可以将本文中公开的药物组合物配制和调整以用于经由任意途径,例如,由食品和药物管理局(FDA)批准的任意途径给予至受试者。示例性方法记载于FDA数据标准手册(DSM)(在<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/DataStandardsManualmonographs>可获得)。特别地,药物组合物可以配制用于经由口服递送、肠胃外递送或经皮递送来给药。如本文中所使用的术语“肠胃外”包括皮下、皮内、静脉内、肌内、腹膜内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内、和颅内注射或输注技术。

[1262] 例如,可以将本文中公开的药物组合物例如局部地、经直肠、经鼻(例如,通过吸入喷雾或雾化器)、经口腔、经阴道、真皮下(subdermally)(例如,通过注射或经由植入式贮药器(implanted reservoir))、或者经眼部给药。

[1263] 例如,可以将本发明的药物组合物以任何口服可接受的剂型来口服给药,所述口服可接受的剂型包括但不限于胶囊剂、片剂、乳剂和水性混悬剂、分散体和溶液。在口服使用的片剂的情况下,通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还添加例如硬脂酸镁等润滑剂。对于胶囊形式的口服给药,有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当将水性混悬剂或乳剂口服给药时,可以使活性成分悬浮或溶解于油相中并且与乳化剂或助悬剂组合。如果期望,可以添加某些甜味剂、调味剂、或着色剂。

[1264] 例如,可以将本发明的药物组合物以栓剂的形式给药以用于直肠给药。这些组合物可以通过将本发明的化合物与合适的非刺激性赋形剂混合来制备,所述非刺激性赋形剂在室温下为固体但是在直肠温度下为液体,因此将在直肠中融化以释放活性组分。此类材料包括但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[1265] 例如,可以将本发明的药物组合物通过鼻气雾剂或吸入剂来给药。此类组合物根据药物制剂领域公知的技术来制备,并且可以使用苯甲醇或其它合适的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物、或者本领域已知的其它增溶剂或分散剂制备为在盐水中的溶液。

[1266] 例如,可以将本发明的药物组合物通过注射剂(例如,作为溶液或粉末)来给药。可以根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂(如,例如,吐温80)和助悬剂来配制此类组合物。无菌可注射制剂也可以为在无药的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂或混悬剂,例如,作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的溶媒和溶剂为甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为了该目的,可以采用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸例如油酸及其甘油酯衍生物在注射剂的制备中是有用的,例如橄榄油或蓖麻油、尤其是它们的聚氧乙基化形式是天然的药学上可接受的油。这些油溶液剂或混悬剂还可以包含长链醇稀释剂或分散剂、或者通常用于例如乳剂和/或混悬剂等药学上可接受的剂型的配制的羧甲基纤维素或类似的分散剂。例如吐温、Spans等其它通常使用的表面活性剂、或者通常用

于药学上可接受的固体剂型、液体剂型或其它剂型的制造的其它类似的乳化剂或生物利用度增强剂也可以用于配制的目的。

[1267] 在一些方面,本发明的药物组合物的有效剂量可以包括但不限于例如,约0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2500、5000、或10000mg/kg/天,或者根据特定药物组合物的要求。

[1268] 当本文中公开的药物组合物包括本文中所述的各式的化合物(例如,HPK1降解剂/破坏剂)与一种或多种另外的化合物(例如,用于治疗癌症或任何其它病况或疾病、包括已知与癌症相关或由癌症引起的病况或疾病的一种或多种另外的化合物、药物或药剂)的组合时,化合物和另外的化合物二者应当以单一疗法方案中通常给予的剂量的约1%至100%之间、并且更优选约5%至95%之间的剂量水平存在。作为多剂量方案的一部分,另外的药剂可以与本发明的化合物分开给药。可选地,这些药剂可以为单一剂型的一部分,在单一组合物中与本发明的化合物混合在一起。

[1269] 在一些方面,本文中公开的药物组合物可以与给药说明一起包括在容器、包装、或分配器中。

[1270] 治疗方法

[1271] 本文中公开的方法考虑给予有效量的化合物或组合物以达到期望的或声称的效果。通常,本发明的化合物或组合物将每天给药约1次至约6次,或者可选地或此外,以连续输注来给药。可以使用此类给药作为长期疗法或急性疗法。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗的宿主和特定的给药模式而变化。典型的制剂将含有约5%至约95%的活性化合物(w/w)。可选地,此类制剂可以含有约20%至约80%的活性化合物。

[1272] 在一些方面,本公开提供使用包含HPK1降解剂/破坏剂的组合物的方法,所述方法包括以下方法中的本文中公开的药物组合物(以下表示为‘X’):

[1273] 在一种或多种本文中公开的疾病或病况(例如,癌症,在以下实例中称为‘Y’)的治疗中用作药物的物质X。物质X用于制造用于治疗Y的药物的用途;和用于治疗Y的物质X。

[1274] 在一些方面,所公开的方法包括对需要或者已经确定为需要此类治疗的受试者(例如,哺乳动物受试者,例如,人类受试者)给予治疗有效量的一种或多种本文中所述的化合物或组合物。在一些方面,所公开的方法包括选择受试者并且对受试者给予有效量的一种或多种本文中所述的化合物或组合物,并且根据预防或治疗癌症的需要任选重复给药。

[1275] 在一些方面,受试者选择可以包括从受试者(例如,候选受试者)获得样品并且测试样品以指示受试者适用于该选择。在一些方面,可以例如由医疗保健专业人员确认或鉴定受试者曾经患有或正在患有病况或疾病。在一些方面,合适的受试者包括例如如下的受试者,所述受试者患有或曾经患有病况或疾病但是已解决该疾病或其一方面、呈现减轻的疾病症状(例如,相对于患有相同的病况或疾病的其它受试者(例如,大多数受试者))、或者例如在无症状状态下(例如,相对于患有相同的病况或疾病的其它受试者(例如,大多数受试者)),在患有病况或疾病的情况下长时间存活(例如,相对于患有相同的病况或疾病的其

它受试者(例如,大多数受试者))。在一些方面,可以从患者记录、家族史、或者检测正免疫应答的指征来显示对病况或疾病的正免疫应答。在一些方面,在受试者选择中可以包括多方。例如,第一方可以从候选受试者获得样品并且第二方可以测试样品。在一些方面,可以由执业医师(例如,全科医师)选择或提及受试者。在一些方面,受试者选择可以包括从所选择的受试者获得样品并且贮存样品或者将其用于本文中公开的方法。样品可以包括例如细胞或细胞群。

[1276] 在一些方面,治疗方法可以包括根据预防或治疗受试者患有的疾病或病况(例如,HPK1介导的癌症)的需要单次给予、多次给予和重复给予一种或多种本文中公开的化合物。在一些方面,治疗方法可以包括在治疗前、治疗期间、或治疗后评估受试者的疾病水平。在一些方面,治疗可以持续至检测到受试者的疾病水平的降低。

[1277] 如本文中所使用的,术语“受试者”是指任何动物。在一些情况下,受试者为哺乳动物。在一些情况下,如本文中所使用的,术语“受试者”是指人类(例如,男性、女性、或儿童)。

[1278] 如本文中所使用的,术语“给予/给药(administer)”、“给予/给药(administering)”或“给予/给药(administration)”是指植入、摄取、注射、吸入、或以其它方式吸收化合物或组合物,而无论其形式如何。例如,本文中公开的方法包括给予有效量的化合物或组合物以达到期望的或声称的效果。

[1279] 如本文中所使用的,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”、或“治疗(treatment)”是指部分地或完全地减轻、抑制、改善或缓解受试者患有的疾病或病况。这意指疾病或病症(例如,癌症)的一种或多种症状得以改善或以其它方式有益地改变的任何方式。如本文中所使用的,特定的病症(例如,癌症)的症状的改善是指可以归因于借助本发明的组合物和方法的治疗或者与借助本发明的组合物和方法的治疗相关的任何减轻,无论是永久的还是暂时的、持久的还是瞬时的。在一些方面,治疗可以促进或导致例如肿瘤细胞(例如,在受试者中)的数量相对于治疗前肿瘤细胞的数量减少、肿瘤细胞(例如,在受试者中)的活力(例如,平均(average/mean)活力)相对于治疗前肿瘤细胞的活力的降低、肿瘤细胞的生长速率的降低、局部或远端肿瘤转移的速率的降低、或者与受试者中的一种或多种肿瘤相关的一种或多种症状相对于治疗前受试者的症状的减轻。

[1280] 如本文中所使用的,术语“治疗癌症”意指在本文中所述的降解剂/破坏剂(例如,HPK1降解剂/破坏剂)的存在下引起肿瘤的生长速率、和/或肿瘤的大小、和/或局部或远端肿瘤转移的速率、和/或受试者中的总体肿瘤负荷的部分或完全下降,和/或肿瘤存活率的任意降低。

[1281] 如本文中所使用的,术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”、和“预防(prevention)”应当指受试者中疾病发生的减少或者获得疾病或其相关症状的风险的降低。预防可以是完全的,例如,受试者中完全不存在疾病或病变细胞。预防也可以是部分的,以使受试者中疾病或病变细胞的出现少于、出现晚于、或者发展更慢于在没有本发明的情况下会出现的疾病或病变细胞。

[1282] 可以通过借助降解剂/破坏剂调控HPK1水平来预防或治疗性治疗的示例性癌症类型应当包括所有实体癌症和液体癌症,包括但不限于乳腺癌、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头颈癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌及其远端转移。液体癌症的实例包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。以下列出使用HPK1降解剂/破坏剂的免疫疗法应

当能够预防或治疗的癌症类型。

[1283] 乳腺癌的实例包括但不限于三阴性乳腺癌、浸润性导管癌、浸润性小叶癌、原位导管癌、和原位小叶癌。

[1284] 呼吸道癌症的实例包括但不限于小细胞肺癌和非小细胞肺癌、以及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。

[1285] 脑癌的实例包括但不限于脑干和下丘脑神经胶质瘤、小脑和大脑星形细胞瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、室管膜瘤、以及神经外胚层和松果体肿瘤。

[1286] 男性生殖器官肿瘤包括但不限于前列腺癌和睾丸癌。

[1287] 女性生殖器官肿瘤包括但不限于子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌和会阴癌、以及子宫肉瘤。

[1288] 卵巢癌的实例包括但不限于浆液性肿瘤、子宫内膜样肿瘤、粘液性囊腺癌、颗粒细胞瘤、支持间质细胞瘤和男性细胞瘤。

[1289] 宫颈癌的实例包括但不限于鳞状细胞癌、腺癌、腺鳞癌、小细胞癌、神经内分泌肿瘤、玻璃样细胞癌和绒毛腺癌。消化道肿瘤包括但不限于肛门癌、结肠癌、结直肠癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、胰腺癌、直肠癌、小肠癌和唾液腺癌。

[1290] 食管癌的实例包括但不限于食管细胞癌和腺癌、以及鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性黑色素瘤、横纹肌肉瘤和淋巴瘤。

[1291] 胃癌的实例包括但不限于肠型和弥漫型胃腺癌。

[1292] 胰腺癌的实例包括但不限于导管腺癌、腺鳞癌和胰腺内分泌肿瘤。

[1293] 泌尿道肿瘤的实例包括但不限于膀胱癌、阴茎癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿道癌和人乳头状肾癌。

[1294] 肾癌的实例包括但不限于肾细胞癌、尿路上皮细胞癌、肾球旁细胞瘤(肾素瘤)、血管平滑肌脂肪瘤、肾嗜酸细胞瘤、贝利尼导管癌、肾透明细胞肉瘤、中胚层肾瘤和维尔姆斯瘤。

[1295] 膀胱癌的实例包括但不限于移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌、肉瘤和小细胞癌。眼癌包括但不限于眼内黑色素瘤和视网膜母细胞瘤。

[1296] 肝癌的实例包括但不限于肝细胞癌(具有或不具有纤维板层变异的肝细胞癌)、胆管癌(肝内胆管癌)、和混合性肝细胞胆管癌。

[1297] 皮肤癌的实例包括但不限于鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、恶性黑色素瘤、默克尔细胞皮肤癌、和非黑色素瘤皮肤癌。

[1298] 头颈癌的实例包括但不限于头颈部鳞状细胞癌、喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唾液腺癌、唇癌和口腔癌和鳞状细胞。

[1299] 淋巴瘤的实例包括但不限于与AIDS相关的淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、霍奇金病、和中枢神经系统的淋巴瘤。

[1300] 肉瘤的实例包括但不限于软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤、和横纹肌肉瘤。

[1301] 白血病的实例包括但不限于急性髓系白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、和毛细胞白血病。

[1302] HPK1降解剂/破坏剂应当能够作为独立药剂或者用作与现有的标准疗法和其它

FDA批准的癌症疗法组合的药剂来治疗上述癌症类型。

[1303] HPK1的治疗用途包括可通过刺激/增强免疫应答(包括延长针对可免疫疾病的疫苗接种期间的免疫应答)来进行治疗的疾病和疗法。此外,由于HPK1在另外两个解剖位置(脑和睾丸)以高水平表达,因此HPK1降解剂/破坏剂应当能够治疗或预防由HPK1引起或者可以由HPK1降解剂/破坏剂治疗的与脑和睾丸相关的疾病。这些潜在的疾病包括但不限于阿尔茨海默病、老年性痴呆和不孕症,无论这些可能的疾病是由HPK1引起还是由其它病因引起。

[1304] 如本文中所使用的,术语在受试者中“预防疾病”(例如,预防癌症)意指例如在疾病的一种或多种症状出现或者例如由患者或患者的医生觉察到之前阻止受试者中的疾病的一种或多种症状的发展。测量各免疫细胞亚型中HPK1的水平血液测试,其可以通过借助抗HPK1抗体进行细胞内染色并且借助临床FACS分析来分析而实现。此类检测方法可以识别具有异常HPK1水平的免疫细胞类型并且可以表明此类患者可能是基于HPK1降解剂/破坏剂的疗法的良好候选对象。这种对HPK1的异常表达水平的检测可能会是早期预警生物标志物,其可以指示如果将HPK1降解剂/破坏剂单独使用或作为联合疗法的一部分使用,哪些患者会对他们的疾病状况反应良好。优选地,疾病(例如,癌症)完全不发展,即,不能觉察到疾病的症状。然而,其也可以意味着疾病的一种或多种症状的发展的延迟或延缓。可选地或此外,其可以意味着使一种或多种随后发展的症状的严重程度降低。

[1305] 用于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所采用的具体化合物的活性,年龄,体重,总体健康状况,性别,饮食,给药时间,排泄率,合并用药,疾病、病况或症状的严重程度和病程,患者对疾病、病况或症状的处置,以及治疗医师的判断。

[1306] 有效量可以以一次或多次给药、应用或剂量来给药。治疗化合物的治疗有效量(即,有效剂量)取决于所选择的治疗化合物。此外,使用治疗有效量的本文中所述的化合物或组合物治疗受试者可以包括单次治疗或一系列治疗。例如,有效量可以给予至少一次。可以从每天一次或多次至每周一次或多次(包括每隔一天一次)给予组合物。本领域技术人员将理解某些因素可以影响有效地治疗受试者所需的剂量和时机,包括但不限于疾病或病症的严重程度、先前的治疗、受试者的总体健康状况或年龄、以及存在的其它疾病。

[1307] 给药后,可以对受试者进行评价以检测、评估或确定他们的疾病水平。在一些情况下,治疗可以持续至检测到受试者的疾病水平的变化(例如,降低)。在改善患者的病况(例如,受试者的疾病水平的变化(例如,降低))时,如果需要,可以给予维持剂量的本文中公开的化合物或组合物。随后,给药的剂量或频率或二者可以例如作为症状的函数降低至保持改善的病况的水平。然而,患者可能在任意疾病症状复发时需要长期的间歇性治疗。

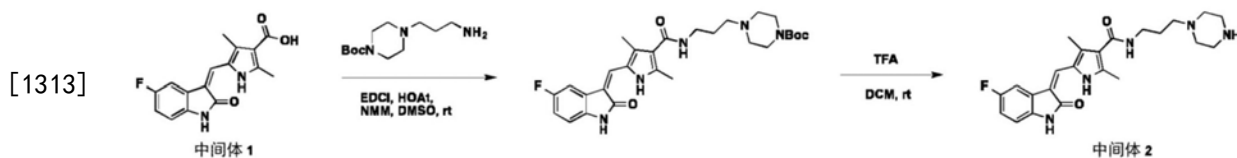
[1308] 本文中公开的HPK1降解剂/破坏剂包括其纯的对映异构体、对映异构体的混合物、纯的非对映异构体、非对映异构体的混合物、非对映异构外消旋体、非对映异构外消旋体和内消旋形式的混合物以及药学上可接受的盐、溶剂复合物、形态学形式、或氘代衍生物和氟衍生物。

[1309] 实施例

[1310] 以下实施例描述根据本发明的示例性HPK1降解剂/破坏剂化合物的合成。

[1311] 实施例

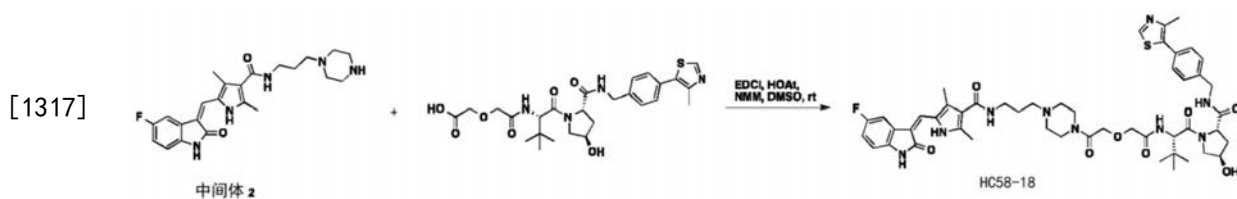
[1312] 实施例1: 中间体2的合成



[1314] 向中间体1 (926mg, 3.09mmol) 在DMSO (20mL) 中的溶液中添加4-(3-氨基丙基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (899mg, 3.70mmol, 1.2当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺) (888mg, 4.63mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (630mg, 4.63mmol, 1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (625mg, 6.18mmol, 2.0当量)。在室温下搅拌过夜之后, 将H₂O (100mL) 添加至溶液中并且将沉淀物过滤。将固体用水洗涤并且在真空下干燥。将获得的固体溶解于DCM (10mL) 中。向所得溶液中添加TFA (5mL)。在室温下搅拌1h之后, 将反应混合物浓缩并且将残余物通过反相C18柱 (10%-100% 甲醇/在H₂O中的0.1% TFA) 来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的中间体2 (1.117g, 两步产率为55%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 13.72 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 6.94 (td, J=9.1, 2.6Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.5, 4.5Hz, 1H), 3.41-3.25 (m, 8H), 3.13-2.97 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.93-1.81 (m, 2H)。ESI m/z=426.2 [M+H⁺]。

[1315] 实施例2

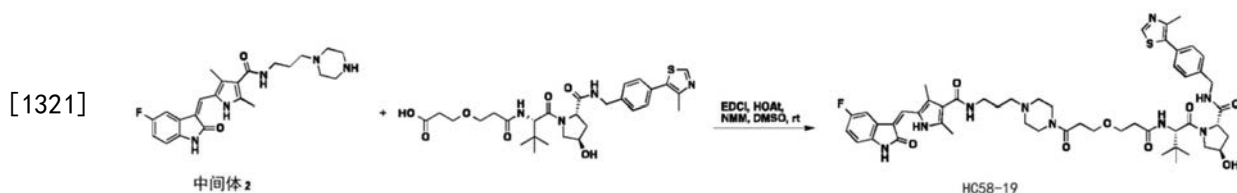
[1316] HC58-18的合成



[1318] 向中间体2 (13.0mg, 0.024mmol, 1.2当量) 在DMSO (1mL) 中的溶液中添加2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基) 苄基) 氨基甲酰基) 吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基) 氨基)-2-氧代乙氧基) 乙酸 (11mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺) (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (6.1mg, 0.06mmol, 3.0当量)。在室温下搅拌过夜之后, 将所得混合物通过制备型HPLC (10%-100% 甲醇/在H₂O中的0.1% TFA) 来纯化以得到作为白色固体的TFA盐形式的HC58-18 (15.0mg, 70%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 13.70 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 5H), 6.94-6.82 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.55-4.34 (m, 5H), 4.19 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.11 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.92 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.83 (dd, J=11.0, 3.8Hz, 1H), 3.70-3.46 (m, 6H), 3.31-3.01 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (dd, J=13.3, 7.7Hz, 1H), 2.15-2.02 (m, 3H), 1.08 (s, 9H)。HRMS: C₄₉H₆₁FN₉O₈S [M+H⁺] 的计算值: 954.4348, 发现: 954.4363。

[1319] 实施例3

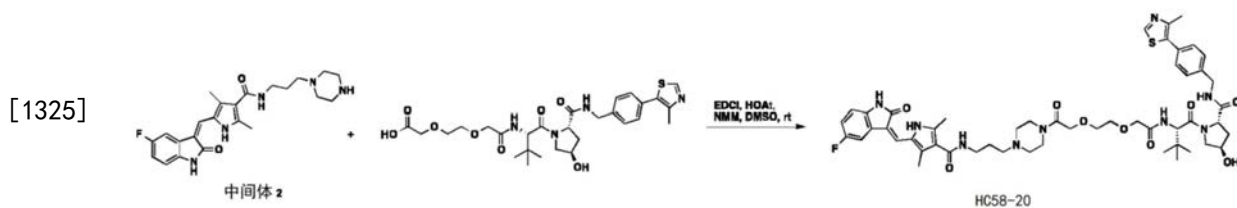
[1320] HC58-19的合成



[1322] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2(13.0mg,0.024mmol,1.2当量)、3-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)丙酸(11.5mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI(5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt(4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM(6.1mg,0.06mmol,3.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-19。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-19(13.8mg,63%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄)δ13.69(s,1H),8.94(s,1H),7.56(s,1H),7.42(dt,J=11.3,7.2Hz,5H),6.97-6.79(m,2H),4.67(s,1H),4.56(t,J=8.5Hz,1H),4.51(s,1H),4.47(d,J=15.5Hz,1H),4.40(d,J=15.4Hz,1H),3.91(d,J=11.0Hz,1H),3.81(dd,J=11.0,3.9Hz,1H),3.79-3.57(m,8H),3.53(t,J=6.5Hz,2H),3.30(t,J=7.6Hz,3H),3.23-2.98(m,4H),2.55(t,J=5.8Hz,2H),2.50(s,3H),2.49-2.45(m,7H),2.27-2.22(m,1H),2.16-2.04(m,3H),1.05(s,9H)。HRMS:C₅₁H₆₅FN₉O₈S[M+H⁺]的计算值:982.4661,发现:982.4669。

[1323] 实施例4

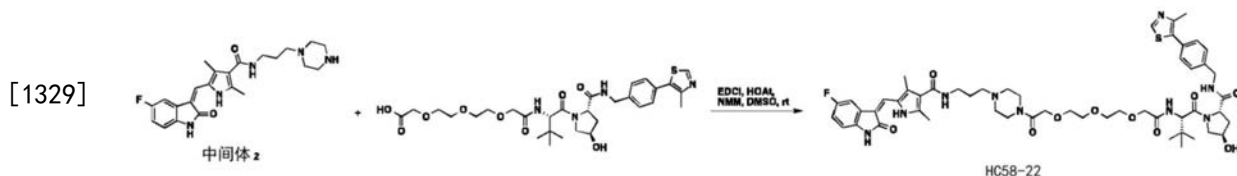
[1324] HC58-20的合成



[1326] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2(13.0mg,0.024mmol,1.2当量)、2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酸(11.8mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI(5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt(4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM(6.1mg,0.06mmol,3.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-20。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-20(10.7mg,48%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄)δ13.65(s,1H),8.92(s,1H),7.71(d,J=9.5Hz,1H),7.52(s,1H),7.46-7.33(m,6H),6.95-6.78(m,2H),4.76-4.70(m,1H),4.62-4.55(m,1H),4.51(s,1H),4.42(s,2H),4.08(s,2H),3.90(d,J=11.1Hz,1H),3.82(dd,J=11.1,3.6Hz,1H),3.80-3.72(m,6H),3.68-3.45(m,6H),3.31-3.02(m,6H),2.49(s,3H),2.47(s,3H),2.44(s,3H),2.29-2.22(m,1H),2.16-2.03(m,3H),1.06(s,9H)。HRMS:C₅₁H₆₅FN₉O₉S[M+H⁺]的计算值:998.4610,发现:998.4625。

[1327] 实施例5

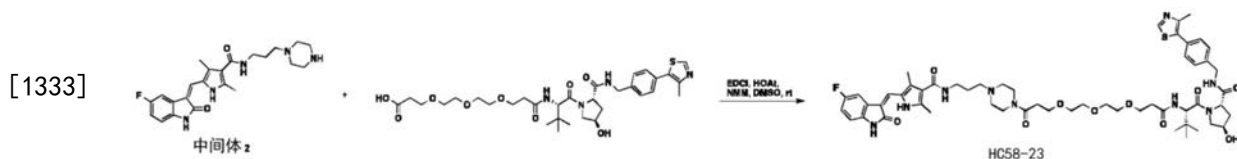
[1328] HC58-22的合成



[1330] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2(13.0mg,0.024mmol,1.2当量)、(S)-13-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-14,14-二甲基-11-氧代-3,6,9-三氧杂-12-氮杂十五烷酸(12.7mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI(5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt(4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM(6.1mg,0.06mmol,3.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-22。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-22(9.9mg,43%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ13.68(s,1H),8.98(s,1H),7.71(d,J=9.3Hz,1H),7.56(s,1H),7.45(d,J=8.2Hz,2H),7.43-7.39(m,3H),6.89-6.83(m,2H),4.72-4.68(m,1H),4.62-4.49(m,3H),4.39(d,J=15.4Hz,1H),4.36-4.21(m,2H),4.09(s,2H),3.90(d,J=11.1Hz,1H),3.81(dd,J=11.0,3.7Hz,1H),3.78-3.45(m,14H),3.28(t,J=7.6Hz,2H),3.24-3.03(m,4H),2.51(s,3H),2.49(s,3H),2.47(s,3H),2.29-2.22(m,1H),2.10(tt,J=8.4,4.3Hz,3H),1.06(d,J=2.1Hz,9H)。HRMS:C₅₃H₆₉FN₉O₁₀S[M+H⁺]的计算值:1042.4872,发现:1042.4868。

[1331] 实施例6

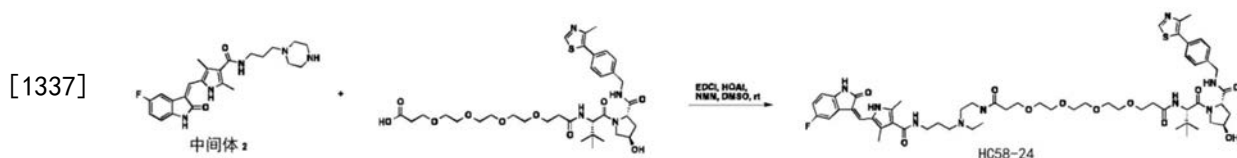
[1332] HC58-23的合成



[1334] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2(13.0mg,0.024mmol,1.2当量)、(S)-15-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-16,16-二甲基-13-氧代-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十七烷酸(13.3mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI(5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt(4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM(6.1mg,0.06mmol,3.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-23。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-23(9.9mg,43%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ13.69(s,1H),8.95(s,1H),7.93(d,J=8.9Hz,1H),7.57(d,J=2.7Hz,1H),7.46(d,J=8.2Hz,2H),7.43-7.39(m,3H),6.93-6.83(m,2H),4.65(s,1H),4.61-4.53(m,1H),4.53-4.49(m,2H),4.37(d,J=15.5Hz,1H),3.90(d,J=10.9Hz,1H),3.81(dd,J=11.0,3.9Hz,1H),3.79-3.71(m,4H),3.69-3.57(m,13H),3.53(t,J=6.6Hz,2H),3.28(dd,J=10.8,4.6Hz,2H),3.24-2.98(m,4H),2.59(ddd,J=15.0,7.1,5.5Hz,1H),2.55-2.45(m,11H),2.28-2.20(m,1H),2.17-2.06(m,3H),1.05(s,9H)。HRMS:C₅₅H₇₃FN₉O₁₀S[M+H⁺]的计算值:1070.5185,发现:1070.5197。

[1335] 实施例7

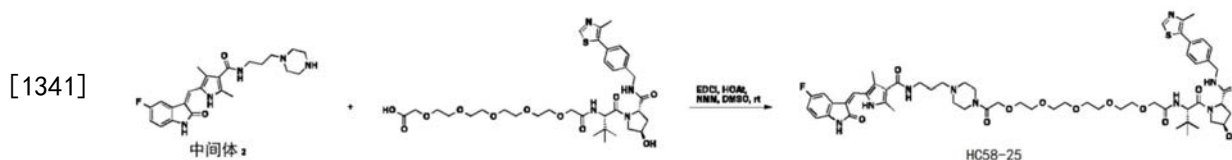
[1336] HC58-24的合成



[1338] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2 (13.0mg,0.024mmol,1.2当量)、(S)-18-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-19,19-二甲基-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂-17-氮杂二十烷酸(14.1mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI (5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt (4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM (6.1mg,0.06mmol,3.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-24。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-24 (9.6mg,39%)。¹H NMR (600MHz,甲醇-d₄) δ13.70 (s,1H),8.95 (s,1H),7.58 (s,1H),7.47 (d,J=8.2Hz,2H),7.44-7.38 (m,3H),6.91-6.83 (m,2H),4.65 (s,1H),4.61-4.49 (m,3H),4.37 (d,J=15.6Hz,1H),3.90 (d,J=10.8Hz,1H),3.84-3.55 (m,21H),3.53 (t,J=6.5Hz,2H),3.28 (t,J=7.6Hz,2H),3.23-2.96 (m,4H),2.64-2.56 (m,2H),2.54-2.45 (m,11H),2.28-2.20 (m,1H),2.15-2.05 (m,3H),1.05 (s,9H)。HRMS:C₅₇H₇₇FN₉O₁₁S[M+H⁺]的计算值:1114.5447,发现:1114.5456。

[1339] 实施例8

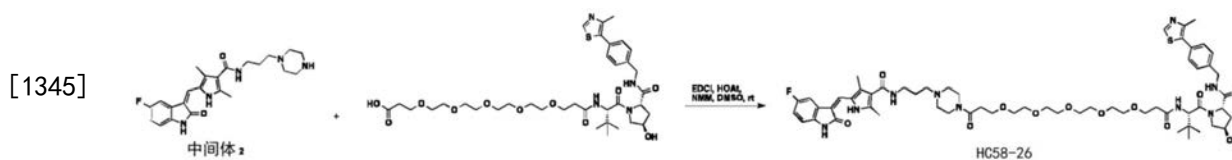
[1340] HC58-25的合成



[1342] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2 (13.0mg,0.024mmol,1.2当量)、(S)-19-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-20,20-二甲基-17-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂-18-氮杂二十一烷酸(14.5mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI (5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt (4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM (6.1mg,0.06mmol,3.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-25。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-25 (8.9mg,36%)。¹H NMR (600MHz,甲醇-d₄) δ13.67 (s,1H),9.00 (s,1H),7.88 (d,J=8.6Hz,1H),7.54 (s,1H),7.48-7.36 (m,5H),6.91-6.81 (m,2H),4.67-4.50 (m,4H),4.36 (d,J=15.5Hz,1H),4.18-4.06 (m,2H),3.89 (d,J=10.9Hz,1H),3.84-3.58 (m,23H),3.51 (t,J=6.7Hz,2H),3.31-2.98 (m,6H),2.50 (s,3H),2.48 (s,3H),2.46 (s,3H),2.26 (dd,J=13.2,7.4Hz,1H),2.16-2.05 (m,3H),1.07 (s,9H)。HRMS:C₅₇H₇₇FN₉O₁₂S[M+H⁺]的计算值:1130.5396,发现:1130.5401。

[1343] 实施例9

[1344] HC58-26的合成

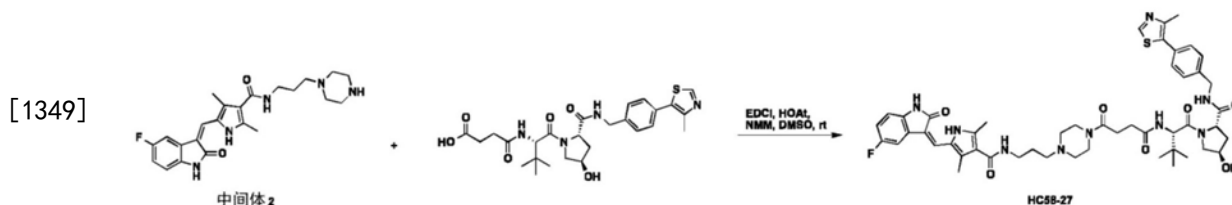


[1346] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2 (13.0mg,0.024mmol,1.2当量)、(S)-21-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-22,22-二甲基-19-氧代-4,7,10,13,16-五氧杂-20-氮杂二十三烷酸(15.0mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI (5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt (4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM (6.1mg,0.06mmol,3.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-26。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-26 (12.2mg,48%)。¹H NMR (600MHz,甲醇-d₄) δ13.68 (s,1H),9.01 (s,1H),7.95 (d,J

=9.0Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50-7.34 (m, 5H), 6.92-6.80 (m, 2H), 4.65 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.61-4.49 (m, 3H), 4.36 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.90 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.84-3.56 (m, 25H), 3.52 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.28 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.24-2.99 (m, 4H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.53-2.43 (m, 11H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.10 (ddt, J=17.4, 9.2, 5.2Hz, 3H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: $C_{59}H_{81}FN_9O_{12}S[M+H]^+$ 的计算值: 1158.5709, 发现: 1158.5704。

[1347] 实施例10

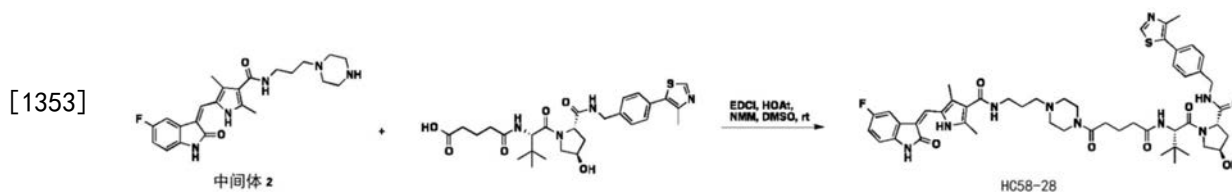
[1348] HC58-27的合成



[1350] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2 (13.0mg, 0.024mmol, 1.2当量)、4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸 (10.6mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (6.1mg, 0.06mmol, 3.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-27。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-27 (11.2mg, 53%)。 1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 13.68 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 5H), 6.96-6.79 (m, 2H), 4.63-4.56 (m, 2H), 4.56-4.47 (m, 2H), 4.36 (d, J=15.6Hz, 1H), 3.92 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.81 (dd, J=10.9, 3.9Hz, 1H), 3.73-3.44 (m, 6H), 3.31-3.00 (m, 6H), 2.75-2.59 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 3H), 1.06 (s, 9H)。HRMS: $C_{49}H_{61}FN_9O_7S[M+H]^+$ 的计算值: 938.4399, 发现: 938.4408。

[1351] 实施例11

[1352] HC58-28的合成

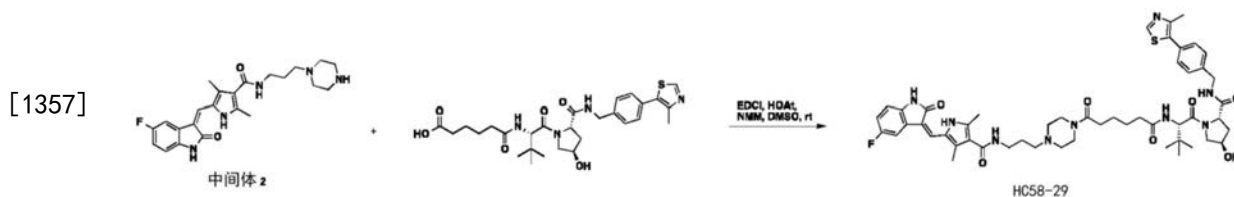


[1354] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2 (13.0mg, 0.024mmol, 1.2当量)、5-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-5-氧代戊酸 (10.9mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (6.1mg, 0.06mmol, 3.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-28。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-28 (11.9mg, 56%)。 1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 13.68 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 5H), 6.97-6.83 (m, 2H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.57 (dd, J=9.3, 7.4Hz, 1H), 4.53-4.47 (m, 2H), 4.36 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.95 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.82 (dd, J=10.9, 3.8Hz, 1H), 3.72-3.46 (m, 6H), 3.30-2.95 (m, 6H), 2.54-2.44 (m, 11H), 2.38 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 3H), 1.93 (p, J=7.3Hz, 2H), 1.06 (s, 9H)。

HRMS: $C_{50}H_{63}FN_9O_7S$ $[M+H]^+$ 的计算值: 952.4555, 发现: 952.4568。

[1355] 实施例12

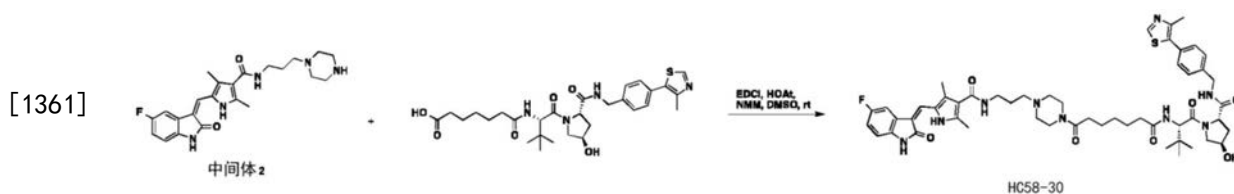
[1356] HC58-29的合成



[1358] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2 (13.0mg, 0.024mmol, 1.2当量)、6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基)乙酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-6-氧代己酸 (11.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (6.1mg, 0.06mmol, 3.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-29。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-29 (13.2mg, 61%)。 1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 13.68 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.44-7.39 (m, 3H), 6.95-6.82 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.58 (dd, $J=9.1, 7.5$ Hz, 1H), 4.55-4.48 (m, 2H), 4.37 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J=10.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.73-3.47 (m, 6H), 3.28 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.22-3.00 (m, 4H), 2.55-2.45 (m, 11H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 3H), 1.78-1.56 (m, 4H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: $C_{51}H_{65}FN_9O_7S$ $[M+H]^+$ 的计算值: 966.4712, 发现: 966.4723。

[1359] 实施例13

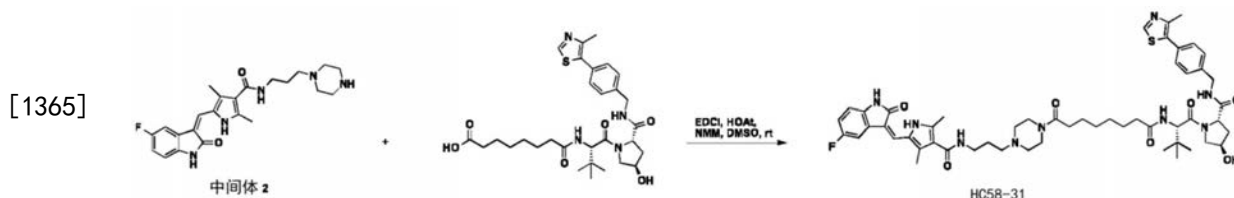
[1360] HC58-30的合成



[1362] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2 (13.0mg, 0.024mmol, 1.2当量)、7-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基)乙酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-7-氧代庚酸 (11.5mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (6.1mg, 0.06mmol, 3.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-30。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-30 (8.3mg, 38%)。 1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 13.69 (s, 1H), 8.98 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.01-6.76 (m, 2H), 4.65 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 4.61-4.49 (m, 3H), 4.38 (dd, $J=15.4, 2.6$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.75-3.46 (m, 6H), 3.28 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.16 (d, $J=61.8$ Hz, 4H), 2.58-2.44 (m, 11H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: $C_{52}H_{67}FN_9O_7S$ $[M+H]^+$ 的计算值: 980.4868, 发现: 980.4880。

[1363] 实施例14

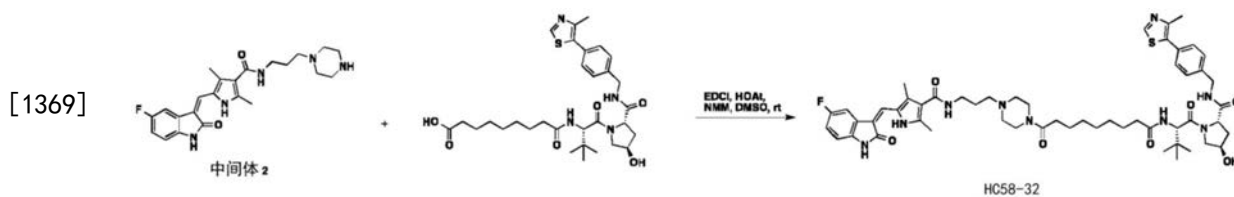
[1364] HC58-31的合成



[1366] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2(13.0mg,0.024mmol,1.2当量)、8-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-8-氧代辛酸(11.7mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI(5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt(4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM(6.1mg,0.06mmol,3.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-31。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-31(9.6mg,43%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ13.69(s,1H),9.04(s,1H),7.56(d,J=3.2Hz,1H),7.48(d,J=8.2Hz,2H),7.45-7.40(m,3H),6.92-6.80(m,2H),4.65(s,1H),4.60-4.50(m,3H),4.38(d,J=15.5Hz,1H),3.92(d,J=10.9Hz,1H),3.82(dd,J=10.9,3.9Hz,1H),3.73-3.56(m,4H),3.52(t,J=6.6Hz,2H),3.28(t,J=7.5Hz,2H),3.23-2.98(m,4H),2.51(s,3H),2.49(s,3H),2.48-2.44(m,5H),2.36-2.19(m,3H),2.16-2.06(m,3H),1.69-1.59(m,4H),1.46-1.33(m,4H),1.05(s,9H)。HRMS:C₅₃H₆₉FN₉O₇S[M+H⁺]的计算值:994.5025,发现:994.5029。

[1367] 实施例15

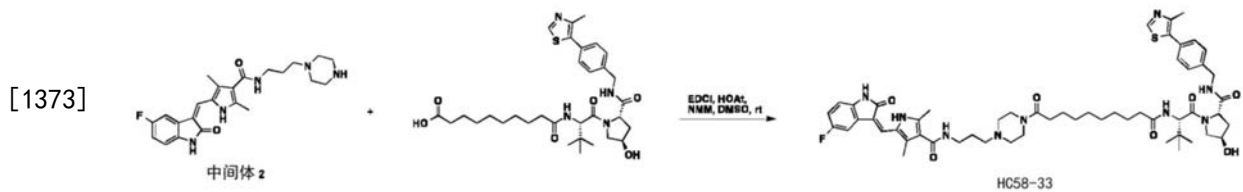
[1368] HC58-32的合成



[1370] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2(13.0mg,0.024mmol,1.2当量)、9-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-9-氧代壬酸(12.0mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI(5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt(4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM(6.1mg,0.06mmol,3.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-32。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-32(10.8mg,48%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ8.95(d,J=1.2Hz,1H),7.84(d,J=9.0Hz,1H),7.59(d,J=2.0Hz,1H),7.48(d,J=7.9Hz,2H),7.46-7.40(m,3H),6.94-6.83(m,2H),4.70-4.63(m,1H),4.62-4.49(m,3H),4.38(d,J=15.5Hz,1H),3.93(d,J=10.9Hz,1H),3.82(dd,J=10.9,3.9Hz,1H),3.74-3.46(m,6H),3.28(t,J=7.6Hz,2H),3.23-2.99(m,4H),2.52(s,3H),2.51-2.44(m,8H),2.37-2.21(m,3H),2.17-2.07(m,3H),1.69-1.58(m,4H),1.44-1.33(m,6H),1.05(s,9H)。HRMS:C₅₄H₇₁FN₉O₇S[M+H⁺]的计算值:1008.5181,发现:1008.5189。

[1371] 实施例16

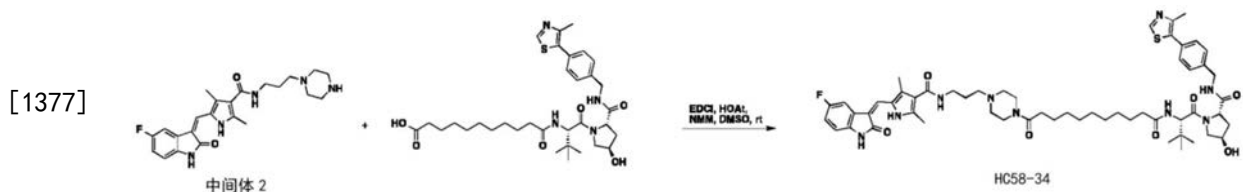
[1372] HC58-33的合成



[1374] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2 (13.0mg, 0.024mmol, 1.2当量)、10-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-10-氧代癸酸 (12.3mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (6.1mg, 0.06mmol, 3.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-33。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-33 (13.2mg, 58%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ8.95 (s, 1H), 7.84 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 3H), 6.94-6.84 (m, 2H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.63-4.49 (m, 3H), 4.38 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.92 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.83 (dd, J=11.0, 3.9Hz, 1H), 3.70-3.50 (m, 6H), 3.28 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.23-3.02 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.51-2.45 (m, 8H), 2.35-2.21 (m, 3H), 2.15-2.06 (m, 3H), 1.67-1.58 (m, 4H), 1.42-1.32 (m, 8H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: C₅₅H₇₃FN₉O₇S[M+H⁺]⁺的计算值:1022.5338,发现:1022.5349。

[1375] 实施例17

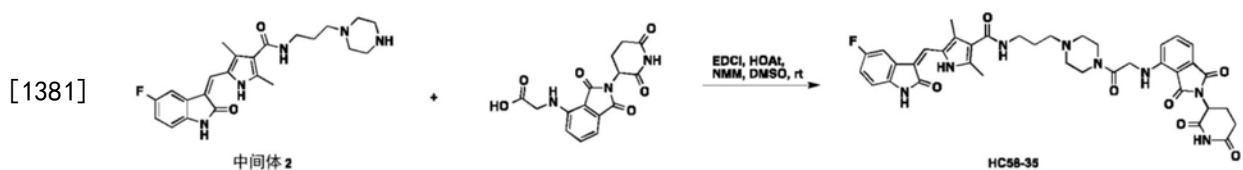
[1376] HC58-34的合成



[1378] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2 (13.0mg, 0.024mmol, 1.2当量)、11-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-11-氧代十一烷酸 (12.6mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (6.1mg, 0.06mmol, 3.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-34。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-34 (10.1mg, 44%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.68 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.55 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.44-7.37 (m, 3H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.62-4.48 (m, 3H), 4.37 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.92 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.82 (dd, J=10.9, 3.9Hz, 1H), 3.78-3.47 (m, 6H), 3.28 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.22-2.97 (m, 4H), 2.52-2.43 (m, 11H), 2.36-2.20 (m, 3H), 2.14-2.05 (m, 3H), 1.67-1.55 (m, 4H), 1.42-1.28 (m, 10H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: C₅₆H₇₅FN₉O₇S[M+H⁺]⁺的计算值:1036.5494,发现:1036.5499。

[1379] 实施例18

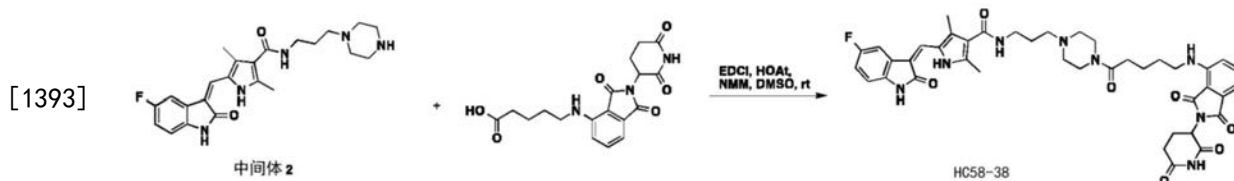
[1380] HC58-35的合成



的HC58-37 (11.3mg, 64%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ13.73 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.94 (td, J=9.1, 2.6Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.5, 4.5Hz, 1H), 6.68 (t, J=6.2Hz, 1H), 5.06 (dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 4.17-4.01 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.43-3.27 (m, 7H), 3.19-3.10 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 1H), 3.00-2.84 (m, 3H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H)。HRMS: C₄₀H₄₄FN₈O₇ [M+H⁺] 的计算值: 767.3317, 发现: 767.3332。

[1391] 实施例21

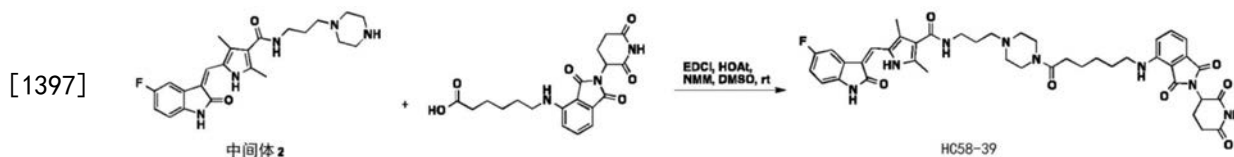
[1392] HC58-38的合成



[1394] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2 (13.0mg, 0.024mmol, 1.2当量)、5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酸 (7.5mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (6.1mg, 0.06mmol, 3.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-38。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-38 (11.5mg, 61%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ13.72 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.94 (td, J=9.1, 2.7Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.4, 4.5Hz, 1H), 6.57 (t, J=5.9Hz, 1H), 5.06 (dd, J=12.9, 5.4Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.18-3.98 (m, 1H), 3.62-3.24 (m, 7H), 3.16 (d, J=15.7Hz, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.99-2.83 (m, 3H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.53 (d, J=4.6Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 4H)。HRMS: C₄₁H₄₆FN₈O₇ [M+H⁺] 的计算值: 781.3473, 发现: 781.3478。

[1395] 实施例22

[1396] HC58-39的合成

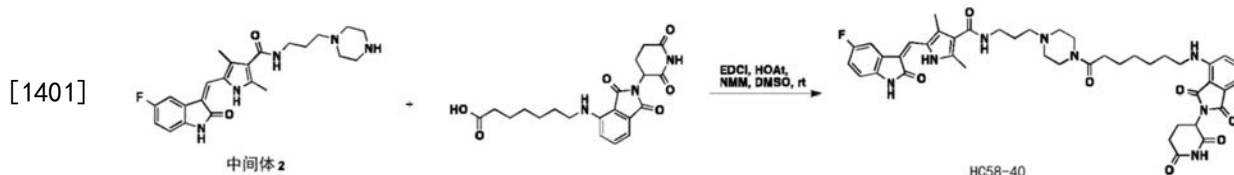


[1398] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2 (13.0mg, 0.024mmol, 1.2当量)、6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酸 (7.8mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (6.1mg, 0.06mmol, 3.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-39。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-39 (9.8mg, 54%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ13.72 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.94 (td, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.4, 4.5Hz, 1H), 6.54 (d, J=5.9Hz, 1H), 5.05 (dd, J=12.9, 5.5Hz, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 1H), 3.57-3.42 (m, 2H), 3.40-3.26 (m, 5H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 3H), 2.64-

2.57 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40-2.34 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.92 (p, J=7.0Hz, 2H), 1.66-1.50 (m, 4H), 1.37 (p, J=7.8Hz, 2H)。HRMS: $C_{42}H_{48}FN_8O_7$ [$M+H^+$] 的计算值: 795.3630, 发现: 795.3645。

[1399] 实施例23

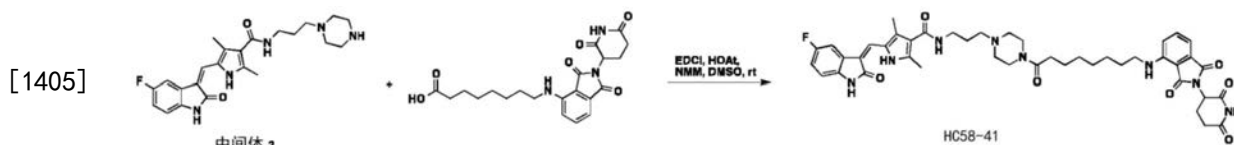
[1400] HC58-40的合成



[1402] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2(13.0mg,0.024mmol,1.2当量)、7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酸(8.0mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI(5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt(4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM(6.1mg,0.06mmol,3.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-40。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-40(7.8mg,42%)。 1H NMR(600MHz,DMSO- d_6) δ 13.73 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (dd, J=9.2, 6.5Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.94 (td, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.4, 4.5Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.05 (dd, J=12.9, 5.5Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.08 (d, J=14.3Hz, 1H), 3.30 (p, J=6.1Hz, 7H), 3.21-3.11 (m, 2H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 3H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.64-1.45 (m, 4H), 1.34 (d, J=10.1Hz, 4H)。HRMS: $C_{43}H_{50}FN_8O_7$ [$M+H^+$] 的计算值: 809.3786, 发现: 809.3796。

[1403] 实施例24

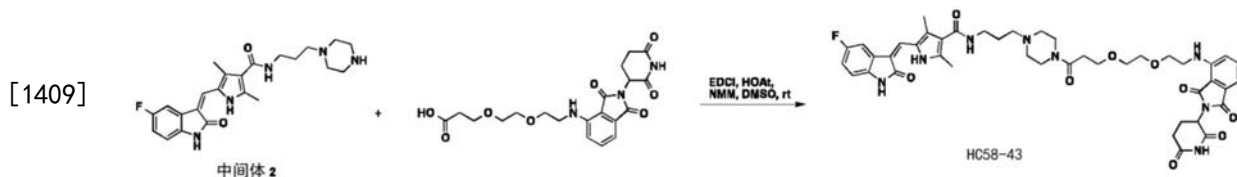
[1404] HC58-41的合成



[1406] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2(13.0mg,0.024mmol,1.2当量)、8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛酸(8.3mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI(5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt(4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM(6.1mg,0.06mmol,3.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-41。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-41(8.1mg,43%)。 1H NMR(600MHz,甲醇- d_4) δ 13.60 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.03 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.87-6.84 (m, 2H), 5.05 (dd, J=12.7, 5.5Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.56 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.44 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.33-3.28 (m, 6H), 2.86 (ddd, J=17.3, 13.9, 5.2Hz, 1H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.53 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.86 (p, J=7.0Hz, 2H), 1.67 (p, J=7.0Hz, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 4H)。HRMS: $C_{44}H_{52}FN_8O_7$ [$M+H^+$] 的计算值: 823.3943, 发现: 823.3952。

[1407] 实施例25

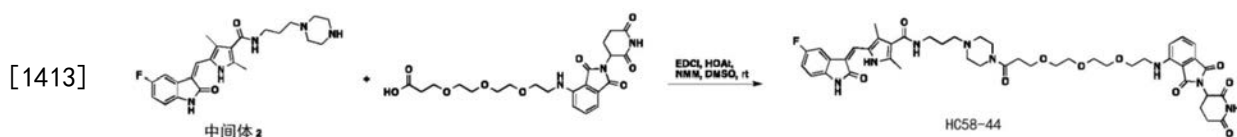
[1408] HC58-43的合成



[1410] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间件2(13.0mg,0.024mmol,1.2当量)、3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸(8.7mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI(5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt(4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM(6.1mg,0.06mmol,3.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-43。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-43(6.9mg,36%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ13.72(s,1H),11.11(s,1H),10.93(s,1H),7.84-7.75(m,2H),7.73(s,1H),7.59(dd,J=8.6,7.1Hz,1H),7.15(d,J=8.6Hz,1H),7.05(d,J=7.0Hz,1H),6.94(td,J=9.0,2.6Hz,1H),6.86(dd,J=8.5,4.5Hz,1H),6.61(s,1H),5.06(dd,J=12.9,5.5Hz,1H),4.51-4.42(m,1H),4.09(d,J=14.6Hz,1H),3.68-3.59(m,4H),3.59-3.27(m,11H),3.18-3.10(m,2H),3.07-2.98(m,1H),2.96-2.83(m,3H),2.71-2.47(m,4H),2.45(s,3H),2.43(s,3H),2.08-2.00(m,1H),1.96-1.86(m,2H)。HRMS:C₄₃H₅₀FN₈O₉[M+H⁺]的计算值:841.3685,发现:841.3692。

[1411] 实施例26

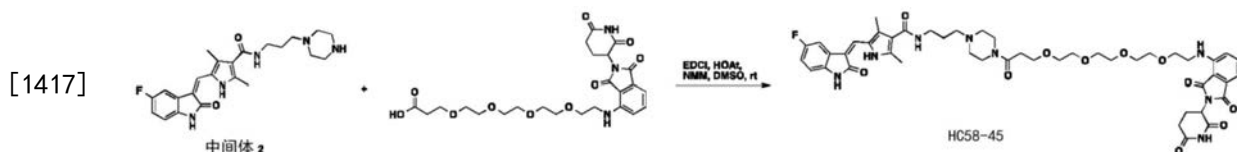
[1412] HC58-44的合成



[1414] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间件2(13.0mg,0.024mmol,1.2当量)、3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸(9.6mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI(5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt(4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM(6.1mg,0.06mmol,3.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-44。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-44(90mg,45%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ13.72(s,1H),11.11(s,1H),10.93(s,1H),7.82-7.75(m,2H),7.73(s,1H),7.58(dd,J=8.5,7.1Hz,1H),7.14(d,J=8.6Hz,1H),7.04(d,J=7.0Hz,1H),6.94(td,J=9.1,2.6Hz,1H),6.86(dd,J=8.4,4.5Hz,1H),6.60(s,1H),5.06(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.47(s,1H),4.11(d,J=14.4Hz,1H),3.72-3.26(m,19H),3.19-3.11(m,2H),3.10-3.00(m,1H),2.98-2.84(m,3H),2.70-2.49(m,4H),2.45(s,3H),2.43(s,3H),2.08-1.99(m,1H),1.98-1.87(m,2H)。HRMS:C₄₅H₅₄FN₈O₁₀[M+H⁺]的计算值:885.3947,发现:885.3955。

[1415] 实施例27

[1416] HC58-45的合成

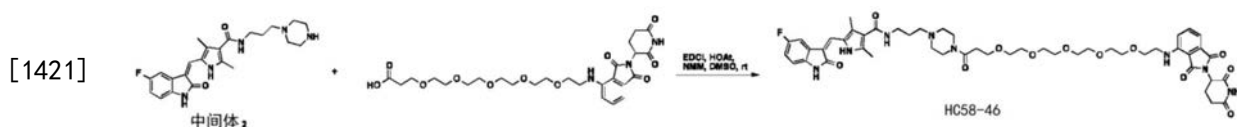


[1418] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间件2(13.0mg,0.024mmol,1.2当量)、1-

((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸(10.4mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI(5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt(4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM(6.1mg,0.06mmol,3.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-45。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-45(6.9mg,33%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ13.72(s,1H),11.11(s,1H),10.93(s,1H),7.82-7.75(m,2H),7.73(s,1H),7.58(t,J=7.8Hz,1H),7.14(d,J=8.6Hz,1H),7.04(d,J=7.0Hz,1H),6.94(td,J=9.1,2.5Hz,1H),6.86(dd,J=8.5,4.5Hz,1H),6.60(s,1H),5.06(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),4.47(s,1H),4.12(d,J=14.6Hz,1H),3.65-3.42(m,20H),3.42-3.26(m,3H),3.19-3.12(m,2H),3.09-2.98(m,1H),2.98-2.83(m,3H),2.73-2.52(m,4H),2.45(s,3H),2.43(s,3H),2.06-1.99(m,1H),1.96-1.87(m,2H)。HRMS:C₄₇H₅₈FN₈O₁₁[M+H⁺]的计算值:929.4209,发现:929.4216。

[1419] 实施例28

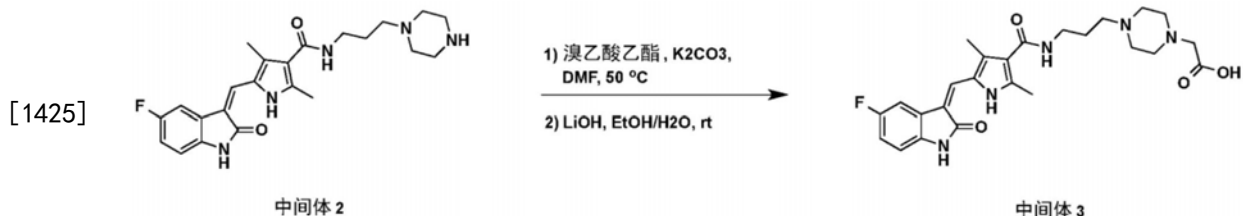
[1420] HC58-46的合成



[1422] 按照用于制备HC58-18的标准过程,从中间体2(13.0mg,0.024mmol,1.2当量)、1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸(11.3mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI(5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt(4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM(6.1mg,0.06mmol,3.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-46。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-46(8.9mg,41%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ13.72(s,1H),11.11(s,1H),10.93(s,1H),7.82-7.75(m,2H),7.73(s,1H),7.58(dd,J=8.6,7.0Hz,1H),7.14(d,J=8.7Hz,1H),7.04(d,J=7.1Hz,1H),6.96-6.90(m,1H),6.86(dd,J=8.4,4.6Hz,1H),6.60(t,J=5.9Hz,1H),5.06(dd,J=12.9,5.5Hz,1H),4.47(s,1H),4.12(d,J=14.5Hz,1H),3.62(td,J=6.0,5.4,3.9Hz,4H),3.59-3.34(m,21H),3.30(q,J=6.5Hz,2H),3.21-3.11(m,2H),3.09-2.99(m,1H),2.98-2.84(m,3H),2.71-2.51(m,4H),2.45(s,3H),2.43(s,3H),2.09-1.98(m,1H),1.97-1.88(m,2H)。HRMS:C₄₉H₆₂FN₈O₁₂[M+H⁺]的计算值:973.4471,发现:973.4479。

[1423] 实施例29

[1424] 中间体3的合成

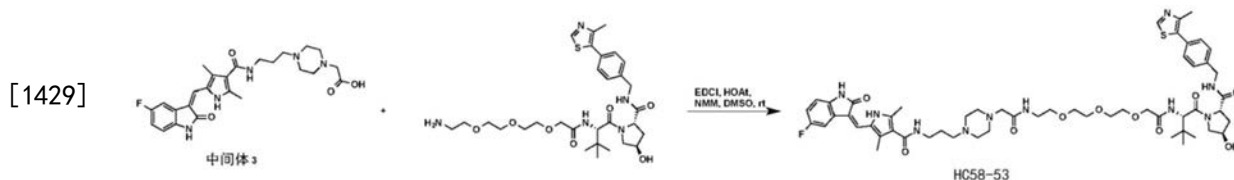


[1426] 向中间体2(540mg,0.83mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加碳酸钾(280mg,2.03mmol,2.4当量)和溴乙酸乙酯(334mg,2.00mmol,2.41当量)。然后将混合物在50℃下搅拌过夜。添加水(20mL)以淬灭反应。将混合物用乙酸乙酯萃取(3×20mL)。将有机层合并和用盐水洗涤、经Na₂SO₄干燥、过滤并且蒸发。将所得残余物通过反相C18柱(10%-100%甲醇/在H₂O中的0.1%TFA)来纯化以得到TFA盐形式的黄色固体。将获得的黄色固体溶解于EtOH/

H₂O (5:1) 中。向所得溶液中添加氢氧化锂 (60mg, 2.5mmol, 3当量)。在室温下搅拌过夜之后, 将反应混合物浓缩并且将残余物通过反相C18柱 (10%-100% 甲醇/在H₂O中的0.1% TFA) 来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的中间体3 (395mg, 两步产率为67%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.73 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 3.51 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.30-2.80 (m, 8H), 2.53 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.11-2.03 (m, 2H)。ESI m/z=512.3[M+H⁺]。

[1427] 实施例30

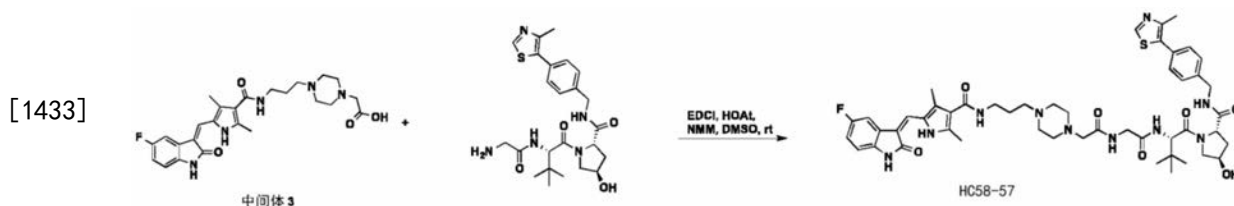
[1428] HC58-53的合成



[1430] 向中间体3 (14.2mg, 0.02mmol, 1.0当量) 在DMSO (1mL) 中的溶液中添加(2S, 4R)-1-((S)-14-氨基-2-(叔丁基)-4-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (16.9mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺) (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (12.1mg, 0.12mmol, 6.0当量)。在室温下搅拌过夜之后, 将所得混合物通过制备型HPLC (10%-100% 甲醇/在H₂O中的0.1% TFA) 来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-53 (11.8mg, 45%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.68 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.69 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47-7.38 (m, 5H), 6.97-6.79 (m, 2H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.59 (dd, J=9.4, 7.5Hz, 1H), 4.55-4.48 (m, 2H), 4.38 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.89 (d, J=11.1Hz, 1H), 3.81 (dt, J=11.0, 3.2Hz, 1H), 3.77-3.60 (m, 10H), 3.59-3.39 (m, 8H), 3.31-3.20 (m, 4H), 3.12-2.86 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.09 (tdd, J=13.2, 9.7, 4.1Hz, 3H), 1.06 (d, J=1.7Hz, 9H)。HRMS: C₅₅H₇₄FN₁₀O₁₀S [M+H⁺] 的计算值: 1085.5294, 发现: 1085.5299。

[1431] 实施例31

[1432] HC58-57的合成

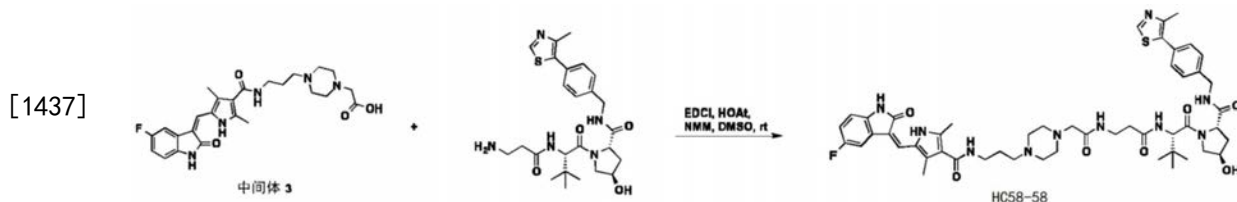


[1434] 按照用于制备HC58-53的标准过程, 从中间体3 (14.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、(2S, 4R)-1-((S)-2-(2-氨基乙酰胺)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (14.3mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (12.1mg, 0.12mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-57。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-57 (10.2mg, 43%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.67 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51-7.37 (m, 5H), 6.96-6.80 (m, 2H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.57 (t, J=8.2Hz, 1H), 4.54-4.48 (m, 2H), 4.38 (d, J=15.5Hz, 1H),

4.03 (d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.89 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 3.81 (dd, $J=11.0$, 3.8Hz, 1H), 3.56-3.38 (m, 8H), 3.25 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.14-2.90 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 3H), 1.06 (s, 9H)。HRMS: $\text{C}_{49}\text{H}_{62}\text{FN}_{10}\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 的计算值: 953.4508, 发现: 953.4516。

[1435] 实施例32

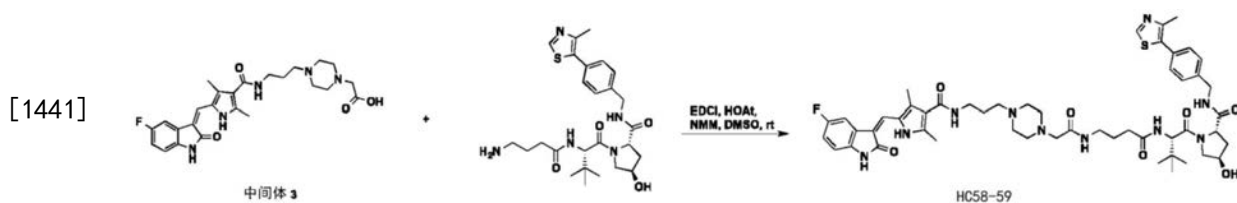
[1436] HC58-58的合成



[1438] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (14.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、(2S, 4R)-1-((S)-2-(3-氨基丙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (14.6mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (12.1mg, 0.12mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-58。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-58 (12.2mg, 51%)。 ^1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 13.68 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50-7.38 (m, 5H), 6.94-6.82 (m, 2H), 4.65-4.56 (m, 2H), 4.54-4.48 (m, 2H), 4.37 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 3.95 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 3.81 (dd, $J=10.8, 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.58-3.36 (m, 8H), 3.29-3.20 (m, 4H), 3.14-2.81 (m, 4H), 2.58-2.51 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 3H), 1.06 (s, 9H)。HRMS: $\text{C}_{50}\text{H}_{64}\text{FN}_{10}\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 的计算值: 967.4664, 发现: 967.4672。

[1439] 实施例33

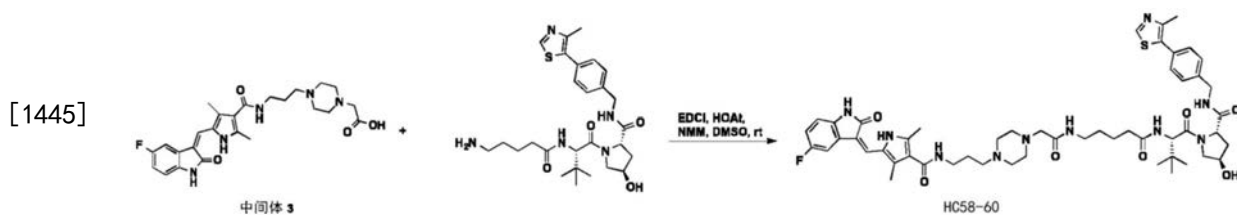
[1440] HC58-59的合成



[1442] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (14.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、(2S, 4R)-1-((S)-2-(4-氨基丁酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (14.9mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (12.1mg, 0.12mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-59。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-59 (8.9mg, 37%)。 ^1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 13.68 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.44-7.38 (m, 3H), 6.92-6.84 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.59 (dd, $J=9.1, 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.56-4.49 (m, 2H), 4.38 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 3.93 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 3.82 (dd, $J=11.0, 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.51 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.49-3.39 (m, 4H), 3.31-3.21 (m, 6H), 3.09-2.90 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.41-2.28 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 3H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.06 (s, 9H)。HRMS: $\text{C}_{51}\text{H}_{66}\text{FN}_{10}\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 的计算值: 981.4821, 发现: 981.4833。

[1443] 实施例34

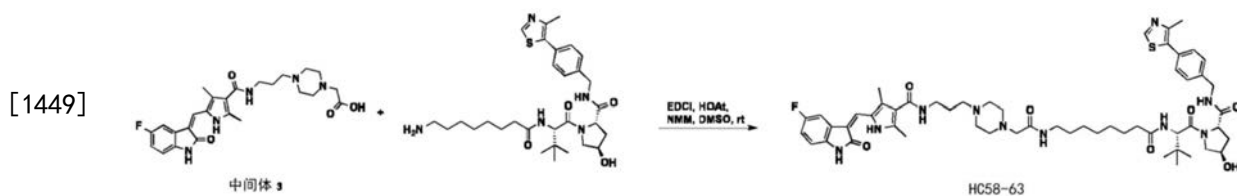
[1444] HC58-60的合成



[1446] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (14.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、(2S, 4R)-1-((S)-2-(5-氨基戊酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (11.3mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (12.1mg, 0.12mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-60。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-60 (11.7mg, 48%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 13.71 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 3H), 6.95-6.79 (m, 2H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.57 (t, J=8.3Hz, 1H), 4.54-4.48 (m, 2H), 4.37 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.91 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.82 (dd, J=10.9, 3.9Hz, 1H), 3.57-3.35 (m, 6H), 3.29-3.21 (m, 6H), 3.11-2.83 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 3H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: C₅₂H₆₈FN₁₀O₇S [M+H⁺] 的计算值: 995.4977, 发现: 995.4990。

[1447] 实施例35

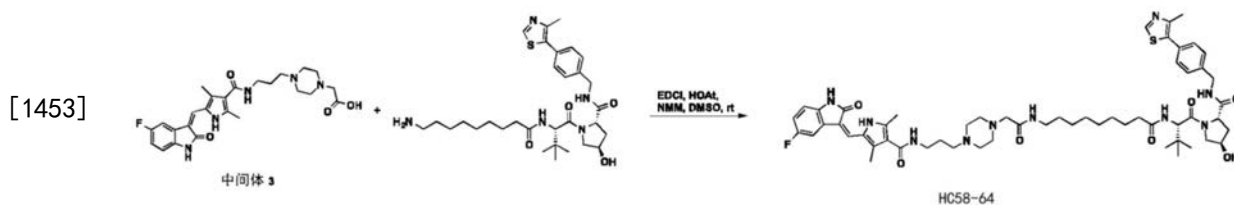
[1448] HC58-63的合成



[1450] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (14.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、(2S, 4R)-1-((S)-2-(8-氨基辛酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (16.0mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (12.1mg, 0.12mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-63。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-63 (8.3mg, 33%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 13.70 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.83 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.45-7.40 (m, 3H), 6.96-6.81 (m, 2H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.61-4.49 (m, 3H), 4.37 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.92 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.82 (dd, J=10.9, 3.9Hz, 1H), 3.51 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.49-3.36 (m, 4H), 3.28-2.89 (m, 10H), 2.52 (s, 3H), 2.48 (s, 6H), 2.34-2.20 (m, 3H), 2.14-2.05 (m, 3H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 6H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: C₅₅H₇₄FN₁₀O₇S [M+H⁺] 的计算值: 1037.5447, 发现: 1037.5449。

[1451] 实施例36

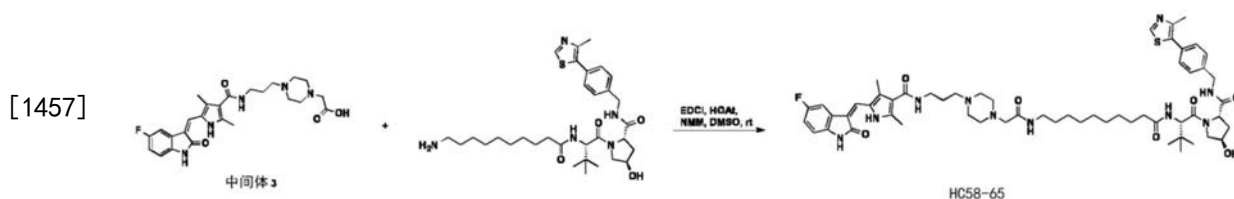
[1452] HC58-64的合成



[1454] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (14.2mg,0.02mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-2-(9-氨基壬酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (12.4mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI (5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt (4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM (12.1mg,0.12mmol,6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-64。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-64 (10.2mg,39%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.70 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.84 (d, J=9.0Hz, 0H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 6.92-6.83 (m, 2H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.62-4.49 (m, 3H), 4.37 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.92 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.82 (dd, J=10.9, 3.9Hz, 1H), 3.59-3.37 (m, 6H), 3.28-3.19 (m, 6H), 3.07-2.78 (m, 4H), 2.55-2.45 (m, 9H), 2.36-2.21 (m, 3H), 2.13-2.05 (m, 3H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.34 (s, 8H), 1.05 (s, 9H)。HRMS:C₅₆H₇₆FN₁₀O₇S[M⁺H⁺]的计算值:1051.5603,发现:1051.5620。

[1455] 实施例37

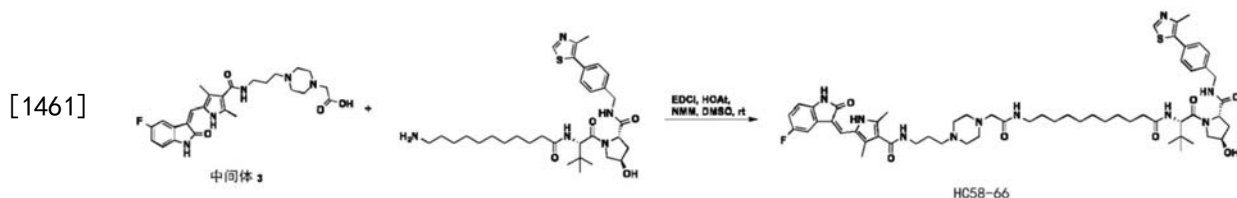
[1456] HC58-65的合成



[1458] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (14.2mg,0.02mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-2-(10-氨基癸酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (16.6mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI (5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt (4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM (12.1mg,0.12mmol,6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-65。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-65 (10.9mg,42%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.71 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.84 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 3H), 6.98-6.83 (m, 2H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.61-4.49 (m, 3H), 4.37 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.92 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.82 (dd, J=10.9, 3.9Hz, 1H), 3.58-3.37 (m, 6H), 3.23 (dd, J=12.7, 5.3Hz, 6H), 3.04-2.76 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.48 (s, 6H), 2.35-2.20 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 3H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.33 (s, 10H), 1.05 (s, 9H)。HRMS:C₅₇H₇₈FN₁₀O₇S[M⁺H⁺]的计算值:1065.5760,发现:1065.5767。

[1459] 实施例38

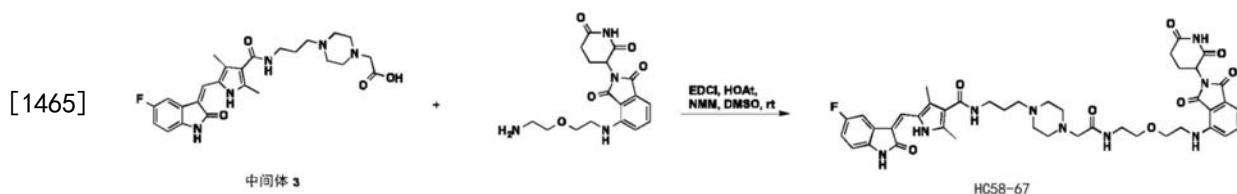
[1460] HC58-66的合成



[1462] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (14.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、(2S, 4R)-1-((S)-2-(11-氨基十一烷酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (14.3mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (12.1mg, 0.12mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-66。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-66 (8.4mg, 32%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.73 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.83 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 5H), 6.95-6.85 (m, 2H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.60-4.49 (m, 3H), 4.37 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.92 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.82 (dd, J=10.9, 3.9Hz, 1H), 3.65-3.55 (m, 4H), 3.51 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.28-3.18 (m, 6H), 3.16-3.05 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.36-2.20 (m, 3H), 2.13-2.04 (m, 3H), 1.62 (s, 2H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 12H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: C₅₈H₈₀FN₁₀O₇S [M+H⁺] 的计算值: 1079.5916, 发现: 1079.5928。

[1463] 实施例39

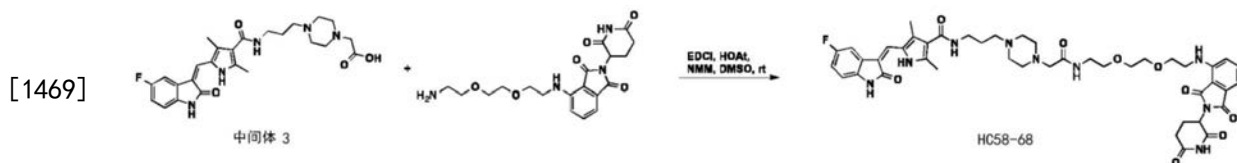
[1464] HC58-67的合成



[1466] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (14.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、4-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (9.5mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (12.1mg, 0.12mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-67。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-67 (11.0mg, 52%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.68 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.42 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.91-6.84 (m, 2H), 5.06 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 3.73 (t, J=5.1Hz, 2H), 3.63 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.49 (dt, J=13.9, 5.1Hz, 6H), 3.41-3.31 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 3.17 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.02-2.80 (m, 5H), 2.79-2.69 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 2H)。HRMS: C₄₂H₄₉FN₉O₈ [M+H⁺] 的计算值: 826.3688, 发现: 826.3697。

[1467] 实施例40

[1468] HC58-68的合成

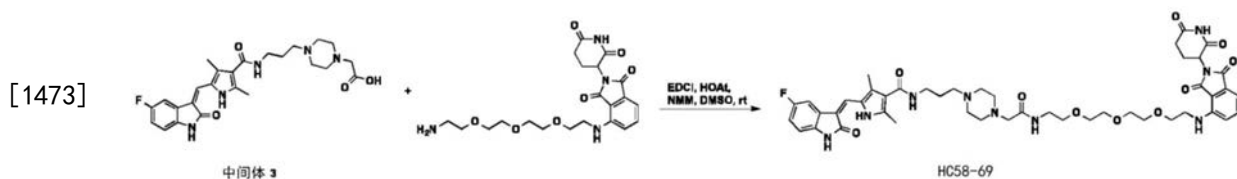


[1470] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (14.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、4-

((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(10.4mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI(5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt(4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM(12.1mg,0.12mmol,6.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-68。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-68(10.8mg,49%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ13.64(s,1H),7.56-7.51(m,2H),7.40(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),7.06(d,J=8.6Hz,1H),7.03(d,J=7.0Hz,1H),6.90-6.83(m,2H),5.07(dd,J=12.7,5.4Hz,1H),3.73(t,J=5.1Hz,2H),3.69-3.63(m,4H),3.59(t,J=5.3Hz,2H),3.52-3.39(m,6H),3.39-3.28(m,4H),3.21(d,J=2.6Hz,2H),3.17(t,J=7.5Hz,2H),3.01-2.81(m,5H),2.80-2.67(m,2H),2.49(s,3H),2.44(s,3H),2.17-2.10(m,1H),2.04(p,J=6.7Hz,2H)。HRMS:C₄₄H₅₃FN₉O₉[M+H⁺]的计算值:870.3950,发现:870.3958。

[1471] 实施例41

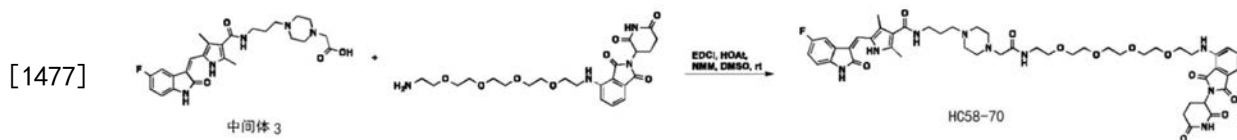
[1472] HC58-69的合成



[1474] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3(14.2mg,0.02mmol,1.0当量)、4-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(11.2mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI(5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt(4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM(12.1mg,0.12mmol,6.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-69。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-69(13.2mg,58%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ13.65(s,1H),7.55-7.50(m,2H),7.40(dd,J=9.0,2.3Hz,1H),7.05(d,J=8.5Hz,1H),7.01(d,J=7.1Hz,1H),6.90-6.82(m,2H),5.06(dd,J=12.7,5.5Hz,1H),3.71(t,J=5.2Hz,2H),3.68-3.63(m,6H),3.60(dt,J=6.4,2.2Hz,2H),3.56(t,J=5.4Hz,2H),3.52-3.46(m,4H),3.42(t,J=5.3Hz,2H),3.41-3.35(m,4H),3.26-3.19(m,4H),3.04-2.81(m,5H),2.79-2.66(m,2H),2.49(s,3H),2.45(s,3H),2.15-2.10(m,1H),2.06(p,J=6.7Hz,2H)。HRMS:C₄₆H₅₇FN₉O₁₀[M+H⁺]的计算值:914.4212,发现:914.4226。

[1475] 实施例42

[1476] HC58-70的合成

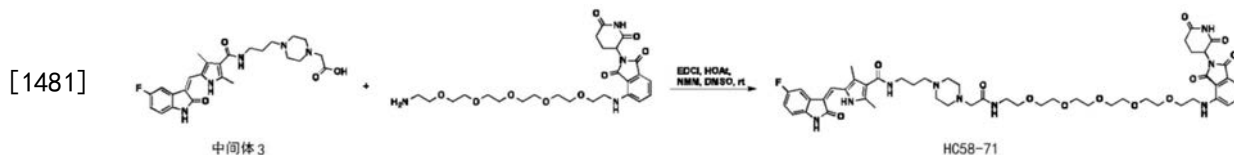


[1478] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3(14.2mg,0.02mmol,1.0当量)、4-((14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(11.3mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI(5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt(4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM(12.1mg,0.12mmol,6.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-70。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-70(11.9mg,50%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ13.68(s,1H),7.56(s,1H),7.52(dd,J=8.6,7.1Hz,1H),7.41(dd,J=8.9,2.4Hz,1H),7.05(d,J=8.6Hz,1H),7.02(d,J=7.0Hz,1H),6.91-6.83(m,2H),5.06(dd,J=12.7,5.5Hz,1H),3.71

(t, J=5.2Hz, 2H), 3.68-3.58 (m, 12H), 3.56 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.50 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.47 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.45-3.36 (m, 6H), 3.27-3.19 (m, 4H), 3.05-2.80 (m, 5H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.17-2.03 (m, 3H)。HRMS: $C_{48}H_{61}FN_9O_{11}$ $[M+H]^+$ 的计算值: 958.4475, 发现: 958.4488。

[1479] 实施例43

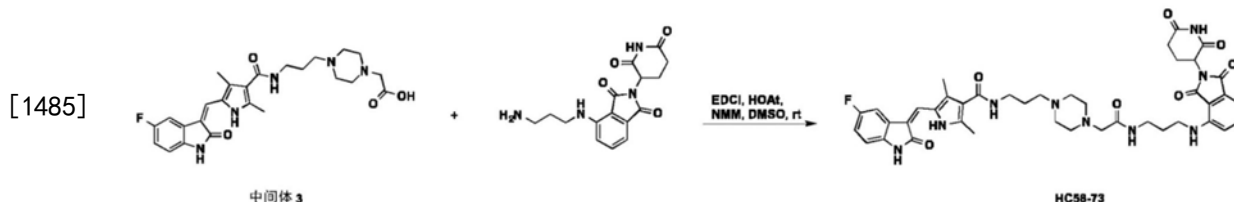
[1480] HC58-71的合成



[1482] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (14.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (12.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (12.1mg, 0.12mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-71。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-71 (11.8mg, 48%)。 1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 13.65 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.39 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.90-6.82 (m, 3H), 5.05 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 3.70 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.67-3.59 (m, 16H), 3.56 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.50 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.48-3.38 (m, 8H), 3.28-3.21 (m, 4H), 3.08-2.82 (m, 5H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 3H)。HRMS: $C_{50}H_{65}FN_9O_{12}$ $[M+H]^+$ 的计算值: 1002.4737, 发现: 1002.4752。

[1483] 实施例44

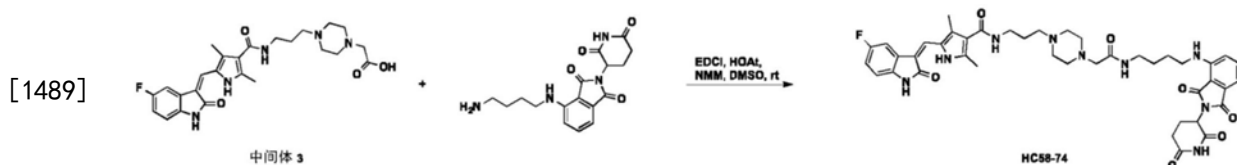
[1484] HC58-73的合成



[1486] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (14.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、4-((3-氨基丙基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (8.9mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (12.1mg, 0.12mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-73。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-73 (13.9mg, 68%)。 1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 13.67 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.40 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 7.06 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.04 (d, J=4.1Hz, 1H), 6.91-6.83 (m, 2H), 5.06 (dd, J=12.7, 5.5Hz, 1H), 3.50 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.43-3.36 (m, 8H), 3.28 (s, 2H), 3.22 (dd, J=8.5, 6.6Hz, 2H), 3.05-2.81 (m, 5H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.16-2.03 (m, 3H), 1.89 (p, J=6.6Hz, 2H)。HRMS: $C_{41}H_{47}FN_9O_7$ $[M+H]^+$ 的计算值: 796.3582, 发现: 796.3590。

[1487] 实施例45

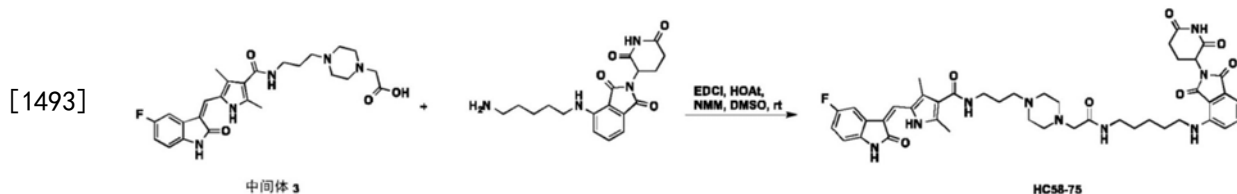
[1488] HC58-74的合成



[1490] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (14.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、4-((4-氨基丁基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (9.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (12.1mg, 0.12mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-74。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-74 (14.9mg, 72%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.67 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.41 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 2H), 5.05 (dd, J=12.7, 5.5Hz, 1H), 3.50 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.40-3.31 (m, 8H), 3.24 (s, 2H), 3.21 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.01-2.80 (m, 5H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.16-2.01 (m, 3H), 1.73-1.62 (m, 4H)。HRMS: C₄₂H₄₉N₉O₇ [M+H⁺] 的计算值: 810.3739, 发现: 810.3745。

[1491] 实施例46

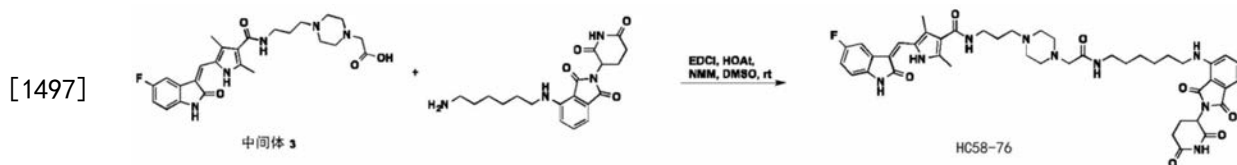
[1492] HC58-75的合成



[1494] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (14.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、4-((5-氨基戊基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (9.5mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (12.1mg, 0.12mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-75。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-75 (12.2mg, 58%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 7.05 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.04 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.91-6.84 (m, 2H), 5.05 (dd, J=12.7, 5.5Hz, 1H), 3.50 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.37-3.33 (m, 6H), 3.29 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.23-3.18 (m, 4H), 3.01-2.80 (m, 5H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.16-2.03 (m, 3H), 1.71 (p, J=6.9Hz, 2H), 1.61 (p, J=7.0Hz, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H)。HRMS: C₄₃H₅₁N₉O₇ [M+H⁺] 的计算值: 824.3895, 发现: 824.3898。

[1495] 实施例47

[1496] HC58-76的合成

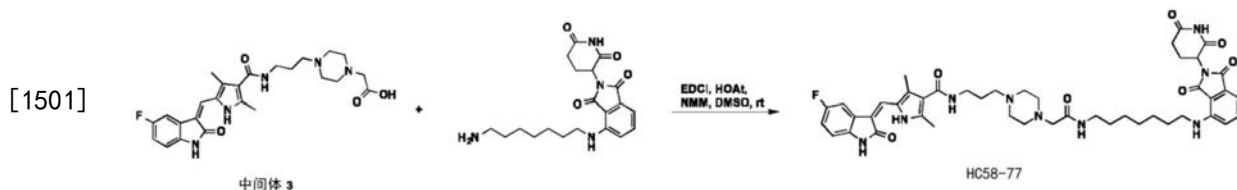


[1498] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (14.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、4-((6-氨基己基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (8.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (12.1mg, 0.12mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-76。获得作为黄色固体的TFA盐形式

的HC58-76 (10.0mg, 47%)。 ^1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 13.71 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=8.6, 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.04 (dd, $J=7.8, 4.2\text{Hz}$, 2H), 6.93-6.84 (m, 2H), 5.06 (dd, $J=12.7, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.51 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.39-3.32 (m, 6H), 3.26 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.23-3.19 (m, 4H), 3.01-2.81 (m, 5H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.16-2.02 (m, 3H), 1.69 (p, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.57 (p, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.48 (p, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.45-1.37 (m, 2H)。HRMS: $\text{C}_{44}\text{H}_{53}\text{FN}_9\text{O}_7$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 的计算值: 838.4052, 发现: 838.4030。

[1499] 实施例48

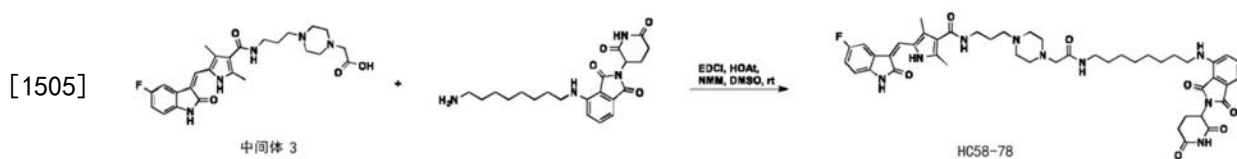
[1500] HC58-77的合成



[1502] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (14.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、4-((7-氨基庚基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (10.0mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (12.1mg, 0.12mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-77。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-77 (9.7mg, 45%)。 ^1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 13.70 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (dd, $J=8.6, 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J=9.0, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J=7.8, 3.1\text{Hz}$, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 5.06 (dd, $J=12.7, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.51 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.33-3.29 (m, 6H), 3.27-3.19 (m, 6H), 3.02-2.81 (m, 5H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.16-2.04 (m, 3H), 1.67 (p, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.55 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.48-1.33 (m, 6H)。HRMS: $\text{C}_{45}\text{H}_{55}\text{FN}_9\text{O}_7$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 的计算值: 852.4208, 发现: 852.4201。

[1503] 实施例49

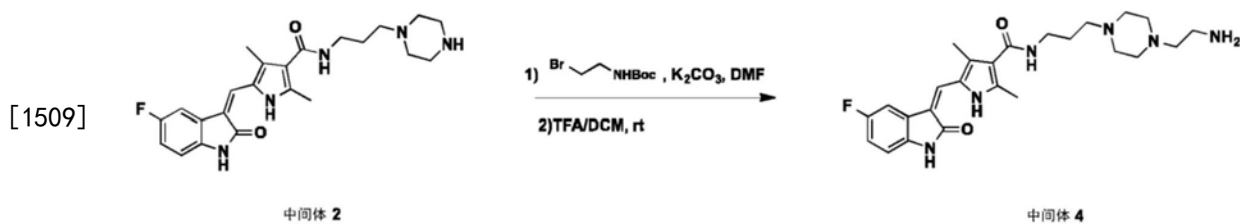
[1504] HC58-78的合成



[1506] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (14.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、4-((8-氨基辛基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (10.3mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (12.1mg, 0.12mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-78。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-78 (12.5mg, 57%)。 ^1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 13.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (dd, $J=8.6, 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.92-6.84 (m, 2H), 5.06 (dd, $J=12.8, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.51 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.33-3.29 (m, 6H), 3.23 (dd, $J=15.3, 8.1\text{Hz}$, 6H), 3.04-2.81 (m, 5H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 3H), 1.66 (p, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.48-1.30 (m, 8H)。HRMS: $\text{C}_{46}\text{H}_{57}\text{FN}_9\text{O}_7$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 的计算值: 866.4365, 发现: 866.4346。

[1507] 实施例50

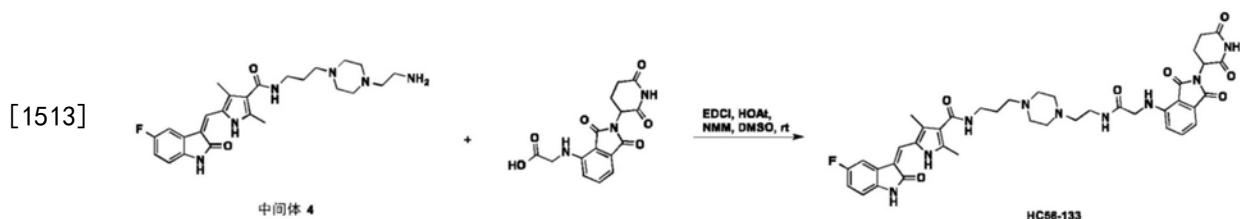
[1508] 中间体4的合成



[1510] 向中间体2 (196mg, 0.3mmol, 1.0当量) 在DMF (4mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (124mg, 0.9mmol, 3.0当量) 和 (2-溴乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (140mg, 0.6mmol, 2.0当量)。然后将混合物在50℃下搅拌过夜。添加水 (10mL) 以淬灭反应。将混合物用乙酸乙酯萃取 (3×15mL)。将有机层合并和用盐水洗涤、经Na₂SO₄干燥、过滤、蒸发并且得到油状物。用DCM/TFA (2:1) 处理获得的油状物。在室温下搅拌1h之后, 将反应混合物浓缩并且将残余物通过反相C18柱 (10%-100% 甲醇/在H₂O中的0.1% TFA) 来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的中间体4 (164mg, 两步产率为67%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 13.73 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.81 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.77 (dd, J=9.4, 2.6Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.86 (dd, J=8.5, 4.6Hz, 1H), 3.54-3.27 (m, 10H), 3.17-3.11 (m, 2H), 3.02-2.92 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 2H)。ESI m/z=469.3 [M+H⁺]。

[1511] 实施例51

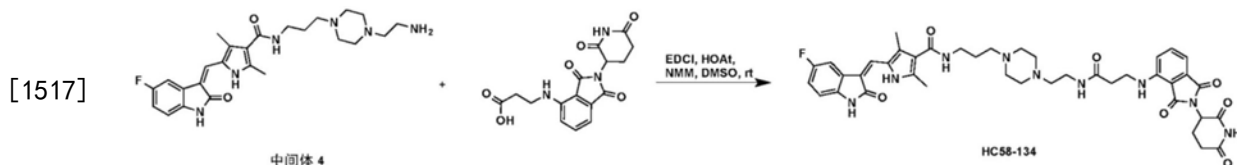
[1512] HC58-133的合成



[1514] 向中间体4 (16.2mg, 0.02mmol, 1.0当量) 在DMSO (1mL) 中的溶液中添加 (2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基) 甘氨酸 (6.6mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺) (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (12.1mg, 0.12mmol, 6.0当量)。在室温下搅拌过夜之后, 将所得混合物通过制备型HPLC (10%-100% MeCN/在H₂O中的0.1% TFA) 来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-133 (11.3mg, 56%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 13.65 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.90-6.78 (m, 2H), 5.08 (dd, J=12.6, 5.5Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.54-3.41 (m, 6H), 3.36-3.22 (m, 4H), 3.17 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.11-2.92 (m, 4H), 2.87-2.70 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 2H)。HRMS: C₄₀H₄₅N₉O₇ [M+H⁺] 的计算值: 782.3426, 发现: 782.3418。

[1515] 实施例52

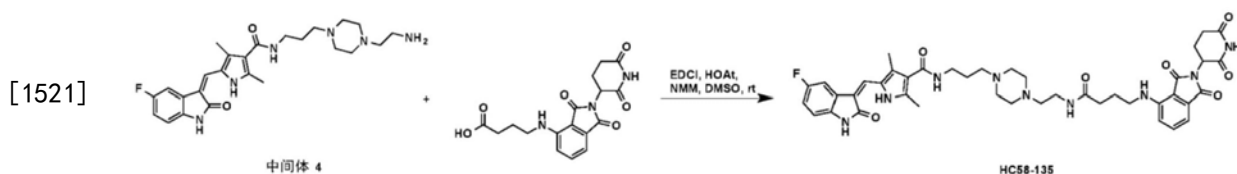
[1516] HC58-134的合成



[1518] 按照用于制备HC58-133的标准过程,从中间体4(16.2mg,0.02mmol,1.0当量)、3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酸(6.9mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI(5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt(4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM(12.1mg,0.12mmol,6.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-134。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-134(8.6mg,42%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ13.64(s,1H),7.57(dd,J=8.6,7.1Hz,1H),7.54(s,1H),7.41-7.36(m,1H),7.12(d,J=8.5Hz,1H),7.06(d,J=7.1Hz,1H),6.85(q,J=5.0,3.8Hz,2H),5.06(dd,J=12.7,5.5Hz,1H),3.66(t,J=6.1Hz,2H),3.52-3.35(m,8H),3.27-3.12(m,6H),2.92(t,J=6.0Hz,2H),2.84(ddd,J=17.4,13.9,5.3Hz,1H),2.77-2.67(m,2H),2.57(t,J=6.1Hz,2H),2.50(s,3H),2.46(s,3H),2.14-2.08(m,1H),2.04(p,J=6.6Hz,2H)。HRMS:C₄₁H₄₇N₉O₇[M+H⁺]的计算值:796.3582,发现:796.3598。

[1519] 实施例53

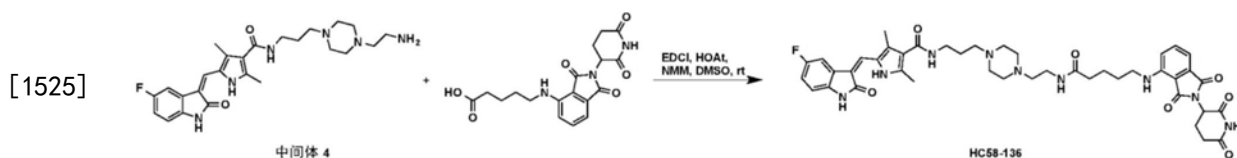
[1520] HC58-135的合成



[1522] 按照用于制备HC58-133的标准过程,从中间体4(16.2mg,0.02mmol,1.0当量)、4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酸(7.2mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI(5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt(4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM(12.1mg,0.12mmol,6.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-135。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-135(12.9mg,62%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ13.65(s,1H),7.59-7.52(m,2H),7.40(d,J=8.9Hz,1H),7.07(d,J=8.6Hz,1H),7.04(d,J=7.1Hz,1H),6.91-6.82(m,2H),5.06(ddd,J=12.8,5.5,1.9Hz,1H),3.49(t,J=6.4Hz,2H),3.45-3.36(m,4H),3.36-3.28(m,4H),3.18-3.02(m,6H),2.88-2.82(m,2H),2.79-2.67(m,3H),2.49(s,3H),2.45(s,3H),2.38-2.32(m,2H),2.16-2.08(m,1H),2.08-1.94(m,4H)。HRMS:C₄₂H₄₉N₉O₇[M+H⁺]的计算值:810.3739,发现:810.3728。

[1523] 实施例54

[1524] HC58-136的合成

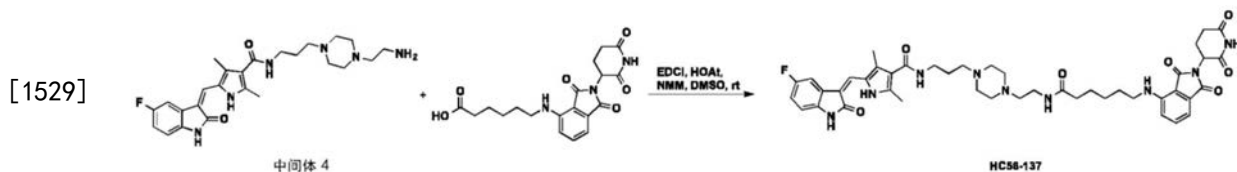


[1526] 按照用于制备HC58-133的标准过程,从中间体4(16.2mg,0.02mmol,1.0当量)、5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酸(7.5mg,0.02mmol,1.0当量)、EDCI(5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt(4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM(12.1mg,0.12mmol,6.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-136。获得作为黄色固体的TFA盐形

式的HC58-136 (9.9mg, 47%)。¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ13.54 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.34 (dd, J=9.1, 6.6Hz, 1H), 7.30 (dd, J=9.1, 2.3Hz, 1H), 7.04 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.79 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.70 (dd, J=8.4, 4.5Hz, 1H), 6.68-6.63 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.85 (dd, J=12.4, 5.4Hz, 1H), 3.62-3.45 (m, 8H), 3.43 (q, J=5.8Hz, 2H), 3.31 (q, J=6.3Hz, 2H), 3.19-3.03 (m, 6H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.03 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.00-1.88 (m, 3H), 1.55-1.41 (m, 4H)。HRMS: C₄₃H₅₁N₉O₇[M+H⁺]的计算值: 824.3895, 发现: 824.3889。

[1527] 实施例55

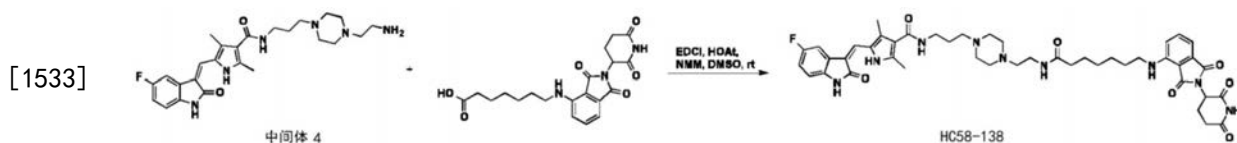
[1528] HC58-137的合成



[1530] 按照用于制备HC58-133的标准过程,从中间体4 (16.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酸 (7.8mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (12.1mg, 0.12mmol, 6.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC58-137。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-137 (11.3mg, 53%)。¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ13.78 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.58 (dd, J=8.6, 7.0Hz, 1H), 7.54 (dd, J=9.2, 2.5Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.4, 4.5Hz, 1H), 6.90 (td, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.08 (dd, J=12.5, 5.5Hz, 1H), 3.90-3.71 (m, 8H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.41-3.30 (m, 6H), 3.03-2.91 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.27-2.13 (m, 5H), 1.74-1.62 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H)。HRMS: C₄₄H₅₃N₉O₇[M+H⁺]的计算值: 838.4052, 发现: 838.4070。

[1531] 实施例56

[1532] HC58-138的合成

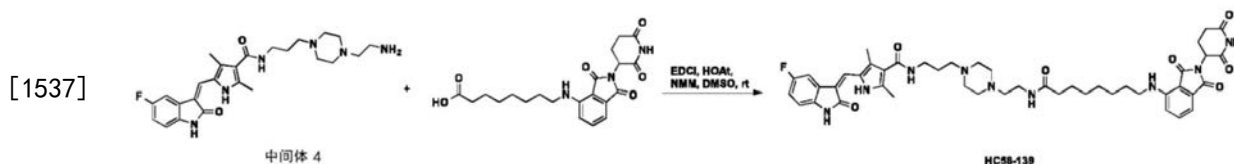


[1534] 按照用于制备HC58-133的标准过程,从中间体4 (16.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酸 (8.0mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (12.1mg, 0.12mmol, 6.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC58-138。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-138 (11.7mg, 54%)。¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ13.78 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.24 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.4, 4.5Hz, 1H), 6.90 (td, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.08 (dd, J=12.5, 5.5Hz, 1H), 3.67-3.44 (m, 12H), 3.37 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.25 (t, J=7.7Hz, 2H), 3.14 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.28-2.15 (m, 3H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.69 (p, J=7.3Hz, 2H), 1.61 (p, J=7.5Hz,

2H), 1.45 (p, J=7.1Hz, 2H), 1.41-1.34 (m, 2H)。HRMS: $C_{45}H_{55}FN_9O_7$ $[M+H^+]$ 的计算值: 852.4208, 发现: 852.4224。

[1535] 实施例57

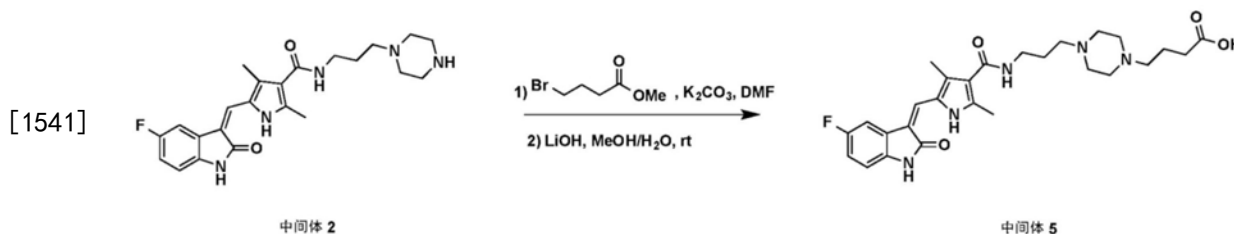
[1536] HC58-139的合成



[1538] 按照用于制备HC58-133的标准过程,从中间体4(16.2mg, 0.02mmol, 1.0当量)、8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氨基)辛酸(8.3mg, 0.02mmol, 1.0当量)、EDCI(5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt(4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM(12.1mg, 0.12mmol, 6.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-139。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-139(11.8mg, 54%)。 1H NMR(600MHz, 丙酮- d_6) δ 13.79 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.97-6.87 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.15-4.99 (m, 1H), 3.81-3.67 (m, 8H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 4H), 3.31-3.23 (m, 2H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.26-2.12 (m, 5H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.49-1.29 (m, 6H)。HRMS: $C_{46}H_{57}FN_9O_7$ $[M+H^+]$ 的计算值: 866.4365, 发现: 866.4380。

[1539] 实施例58

[1540] 中间体5的合成

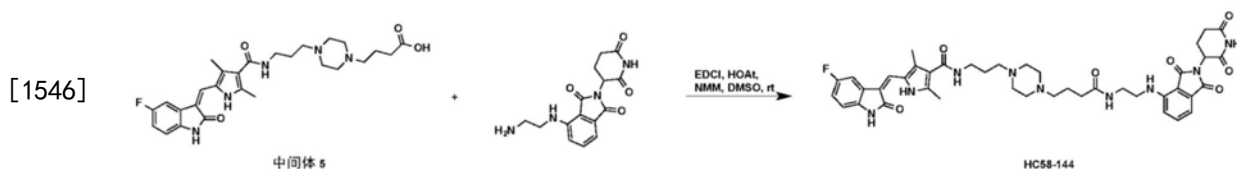


[1542] 向中间体2(196mg, 0.3mmol, 1.0当量)在DMF(4mL)中的溶液中添加碳酸钾(124mg, 0.9mmol, 3.0当量)和4-溴丁酸甲酯(109mg, 0.6mmol, 2.0当量)。然后将混合物在60°C下搅拌过夜。添加水(10mL)以淬灭反应。将混合物用乙酸乙酯萃取(3×15mL)。将有机层合并并用盐水洗涤、经 Na_2SO_4 干燥、过滤、蒸发并且得到固体。将获得的固体溶解于MeOH/ H_2O (2:1)中。向溶液中添加LiOH(22mg, 0.9mmol, 3当量)。在室温下搅拌过夜之后,将反应混合物浓缩并且将残余物通过反相C18柱(10%-100%甲醇/ H_2O 中的0.1%TFA)来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的中间体5(154mg, 两步产率为69%)。 1H NMR(600MHz, 甲醇- d_4) δ 7.59 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 3.51 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.48-3.36 (m, 8H), 3.15 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.09 (t, J=7.9Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.50-2.44 (m, 5H), 2.09-1.96 (m, 4H)。

[1543] ESI $m/z=512.3$ $[M+H^+]$ 。

[1544] 实施例59

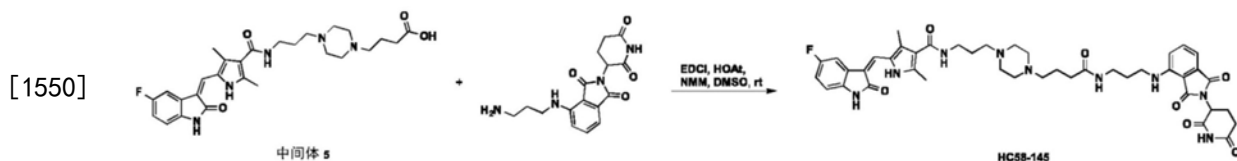
[1545] HC58-144的合成



[1547] 向中间体5 (14.8mg, 0.02mmol, 1.0当量) 在DMSO (1mL) 中的溶液添加4-((2-氨基乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (9.5mg, 0.022mmol, 1.1当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺) (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (10.1mg, 0.1mmol, 5.0当量)。在室温下搅拌过夜之后,将所得混合物通过制备型HPLC (10% -100% MeOH/在H₂O中的0.1% TFA) 来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-144 (11.6mg, 56%)。¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ13.82 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (dd, J=8.6, 7.0Hz, 1H), 7.55 (dd, J=9.1, 2.5Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.00-6.86 (m, 2H), 5.11 (dd, J=12.7, 5.5Hz, 1H), 3.99-3.72 (m, 8H), 3.64-3.50 (m, 6H), 3.49-3.38 (m, 4H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 5H)。HRMS: C₄₂H₄₉FN₉O₇ [M+H⁺] 的计算值: 810.3739, 发现: 810.3747。

[1548] 实施例60

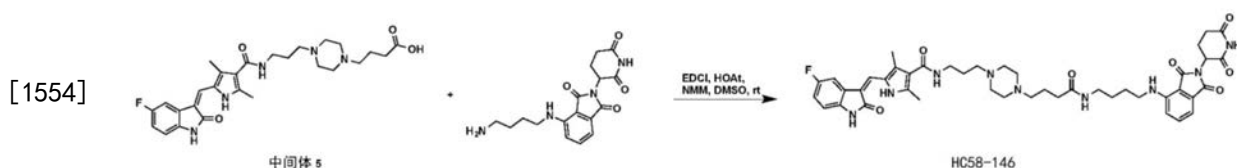
[1549] HC58-145的合成



[1551] 按照用于制备HC58-144的标准过程,从中间体5 (14.8mg, 0.02mmol, 1.0当量)、4-((3-氨基丙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (9.8mg, 0.022mmol, 1.1当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (10.1mg, 0.1mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-145。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-145 (10.3mg, 49%)。¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ13.77 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (dd, J=8.6, 7.0Hz, 1H), 7.54 (dd, J=9.1, 2.5Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.09 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.5, 4.5Hz, 1H), 6.90 (td, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.09 (dd, J=12.5, 5.6Hz, 1H), 3.65-3.48 (m, 10H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.23 (t, J=7.7Hz, 2H), 3.18 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.96 (ddd, J=14.8, 10.5, 7.4Hz, 1H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 4H), 1.89-1.77 (m, 2H)。HRMS: C₄₃H₅₁FN₉O₇ [M+H⁺] 的计算值: 824.3895, 发现: 824.3889。

[1552] 实施例61

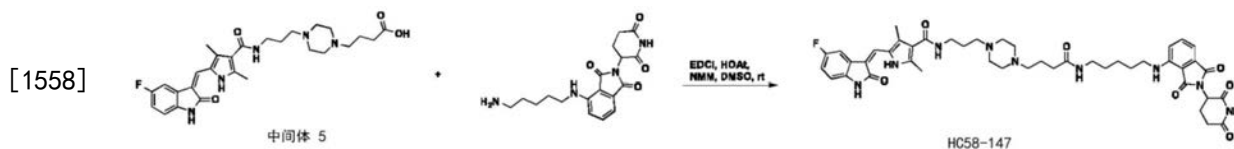
[1553] HC58-146的合成



[1555] 按照用于制备HC58-144的标准过程,从中间体5 (14.8mg,0.02mmol,1.0当量)、4-((4-氨基丁基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(10.0mg,0.022mmol,1.1当量)、EDCI (5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt (4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM (10.1mg,0.1mmol,5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC58-146。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-146 (8.3mg,39%)。¹H NMR (600MHz,丙酮-d₆) δ13.77 (s,1H),10.06 (s,1H),10.00 (s,1H),7.70 (s,1H),7.62-7.56 (m,1H),7.54 (dd,J=9.2,2.5Hz,1H),7.48 (t,J=5.8Hz,1H),7.23 (t,J=6.0Hz,1H),7.10 (d,J=8.6Hz,1H),7.03 (d,J=7.1Hz,1H),6.94 (dd,J=8.4,4.5Hz,1H),6.90 (td,J=9.0,2.5Hz,1H),6.42 (s,1H),5.09 (dd,J=12.5,5.5Hz,1H),3.68-3.49 (m,10H),3.40 (t,J=7.1Hz,2H),3.28-3.20 (m,4H),3.15 (t,J=7.5Hz,2H),2.97 (ddd,J=18.8,14.7,5.2Hz,1H),2.83-2.72 (m,2H),2.52 (s,3H),2.49 (s,3H),2.36 (t,J=6.9Hz,2H),2.21 (dt,J=10.8,5.3Hz,1H),2.14-2.02 (m,4H),1.72 (p,J=7.1Hz,2H),1.63 (p,J=7.0Hz,2H)。HRMS:C₄₄H₅₃N₉O₇[M+H⁺]的计算值:838.4052,发现:838.4068。

[1556] 实施例62

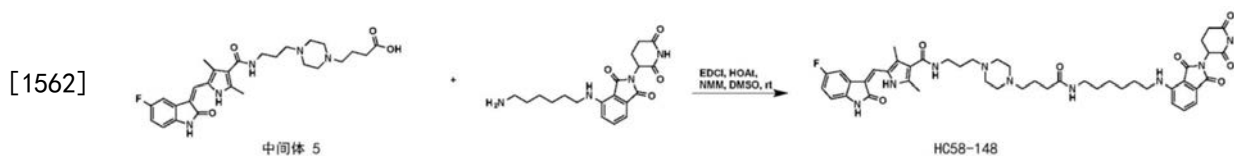
[1557] HC58-147的合成



[1559] 按照用于制备HC58-144的标准过程,从中间体5 (14.8mg,0.02mmol,1.0当量)、4-((5-氨基戊基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(11.0mg,0.022mmol,1.1当量)、EDCI (5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt (4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM (10.1mg,0.1mmol,5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC58-147。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-147 (9.5mg,44%)。¹H NMR (600MHz,丙酮-d₆) δ13.79 (s,1H),10.02 (s,1H),9.97 (s,1H),7.72 (s,1H),7.59 (dd,J=8.6,7.0Hz,1H),7.55 (dd,J=9.2,2.5Hz,1H),7.42-7.36 (m,1H),7.25-7.18 (m,1H),7.09 (d,J=8.5Hz,1H),7.04 (d,J=7.1Hz,1H),6.94 (dd,J=8.4,4.5Hz,1H),6.90 (td,J=8.9,2.5Hz,1H),6.41 (s,1H),5.09 (dd,J=12.5,5.4Hz,1H),3.74-3.49 (m,10H),3.37 (t,J=7.1Hz,2H),3.28-3.20 (m,4H),3.17 (t,J=7.5Hz,2H),2.97 (ddd,J=18.1,14.8,5.3Hz,1H),2.84-2.73 (m,2H),2.53 (s,3H),2.50 (s,3H),2.36 (t,J=6.8Hz,2H),2.25-2.19 (m,1H),2.15-2.06 (m,4H),1.78-1.67 (m,2H),1.63-1.53 (m,2H),1.51-1.43 (m,2H)。HRMS:C₄₅H₅₅N₉O₇[M+H⁺]的计算值:852.4208,发现:852.4201。

[1560] 实施例63

[1561] HC58-148的合成

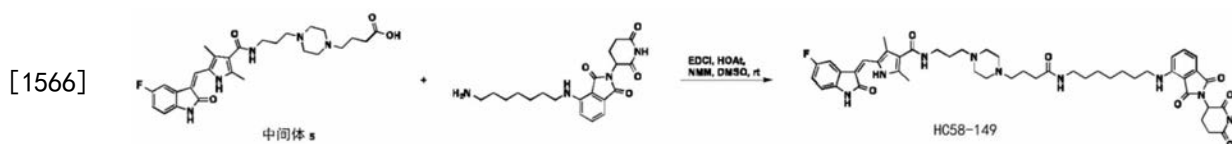


[1563] 按照用于制备HC58-144的标准过程,从中间体5 (14.8mg,0.02mmol,1.0当量)、4-((6-氨基己基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(9.0mg,0.022mmol,1.1当量)、EDCI (5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt (4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM (10.1mg,0.1mmol,5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC58-148。获得作为黄色固体的TFA盐形式

的HC58-148 (9.2mg, 42%)。¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ13.78 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (dd, J=8.5, 7.1Hz, 1H), 7.55 (dd, J=9.2, 2.5Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.4, 4.5Hz, 1H), 6.90 (td, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.08 (dd, J=12.4, 5.5Hz, 1H), 3.59-3.43 (m, 10H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.23-3.15 (m, 4H), 3.08 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.97 (ddd, J=18.5, 15.0, 5.2Hz, 1H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.69 (p, J=7.2Hz, 2H), 1.55-1.35 (m, 6H)。HRMS: C₄₆H₅₇N₉O₇ [M+H⁺] 的计算值: 866.4365, 发现: 866.4381。

[1564] 实施例64

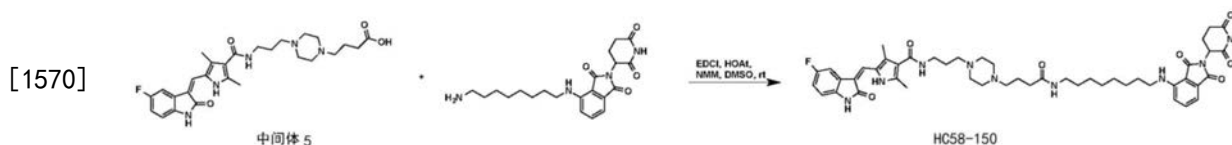
[1565] HC58-149的合成



[1567] 按照用于制备HC58-144的标准过程,从中间体5 (14.8mg, 0.02mmol, 1.0当量)、4-((7-氨基庚基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (11.0mg, 0.022mmol, 1.1当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (10.1mg, 0.1mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-149。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-149 (9.8mg, 44%)。¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ13.78 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.55 (dd, J=9.1, 2.4Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.5, 4.5Hz, 1H), 6.90 (td, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.08 (dd, J=12.4, 5.4Hz, 1H), 3.60-3.43 (m, 10H), 3.37 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.22-3.16 (m, 4H), 3.09 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.97 (ddd, J=19.7, 15.2, 5.3Hz, 1H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.22 (dt, J=10.9, 5.8Hz, 1H), 2.11-2.00 (m, 4H), 1.69 (p, J=7.3Hz, 2H), 1.53-1.31 (m, 8H)。HRMS: C₄₇H₅₉N₉O₇ [M+H⁺] 的计算值: 880.4521, 发现: 880.4529。

[1568] 实施例65

[1569] HC58-150的合成

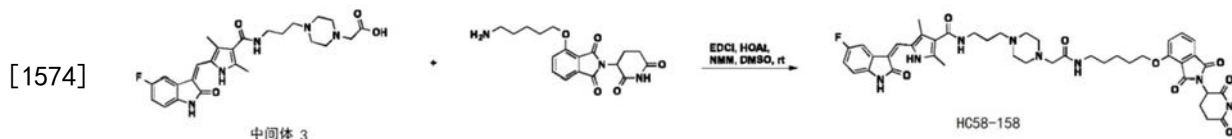


[1571] 按照用于制备HC58-144的标准过程,从中间体5 (14.8mg, 0.02mmol, 1.0当量)、4-((8-氨基辛基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (11.3mg, 0.022mmol, 1.1当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (10.1mg, 0.1mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-150。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-150 (8.5mg, 38%)。¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ13.78 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (dd, J=8.6, 7.0Hz, 1H), 7.55 (dd, J=9.2, 2.5Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.5, 4.5Hz, 1H), 6.90 (td, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.08 (dd, J=12.6, 5.5Hz, 1H), 3.56-

3.32 (m, 12H), 3.21-3.13 (m, 4H), 3.07 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 2.01 (p, J=7.0Hz, 2H), 1.69 (p, J=7.2Hz, 2H), 1.53-1.28 (m, 10H)。HRMS: $C_{48}H_{61}FN_9O_7$ [M+H⁺]的计算值: 894.4678, 发现: 894.4689。

[1572] 实施例66

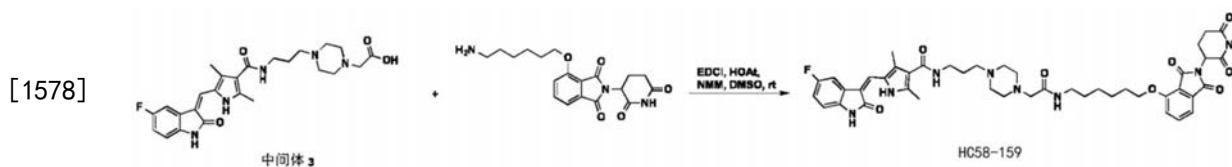
[1573] HC58-158的合成



[1575] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (12.0mg, 0.017mmol, 1.0当量)、4-((5-氨基戊基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (9.5mg, 0.02mmol, 1.2当量)、EDCI (5.0mg, 0.026mmol, 1.5当量)、HOAt (4.0mg, 0.026mmol, 1.5当量)、和NMM (8.6mg, 0.085mmol, 5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC58-158。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-158 (8.2mg, 46%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 13.63 (s, 1H), 7.74 (dd, J=8.4, 7.3Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 3H), 6.89-6.81 (m, 2H), 5.10 (dd, J=12.7, 5.5Hz, 1H), 4.20 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.49 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.44-3.29 (m, 8H), 3.22 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.07-2.91 (m, 4H), 2.87 (ddd, J=17.3, 13.9, 5.4Hz, 1H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.06 (p, J=6.7Hz, 2H), 1.87 (p, J=6.3Hz, 2H), 1.68-1.55 (m, 4H)。HRMS: $C_{43}H_{50}FN_8O_8$ [M+H⁺]的计算值: 825.3736, 发现: 825.3749。

[1576] 实施例67

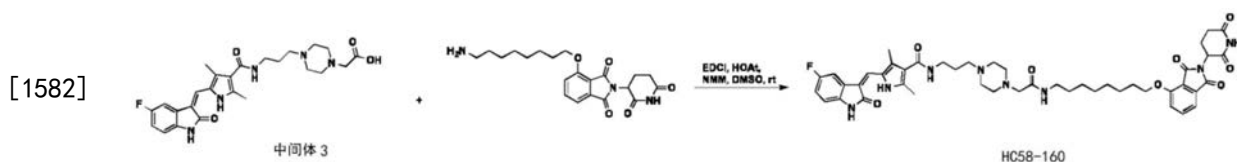
[1577] HC58-159的合成



[1579] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (12.0mg, 0.017mmol, 1.0当量)、4-((6-氨基己基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (9.7mg, 0.02mmol, 1.2当量)、EDCI (5.0mg, 0.026mmol, 1.5当量)、HOAt (4.0mg, 0.026mmol, 1.5当量)、和NMM (8.6mg, 0.085mmol, 5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC58-159。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-159 (8.0mg, 44%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 13.63 (s, 1H), 7.73 (dd, J=8.5, 7.4Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 6.90-6.81 (m, 2H), 5.10 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 4.20 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.58-3.38 (m, 6H), 3.35-3.33 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 4H), 3.03 (s, 4H), 2.87 (ddd, J=17.7, 14.1, 5.3Hz, 1H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.18-2.03 (m, 3H), 1.85 (p, J=6.3Hz, 2H), 1.63-1.53 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 2H)。HRMS: $C_{44}H_{52}FN_8O_8$ [M+H⁺]的计算值: 839.3892, 发现: 839.3881。

[1580] 实施例68

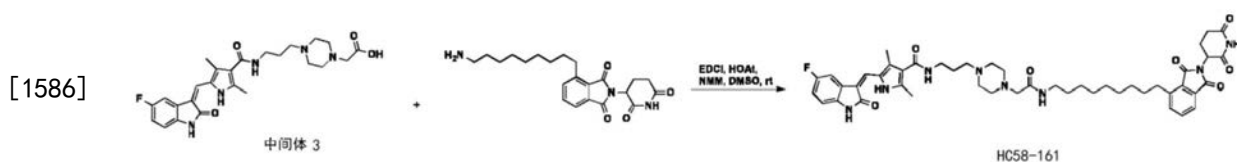
[1581] HC58-160的合成



[1583] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (5.9mg, 0.0083mmol, 1.0当量)、4-((8-氨基辛基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (4.7mg, 0.009mmol, 1.1当量)、EDCI (2.3mg, 0.012mmol, 1.5当量)、HOAt (2.0mg, 0.012mmol, 1.5当量)、和NMM (4.2mg, 0.042mmol, 5.0当量) 在DMSO (0.6mL) 中合成HC58-160。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-160 (4.5mg, 49%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.68 (s, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 3H), 6.90-6.84 (m, 2H), 5.11 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 4.20 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.50 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.47-3.36 (m, 4H), 3.29-3.21 (m, 6H), 3.08-2.84 (m, 5H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.16-2.05 (m, 3H), 1.84 (p, J=6.5Hz, 2H), 1.59-1.49 (m, 4H), 1.46-1.34 (m, 6H)。HRMS: C₄₆H₅₆FN₈O₈ [M+H⁺] 的计算值: 867.4205, 发现: 867.4221。

[1584] 实施例69

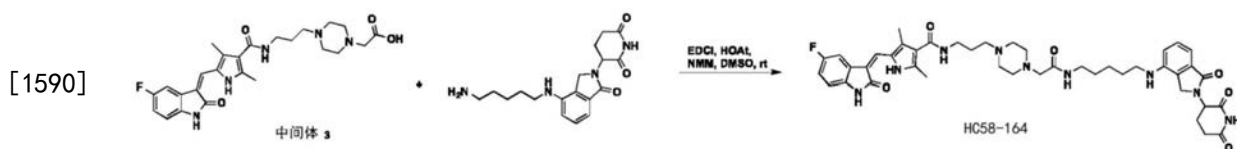
[1585] HC58-161的合成



[1587] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (12.0mg, 0.017mmol, 1.0当量)、4-((5-氨基戊基)氧基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (9.4mg, 0.018mmol, 1.1当量)、EDCI (5.0mg, 0.026mmol, 1.5当量)、HOAt (4.0mg, 0.026mmol, 1.5当量)、和NMM (8.6mg, 0.085mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-161。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-161 (6.5mg, 35%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.66 (s, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 5.13 (dd, J=12.7, 5.5Hz, 1H), 3.55-3.39 (m, 6H), 3.28-3.21 (m, 4H), 3.14-2.95 (m, 6H), 2.89 (ddd, J=17.3, 13.8, 5.3Hz, 1H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.19-2.04 (m, 3H), 1.65 (p, J=7.5Hz, 2H), 1.57-1.49 (m, 2H), 1.43-1.27 (m, 12H)。HRMS: C₄₇H₅₈FN₈O₇ [M+H⁺] 的计算值: 865.4412, 发现: 865.4430。

[1588] 实施例70

[1589] HC58-164的合成

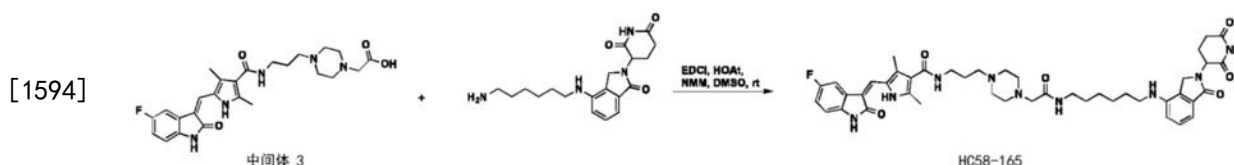


[1591] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (14.0mg, 0.02mmol, 1.0当量)、3-(4-((5-氨基戊基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (10.0mg, 0.022mmol, 1.1当量)、EDCI (5.8mg, 0.03mmol, 1.5当量)、HOAt (4.1mg, 0.03mmol, 1.5当量)、和NMM (10.1mg, 0.1mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-164。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-

164 (8.9mg, 35%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.70 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.39 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 5.17 (dd, J=13.5, 5.2Hz, 1H), 4.46 (d, J=16.9Hz, 1H), 4.38 (d, J=16.9Hz, 1H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.40-3.21 (m, 8H), 3.15 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.06-2.88 (m, 7H), 2.51 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.02 (p, J=6.4Hz, 2H), 1.65-1.51 (m, 4H), 1.39-1.27 (m, 2H)。HRMS: C₄₃H₅₃FN₉O₆ [M+H⁺] 的计算值: 810.4103, 发现: 810.4119。

[1592] 实施例71

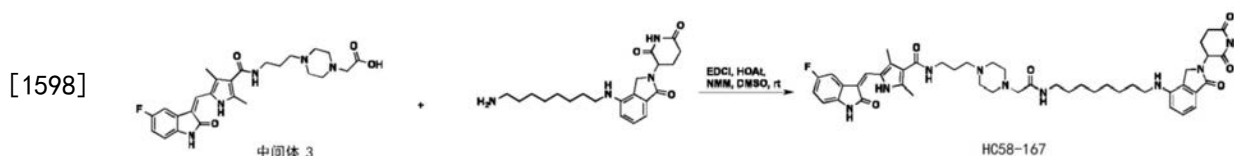
[1593] HC58-165的合成



[1595] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (5.7mg, 0.0085mmol, 1.0当量)、3-(4-((6-氨基己基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (4.0mg, 0.0085mmol, 1.0当量)、EDCI (2.5mg, 0.013mmol, 1.5当量)、HOAt (2.0mg, 0.013mmol, 1.5当量)、和NMM (4.3mg, 0.043mmol, 5.0当量) 在DMSO (0.6mL) 中合成HC58-165。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-165 (3.4mg, 38%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.32 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.95-6.85 (m, 2H), 5.15 (dd, J=13.5, 5.1Hz, 1H), 4.38 (d, J=16.7Hz, 1H), 4.29 (d, J=16.8Hz, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.50 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.41-3.33 (m, 4H), 3.26 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.22-3.16 (m, 4H), 3.03-2.79 (m, 7H), 2.53 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 4H), 1.45-1.28 (m, 4H)。HRMS: C₄₄H₅₅FN₉O₆ [M+H⁺] 的计算值: 824.4259, 发现: 824.4267。

[1596] 实施例72

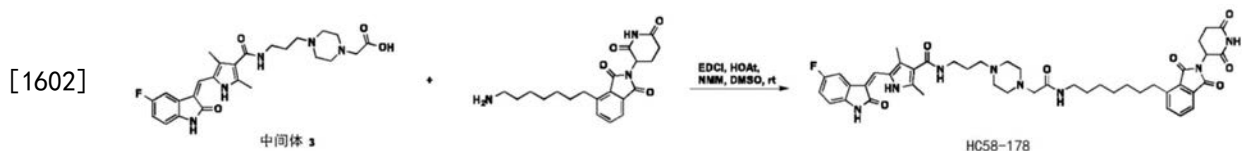
[1597] HC58-167的合成



[1599] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (11.4mg, 0.016mmol, 1.0当量)、3-(4-((8-氨基辛基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮 (9.0mg, 0.018mmol, 1.1当量)、EDCI (4.6mg, 0.024mmol, 1.5当量)、HOAt (3.3mg, 0.024mmol, 1.5当量)、和NMM (8.1mg, 0.08mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-167。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-167 (9.3mg, 54%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.93-6.83 (m, 2H), 5.15 (dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.41 (d, J=16.5Hz, 1H), 4.33 (d, J=17.3Hz, 1H), 3.83-3.69 (m, 2H), 3.56-3.28 (m, 8H), 3.27-3.20 (m, 4H), 3.10-2.87 (m, 7H), 2.51 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.53 (s, 4H), 1.45-1.26 (m, 8H)。HRMS: C₄₆H₅₉FN₉O₆ [M+H⁺] 的计算值: 852.4572, 发现: 852.4561。

[1600] 实施例73

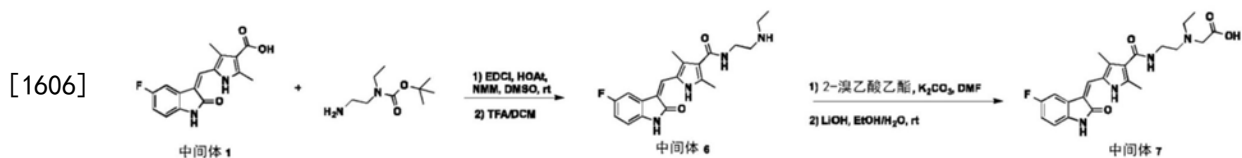
[1601] HC58-178的合成



[1603] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3(12.0mg,0.017mmol,1.0当量)、4-(7-氨基庚基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(9.7mg,0.02mmol,1.2当量)、EDCI(5.0mg,0.026mmol,1.5当量)、HOAt(4.0mg,0.026mmol,1.5当量)、和NMM(8.6mg,0.085mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-178。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-178(6.8mg,38%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ13.65(s,1H),7.71-7.67(m,2H),7.63-7.59(m,1H),7.53(s,1H),7.39(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),6.89-6.82(m,2H),5.13(dd,J=12.8,5.5Hz,1H),3.51(t,J=6.5Hz,2H),3.47-3.37(m,4H),3.27-3.21(m,4H),3.12-2.94(m,6H),2.88(ddd,J=17.4,13.9,5.3Hz,1H),2.80-2.69(m,2H),2.50(s,3H),2.45(s,3H),2.18-2.04(m,3H),1.71-1.62(m,2H),1.52(p,J=7.3Hz,2H),1.44-1.30(m,8H)。HRMS:C₄₅H₅₄N₈O₇[M+H⁺]的计算值:837.4099,发现:837.4112。

[1604] 实施例74

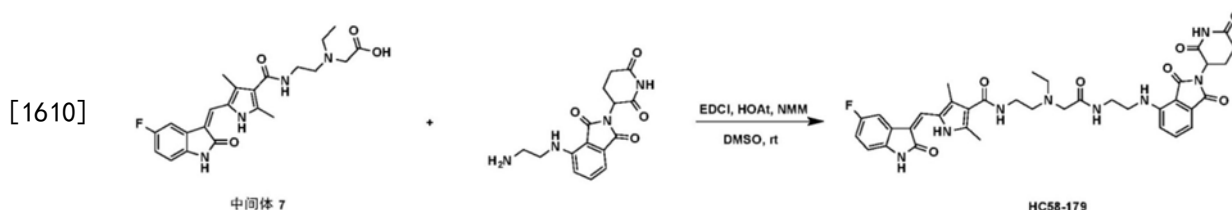
[1605] 中间体7的合成



[1607] 向中间体1(150mg,0.5mmol)在DMSO(5mL)中的溶液中添加(2-氨基乙基)(乙基)氨基甲酸叔丁酯(141.2mg,0.75mmol,1.5当量)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)(144mg,0.75mmol,1.5当量)、HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)(102mg,0.75mmol,1.5当量)、和NMM(N-甲基吗啉)(152mg,1.5mmol,3.0当量)。在室温下搅拌过夜之后,将所得混合物通过制备型HPLC(10%-100%甲醇/在H₂O中的0.1%TFA)来纯化以得到TFA盐形式的黄色固体。将获得的固体溶解于DCM(4mL)中。向所得溶液中添加TFA(2mL)。在室温下搅拌1h之后,将反应混合物浓缩并且将残余物通过制备型HPLC(10%-100%甲醇/在H₂O中的0.1%TFA)来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的中间体6(138mg,两步产率为57%)。ESI m/z=371.2[M+H⁺]。向中间体6(70mg,0.145mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加碳酸钾(40mg,0.29mmol,2.0当量)和溴乙酸乙酯(48.3mg,0.29mmol,2.0当量)。然后将混合物在70℃下搅拌3h。添加水(20mL)以淬灭反应。将混合物用乙酸乙酯萃取(3×20mL)。将有机层合并和用盐水洗涤、经Na₂SO₄干燥、过滤并且蒸发以得到黄色固体。将获得的黄色固体溶解于EtOH/H₂O(2.5mL/0.5mL)中。向所得溶液中添加氢氧化锂(11mg,0.46mmol,3当量)。在室温下搅拌过夜之后,将反应混合物浓缩并且将残余物通过制备型HPLC(10%-100%甲醇/在H₂O中的0.1%TFA)来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的中间体7(58.7mg,两步产率为75%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ7.60-7.54(m,1H),7.44-7.38(m,1H),6.92-6.83(m,2H),4.08(s,2H),3.81-3.72(m,2H),3.51-3.43(m,4H),2.53(s,3H),2.49(s,3H),1.44(t,J=7.2Hz,3H)。ESI m/z=429.2[M+H⁺]。

[1608] 实施例75

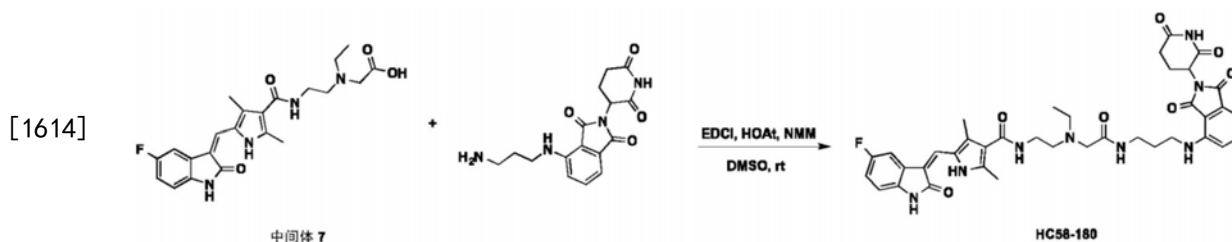
[1609] HC58-179的合成



[1611] 向中间体7 (7.0mg, 0.0129mmol, 1.0当量) 在DMSO (1mL) 中的溶液中添加4-(2-氨基乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (6.2mg, 0.0143mmol, 1.1当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺) (4.0mg, 0.02mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (3.0mg, 0.02mmol, 1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (5.3mg, 0.052mmol, 4.0当量)。在室温下搅拌过夜之后,将所得混合物通过制备型HPLC (10%-100% MeOH/在H₂O中的0.1% TFA) 来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-179 (4.7mg, 43%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 13.63 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.37 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 5.04 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 4.16-3.94 (m, 2H), 3.93-3.75 (m, 1H), 3.73-3.34 (m, 9H), 2.84 (ddd, J=18.4, 13.7, 5.3Hz, 1H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H)。HRMS: C₃₇H₄₀N₈O₇ [M+H⁺] 的计算值: 727.3004, 发现: 727.3013。

[1612] 实施例76

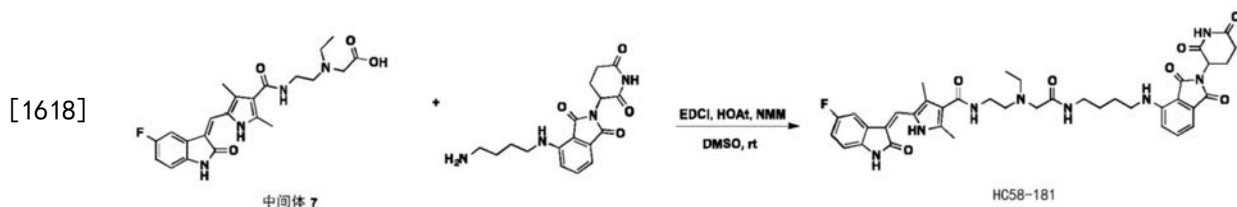
[1613] HC58-180的合成



[1615] 按照用于制备HC58-179的标准过程,从中间体7 (7.0mg, 0.0129mmol, 1.0当量)、4-(3-氨基丙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (6.4mg, 0.0143mmol, 1.1当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺) (4.0mg, 0.02mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (3.0mg, 0.02mmol, 1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (5.3mg, 0.052mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-180。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-180 (6.0mg, 54%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 13.64 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.37 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.94-6.83 (m, 3H), 5.05 (dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 4.18-3.98 (m, 2H), 3.91-3.77 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 8H), 2.86 (ddd, J=19.1, 14.0, 5.3Hz, 1H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.44 (t, J=7.2Hz, 3H)。HRMS: C₃₈H₄₂N₈O₇ [M+H⁺] 的计算值: 741.3160, 发现: 741.3152。

[1616] 实施例77

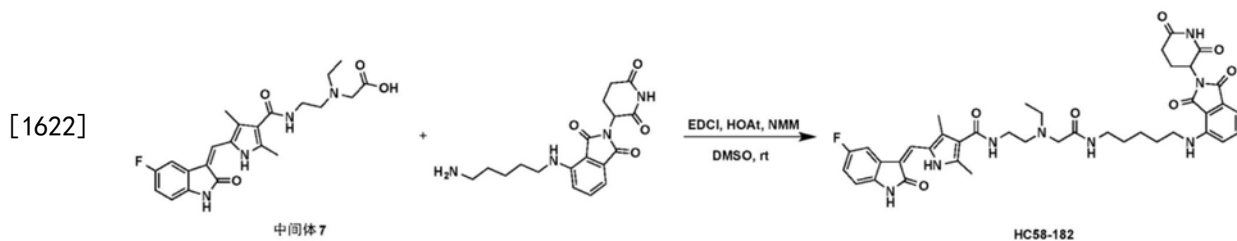
[1617] HC58-181的合成



[1619] 按照用于制备HC58-179的标准过程,从中间体7(7.0mg,0.0129mmol,1.0当量)、4-((4-氨基丁基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(6.6mg,0.0143mmol,1.1当量)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)(4.0mg,0.02mmol,1.5当量)、HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)(3.0mg,0.02mmol,1.5当量)、和NMM(N-甲基吗啉)(5.3mg,0.052mmol,4.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-181。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-181(3.6mg,32%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ13.64(s,1H),7.52-7.44(m,2H),7.40-7.32(m,1H),7.02-6.91(m,2H),6.89-6.76(m,2H),5.12-5.00(m,1H),4.17-3.96(m,2H),3.92-3.58(m,2H),3.43(s,4H),3.33-3.25(m,4H),2.84(ddd,J=18.0,13.9,5.3Hz,1H),2.77-2.66(m,2H),2.51(s,3H),2.45(s,3H),2.17-2.05(m,1H),1.66(s,4H),1.46-1.39(m,3H)。HRMS:C₃₉H₄₄N₈O₇[M+H⁺]的计算值:755.3317,发现:755.3332。

[1620] 实施例78

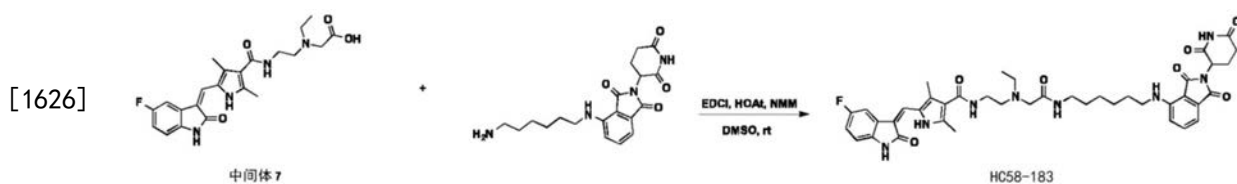
[1621] HC58-182的合成



[1623] 按照用于制备HC58-179的标准过程,从中间体7(7.0mg,0.0129mmol,1.0当量)、4-((5-氨基戊基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(6.8mg,0.0143mmol,1.1当量)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)(4.0mg,0.02mmol,1.5当量)、HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)(3.0mg,0.02mmol,1.5当量)、和NMM(N-甲基吗啉)(5.3mg,0.052mmol,4.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC58-182。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-182(4.5mg,40%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ13.62(s,1H),7.48-7.42(m,2H),7.35(dd,J=8.9,2.4Hz,1H),6.96-6.92(m,2H),6.89-6.79(m,2H),5.04(dd,J=12.7,5.5Hz,1H),4.17-3.97(m,2H),3.86(s,1H),3.63(s,1H),3.57-3.37(m,4H),3.25(t,J=6.9Hz,4H),2.85(ddd,J=17.0,13.7,5.2Hz,1H),2.78-2.66(m,2H),2.51(s,3H),2.45(s,3H),2.15-2.05(m,1H),1.71-1.56(m,4H),1.49-1.38(m,5H)。HRMS:C₄₀H₄₆N₈O₇[M+H⁺]的计算值:769.3473,发现:769.3489。

[1624] 实施例79

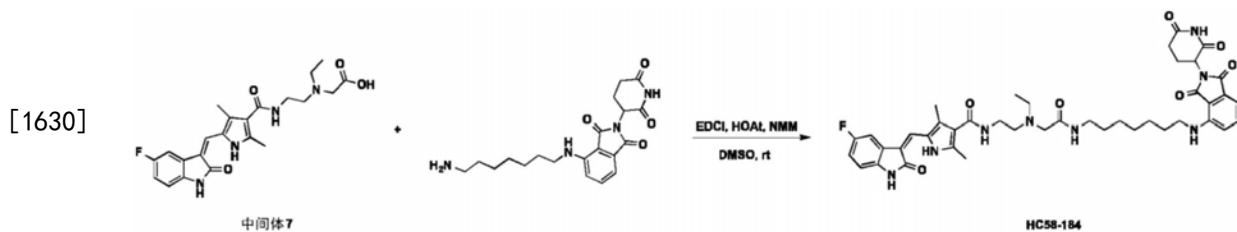
[1625] HC58-183的合成



[1627] 按照用于制备HC58-179的标准过程,从中间体7 (7.0mg,0.0129mmol,1.0当量)、4-((6-氨基己基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (5.9mg,0.0143mmol,1.1当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺) (4.0mg,0.02mmol,1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (3.0mg,0.02mmol,1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (5.3mg,0.052mmol,4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-183。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-183 (5.9mg,51%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.66 (s,1H), 7.50 (s,1H), 7.46-7.43 (m,1H), 7.37 (dd, J=9.0,2.5Hz,1H), 6.93 (s,1H), 6.91 (s,1H), 6.88-6.80 (m,2H), 5.04 (dd, J=12.8,5.4Hz,1H), 4.17-3.95 (m,2H), 3.87 (s,1H), 3.63 (s,1H), 3.57-3.37 (m,4H), 3.27-3.17 (m,4H), 2.92-2.81 (m,1H), 2.77-2.64 (m,2H), 2.53 (s,3H), 2.46 (s,3H), 2.16-2.07 (m,1H), 1.67-1.51 (m,4H), 1.48-1.36 (m,7H)。HRMS:C₄₁H₄₈FN₈O₇[M+H⁺]的计算值:783.3630,发现:783.3639。

[1628] 实施例80

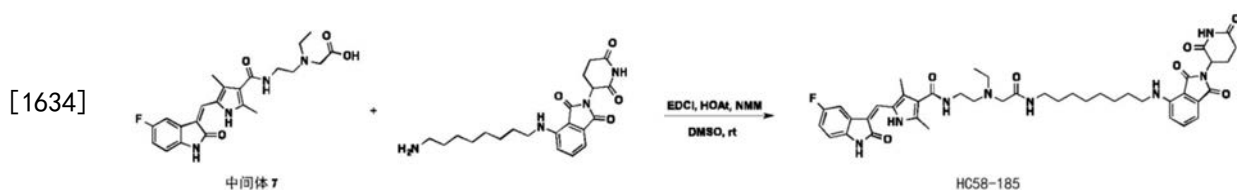
[1629] HC58-184的合成



[1631] 按照用于制备HC58-179的标准过程,从中间体7 (7.0mg,0.0129mmol,1.0当量)、4-((7-氨基庚基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (7.2mg,0.0143mmol,1.1当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺) (4.0mg,0.02mmol,1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (3.0mg,0.02mmol,1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (5.3mg,0.052mmol,4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-184。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-184 (4.8mg,41%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.64 (s,1H), 7.49-7.42 (m,2H), 7.34 (dd, J=8.7,2.7Hz,1H), 6.94 (dd, J=7.3,2.9Hz,1H), 6.91 (dd, J=8.7,2.8Hz,1H), 6.87-6.77 (m,2H), 5.08-5.02 (m,1H), 4.13-3.96 (m,2H), 3.86 (s,1H), 3.63 (s,1H), 3.56-3.36 (m,4H), 3.30-3.15 (m,4H), 2.91-2.81 (m,1H), 2.78-2.65 (m,2H), 2.52 (s,3H), 2.45 (s,3H), 2.16-2.07 (m,1H), 1.56 (d, J=30.8Hz,4H), 1.49-1.30 (m,9H)。HRMS:C₄₂H₅₀FN₈O₇[M+H⁺]的计算值:797.3786,发现:797.3774。

[1632] 实施例81

[1633] HC58-185的合成

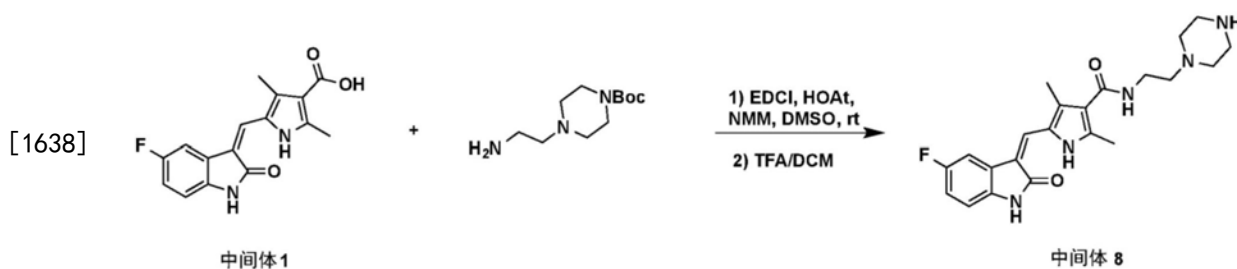


[1635] 按照用于制备HC58-179的标准过程,从中间体7 (7.0mg,0.0129mmol,1.0当量)、4-((8-氨基辛基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (7.4mg,0.0143mmol,1.1当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺) (4.0mg,0.02mmol,1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (3.0mg,0.02mmol,1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (5.3mg,

0.052mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC58-185。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC58-185 (5.6mg, 47%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.67 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.87-6.78 (m, 2H), 5.04 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 4.14-3.98 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.56-3.37 (m, 4H), 3.29-3.17 (m, 4H), 2.85 (ddd, J=17.6, 14.0, 5.3Hz, 1H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 4H), 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.41-1.26 (m, 8H)。HRMS: C₄₃H₅₂FN₈O₇[M+H⁺] 的计算值: 811.3943, 发现: 811.3959。

[1636] 实施例82

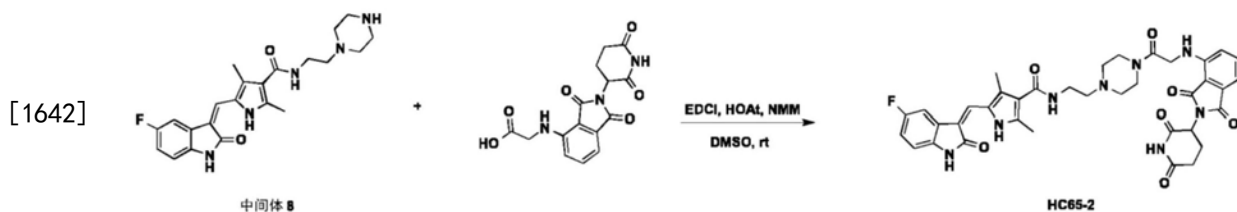
[1637] 中间体8的合成



[1639] 向中间体1 (150mg, 0.5mmol) 在DMSO (5mL) 中的溶液中添加4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (149mg, 0.65mmol, 1.3当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺) (144mg, 0.75mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (102mg, 0.75mmol, 1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (152mg, 1.5mmol, 3.0当量)。在室温下搅拌过夜之后, 将所得混合物通过制备型HPLC (10%-100%甲醇/在H₂O中的0.1%TFA) 来纯化以得到TFA盐形式的黄色固体。将获得的固体溶解于DCM (4mL) 中。向所得溶液中添加TFA (2mL)。在室温下搅拌1h之后, 将反应混合物浓缩并且将残余物通过制备型HPLC (10%-100%甲醇/在H₂O中的0.1%TFA) 来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的中间体8 (170mg, 两步产率为53%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ7.60 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 2H), 3.62 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.39-3.34 (m, 4H), 3.05 (s, 4H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。ESI m/z = 412.2 [M+H⁺]。

[1640] 实施例83

[1641] HC65-2的合成

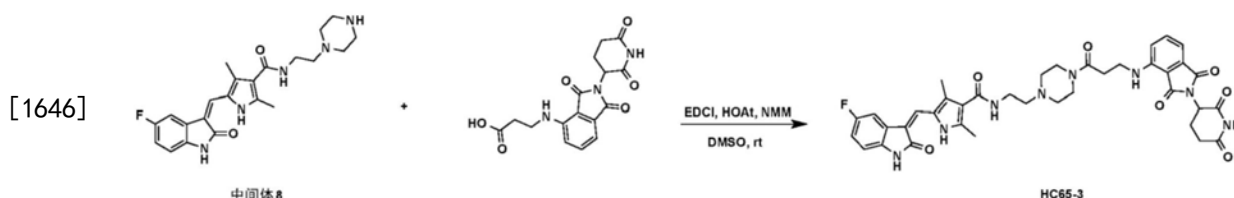


[1643] 向中间体8 (10mg, 0.0156mmol, 1.1当量) 在DMSO (1mL) 中的溶液中添加(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酸 (4.9mg, 0.0149mmol, 1.0当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺) (4.3mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (3.1mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (6.1mg, 0.06mmol, 4.0当量)。在室温下搅拌过夜之后, 将所得混合物通过制备型HPLC (10%-100%MeOH/在H₂O

中的0.1% TFA 来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-2 (7.0mg, 56%)。¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ13.84 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.97-6.89 (m, 2H), 5.11 (dd, J=12.7, 5.4Hz, 1H), 4.52-4.21 (m, 6H), 4.01-3.68 (m, 6H), 3.64-3.53 (m, 2H), 2.99 (ddd, J=17.4, 14.4, 5.8Hz, 1H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.27-2.22 (m, 1H)。HRMS: C₃₇H₃₈FN₈O₇[M+H⁺]的计算值:725.2847,发现:725.2842。

[1644] 实施例84

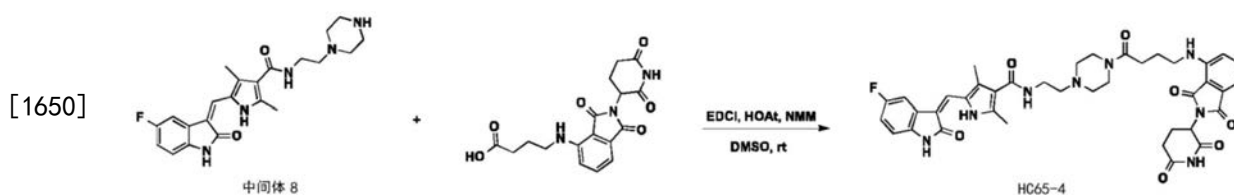
[1645] HC65-3的合成



[1647] 按照用于制备HC65-2的标准过程,从中间体8 (10mg, 0.0156mmol, 1.1当量)、3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酸 (5.1mg, 0.0149mmol, 1.0当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺) (4.3mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (3.1mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (6.1mg, 0.06mmol, 4.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC65-3。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-3 (7.4mg, 58%)。¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ13.83 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.98-6.87 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.09 (dd, J=12.5, 5.4Hz, 1H), 4.50-4.02 (m, 8H), 4.00-3.81 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.97 (ddd, J=18.1, 14.8, 5.0Hz, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.28-2.17 (m, 1H)。HRMS: C₃₈H₄₀FN₈O₇[M+H⁺]的计算值:739.3004,发现:739.3021。

[1648] 实施例85

[1649] HC65-4的合成

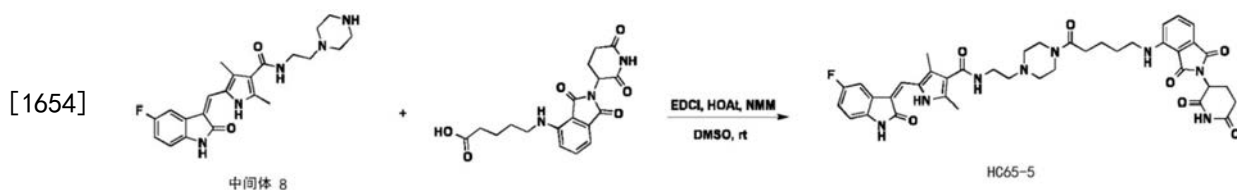


[1651] 按照用于制备HC65-2的标准过程,从中间体8 (10mg, 0.0156mmol, 1.1当量)、4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酸 (5.4mg, 0.0149mmol, 1.0当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺) (4.3mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (3.1mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (6.1mg, 0.06mmol, 4.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC65-4。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-4 (6.5mg, 50%)。¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ13.84 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.09 (dd, J=12.6, 5.4Hz, 1H), 4.02-3.72 (m, 10H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.45 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.61 (s,

2H), 2.55 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 2H)。HRMS: $C_{39}H_{42}FN_8O_7$ [$M+H^+$] 的计算值: 753.3160, 发现: 753.3167。

[1652] 实施例86

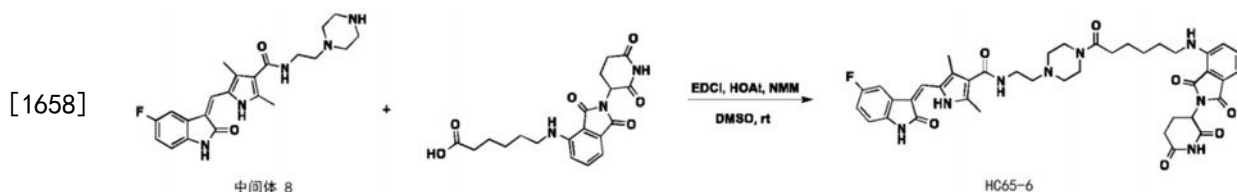
[1653] HC65-5的合成



[1655] 按照用于制备HC65-2的标准过程,从中间体8 (10mg, 0.0156mmol, 1.1当量)、5-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基戊酸 (5.6mg, 0.0149mmol, 1.0当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺) (4.3mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (3.1mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (6.1mg, 0.06mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC65-5。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-5 (5.0mg, 38%)。 1H NMR (600MHz, 丙酮- d_6) δ 13.85 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.98-6.88 (m, 2H), 5.10 (dd, $J=12.7, 5.4$ Hz, 1H), 4.08-3.64 (m, 6H), 3.61-3.51 (m, 2H), 3.47-3.08 (m, 6H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 4H)。HRMS: $C_{40}H_{44}FN_8O_7$ [$M+H^+$] 的计算值: 767.3317, 发现: 767.3331。

[1656] 实施例87

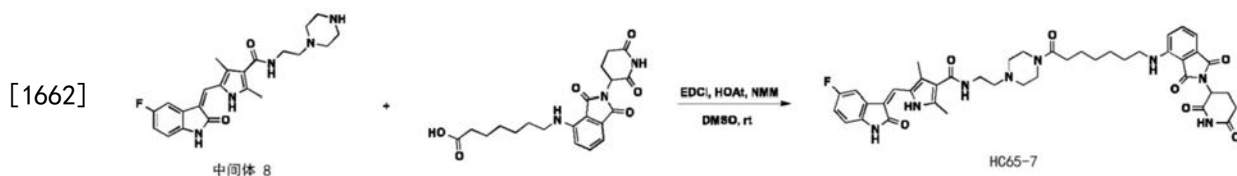
[1657] HC65-6的合成



[1659] 按照用于制备HC65-2的标准过程,从中间体8 (10mg, 0.0156mmol, 1.1当量)、6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基己酸 (5.8mg, 0.0149mmol, 1.0当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺) (4.3mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (3.1mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (6.1mg, 0.06mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC65-6。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-6 (5.7mg, 43%)。 1H NMR (600MHz, 丙酮- d_6) δ 13.85 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.97-6.88 (m, 2H), 5.09 (dd, $J=12.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.99-3.66 (m, 6H), 3.56 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.34-3.10 (m, 4H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.48 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 4H), 1.49 (p, $J=7.7$ Hz, 2H)。HRMS: $C_{41}H_{46}FN_8O_7$ [$M+H^+$] 的计算值: 781.3473, 发现: 781.3465。

[1660] 实施例88

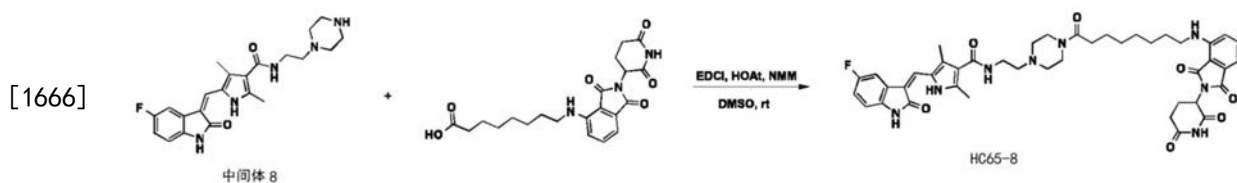
[1661] HC65-7的合成



[1663] 按照用于制备HC65-2的标准过程,从中间体8(10mg,0.0156mmol,1.1当量)、7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酸(6.0mg,0.0149mmol,1.0当量)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)(4.3mg,0.0225mmol,1.5当量)、HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)(3.1mg,0.0225mmol,1.5当量)、和NMM(N-甲基吗啉)(6.1mg,0.06mmol,4.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC65-7。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-7(6.6mg,49%)。¹H NMR(600MHz,丙酮-d₆) δ13.86(s,1H),10.01(s,1H),9.98(s,1H),7.75(s,1H),7.71(s,1H),7.62-7.56(m,2H),7.10(d,J=8.5Hz,1H),7.04(d,J=7.0Hz,1H),6.98-6.89(m,2H),5.09(dd,J=12.6,5.5Hz,1H),3.94-3.86(m,2H),3.83-3.61(m,4H),3.57(s,2H),3.38(t,J=7.0Hz,2H),3.32-3.07(m,4H),2.97(ddd,J=17.9,14.8,5.3Hz,1H),2.84-2.73(m,2H),2.55(s,3H),2.52(s,3H),2.45(t,J=7.4Hz,2H),2.26-2.18(m,1H),1.70(p,J=7.2Hz,2H),1.63(p,J=7.4Hz,2H),1.52-1.37(m,4H)。HRMS:C₄₂H₄₈N₈O₇[M+H⁺]的计算值:795.3630,发现:795.3642。

[1664] 实施例89

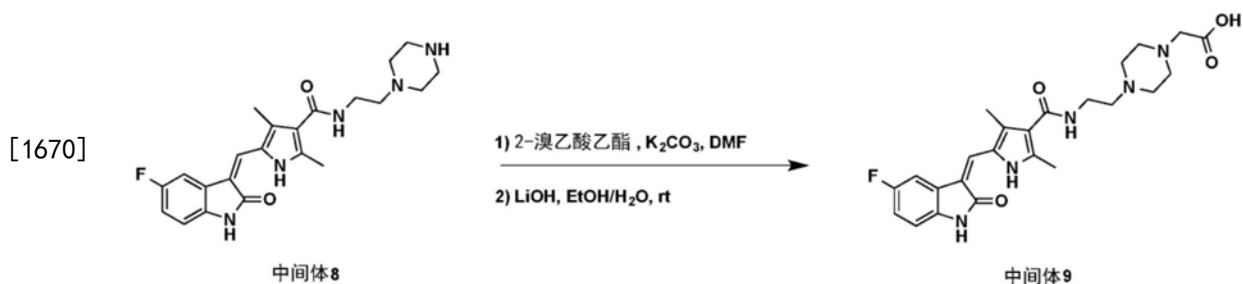
[1665] HC65-8的合成



[1667] 按照用于制备HC65-2的标准过程,从中间体8(10mg,0.0156mmol,1.1当量)、8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛酸(6.2mg,0.0149mmol,1.0当量)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)(4.3mg,0.0225mmol,1.5当量)、HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)(3.1mg,0.0225mmol,1.5当量)、和NMM(N-甲基吗啉)(6.1mg,0.06mmol,4.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC65-8。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-8(7.3mg,53%)。¹H NMR(600MHz,丙酮-d₆) δ13.86(s,1H),9.99(s,1H),9.98(s,1H),7.75(s,1H),7.71(t,J=5.6Hz,1H),7.63-7.55(m,2H),7.10(d,J=8.6Hz,1H),7.04(d,J=7.0Hz,1H),6.98-6.88(m,2H),5.09(dd,J=12.6,5.5Hz,1H),3.92(q,J=5.5Hz,6H),3.58(t,J=5.6Hz,2H),3.38(t,J=7.1Hz,2H),3.34-3.15(m,4H),2.97(ddd,J=18.0,14.7,5.2Hz,1H),2.83-2.73(m,2H),2.55(s,3H),2.52(s,3H),2.44(t,J=7.5Hz,2H),2.28-2.19(m,1H),1.70(p,J=7.2Hz,2H),1.61(p,J=7.5Hz,2H),1.48-1.34(m,6H)。HRMS:C₄₃H₅₀N₈O₇[M+H⁺]的计算值:809.3786,发现:809.3799。

[1668] 实施例90

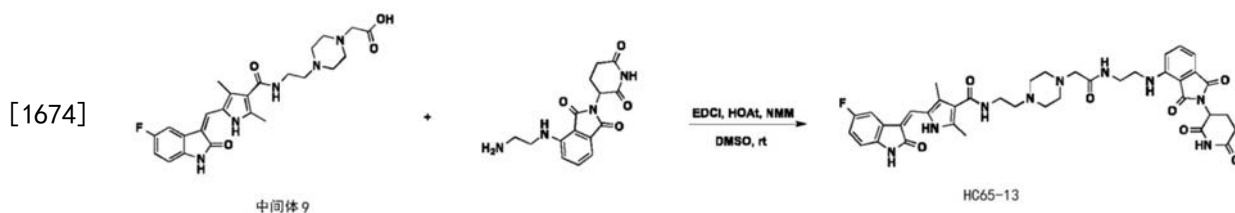
[1669] 中间体9的合成



[1671] 向中间体8 (80mg, 0.125mmol, 1.0当量) 在DMF (2mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (52mg, 0.375mmol, 3.0当量) 和溴乙酸乙酯 (42mg, 0.25mmol, 2.0当量)。然后将混合物在60℃下搅拌3h。添加水 (10mL) 以淬灭反应。将混合物用乙酸乙酯萃取 (3×10mL)。将有机层合并和用盐水洗涤、经 Na_2SO_4 干燥、过滤并且蒸发以得到黄色固体。将获得的黄色固体溶解于EtOH/ H_2O (2.5mL/0.5mL) 中。向所得溶液中添加氢氧化锂 (9mg, 0.375mmol, 3当量)。在室温下搅拌过夜之后, 将反应混合物浓缩并且将残余物通过制备型HPLC (10% - 100% 甲醇/在 H_2O 中的0.1% TFA) 来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的中间体9 (54.2mg, 两步产率为62%)。 1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 7.61 (s, 1H), 7.44 (dd, $J=8.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 3.73 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.36 (s, 4H), 3.26 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。ESI $m/z=470.2 [M+H]^+$ 。

[1672] 实施例91

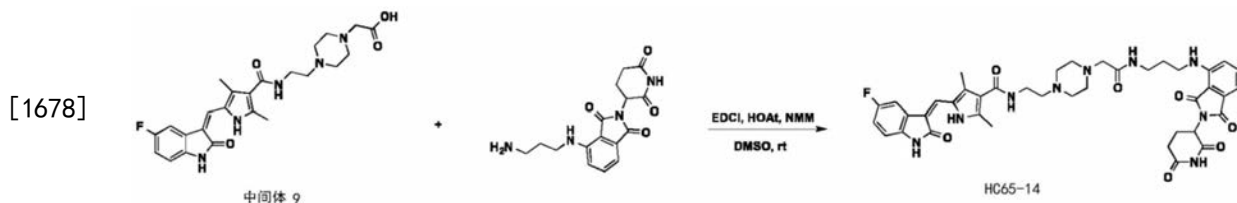
[1673] HC65-13的合成



[1675] 向中间体9 (7mg, 0.01mmol, 1.1当量) 在DMSO (1mL) 中的溶液中添加4-((2-氨基乙基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (4.8mg, 0.011mmol, 1.1当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺) (2.9mg, 0.015mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (2.0mg, 0.015mmol, 1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (5.0mg, 0.05mmol, 5.0当量)。在室温下搅拌过夜之后, 将所得混合物通过制备型HPLC (10% - 100% MeOH/在 H_2O 中的0.1% TFA) 来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-13 (5.8mg, 58%)。 1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 13.70 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=8.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=7.1, 3.1$ Hz, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 5.17-5.06 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.46-3.28 (m, 10H), 3.02-2.80 (m, 5H), 2.79-2.61 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.21-2.08 (m, 1H)。HRMS: $C_{39}H_{43}FN_9O_7 [M+H]^+$ 的计算值: 768.3269, 发现: 768.3282。

[1676] 实施例92

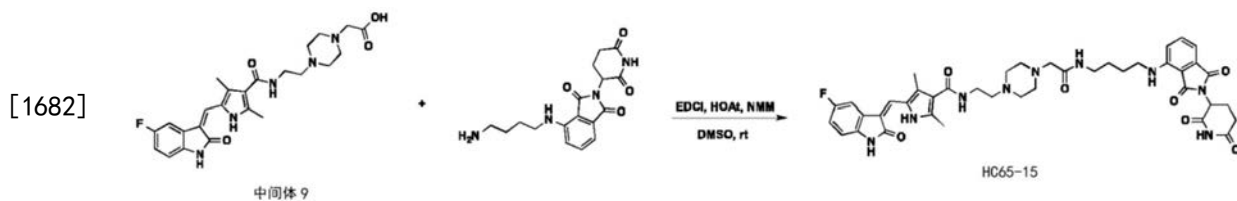
[1677] HC65-14的合成



[1679] 按照用于制备HC65-13的标准过程,从中间体9(7mg,0.01mmol,1.1当量)、4-((3-氨基丙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(4.9mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)(2.9mg,0.015mmol,1.5当量)、HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)(2.0mg,0.015mmol,1.5当量)、和NMM(N-甲基吗啉)(5.0mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC65-14。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-14(5.1mg,51%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄)δ13.70(s,1H),7.59-7.53(m,2H),7.42(d,J=8.9Hz,1H),7.08-7.02(m,2H),6.93-6.84(m,2H),5.09-5.04(m,1H),3.77-3.69(m,2H),3.50-3.27(m,12H),3.02(s,4H),2.90-2.81(m,1H),2.79-2.66(m,2H),2.52(s,3H),2.47(s,1H),2.17-2.07(m,1H),1.95-1.84(m,2H)。HRMS:C₄₀H₄₅FN₉O₇[M+H⁺]的计算值:782.3426,发现:782.3421。

[1680] 实施例93

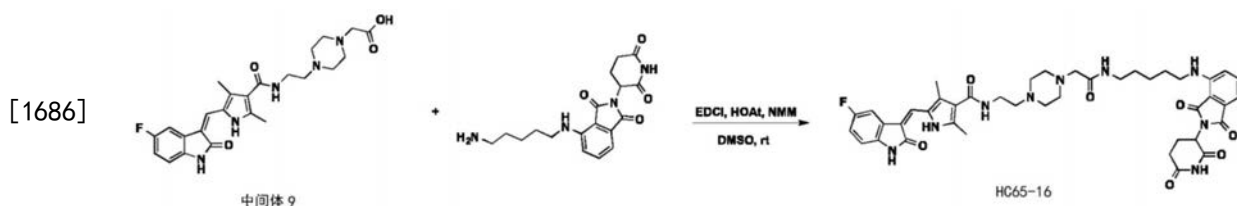
[1681] HC65-15的合成



[1683] 按照用于制备HC65-13的标准过程,从中间体9(7mg,0.01mmol,1.1当量)、4-((4-氨基丁基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(5.1mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)(2.9mg,0.015mmol,1.5当量)、HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)(2.0mg,0.015mmol,1.5当量)、和NMM(N-甲基吗啉)(5.0mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC65-15。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-15(4.6mg,45%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄)δ13.73(s,1H),7.62-7.54(m,2H),7.46-7.41(m,1H),7.10-7.02(m,2H),6.92-6.85(m,2H),5.07(dd,J=12.7,5.7Hz,1H),3.73(t,J=6.0Hz,2H),3.48-3.33(m,12H),3.08-2.81(m,5H),2.78-2.66(m,2H),2.53(s,3H),2.49(s,3H),2.17-2.09(m,1H),1.79-1.62(m,4H)。HRMS:C₄₁H₄₇FN₉O₇[M+H⁺]的计算值:796.3582,发现:796.3595。

[1684] 实施例94

[1685] HC65-16的合成

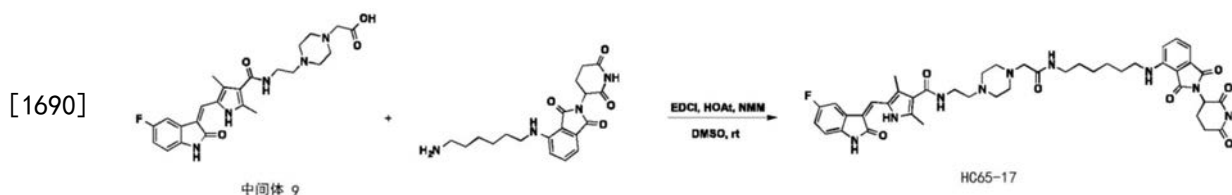


[1687] 按照用于制备HC65-13的标准过程,从中间体9(7mg,0.01mmol,1.1当量)、4-((5-

氨基戊基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(5.2mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)(2.9mg,0.015mmol,1.5当量)、HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)(2.0mg,0.015mmol,1.5当量)、和NMM(N-甲基吗啉)(5.0mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC65-16。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-16(5.1mg,49%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ13.72(s,1H),7.58(s,1H),7.55(dd,J=8.6,7.1Hz,1H),7.43(dd,J=8.9,2.4Hz,1H),7.05(d,J=4.7Hz,1H),7.03(d,J=3.2Hz,1H),6.91-6.84(m,2H),5.05(dd,J=12.8,5.5Hz,1H),3.73(t,J=6.0Hz,2H),3.48-3.34(m,8H),3.32-3.26(m,4H),3.01(s,4H),2.85(ddd,J=17.6,14.0,5.3Hz,1H),2.79-2.68(m,2H),2.53(s,3H),2.48(s,3H),2.16-2.07(m,1H),1.70(p,J=6.9Hz,2H),1.61(p,J=7.0Hz,2H),1.52-1.42(m,2H)。HRMS:C₄₂H₄₉FN₉O₇[M+H⁺]的计算值:810.3739,发现:810.3747。

[1688] 实施例95

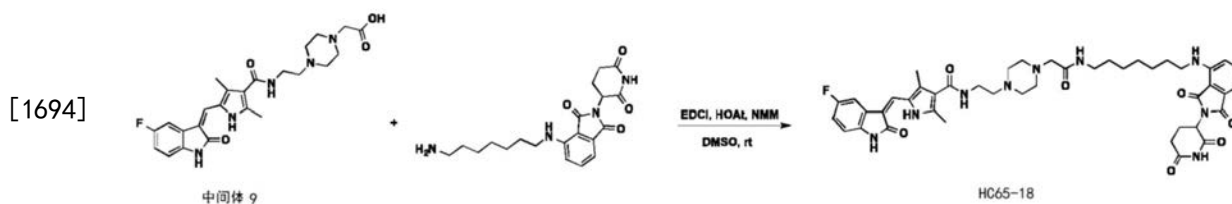
[1689] HC65-17的合成



[1691] 按照用于制备HC65-13的标准过程,从中间体9(7mg,0.01mmol,1.1当量)、4-((6-氨基己基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(4.5mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)(2.9mg,0.015mmol,1.5当量)、HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)(2.0mg,0.015mmol,1.5当量)、和NMM(N-甲基吗啉)(5.0mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC65-17。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-17(4.7mg,45%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ13.74(s,1H),7.60(s,1H),7.58-7.53(m,1H),7.49-7.42(m,1H),7.11-7.00(m,2H),6.95-6.85(m,2H),5.12-5.03(m,1H),3.79-3.70(m,2H),3.52-3.24(m,12H),3.00(s,4H),2.90-2.82(m,1H),2.80-2.68(m,2H),2.53(s,3H),2.49(d,J=1.4Hz,3H),2.19-2.04(m,1H),1.76-1.65(m,2H),1.62-1.53(m,2H),1.53-1.38(m,4H)。HRMS:C₄₃H₅₁FN₉O₇[M+H⁺]的计算值:824.3895,发现:824.3888。

[1692] 实施例96

[1693] HC65-18的合成

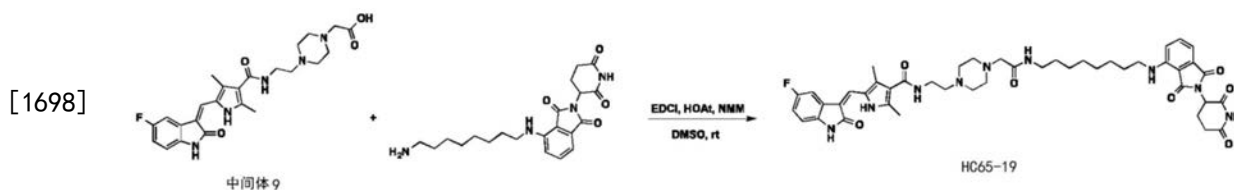


[1695] 按照用于制备HC65-13的标准过程,从中间体9(7mg,0.01mmol,1.1当量)、4-((7-氨基庚基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(5.5mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)(2.9mg,0.015mmol,1.5当量)、HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)(2.0mg,0.015mmol,1.5当量)、和NMM(N-甲基吗啉)(5.0mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC65-18。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-

18 (4.2mg, 39%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.71 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.43 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 5.06 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 3.74 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.39-3.28 (m, 6H), 3.25 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.86 (ddd, J=17.5, 13.9, 5.3Hz, 1H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.67 (p, J=7.0Hz, 2H), 1.55 (p, J=7.1Hz, 2H), 1.48-1.34 (m, 6H)。HRMS: C₄₄H₅₃FN₉O₇ [M+H]⁺ 的计算值: 838.4052, 发现: 838.4069。

[1696] 实施例97

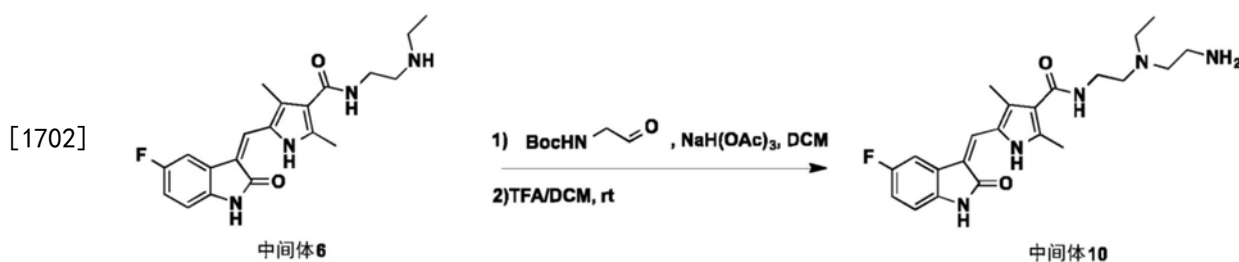
[1697] HC65-19的合成



[1699] 按照用于制备HC65-13的标准过程,从中间体9 (7mg, 0.01mmol, 1.1当量)、4-((8-氨基辛基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (5.7mg, 0.011mmol, 1.1当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺) (2.9mg, 0.015mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (2.0mg, 0.015mmol, 1.5当量) 和NMM (N-甲基吗啉) (5.0mg, 0.05mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC65-19。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-19 (5.9mg, 46%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.74 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.45 (dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.92-6.84 (m, 2H), 5.07 (dd, J=12.7, 5.5Hz, 1H), 3.73 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.51-3.27 (m, 10H), 3.24 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.01 (s, 4H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.48-1.31 (m, 8H)。HRMS: C₄₅H₅₅FN₉O₇ [M+H]⁺ 的计算值: 852.4208, 发现: 852.4216。

[1700] 实施例98

[1701] 中间体10的合成

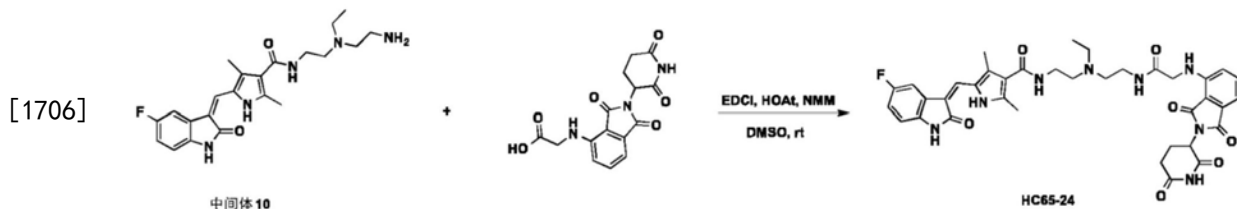


[1703] 向中间体6 (60mg, 0.124mmol, 1.0当量) 在DCM (2mL) 中的溶液中添加Et₃N (19mg, 0.186mmol, 1.5当量)、(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯 (30mg, 0.186mmol, 1.5当量)、NaH(OAc)₃ (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺) (144mg, 0.75mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (102mg, 0.75mmol, 1.5当量) 和NMM (N-甲基吗啉) (52mg, 0.248mmol, 2.0当量)。在室温下搅拌3h过夜之后,用水 (1mL) 淬灭反应并且在真空下浓缩。将所得混合物通过制备型HPLC (10%-100% 甲醇/在H₂O中的0.1% TFA) 来纯化以得到TFA盐形式的黄色固体。将获得的固体溶解于DCM (4mL) 中。向所得溶液中添加TFA (2mL)。在室温下搅拌1h之后,将反应混合物浓缩并且将残余物通过制备型HPLC (10%-100% 甲醇/在H₂O中的0.1%

TFA) 来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的中间体10 (51mg, 两步产率为64%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ7.61 (s, 1H), 7.45 (dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 6.94-6.86 (m, 2H), 3.76 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.50-3.35 (m, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.40 (t, J=7.2Hz, 3H)。ESI m/z=414.2[M+H⁺]。

[1704] 实施例99

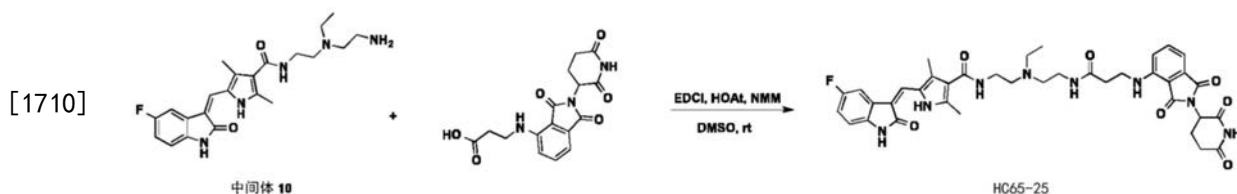
[1705] HC65-24的合成



[1707] 向中间体10 (9.5mg, 0.0148mmol, 1.06当量) 在DMSO (1mL) 中的溶液中添加 (2- (2, 6-二氧代哌啶-3-基) -1, 3-二氧代异吲哚啉-4-基) 甘氨酸 (4.6mg, 0.014mmol, 1.0当量)、EDCI (1-乙基-3- (3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺) (4.0mg, 0.021mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (2.9mg, 0.021mmol, 1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (5.7mg, 0.056mmol, 4.0当量)。在室温下搅拌过夜之后, 将所得混合物通过制备型HPLC (10% -100% MeOH/在H₂O中的0.1% TFA) 来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-24 (7.4mg, 63%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.47 (s, 1H), 7.36 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.87 (dtd, J=19.1, 8.6, 3.3Hz, 2H), 6.73-6.66 (m, 2H), 5.04-4.99 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.79-3.61 (m, 4H), 3.59-3.38 (m, 6H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.46 (t, J=7.2Hz, 3H)。HRMS: C₃₇H₄₀FN₈O₇ [M+H⁺] 的计算值: 727.3004, 发现: 727.3013。

[1708] 实施例100

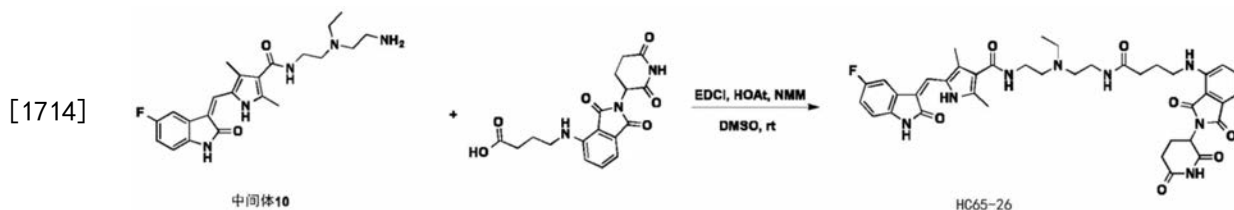
[1709] HC65-25的合成



[1711] 按照用于制备HC65-24的标准过程, 从中间体10 (9.5mg, 0.0148mmol, 1.06当量)、3- ((2- (2, 6-二氧代哌啶-3-基) -1, 3-二氧代异吲哚啉-4-基) 氨基) 丙酸 (4.9mg, 0.014mmol, 1.0当量)、EDCI (1-乙基-3- (3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺) (4.0mg, 0.021mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (2.9mg, 0.021mmol, 1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (5.7mg, 0.056mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC65-25。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-25 (8.0mg, 67%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.62 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 6.92-6.81 (m, 3H), 6.77-6.72 (m, 1H), 5.03 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.81-3.67 (m, 2H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.52-3.35 (m, 8H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.40 (t, J=7.2Hz, 3H)。HRMS: C₃₈H₄₂FN₈O₇ [M+H⁺] 的计算值: 741.3160, 发现: 741.3168。

[1712] 实施例101

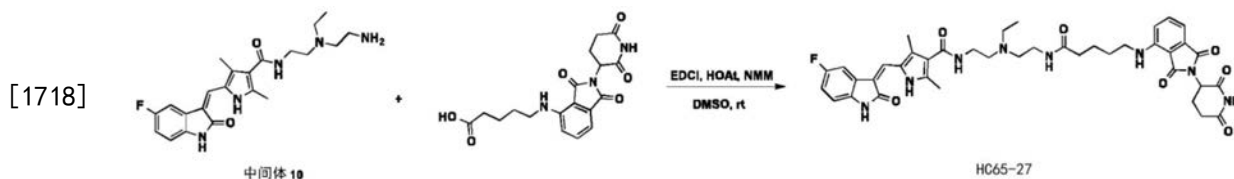
[1713] HC65-26的合成



[1715] 按照用于制备HC65-24的标准过程,从中间体10 (11.0mg, 0.0172mmol, 1.06当量)、4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酸 (5.8mg, 0.016mmol, 1.0当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺) (4.6mg, 0.024mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (3.3mg, 0.024mmol, 1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (8.1mg, 0.08mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC65-26。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-26 (7.9mg, 57%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.65 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 6.90-6.78 (m, 4H), 5.03 (dd, J=12.7, 5.4Hz, 1H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.52-3.32 (m, 6H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.86 (ddd, J=18.5, 13.8, 5.3Hz, 1H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.88-1.69 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 3H)。HRMS: C₃₉H₄₄FN₈O₇ [M+H⁺] 的计算值: 755.3317, 发现: 755.3312。

[1716] 实施例102

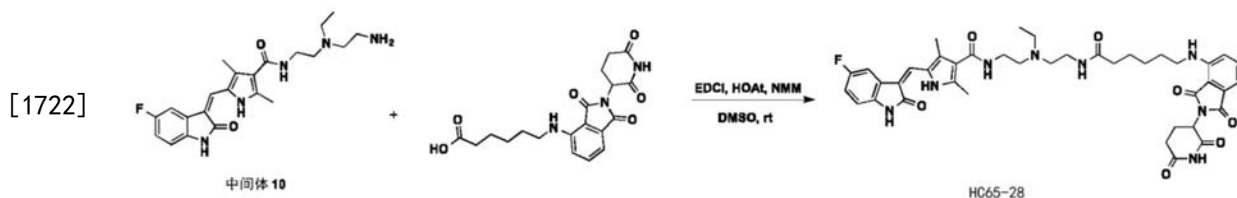
[1717] HC65-27的合成



[1719] 按照用于制备HC65-24的标准过程,从中间体10 (11.0mg, 0.0172mmol, 1.06当量)、5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酸 (6.0mg, 0.016mmol, 1.0当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺) (4.6mg, 0.024mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (3.3mg, 0.024mmol, 1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (8.1mg, 0.08mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC65-27。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-27 (5.4mg, 38%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.70 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 6.82 (td, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 6.80-6.74 (m, 4H), 5.05 (dd, J=12.7, 5.6Hz, 1H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.49-3.34 (m, 6H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.88 (ddd, J=17.0, 13.8, 5.2Hz, 1H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.27 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.64-1.46 (m, 4H), 1.40 (t, J=7.2Hz, 3H)。HRMS: C₄₀H₄₆FN₈O₇ [M+H⁺] 的计算值: 769.3473, 发现: 769.3489。

[1720] 实施例103

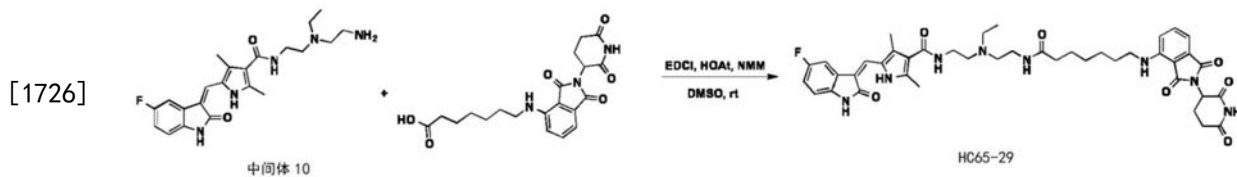
[1721] HC65-28的合成



[1723] 按照用于制备HC65-24的标准过程,从中间体10(11.0mg,0.0172mmol,1.06当量)、6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酸(6.2mg,0.016mmol,1.0当量)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)(4.6mg,0.024mmol,1.5当量)、HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)(3.3mg,0.024mmol,1.5当量)、和NMM(N-甲基吗啉)(8.1mg,0.08mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC65-28。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-28(6.9mg,48%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ13.72(s,1H),7.50(s,1H),7.38(dd,J=8.5,7.1Hz,1H),7.33(d,J=9.0Hz,1H),6.86(d,J=7.1Hz,1H),6.83-6.72(m,3H),5.05(dd,J=12.7,5.5Hz,1H),3.74(t,J=5.3Hz,2H),3.66-3.53(m,3H),3.52-3.30(m,5H),3.05(t,J=7.2Hz,2H),2.87(ddd,J=17.2,13.8,5.3Hz,1H),2.80-2.66(m,2H),2.56(s,3H),2.50(s,3H),2.23(t,J=7.6Hz,2H),2.18-2.10(m,1H),1.60-1.43(m,4H),1.41(t,J=7.2Hz,3H),1.34-1.25(m,2H)。HRMS:C₄₁H₄₈FN₈O₇[M+H⁺]的计算值:783.3630,发现:783.3639。

[1724] 实施例104

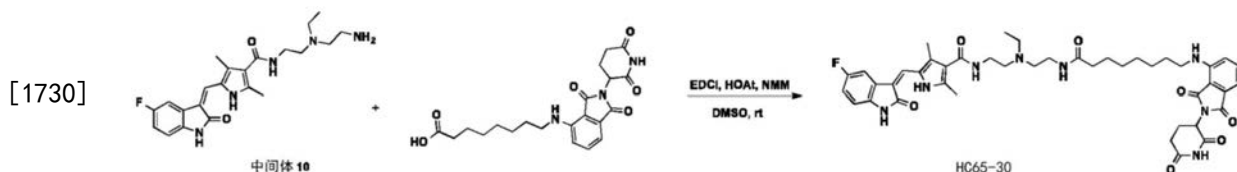
[1725] HC65-29的合成



[1727] 按照用于制备HC65-24的标准过程,从中间体10(11.0mg,0.0172mmol,1.06当量)、7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酸(6.4mg,0.016mmol,1.0当量)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)(4.6mg,0.024mmol,1.5当量)、HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)(3.3mg,0.024mmol,1.5当量)、和NMM(N-甲基吗啉)(8.1mg,0.08mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC65-29。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-29(7.7mg,53%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ13.75(s,1H),7.55(s,1H),7.41-7.35(m,2H),6.92-6.87(m,1H),6.82-6.73(m,3H),5.06(dd,J=12.8,5.5Hz,1H),3.80-3.68(m,2H),3.67-3.52(m,1H),3.52-3.32(m,7H),3.05(t,J=7.1Hz,2H),2.88(ddd,J=17.5,14.0,5.3Hz,1H),2.80-2.68(m,2H),2.56(s,3H),2.50(s,3H),2.21(t,J=7.7Hz,2H),2.16-2.10(m,1H),1.56-1.43(m,4H),1.40(t,J=7.2Hz,3H),1.30-1.20(m,4H)。HRMS:C₄₂H₅₀FN₈O₇[M+H⁺]的计算值:797.3786,发现:797.3798。

[1728] 实施例105

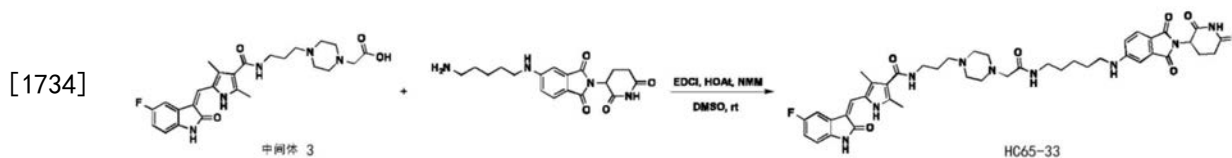
[1729] HC65-30的合成



[1731] 按照用于制备HC65-24的标准过程,从中间体10 (11.0mg, 0.0172mmol, 1.06当量)、8-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-4-基)氨基)辛酸 (6.7mg, 0.016mmol, 1.0当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺) (4.6mg, 0.024mmol, 1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (3.3mg, 0.024mmol, 1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (8.1mg, 0.08mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC65-30。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-30 (6.2mg, 42%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.75 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.81-6.74 (m, 2H), 5.06 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 3.74 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.60 (dd, J=13.9, 9.0Hz, 1H), 3.52-3.30 (m, 7H), 3.07 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.88 (ddd, J=17.6, 13.9, 5.3Hz, 1H), 2.81-2.66 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.20 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 4H), 1.40 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.29-1.17 (m, 6H)。HRMS: C₄₃H₅₂FN₈O₇[M+H⁺]的计算值:811.3943,发现:811.3939。

[1732] 实施例106

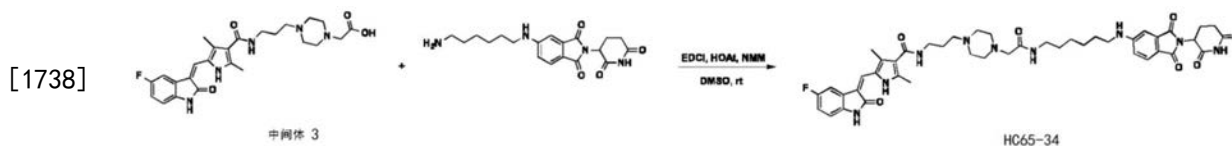
[1733] HC65-33的合成



[1735] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (10.0mg, 0.014mmol, 1.0当量)、5-((5-氨基戊基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (7.1mg, 0.015mmol, 1.1当量)、EDCI (4.0mg, 0.021mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.021mmol, 1.5当量)、和NMM (7.1mg, 0.07mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC65-33。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-33 (8.7mg, 59%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.67 (s, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90-6.79 (m, 4H), 5.04 (dd, J=12.8, 6.3Hz, 1H), 3.62-3.35 (m, 6H), 3.31-3.17 (m, 8H), 2.99 (s, 4H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 3H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.52-1.39 (m, 2H)。HRMS: C₄₃H₅₁FN₉O₇[M+H⁺]的计算值:824.3895,发现:824.3889。

[1736] 实施例107

[1737] HC65-34的合成

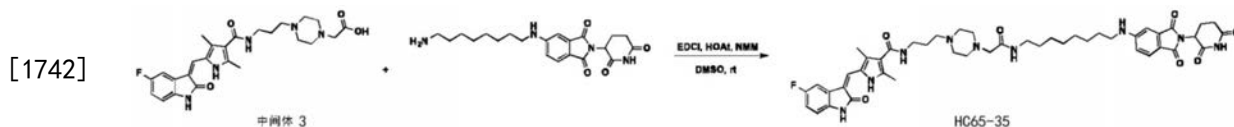


[1739] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (10.0mg, 0.014mmol, 1.0当量)、5-((6-氨基己基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (7.3mg, 0.015mmol, 1.1当量)、EDCI (4.0mg, 0.021mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.021mmol, 1.5当量)、和NMM (7.1mg, 0.07mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC65-34。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-34 (7.4mg, 50%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ13.65 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 6.94 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.91-6.83 (m, 2H), 6.81 (dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 3.59-3.37 (m, 8H), 3.29-3.22 (m, 4H), 3.19 (t, J=7.0Hz, 2H),

3.03 (s, 4H), 2.85 (ddd, $J=18.6, 14.1, 5.3\text{Hz}$, 1H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 3H), 1.66 (p, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.57 (p, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.51-1.34 (m, 4H). HRMS: $\text{C}_{44}\text{H}_{53}\text{FN}_9\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 的计算值: 838.4052, 发现: 838.4064.

[1740] 实施例108

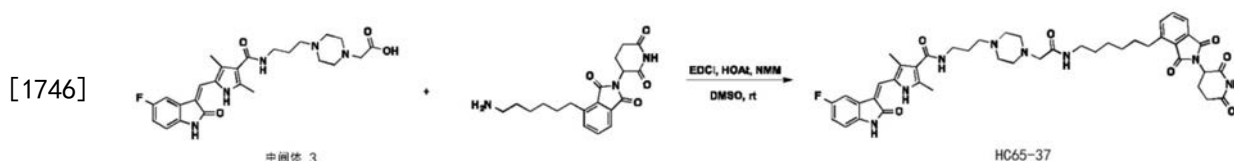
[1741] HC65-35的合成



[1743] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (10.0mg, 0.014mmol, 1.0当量)、5-((8-氨基辛基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (7.7mg, 0.015mmol, 1.1当量)、EDCI (4.0mg, 0.021mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.021mmol, 1.5当量)、和NMM (7.1mg, 0.07mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC65-35。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-35 (6.6mg, 43%)。 ^1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 13.66 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.39 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.80 (dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 5.04 (dd, $J=12.8, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.57-3.37 (m, 8H), 3.29-3.21 (m, 4H), 3.18 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.85 (ddd, $J=17.6, 14.0, 5.3\text{Hz}$, 1H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 3H), 1.64 (p, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.54 (p, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.40 (d, $J=39.7\text{Hz}$, 8H)。HRMS: $\text{C}_{46}\text{H}_{57}\text{FN}_9\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 的计算值: 866.4365, 发现: 866.4379。

[1744] 实施例109

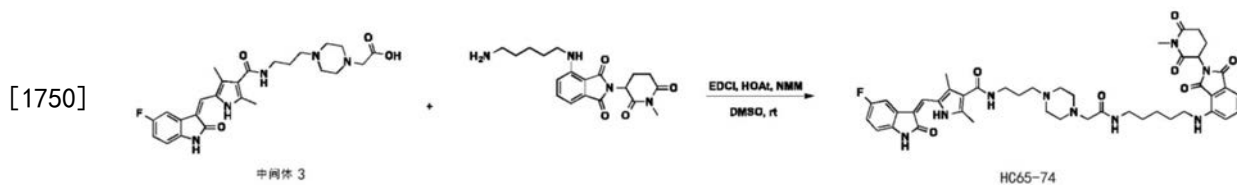
[1745] HC65-37的合成



[1747] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (12.0mg, 0.0169mmol, 1.0当量)、4-(6-氨基己基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (8.9mg, 0.0185mmol, 1.1当量)、EDCI (4.9mg, 0.0255mmol, 1.5当量)、HOAt (3.5mg, 0.0255mmol, 1.5当量)、和NMM (8.6mg, 0.085mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC65-37。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-37 (9.3mg, 52%)。 ^1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 13.64 (s, 1H), 7.70 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 7.61 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.91-6.81 (m, 2H), 5.13 (dd, $J=12.8, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.55-3.37 (m, 6H), 3.24 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 3.13-2.97 (m, 6H), 2.88 (ddd, $J=18.7, 13.9, 5.3\text{Hz}$, 1H), 2.81-2.67 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.19-2.00 (m, 3H), 1.67 (p, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.54 (p, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.40 (dt, $J=9.8, 5.7\text{Hz}$, 6H)。HRMS: $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{FN}_8\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 的计算值: 823.3943, 发现: 823.3954。

[1748] 实施例110

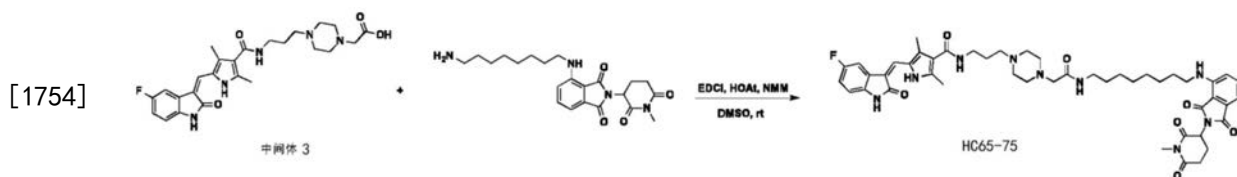
[1749] HC65-74的合成



[1751] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (12.0mg, 0.0169mmol, 1.0当量)、4-((5-氨基戊基)氨基)-2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (9.0mg, 0.0185mmol, 1.1当量)、EDCI (4.9mg, 0.0255mmol, 1.5当量)、HOAt (3.5mg, 0.0255mmol, 1.5当量)、和NMM (8.5mg, 0.085mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC65-74。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-74 (14.8mg, 82%)。¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ 13.57 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.29 (dd, J=8.5, 7.0Hz, 1H), 7.25 (dd, J=9.2, 2.2Hz, 1H), 7.20 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.67-6.59 (m, 2H), 4.79 (dd, J=13.0, 5.4Hz, 1H), 3.45-3.23 (m, 8H), 3.16-3.04 (m, 8H), 2.98 (q, J=6.6Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.69 (ddd, J=18.6, 13.8, 5.3Hz, 1H), 2.58 (dt, J=17.3, 3.6Hz, 1H), 2.43 (qd, J=13.1, 4.5Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 3H), 1.42 (p, J=7.3Hz, 2H), 1.29 (p, J=7.2Hz, 2H), 1.17 (p, J=7.7Hz, 2H)。HRMS: C₄₄H₅₃FN₉O₇ [M+H⁺] 的计算值: 838.4052, 发现: 838.4059。

[1752] 实施例111

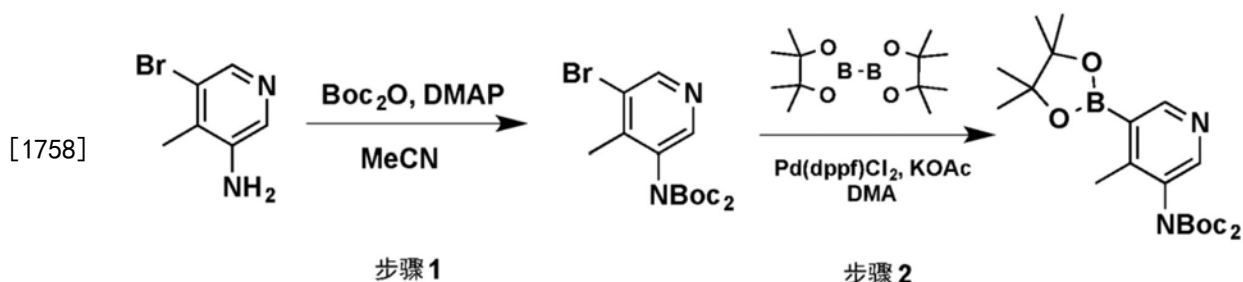
[1753] HC65-75的合成



[1755] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体3 (12.0mg, 0.0169mmol, 1.0当量)、4-((8-氨基辛基)氨基)-2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (9.9mg, 0.0185mmol, 1.1当量)、EDCI (4.9mg, 0.0255mmol, 1.5当量)、HOAt (3.5mg, 0.0255mmol, 1.5当量)、和NMM (8.6mg, 0.085mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC65-75。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-75 (13.0mg, 69%)。¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ 13.86 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 7.78-7.66 (m, 2H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 2H), 5.15-5.05 (m, 1H), 3.81-3.49 (m, 8H), 3.47-3.30 (m, 8H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.28-2.14 (m, 3H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.55-1.26 (m, 10H)。HRMS: C₄₇H₅₉FN₉O₇ [M+H⁺] 的计算值: 880.4521, 发现: 880.4533。

[1756] 实施例112

[1757] N-叔丁氧基羰基-N-[4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯的合成



[1759] 步骤1:N-叔丁氧基羰基-N-(4-甲基-5-溴-3-吡啶基)氨基甲酸酯

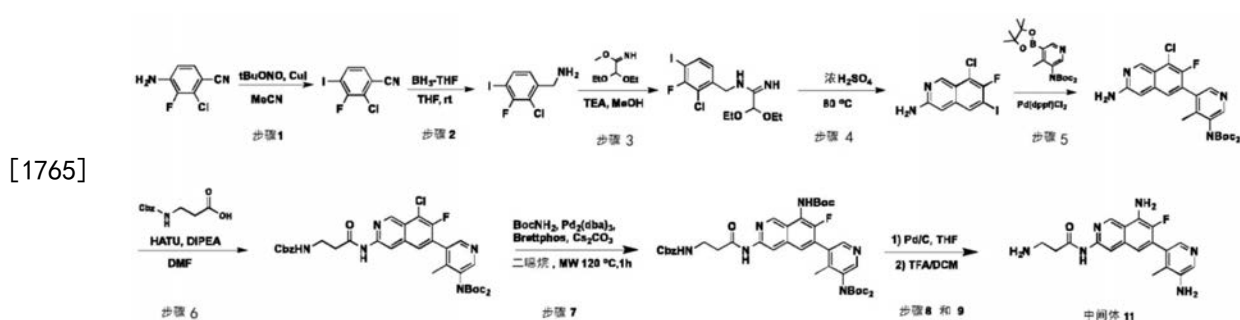
[1760] 向5-溴-4-甲基吡啶-3-胺(1.88g,10mmol,1.0当量)在MeCN(20mL)中的溶液中添加DMAP(122mg,1.0mmol,0.1当量)、二碳酸二叔丁酯(6.55g,30mmol,3.0当量)。将混合物加热至60℃并且搅拌过夜。用水(20mL)淬灭反应并且用乙酸乙酯萃取(3×20mL)、经Na₂SO₄干燥、过滤并且蒸发。将所得残余物通过硅胶柱(己烷/乙酸乙酯=4:1)来纯化以得到N-叔丁氧基羰基-N-(4-甲基-5-溴-3-吡啶基)氨基甲酸酯(2.383g,62%)。ESI m/z=387.2[M+H⁺]

[1761] 步骤2:N-叔丁氧基羰基-N-[4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯

[1762] 将获得的N-叔丁氧基羰基-N-(4-甲基-5-溴-3-吡啶基)氨基甲酸酯(2.383g,6.16mmol,1当量)溶解于二甲基乙酰胺(24mL)中。在N₂下,向溶液中添加双(频哪醇合)二硼(7.823g,30.8mmol,5当量)、KOAc(1.813g,18.5mmol,3当量)和Pd(dppf)Cl₂(454mg,0.62mmol,0.1当量)。将混合物加热至90℃并且搅拌2h,冷却至室温,用水(20mL)淬灭并且用乙酸乙酯萃取(3×20mL)。将有机层合并、经Na₂SO₄干燥、过滤并且蒸发。将所得残余物通过硅胶柱(己烷/乙酸乙酯=1:2)来纯化以得到N-叔丁氧基羰基-N-[4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯(2.077g,78%)。ESI m/z=353.2[M(对应的硼酸)+H⁺]

[1763] 实施例113

[1764] 中间体11的合成



[1766] 步骤1:2-氯-3-氟-4-碘苯甲腈

[1767] 在65℃下,向CuI(9.24g,49mmol)在乙腈(200mL)中的悬浮液中滴加90%亚硝酸叔丁酯(6.95mg,60mmol)。将混合物在65℃下搅拌10分钟。然后将4-氨基-2-氯-3-氟苯甲腈(6.9g,40.4mmol)添加至反应混合物中1h。将混合物在65℃下搅拌2h。将混合物用饱和Na₂S₂O₄水溶液淬灭并且用乙酸乙酯萃取(3×300mL)。将合并的有机层用盐水洗涤、经Na₂SO₄干燥并且过滤。将滤液浓缩以得到粗制产物,其通过硅胶柱(己烷/乙酸乙酯=9:1)来纯化以得到作为黄色固体的2-氯-3-氟-4-碘-苯甲腈(6.66g,59%)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d)δ

7.82 (dd, $J=8.3, 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J=8.3, 1.4\text{Hz}$, 1H)。

[1768] 步骤2: (2-氯-3-氟-4-碘苄基)甲胺

[1769] 在0℃下,将2-氯-3-氟-4-碘苄甲腈(2g, 7mmol)添加至硼烷-THF(35mL, 在THF中为1M, 35mmol)在THF(20mL)中的溶液中。然后将混合物加热至室温并且搅拌过夜。通过滴加HCl(3M, 8mL)的溶液来淬灭反应溶液。将混合物用NaHCO₃的水溶液中和至pH=8并且用二氯甲烷萃取(2×200mL)。将合并的有机层用水和盐水洗涤、经Na₂SO₄干燥、过滤并且浓缩以得到(2-氯-3-氟-4-碘苄基)甲胺(1.287g, 粗产率65%), 其直接用于下一步骤而无需进行进一步纯化。ESI $m/z=285.9[M+H^+]$ 。

[1770] 步骤3: N-(2-氯-3-氟-4-碘苄基)-2,2-二乙氧基乙脒

[1771] 向2,2-二乙氧基亚氨代乙酸甲酯(1g, 6.4mmol)在甲醇(15mL)中的溶液中添加(2-氯-3-氟-4-碘苄基)甲胺(1.287mg, 4.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后浓缩至干。将残余物用DCM(50mL)稀释、用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤、经Na₂SO₄干燥、过滤并且浓缩以得到作为黄色固体的N-(2-氯-3-氟-4-碘苄基)-2,2-二乙氧基乙脒。其直接用于下一步骤而无需纯化。ESI $m/z=415.0[M+H^+]$ 。

[1772] 步骤4: 8-氯-7-氟-6-碘异喹啉-3-胺

[1773] 将N-(2-氯-3-氟-4-碘苄基)-2,2-二乙氧基乙脒(来自步骤3)和浓H₂SO₄(8mL)的溶液在60℃下搅拌过夜。将混合物冷却至0℃并且添加NaOH以调整至pH=9。将残余物用二氯甲烷萃取(4×80mL)。将合并的有机层用盐水洗涤、经Na₂SO₄干燥、过滤并且浓缩以得到作为黄色固体的8-氯-7-氟-6-碘异喹啉-3-胺(1.01g, 两步产率为70%), 其直接用于下一步骤。ESI $m/z=322.9[M+H^+]$ 。

[1774] 步骤5: N-[5-(3-氨基-8-氯-7-氟-6-异喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯

[1775] 将8-氯-7-氟-6-碘-异喹啉-3-胺(636mg, 2mmol, 1.0当量)、N-叔丁氧基羰基-N-[4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯(1.04g, 2.4mmol, 1.2当量)、Pd(dppf)Cl₂(0.29g, 0.4mmol, 0.2当量)、碳酸钾(830mg, 6mmol, 3当量)在1,4-二噁烷(10mL)和水(5mL)中的混合物在80℃(微波)下搅拌30min。将反应过滤。将产物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物合并和在真空下干燥。将残余物通过硅胶柱(己烷/乙酸乙酯=1:4)来纯化以得到作为黄色固体的N-[5-(3-氨基-8-氯-7-氟-6-异喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯(690mg, 62%)。ESI $m/z=503.2[M+H^+]$ 。

[1776] 步骤6: (5-(3-(3-((苄氧基)羰基)氨基)丙酰氨基)-8-氯-7-氟异喹啉-6-基)-4-甲基吡啶-3-基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯

[1777] 将N-[5-(3-氨基-8-氯-7-氟-6-异喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.6mmol, 1.0当量)、3-((苄氧基)羰基)氨基)丙酸(201mg, 0.9mmol, 1.5当量)、HATU(342mg, 0.9mmol, 1.5当量)和DIPEA(232.2mg, 1.8mmol, 3当量)在DMF(6mL)中的混合物在50℃下搅拌过夜。冷却并且将混合物通过制备型HPLC(10%-100%甲醇/在H₂O中的0.1%TFA)来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的(5-(3-(3-((苄氧基)羰基)氨基)丙酰氨基)-8-氯-7-氟异喹啉-6-基)-4-甲基吡啶-3-基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯(346mg, 62%)。ESI $m/z=708.3[M+H^+]$ 。

[1778] 步骤7: (5-(3-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)丙酰氨基)-8-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氟异喹啉-6-基)-4-甲基吡啶-3-基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯

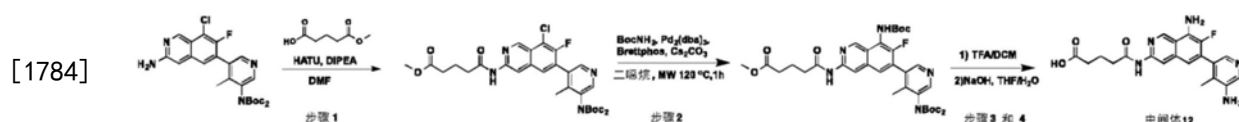
[1779] 将(5-(3-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)丙酰氨基)-8-氯-7-氟异喹啉-6-基)-4-甲基吡啶-3-基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯(276mg, 0.3mmol, 1.0当量)、氨基甲酸叔丁酯(518mg, 4.4mmol, 15当量)、Pd₂(dba)₂(61mg, 0.06mmol, 0.2当量)、Brettphos(64mg, 0.12mmol, 0.4当量)、碳酸铯(482mg, 1.5mmol, 5当量)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在120℃(微波)下搅拌1h。冷却至室温并且添加水。将产物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物合并和在真空下干燥。将残余物通过硅胶柱(己烷/乙酸乙酯=1:4)来纯化以得到作为黄色固体的(5-(3-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)丙酰氨基)-8-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氟异喹啉-6-基)-4-甲基吡啶-3-基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯(114mg, 48%)。ESI m/z = 789.4[M+H⁺]

[1780] 步骤8和9: 中间体11

[1781] 在H₂下, 将(5-(3-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)丙酰氨基)-8-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氟异喹啉-6-基)-4-甲基吡啶-3-基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯(553mg, 0.7mmol, 1当量)和Pd/C(55mg, 0.1当量)在THF(10mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。过滤并且在真空下浓缩以得到黄色固体。ESI m/z = 655.3[M+H⁺]。将获得的固体溶解于DCM(4mL)中。向溶液中添加TFA(2mL)。在室温下搅拌1h并且在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(10%-100%甲醇/在H₂O中的0.1%TFA)来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的中间体11(395mg, 两步产率为81%)。¹H NMR(600MHz, 甲醇-d₄) δ9.41(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.10(d, J=5.9Hz, 1H), 3.37-3.34(m, 2H), 2.97(t, J=6.4Hz, 2H), 2.26(s, 3H)。ESI m/z = 355.2[M+H⁺]

[1782] 实施例114

[1783] 中间体12的合成



[1785] 步骤1: 5-((6-(5-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基吡啶-3-基)-8-氯-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-5-氧代戊酸甲酯

[1786] 将N-[5-(3-氨基-8-氯-7-氟-6-异喹啉基)-4-甲基-3-吡啶基]-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯(800mg, 1.6mmol, 1.0当量)、5-甲氧基-5-氧代戊酸(701mg, 4.8mmol, 3当量)、HATU(1.82g, 4.8mmol, 3当量)和DIPEA(1.03g, 8.0mmol, 5当量)在DMF(8mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。冷却并且将混合物通过制备型HPLC(10%-100%甲醇/在H₂O中的0.1%TFA)来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的5-((6-(5-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基吡啶-3-基)-8-氯-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-5-氧代戊酸甲酯(864mg, 63%)。ESI m/z = 631.2[M+H⁺]

[1787] 步骤2: 5-((6-(5-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基吡啶-3-基)-8-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-5-氧代戊酸甲酯

[1788] 将5-((6-(5-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基吡啶-3-基)-8-氯-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-5-氧代戊酸甲酯(864mg, 1mmol, 1.0当量)、氨基甲酸叔丁酯(1.76mg, 15mmol, 15

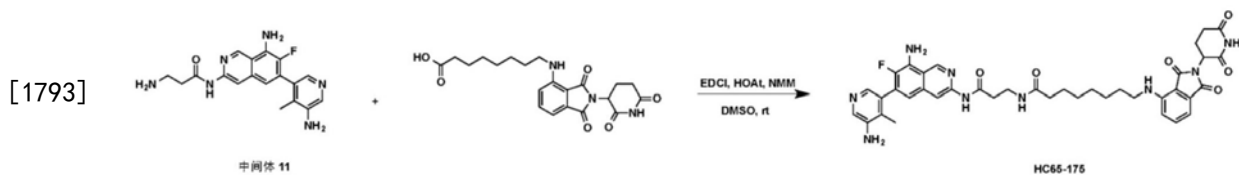
当量)、Pd₂(dba)₂·氯仿(207mg,0.2mmol,0.2当量)、Brettphos(215mg,0.4mmol,0.4当量)、碳酸铯(1.63mg,5mmol,5当量)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物在120℃(微波)下搅拌1h。冷却至室温并且添加水。将产物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物合并和在真空下干燥。将残余物通过硅胶柱(己烷/乙酸乙酯=1:3)来纯化以得到作为黄色固体的5-((6-(5-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基吡啶-3-基)-8-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-5-氧代戊酸甲酯(442mg,62%)。ESI m/z=712.3[M+H⁺]。

[1789] 步骤3和4:中间体12的合成

[1790] 向5-((6-(5-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基吡啶-3-基)-8-((叔丁氧基羰基)氨基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-5-氧代戊酸甲酯(442mg,0.62mmol,1当量)在THF(10mL)中的溶液中添加TFA(5mL)并且在室温下搅拌1h。在真空下浓缩以除去所有溶剂并且得到黄色油状物。ESI m/z=412.2[M+H⁺]。将获得的固体溶解于THF/H₂O(4:2mL)中。向溶液中添加NaOH(124mg,3.1mmol,5当量)。在室温下搅拌2h并且在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(10%-100%MeCN/在H₂O中的0.1%TFA)来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的中间体12(302mg,两步产率为78%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄)δ9.39(s,1H),8.28(s,1H),8.11(s,1H),8.03(s,1H),7.11(d,J=5.9Hz,1H),2.60(t,J=7.5Hz,2H),2.46(t,J=7.4Hz,2H),2.26(s,3H),2.04(p,J=7.4Hz,2H)。ESI m/z=398.2[M+H⁺]。

[1791] 实施例115

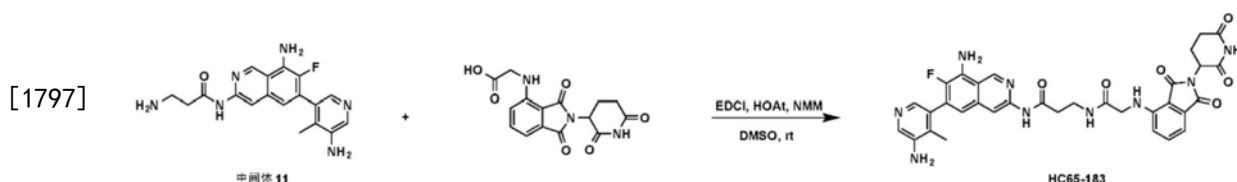
[1792] HC65-175的合成



[1794] 向中间体11(11mg,0.0158mmol,1.0当量)在DMSO(1mL)中的溶液中添加8-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氨基)辛酸(6.5mg,0.0158mmol,1.0当量)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)(4.6mg,0.024mmol,1.5当量)、HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)(3.2mg,0.024mmol,1.5当量)、和NMM(N-甲基吗啉)(8.0mg,0.079mmol,5.0当量)。在室温下搅拌过夜之后,将所得混合物通过制备型HPLC(10%-100%MeOH/在H₂O中的0.1%TFA)来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-175(7.6mg,49%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄)δ9.35(s,1H),8.34(s,1H),8.06(s,1H),7.98(s,1H),7.50(t,J=7.8Hz,1H),7.05(d,J=5.8Hz,1H),6.98(d,J=7.1Hz,1H),6.91(d,J=8.6Hz,1H),5.06(dd,J=12.7,5.5Hz,1H),3.63-3.54(m,2H),3.14(t,J=7.1Hz,2H),2.91-2.82(m,1H),2.81-2.64(m,4H),2.20(s,5H),2.15-2.07(m,1H),1.61(t,J=7.0Hz,2H),1.53(t,J=6.9Hz,2H),1.34-1.27(m,6H)。HRMS:C₃₉H₄₃FN₉O₆[M+H⁺]的计算值:752.3320,发现:752.3328。

[1795] 实施例116

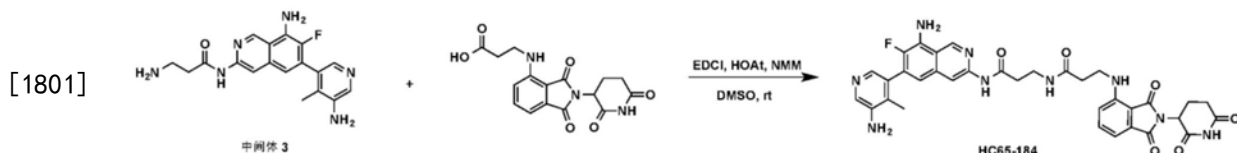
[1796] HC65-183的合成



[1798] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11 (9.1mg, 0.013mmol, 1.0当量)、(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酸(4.3mg, 0.013mmol, 1.0当量)、EDCI (3.8mg, 0.02mmol, 1.5当量)、HOAt (2.7mg, 0.02mmol, 1.5当量)、和NMM (6.6mg, 0.065mmol, 5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC65-183。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-183 (5.8mg, 50%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ9.34 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.36-7.24 (m, 1H), 6.99 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.69 (d, J=19.9Hz, 1H), 5.02 (dd, J=12.9, 5.4Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.71-3.56 (m, 2H), 2.85 (ddd, J=18.4, 13.9, 5.3Hz, 1H), 2.79-2.63 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 1H)。HRMS: C₃₃H₃₁FN₉O₆ [M+H⁺]的计算值: 668.2381, 发现: 668.2388。

[1799] 实施例117

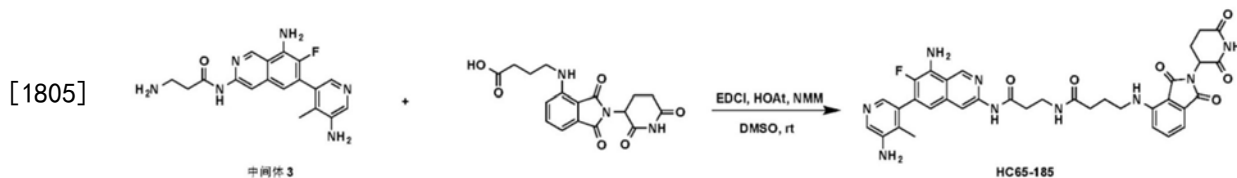
[1800] HC65-184的合成



[1802] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11 (9.1mg, 0.013mmol, 1.0当量)、3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酸 (4.5mg, 0.013mmol, 1.0当量)、EDCI (3.8mg, 0.02mmol, 1.5当量)、HOAt (2.7mg, 0.02mmol, 1.5当量)、和NMM (6.6mg, 0.065mmol, 5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC65-184。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-184 (2.2mg, 19%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ9.30 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (s, 0H), 8.04 (s, 1H), 7.52 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.02 (d, J=5.9Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.07 (dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 3.67-3.64 (m, 3H), 3.52-3.47 (m, 1H), 2.87 (ddd, J=18.4, 13.8, 5.3Hz, 1H), 2.80-2.67 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 3H), 2.62-2.49 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 1H)。HRMS: C₃₄H₃₃FN₉O₆ [M+H⁺]的计算值: 682.2538, 发现: 682.2551。

[1803] 实施例118

[1804] HC65-185的合成

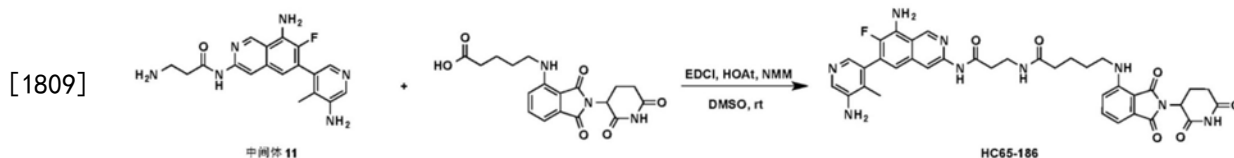


[1806] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11 (9.1mg, 0.013mmol, 1.0当量)、4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酸 (4.7mg, 0.013mmol, 1.0当量)、EDCI (3.8mg, 0.02mmol, 1.5当量)、HOAt (2.7mg, 0.02mmol, 1.5当量)、和NMM (6.6mg, 0.065mmol, 5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC65-185。获得作为黄色固体的TFA盐形

式的HC65-185 (4.1mg, 34%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ9.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.40 (dd, J=8.5, 7.1Hz, 1H), 6.97 (d, J=6.1Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.7, 5.4Hz, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.30 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.85 (ddd, J=17.2, 13.8, 5.2Hz, 1H), 2.79-2.65 (m, 4H), 2.33 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.95 (p, J=7.0Hz, 2H)。HRMS: C₃₅H₃₅FN₉O₆ [M+H⁺] 的计算值: 696.2694, 发现: 696.2688。

[1807] 实施例119

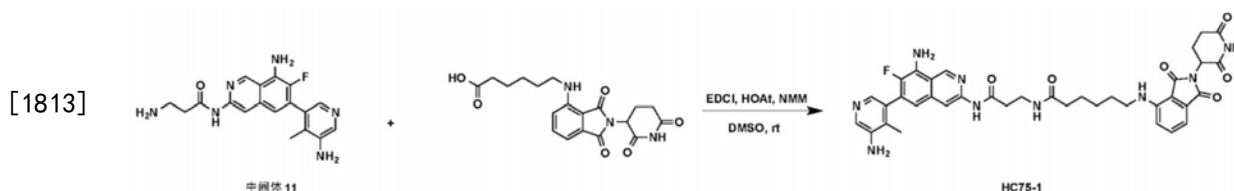
[1808] HC65-186的合成



[1810] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11 (9.1mg, 0.013mmol, 1.0当量)、5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酸 (4.9mg, 0.013mmol, 1.0当量)、EDCI (3.8mg, 0.02mmol, 1.5当量)、HOAt (2.7mg, 0.02mmol, 1.5当量)、和NMM (6.6mg, 0.065mmol, 5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC65-186。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC65-186 (5.5mg, 45%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ9.31 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.45 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.00 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.90 (d, J=3.7Hz, 1H), 5.05 (dd, J=12.7, 5.5Hz, 1H), 3.61 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.22 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.86 (ddd, J=18.3, 13.7, 5.3Hz, 1H), 2.80-2.63 (m, 4H), 2.28 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.74 (p, J=7.0Hz, 2H), 1.66 (p, J=7.1Hz, 2H)。HRMS: C₃₆H₃₇FN₉O₆ [M+H⁺] 的计算值: 710.2851, 发现: 710.2867。

[1811] 实施例120

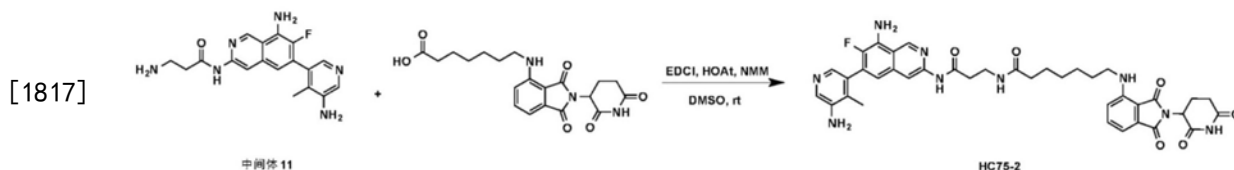
[1812] HC75-1的合成



[1814] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11 (9.1mg, 0.013mmol, 1.0当量)、6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酸 (5.1mg, 0.013mmol, 1.0当量)、EDCI (3.8mg, 0.02mmol, 1.5当量)、HOAt (2.7mg, 0.02mmol, 1.5当量)、和NMM (6.6mg, 0.065mmol, 5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC75-1。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-1 (7.1mg, 51%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ9.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.45 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.03 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.05 (dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 3.60 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.17 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.85 (ddd, J=18.6, 14.0, 5.3Hz, 1H), 2.72 (ddt, J=37.1, 13.5, 6.4Hz, 4H), 2.24 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.68 (p, J=7.2Hz, 2H), 1.61 (p, J=7.2Hz, 2H), 1.45-1.37 (m, 2H)。HRMS: C₃₇H₃₉FN₉O₆ [M+H⁺] 的计算值: 724.3007, 发现: 724.3016。

[1815] 实施例121

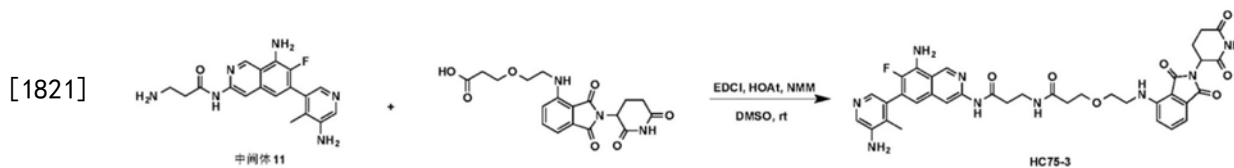
[1816] HC75-2的合成



[1818] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11 (9.1mg,0.013mmol,1.0当量)、7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)庚酸 (5.2mg,0.013mmol,1.0当量)、EDCI (3.8mg,0.02mmol,1.5当量)、HOAt (2.7mg,0.02mmol,1.5当量)、和NMM (6.6mg,0.065mmol,5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC75-2。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-2 (4.5mg,36%)。¹H NMR (600MHz,甲醇-d₄) δ 9.32 (s,1H),8.34 (s,1H),8.07 (s,1H),7.99 (s,1H),7.47 (dd,J=8.5,7.0Hz,1H),7.03 (d,J=5.8Hz,1H),6.96 (d,J=7.0Hz,1H),6.89 (d,J=8.5Hz,1H),5.06 (dd,J=12.7,5.4Hz,1H),3.60 (t,J=6.4Hz,2H),3.17 (t,J=7.0Hz,2H),2.87 (ddd,J=17.0,13.8,5.2Hz,1H),2.80-2.66 (m,4H),2.25-2.18 (m,5H),2.16-2.06 (m,1H),1.68-1.59 (m,2H),1.59-1.52 (m,2H),1.38 (h,J=5.4,4.5Hz,4H)。HRMS:C₃₈H₄₁FN₉O₆[M+H⁺]的计算值:738.3164,发现:738.3172。

[1819] 实施例122

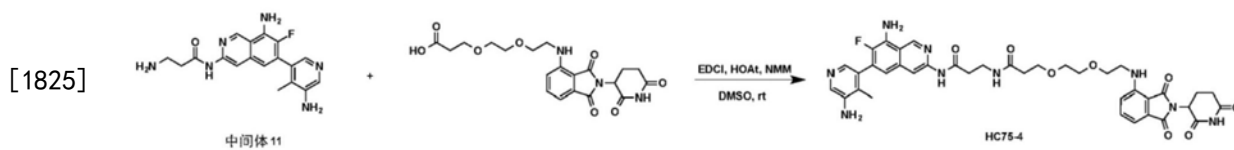
[1820] HC75-3的合成



[1822] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11 (11.0mg,0.015mmol,1.0当量)、3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酸 (6.0mg,0.015mmol,1.0当量)、EDCI (4.3mg,0.0225mmol,1.5当量)、HOAt (3.1mg,0.0225mmol,1.5当量)、和NMM (7.6mg,0.075mmol,5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC75-3。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-3 (3.6mg,25%)。¹H NMR (600MHz,甲醇-d₄) δ 9.24 (s,1H),8.26 (s,1H),8.09 (s,1H),8.04 (s,1H),7.38 (t,J=7.9Hz,1H),6.99 (s,1H),6.90 (d,J=8.6Hz,1H),6.80 (s,1H),5.07 (dd,J=12.8,5.5Hz,1H),3.85-3.74 (m,2H),3.74-3.56 (m,4H),3.48-3.40 (m,2H),2.86 (ddd,J=17.5,14.0,5.4Hz,1H),2.80-2.63 (m,4H),2.49 (s,2H),2.23 (s,3H),2.19-2.05 (m,1H)。HRMS:C₃₆H₃₇FN₉O₇[M+H⁺]的计算值:726.2800,发现:726.2810。

[1823] 实施例123

[1824] HC75-4的合成

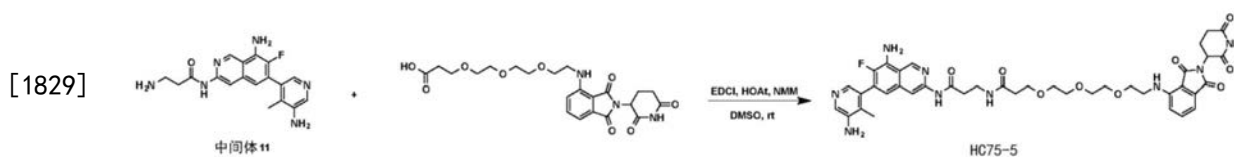


[1826] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11 (11.0mg,0.015mmol,1.0当量)、3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)

丙酸 (6.5mg, 0.015mmol, 1.0当量)、EDCI (4.3mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、HOAt (3.1mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、和NMM (7.6mg, 0.075mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-4。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-4 (10.1mg, 67%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ9.31 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.41 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.88-6.75 (m, 1H), 5.05 (dd, J=12.7, 5.5Hz, 1H), 3.78-3.68 (m, 4H), 3.68-3.57 (m, 6H), 3.42 (t, J=5.4Hz, 2H), 2.87 (ddd, J=17.5, 13.8, 5.3Hz, 1H), 2.80-2.69 (m, 4H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.18-2.09 (m, 1H)。HRMS: C₃₈H₄₁FN₉O₈ [M+H⁺] 的计算值: 770.3062, 发现: 770.3073。

[1827] 实施例124

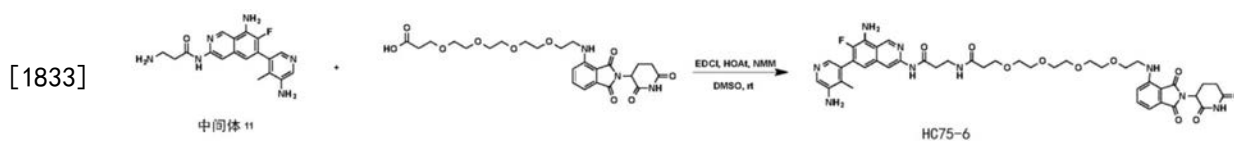
[1828] HC75-5的合成



[1830] 按照用于制备HC65-175的标准过程, 从中间体11 (11.0mg, 0.015mmol, 1.0当量)、3-(2-(2-(2-(2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸 (7.2mg, 0.015mmol, 1.0当量)、EDCI (4.3mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、HOAt (3.1mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、和NMM (7.6mg, 0.075mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-5。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-5 (10.5mg, 67%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ9.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.44 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.92-6.84 (m, 1H), 5.05 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 3.76-3.64 (m, 8H), 3.64-3.55 (m, 6H), 3.45 (q, J=4.8Hz, 2H), 2.87 (ddd, J=17.5, 13.8, 5.4Hz, 1H), 2.80-2.66 (m, 4H), 2.44 (t, J=5.9Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H)。HRMS: C₄₀H₄₅FN₉O₉ [M+H⁺] 的计算值: 814.3324, 发现: 814.3318。

[1831] 实施例125

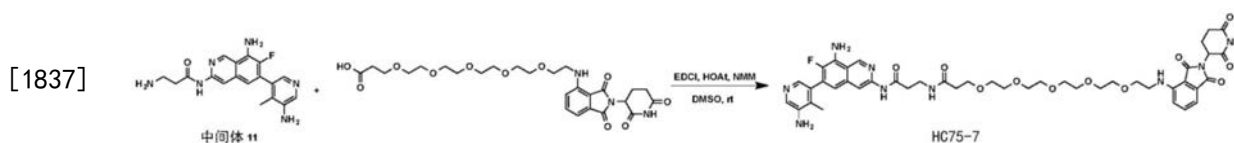
[1832] HC75-6的合成



[1834] 按照用于制备HC65-175的标准过程, 从中间体11 (11.0mg, 0.015mmol, 1.0当量)、1-((2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸 (7.8mg, 0.015mmol, 1.0当量)、EDCI (4.3mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、HOAt (3.1mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、和NMM (7.6mg, 0.075mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-6。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-6 (9.3mg, 57%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ9.35 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.46 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.08 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.05 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 3.71 (q, J=5.7Hz, 4H), 3.67 (s, 4H), 3.65-3.57 (m, 6H), 3.55 (s, 4H), 3.49-3.40 (m, 2H), 2.87 (ddd, J=18.4, 13.8, 5.3Hz, 1H), 2.80-2.65 (m, 4H), 2.45 (t, J=5.9Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 1H)。HRMS: C₄₂H₄₉FN₉O₁₀ [M+H⁺] 的计算值: 858.3586, 发现: 858.3597。

[1835] 实施例126

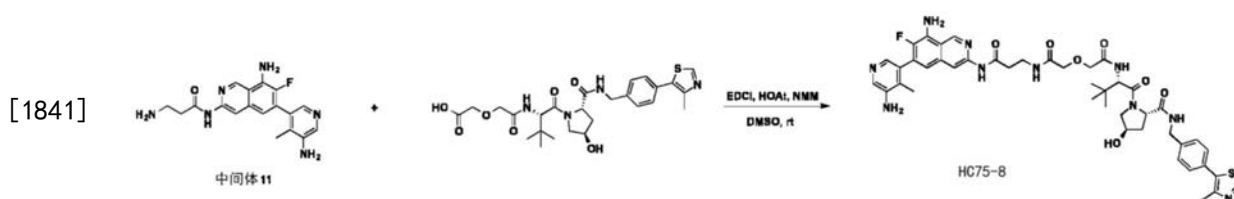
[1836] HC75-7的合成



[1838] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11 (11.0mg, 0.015mmol, 1.0当量)、1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸 (8.5mg, 0.015mmol, 1.0当量)、EDCI (4.3mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、HOAt (3.1mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、和NMM (7.6mg, 0.075mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-7。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-7 (11.0mg, 65%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 9.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.07 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.06 (dd, J=12.7, 5.5Hz, 1H), 3.71 (td, J=6.6, 5.3, 2.8Hz, 4H), 3.68-3.59 (m, 9H), 3.56 (ddt, J=9.9, 6.2, 3.6Hz, 9H), 3.44 (t, J=5.1Hz, 2H), 2.87 (ddd, J=18.3, 13.9, 5.3Hz, 1H), 2.79-2.66 (m, 4H), 2.51-2.41 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.15-2.09 (m, 1H)。HRMS: C₄₄H₅₃FN₉O₁₁ [M+H⁺] 的计算值: 902.3849, 发现: 902.3860。

[1839] 实施例127

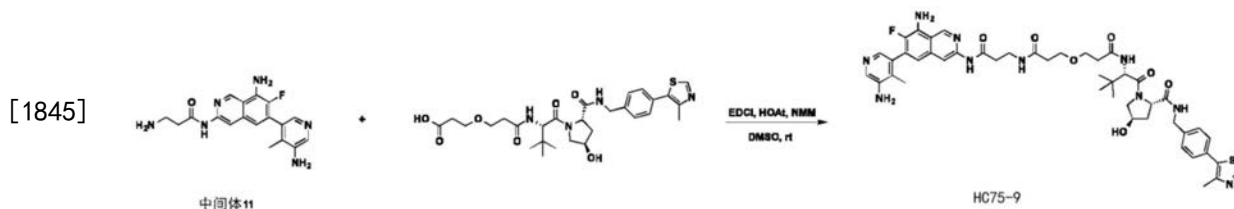
[1840] HC75-8的合成



[1842] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11 (11.0mg, 0.015mmol, 1.0当量)、2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙酸 (8.2mg, 0.015mmol, 1.0当量)、EDCI (4.3mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、HOAt (3.1mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、和NMM (7.6mg, 0.075mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-8。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-8 (11.2mg, 67%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 9.37 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.38 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.02 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.66-4.56 (m, 2H), 4.53 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.32 (d, J=15.6Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.92 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.82 (dd, J=11.0, 3.8Hz, 1H), 3.74-3.62 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (ddd, J=13.4, 9.5, 4.4Hz, 1H), 1.03 (s, 9H)。HRMS: C₄₄H₅₂FN₁₀O₇S [M+H⁺] 的计算值: 883.3725, 发现: 883.3733。

[1843] 实施例128

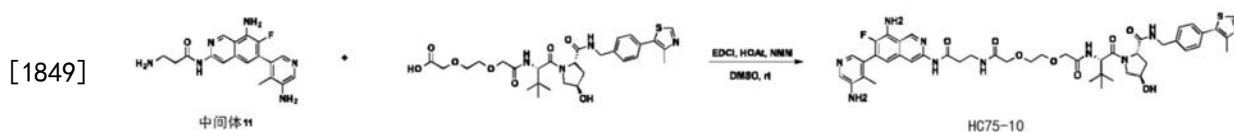
[1844] HC75-9的合成



[1846] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11 (11.0mg,0.015mmol,1.0当量)、3-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)丙酸 (8.6mg,0.015mmol,1.0当量)、EDCI (4.3mg,0.0225mmol,1.5当量)、HOAt (3.1mg,0.0225mmol,1.5当量)、和NMM (7.6mg,0.075mmol,5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC75-9。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-9 (8.9mg,52%)。¹H NMR (600MHz,甲醇-d₄) δ9.46 (s,1H),9.13 (s,1H),8.14 (s,1H),8.11 (s,1H),8.02 (s,1H),7.47 (d,J=7.7Hz,2H),7.39 (d,J=8.0Hz,2H),7.09 (d,J=5.7Hz,1H),4.68 (d,J=3.6Hz,1H),4.59 (d,J=15.6Hz,1H),4.54 (s,1H),4.34 (d,J=15.5Hz,1H),3.95 (d,J=11.1Hz,1H),3.83 (dd,J=11.0,3.9Hz,1H),3.74-3.66 (m,5H),3.60 (t,J=6.4Hz,2H),2.83-2.70 (m,2H),2.56-2.41 (m,7H),2.33-2.22 (m,4H),2.16-2.06 (m,1H),1.05 (s,9H)。HRMS:C₄₆H₅₆FN₁₀O₇S[M+H⁺]⁺的计算值:911.4038,发现:911.4049。

[1847] 实施例129

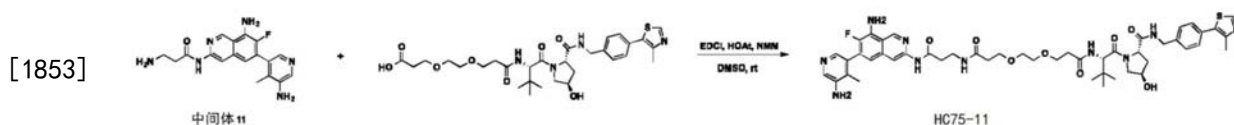
[1848] HC75-10的合成



[1850] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11 (11.0mg,0.015mmol,1.0当量)、2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酸 (8.9mg,0.015mmol,1.0当量)、EDCI (4.3mg,0.0225mmol,1.5当量)、HOAt (3.1mg,0.0225mmol,1.5当量)、和NMM (7.6mg,0.075mmol,5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC75-10。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-10 (10.8mg,62%)。¹H NMR (600MHz,甲醇-d₄) δ9.44 (s,1H),9.14 (s,1H),8.17 (s,1H),8.11 (s,1H),8.03 (s,1H),7.46 (d,J=8.4Hz,2H),7.41 (d,J=8.0Hz,2H),7.11 (d,J=5.7Hz,1H),4.72 (s,1H),4.58 (d,J=22.0Hz,1H),4.53 (d,J=8.1Hz,2H),4.40 (d,J=15.4Hz,1H),4.12-4.05 (m,2H),4.00 (d,J=15.5Hz,1H),3.88 (d,J=11.4Hz,1H),3.82 (dd,J=11.0,3.9Hz,1H),3.79-3.60 (m,7H),2.84-2.70 (m,2H),2.49 (s,3H),2.30-2.20 (m,4H),2.11 (ddd,J=13.3,9.2,4.5Hz,1H),1.04 (s,9H)。HRMS:C₄₆H₅₆FN₁₀O₈S[M+H⁺]⁺的计算值:927.3987,发现:927.3978。

[1851] 实施例130

[1852] HC75-11的合成

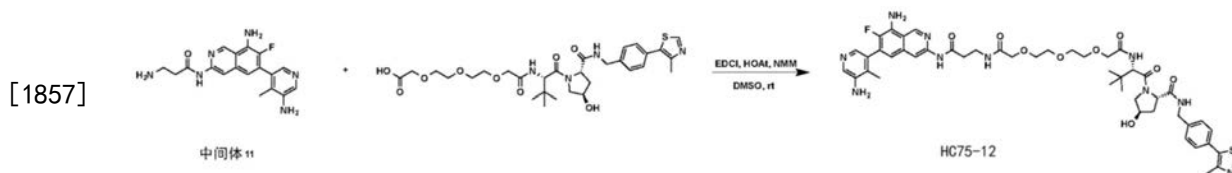


[1854] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11 (11.0mg,0.015mmol,1.0当量)、

3-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酸(9.3mg, 0.015mmol, 1.0当量)、EDCI(4.3mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、HOAt(3.1mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、和NMM(7.6mg, 0.075mmol, 5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC75-11。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-11(9.9mg, 56%)。¹H NMR(600MHz, 甲醇-d₄) δ9.42(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.48(d, J=7.9Hz, 2H), 7.40(d, J=7.9Hz, 2H), 7.08(d, J=5.8Hz, 1H), 4.71(s, 1H), 4.63(t, J=8.4Hz, 1H), 4.57(d, J=15.5Hz, 1H), 4.55-4.51(m, 1H), 4.38(d, J=15.5Hz, 1H), 3.93(d, J=11.0Hz, 1H), 3.83(dd, J=11.0, 3.9Hz, 1H), 3.77-3.65(m, 4H), 3.62-3.52(m, 6H), 2.79(dt, J=15.6, 6.7Hz, 1H), 2.67(d, J=15.8Hz, 1H), 2.56-2.38(m, 7H), 2.30-2.22(m, 4H), 2.11(ddd, J=13.3, 9.2, 4.5Hz, 1H), 1.05(s, 9H)。HRMS:C₄₈H₆₀FN₁₀O₈S[M+H⁺]的计算值:955.4300, 发现:955.4313。

[1855] 实施例131

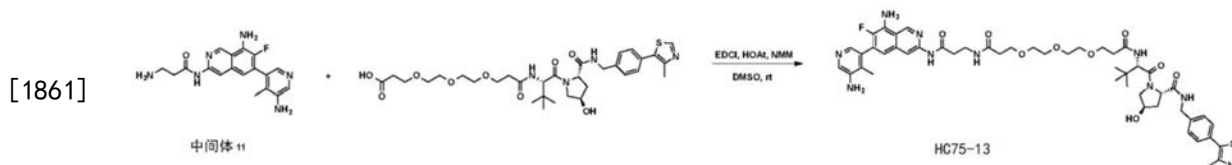
[1856] HC75-12的合成



[1858] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11(11.0mg, 0.015mmol, 1.0当量)、(S)-13-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-14,14-二甲基-11-氧代-3,6,9-三氧杂-12-氮杂十五烷酸(9.5mg, 0.015mmol, 1.0当量)、EDCI(4.3mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、HOAt(3.1mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、和NMM(7.6mg, 0.075mmol, 5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC75-12。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-12(10.5mg, 58%)。¹H NMR(600MHz, 甲醇-d₄) δ9.40(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.47(d, J=7.8Hz, 2H), 7.40(d, J=8.2Hz, 2H), 7.07(d, J=5.8Hz, 1H), 4.71(d, J=3.6Hz, 1H), 4.65-4.60(m, 1H), 4.58(d, J=15.3Hz, 1H), 4.53(s, 1H), 4.35(d, J=15.5Hz, 1H), 4.04(d, J=12.1Hz, 1H), 3.98(d, J=11.4Hz, 1H), 3.90(d, J=11.0Hz, 1H), 3.82(dd, J=11.0, 3.8Hz, 1H), 3.75-3.62(m, 12H), 2.82-2.72(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.29-2.21(m, 4H), 2.12(ddd, J=13.4, 9.4, 4.3Hz, 1H), 1.04(s, 9H)。HRMS:C₄₈H₆₀FN₁₀O₉S[M+H⁺]的计算值:971.4249, 发现:971.4262。

[1859] 实施例132

[1860] HC75-13的合成

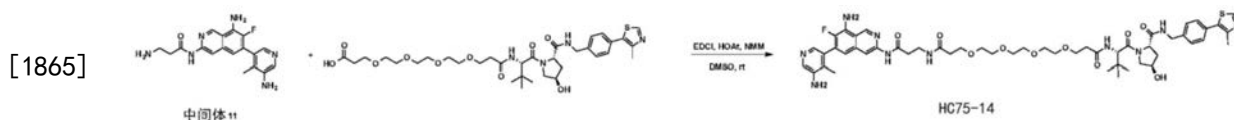


[1862] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11(11.0mg, 0.015mmol, 1.0当量)、(S)-15-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-16,16-二甲基-13-氧代-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十七烷酸(9.9mg, 0.015mmol, 1.0当量)、EDCI(4.3mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、HOAt(3.1mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、和NMM(7.6mg,

0.075mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-13。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-13 (8.4mg, 46%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 9.44 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.09 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.58 (d, J=15.7Hz, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.37 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.92 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.83 (dd, J=11.0, 3.8Hz, 1H), 3.75-3.67 (m, 4H), 3.62-3.54 (m, 10H), 2.75 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 6H), 2.30-2.22 (m, 4H), 2.10 (ddd, J=13.3, 9.3, 4.4Hz, 1H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: C₅₀H₆₄FN₁₀O₉S[M+H⁺] 的计算值: 999.4562, 发现: 999.4569。

[1863] 实施例133

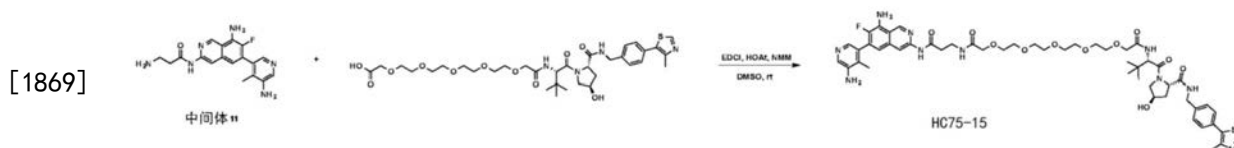
[1864] HC75-14的合成



[1866] 按照用于制备HC65-175的标准过程, 从中间体11 (11.0mg, 0.015mmol, 1.0当量)、(S)-18-((2S, 4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-19, 19-二甲基-16-氧代-4, 7, 10, 13-四氧杂-17-氮杂二十烷酸 (11.0mg, 0.015mmol, 1.0当量)、EDCI (4.3mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、HOAt (3.1mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、和NMM (7.6mg, 0.075mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-14。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-14 (6.4mg, 34%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 9.41 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.07 (d, J=5.9Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.61 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.57 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.37 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.91 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.82 (dd, J=11.0, 3.8Hz, 1H), 3.71 (td, J=5.9, 3.2Hz, 4H), 3.63-3.55 (m, 14H), 2.74 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.57 (ddd, J=14.9, 7.2, 5.4Hz, 1H), 2.51-2.43 (m, 6H), 2.30-2.22 (m, 4H), 2.10 (ddd, J=13.4, 9.2, 4.5Hz, 1H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: C₅₂H₆₈FN₁₀O₁₀S[M+H⁺] 的计算值: 1043.4825, 发现: 1043.4839。

[1867] 实施例134

[1868] HC75-15的合成

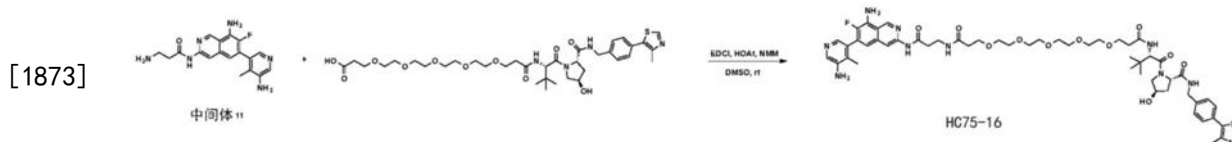


[1870] 按照用于制备HC65-175的标准过程, 从中间体11 (11.0mg, 0.015mmol, 1.0当量)、(S)-19-((2S, 4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-20, 20-二甲基-17-氧代-3, 6, 9, 12, 15-五氧杂-18-氮杂二十一烷酸 (11mg, 0.015mmol, 1.0当量)、EDCI (4.3mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、HOAt (3.1mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、和NMM (7.6mg, 0.075mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-15。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-15 (9.8mg, 51%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 9.46 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.43 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.11 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.61 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.57 (d, J=15.5Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.38 (d, J=15.5Hz, 1H), 4.06 (d, J=15.6Hz, 1H), 4.02 (d, J=16.7Hz, 1H), 3.91 (d, J=

11.0Hz, 1H), 3.82 (dd, J=11.0, 3.8Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 20H), 2.79 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 4H), 2.11 (ddd, J=13.4, 9.4, 4.4Hz, 1H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: $C_{52}H_{68}FN_{10}O_{11}S[M+H^+]$ 的计算值: 1059.4774, 发现: 1059.4788。

[1871] 实施例135

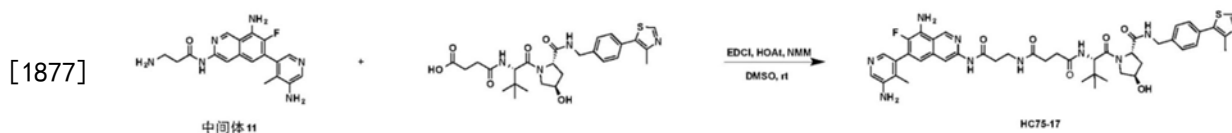
[1872] HC75-16的合成



[1874] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11 (11.0mg, 0.015mmol, 1.0当量)、(S)-21-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-2,2,2-三甲基-19-氧代-4,7,10,13,16-五氧杂-20-氮杂二十三烷酸 (11.3mg, 0.015mmol, 1.0当量)、EDCI (4.3mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、HOAt (3.1mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、和NMM (7.6mg, 0.075mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-16。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-16 (8.9mg, 45%)。 1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 9.44 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.42 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.10 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.60 (dd, J=9.4, 7.7Hz, 1H), 4.57 (d, J=15.5Hz, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.38 (d, J=15.6Hz, 1H), 3.92 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.82 (dd, J=11.0, 3.9Hz, 1H), 3.76-3.67 (m, 4H), 3.62-3.55 (m, 18H), 2.75 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.57 (ddd, J=15.0, 7.6, 5.2Hz, 1H), 2.52-2.43 (m, 6H), 2.25 (s, 4H), 2.10 (ddd, J=13.4, 9.3, 4.5Hz, 1H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: $C_{54}H_{72}FN_{10}O_{11}S[M+H^+]$ 的计算值: 1087.5087, 发现: 1087.5096。

[1875] 实施例136

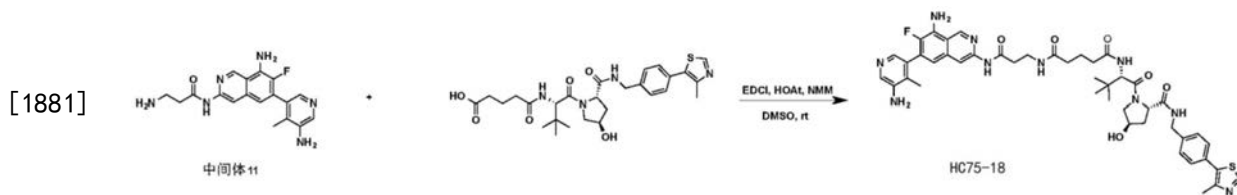
[1876] HC75-17的合成



[1878] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11 (11.0mg, 0.015mmol, 1.0当量)、4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸 (8.0mg, 0.015mmol, 1.0当量)、EDCI (4.3mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、HOAt (3.1mg, 0.0225mmol, 1.5当量)、和NMM (7.6mg, 0.075mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-17。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-17 (9.6mg, 58%)。 1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 9.42 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.08 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.65-4.54 (m, 3H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.36 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.93 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.80 (dd, J=11.0, 3.9Hz, 1H), 3.61 (dt, J=13.5, 6.5Hz, 1H), 3.54 (dt, J=13.4, 6.5Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.52-2.46 (m, 5H), 2.24 (d, J=5.1Hz, 4H), 2.10 (ddd, J=13.4, 9.3, 4.4Hz, 1H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: $C_{44}H_{52}FN_{10}O_6S[M+H^+]$ 的计算值: 867.3776, 发现: 867.3789。

[1879] 实施例137

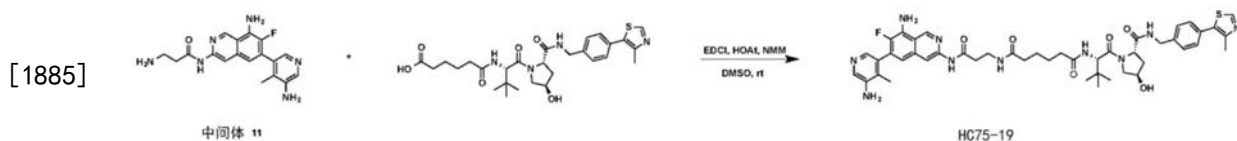
[1880] HC75-18的合成



[1882] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11(11.0mg,0.015mmol,1.0当量)、5-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-5-氧代戊酸(8.2mg,0.015mmol,1.0当量)、EDCI(4.3mg,0.0225mmol,1.5当量)、HOAt(3.1mg,0.0225mmol,1.5当量)、和NMM(7.6mg,0.075mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC75-18。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-18(9.1mg,55%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ9.45(s,1H),9.10(s,1H),8.17(s,1H),8.11(s,0H),8.01(s,1H),7.47(d,J=7.9Hz,2H),7.38(d,J=7.9Hz,1H),7.09(d,J=5.8Hz,1H),4.66(s,1H),4.64-4.56(m,2H),4.55-4.51(m,1H),4.36(d,J=15.5Hz,1H),3.95(d,J=11.0Hz,1H),3.83(dd,J=11.0,3.8Hz,1H),3.68-3.61(m,1H),3.59-3.51(m,1H),2.79-2.69(m,2H),2.47(s,3H),2.37-2.20(m,8H),2.11(ddd,J=13.4,9.4,4.4Hz,1H),1.91(p,J=7.3Hz,2H),1.05(s,9H)。HRMS:C₄₅H₅₄FN₁₀O₆S[M+H⁺]的计算值:881.3933,发现:881.3949。

[1883] 实施例138

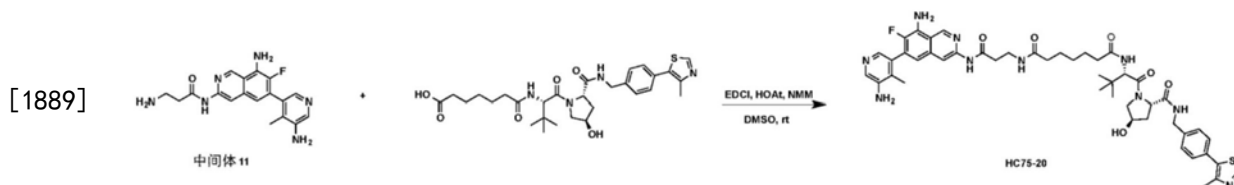
[1884] HC75-19的合成



[1886] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11(11.0mg,0.015mmol,1.0当量)、6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-6-氧代己酸(8.4mg,0.015mmol,1.0当量)、EDCI(4.3mg,0.0225mmol,1.5当量)、HOAt(3.1mg,0.0225mmol,1.5当量)、和NMM(7.6mg,0.075mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC75-19。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-19(8.1mg,48%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ9.43(s,1H),9.01(s,1H),8.26(s,1H),8.11(s,1H),8.03(s,1H),7.48(d,J=7.9Hz,2H),7.38(d,J=8.0Hz,2H),7.06(d,J=5.6Hz,1H),4.71-4.62(m,2H),4.59(d,J=15.4Hz,1H),4.54-4.50(m,1H),4.34(d,J=15.5Hz,1H),3.95(d,J=11.0Hz,1H),3.84(dd,J=11.0,3.9Hz,1H),3.62-3.52(m,2H),2.82(dt,J=14.3,6.9Hz,1H),2.60(d,J=14.4Hz,1H),2.46(s,3H),2.36-2.16(m,8H),2.11(ddd,J=13.3,9.3,4.5Hz,1H),1.69-1.54(m,4H),1.06(s,9H)。HRMS:C₄₆H₅₆FN₁₀O₆S[M+H⁺]的计算值:895.4089,发现:895.4096。

[1887] 实施例139

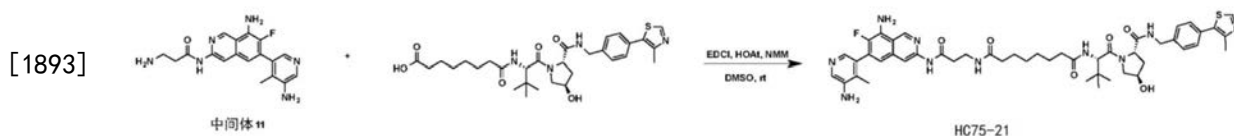
[1888] HC75-20的合成



[1890] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11(11.0mg,0.015mmol,1.0当量)、7-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-7-氧代庚酸(8.6mg,0.015mmol,1.0当量)、EDCI(4.3mg,0.0225mmol,1.5当量)、HOAt(3.1mg,0.0225mmol,1.5当量)、和NMM(7.6mg,0.075mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC75-20。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-20(9.5mg,56%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ9.47(s,1H),9.15(s,1H),8.20(s,1H),8.11(s,1H),8.03(s,1H),7.50(d,J=7.9Hz,2H),7.42(d,J=8.2Hz,2H),7.11(d,J=5.8Hz,1H),4.67(s,1H),4.62(dd,J=9.3,7.4Hz,1H),4.58(d,J=15.5Hz,1H),4.54-4.50(m,1H),4.37(d,J=15.5Hz,1H),3.94(d,J=11.0Hz,1H),3.83(dd,J=11.0,3.9Hz,1H),3.58(t,J=6.5Hz,2H),2.85-2.74(m,1H),2.71-2.64(m,1H),2.49(s,3H),2.34-2.16(m,8H),2.11(ddd,J=13.3,9.2,4.5Hz,1H),1.66-1.57(m,4H),1.32(p,J=7.8Hz,2H),1.05(s,9H)。HRMS:C₄₇H₅₈FN₁₀O₆S[M+H⁺]的计算值:909.4246,发现:909.4258。

[1891] 实施例140

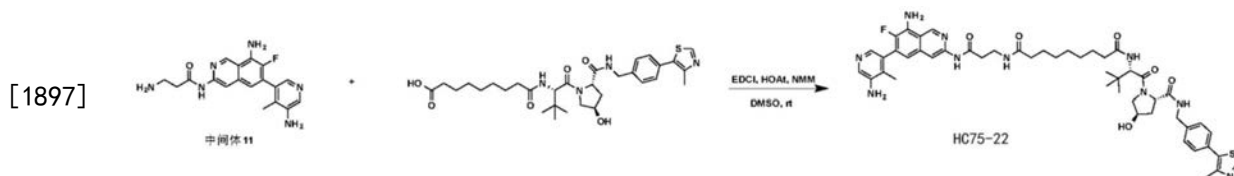
[1892] HC75-21的合成



[1894] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11(11.0mg,0.015mmol,1.0当量)、8-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-8-氧代辛酸(8.8mg,0.015mmol,1.0当量)、EDCI(4.3mg,0.0225mmol,1.5当量)、HOAt(3.1mg,0.0225mmol,1.5当量)、和NMM(7.6mg,0.075mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC75-21。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-21(9.4mg,54%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ9.43(s,1H),9.04(s,1H),8.29(s,1H),8.10(s,1H),8.02(s,1H),7.49(d,J=7.9Hz,2H),7.42(d,J=8.0Hz,2H),7.08(d,J=5.8Hz,1H),4.69(s,1H),4.65-4.61(m,1H),4.57(d,J=15.5Hz,1H),4.54-4.49(m,1H),4.39(d,J=15.5Hz,1H),3.94(d,J=10.9Hz,1H),3.83(dd,J=10.9,3.9Hz,1H),3.56(t,J=6.4Hz,2H),2.79(dt,J=14.1,6.7Hz,1H),2.66-2.59(m,1H),2.48(s,3H),2.33-2.15(m,8H),2.10(ddd,J=13.4,9.2,4.5Hz,1H),1.70-1.51(m,4H),1.33-1.23(m,4H),1.06(s,9H)。HRMS:C₄₈H₆₀FN₁₀O₆S[M+H⁺]的计算值:923.4402,发现:923.4415。

[1895] 实施例141

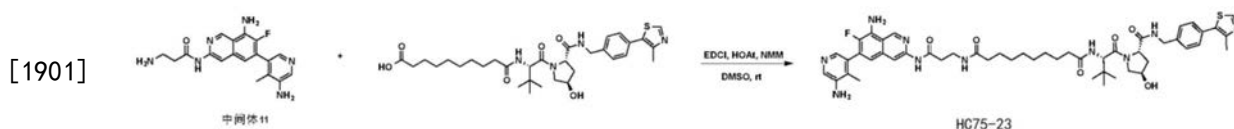
[1896] HC75-22的合成



[1898] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11(11.0mg,0.015mmol,1.0当量)、9-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-9-氧代壬酸(9.0mg,0.015mmol,1.0当量)、EDCI(4.3mg,0.0225mmol,1.5当量)、HOAt(3.1mg,0.0225mmol,1.5当量)、和NMM(7.6mg,0.075mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC75-22。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-22(7.8mg,45%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ9.45(s,1H),9.09(s,1H),8.27(s,1H),8.11(s,1H),8.02(s,1H),7.50(d,J=7.8Hz,2H),7.45-7.42(m,2H),7.10(d,J=5.2Hz,1H),4.69(s,1H),4.62(t,J=8.5Hz,1H),4.58(d,J=15.9Hz,1H),4.53(s,1H),4.41-4.37(m,1H),3.95(d,J=10.9Hz,1H),3.83(dd,J=11.0,3.6Hz,1H),3.56(q,J=9.5,6.9Hz,2H),2.80(dt,J=14.6,6.9Hz,1H),2.65-2.58(m,1H),2.49(d,J=3.0Hz,3H),2.30-2.15(m,8H),2.10(ddt,J=13.1,8.3,3.8Hz,1H),1.64-1.48(m,4H),1.34-1.19(m,6H),1.06(s,9H)。HRMS:C₄₉H₆₂N₁₀O₆S[M+H⁺]⁺的计算值:937.4559,发现:937.4567。

[1899] 实施例142

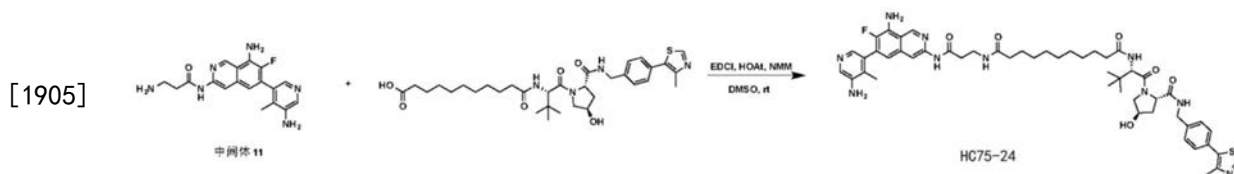
[1900] HC75-23的合成



[1902] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11(11.0mg,0.015mmol,1.0当量)、10-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-10-氧代癸酸(9.2mg,0.015mmol,1.0当量)、EDCI(4.3mg,0.0225mmol,1.5当量)、HOAt(3.1mg,0.0225mmol,1.5当量)、和NMM(7.6mg,0.075mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC75-23。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-23(8.0mg,45%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ9.43(s,1H),9.02(s,1H),8.35(s,1H),8.10(s,1H),8.02(s,1H),7.50(d,J=8.0Hz,2H),7.43(d,J=8.0Hz,2H),7.08(d,J=5.8Hz,1H),4.74(s,1H),4.65-4.57(m,2H),4.56-4.52(m,1H),4.39(d,J=15.4Hz,1H),3.95(d,J=11.0Hz,1H),3.85(dd,J=10.9,3.9Hz,1H),3.52(t,J=6.3Hz,2H),2.84(dt,J=15.6,6.8Hz,1H),2.58-2.51(m,1H),2.47(s,3H),2.32-2.15(m,8H),2.12(ddd,J=13.3,9.0,4.5Hz,1H),1.71-1.44(m,4H),1.31-1.15(m,8H),1.08(s,9H)。HRMS:C₅₀H₆₄N₁₀O₆S[M+H⁺]⁺的计算值:951.4715,发现:951.4730。

[1903] 实施例143

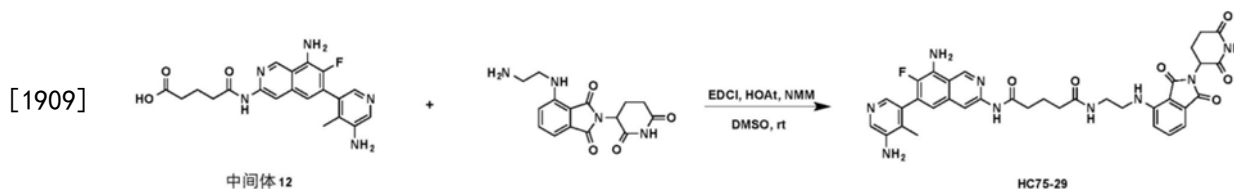
[1904] HC75-24的合成



[1906] 按照用于制备HC65-175的标准过程,从中间体11 (11.0mg,0.015mmol,1.0当量)、11-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-11-氧代十一烷酸(9.4mg,0.015mmol,1.0当量)、EDCI (4.3mg,0.0225mmol,1.5当量)、HOAt (3.1mg,0.0225mmol,1.5当量)、和NMM (7.6mg,0.075mmol,5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC75-24。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-24 (9.1mg,51%)。¹H NMR (600MHz,甲醇-d₄) δ9.42 (s,1H),9.05 (s,1H),8.28 (s,1H),8.10 (s,1H),8.02 (s,1H),7.49 (d,J=8.0Hz,2H),7.43 (d,J=8.1Hz,2H),7.09 (d,J=5.8Hz,1H),4.66 (s,1H),4.63-4.55 (m,2H),4.54-4.51 (m,1H),4.37 (d,J=15.5Hz,1H),3.93 (d,J=11.0Hz,1H),3.83 (dd,J=11.0,3.9Hz,1H),3.57 (t,J=6.5Hz,2H),2.81-2.69 (m,2H),2.49 (s,3H),2.33-2.15 (m,8H),2.11 (ddd,J=13.4,9.2,4.5Hz,1H),1.63-1.50 (m,4H),1.33-1.16 (m,10H),1.05 (s,9H)。HRMS:C₅₁H₆₆FN₁₀O₆S[M+H⁺]的计算值:965.4872,发现:965.4881。

[1907] 实施例144

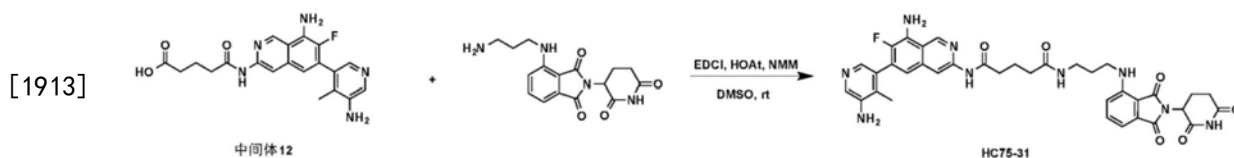
[1908] HC75-29的合成



[1910] 向中间体12 (12mg,0.0192mmol,1.0当量)在DMSO (1mL)中的溶液中添加4-((2-氨基乙基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (9.5mg,0.022mmol,1.0当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺) (5.8mg,0.03mmol,1.5当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (4.1mg,0.03mmol,1.5当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (10.2mg,0.1mmol,5.0当量)。在室温下搅拌过夜之后,将所得混合物通过制备型HPLC (10%-100% MeOH/在H₂O中的0.1% TFA)来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-29 (8.1mg,58%)。¹H NMR (600MHz,甲醇-d₄) δ9.37 (s,1H),8.19 (s,1H),8.10 (s,1H),8.05 (s,1H),7.52 (t,J=7.8Hz,1H),7.12-7.05 (m,2H),6.96 (d,J=7.1Hz,1H),5.04 (dd,J=12.3,5.4Hz,1H),3.48 (s,4H),2.86-2.75 (m,1H),2.74-2.64 (m,2H),2.55 (t,J=7.4Hz,2H),2.34 (t,J=7.1Hz,2H),2.25 (s,3H),2.13-2.00 (m,3H)。HRMS:C₃₅H₃₅FN₉O₆[M+H⁺]的计算值:696.2694,发现:696.2687。

[1911] 实施例145

[1912] HC75-31的合成

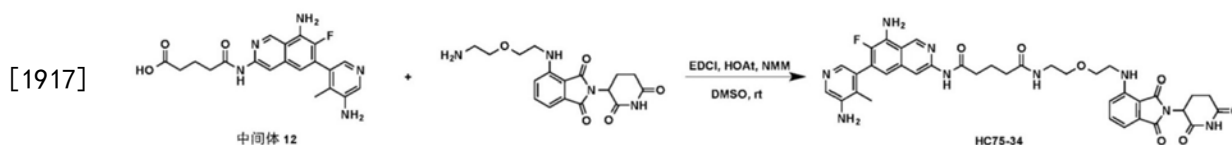


[1914] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12 (6.6mg,0.011mmol,1.0当量)、4-((3-氨基丙基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (5.2mg,0.012mmol,1.1当量)、EDCI (3.2mg,0.0165mmol,1.5当量)、HOAt (2.2mg,0.0165mmol,1.5当量)、和NMM (5.6mg,0.055mmol,5.0当量)在DMSO (0.8mL)中合成HC75-31。获得作为黄色固体的TFA盐形

式的HC75-31 (6.9mg, 67%)。 ^1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 9.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (dd, $J=8.6, 7.0\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 5.06 (dd, $J=12.8, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.38 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.86 (ddd, $J=17.5, 13.9, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.58 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.36 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.16-2.02 (m, 3H), 1.85 (p, $J=6.6\text{Hz}$, 2H)。HRMS: $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{FN}_9\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 的计算值: 710.2851, 发现: 710.2859。

[1915] 实施例146

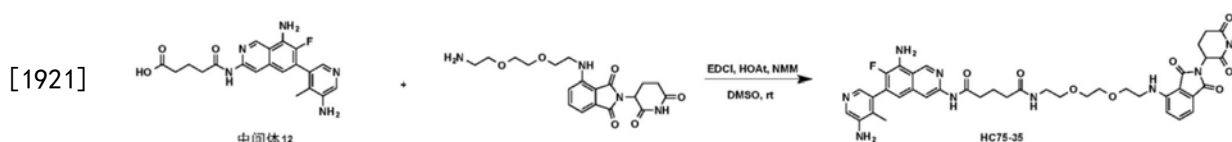
[1916] HC75-34的合成



[1918] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12 (9.0mg, 0.0144mmol, 1.0当量)、4-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (7.6mg, 0.016mmol, 1.1当量)、EDCI (4.2mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、和NMM (9.0mg, 0.0864mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-34。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-34 (7.7mg, 55%)。 ^1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 9.21 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.41 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.05-6.89 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.05 (dd, $J=12.7, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.66 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.35-3.60 (m, 4H), 2.89 (ddd, $J=17.5, 13.9, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.82-2.66 (m, 2H), 2.54 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.12-1.99 (m, 3H)。HRMS: $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{FN}_9\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 的计算值: 740.2956, 发现: 740.2965。

[1919] 实施例147

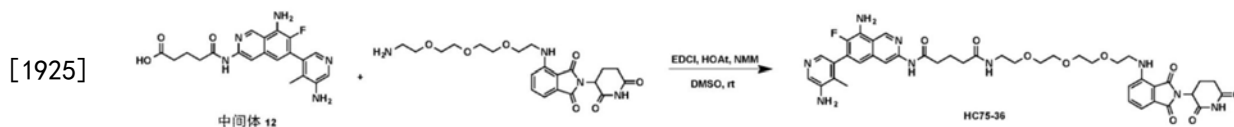
[1920] HC75-35的合成



[1922] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12 (9.0mg, 0.0144mmol, 1.0当量)、4-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (8.3mg, 0.016mmol, 1.1当量)、EDCI (4.2mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、和NMM (9.0mg, 0.0864mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-35。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-35 (9.7mg, 67%)。 ^1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 9.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.45 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 5.05 (dd, $J=12.7, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.70-3.63 (m, 4H), 3.59 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 3.47 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.39 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 2.88 (ddd, $J=18.6, 13.8, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.81-2.66 (m, 2H), 2.55 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.33 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.05 (p, $J=7.3\text{Hz}$, 2H)。HRMS: $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{FN}_9\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 的计算值: 784.3219, 发现: 784.3211。

[1923] 实施例148

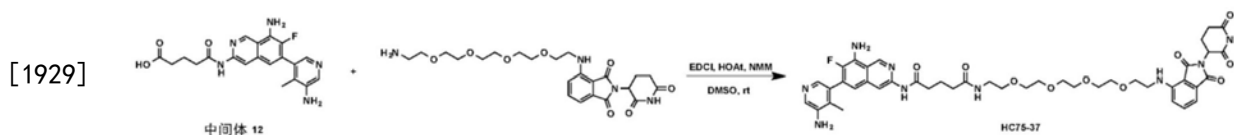
[1924] HC75-36的合成



[1926] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12(9.0mg,0.0144mmol,1.0当量)、4-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(9.0mg,0.016mmol,1.1当量)、EDCI(4.2mg,0.0216mmol,1.5当量)、HOAt(3.0mg,0.0216mmol,1.5当量)、和NMM(9.0mg,0.0864mmol,6.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC75-36。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-36(9.6mg,63%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ 9.36(s,1H),8.15(s,1H),8.10(s,1H),8.03(s,1H),7.47(t,J=7.8Hz,1H),7.07(s,1H),6.99(d,J=8.5Hz,1H),6.93(s,1H),5.06(dd,J=12.8,5.5Hz,1H),3.71(t,J=5.2Hz,2H),3.69-3.64(m,6H),3.64-3.60(m,2H),3.55(t,J=5.3Hz,2H),3.46(t,J=5.2Hz,2H),3.40-3.36(m,2H),2.88(ddd,J=18.5,13.9,5.4Hz,1H),2.80-2.65(m,2H),2.58(s,2H),2.35(t,J=7.2Hz,2H),2.23(s,3H),2.16-2.10(m,1H),2.06(t,J=7.3Hz,2H)。HRMS:C₄₁H₄₇FN₉O₉[M+H⁺]的计算值:828.3481,发现:828.3488。

[1927] 实施例149

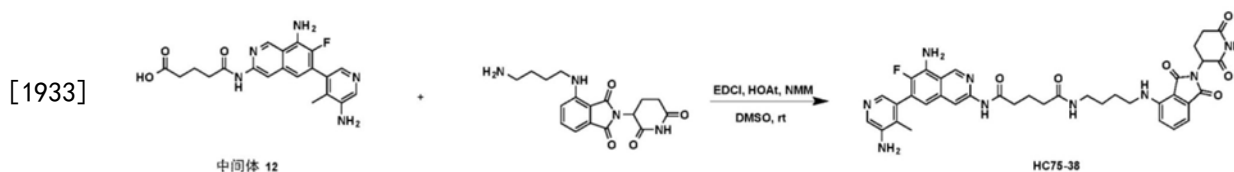
[1928] HC75-37的合成



[1930] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12(9.0mg,0.0144mmol,1.0当量)、4-((14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(9.0mg,0.016mmol,1.1当量)、EDCI(4.2mg,0.0216mmol,1.5当量)、HOAt(3.0mg,0.0216mmol,1.5当量)、和NMM(9.0mg,0.0864mmol,6.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC75-37。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-37(5.6mg,35%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ 9.34(s,1H),8.27(s,1H),8.08(s,1H),8.02(s,1H),7.50(t,J=7.8Hz,1H),7.08-7.00(m,2H),6.97(d,J=7.0Hz,1H),5.06(dd,J=12.7,5.5Hz,1H),3.71(t,J=5.1Hz,2H),3.67-3.57(m,12H),3.55(t,J=5.2Hz,2H),3.46(t,J=5.2Hz,2H),3.38(t,J=5.2Hz,2H),2.87(ddd,J=18.3,13.9,5.3Hz,1H),2.80-2.66(m,2H),2.57(s,2H),2.36(s,2H),2.23(s,3H),2.16-2.09(m,1H),2.09-2.00(m,2H)。HRMS:C₄₃H₅₁FN₉O₁₀[M+H⁺]的计算值:872.3743,发现:872.3749。

[1931] 实施例150

[1932] HC75-38的合成

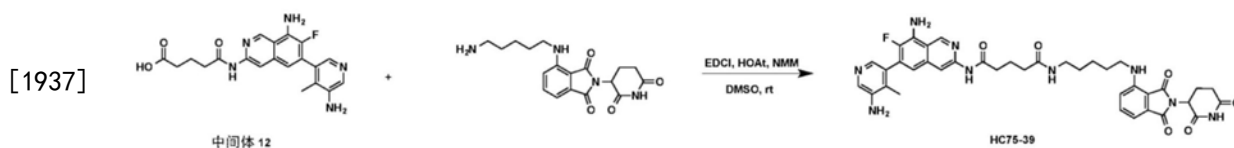


[1934] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12(9.0mg,0.0144mmol,1.0当量)、4-((4-氨基丁基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(7.4mg,0.016mmol,

1.1当量)、EDCI (4.2mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、和NMM (9.0mg, 0.0864mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-38。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-38 (8.1mg, 59%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ9.37 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.08 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.7, 5.5Hz, 1H), 3.35-3.31 (m, 2H), 3.26 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.85 (ddd, J=17.4, 13.9, 5.3Hz, 1H), 2.79-2.63 (m, 2H), 2.55 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.34 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.14-2.00 (m, 3H), 1.74-1.59 (m, 4H)。HRMS: C₃₇H₃₉FN₉O₆ [M+H⁺] 的计算值: 724.3007, 发现: 724.3014。

[1935] 实施例151

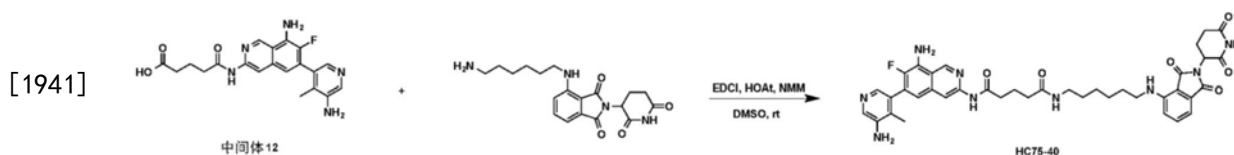
[1936] HC75-39的合成



[1938] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12 (9.0mg, 0.0144mmol, 1.0当量)、4-((5-氨基戊基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (7.6mg, 0.016mmol, 1.1当量)、EDCI (4.2mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、和NMM (9.0mg, 0.0864mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-39。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-39 (9.6mg, 69%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ9.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.07 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.05 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 3.30 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.23 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.86 (ddd, J=17.7, 14.0, 5.4Hz, 1H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.55 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.33 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.05 (p, J=7.4Hz, 2H), 1.68 (p, J=7.1Hz, 2H), 1.58 (p, J=7.0Hz, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H)。HRMS: C₃₈H₄₁FN₉O₆ [M+H⁺] 的计算值: 738.3164, 发现: 738.3169。

[1939] 实施例152

[1940] HC75-40的合成

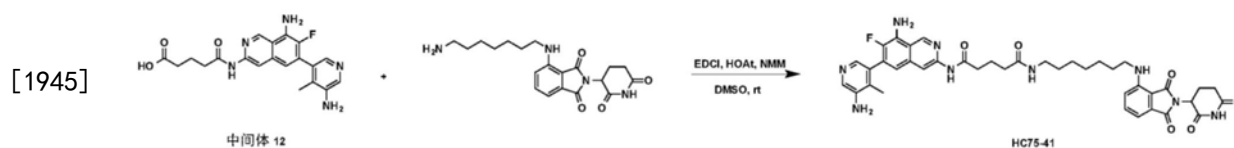


[1942] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12 (9.0mg, 0.0144mmol, 1.0当量)、4-((6-氨基己基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (6.5mg, 0.016mmol, 1.1当量)、EDCI (4.2mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、和NMM (9.0mg, 0.0864mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-40。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-40 (9.8mg, 69%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ9.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.09 (d, J=5.9Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.05 (dd, J=12.6, 5.5Hz, 1H), 3.29 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.21 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.87 (ddd, J=18.2, 13.8, 5.4Hz, 1H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.57 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.34 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 2.06 (p, J=7.4Hz, 2H), 1.66

(p, J=7.1Hz, 2H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.49-1.33 (m, 4H)。HRMS: $C_{39}H_{43}FN_9O_6$ [M+H⁺] 的计算值: 752.3320, 发现: 752.3329。

[1943] 实施例153

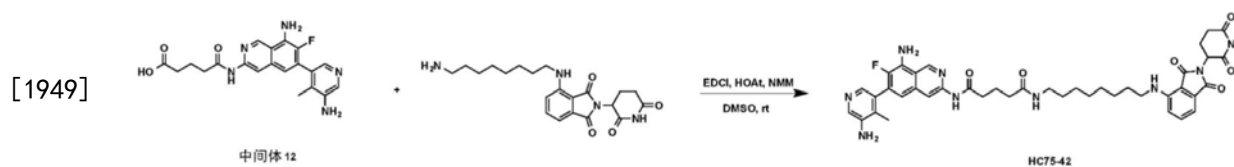
[1944] HC75-41的合成



[1946] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12 (9.0mg, 0.0144mmol, 1.0当量)、4-((7-氨基庚基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (8.0mg, 0.016mmol, 1.1当量)、EDCI (4.2mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、和NMM (9.0mg, 0.0864mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-41。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-41 (5.3mg, 37%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 9.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.07 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.06 (dd, J=12.7, 5.5Hz, 1H), 3.28 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.20 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.87 (ddd, J=17.4, 13.9, 5.3Hz, 1H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.56 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.33 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 2.05 (p, J=7.4Hz, 2H), 1.66 (p, J=7.1Hz, 2H), 1.52 (p, J=7.0Hz, 2H), 1.47-1.32 (m, 6H)。HRMS: $C_{40}H_{45}FN_9O_6$ [M+H⁺] 的计算值: 766.3477, 发现: 766.3489。

[1947] 实施例154

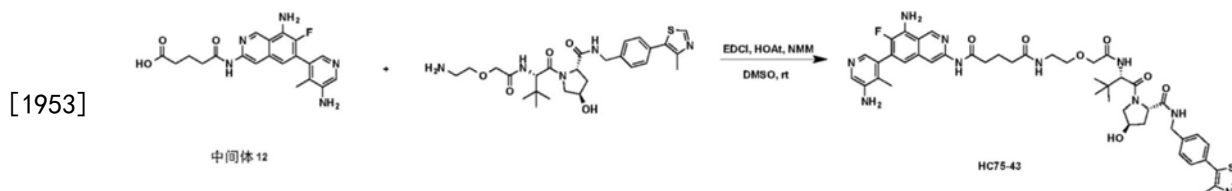
[1948] HC75-42的合成



[1950] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12 (9.0mg, 0.0144mmol, 1.0当量)、4-((8-氨基辛基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (8.2mg, 0.016mmol, 1.1当量)、EDCI (4.2mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、和NMM (9.0mg, 0.0864mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-42。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-42 (9.9mg, 68%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 9.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.09 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 5.06 (dd, J=12.7, 5.5Hz, 1H), 3.28 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.19 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.87 (ddd, J=18.2, 13.7, 5.5Hz, 1H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.58 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.34 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.06 (p, J=7.5Hz, 2H), 1.63 (p, J=7.1Hz, 2H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.46-1.30 (m, 8H)。HRMS: $C_{41}H_{47}FN_9O_6$ [M+H⁺] 的计算值: 780.3633, 发现: 780.3639。

[1951] 实施例155

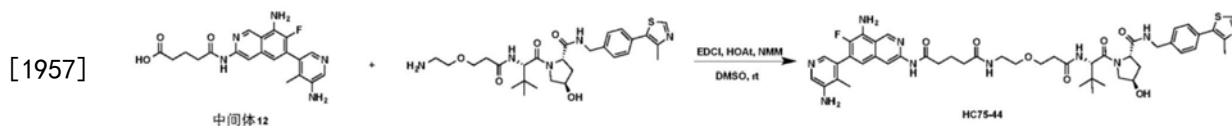
[1952] HC75-43的合成



[1954] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12(9.0mg,0.0144mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-氨基乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(8.1mg,0.016mmol,1.1当量)、EDCI(4.2mg,0.0216mmol,1.5当量)、HOAt(3.0mg,0.0216mmol,1.5当量)、和NMM(9.0mg,0.0864mmol,6.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC75-43。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-43(4.9mg,30%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ9.36(s,1H),8.95(s,1H),8.28(s,1H),8.09(s,1H),7.99(s,1H),7.45(d,J=7.4Hz,2H),7.40(d,J=8.0Hz,2H),7.01(d,J=5.9Hz,1H),4.72(s,1H),4.62(dd,J=9.3,7.6Hz,1H),4.57-4.51(m,2H),4.35(d,J=15.6Hz,1H),4.09(d,J=15.3Hz,1H),4.00(d,J=15.2Hz,1H),3.90(d,J=11.1Hz,1H),3.82(dd,J=11.0,3.8Hz,1H),3.71-3.57(m,2H),3.54-3.39(m,2H),2.59-2.52(m,2H),2.46(s,3H),2.38(t,J=7.4Hz,2H),2.30-2.22(m,4H),2.11(ddd,J=13.4,9.4,4.4Hz,1H),2.07-2.01(m,2H),1.04(s,9H)。HRMS:C₄₆H₅₆FN₁₀O₇S[M+H⁺]⁺的计算值:911.4038,发现:911.4047。

[1955] 实施例156

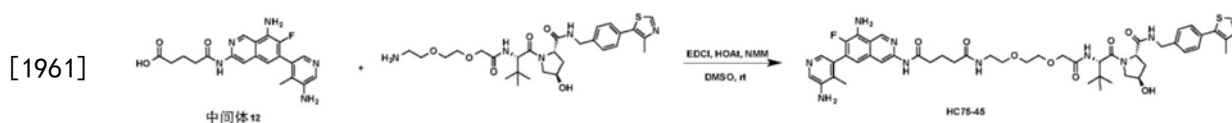
[1956] HC75-44的合成



[1958] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12(9.0mg,0.0144mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-氨基乙氧基)丙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(12.4mg,0.016mmol,1.1当量)、EDCI(4.2mg,0.0216mmol,1.5当量)、HOAt(3.0mg,0.0216mmol,1.5当量)、和NMM(9.0mg,0.0864mmol,6.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC75-44。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-44(11mg,73%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ9.41(s,1H),9.01(s,1H),8.24(s,1H),8.10(s,1H),8.00(s,1H),7.46(d,J=7.8Hz,2H),7.39(d,J=8.2Hz,2H),7.06(d,J=5.8Hz,1H),4.70(s,1H),4.63(dd,J=9.2,7.6Hz,1H),4.57-4.49(m,2H),4.40(d,J=15.4Hz,1H),3.92(d,J=11.1Hz,1H),3.82(dd,J=11.0,3.9Hz,1H),3.78-3.69(m,2H),3.59-3.51(m,2H),3.46-3.35(m,2H),2.62-2.51(m,4H),2.47(s,3H),2.35(t,J=7.2Hz,2H),2.30-2.21(m,4H),2.09(ddd,J=13.3,9.3,4.4Hz,1H),2.06-1.99(m,2H),1.05(s,9H)。HRMS:C₄₇H₅₈FN₁₀O₇S[M+H⁺]⁺的计算值:925.4195,发现:925.4191。

[1959] 实施例157

[1960] HC75-45的合成

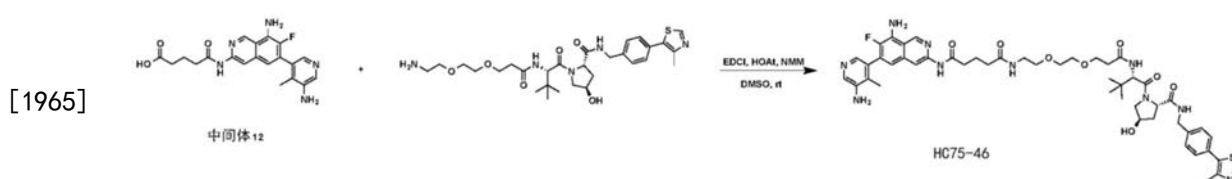


[1962] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12(9.0mg,0.0144mmol,1.0当量)、

(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(9.8mg,0.016mmol,1.1当量)、EDCI(4.2mg,0.0216mmol,1.5当量)、HOAt(3.0mg,0.0216mmol,1.5当量)、和NMM(9.0mg,0.0864mmol,6.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC75-45。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-45(10.7mg,63%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ9.43(s,1H),9.10(s,1H),8.17(s,1H),8.11(s,1H),8.02(s,1H),7.46(d,J=8.2Hz,2H),7.41(d,J=8.0Hz,2H),7.10(d,J=5.8Hz,1H),4.78(s,1H),4.65(t,J=8.2Hz,1H),4.59-4.50(m,2H),4.38(d,J=15.5Hz,1H),4.10-3.97(m,2H),3.88(d,J=11.0Hz,1H),3.83(dd,J=11.0,3.8Hz,1H),3.75-3.52(m,8H),3.32-3.26(m,1H),2.55(t,J=7.3Hz,2H),2.50(s,3H),2.43-2.21(m,6H),2.14-1.97(m,3H),1.07(s,9H)。HRMS:C₄₈H₆₀N₁₀O₈S[M+H⁺]⁺的计算值:955.4300,发现:955.4308。

[1963] 实施例158

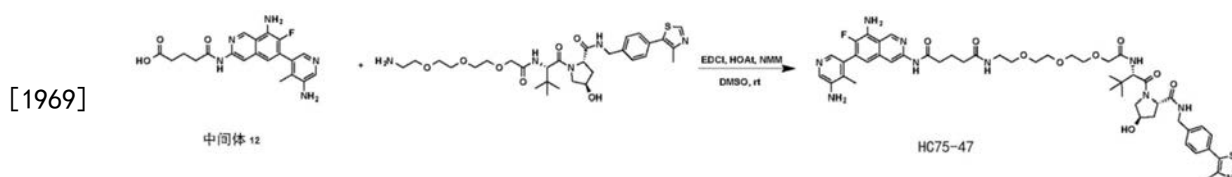
[1964] HC75-46的合成



[1966] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间件12(9.0mg,0.0144mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(13.1mg,0.016mmol,1.1当量)、EDCI(4.2mg,0.0216mmol,1.5当量)、HOAt(3.0mg,0.0216mmol,1.5当量)、和NMM(9.0mg,0.0864mmol,6.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC75-46。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-46(7.1mg,41%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ9.42(s,1H),9.02(s,1H),8.23(s,1H),8.10(s,1H),8.01(s,1H),7.48(d,J=8.0Hz,2H),7.40(d,J=8.2Hz,2H),7.08(d,J=5.8Hz,1H),4.70(s,1H),4.61(dd,J=9.2,7.5Hz,1H),4.56(d,J=15.5Hz,1H),4.53-4.50(m,1H),4.38(d,J=15.5Hz,1H),3.92(d,J=11.0Hz,1H),3.82(dd,J=11.0,3.9Hz,1H),3.75(t,J=5.9Hz,2H),3.62(s,4H),3.56(t,J=5.5Hz,2H),3.45-3.35(m,2H),2.63-2.46(m,7H),2.39-2.31(m,2H),2.29-2.22(m,4H),2.10(ddd,J=13.4,9.2,4.5Hz,1H),2.03(p,J=7.9,7.4Hz,2H),1.05(s,9H)。HRMS:C₄₉H₆₂N₁₀O₈S[M+H⁺]⁺的计算值:969.4457,发现:969.4451。

[1967] 实施例159

[1968] HC75-47的合成

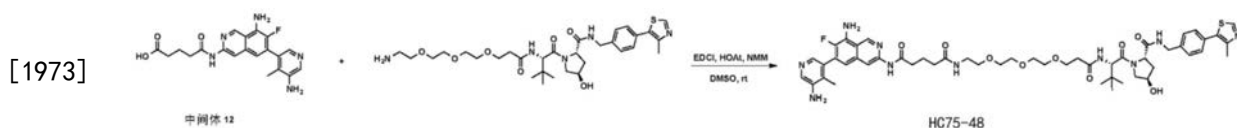


[1970] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间件12(9.0mg,0.0144mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-14-氨基-2-(叔丁基)-4-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(13.6mg,0.016mmol,1.1当量)、EDCI(4.2mg,0.0216mmol,1.5当量)、HOAt(3.0mg,0.0216mmol,1.5当量)、和NMM(9.0mg,

0.0864mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-47。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-47 (9.8mg, 55%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ9.42 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.09 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 2H), 4.38 (d, J=15.5Hz, 1H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.90 (d, J=11.1Hz, 1H), 3.82 (dd, J=11.0, 3.8Hz, 1H), 3.75-3.61 (m, 8H), 3.54 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.56 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.34 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.30-2.22 (m, 4H), 2.11 (ddd, J=13.4, 9.3, 4.4Hz, 1H), 2.04 (p, J=7.4Hz, 2H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: C₅₀H₆₄FN₁₀O₉S [M+H]⁺ 的计算值: 999.4562, 发现: 999.4575。

[1971] 实施例160

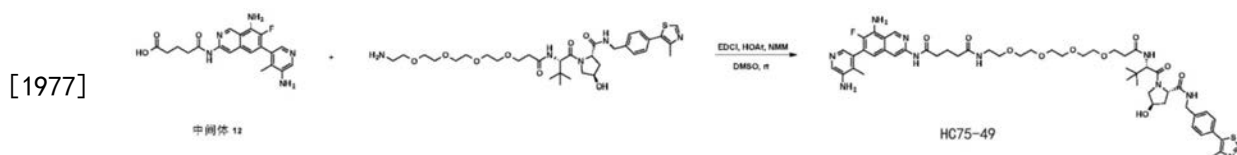
[1972] HC75-48的合成



[1974] 按照用于制备HC75-29的标准过程, 从中间体12 (9.0mg, 0.0144mmol, 1.0当量)、(2S, 4R)-1-((S)-1-氨基-14-(叔丁基)-12-氧代-3,6,9-三氧杂-13-氮杂十五烷-15-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (13.8mg, 0.016mmol, 1.1当量)、EDCI (4.2mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、和NMM (9.0mg, 0.0864mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-48。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-48 (6.5mg, 36%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ9.42 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.08 (d, J=5.9Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.60 (dd, J=9.3, 7.5Hz, 1H), 4.57 (d, J=15.5Hz, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.37 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.92 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.82 (dd, J=11.0, 3.9Hz, 1H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 8H), 3.56 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.40-3.36 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 3H), 2.54-2.44 (m, 4H), 2.35 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.25 (s, 4H), 2.10 (ddd, J=13.3, 9.2, 4.4Hz, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: C₅₁H₆₆FN₁₀O₉S [M+H]⁺ 的计算值: 1013.4719, 发现: 1013.4727。

[1975] 实施例161

[1976] HC75-49的合成

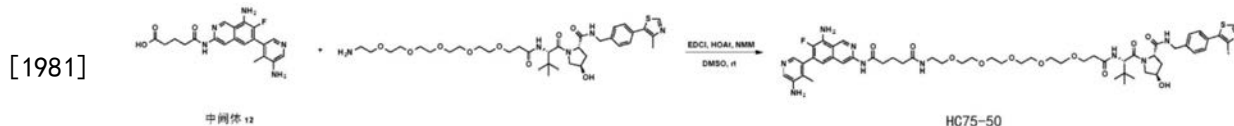


[1978] 按照用于制备HC75-29的标准过程, 从中间体12 (9.0mg, 0.0144mmol, 1.0当量)、(2S, 4R)-1-((S)-1-氨基-17-(叔丁基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂-16-氮杂十八烷-18-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (11.5mg, 0.016mmol, 1.1当量)、EDCI (4.2mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、和NMM (9.0mg, 0.0864mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-49。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-49 (9.3mg, 50%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ9.43 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.10 (d, J=

5.9Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.63-4.50 (m, 3H), 4.38 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.92 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.82 (dd, J=11.0, 3.9Hz, 1H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 12H), 3.56 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.39 (t, J=5.4Hz, 2H), 2.62-2.54 (m, 3H), 2.53-2.45 (m, 4H), 2.35 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.25 (s, 4H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: $C_{53}H_{70}FN_{10}O_{10}S[M+H]^+$ 的计算值: 1057.4981, 发现: 1057.4987。

[1979] 实施例162

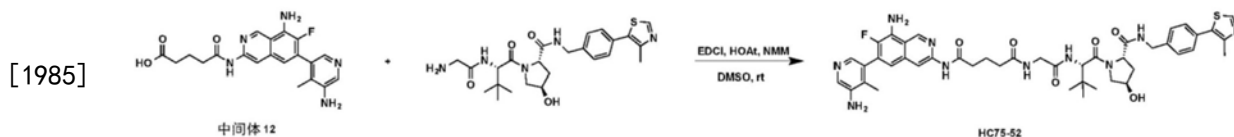
[1980] HC75-50的合成



[1982] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12 (9.0mg, 0.0144mmol, 1.0当量)、(2S, 4R)-1-((S)-1-氨基-20-(叔丁基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂-19-氮杂二十一烷-21-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (15.2mg, 0.016mmol, 1.1当量)、EDCI (4.2mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、和NMM (9.0mg, 0.0864mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-50。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-50 (6.8mg, 36%)。 1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 9.45 (s, 1H), 9.11 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.43 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.11 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.62-4.50 (m, 3H), 4.38 (d, J=15.6Hz, 1H), 3.92 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.82 (dd, J=11.0, 3.9Hz, 1H), 3.74 (ddq, J=19.4, 10.1, 4.7Hz, 2H), 3.62 (dd, J=9.5, 6.3Hz, 16H), 3.56 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.39 (t, J=5.4Hz, 2H), 2.62-2.54 (m, 3H), 2.54-2.43 (m, 4H), 2.36 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.29-2.21 (m, 4H), 2.15-2.01 (m, 3H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: $C_{55}H_{74}FN_{10}O_{11}S[M+H]^+$ 的计算值: 1101.5243, 发现: 1101.5252。

[1983] 实施例163

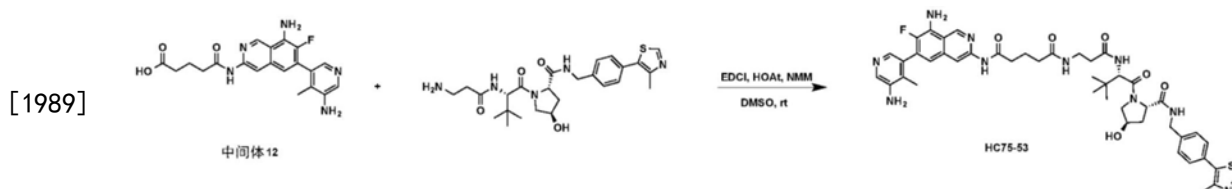
[1984] HC75-52的合成



[1986] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12 (9.0mg, 0.0144mmol, 1.0当量)、(2S, 4R)-1-((S)-2-(2-氨基乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (10.3mg, 0.016mmol, 1.1当量)、EDCI (4.2mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、和NMM (9.0mg, 0.0864mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-52。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-52 (4.3mg, 27%)。 1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 9.40 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.08 (d, J=5.9Hz, 1H), 4.72-4.64 (m, 2H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.34 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.49-2.37 (m, 5H), 2.30-2.21 (m, 4H), 2.19-2.06 (m, 3H), 1.07 (s, 9H)。HRMS: $C_{44}H_{52}FN_{10}O_6S[M+H]^+$ 的计算值: 867.3776, 发现: 867.3788。

[1987] 实施例164

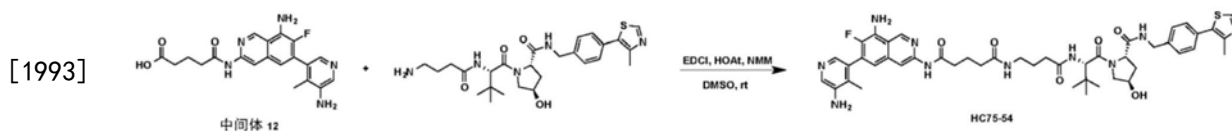
[1988] HC75-53的合成



[1990] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12(9.0mg,0.0144mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-2-(3-氨基丙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(10.5mg,0.016mmol,1.1当量)、EDCI(4.2mg,0.0216mmol,1.5当量)、HOAt(3.0mg,0.0216mmol,1.5当量)、和NMM(9.0mg,0.0864mmol,6.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC75-53。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-53(4.9mg,31%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ 9.38(s,1H),8.97(s,1H),8.25(s,1H),8.09(s,1H),8.00(s,1H),7.45(d,J=7.7Hz,2H),7.36(d,J=8.2Hz,2H),7.01(d,J=5.8Hz,1H),4.69-4.51(m,4H),4.35(d,J=15.8Hz,1H),3.98(d,J=11.1Hz,1H),3.81(dd,J=11.0,3.9Hz,1H),3.56-3.48(m,1H),3.45-3.37(m,1H),2.57-2.43(m,7H),2.33-2.29(m,2H),2.28-2.21(m,4H),2.16-1.98(m,3H),1.06(s,9H)。HRMS:C₄₅H₅₄FN₁₀O₆S[M+H⁺]的计算值:881.3933,发现:881.3939。

[1991] 实施例165

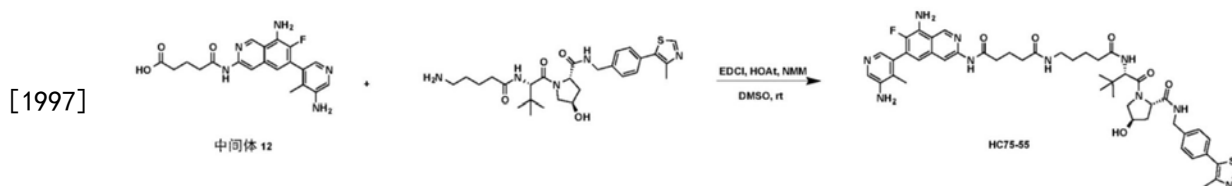
[1992] HC75-54的合成



[1994] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12(9.0mg,0.0144mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-2-(4-氨基丁酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(10.7mg,0.016mmol,1.1当量)、EDCI(4.2mg,0.0216mmol,1.5当量)、HOAt(3.0mg,0.0216mmol,1.5当量)、和NMM(9.0mg,0.0864mmol,6.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC75-54。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-54(5.6mg,35%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ 9.40(s,1H),9.00(s,1H),8.25(s,1H),8.10(d,J=1.1Hz,1H),8.01(s,1H),7.47(d,J=8.1Hz,2H),7.40(d,J=8.3Hz,2H),7.07(d,J=5.9Hz,1H),4.66(s,1H),4.61(dd,J=9.3,7.5Hz,1H),4.56(d,J=15.6Hz,1H),4.54-4.50(m,1H),4.36(d,J=15.5Hz,1H),3.94(d,J=11.0Hz,1H),3.83(dd,J=11.0,4.0Hz,1H),3.23(t,J=6.8Hz,2H),2.57(d,J=8.7Hz,2H),2.47(s,3H),2.39-2.30(m,4H),2.26-2.21(m,4H),2.15-2.02(m,3H),1.85-1.76(m,2H),1.06(s,9H)。HRMS:C₄₆H₅₆FN₁₀O₆S[M+H⁺]的计算值:895.4089,发现:895.4098。

[1995] 实施例166

[1996] HC75-55的合成

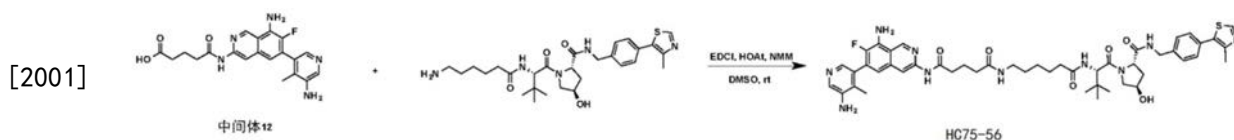


[1998] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12(9.0mg,0.0144mmol,1.0当量)、

(2S,4R)-1-((S)-2-(5-氨基戊酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (8.5mg, 0.016mmol, 1.1当量)、EDCI (4.2mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、和NMM (9.0mg, 0.0864mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-55。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-55 (3.7mg, 23%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ9.41 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.08 (d, J=5.9Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.63-4.49 (m, 3H), 4.37 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.92 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.82 (dd, J=10.9, 3.9Hz, 1H), 3.26-3.15 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35-2.28 (m, 4H), 2.25 (d, J=1.5Hz, 4H), 2.14-1.99 (m, 3H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.53 (p, J=7.1Hz, 2H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: C₄₇H₅₈FN₁₀O₆S [M+H⁺] 的计算值: 909.4246, 发现: 909.4257。

[1999] 实施例167

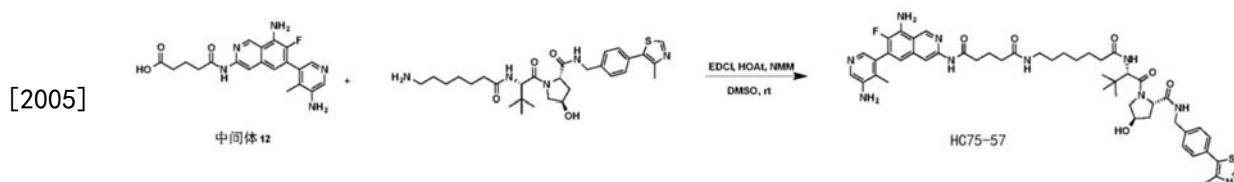
[2000] HC75-56的合成



[2002] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12 (9.0mg, 0.0144mmol, 1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-2-(6-氨基己酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (8.7mg, 0.016mmol, 1.1当量)、EDCI (4.2mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、和NMM (9.0mg, 0.0864mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-56。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-56 (4.7mg, 28%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ9.43 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.42 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.09 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.56 (d, J=15.5Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.39 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.95 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.82 (dd, J=10.9, 3.9Hz, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.49 (s, 4H), 2.38-2.22 (m, 8H), 2.10 (ddd, J=13.3, 9.2, 4.4Hz, 1H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.41-1.29 (m, 2H), 1.06 (s, 9H)。HRMS: C₄₈H₆₀FN₁₀O₆S [M+H⁺] 的计算值: 923.4402, 发现: 923.4410。

[2003] 实施例168

[2004] HC75-57的合成

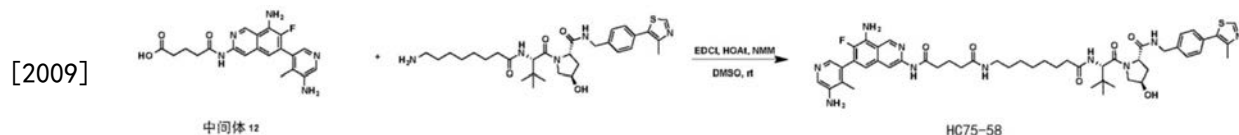


[2006] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12 (9.0mg, 0.0144mmol, 1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-2-(7-氨基庚酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (9.0mg, 0.016mmol, 1.1当量)、EDCI (4.2mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、和NMM (9.0mg, 0.0864mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-57。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-57 (3.1mg, 18%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ9.38 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48

(d, J=8.0Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.06 (d, J=5.9Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.61 (dd, J=9.1, 7.5Hz, 1H), 4.56 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.37 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.93 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.82 (dd, J=10.9, 3.9Hz, 1H), 3.24-3.13 (m, 2H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.35-2.21 (m, 8H), 2.10 (ddd, J=13.3, 9.1, 4.4Hz, 1H), 2.03 (p, J=7.4Hz, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 4H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: $C_{49}H_{62}FN_{10}O_6S[M+H^+]$ 的计算值: 937.4559, 发现: 937.4568。

[2007] 实施例169

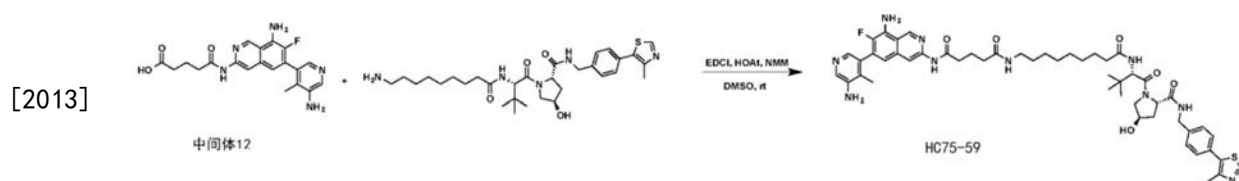
[2008] HC75-58的合成



[2010] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12 (9.0mg, 0.0144mmol, 1.0当量)、(2S, 4R)-1-((S)-2-(8-氨基辛酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (11.5mg, 0.016mmol, 1.1当量)、EDCI (4.2mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、和NMM (9.0mg, 0.0864mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-58。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-58 (4.2mg, 25%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 9.42 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.07 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.65 (dd, J=9.1, 7.5Hz, 1H), 4.61 (d, J=15.5Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.36 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.94 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.83 (dd, J=11.0, 3.9Hz, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.10 (dt, J=13.4, 6.9Hz, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 4H), 2.40-2.22 (m, 8H), 2.10 (ddd, J=13.3, 9.2, 4.4Hz, 1H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.37-1.26 (m, 6H), 1.06 (s, 9H)。HRMS: $C_{50}H_{64}FN_{10}O_6S[M+H^+]$ 的计算值: 951.4715, 发现: 951.4719。

[2011] 实施例170

[2012] HC75-59的合成

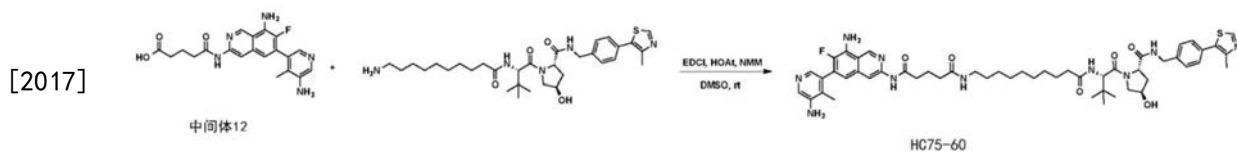


[2014] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12 (9.0mg, 0.0144mmol, 1.0当量)、(2S, 4R)-1-((S)-2-(9-氨基壬酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (9.3mg, 0.016mmol, 1.1当量)、EDCI (4.2mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、和NMM (9.0mg, 0.0864mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-59。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-59 (5.9mg, 34%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 9.41 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.08 (d, J=5.9Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.64-4.54 (m, 2H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.37 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.93 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.83 (dd, J=11.0, 3.9Hz, 1H), 3.24-3.14 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.37-2.20 (m, 8H), 2.10 (ddd, J=13.3, 9.2, 4.5Hz, 1H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.54-1.47 (m,

2H), 1.38-1.28 (m, 8H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: $C_{51}H_{66}FN_{10}O_6S$ $[M+H]^+$ 的计算值: 965.4872, 发现: 965.4884。

[2015] 实施例171

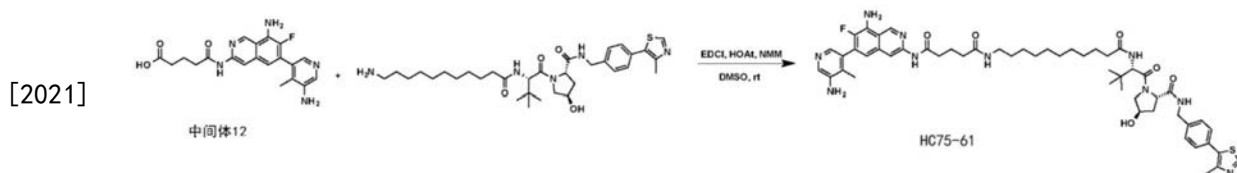
[2016] HC75-60的合成



[2018] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12 (9.0mg, 0.0144mmol, 1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-2-(10-氨基癸酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (11.9mg, 0.016mmol, 1.1当量)、EDCI (4.2mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、和NMM (9.0mg, 0.0864mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-60。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-60 (4.3mg, 25%)。 1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 9.43 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.63-4.55 (m, 2H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.37 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J=11.0, 3.9$ Hz, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 2.55 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38-2.20 (m, 8H), 2.10 (ddd, $J=13.2, 9.1, 4.5$ Hz, 1H), 2.03 (p, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 10H), 1.06 (s, 9H)。HRMS: $C_{52}H_{68}FN_{10}O_6S$ $[M+H]^+$ 的计算值: 979.5028, 发现: 979.5042。

[2019] 实施例172

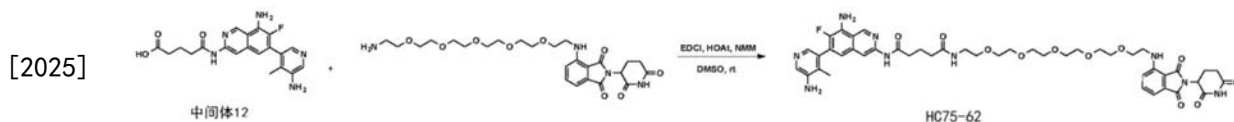
[2020] HC75-61的合成



[2022] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12 (9.0mg, 0.0144mmol, 1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-2-(11-氨基十一烷酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (9.8mg, 0.016mmol, 1.1当量)、EDCI (4.2mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、HOAt (3.0mg, 0.0216mmol, 1.5当量)、和NMM (9.0mg, 0.0864mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC75-61。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-61 (6.3mg, 36%)。 1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ 9.42 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.63-4.54 (m, 2H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.37 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J=11.0, 3.9$ Hz, 1H), 3.22-3.13 (m, 2H), 2.56 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.35-2.21 (m, 8H), 2.10 (ddd, $J=13.3, 9.2, 4.5$ Hz, 1H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.37-1.26 (m, 12H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: $C_{53}H_{70}FN_{10}O_6S$ $[M+H]^+$ 的计算值: 993.5185, 发现: 993.5189。

[2023] 实施例173

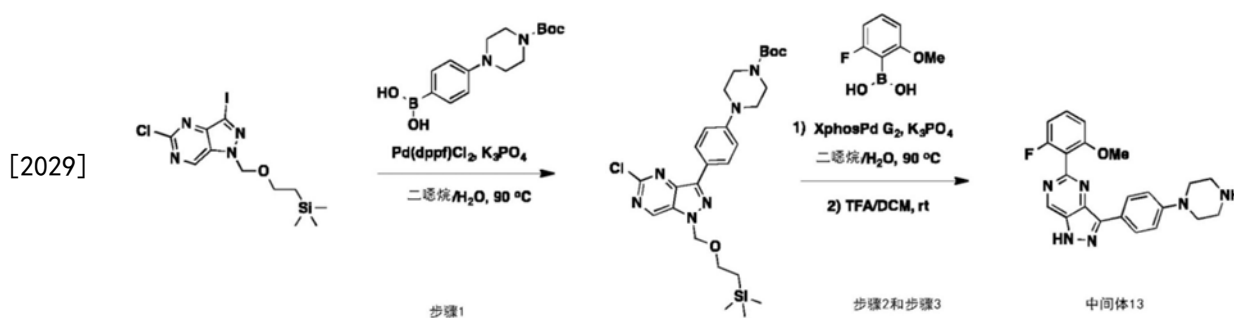
[2024] HC75-62的合成



[2026] 按照用于制备HC75-29的标准过程,从中间体12(9.0mg,0.0144mmol,1.0当量)、4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吡啶啉-1,3-二酮(10.4mg,0.016mmol,1.1当量)、EDCI(4.2mg,0.0216mmol,1.5当量)、HOAt(3.0mg,0.0216mmol,1.5当量)、和NMM(9.0mg,0.0864mmol,6.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC75-62。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC75-62(8.2mg,48%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ9.35(s,1H),8.24(s,1H),8.09(s,1H),8.03(s,1H),7.50(dd,J=8.5,7.0Hz,1H),7.07(d,J=5.8Hz,1H),7.02(d,J=8.6Hz,1H),6.97(d,J=7.0Hz,1H),5.06(dd,J=12.7,5.5Hz,1H),3.71(t,J=5.2Hz,2H),3.65(s,4H),3.64-3.58(m,12H),3.55(t,J=5.4Hz,2H),3.46(t,J=5.2Hz,2H),3.38(t,J=5.4Hz,2H),2.88(ddd,J=17.1,13.8,5.3Hz,1H),2.81-2.65(m,2H),2.57(t,J=7.4Hz,2H),2.35(t,J=7.3Hz,2H),2.23(d,J=1.5Hz,3H),2.16-2.09(m,1H),2.05(p,J=7.3Hz,2H)。HRMS:C₄₅H₅₅N₉O₁₁[M+H⁺]的计算值:916.4005,发现:916.4016。

[2027] 实施例174

[2028] 中间体13的合成



[2030] 步骤1:4-(4-(5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[2031] 将5-氯-3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶(411mg,1mmol,1.0当量)、4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)苯基硼酸(306mg,1mmol,1.0当量)、Pd(dppf)Cl₂(110mg,0.15mmol,0.15当量)、K₃PO₄(424mg,2.0mmol,2.0当量)在1,4-二噁烷(8mL)和水(1.3mL)中的混合物在90℃下搅拌5h。将反应过滤并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物合并和在真空下干燥。将残余物通过硅胶柱(己烷/乙酸乙酯=3:2)来纯化以得到作为黄色固体的4-(4-(5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(345mg,63%)。ESI m/z=545.3[M+H⁺]。

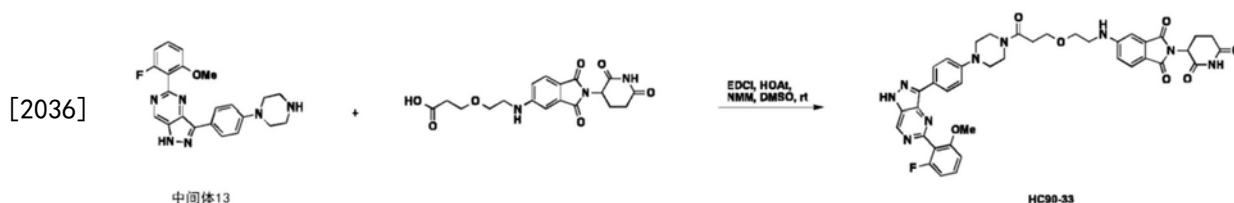
[2032] 步骤2和3:中间体13

[2033] 将4-(4-(5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(345mg,0.63mmol,1.0当量)、(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸(306mg,1mmol,1.0当量)、XphosPd G2(50mg,0.06mmol,0.1当量)、K₃PO₄(400mg,1.9mmol,3.0当量)在1,4-二噁烷(6.4mL)和水(0.8mL)中的混合物在90℃下搅拌1.5h。将反应过滤并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物合并和在真空下干燥。将获得的残余物溶解于DCM(4mL)中。向溶液中添加TFA(2mL)。在室温下搅拌1h并且在真空下浓缩。将残余物通过制备

型HPLC(10%-100%甲醇/在H₂O中的0.1%TFA)来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的中间体13(280mg,两步产率为86%)。¹H NMR(800MHz,甲醇-d₄) δ 9.32(s,1H),8.43(d,J=8.4Hz,2H),7.50(q,J=7.9Hz,1H),7.17(d,J=8.4Hz,2H),7.02(d,J=8.5Hz,1H),6.90(t,J=8.6Hz,1H),3.81(s,3H),3.53(t,J=5.2Hz,4H),3.41(t,J=5.2Hz,4H)。ESI m/z=405.3[M+H⁺]。

[2034] 实施例175

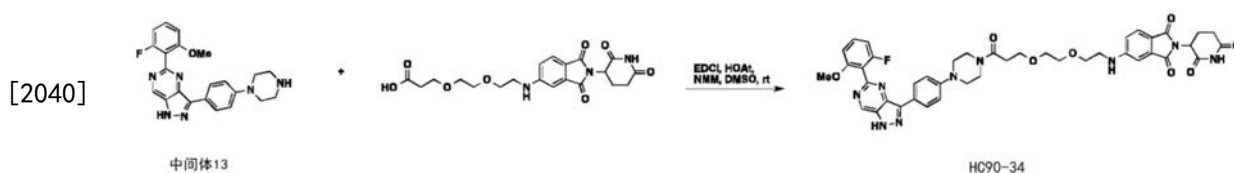
[2035] HC90-33的合成



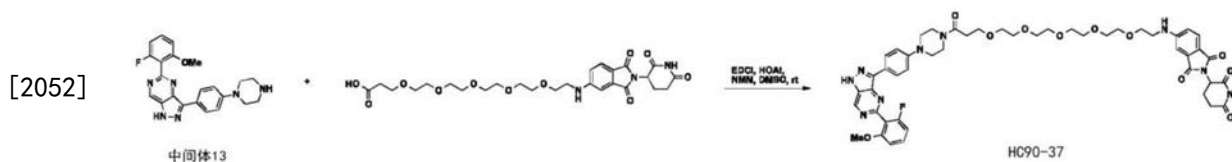
[2037] 向中间体13(7.8mg,0.015mmol,1.0当量)在DMSO(1mL)中的溶液中添加3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-5-基)氨基)乙氧基)丙酸(7.6mg,0.015mmol,1.0当量)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)(4.2mg,0.0225mmol,1.5当量)、HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)(3.1mg,0.0225mmol,1.5当量)、和NMM(N-甲基吗啉)(6.1mg,0.06mmol,4.0当量)。在室温下搅拌过夜之后,将所得混合物通过制备型HPLC(10%-100%甲醇/在H₂O中的0.1%TFA)来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-33(8.2mg,61%)。¹H NMR(600MHz,丙酮-d₆) δ 9.88(s,1H),9.41(s,1H),8.45(d,J=8.9Hz,2H),7.57(d,J=8.3Hz,1H),7.50(td,J=8.5,6.7Hz,1H),7.11(d,J=8.9Hz,2H),7.08(d,J=2.1Hz,1H),7.02(d,J=8.5Hz,1H),6.99(dd,J=8.3,2.2Hz,1H),6.91(t,J=8.7Hz,1H),5.05(dd,J=12.6,5.4Hz,1H),3.90-3.71(m,11H),3.45(t,J=5.2Hz,2H),3.33(dd,J=6.4,4.0Hz,2H),3.28(t,J=5.3Hz,2H),3.00-2.90(m,1H),2.82-2.69(m,4H),2.20-2.13(m,1H)。HRMS:C₄₀H₃₉FN₉O₇⁺[M+H⁺]的计算值:776.2951,发现:776.2940。

[2038] 实施例176

[2039] HC90-34的合成



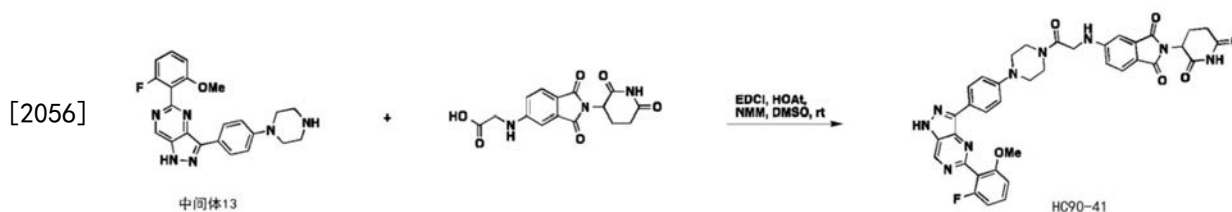
[2041] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13(7.8mg,0.015mmol,1.0当量)、3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸(8.2mg,0.015mmol,1.0当量)、EDCI(4.2mg,0.0225mmol,1.5当量)、HOAt(3.1mg,0.0225mmol,1.5当量)、和NMM(6.1mg,0.06mmol,4.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC90-34。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-34(8.4mg,60%)。¹H NMR(600MHz,丙酮-d₆) δ 9.89(s,1H),9.41(s,1H),8.45(d,J=8.9Hz,2H),7.55(d,J=8.3Hz,1H),7.50(td,J=8.5,6.7Hz,1H),7.14(d,J=8.9Hz,2H),7.10(d,J=2.1Hz,1H),7.02(d,J=8.5Hz,1H),6.98(dd,J=8.3,2.2Hz,1H),6.91(t,J=8.7Hz,1H),5.05(dd,J=12.7,5.4Hz,1H),3.84-3.73(m,9H),3.72(t,J=5.2Hz,2H),3.66-3.57(m,4H),3.44(t,J=5.3Hz,2H),3.35(t,J=5.2Hz,2H),3.28(t,J=5.3Hz,2H),2.99-2.91(m,1H),2.82-2.71(m,2H),2.68(t,J=6.3Hz,2H),2.19-



[2053] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13(7.8mg,0.015mmol,1.0当量)、1-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸(10.2mg,0.015mmol,1.0当量)、EDCI(4.2mg,0.0225mmol,1.5当量)、HOAt(3.1mg,0.0225mmol,1.5当量)、和NMM(6.1mg,0.06mmol,4.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC90-37。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-37(8.9mg,56%)。¹H NMR(600MHz,丙酮-d₆) δ9.90(s,1H),9.40(s,1H),8.46(d,J=9.0Hz,2H),7.57(d,J=8.3Hz,1H),7.49(td,J=8.5,6.7Hz,1H),7.13(d,J=9.0Hz,2H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),7.02(d,J=8.5Hz,1H),6.97(dd,J=8.3,2.2Hz,1H),6.91(t,J=8.7Hz,1H),5.06(dd,J=12.6,5.5Hz,1H),3.79(s,3H),3.77-3.71(m,8H),3.63-3.56(m,16H),3.46(t,J=5.3Hz,2H),3.34(t,J=5.2Hz,2H),3.27(t,J=5.4Hz,2H),3.02-2.92(m,1H),2.84-2.73(m,2H),2.68(t,J=6.4Hz,2H),2.23-2.14(m,1H)。HRMS:C₄₈H₅₅FN₉O₁₁⁺[M+H⁺]的计算值:952.4000,发现:952.3988。

[2054] 实施例180

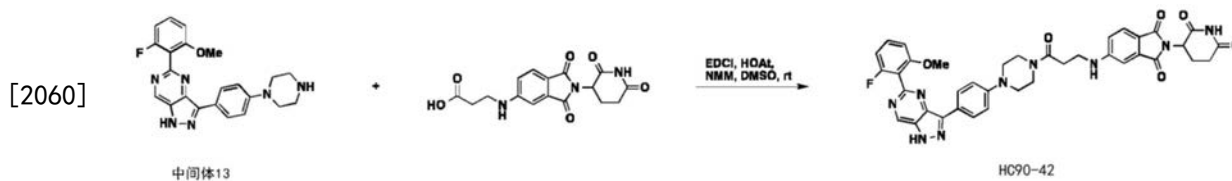
[2055] HC90-41的合成



[2057] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13(6.5mg,0.0125mmol,1.0当量)、(2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-5-基)甘氨酸(5.6mg,0.0125mmol,1.0当量)、EDCI(3.6mg,0.019mmol,1.5当量)、HOAt(2.6mg,0.019mmol,1.5当量)、和NMM(5.0mg,0.05mmol,4.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC90-41。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-41(4.8mg,46%)。¹H NMR(800MHz,丙酮-d₆) δ9.40(s,1H),8.47(d,J=8.2Hz,2H),7.62(d,J=8.1Hz,1H),7.50(q,J=8.3Hz,1H),7.20(s,1H),7.18-7.11(m,3H),7.03(d,J=8.4Hz,1H),6.91(t,J=8.5Hz,1H),5.07(dd,J=12.9,5.8Hz,1H),4.30(s,3H),3.91-3.76(m,6H),3.43(t,J=5.1Hz,2H),3.39-3.31(m,2H),3.05-2.92(m,1H),2.85-2.74(m,2H),2.27-2.18(m,1H)。HRMS:C₃₇H₃₃FN₉O₆⁺[M+H⁺]的计算值:718.2532,发现:718.2514。

[2058] 实施例181

[2059] HC90-42的合成

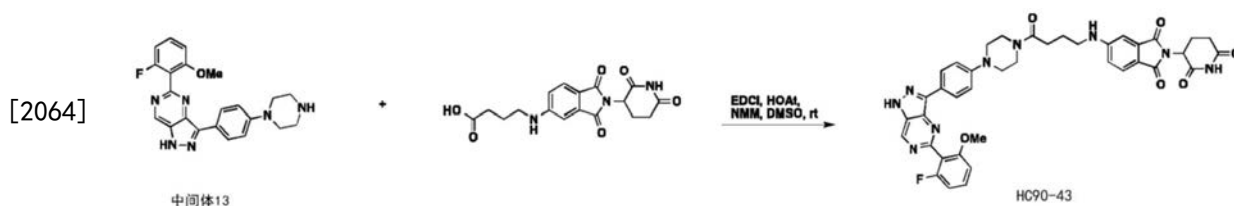


[2061] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13(6.5mg,0.0125mmol,1.0当量)、3-((2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-1,3-二氧化代异吲哚啉-5-基)氨基)丙酸(5.7mg,0.0125mmol,

1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-42。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-42 (3.3mg, 28%)。¹H NMR (800MHz, 丙酮-d₆) δ9.40 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.50 (q, J=8.0Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.91 (t, J=8.6Hz, 1H), 5.06 (dd, J=12.7, 5.7Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.65 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.27 (t, J=5.4Hz, 2H), 2.98-2.74 (m, 5H), 2.20-2.14 (m, 1H)。HRMS: C₃₈H₃₅FN₉O₆⁺[M+H⁺]的计算值: 732.2689, 发现: 732.2672。

[2062] 实施例182

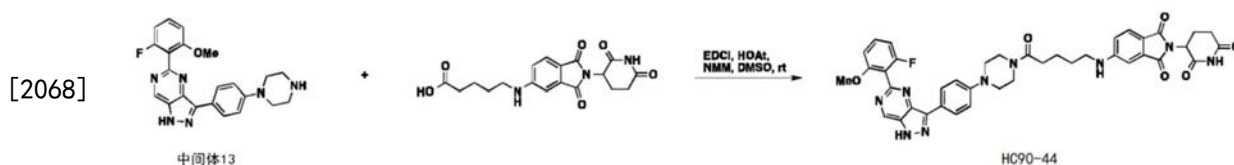
[2063] HC90-43的合成



[2065] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-5-基)氨基)丁酸 (5.9mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-43。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-43 (3.6mg, 33%)。¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ9.87 (s, 1H), 9.41 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.45 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.1Hz, 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.91 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.04 (dd, J=12.7, 5.6Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77-3.72 (m, 4H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 4H), 2.81-2.71 (m, 3H), 2.62 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 2H)。HRMS: C₃₉H₃₇FN₉O₆⁺[M+H⁺]的计算值: 746.2845, 发现: 746.2832。

[2066] 实施例183

[2067] HC90-44的合成

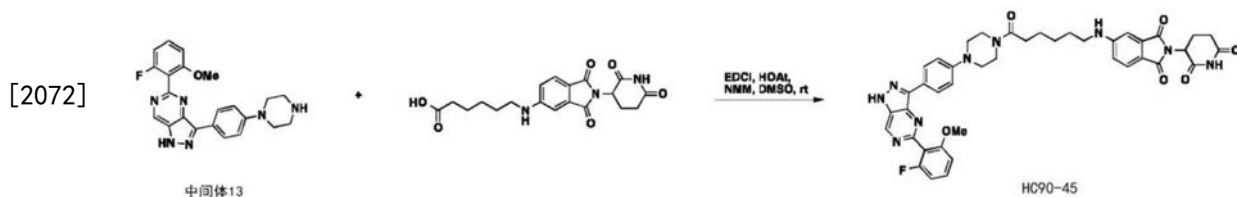


[2069] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-5-基)氨基)戊酸 (6.1mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-44。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-44 (5.2mg, 46%)。¹H NMR (800MHz, 丙酮-d₆) δ9.40 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (q, J=8.3Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.06-7.01 (m, 3H), 6.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.91 (t, J=8.5Hz, 1H), 5.05 (dd, J=12.6, 5.7Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.69 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 4H), 3.26 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.53 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 4H)。HRMS: C₄₀H₃₉FN₉O₆⁺[M+

H^+ 的计算值:760.3002,发现:760.2988。

[2070] 实施例184

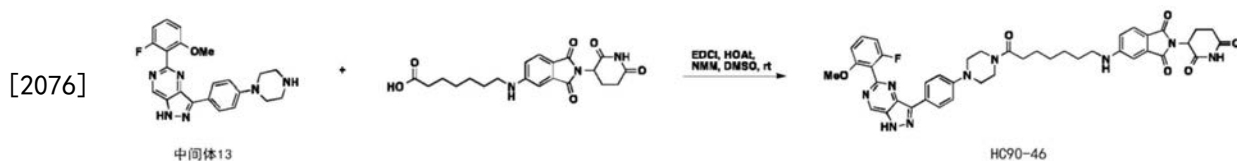
[2071] HC90-45的合成



[2073] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-5-基)氨基己酸 (6.3mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-45。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-45 (5.8mg, 52%)。 1H NMR (800MHz, 丙酮- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.46 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.12 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.95 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J=12.8, 5.7$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 4H), 3.36-3.29 (m, 4H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 2H), 2.46 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.72 (dq, $J=28.5, 7.3$ Hz, 4H), 1.52 (t, $J=7.7$ Hz, 2H)。HRMS: $C_{41}H_{41}FN_9O_6^+$ [$M+H^+$]的计算值:774.3158,发现:774.3144。

[2074] 实施例185

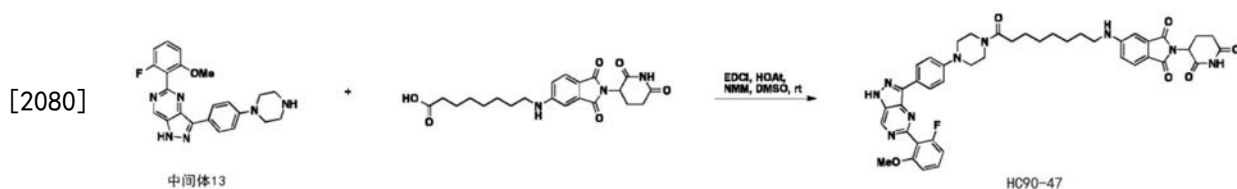
[2075] HC90-46的合成



[2077] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、7-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-5-基)氨基庚酸 (6.4mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-46。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-46 (4.7mg, 42%)。 1H NMR (600MHz, 丙酮- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.46 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.50 (td, $J=8.5, 6.7$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J=5.3, 3.2$ Hz, 2H), 6.94 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J=12.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.69 (m, 4H), 3.34-3.22 (m, 6H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 2H), 2.44 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.72 (p, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.66 (p, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.51 (p, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.47-1.41 (m, 2H)。HRMS: $C_{42}H_{43}FN_9O_6^+$ [$M+H^+$]的计算值:788.3315,发现:788.3302。

[2078] 实施例186

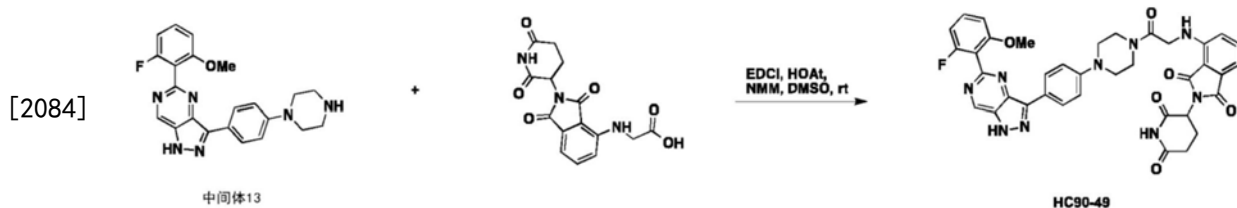
[2079] HC90-47的合成



[2081] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-5-基)氨基)辛酸 (6.6mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-47。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-47 (4.2mg, 37%)。¹H NMR (800MHz, 丙酮-d₆) δ9.40 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.50 (q, J=8.0Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.98-6.89 (m, 2H), 5.06 (dd, J=12.8, 5.7Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.70 (m, 4H), 3.36-3.24 (m, 6H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.43 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.71 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.64 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.48 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.45-1.39 (m, 4H)。HRMS: C₄₃H₄₅FN₉O₆⁺[M+H⁺]的计算值: 802.3471, 发现: 802.3457。

[2082] 实施例187

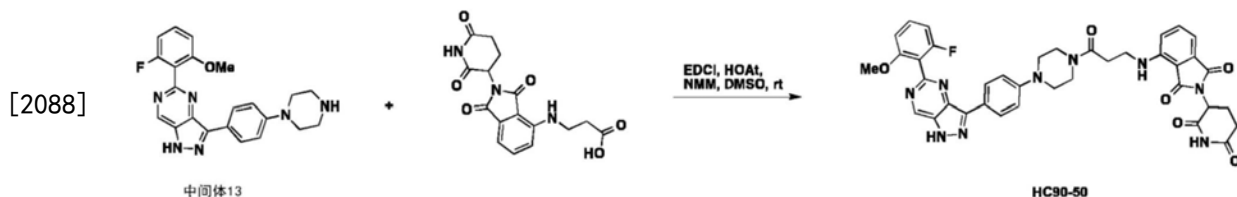
[2083] HC90-49的合成



[2085] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)甘氨酸 (4.2mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-49。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-49 (5.3mg, 51%)。¹H NMR (800MHz, 丙酮-d₆) δ9.40 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.62 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.50 (q, J=7.9Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 3H), 7.09 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92 (t, J=8.6Hz, 1H), 5.11 (dd, J=12.6, 5.7Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.87-3.77 (m, 7H), 3.43 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.36 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H)。HRMS: C₃₇H₃₃FN₉O₆⁺[M+H⁺]的计算值: 718.2532, 发现: 718.2520。

[2086] 实施例188

[2087] HC90-50的合成

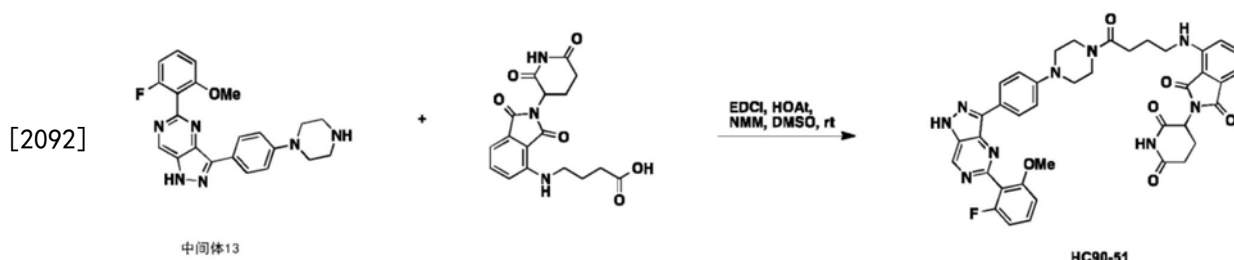


[2089] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)丙酸 (4.4mg, 0.0125mmol,

1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-50。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-50 (6.4mg, 61%)。¹H NMR (800MHz, 丙酮-d₆) δ9.40 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.61 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.91 (t, J=8.6Hz, 1H), 5.06 (dd, J=12.9, 5.7Hz, 1H), 3.84-3.69 (m, 9H), 3.31 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.27 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.85 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 1H)。HRMS: C₃₈H₃₅FN₉O₆⁺[M+H⁺]的计算值: 732.2689, 发现: 732.2671。

[2090] 实施例189

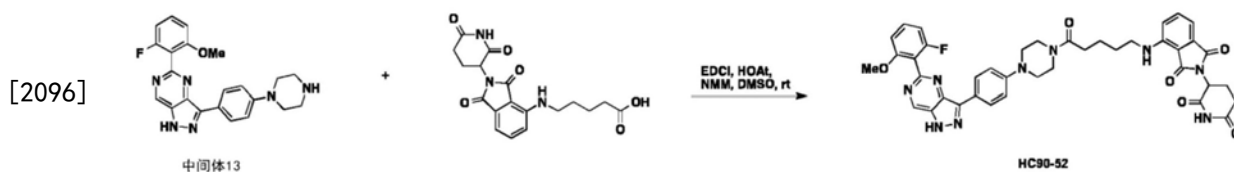
[2091] HC90-51的合成



[2093] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酸 (4.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-51。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-51 (6.8mg, 63%)。¹H NMR (800MHz, 丙酮-d₆) δ9.40 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.61 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.91 (t, J=8.6Hz, 1H), 5.08 (dd, J=12.8, 5.8Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.48 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.34-3.23 (m, 4H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.59 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.02 (t, J=7.0Hz, 2H)。HRMS: C₃₉H₃₇FN₉O₆⁺[M+H⁺]的计算值: 746.2845, 发现: 746.2828。

[2094] 实施例190

[2095] HC90-52的合成

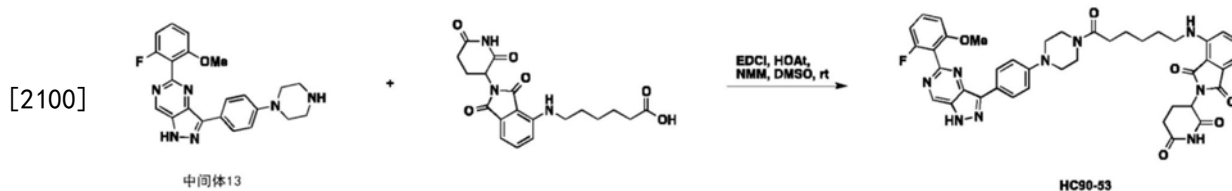


[2097] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酸 (4.7mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-52。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-52 (6.2mg, 57%)。¹H NMR (800MHz, 丙酮-d₆) δ9.40 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.60 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.50 (q, J=8.4Hz, 1H), 7.17-7.09 (m, 3H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.91 (t, J=8.7Hz, 1H), 5.07 (dd, J=12.7, 5.7Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.70 (m, 4H), 3.48-

3.42 (m, 2H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 4H)。HRMS: $C_{40}H_{39}FN_9O_6^+$ [M+H]⁺ 的计算值: 760.3002, 发现: 760.2988。

[2098] 实施例191

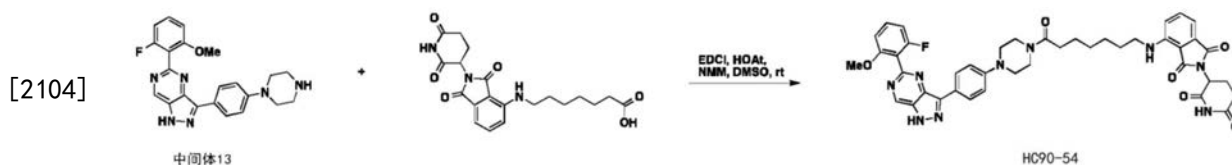
[2099] HC90-53的合成



[2101] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酸 (4.9mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-53。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-53 (4.9mg, 44%)。¹H NMR (800MHz, 丙酮-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.60 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.50 (q, J=8.3Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 3H), 7.03 (t, J=8.2Hz, 2H), 6.91 (t, J=8.6Hz, 1H), 5.08 (dd, J=12.8, 5.7Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 4H), 3.41 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.47 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.57-1.50 (m, 2H)。HRMS: $C_{41}H_{41}FN_9O_6^+$ [M+H]⁺ 的计算值: 774.3158, 发现: 774.3141。

[2102] 实施例192

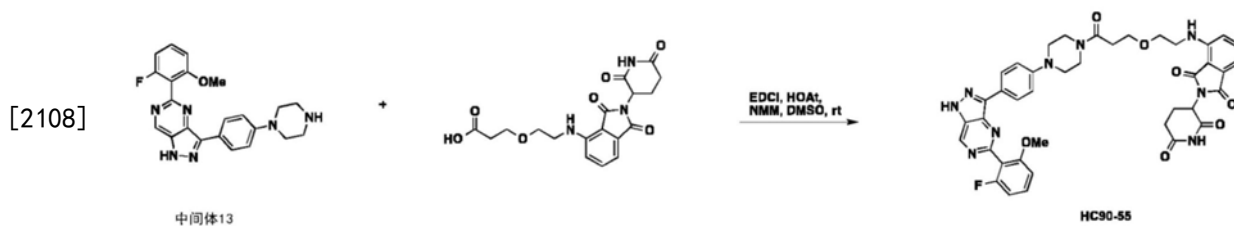
[2103] HC90-54的合成



[2105] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酸 (5.1mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-54。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-54 (5.5mg, 49%)。¹H NMR (800MHz, 丙酮-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.60 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 3H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.91 (t, J=8.6Hz, 1H), 5.08 (dd, J=12.8, 5.8Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 4H), 3.40 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.34-3.29 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.44 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.23-2.20 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.67 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.54-1.45 (m, 4H)。HRMS: $C_{42}H_{43}FN_9O_6^+$ [M+H]⁺ 的计算值: 788.3315, 发现: 788.3301。

[2106] 实施例193

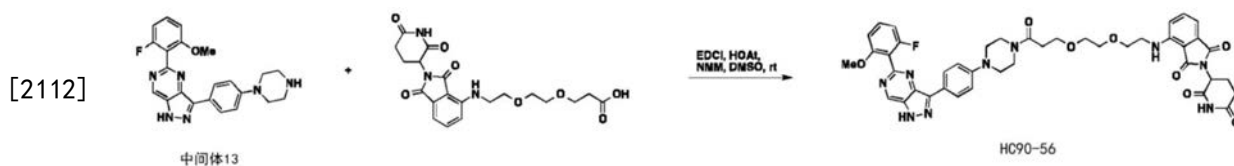
[2107] HC90-55的合成



[2109] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酸 (4.9mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-55。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-55 (5.4mg, 49%)。¹H NMR (800MHz, 丙酮-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.43 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.58 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.03 (dd, J=7.9, 4.3Hz, 2H), 6.92 (t, J=8.5Hz, 1H), 5.07 (dd, J=12.9, 5.7Hz, 1H), 3.83 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77-3.72 (m, 6H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.32-3.23 (m, 4H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.82-2.69 (m, 4H), 2.23-2.18 (m, 1H)。HRMS: C₄₀H₃₉FN₉O₇⁺[M+H⁺]的计算值: 776.2951, 发现: 776.2935。

[2110] 实施例194

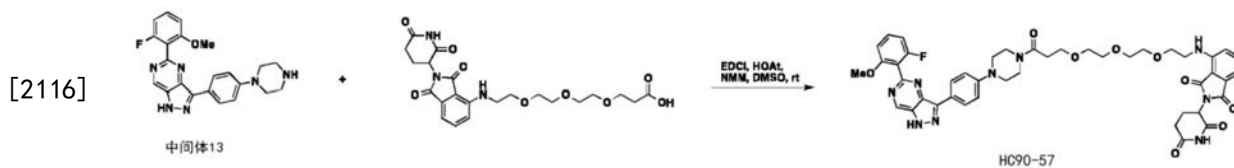
[2111] HC90-56的合成



[2113] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酸 (5.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-56。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-56 (6.7mg, 57%)。¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ 9.94 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.47-8.41 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.17-7.06 (m, 2H), 7.02 (dd, J=7.8, 4.3Hz, 2H), 6.91 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.19-5.05 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77-3.69 (m, 8H), 3.68-3.59 (m, 4H), 3.54-3.47 (m, 2H), 3.38-3.19 (m, 4H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.84-2.71 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H)。HRMS: C₄₂H₄₃FN₉O₈⁺[M+H⁺]的计算值: 820.3213, 发现: 820.3201。

[2114] 实施例195

[2115] HC90-57的合成

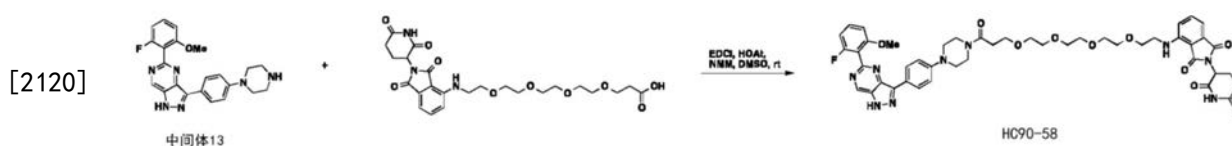


[2117] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酸

基)乙氧基)丙酸(6.0mg,0.0125mmol,1.0当量)、EDCI(3.6mg,0.019mmol,1.5当量)、HOAt(2.6mg,0.019mmol,1.5当量)、和NMM(5.0mg,0.05mmol,4.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC90-57。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-57(6.1mg,57%)。¹H NMR(800MHz,丙酮-d₆)δ 9.39(s,1H),8.45(d,J=8.5Hz,2H),7.56(t,J=7.8Hz,1H),7.50(q,J=8.0Hz,1H),7.16-7.08(m,3H),7.03(t,J=7.4Hz,2H),6.91(t,J=8.6Hz,1H),5.09(dd,J=13.0,5.7Hz,1H),3.79(s,3H),3.78-3.70(m,8H),3.65-3.57(m,8H),3.50(t,J=5.4Hz,2H),3.37-3.30(m,2H),3.25(t,J=5.4Hz,2H),3.01-2.94(m,1H),2.84-2.74(m,2H),2.66(t,J=6.5Hz,2H),2.26-2.20(m,1H)。HRMS:C₄₄H₄₇FN₉O₉⁺[M+H⁺]的计算值:864.3475,发现:864.3459。

[2118] 实施例196

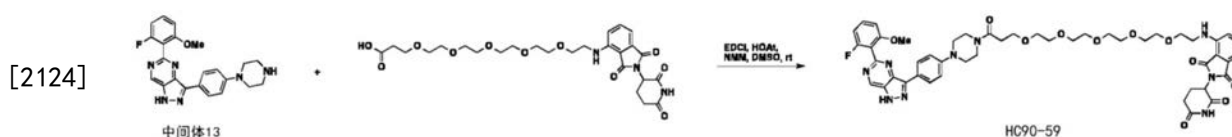
[2119] HC90-58的合成



[2121] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13(6.5mg,0.0125mmol,1.0当量)、1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酸(6.6mg,0.0125mmol,1.0当量)、EDCI(3.6mg,0.019mmol,1.5当量)、HOAt(2.6mg,0.019mmol,1.5当量)、和NMM(5.0mg,0.05mmol,4.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC90-58。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-58(6.5mg,51%)。¹H NMR(600MHz,丙酮-d₆)δ 9.95(s,1H),9.40(s,1H),8.45(d,J=8.8Hz,2H),7.59-7.55(m,1H),7.53-7.47(m,1H),7.14-7.09(m,2H),7.07-7.01(m,2H),6.91(t,J=8.7Hz,1H),6.61(s,1H),5.08(dd,J=12.8,5.5Hz,1H),3.79(s,3H),3.77-3.48(m,22H),3.33(d,J=5.9Hz,2H),3.24(t,J=5.3Hz,2H),3.01-2.92(m,1H),2.84-2.74(m,2H),2.68(t,J=6.4Hz,2H),2.29-2.19(m,1H)。HRMS:C₄₆H₅₁FN₉O₁₀⁺[M+H⁺]的计算值:908.3737,发现:908.3721。

[2122] 实施例197

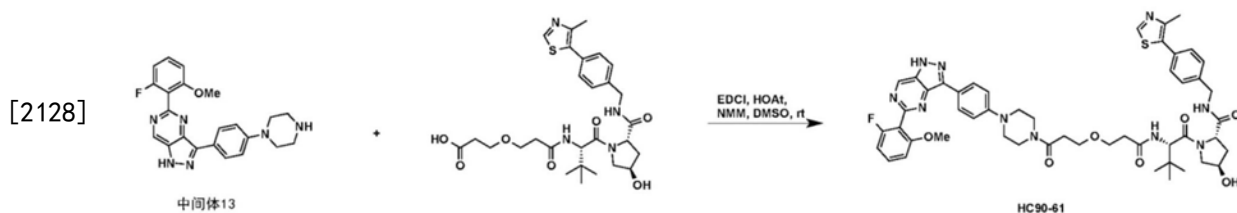
[2123] HC90-59的合成



[2125] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13(6.5mg,0.0125mmol,1.0当量)、1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酸(6.6mg,0.0125mmol,1.0当量)、EDCI(3.6mg,0.019mmol,1.5当量)、HOAt(2.6mg,0.019mmol,1.5当量)、和NMM(5.0mg,0.05mmol,4.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC90-59。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-59(5.9mg,44%)。¹H NMR(800MHz,丙酮-d₆)δ 9.40(s,1H),8.45(d,J=8.5Hz,2H),7.58(t,J=7.8Hz,1H),7.54-7.48(m,1H),7.12(t,J=9.7Hz,3H),7.07-7.02(m,2H),6.91(t,J=8.4Hz,1H),5.09(dd,J=12.6,5.7Hz,1H),3.79(s,3H),3.78-3.72(m,8H),3.69-3.52(m,18H),3.37-3.31(m,2H),3.30-3.24(m,2H),3.01-2.92(m,1H),2.85-2.75(m,2H),2.69(t,J=6.4Hz,2H),2.27-2.20(m,1H)。HRMS:C₄₈H₅₅FN₉O₁₁⁺[M+H⁺]的计算值:952.4000,发现:952.3983。

[2126] 实施例198

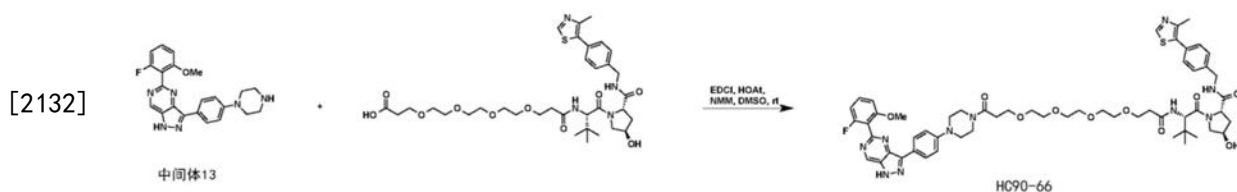
[2127] HC90-61的合成



[2129] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、3-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)丙酸 (7.2mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-61。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-61 (7.1mg, 53%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ 9.29 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.49 (q, J=7.8Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.89 (t, J=8.5Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.57 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.48 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.32 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.90 (d, J=11.1Hz, 1H), 3.83-3.70 (m, 10H), 3.31-3.23 (m, 2H), 2.74 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.59-2.50 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.08 (ddd, J=13.2, 9.1, 4.6Hz, 1H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: C₅₀H₅₈FN₁₀O₇S⁺[M+H⁺]的计算值: 961.4189, 发现: 961.4172。

[2130] 实施例199

[2131] HC90-66的合成

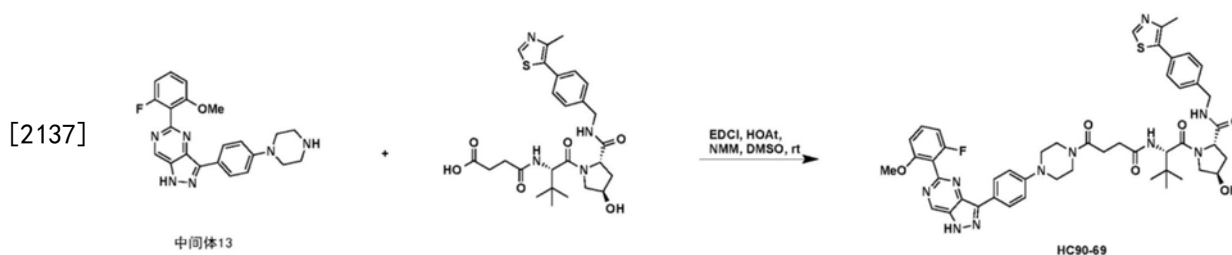


[2133] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、(S)-18-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-19,19-二甲基-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂-17-氮杂二十烷酸 (8.9mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-66。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-66 (7.5mg, 50%)。

[2134] ¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ 9.29 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.4Hz, 3H), 7.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.89 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.55 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.35 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.90 (d, J=11.2Hz, 2H), 3.85-3.76 (m, 6H), 3.72-3.52 (m, 21H), 2.72 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.55 (ddd, J=13.7, 7.8, 4.7Hz, 1H), 2.49-2.44 (m, 4H), 2.23 (t, J=10.4Hz, 1H), 2.09 (ddd, J=13.2, 8.8, 4.4Hz, 1H), 1.04 (s, 9H)。HRMS: C₅₆H₇₀FN₁₀O₁₀S⁺[M+H⁺]的计算值: 1093.4976, 发现: 1093.4960。

[2135] 实施例200

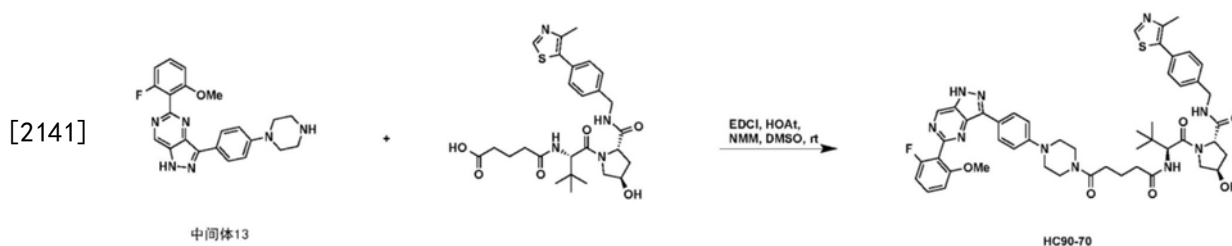
[2136] HC90-69的合成



[2138] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg,0.0125mmol,1.0当量)、4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸 (6.7mg,0.0125mmol,1.0当量)、EDCI (3.6mg,0.019mmol,1.5当量)、HOAt (2.6mg,0.019mmol,1.5当量)、和NMM (5.0mg,0.05mmol,4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-69。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-69 (6.8mg,53%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ9.29 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.59-4.49 (m, 3H), 4.36 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.92 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 4H), 3.75-3.71 (m, 4H), 3.33-3.26 (m, 4H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.06 (s, 9H)。HRMS:C₄₈H₅₄FN₁₀O₆S⁺[M+H⁺]的计算值:917.3927,发现:917.3911。

[2139] 实施例201

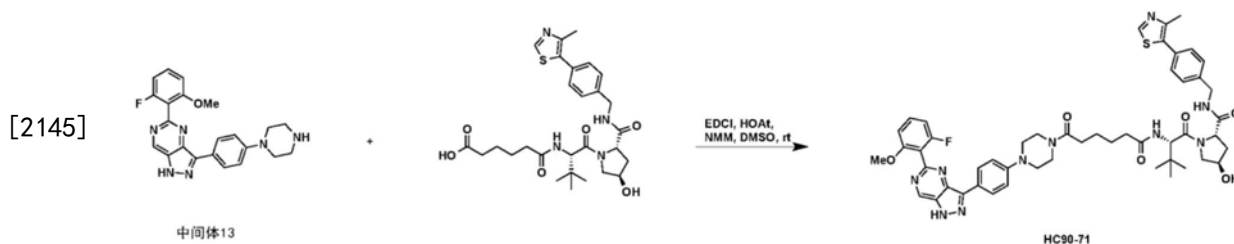
[2140] HC90-70的合成



[2142] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg,0.0125mmol,1.0当量)、5-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-5-氧代戊酸 (6.8mg,0.0125mmol,1.0当量)、EDCI (3.6mg,0.019mmol,1.5当量)、HOAt (2.6mg,0.019mmol,1.5当量)、和NMM (5.0mg,0.05mmol,4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-70。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-70 (6.8mg,52%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ9.29 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.44 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.38 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.5Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.57-4.49 (m, 3H), 4.33 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.96 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.86-3.79 (m, 4H), 3.76-3.68 (m, 4H), 3.32-3.26 (m, 4H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.38 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.24 (dd, J=12.2, 7.6Hz, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.07 (s, 9H)。HRMS:C₄₉H₅₆FN₁₀O₆S⁺[M+H⁺]的计算值:931.4084,发现:931.4071。

[2143] 实施例202

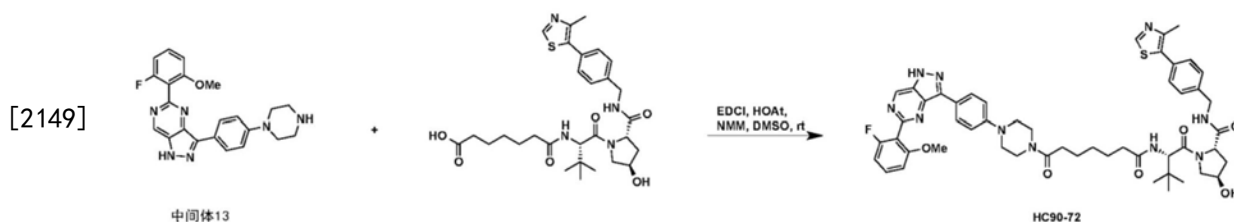
[2144] HC90-71的合成



[2146] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-6-氧代己酸 (7.0mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-71。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-71 (9.2mg, 69%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ 9.29 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.45 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.39 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.89 (t, J=8.5Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.57 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.54-4.50 (m, 2H), 4.35 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.92 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.83-3.78 (m, 4H), 3.78-3.69 (m, 4H), 3.32-3.25 (m, 4H), 2.50-2.44 (m, 5H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.23 (dd, J=13.3, 7.3Hz, 1H), 2.08 (ddd, J=13.7, 9.3, 4.9Hz, 1H), 1.74-1.62 (m, 4H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: C₅₀H₅₈FN₁₀O₆S⁺[M+H⁺]的计算值: 945.4240, 发现: 945.4222。

[2147] 实施例203

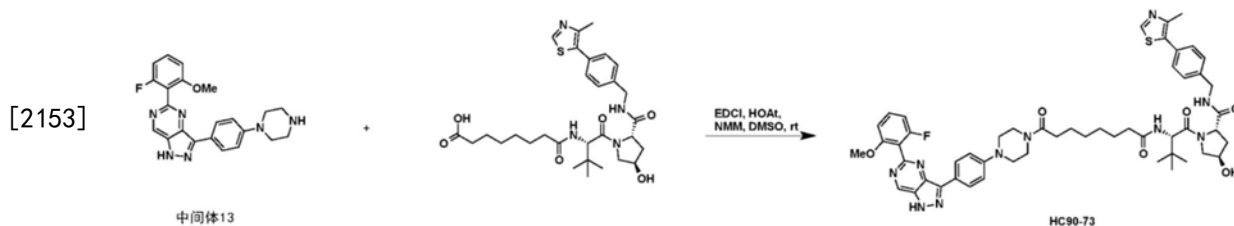
[2148] HC90-72的合成



[2150] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、7-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-7-氧代庚酸 (7.2mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-72。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-72 (7.2mg, 54%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ 9.30 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.41 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.89 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.58 (t, J=8.3Hz, 1H), 4.54 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.36 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 4H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.32-3.23 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 5H), 2.36-2.28 (m, 2H), 2.23 (dd, J=13.4, 7.4Hz, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.67 (hept, J=7.1Hz, 4H), 1.41 (p, J=7.8Hz, 2H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: C₅₁H₆₀FN₁₀O₆S⁺[M+H⁺]的计算值: 959.4397, 发现: 959.4381。

[2151] 实施例204

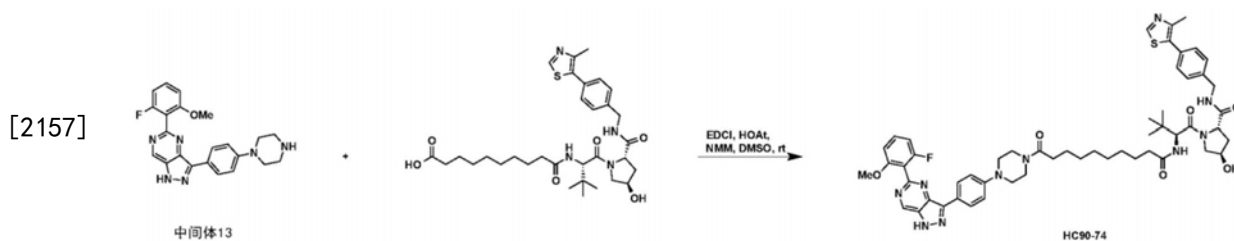
[2152] HC90-73的合成



[2154] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、8-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-8-氧代辛酸 (7.4mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-73。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-73 (7.4mg, 54%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ 9.30 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.42 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.89 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.59 (t, J=8.2Hz, 1H), 4.55 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.36 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.93 (d, J=11.1Hz, 1H), 3.85-3.79 (m, 4H), 3.77-3.71 (m, 4H), 3.31-3.24 (m, 4H), 2.49-2.43 (m, 5H), 2.34-2.26 (m, 2H), 2.24-2.21 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 4H), 1.45-1.34 (m, 4H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: C₅₂H₆₂FN₁₀O₆S⁺[M+H⁺] 的计算值: 973.4553, 发现: 973.4538。

[2155] 实施例205

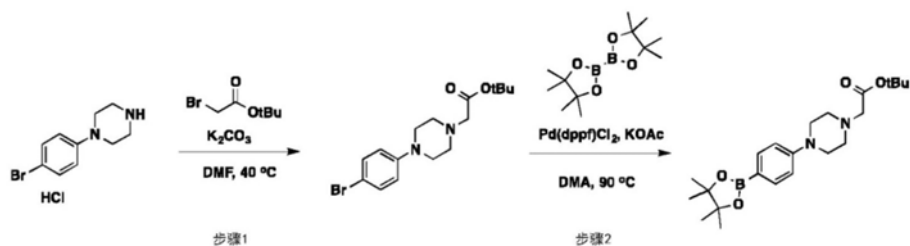
[2156] HC90-74的合成



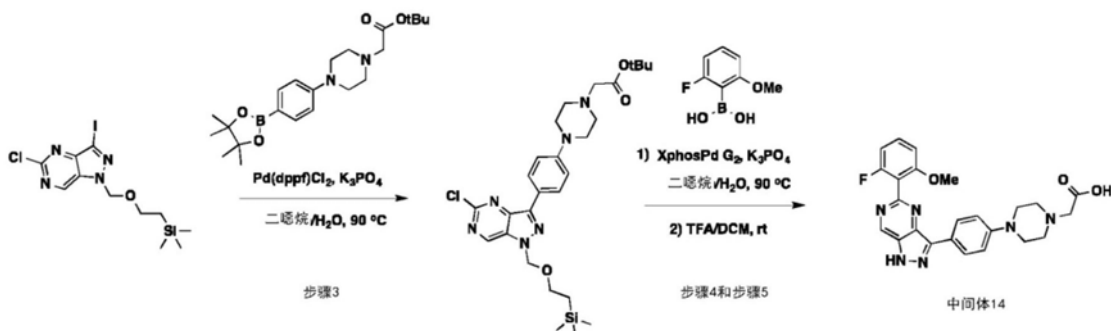
[2158] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、10-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基)acetyl)pyrrolidin-1-yl)-3,3-二甲基-1-氧代癸酸 (7.7mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-74。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-74 (5.5mg, 39%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ 9.30 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.43 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.59 (t, J=8.7Hz, 1H), 4.55 (d, J=15.5Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.37 (d, J=15.6Hz, 1H), 3.92 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.85-3.79 (m, 4H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.32-3.22 (m, 4H), 2.52-2.43 (m, 5H), 2.34-2.21 (m, 3H), 2.10 (ddd, J=13.1, 8.7, 4.4Hz, 1H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.44-1.32 (m, 8H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: C₅₄H₆₆FN₁₀O₆S⁺[M+H⁺] 的计算值: 1001.4866, 发现: 1001.4850。

[2159] 实施例206

[2160] HC90-84的合成



[2169]



[2170] 步骤1:2-(4-(4-溴苯基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯

[2171] 向1-(4-溴苯基)哌嗪盐酸盐(813mg, 2.93mmol, 1.0当量)在DMF(8mL)中的溶液中添加碳酸钾(1.7g, 11.72mmol, 4.0当量)和溴乙酸叔丁酯(686mg, 3.52mmol, 1.2当量)。然后将混合物在40℃下搅拌2h。添加水(20mL)以淬灭反应。将混合物用乙酸乙酯萃取(3×20mL)。将有机层合并和用盐水洗涤、经Na₂SO₄干燥、过滤并且蒸发以得到油状物。ESI m/z=355.1[M+H⁺]。油状物不进行进一步纯化并且直接用于下一步骤。

[2172] 步骤2:2-(4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯

[2173] 将2-(4-(4-溴苯基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(3.0mmol, 1.0当量)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(4.6g, 18mmol, 6.0当量)、Pd(dppf)Cl₂(330mg, 0.45mmol, 0.15当量)、K₂OAc(1.2mg, 12mmol, 4.0当量)在DMA(10mL)中的混合物在90℃下搅拌18h。将混合物通过制备型HPLC(10%-100%甲醇/在H₂O中的0.1%TFA)来纯化以得到作为白色固体的TFA盐形式的2-(4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(1.43g, 两步产率为91%)。ESI m/z=403.4[M+H⁺]。

[2174] 步骤3:2-(4-(4-(5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯

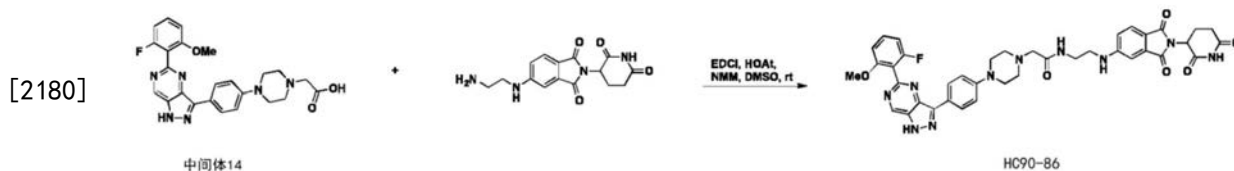
[2175] 将5-氯-3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(411mg, 1mmol, 1.0当量)、2-(4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(516mg, 1mmol, 1.0当量)、Pd(dppf)Cl₂(110mg, 0.15mmol, 0.15当量)、K₃PO₄(530mg, 2.5mmol, 2.5当量)在1,4-二噁烷(8mL)和水(1.3mL)中的混合物在90℃下搅拌18h。将反应过滤并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物合并和在真空下干燥。将残余物通过硅胶柱(己烷/乙酸乙酯=3:2)来纯化以得到作为黄色固体的2-(4-(4-(5-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(306mg, 55%)。ESI m/z=559.3[M+H⁺]。

[2176] 步骤4和5:中间体14

[2177] 将2-(4-(4-(5-氯-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(207mg,0.31mmol,1.0当量)、(2-氟-6-甲氧基苯基)硼酸(105mg,0.62mmol,2.0当量)、XphosPd G2(37mg,0.05mmol,0.15当量)、 K_3PO_4 (255mg,1.2mmol,4.0当量)在1,4-二噁烷(4.0mL)和水(0.5mL)中的混合物在90℃下搅拌1.5h。将反应过滤并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物合并和在真空下干燥。将获得的残余物溶解于DCM(4mL)中。向溶液中添加TFA(2mL)。在室温下搅拌3h并且在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(10%-100%乙腈/在 H_2O 中的0.1%TFA)来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的中间体14(154mg,两步产率为86%)。 1H NMR(800MHz,甲醇- d_4) δ 9.32(s,1H),8.43(d,J=8.3Hz,2H),7.50(q,J=7.9Hz,1H),7.18(d,J=8.4Hz,2H),7.02(d,J=8.5Hz,1H),6.90(t,J=8.6Hz,1H),4.20(s,2H),3.81(s,3H),3.74-3.49(m,8H)。ESI m/z =463.3[M+H⁺]

[2178] 实施例209

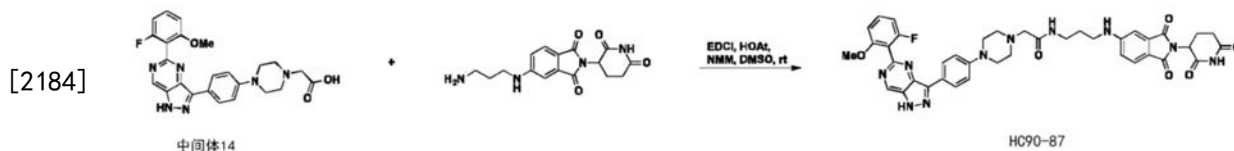
[2179] HC90-86的合成



[2181] 向中间体14(5.8mg,0.01mmol,1.0当量)在DMSO(1mL)中的溶液中添加5-((2-氨基乙基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(4.8mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)(3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)(2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM(N-甲基吗啉)(5.1mg,0.05mmol,5.0当量)。在室温下搅拌过夜之后,将所得混合物通过制备型HPLC(10%-100%甲醇/在 H_2O 中的0.1%TFA)来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-86(5.3mg,61%)。 1H NMR(800MHz,甲醇- d_4) δ 9.32(s,1H),8.42(d,J=8.3Hz,2H),7.62(d,J=8.3Hz,1H),7.50(q,J=7.9Hz,1H),7.15(d,J=8.4Hz,2H),7.08(s,1H),7.01(d,J=8.5Hz,1H),6.94(d,J=8.5Hz,1H),6.90(t,J=8.6Hz,1H),5.06(dd,J=12.5,5.3Hz,1H),3.93-3.88(m,2H),3.81(s,3H),3.54(t,J=6.0Hz,2H),3.51-3.40(m,10H),2.89-2.80(m,1H),2.76-2.68(m,2H),2.13-2.05(m,1H)。HRMS: $C_{39}H_{38}FN_{10}O_6^+$ [M+H⁺]的计算值:761.2954,发现:761.2940。

[2182] 实施例210

[2183] HC90-87的合成

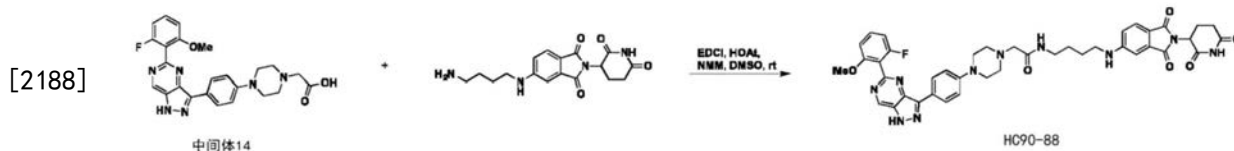


[2185] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14(5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、5-((3-氨基丙基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(4.9mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI(3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt(2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM(5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC90-87。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-87(5.9mg,66%)。 1H NMR(800MHz,甲醇- d_4) δ 9.32(s,1H),8.42(d,J=8.3Hz,2H),7.60(d,J=8.3Hz,1H),7.50(q,J=7.9Hz,1H),7.15(d,J=8.4Hz,2H),7.03-7.00(m,2H),

6.96-6.86 (m, 2H), 5.06 (dd, $J=12.9, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.03-3.96 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.57-3.38 (m, 10H), 3.32 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.92 (p, $J=7.2\text{Hz}$, 2H)。HRMS: $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{FN}_{10}\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 的计算值: 775.3111, 发现: 775.3096。

[2186] 实施例211

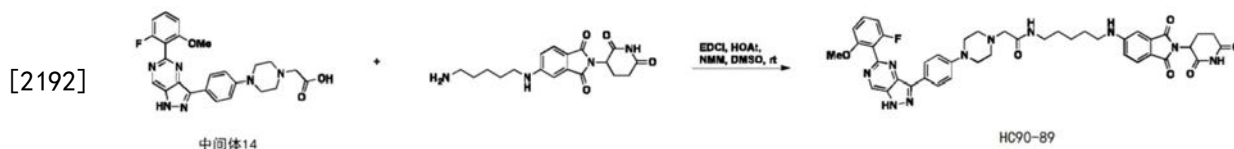
[2187] HC90-88的合成



[2189] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg, 0.01mmol, 1.0当量)、5-((4-氨基丁基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (5.1mg, 0.011mmol, 1.1当量)、EDCI (3.8mg, 0.02mmol, 2.0当量)、HOAt (2.7mg, 0.02mmol, 2.0当量)、和NMM (5.1mg, 0.05mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-88。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-88 (5.9mg, 65%)。 ^1H NMR (800MHz, 甲醇- d_4) δ 9.32 (s, 1H), 8.42 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.59 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.50 (q, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.90 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.05 (dd, $J=12.4, 5.4\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.56-3.43 (m, 8H), 3.37 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.30 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 4H)。HRMS: $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{FN}_{10}\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 的计算值: 789.3267, 发现: 789.3251。

[2190] 实施例212

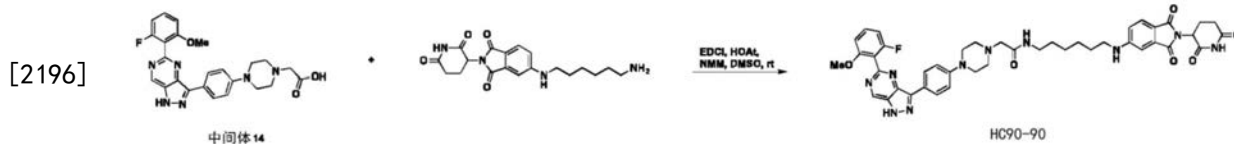
[2191] HC90-89的合成



[2193] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg, 0.01mmol, 1.0当量)、5-((5-氨基戊基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (5.2mg, 0.011mmol, 1.1当量)、EDCI (3.8mg, 0.02mmol, 2.0当量)、HOAt (2.7mg, 0.02mmol, 2.0当量)、和NMM (5.1mg, 0.05mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-89。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-89 (4.2mg, 46%)。 ^1H NMR (800MHz, 甲醇- d_4) δ 9.32 (s, 1H), 8.42 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.59 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.50 (q, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.90 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.05 (dd, $J=12.8, 5.3\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.67-3.33 (m, 10H), 3.26 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.73 (p, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.64 (p, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.52 (q, $J=7.9\text{Hz}$, 2H)。HRMS: $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{FN}_{10}\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 的计算值: 803.3424, 发现: 803.3410。

[2194] 实施例213

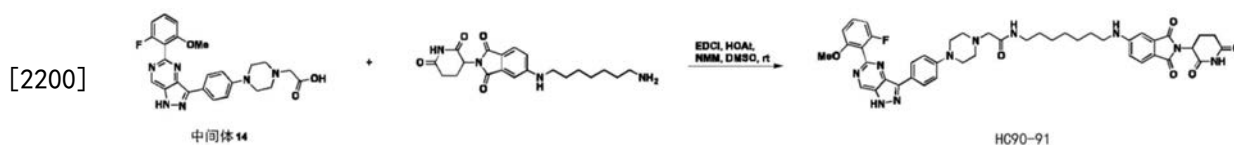
[2195] HC90-90的合成



[2197] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14(5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、5-((6-氨基己基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(5.4mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI(3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt(2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM(5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC90-90。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-90(7.1mg,76%)。¹H NMR(800MHz,甲醇-d₄) δ9.32(s,1H),8.42(d,J=8.3Hz,2H),7.58(d,J=8.3Hz,1H),7.50(q,J=8.0Hz,1H),7.16(d,J=8.4Hz,2H),7.01(d,J=8.5Hz,1H),6.99(s,1H),6.90(t,J=8.6Hz,1H),6.86(d,J=8.5Hz,1H),5.05(dd,J=12.9,5.3Hz,1H),4.00(s,2H),3.81(s,3H),3.62-3.45(m,8H),3.31(t,J=7.2Hz,2H),3.24(t,J=7.1Hz,2H),2.88-2.80(m,1H),2.76-2.65(m,2H),2.12-2.06(m,1H),1.70(p,J=7.3Hz,2H),1.60(p,J=7.3Hz,2H),1.54-1.42(m,4H)。HRMS:C₄₃H₄₆FN₁₀O₆⁺[M+H⁺]的计算值:817.3580,发现:817.3566。

[2198] 实施例214

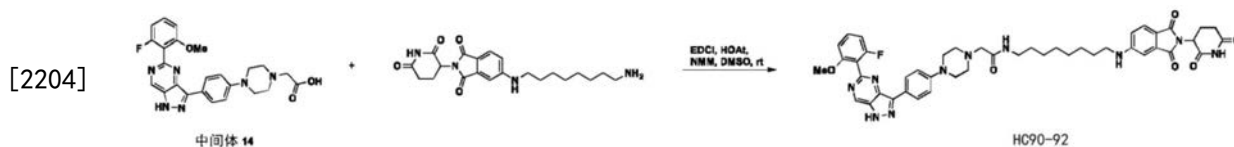
[2199] HC90-91的合成



[2201] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14(5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、5-((7-氨基庚基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(5.5mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI(3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt(2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM(5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC90-91。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-91(6.4mg,68%)。¹H NMR(800MHz,甲醇-d₄) δ9.32(s,1H),8.42(d,J=8.3Hz,2H),7.58(d,J=8.3Hz,1H),7.50(q,J=8.0Hz,1H),7.17(d,J=8.4Hz,2H),7.02(d,J=8.5Hz,1H),7.00(s,1H),6.90(t,J=8.6Hz,1H),6.85(d,J=8.5Hz,1H),5.05(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),3.99(s,2H),3.81(s,3H),3.63-3.39(m,8H),3.30(t,J=7.2Hz,2H),3.24(t,J=7.1Hz,2H),2.92-2.81(m,1H),2.79-2.66(m,2H),2.14-2.07(m,1H),1.69(p,J=7.2Hz,2H),1.59(p,J=7.3Hz,2H),1.52-1.38(m,6H)。HRMS:C₄₄H₄₈FN₁₀O₆⁺[M+H⁺]的计算值:831.3737,发现:831.3721。

[2202] 实施例215

[2203] HC90-92的合成

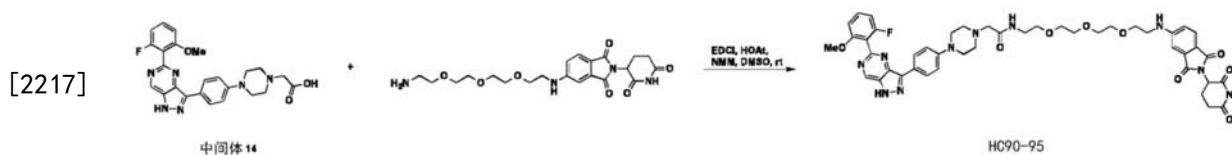


[2205] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14(5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、5-((8-氨基辛基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(5.7mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI(3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt(2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM

3.41 (m, 12H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.20-1.92 (m, 1H)。HRMS: $C_{43}H_{46}FN_{10}O_8^+$ [M+H⁺]的计算值: 849.3479, 发现: 849.3463。

[2215] 实施例218

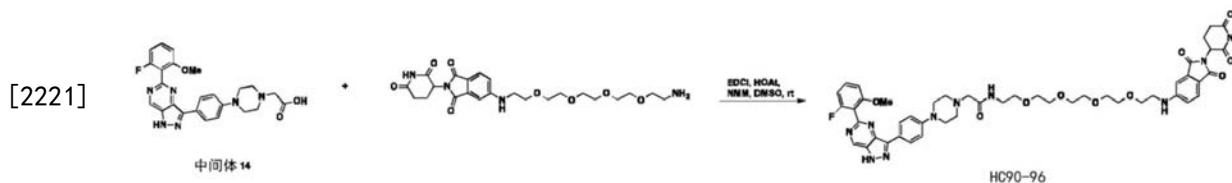
[2216] HC90-95的合成



[2218] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg, 0.01mmol, 1.0当量)、5-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (6.2mg, 0.011mmol, 1.1当量)、EDCI (3.8mg, 0.02mmol, 2.0当量)、HOAt (2.7mg, 0.02mmol, 2.0当量)、和NMM (5.1mg, 0.05mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-95。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-95 (6.5mg, 65%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ 9.31 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.50 (q, J=7.9Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.01 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.69-3.63 (m, 8H), 3.60 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.48 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.46-3.43 (m, 8H), 3.41 (t, J=5.3Hz, 2H), 2.82 (ddd, J=18.5, 13.8, 5.3Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 1H)。HRMS: $C_{45}H_{50}FN_{10}O_9^+$ [M+H⁺]的计算值: 893.3741, 发现: 893.3730。

[2219] 实施例219

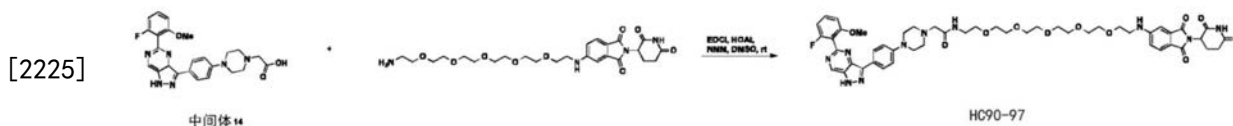
[2220] HC90-96的合成



[2222] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg, 0.01mmol, 1.0当量)、5-((14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (6.7mg, 0.011mmol, 1.1当量)、EDCI (3.8mg, 0.02mmol, 2.0当量)、HOAt (2.7mg, 0.02mmol, 2.0当量)、和NMM (5.1mg, 0.05mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-96。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-96 (6.7mg, 64%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ 9.31 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.50 (q, J=7.9Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.01 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.04 (dd, J=12.9, 5.4Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.67-3.63 (m, 12H), 3.59 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.53-3.44 (m, 10H), 3.39 (t, J=5.3Hz, 2H), 2.83 (ddd, J=18.5, 13.9, 5.4Hz, 1H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.18-1.99 (m, 1H)。HRMS: $C_{47}H_{54}FN_{10}O_{10}^+$ [M+H⁺]的计算值: 937.4003, 发现: 937.3987。

[2223] 实施例220

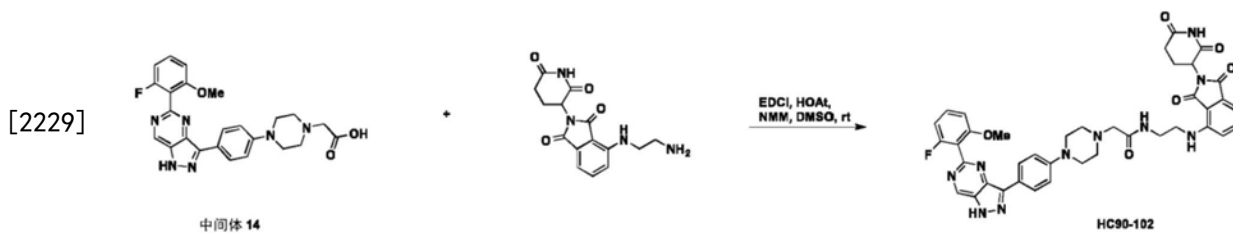
[2224] HC90-97的合成



[2226] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14(5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、5-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(7.2mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI(3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt(2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM(5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC90-97。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-97(6.8mg,62%)。¹H NMR(800MHz,甲醇-d₄)δ9.31(s,1H),8.41(d,J=8.4Hz,2H),7.55(d,J=8.3Hz,1H),7.50(q,J=8.0Hz,1H),7.14(d,J=8.4Hz,2H),7.02(s,1H),7.01(d,J=8.6Hz,1H),6.90(t,J=8.6Hz,1H),6.86(d,J=8.5Hz,1H),5.05(dd,J=13.0,5.3Hz,1H),4.00(s,2H),3.81(s,3H),3.68(t,J=5.3Hz,2H),3.64(d,J=6.4Hz,16H),3.60(t,J=5.2Hz,2H),3.52-3.44(m,10H),3.38(t,J=5.3Hz,2H),2.84(ddd,J=18.6,14.0,5.3Hz,1H),2.78-2.60(m,2H),2.18-1.95(m,1H)。HRMS:C₄₉H₅₈FN₁₀O₁₁⁺[M+H⁺]的计算值:981.4265,发现:981.4250。

[2227] 实施例221

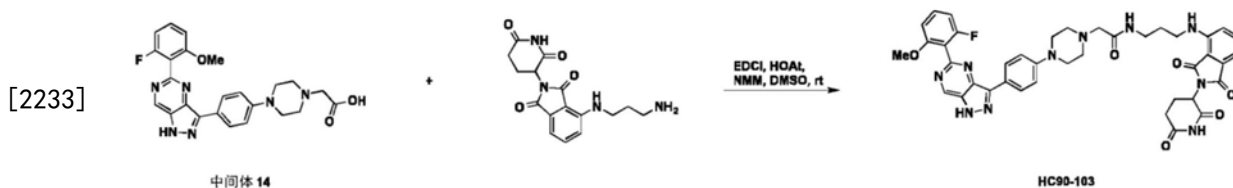
[2228] HC90-102的合成



[2230] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14(5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、4-((2-氨基乙基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(4.8mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI(3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt(2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM(5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC90-102。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-102(5.7mg,65%)。¹H NMR(800MHz,甲醇-d₄)δ9.32(s,1H),8.42(d,J=8.3Hz,2H),7.61(t,J=7.8Hz,1H),7.50(q,J=7.9Hz,1H),7.18(d,J=8.5Hz,1H),7.15(d,J=8.4Hz,2H),7.12(d,J=7.2Hz,1H),7.01(d,J=8.5Hz,1H),6.90(t,J=8.6Hz,1H),5.09(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),3.98(s,2H),3.81(s,3H),3.62-3.58(m,2H),3.57-3.54(m,2H),3.52-3.42(m,8H),2.86(ddd,J=18.4,13.8,5.4Hz,1H),2.78-2.62(m,2H),2.18-2.04(m,1H)。HRMS:C₃₉H₃₈FN₁₀O₆⁺[M+H⁺]的计算值:761.2954,发现:761.2939。

[2231] 实施例222

[2232] HC90-103的合成

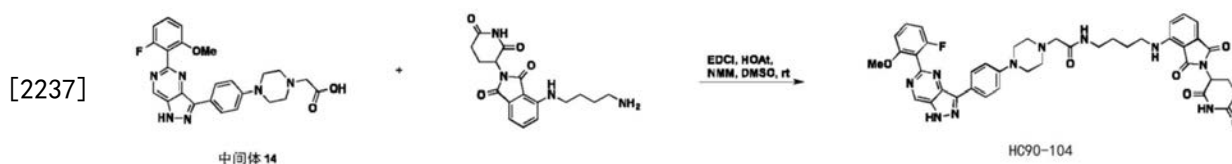


[2234] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14(5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、4-((3-氨基丙基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(4.9mg,0.011mmol,

1.1当量)、EDCI (3.8mg, 0.02mmol, 2.0当量)、HOAt (2.7mg, 0.02mmol, 2.0当量)、和NMM (5.1mg, 0.05mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-103。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-103 (4.4mg, 50%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ9.32 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.60 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.50 (q, J=7.9Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.10 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.6Hz, 1H), 5.09 (dd, J=12.9, 5.5Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.56-3.39 (m, 12H), 2.86 (ddd, J=18.5, 13.9, 5.4Hz, 1H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 2H)。HRMS: C₄₀H₄₀FN₁₀O₆⁺[M+H⁺]的计算值: 775.3111, 发现: 775.3094。

[2235] 实施例223

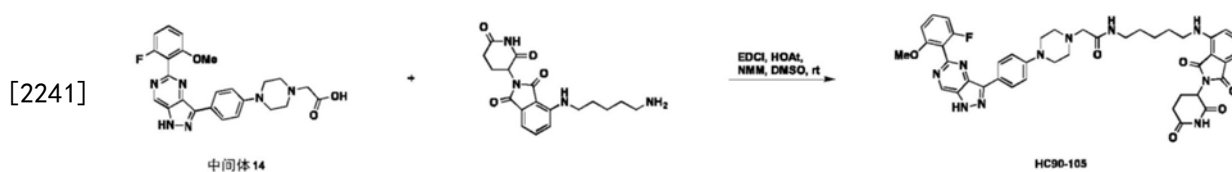
[2236] HC90-104的合成



[2238] 按照用于制备HC90-86的标准过程, 从中间体14 (5.8mg, 0.01mmol, 1.0当量)、4-((4-氨基丁基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (5.1mg, 0.011mmol, 1.1当量)、EDCI (3.8mg, 0.02mmol, 2.0当量)、HOAt (2.7mg, 0.02mmol, 2.0当量)、和NMM (5.1mg, 0.05mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-104。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-104 (6.1mg, 68%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ9.32 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.58 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.50 (q, J=7.9Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.6Hz, 1H), 5.07 (dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.58-3.44 (m, 8H), 3.40 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.36 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.85 (ddd, J=18.3, 13.7, 5.4Hz, 1H), 2.78-2.68 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 4H)。HRMS: C₄₁H₄₂FN₁₀O₆⁺[M+H⁺]的计算值: 789.3267, 发现: 789.3251。

[2239] 实施例224

[2240] HC90-105的合成

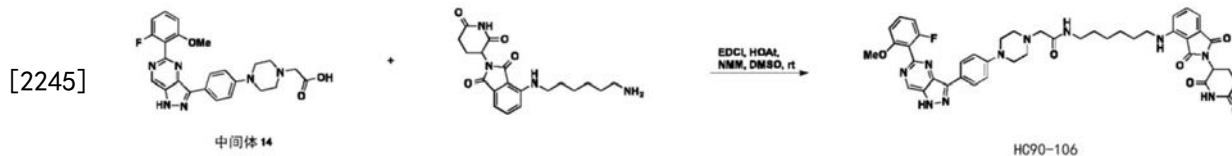


[2242] 按照用于制备HC90-86的标准过程, 从中间体14 (5.8mg, 0.01mmol, 1.0当量)、4-((5-氨基戊基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (5.2mg, 0.011mmol, 1.1当量)、EDCI (3.8mg, 0.02mmol, 2.0当量)、HOAt (2.7mg, 0.02mmol, 2.0当量)、和NMM (5.1mg, 0.05mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-105。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-105 (6.9mg, 75%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ9.32 (s, 1H), 8.43 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.57 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.50 (q, J=7.9Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.6Hz, 1H), 5.18-4.97 (m, 1H), 3.98 (q, J=15.3Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.61-3.45 (m, 8H), 3.42-3.32 (m, 4H), 2.79-2.65 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.57-1.45 (m, 2H)。HRMS: C₄₂H₄₄FN₁₀O₆⁺[M+H⁺]的计算

值:803.3424,发现:803.3411。

[2243] 实施例225

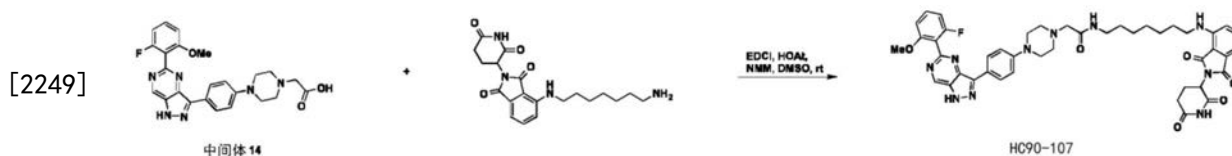
[2244] HC90-106的合成



[2246] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、4-((6-氨基己基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (5.4mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI (3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt (2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM (5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC90-106。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-106 (6.2mg,67%)。¹H NMR (800MHz,甲醇-d₄) δ9.32 (s,1H),8.42 (d,J=8.3Hz,2H),7.57 (t,J=7.8Hz,1H),7.50 (q,J=7.9Hz,1H),7.16 (d,J=8.4Hz,2H),7.09-7.04 (m,2H),7.01 (d,J=8.5Hz,1H),6.90 (t,J=8.6Hz,1H),5.07 (dd,J=12.9,5.3Hz,1H),3.98 (s,2H),3.81 (s,3H),3.56-3.45 (m,8H),3.36 (t,J=7.1Hz,2H),3.30 (t,J=7.1Hz,2H),2.86 (ddd,J=18.4,13.8,5.4Hz,1H),2.78-2.69 (m,2H),2.17-2.09 (m,1H),1.75-1.67 (m,2H),1.64-1.57 (m,2H),1.54-1.43 (m,4H)。HRMS:C₄₃H₄₆FN₁₀O₆⁺[M+H⁺]的计算值:817.3580,发现:817.3567。

[2247] 实施例226

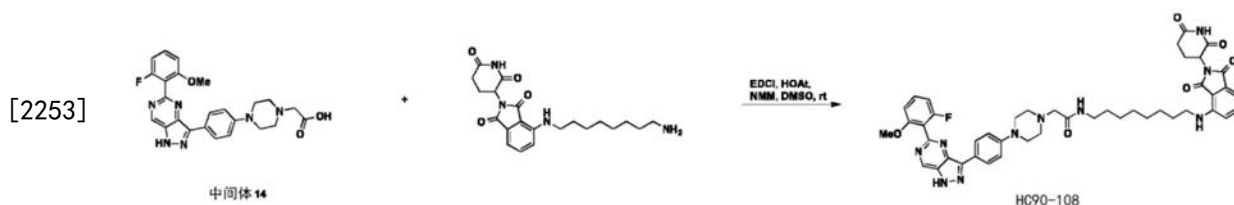
[2248] HC90-107的合成



[2250] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、4-((7-氨基庚基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (5.5mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI (3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt (2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM (5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC90-107。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-107 (6.6mg,70%)。¹H NMR (800MHz,甲醇-d₄) δ9.32 (s,1H),8.42 (d,J=8.3Hz,2H),7.56 (t,J=7.8Hz,1H),7.50 (q,J=7.8Hz,1H),7.16 (d,J=8.4Hz,2H),7.08-7.03 (m,2H),7.01 (d,J=8.5Hz,1H),6.90 (t,J=8.6Hz,1H),5.05 (dd,J=12.2,5.1Hz,1H),3.98 (s,2H),3.81 (s,3H),3.63-3.43 (m,8H),3.35 (t,J=7.3Hz,2H),3.29 (t,J=7.1Hz,2H),2.83 (ddd,J=18.8,13.9,5.3Hz,1H),2.77-2.67 (m,2H),2.18-2.05 (m,1H),1.75-1.66 (m,2H),1.61-1.55 (m,2H),1.52-1.37 (m,6H)。HRMS:C₄₄H₄₈FN₁₀O₆⁺[M+H⁺]的计算值:831.3737,发现:831.3725。

[2251] 实施例227

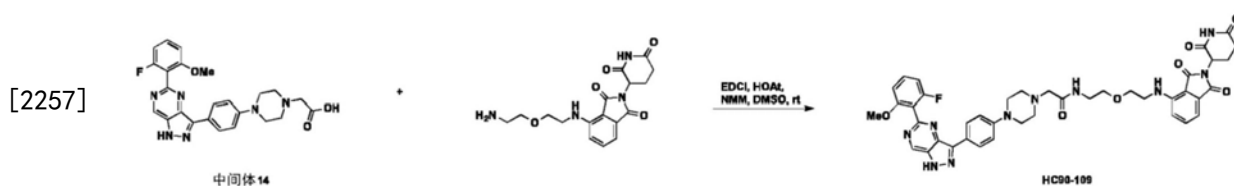
[2252] HC90-108的合成



[2254] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、4-((8-氨基辛基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (5.7mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI (3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt (2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM (5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC90-108。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-108 (5.9mg,62%)。 ^1H NMR (800MHz, 甲醇- d_4) δ 9.31 (s, 1H), 8.42 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.55 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.50 (q, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.04 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.01 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.90 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.07 (dd, $J=12.9, 5.3\text{Hz}$, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.60-3.42 (m, 8H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.29 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.86 (ddd, $J=18.5, 13.8, 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.69 (p, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.57 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.47 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.44-1.36 (m, 6H)。HRMS: $\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{FN}_{10}\text{O}_6^+ [\text{M}+\text{H}^+]$ 的计算值:845.3893,发现:845.3881。

[2255] 实施例228

[2256] HC90-109的合成

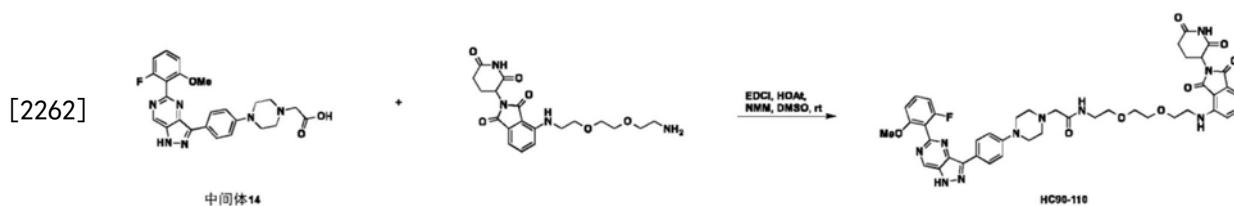


[2258] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、4-((2-(2-氨基乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (5.2mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI (3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt (2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM (5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC90-109。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-109 (5.5mg,60%)。

[2259] ^1H NMR (800MHz, 甲醇- d_4) δ 9.32 (s, 1H), 8.41 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.59 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.50 (q, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.90 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.05 (dd, $J=12.5, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.66 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.58-3.40 (m, 12H), 2.78 (ddd, $J=18.7, 14.8, 6.0\text{Hz}$, 1H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 1H)。HRMS: $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{FN}_{10}\text{O}_7^+ [\text{M}+\text{H}^+]$ 的计算值:805.3216,发现:805.3201。

[2260] 实施例229

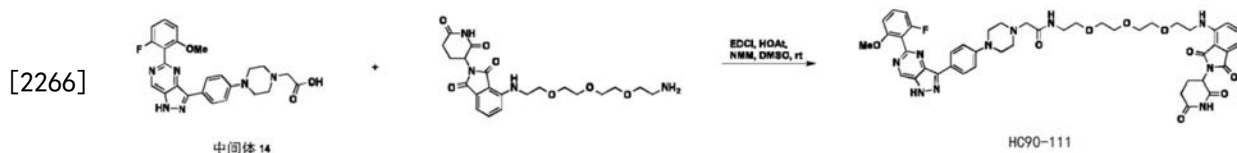
[2261] HC90-110的合成



[2263] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14(5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、4-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(5.7mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI(3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt(2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM(5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC90-110。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-110(6.8mg,71%)。¹H NMR(800MHz,甲醇-d₄) δ9.32(s,1H),8.40(d,J=8.3Hz,2H),7.54(t,J=7.8Hz,1H),7.50(q,J=7.9Hz,1H),7.13(d,J=8.4Hz,2H),7.08(d,J=8.5Hz,1H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),7.01(d,J=8.5Hz,1H),6.90(t,J=8.6Hz,1H),5.07(dd,J=12.9,5.4Hz,1H),3.95(s,2H),3.81(s,3H),3.75(t,J=5.1Hz,2H),3.71-3.67(m,4H),3.63(t,J=5.3Hz,2H),3.54-3.42(m,12H),2.85(ddd,J=18.7,13.9,5.4Hz,1H),2.78-2.68(m,2H),2.18-2.10(m,1H)。HRMS:C₄₃H₄₆FN₁₀O₈⁺[M+H⁺]的计算值:849.3479,发现:849.3465。

[2264] 实施例230

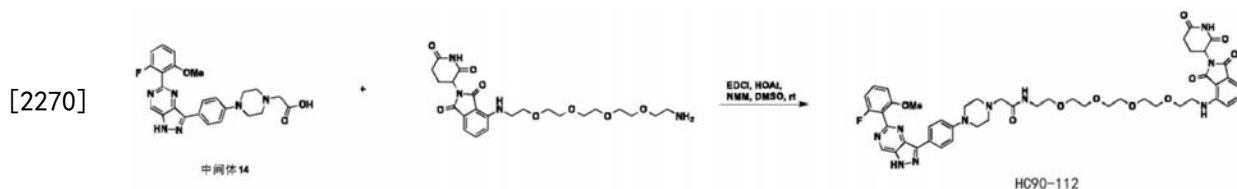
[2265] HC90-111的合成



[2267] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14(5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、4-((2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(6.2mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI(3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt(2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM(5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC90-111。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-111(8.6mg,85%)。¹H NMR(800MHz,甲醇-d₄) δ9.32(s,1H),8.39(d,J=8.3Hz,2H),7.52-7.47(m,2H),7.11(d,J=8.4Hz,2H),7.06-7.02(m,2H),7.01(d,J=8.6Hz,1H),6.90(t,J=8.6Hz,1H),5.06(dd,J=12.7,5.4Hz,1H),3.99(s,2H),3.81(s,3H),3.72(t,J=5.1Hz,2H),3.68(d,J=7.9Hz,6H),3.65-3.63(m,2H),3.59(t,J=5.2Hz,2H),3.53-3.41(m,12H),2.86(ddd,J=18.1,13.7,5.3Hz,1H),2.78-2.68(m,2H),2.15-2.09(m,1H)。HRMS:C₄₅H₅₀FN₁₀O₉⁺[M+H⁺]的计算值:893.3741,发现:893.3724。

[2268] 实施例231

[2269] HC90-112的合成

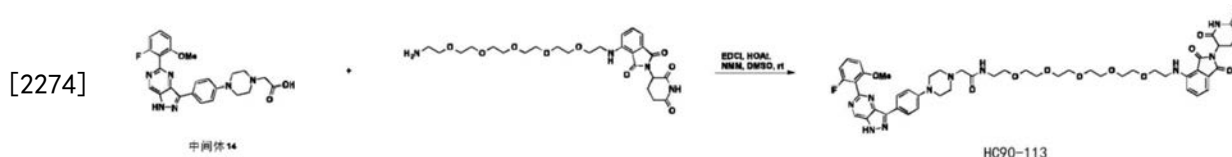


[2271] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14(5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、4-((14-氨基-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)氨基)-2-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮(6.7mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI(3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt(2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM(5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC90-112。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-112(4.8mg,46%)。¹H NMR(800MHz,甲醇-d₄) δ9.32(s,

1H), 8.38 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.05-7.00 (m, 3H), 6.90 (t, J=8.6Hz, 1H), 5.06 (dd, J=12.8, 5.3Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72-3.62 (m, 14H), 3.60 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.51-3.44 (m, 12H), 2.85 (ddd, J=18.1, 13.7, 5.3Hz, 1H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 1H)。HRMS: $C_{47}H_{54}FN_{10}O_{10}^+$ [M+H]⁺ 的计算值: 937.4003, 发现: 937.3991。

[2272] 实施例232

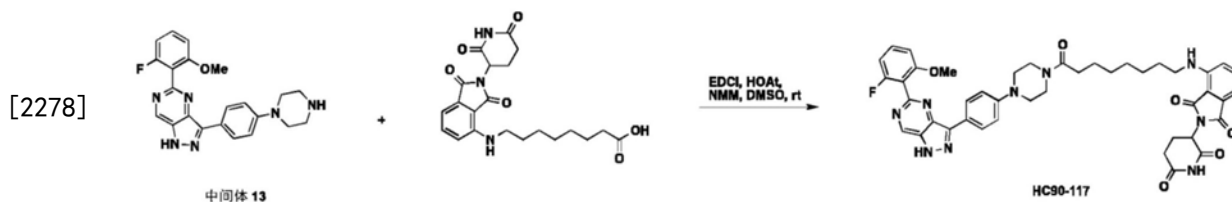
[2273] HC90-113的合成



[2275] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg, 0.01mmol, 1.0当量)、4-((17-氨基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)氨基)-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (7.2mg, 0.011mmol, 1.1当量)、EDCI (3.8mg, 0.02mmol, 2.0当量)、HOAt (2.7mg, 0.02mmol, 2.0当量)、和NMM (5.1mg, 0.05mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-113。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-113 (5.7mg, 52%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ 9.31 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.06-6.99 (m, 3H), 6.90 (t, J=8.6Hz, 1H), 5.06 (dd, J=12.7, 5.4Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (t, J=5.1Hz, 2H), 3.65 (d, J=7.9Hz, 16H), 3.61 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.51-3.43 (m, 12H), 2.85 (ddd, J=18.1, 13.7, 5.3Hz, 1H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 1H)。HRMS: $C_{49}H_{58}FN_{10}O_{11}^+$ [M+H]⁺ 的计算值: 981.4265, 发现: 981.4251。

[2276] 实施例233

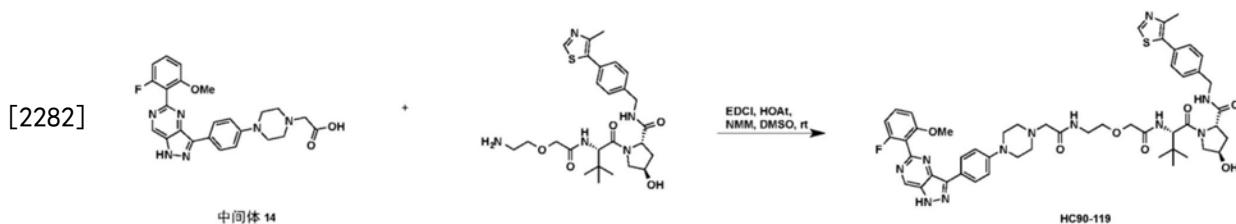
[2277] HC90-117的合成



[2279] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛酸 (6.6mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-117。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-117 (4.2mg, 37%)。¹H NMR (800MHz, 丙酮-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.60 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.50 (q, J=8.1Hz, 1H), 7.12 (t, J=8.9Hz, 3H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.91 (t, J=8.7Hz, 1H), 5.08 (dd, J=12.8, 5.6Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76-3.64 (m, 4H), 3.40 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.88-2.76 (m, 3H), 2.43 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.73 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.65 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.54-1.37 (m, 6H)。HRMS: $C_{43}H_{45}FN_9O_6^+$ [M+H]⁺ 的计算值: 802.3471, 发现: 802.3456。

[2280] 实施例234

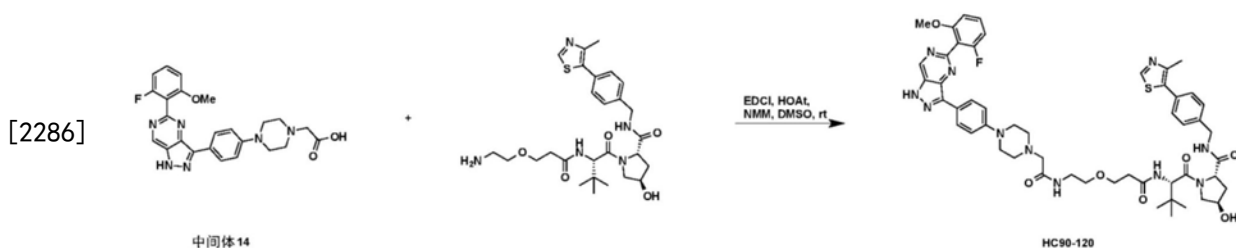
[2281] HC90-119的合成



[2283] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-氨基乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (7.1mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI (3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt (2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM (5.1mg,0.05mmol,5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-119。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-119 (5.8mg,53%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ9.31 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.41 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.32 (s, 4H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.89 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.58 (t, J=8.3Hz, 1H), 4.52 (t, J=3.6Hz, 1H), 4.43 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.29 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.15-4.10 (m, 3H), 4.01 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.93 (d, J=11.1Hz, 1H), 3.85 (dd, J=11.2, 3.8Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (dd, J=10.3, 3.9Hz, 1H), 3.68-3.55 (m, 10H), 3.48 (dd, J=11.7, 5.6Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (dd, J=12.8, 8.0Hz, 1H), 2.08 (ddd, J=13.3, 9.0, 4.4Hz, 1H), 1.10 (s, 9H)。HRMS:C₅₀H₅₉FN₁₁O₇S⁺[M+H⁺]的计算值:976.4298,发现:976.4273。

[2284] 实施例235

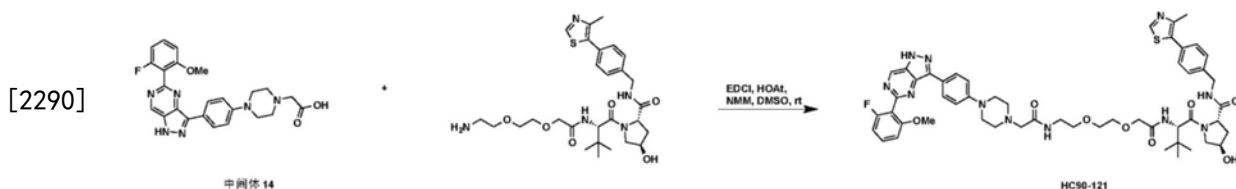
[2285] HC90-120的合成



[2287] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-氨基乙氧基)丙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (8.5mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI (3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt (2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM (5.1mg,0.05mmol,5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-120。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-120 (8.2mg,74%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ9.31 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.50 (q, J=7.9Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.39 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.59 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.46 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.41 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.94 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.84 (dd, J=11.0, 3.8Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.66-3.46 (m, 12H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (dd, J=13.2, 7.6Hz, 1H), 2.10 (ddd, J=13.4, 9.2, 4.5Hz, 1H), 1.07 (s, 9H)。HRMS:C₅₁H₆₁FN₁₁O₇S⁺[M+H⁺]的计算值:990.4455,发现:990.4441。

[2288] 实施例236

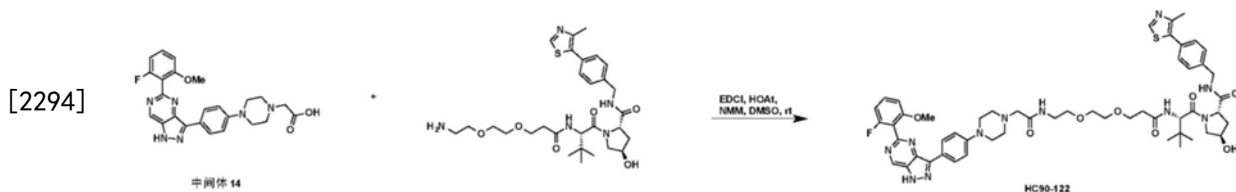
[2289] HC90-121的合成



[2291] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (6.7mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI (3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt (2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM (5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC90-121。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-121 (7.5mg,66%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ9.31 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.50 (q, J=7.9, 7.3Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.56 (t, J=8.7Hz, 1H), 4.52 (t, J=3.5Hz, 1H), 4.45 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.41 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 4H), 3.92 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.86 (dd, J=11.1, 3.7Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76-3.38 (m, 16H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (dd, J=13.4, 7.5Hz, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.07 (s, 9H)。HRMS: C₅₂H₆₃FN₁₁O₈S⁺[M+H⁺]的计算值:1020.4560,发现:1020.4549。

[2292] 实施例237

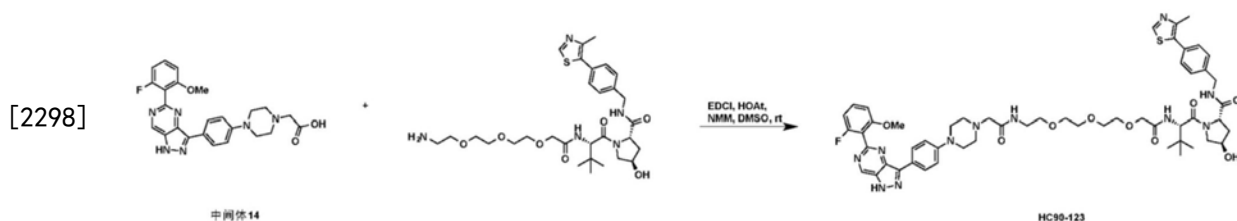
[2293] HC90-122的合成



[2295] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (9.0mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI (3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt (2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM (5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC90-122。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-122 (8.9mg,78%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ9.32 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.50 (q, J=7.9Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.57 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.40 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.92 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.85-3.74 (m, 6H), 3.70-3.46 (m, 18H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (dd, J=13.1, 7.6Hz, 1H), 2.09 (ddd, J=13.3, 9.0, 4.5Hz, 1H), 1.06 (s, 9H)。HRMS: C₅₃H₆₅FN₁₁O₈S⁺[M+H⁺]的计算值:1034.4717,发现:1034.4707。

[2296] 实施例238

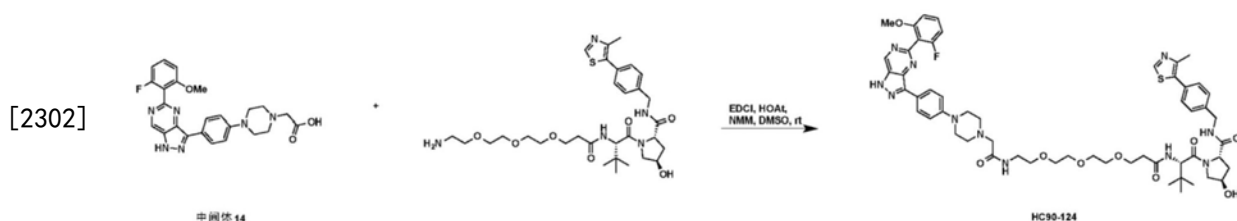
[2297] HC90-123的合成



[2299] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14(5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-14-氨基-2-(叔丁基)-4-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(9.3mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI(3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt(2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM(5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC90-123。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-123(7.3mg,62%)。¹H NMR(800MHz,甲醇-d₄) δ9.31(s,1H),8.90(s,1H),8.42(d,J=8.4Hz,2H),7.50(q,J=8.0Hz,1H),7.45(d,J=7.9Hz,2H),7.41(d,J=7.9Hz,2H),7.16(d,J=8.4Hz,2H),7.01(d,J=8.5Hz,1H),6.90(t,J=8.6Hz,1H),4.71(s,1H),4.61-4.56(m,1H),4.54-4.48(m,2H),4.40(d,J=15.4Hz,1H),4.15-4.07(m,2H),4.05(s,2H),3.89(d,J=10.9Hz,1H),3.83-3.79(m,4H),3.75(t,J=4.4Hz,2H),3.74-3.71(m,2H),3.70-3.68(m,2H),3.67-3.64(m,2H),3.63-3.44(m,12H),2.48(s,3H),2.26(dd,J=13.4,7.6Hz,1H),2.09(ddd,J=13.4,9.3,4.5Hz,1H),1.06(s,9H)。HRMS:C₅₄H₆₇FN₁₁O₉S⁺[M+H⁺]的计算值:1064.4822,发现:1064.4808。

[2300] 实施例239

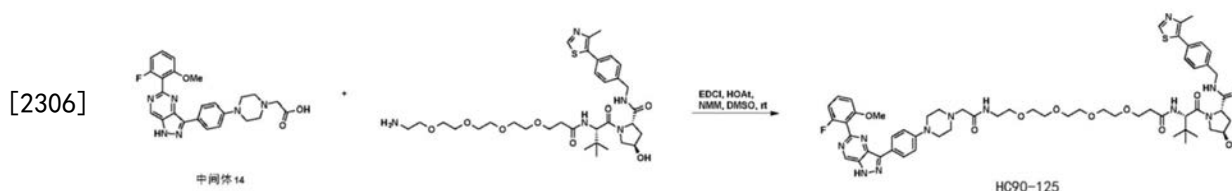
[2301] HC90-124的合成



[2303] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14(5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-1-氨基-14-(叔丁基)-12-氧代-3,6,9-三氧杂-13-氮杂十五烷-15-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(9.5mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI(3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt(2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM(5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC90-124。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-124(7.4mg,62%)。¹H NMR(800MHz,甲醇-d₄) δ9.31(s,1H),8.90(s,1H),8.42(d,J=8.3Hz,2H),7.50(q,J=8.0Hz,1H),7.45(d,J=7.9Hz,2H),7.41(d,J=7.8Hz,2H),7.16(d,J=8.4Hz,2H),7.01(d,J=8.5Hz,1H),6.90(t,J=8.6Hz,1H),4.67(s,1H),4.58(t,J=8.3Hz,1H),4.54-4.48(m,2H),4.38(d,J=15.4Hz,1H),4.05(s,2H),3.91(d,J=11.0Hz,1H),3.84-3.73(m,6H),3.70-3.46(m,20H),2.64-2.59(m,1H),2.53-2.45(m,4H),2.27-2.22(m,1H),2.09(ddd,J=13.3,9.1,4.6Hz,1H),1.06(s,10H)。HRMS:C₅₅H₆₉FN₁₁O₉S⁺[M+H⁺]的计算值:1078.4979,发现:1078.4966。

[2304] 实施例240

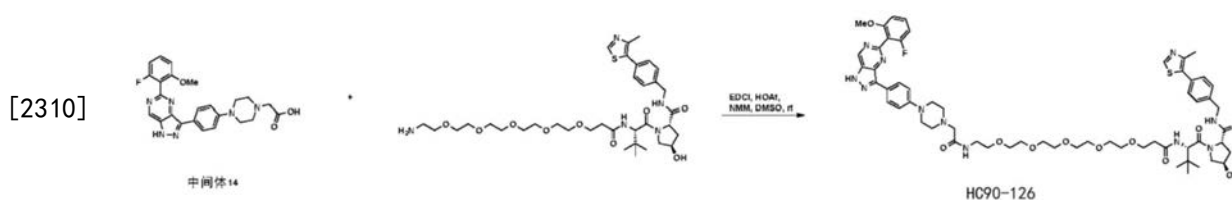
[2305] HC90-125的合成



[2307] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-1-氨基-17-(叔丁基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂-16-氮杂十八烷-18-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(8.0mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI (3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt (2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM (5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC90-125。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-125 (9.8mg,79%)。¹H NMR (800MHz,甲醇-d₄) δ9.31 (s,1H),8.90 (s,1H),8.42 (d,J=8.4Hz,2H),7.50 (q,J=8.0Hz,1H),7.46 (d,J=7.8Hz,2H),7.41 (d,J=7.8Hz,2H),7.17 (d,J=8.4Hz,2H),7.01 (d,J=8.5Hz,1H),6.90 (t,J=8.6Hz,1H),4.67 (s,1H),4.58 (t,J=8.3Hz,1H),4.54-4.50 (m,2H),4.38 (d,J=15.4Hz,1H),4.05 (s,2H),3.91 (d,J=11.0Hz,1H),3.83-3.78 (m,4H),3.74 (ddd,J=16.0,8.7,4.6Hz,2H),3.69-3.56 (m,22H),3.49 (t,J=5.2Hz,2H),2.64-2.56 (m,1H),2.51-2.46 (m,4H),2.24 (dd,J=13.3,7.6Hz,1H),2.09 (ddd,J=13.3,9.0,4.5Hz,1H),1.05 (s,9H)。HRMS:C₅₇H₇₃FN₁₁O₁₀S⁺[M+H⁺]的计算值:1122.5241,发现:1122.5230。

[2308] 实施例241

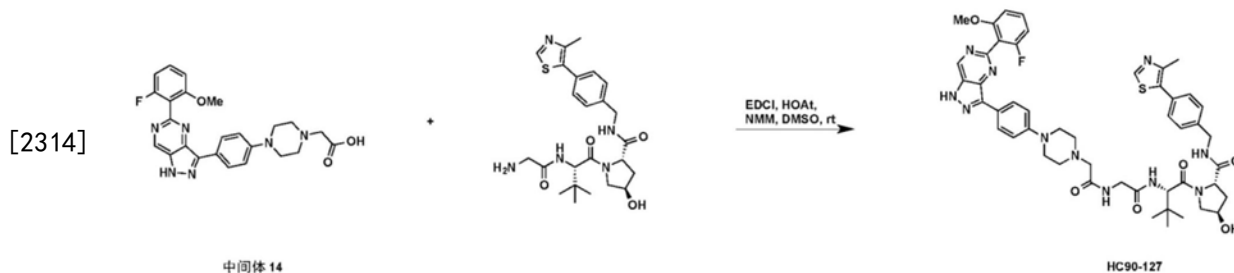
[2309] HC90-126的合成



[2311] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-1-氨基-20-(叔丁基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂-19-氮杂二十一烷-21-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(10.5mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI (3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt (2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM (5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO (1mL)中合成HC90-126。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-126 (6.3mg,49%)。¹H NMR (800MHz,甲醇-d₄) δ9.31 (s,1H),8.90 (s,1H),8.43 (d,J=8.4Hz,2H),7.50 (q,J=8.0Hz,1H),7.46 (d,J=7.8Hz,2H),7.41 (d,J=7.8Hz,2H),7.17 (d,J=8.5Hz,2H),7.01 (d,J=8.5Hz,1H),6.90 (t,J=8.6Hz,1H),4.67 (s,1H),4.58 (t,J=8.5Hz,1H),4.53 (d,J=15.8Hz,1H),4.52-4.50 (m,1H),4.38 (d,J=15.4Hz,1H),4.06 (s,2H),3.91 (d,J=11.1Hz,1H),3.81-3.78 (m,4H),3.74 (ddt,J=19.3,9.9,4.1Hz,2H),3.69-3.54 (m,26H),3.49 (t,J=5.2Hz,2H),2.59 (dt,J=13.5,6.6Hz,1H),2.52-2.46 (m,4H),2.24 (dd,J=13.2,7.7Hz,1H),2.09 (ddd,J=13.2,8.8,4.5Hz,1H),1.05 (s,9H)。HRMS:C₅₉H₇₇FN₁₁O₁₁S⁺[M+H⁺]的计算值:1166.5503,发现:1166.5491。

[2312] 实施例242

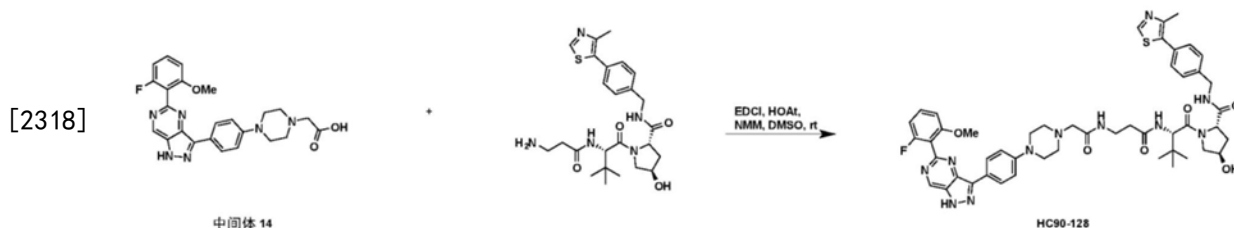
[2313] HC90-127的合成



[2315] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14(5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-(S)-2-(2-氨基乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(7.9mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI(3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt(2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM(5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC90-127。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-127(6.1mg,58%)。¹H NMR(800MHz,甲醇-d₄) δ9.32(s,1H),8.89(s,1H),8.41(d,J=8.3Hz,2H),7.49(dd,J=21.6,7.6Hz,3H),7.41(d,J=7.8Hz,2H),7.11(d,J=8.4Hz,2H),7.01(d,J=8.5Hz,1H),6.90(t,J=8.6Hz,1H),4.69(s,1H),4.61-4.55(m,2H),4.54(d,J=4.3Hz,1H),4.36(d,J=15.4Hz,1H),4.13-4.02(m,4H),3.90(d,J=10.9Hz,1H),3.84(dd,J=11.1,3.9Hz,1H),3.81(s,3H),3.67-3.49(m,8H),2.46(s,3H),2.25(dd,J=13.2,7.8Hz,1H),2.12(ddd,J=13.2,8.9,4.5Hz,1H),1.08(s,9H)。HRMS:C₄₈H₅₅FN₁₁O₆S⁺[M+H⁺]的计算值:932.4036,发现:932.4026。

[2316] 实施例243

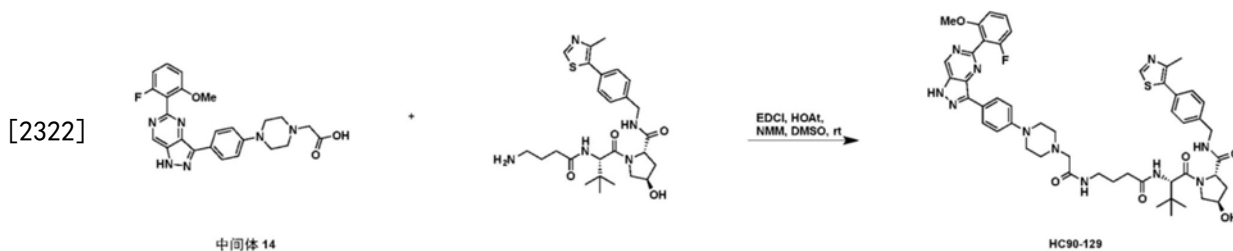
[2317] HC90-128的合成



[2319] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14(5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-(S)-2-(3-氨基丙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(8.1mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI(3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt(2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM(5.1mg,0.05mmol,5.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC90-128。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-128(7.2mg,68%)。¹H NMR(800MHz,甲醇-d₄) δ9.31(s,1H),8.86(s,1H),8.40(d,J=8.3Hz,2H),7.53-7.46(m,1H),7.41(d,J=7.8Hz,2H),7.36(d,J=7.8Hz,2H),7.12(d,J=8.4Hz,2H),7.01(d,J=8.3Hz,1H),6.90(t,J=8.4Hz,1H),4.64(s,1H),4.60-4.53(m,2H),4.48(d,J=15.5Hz,1H),4.34(d,J=15.2Hz,1H),4.03-3.93(m,3H),3.84-3.78(m,4H),3.68-3.41(m,10H),2.70-2.60(m,1H),2.53-2.48(m,1H),2.44(s,3H),2.31-2.24(m,1H),2.15-2.08(m,1H),1.08(s,9H)。HRMS:C₄₉H₅₇FN₁₁O₆S⁺[M+H⁺]的计算值:946.4193,发现:946.4182。

[2320] 实施例244

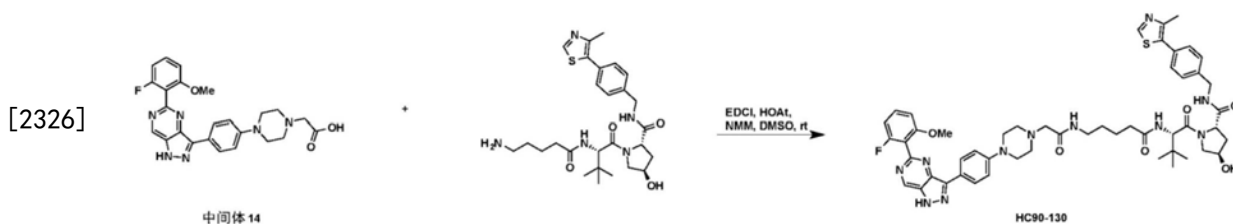
[2321] HC90-129的合成



[2323] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg, 0.01mmol, 1.0当量)、(2S, 4R)-1-(S)-2-(4-氨基丁酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (8.2mg, 0.011mmol, 1.1当量)、EDCI (3.8mg, 0.02mmol, 2.0当量)、HOAt (2.7mg, 0.02mmol, 2.0当量)、和NMM (5.1mg, 0.05mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-129。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-129 (5.8mg, 54%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ 9.32 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.50 (q, J=8.3Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.56-4.51 (m, 2H), 4.37 (d, J=15.5Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.95 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.84 (dd, J=10.9, 3.8Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70-3.42 (m, 10H), 2.47 (s, 3H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.11 (ddd, J=13.3, 8.9, 4.5Hz, 1H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.08 (s, 9H)。HRMS: C₅₀H₅₉FN₁₁O₆S⁺[M+H⁺]的计算值: 960.4349, 发现: 960.4336。

[2324] 实施例245

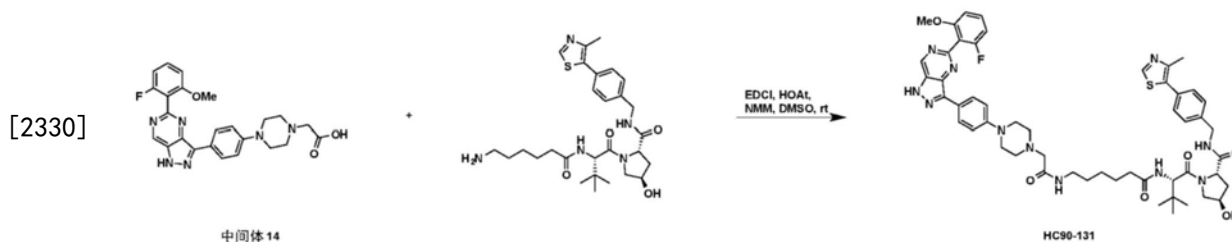
[2325] HC90-130的合成



[2327] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg, 0.01mmol, 1.0当量)、(2S, 4R)-1-(S)-2-(5-氨基戊酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (7.1mg, 0.011mmol, 1.1当量)、EDCI (3.8mg, 0.02mmol, 2.0当量)、HOAt (2.7mg, 0.02mmol, 2.0当量)、和NMM (5.1mg, 0.05mmol, 5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-130。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-130 (6.0mg, 55%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ 9.31 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.50 (q, J=7.9Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.40 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.01 (dd, J=8.4, 3.8Hz, 1H), 6.89 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.54-4.52 (m, 1H), 4.49 (d, J=15.6Hz, 1H), 4.39 (d, J=15.5Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.93 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.83 (dd, J=11.2, 3.9Hz, 1H), 3.81 (d, J=4.3Hz, 3H), 3.62-3.44 (m, 8H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.26 (dd, J=12.7, 7.5Hz, 1H), 2.10 (ddd, J=13.2, 8.8, 4.4Hz, 1H), 1.74-1.55 (m, 4H), 1.07 (s, 9H)。HRMS: C₅₁H₆₁FN₁₁O₆S⁺[M+H⁺]的计算值: 974.4506, 发现: 974.4498。

[2328] 实施例246

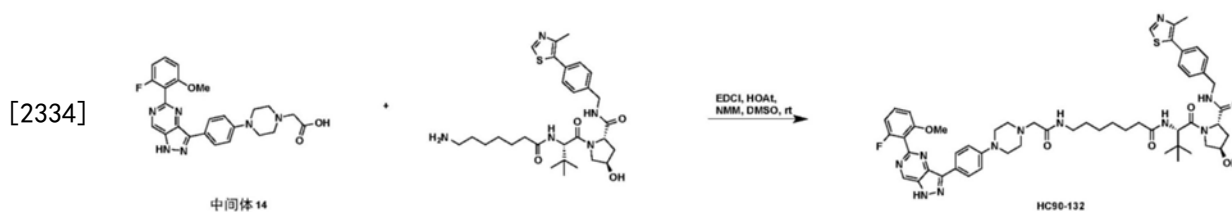
[2329] HC90-131的合成



[2331] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-2-(6-氨基己酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (7.3mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI (3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt (2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM (5.1mg,0.05mmol,5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-131。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-131 (7.7mg,70%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ 9.31 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.46 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.59 (t, J=8.3Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 2H), 4.38 (d, J=15.5Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.93 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.85-3.78 (m, 4H), 3.64-3.45 (m, 8H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.37-2.28 (m, 2H), 2.25 (dd, J=13.4, 7.7Hz, 1H), 2.11 (ddd, J=13.3, 9.0, 4.6Hz, 1H), 1.67 (p, J=7.5Hz, 2H), 1.59 (p, J=7.1Hz, 2H), 1.40 (p, J=7.7Hz, 2H), 1.06 (s, 9H)。HRMS: C₅₂H₆₃FN₁₁O₆S⁺[M+H⁺]的计算值: 988.4662, 发现: 988.4649。

[2332] 实施例247

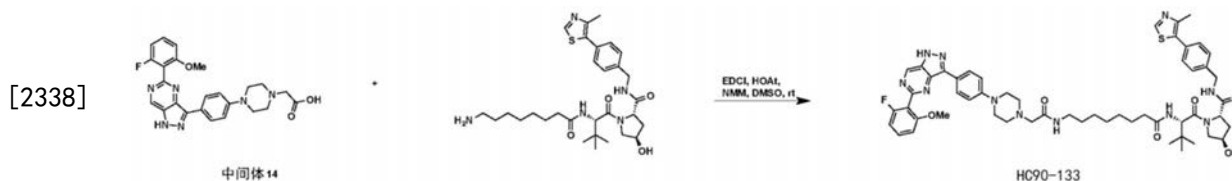
[2333] HC90-132的合成



[2335] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-2-(7-氨基庚酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (7.4mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI (3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt (2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM (5.1mg,0.05mmol,5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-132。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-132 (4.3mg,39%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ 9.31 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.50 (q, J=8.1Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.42 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.59 (t, J=8.3Hz, 1H), 4.55-4.51 (m, 2H), 4.39 (d, J=15.5Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.93 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.83 (dd, J=10.9, 3.8Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62-3.42 (m, 8H), 3.31-3.28 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.11 (ddd, J=13.2, 8.9, 4.4Hz, 1H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.58 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.39 (d, J=5.8Hz, 4H), 1.06 (s, 9H)。HRMS: C₅₃H₆₅FN₁₁O₆S⁺[M+H⁺]的计算值: 1002.4819, 发现: 1002.4808。

[2336] 实施例248

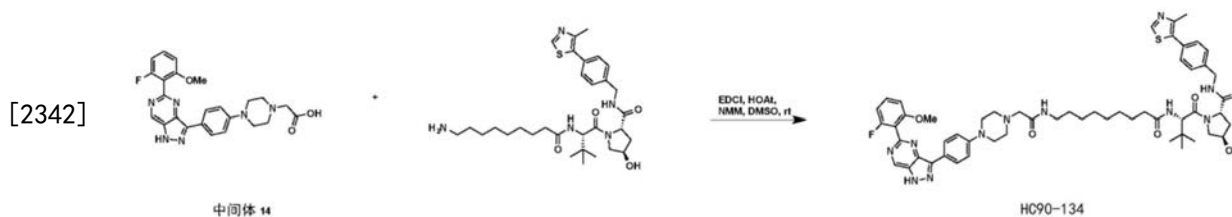
[2337] HC90-133的合成



[2339] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-2-(8-氨基辛酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (7.5mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI (3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt (2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM (5.1mg,0.05mmol,5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-133。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-133 (4.7mg,42%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ 9.31 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.43 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.50 (q, J=8.2Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.42 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.7Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.58 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 2H), 4.38 (d, J=15.5Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.92 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.85-3.79 (m, 4H), 3.65-3.43 (m, 8H), 3.30 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.36-2.21 (m, 3H), 2.10 (ddd, J=13.4, 9.1, 4.5Hz, 1H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.05 (s, 9H)。HRMS: C₅₄H₆₇FN₁₁O₆S⁺ [M+H⁺] 的计算值: 1016.4975, 发现: 1016.4961。

[2340] 实施例249

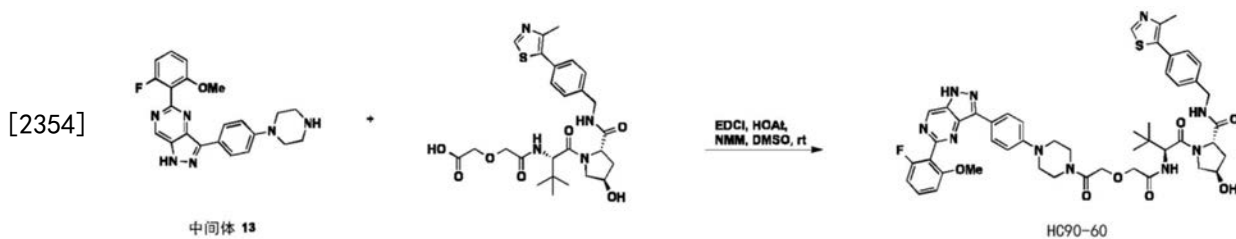
[2341] HC90-134的合成



[2343] 按照用于制备HC90-86的标准过程,从中间体14 (5.8mg,0.01mmol,1.0当量)、(2S,4R)-1-((S)-2-(9-氨基壬酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺 (7.7mg,0.011mmol,1.1当量)、EDCI (3.8mg,0.02mmol,2.0当量)、HOAt (2.7mg,0.02mmol,2.0当量)、和NMM (5.1mg,0.05mmol,5.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-134。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-134 (9.5mg,83%)。¹H NMR (800MHz, 甲醇-d₄) δ 9.31 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.50 (q, J=7.9Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.42 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.59 (t, J=8.3Hz, 1H), 4.56-4.50 (m, 2H), 4.38 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.92 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.83 (dd, J=11.5, 3.9Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.63-3.48 (m, 8H), 3.29 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.10 (ddd, J=13.4, 9.1, 4.6Hz, 1H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.37 (s, 8H), 1.06 (s, 9H)。HRMS: C₅₅H₆₉FN₁₁O₆S⁺ [M+H⁺] 的计算值: 1030.5132, 发现: 1030.5119。

[2344] 实施例250

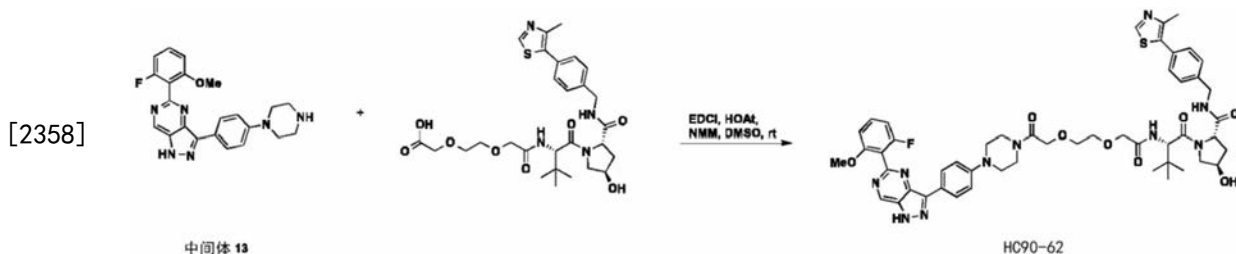
[2345] HC90-135的合成



[2355] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、2-(2-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙酸 (6.9mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-60。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-60 (7.4mg, 57%)。HRMS: $C_{48}H_{54}FN_{10}O_7S^+[M+H]^+$ 的计算值: 933.3876, 发现: 933.3865。

[2356] 实施例253

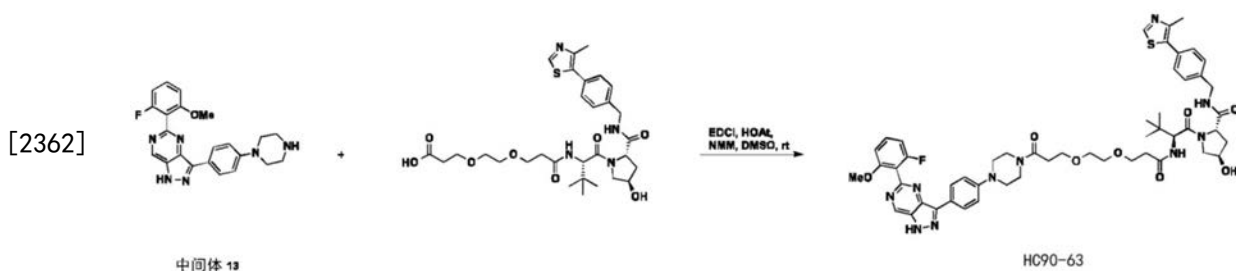
[2357] HC90-62的合成



[2359] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、2-(2-(2-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酸 (7.4mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-62。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-62 (8.0mg, 59%)。HRMS: $C_{50}H_{58}FN_{10}O_8S^+[M+H]^+$ 的计算值: 977.4138, 发现: 977.4129。

[2360] 实施例254

[2361] HC90-63的合成

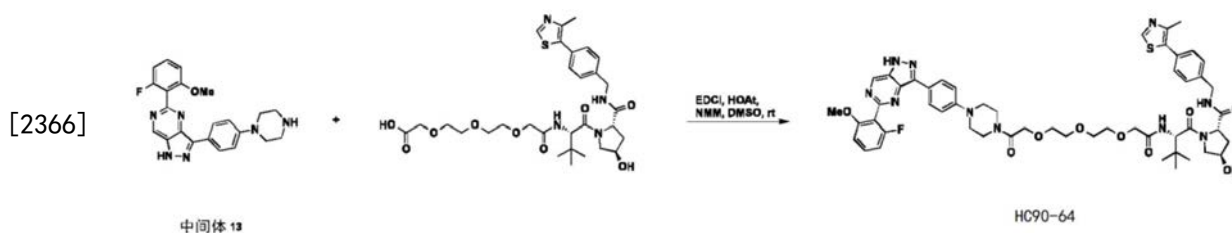


[2363] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、3-(2-(3-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酸 (7.8mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-63。获得作为黄色固体的

TFA盐形式的HC90-63 (6.6mg, 47%)。HRMS: $C_{52}H_{62}FN_{10}O_8S^+[M+H^+]$ 的计算值: 1005.4451, 发现: 1005.4440。

[2364] 实施例255

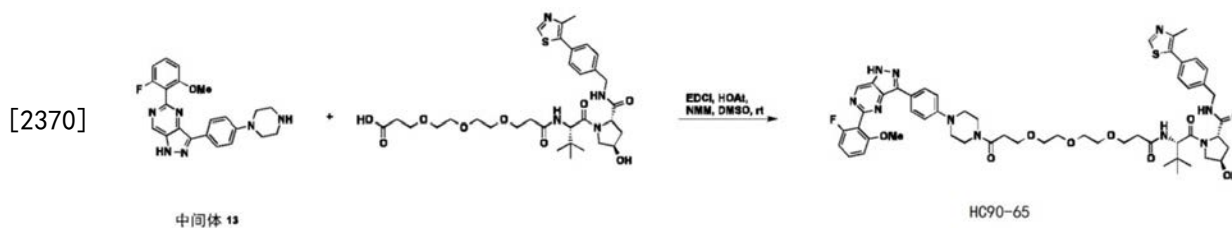
[2365] HC90-64的合成



[2367] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、(S)-13-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-14,14-二甲基-11-氧代-3,6,9-三氧杂-12-氮杂十五烷酸 (8.0mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-64。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-64 (8.8mg, 62%)。HRMS: $C_{52}H_{62}FN_{10}O_9S^+[M+H^+]$ 的计算值: 1021.4400, 发现: 1021.4388。

[2368] 实施例256

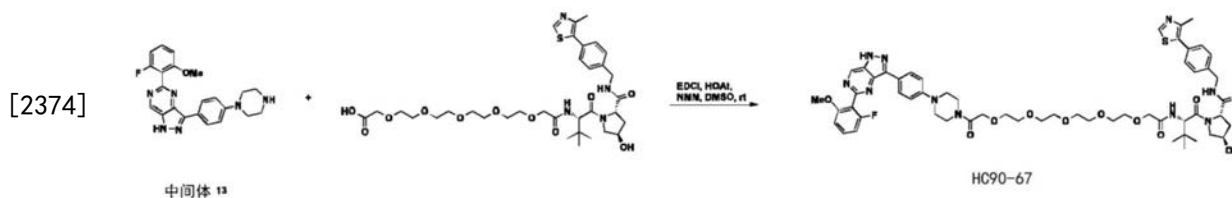
[2369] HC90-65的合成



[2371] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、(S)-15-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-16,16-二甲基-13-氧代-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十七烷酸 (8.3mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-65。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-65 (7.2mg, 50%)。HRMS: $C_{54}H_{66}FN_{10}O_9S^+[M+H^+]$ 的计算值: 1049.4713, 发现: 1049.4703。

[2372] 实施例257

[2373] HC90-67的合成

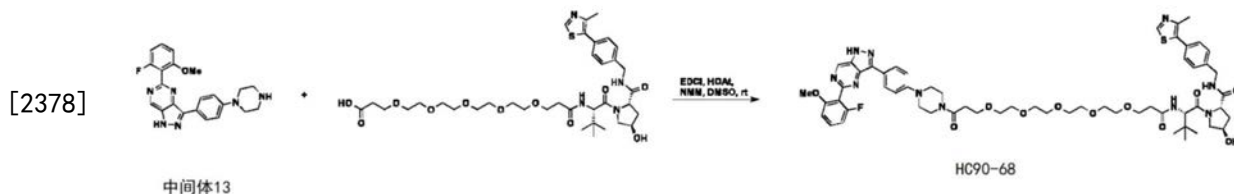


[2375] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、(S)-19-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-20,20-二甲基-17-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂-18-氮杂二十一烷酸 (9.1mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM

(5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-67。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-67 (9.4mg, 61%)。HRMS: $C_{56}H_{70}FN_{10}O_{11}S^+[M+H^+]$ 的计算值: 1109.4925, 发现: 1109.4918。

[2376] 实施例258

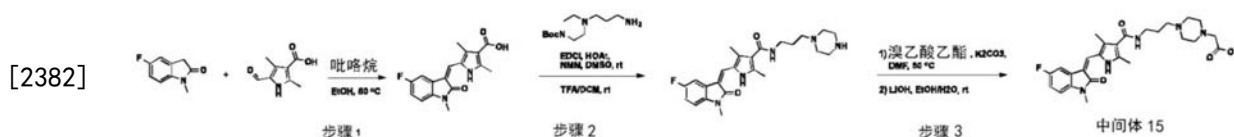
[2377] HC90-68的合成



[2379] 按照用于制备HC90-33的标准过程, 从中间体13 (6.5mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、(S)-21-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-22,22-二甲基-19-氧代-4,7,10,13,16-五氧杂-20-氮杂二十三烷酸 (9.4mg, 0.0125mmol, 1.0当量)、EDCI (3.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、HOAt (2.6mg, 0.019mmol, 1.5当量)、和NMM (5.0mg, 0.05mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-68。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-68 (8.8mg, 56%)。HRMS: $C_{58}H_{74}FN_{10}O_{11}S^+[M+H^+]$ 的计算值: 1137.5238, 发现: 1137.5229。

[2380] 实施例259

[2381] 中间体15的合成



[2383] 步骤1: (Z)-5-((5-氟-1-甲基-2-氧代咪唑啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸

[2384] 将5-氟-1-甲基咪唑啉-2-酮 (82mg, 0.5mmol, 1.0eq)、5-甲酰基-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸 (84g, 0.5mmol, 1.0eq) 和吡咯烷 (71mg, 1.0mmol, 2.0eq) 在乙醇 (2mL) 中的溶液加热至80°C 3h。冷却至室温后, 将HCl (1M, 1.5mL) 添加至悬浮液中, 并且通过抽滤来回收所得粗沉淀物、用乙醇 (2mL) 和石油醚 (10mL) 洗涤以得到作为黄色粉末的 (Z)-5-((5-氟-1-甲基-2-氧代咪唑啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸 (155mg, 产率99%)。ESI $m/z = 315.1 [M+H^+]$ 。

[2385] 步骤2: (Z)-5-((5-氟-1-甲基-2-氧代咪唑啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-N-(3-(哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

[2386] 向 (Z)-5-((5-氟-1-甲基-2-氧代咪唑啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸 (79mg, 0.25mmol, 1.0当量) 在DMSO (2mL) 中的溶液中添加4-(3-氨基丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (73mg, 0.30mmol, 1.2当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺) (96mg, 0.50mmol, 2.0当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (68mg, 0.50mmol, 2.0当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (101mg, 1.00mmol, 4.0当量)。在室温下搅拌过夜之后, 将H₂O (10mL) 添加至溶液中并且将沉淀物过滤。将固体用水洗涤并且在真空下干燥。将获得的固体溶解于DCM (4mL) 中。向所得溶液中添加TFA (2mL)。在室温下搅拌1h之后, 将反应混合物浓缩并且将残余物通

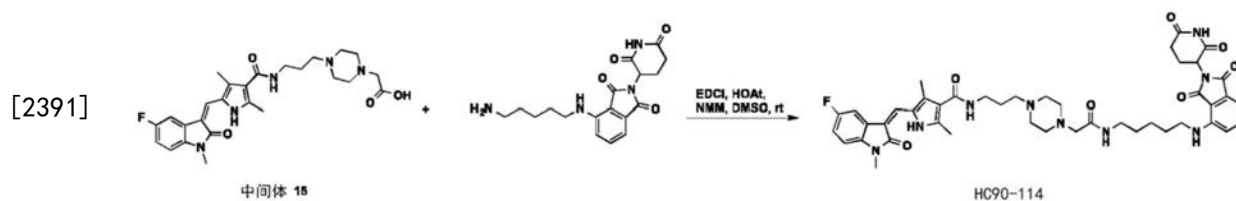
过反相C18柱(10%-100%甲醇/在H₂O中的0.1%TFA)来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的(Z)-5-((5-氟-1-甲基-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-N-(3-(哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡咯-3-甲酰胺(127mg,两步产率为76%)。ESI m/z=440.2[M+H⁺]

[2387] 步骤3:中间体15

[2388] 向(Z)-5-((5-氟-1-甲基-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-N-(3-(哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡咯-3-甲酰胺(127mg,0.19mmol,1.0当量)在DMF(2mL)中的溶液中添加碳酸钾(131mg,0.95mmol,5.0当量)和溴乙酸叔丁酯(44mg,0.23mmol,1.2当量)。然后将混合物在40℃下搅拌2h。添加水(10mL)以淬灭反应。将混合物用乙酸乙酯萃取(3×10mL)。将有机层合并和用盐水洗涤、经Na₂SO₄干燥、过滤并且蒸发以得到油状物。将获得的残余物溶解于DCM(4mL)中。向溶液中添加TFA(2mL)。在室温下搅拌1h并且在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(10%-100%乙腈/在H₂O中的0.1%TFA)来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的中间体15(82mg,两步产率为59%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ7.64(s,1H),7.51(d,J=8.8Hz,1H),7.04-6.95(m,2H),3.51(t,J=6.5Hz,2H),3.46(s,2H),3.38(s,3H),3.35-3.26(m,8H),3.22(t,J=7.5Hz,2H),2.55(s,3H),2.50(s,3H),2.12-2.04(m,2H)。ESI m/z=498.3[M+H⁺]

[2389] 实施例260

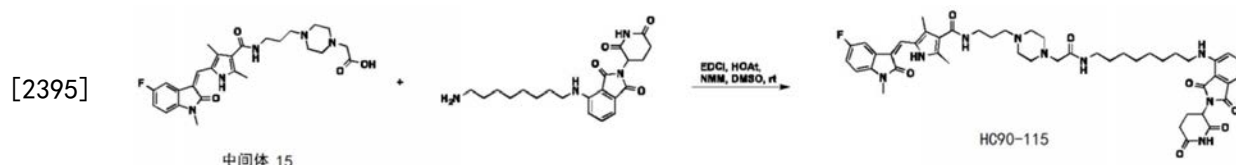
[2390] HC90-114的合成



[2392] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体15(9.4mg,0.013mmol,1.0当量)、4-((5-氨基辛基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吡咯啉-1,3-二酮(6.8mg,0.0143mmol,1.1当量)、EDCI(5.0mg,0.026mmol,2.0当量)、HOAt(3.5mg,0.026mmol,2.0当量)、和NMM(8.0mg,0.078mmol,6.0当量)在DMSO(1mL)中合成HC90-114。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-114(8.9mg,64%)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ7.58-7.53(m,2H),7.45(dd,J=8.9,2.2Hz,1H),7.04(t,J=7.5Hz,2H),6.98-6.92(m,2H),5.06(dd,J=12.7,5.5Hz,1H),3.51(t,J=6.5Hz,2H),3.39-3.31(m,13H),3.29(t,J=6.7Hz,2H),3.24-3.19(m,4H),2.85(ddd,J=17.5,13.9,5.3Hz,1H),2.79-2.66(m,2H),2.53(s,3H),2.47(s,3H),2.15-2.02(m,3H),1.71(p,J=6.9Hz,2H),1.62(p,J=7.0Hz,2H),1.52-1.43(m,2H)。HRMS:C₄₄H₅₃FN₉O₇⁺[M+H⁺]的计算值:838.4046,发现:838.4037。

[2393] 实施例261

[2394] HC90-115的合成

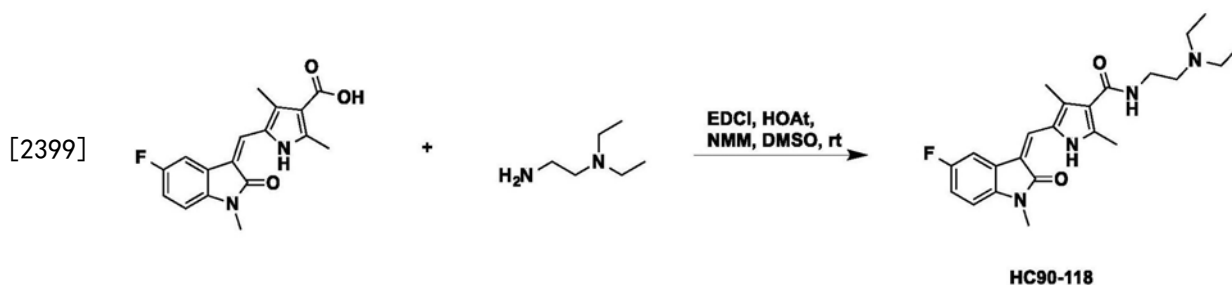


[2396] 按照用于制备HC58-53的标准过程,从中间体15(9.4mg,0.013mmol,1.0当量)、4-((8-氨基辛基)氨基)-2-(2,6-二氧化哌啶-3-基)异吡咯啉-1,3-二酮(7.4mg,0.0143mmol,

1.1当量)、EDCI (5.0mg, 0.026mmol, 2.0当量)、HOAt (3.5mg, 0.026mmol, 2.0当量)、和NMM (8.0mg, 0.078mmol, 6.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-115。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-115 (9.3mg, 65%)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ7.57-7.48 (m, 2H), 7.43 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.01 (dd, J=7.8, 2.4Hz, 2H), 6.97-6.88 (m, 2H), 5.06 (dd, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 3.51 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.34-3.28 (m, 10H), 3.26-3.19 (m, 6H), 2.87 (ddd, J=17.5, 13.9, 5.3Hz, 1H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 3H), 1.66 (p, J=7.1Hz, 2H), 1.54 (p, J=7.1Hz, 2H), 1.47-1.29 (m, 8H)。HRMS: C₄₇H₅₉N₉O₇⁺ [M+H⁺] 的计算值: 880.4516, 发现: 880.4515。

[2397] 实施例262

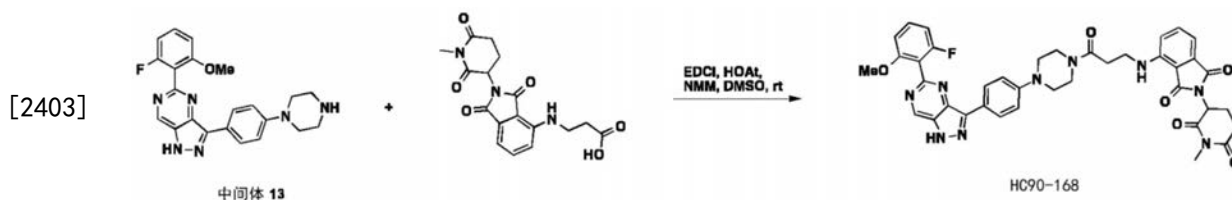
[2398] HC90-118的合成



[2400] 向(Z)-5-((5-氟-1-甲基-2-氧代吡咯-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸 (9.4mg, 0.03mmol, 1.0当量) 在DMSO (1mL) 中的溶液中添加N¹, N¹-二乙基乙烷-1,2-二胺 (7.0mg, 0.06mmol, 2.0当量)、EDCI (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺) (11.5mg, 0.06mmol, 2.0当量)、HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) (8.2mg, 0.06mmol, 2.0当量)、和NMM (N-甲基吗啉) (9.1mg, 0.09mmol, 3.0当量)。在室温下搅拌过夜之后, 将所得混合物通过制备型HPLC (10% -100% 甲醇/在H₂O中的0.1% TFA) 来纯化以得到作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-118 (12.0mg, 76%)。¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ10.67 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67-7.54 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 3.90 (q, J=5.5Hz, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.2Hz, 6H)。ESI m/z = 413.2 [M+H⁺]。

[2401] 实施例263

[2402] HC90-168的合成

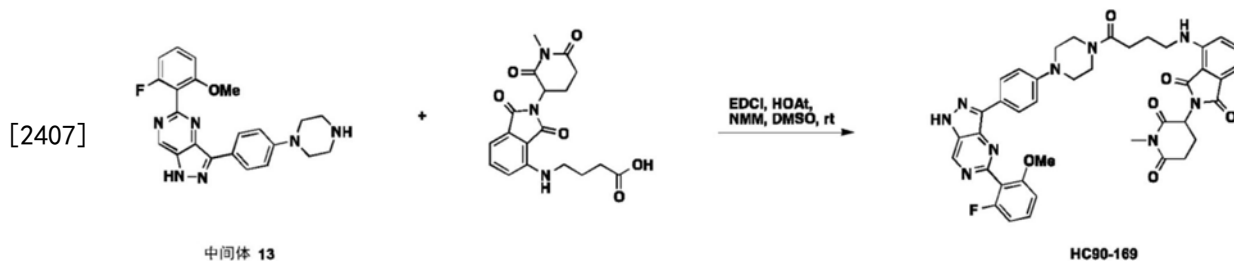


[2404] 按照用于制备HC90-33的标准过程, 从中间体13 (5.2mg, 0.01mmol, 1.0当量)、3-((2-(1-甲基-2,6-二氧化吡啶-3-基)-1,3-二氧化异吡咯-4-基)氨基)丙酸 (3.6mg, 0.01mmol, 1.0当量)、EDCI (3.8mg, 0.02mmol, 2.0当量)、HOAt (2.7mg, 0.02mmol, 2.0当量)、和NMM (4.0mg, 0.04mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-168。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-168 (4.8mg, 64%)。¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ9.40 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.61 (dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.50 (td, J=8.5, 6.7Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.6Hz,

1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.91 (t, J=8.7Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.1, 5.4Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77-3.68 (m, 6H), 3.31 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.27 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (ddd, J=17.3, 14.0, 5.3Hz, 1H), 2.90-2.83 (m, 3H), 2.73 (qd, J=13.2, 4.6Hz, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H)。HRMS: $C_{39}H_{37}FN_9O_6^+$ [M+H⁺] 的计算值: 746.2845, 发现: 746.2834。

[2405] 实施例264

[2406] HC90-169的合成

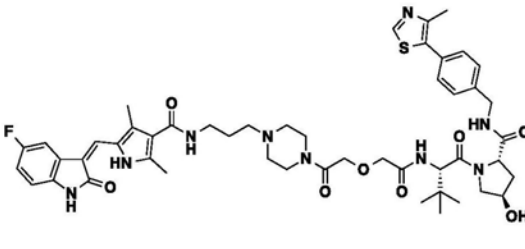
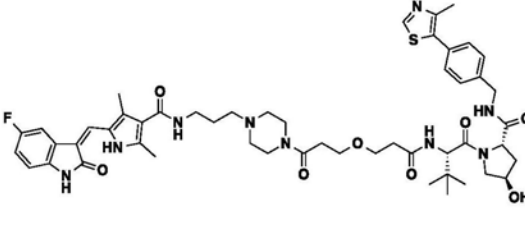
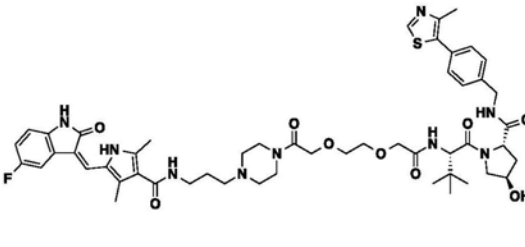
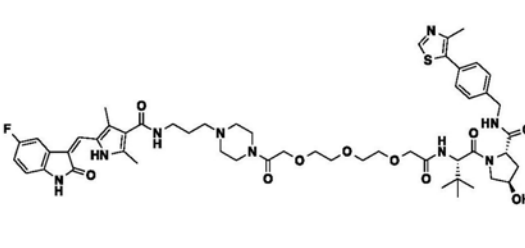
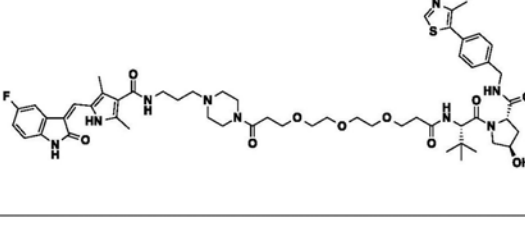


[2408] 按照用于制备HC90-33的标准过程,从中间体13 (5.2mg, 0.01mmol, 1.0当量)、4-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酸 (3.8mg, 0.01mmol, 1.0当量)、EDCI (3.8mg, 0.02mmol, 2.0当量)、HOAt (2.7mg, 0.02mmol, 2.0当量)、和NMM (4.0mg, 0.04mmol, 4.0当量) 在DMSO (1mL) 中合成HC90-169。获得作为黄色固体的TFA盐形式的HC90-169 (4.7mg, 54%)。¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.48-8.44 (m, 2H), 7.61 (ddd, J=8.4, 6.9, 1.2Hz, 1H), 7.50 (dt, J=9.4, 7.6Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.03 (t, J=7.3Hz, 2H), 6.91 (t, J=8.7Hz, 1H), 5.08 (dd, J=13.0, 5.4Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77-3.72 (m, 4H), 3.49 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.34-3.25 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.99 (ddd, J=18.6, 13.9, 5.3Hz, 1H), 2.89 (dt, J=17.4, 3.5Hz, 1H), 2.75 (qd, J=13.3, 4.5Hz, 1H), 2.60 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.02 (p, J=7.0Hz, 2H)。HRMS: $C_{40}H_{39}FN_9O_6^+$ [M+H⁺] 的计算值: 760.3002, 发现: 760.2991。

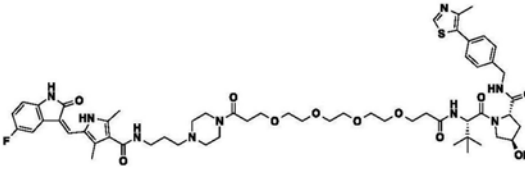
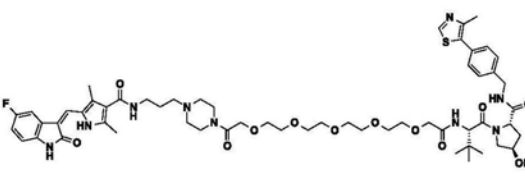
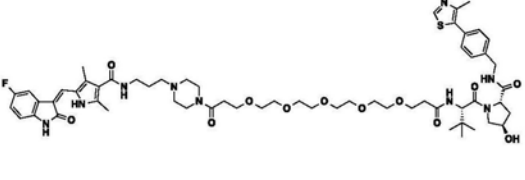
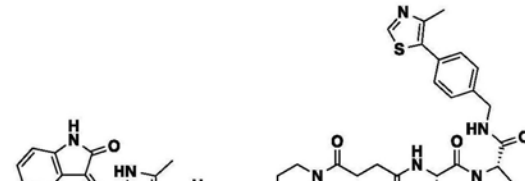
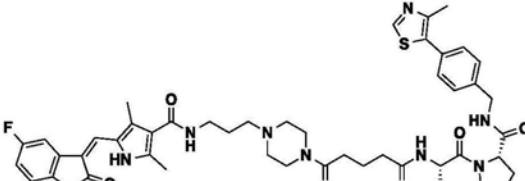
[2409] 本文中公开的某些化合物具有表1所示的结构。

[2410] 表1

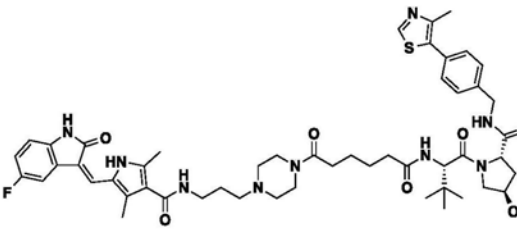
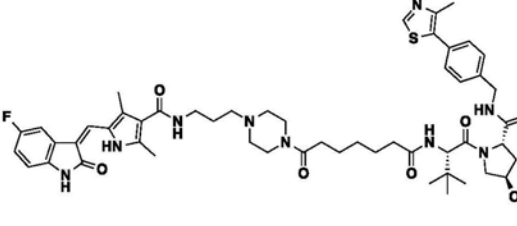
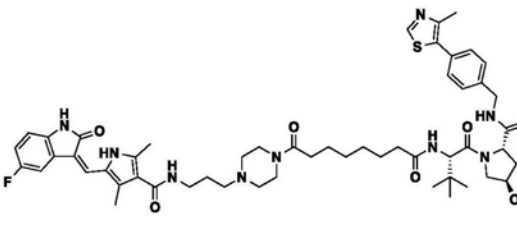
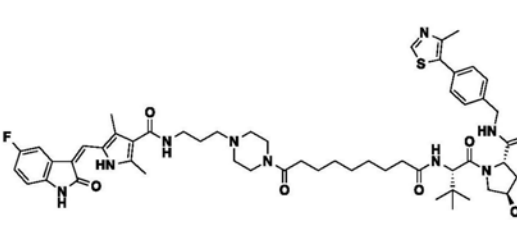
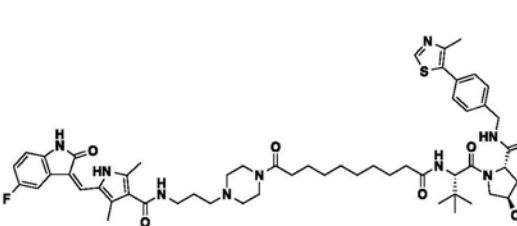
[2411]

实施例	化合物代码	结构	化学名称
2	HC58-18		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
3	HC58-19		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-(3-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
4	HC58-20		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-(2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
5	HC58-22		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-(((S)-13-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-14,14-二甲基-11-氧代-3,6,9-三氧杂-12-氮杂十五烷酰基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
6	HC58-23		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-(((S)-15-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-16,16-二甲基-13-氧代-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十七烷酰基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二

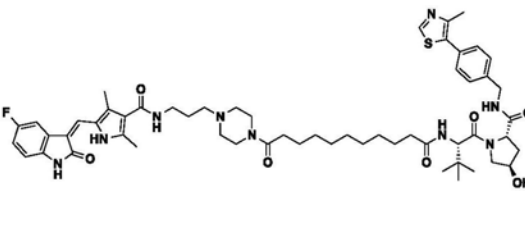
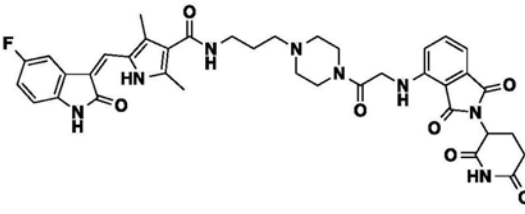
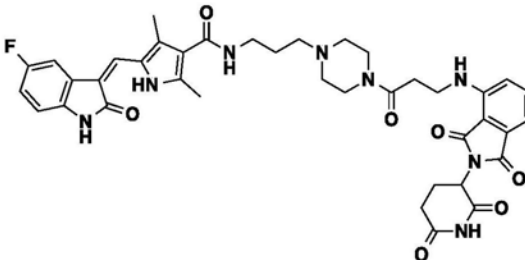
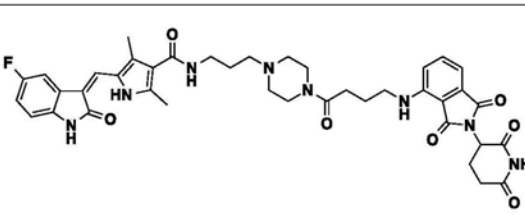
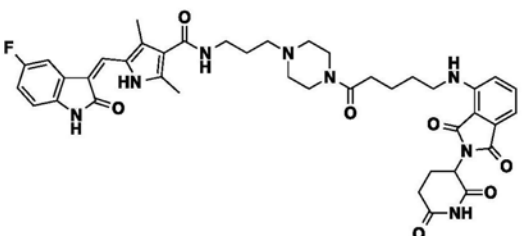
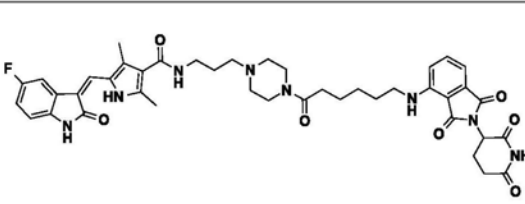
[2412]

			甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酰胺
7	HC58-24		5-(((<i>Z</i>)-5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)- <i>N</i> -(3-(4-(((<i>S</i>)-18-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-19,19-二甲基-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂-17-氮杂二十烷酰基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酰胺
8	HC58-25		5-(((<i>Z</i>)-5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)- <i>N</i> -(3-(4-(((<i>S</i>)-19-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-20,20-二甲基-17-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂-18-氮杂二十一烷酰基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酰胺
9	HC58-26		5-(((<i>Z</i>)-5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)- <i>N</i> -(3-(4-(((<i>S</i>)-21-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-22,22-二甲基-19-氧代-4,7,10,13,16-五氧杂-20-氮杂二十三烷酰基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酰胺
10	HC58-27		5-(((<i>Z</i>)-5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)- <i>N</i> -(3-(4-(4-(((<i>S</i>)-1-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酰胺
11	HC58-28		5-(((<i>Z</i>)-5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)- <i>N</i> -(3-(4-(5-(((<i>S</i>)-1-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酰胺

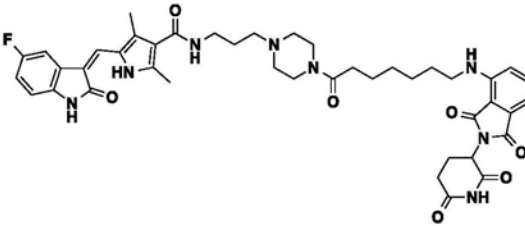
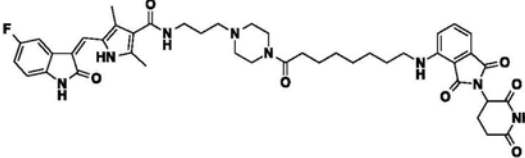
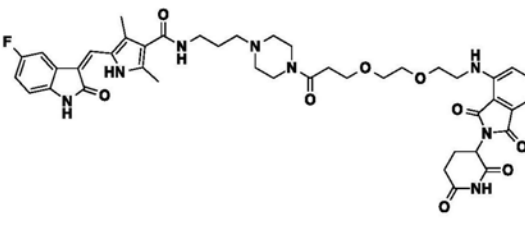
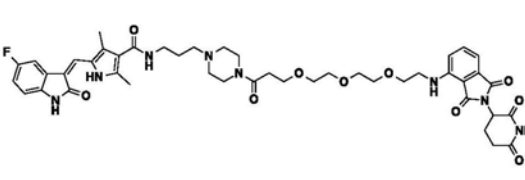
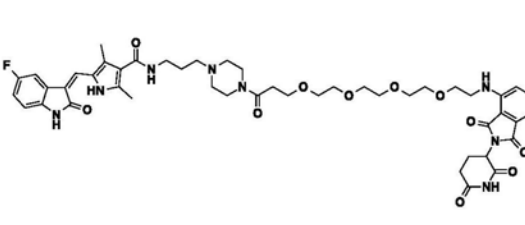
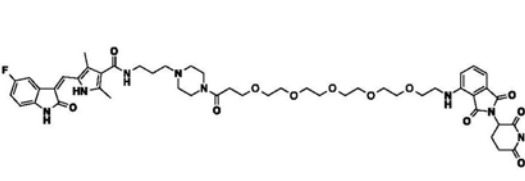
[2413]

12	HC58-29		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡啶-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-(6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-6-氧代己酰基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
13	HC58-30		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡啶-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-(7-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-7-氧代庚酰基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
14	HC58-31		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡啶-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-(8-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-8-氧代辛酰基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
15	HC58-32		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡啶-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-(9-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-9-氧代壬酰基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
16	HC58-33		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡啶-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-(10-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-10-氧代癸酰基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

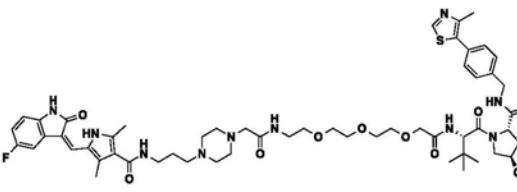
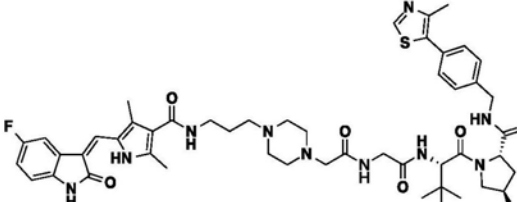
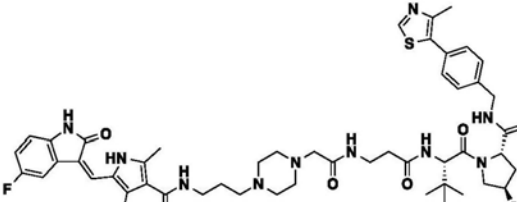
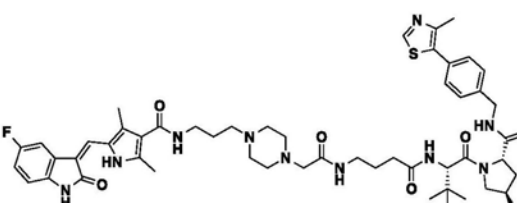
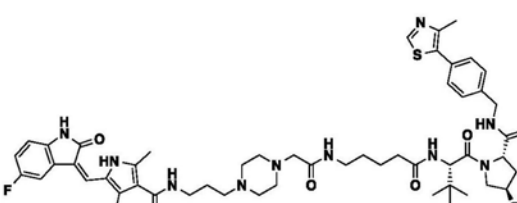
[2414]

17	HC58-34		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-(11-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-11-氧代十一烷酰基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
18	HC58-35		(Z)-N-(3-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡咯啉-4-基)甘氨酸基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
19	HC58-36		(Z)-N-(3-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡咯啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
20	HC58-37		(Z)-N-(3-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡咯啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
21	HC58-38		(Z)-N-(3-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡咯啉-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
22	HC58-39		(Z)-N-(3-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡咯啉-4-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

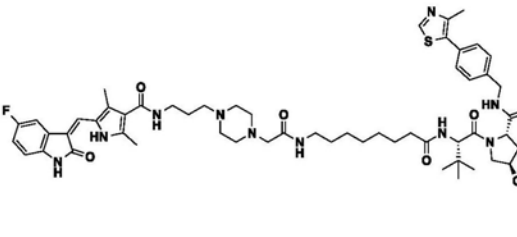
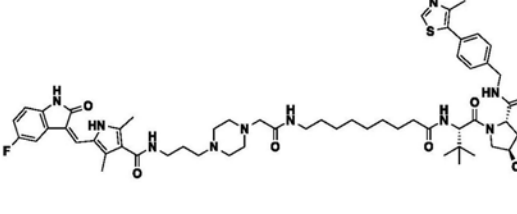
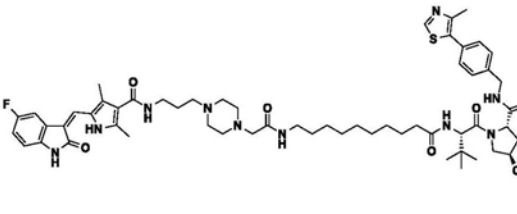
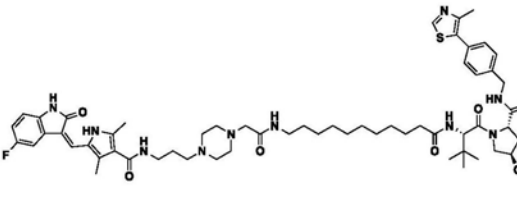
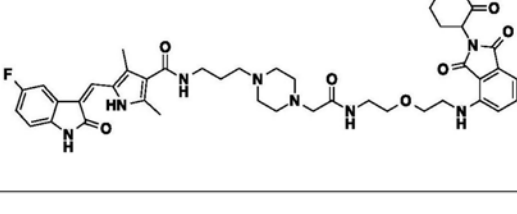
[2415]

23	HC58-40		(Z)-N-(3-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酰胺
24	HC58-41		(Z)-N-(3-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酰胺
25	HC58-43		(Z)-N-(3-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酰胺
26	HC58-44		(Z)-N-(3-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酰胺
27	HC58-45		(Z)-N-(3-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酰胺
28	HC58-46		(Z)-N-(3-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酰胺

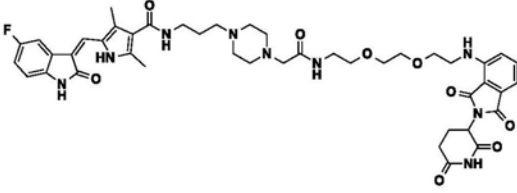
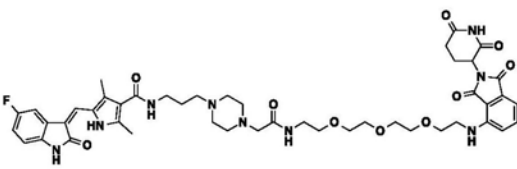
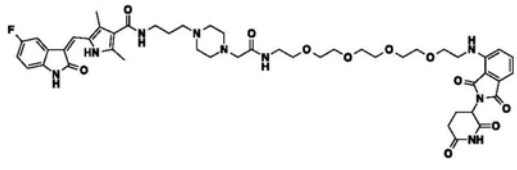
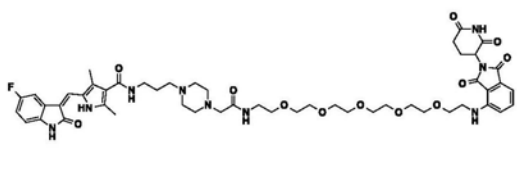
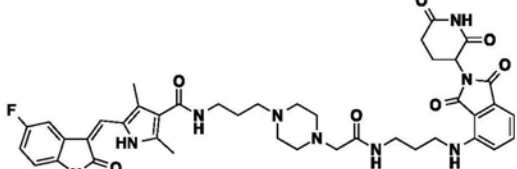
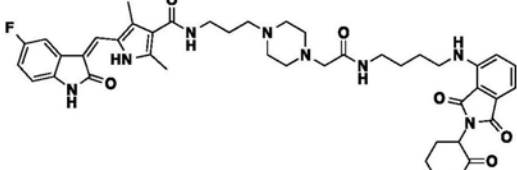
[2416]

30	HC58-53		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡啶-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-((S)-16-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-17,17-二甲基-2,14-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,15-二氮杂十八烷基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
31	HC58-57		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡啶-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
32	HC58-58		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡啶-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
33	HC58-59		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡啶-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-4-氧代丁基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
34	HC58-60		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡啶-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-5-氧代戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

[2417]

35	HC58-63		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-8-氧代辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
36	HC58-64		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-9-氧代壬基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
37	HC58-65		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-10-氧代癸基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
38	HC58-66		5-(((Z)-5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-N-(3-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-11-氧代十一烷基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
39	HC58-67		(Z)-N-(3-(4-(2-((2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡咯啉-4-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

[2418]

40	HC58-68		(Z)-N-(3-(4-(2-((2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)吡咯-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酰胺
41	HC58-69		(Z)-N-(3-(4-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷基)吡咯-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酰胺
42	HC58-70		(Z)-N-(3-(4-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷基)吡咯-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酰胺
43	HC58-71		(Z)-N-(3-(4-(20-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)吡咯-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酰胺
44	HC58-73		(Z)-N-(3-(4-(2-((3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)吡咯-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酰胺
45	HC58-74		(Z)-N-(3-(4-(2-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)吡咯-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酰胺

[2419]

46	HC58-75		(Z)-N-(3-(4-(2-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
47	HC58-76		(Z)-N-(3-(4-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
48	HC58-77		(Z)-N-(3-(4-(2-((7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
49	HC58-78		(Z)-N-(3-(4-(2-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
51	HC58-133		(Z)-N-(3-(4-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙酰氨基)乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
52	HC58-134		(Z)-N-(3-(4-(2-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酰氨基)乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

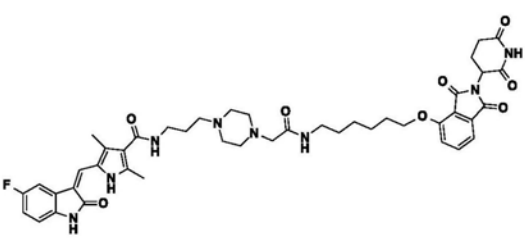
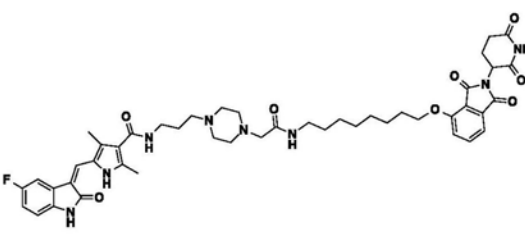
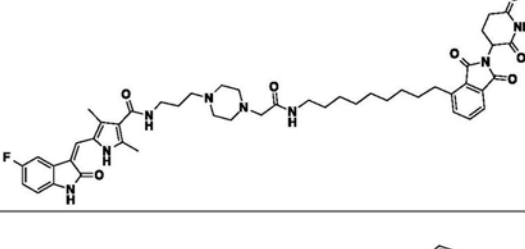
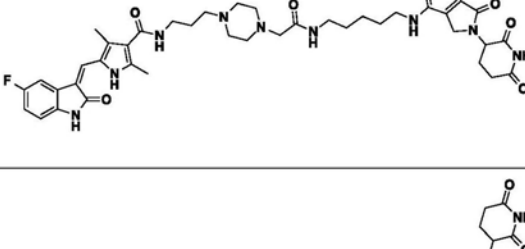
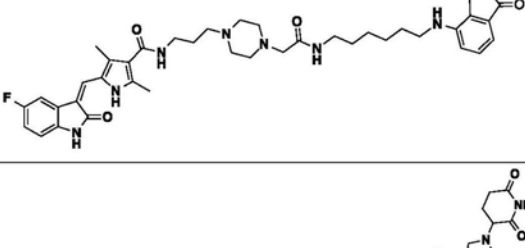
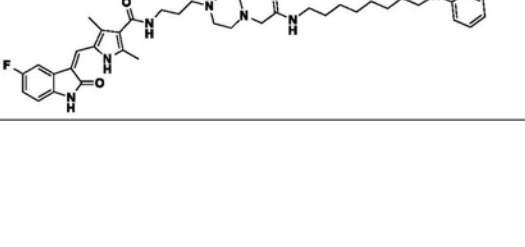
[2420]

53	HC58-135		(Z)-N-(3-(4-(2-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)丁酰氨基)乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
54	HC58-136		(Z)-N-(3-(4-(2-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)戊酰氨基)乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
55	HC58-137		(Z)-N-(3-(4-(2-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)己酰氨基)乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
56	HC58-138		(Z)-N-(3-(4-(2-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)庚酰氨基)乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
57	HC58-139		(Z)-N-(3-(4-(2-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)辛酰氨基)乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
59	HC58-144		(Z)-N-(3-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙基)氨基)-4-氧代丁基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
60	HC58-145		(Z)-N-(3-(4-(4-((3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)丙基)氨基)-4-氧代丁基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吡咯啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

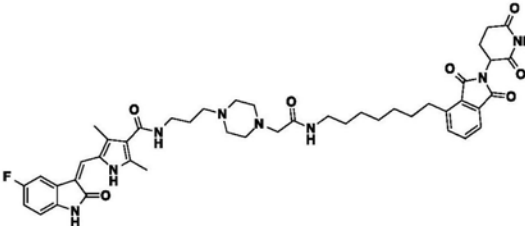
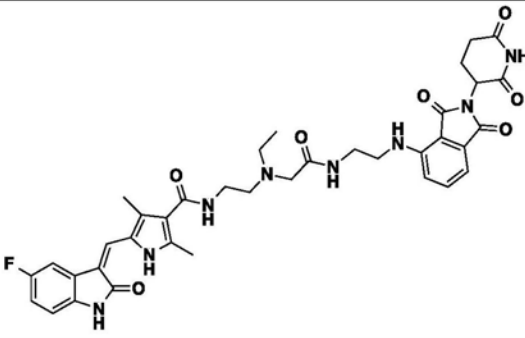
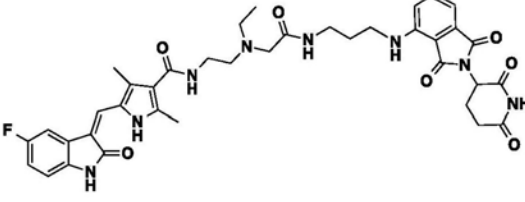
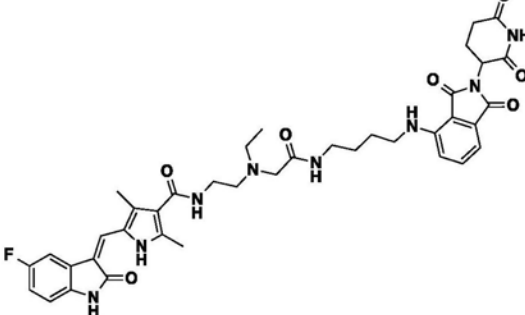
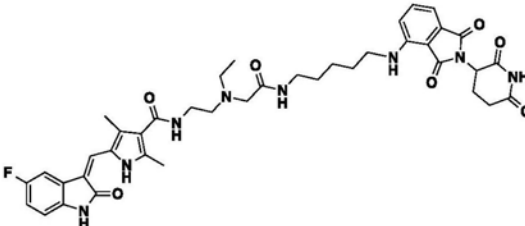
[2421]

			胺
61	HC58-146		(Z)-N-(3-(4-(4-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)氨基)-4-氧代丁基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
62	HC58-147		(Z)-N-(3-(4-(4-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊基)氨基)-4-氧代丁基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
63	HC58-148		(Z)-N-(3-(4-(4-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)氨基)-4-氧代丁基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
64	HC58-149		(Z)-N-(3-(4-(4-((7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚基)氨基)-4-氧代丁基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
65	HC58-150		(Z)-N-(3-(4-(4-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)氨基)-4-氧代丁基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
66	HC58-158		(Z)-N-(3-(4-(2-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氧基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

[2422]

67	HC58-159		(Z)-N-(3-(4-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氧基)己基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吡啶啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
68	HC58-160		(Z)-N-(3-(4-(2-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氧基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吡啶啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
69	HC58-161		(Z)-N-(3-(4-(2-((9-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)壬基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吡啶啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
70	HC58-164		(Z)-N-(3-(4-(2-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吡啶啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
71	HC58-165		(Z)-N-(3-(4-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)己基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吡啶啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
72	HC58-167		(Z)-N-(3-(4-(2-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶啉-4-基)氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吡啶啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

[2423]

73	HC58-178		(Z)-N-(3-(4-(2-((7-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)庚基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
75	HC58-179		(Z)-N-(2-((2-((2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)(乙基)氨基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
76	HC58-180		(Z)-N-(2-((2-((3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)(乙基)氨基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
77	HC58-181		(Z)-N-(2-((2-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)(乙基)氨基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
78	HC58-182		(Z)-N-(2-((2-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)(乙基)氨基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

[2424]

79	HC58-183		(Z)-N-(2-((2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)氨基)-2-氧代乙基)(乙基)氨基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
80	HC58-184		(Z)-N-(2-((2-((7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚基)氨基)-2-氧代乙基)(乙基)氨基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
81	HC58-185		(Z)-N-(2-((2-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)(乙基)氨基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
83	HC65-2		(Z)-N-(2-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酸基)哌嗪-1-基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
84	HC65-3		(Z)-N-(2-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
85	HC65-4		(Z)-N-(2-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

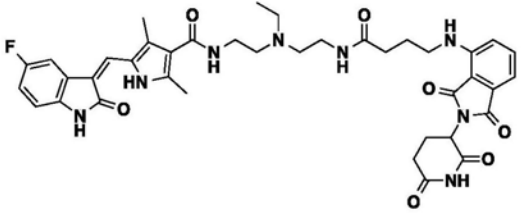
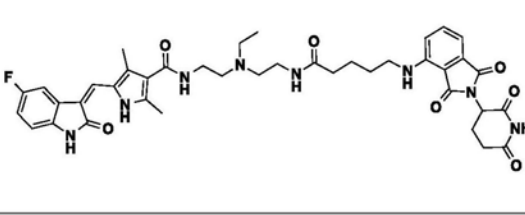
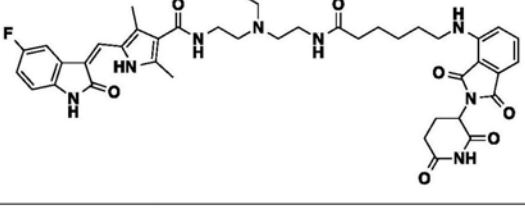
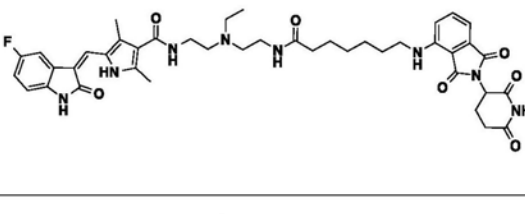
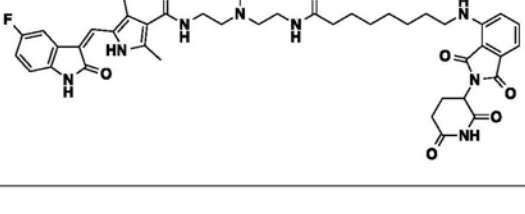
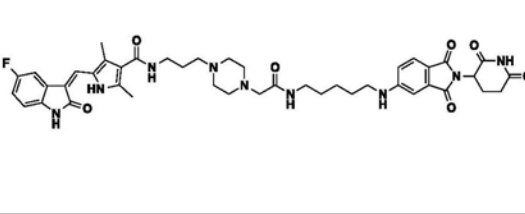
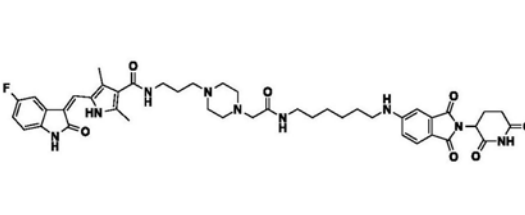
[2425]

86	HC65-5		(Z)-N-(2-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)乙基)氨基)乙基)氨基)-5-((5-氟-2-氧代咪唑啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
87	HC65-6		(Z)-N-(2-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)己基)氨基)乙基)氨基)-5-((5-氟-2-氧代咪唑啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
88	HC65-7		(Z)-N-(2-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)庚基)氨基)乙基)氨基)-5-((5-氟-2-氧代咪唑啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
89	HC65-8		(Z)-N-(2-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)辛基)氨基)乙基)氨基)-5-((5-氟-2-氧代咪唑啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
91	HC65-13		(Z)-N-(2-(4-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-5-((5-氟-2-氧代咪唑啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
92	HC65-14		(Z)-N-(2-(4-(2-((3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-5-((5-氟-2-氧代咪唑啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
93	HC65-15		(Z)-N-(2-(4-(2-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-5-((5-氟-2-氧代咪唑啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

[2426]

94	HC65-16		(Z)-N-(2-(4-(2-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
95	HC65-17		(Z)-N-(2-(4-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
96	HC65-18		(Z)-N-(2-(4-(2-((7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
97	HC65-19		(Z)-N-(2-(4-(2-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
99	HC65-24		(Z)-N-(2-((2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙酰氨基)乙基)(乙基)氨基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
100	HC65-25		(Z)-N-(2-((2-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酰氨基)乙基)(乙基)氨基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

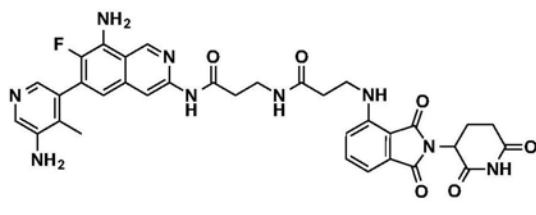
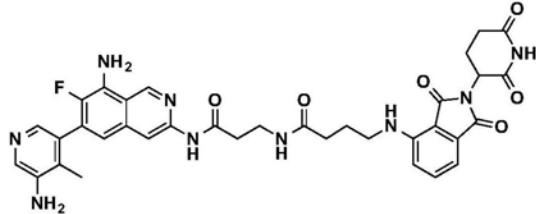
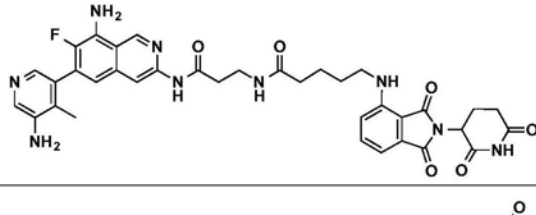
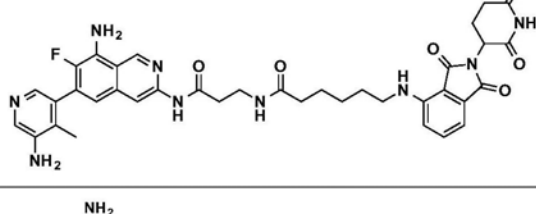
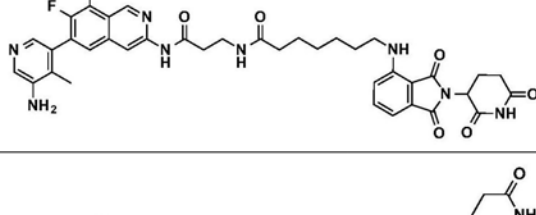
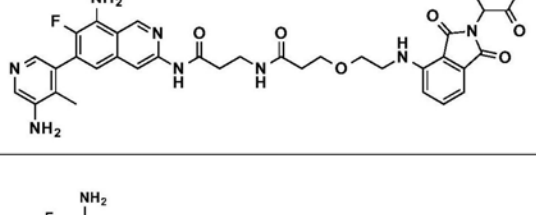
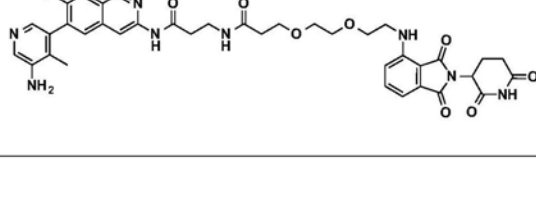
[2427]

101	HC65-26		(Z)-N-(2-((2-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酰氨基)乙基)(乙基)氨基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
102	HC65-27		(Z)-N-(2-((2-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酰氨基)乙基)(乙基)氨基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
103	HC65-28		(Z)-N-(2-((2-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酰氨基)乙基)(乙基)氨基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
104	HC65-29		(Z)-N-(2-((2-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酰氨基)乙基)(乙基)氨基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
105	HC65-30		(Z)-N-(2-((2-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛酰氨基)乙基)(乙基)氨基)乙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
106	HC65-33		(Z)-N-(3-(4-(2-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
107	HC65-34		(Z)-N-(3-(4-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

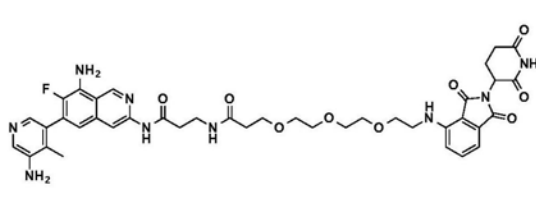
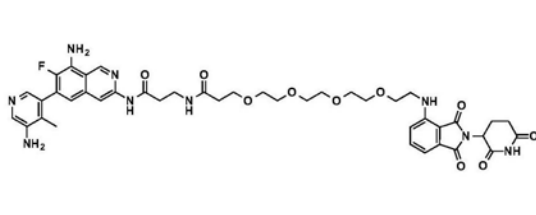
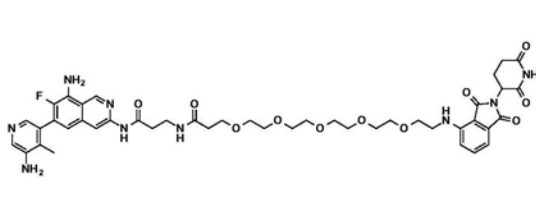
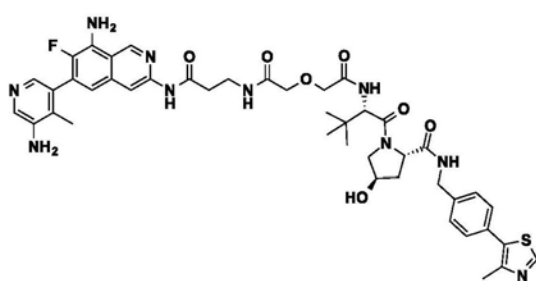
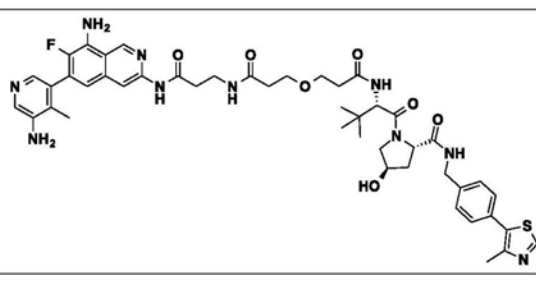
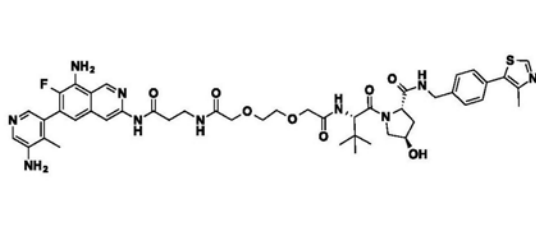
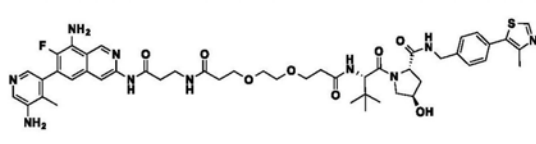
[2428]

108	HC65-35		(Z)-N-(3-(4-(2-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
109	HC65-37		(Z)-N-(3-(4-(2-((6-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)己基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
110	HC65-74		(Z)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-N-(3-(4-(2-((5-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡咯-3-甲酰胺
111	HC65-75		(Z)-5-((5-氟-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-N-(3-(4-(2-((8-((2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-1H-吡咯-3-甲酰胺
115	HC65-175		N-(3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)-8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛酰胺
116	HC65-183		N-(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)-3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙酰氨基)丙酰胺

[2429]

117	HC65-184		<i>N</i> -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)-3-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)丙酰氨基)丙酰胺
118	HC65-185		<i>N</i> -(3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)-4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)丁酰胺
119	HC65-186		<i>N</i> -(3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)-5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)戊酰胺
120	HC75-1		<i>N</i> -(3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)-6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)己酰胺
121	HC75-2		<i>N</i> -(3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)-7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)庚酰胺
122	HC75-3		<i>N</i> -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)-3-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酰氨基)丙酰胺
123	HC75-4		<i>N</i> -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)-3-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)丙酰胺

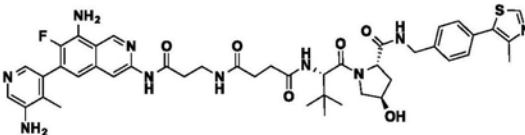
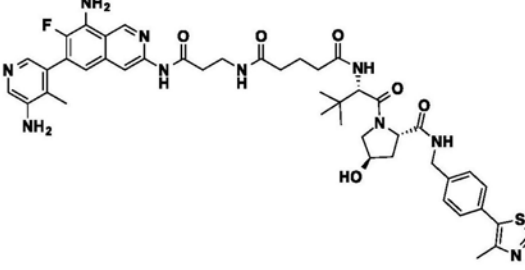
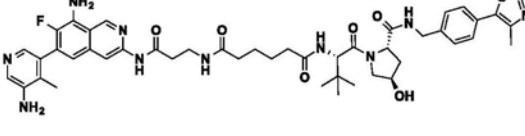
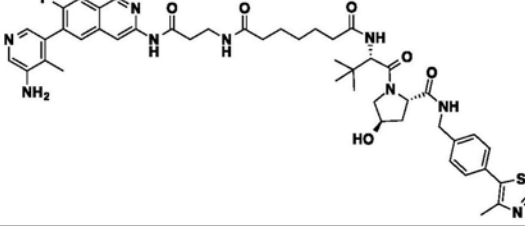
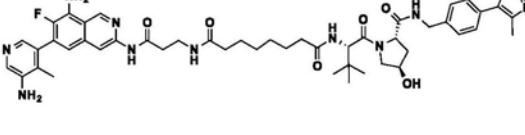
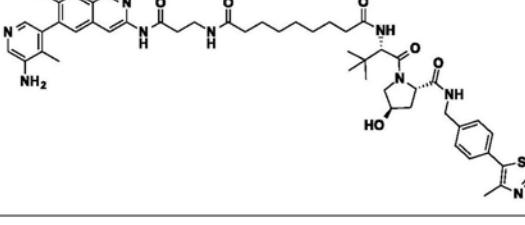
[2430]

124	HC75-5		<i>N</i> -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)-3-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰氨基)丙酰胺
125	HC75-6		<i>N</i> -(3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰胺
126	HC75-7		<i>N</i> -(3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)-1-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰胺
127	HC75-8		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(2-(2-((3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基- <i>N</i> -(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
128	HC75-9		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(3-(3-((3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)氨基)-3-氧代丙基)丙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基- <i>N</i> -(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
129	HC75-10		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-15-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-2-(叔丁基)-4,11,15-三氧代-6,9-二氧杂-3,12-二氮杂十五烷酰基)-4-羟基- <i>N</i> -(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
130	HC75-11		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-17-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-2-(叔丁基)-4,13,17-三氧代-7,10-二氧杂

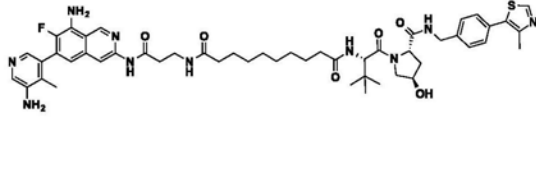
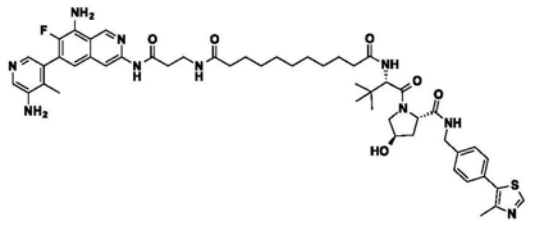
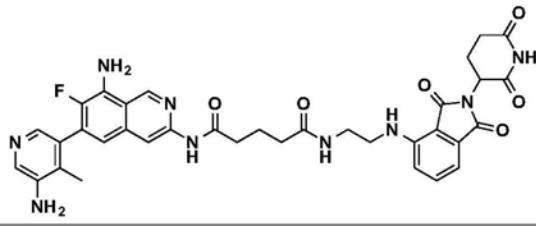
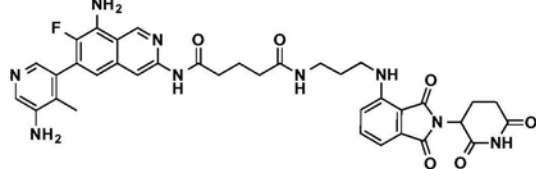
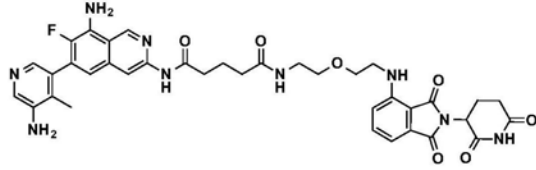
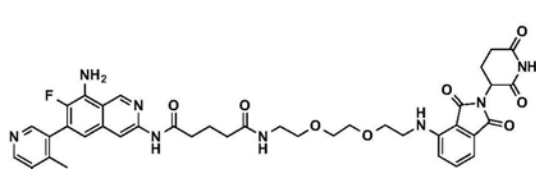
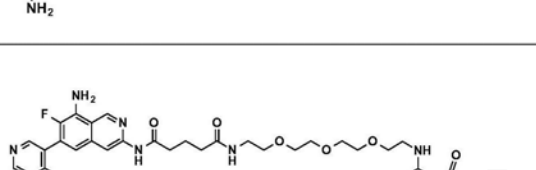
[2431]

			-3,14-二氮杂十七烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
131	HC75-12		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-18-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异噻啉-3-基)氨基)-2-(叔丁基)-4,14,18-三氧代-6,9,12-三氧杂-3,15-二氮杂十八烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
132	HC75-13		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-20-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异噻啉-3-基)氨基)-2-(叔丁基)-4,16,20-三氧代-7,10,13-三氧杂-3,17-二氮杂二十烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
133	HC75-14		<i>N</i> ¹ -(3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异噻啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)- <i>N</i> ¹⁶ -((<i>S</i>)-1-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)-4,7,10,13-四氧杂十六烷二酰胺
134	HC75-15		<i>N</i> ¹ -(3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异噻啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)- <i>N</i> ¹⁷ -((<i>S</i>)-1-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷二酰胺
135	HC75-16		<i>N</i> ¹ -(3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异噻啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)- <i>N</i> ¹⁹ -((<i>S</i>)-1-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)-4,7,10,13,16-五氧杂十九烷二酰胺

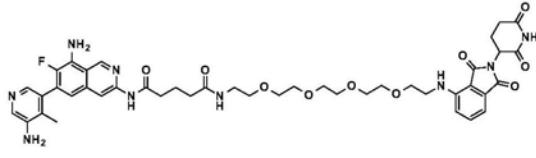
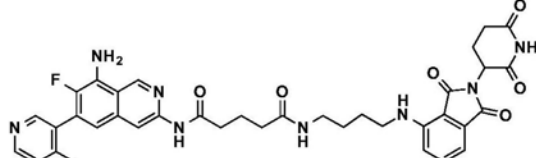
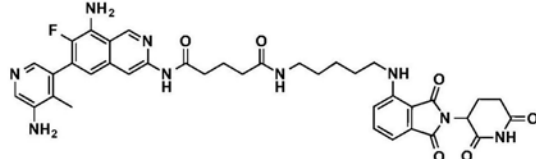
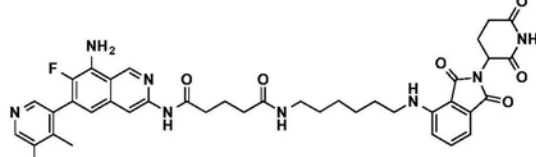
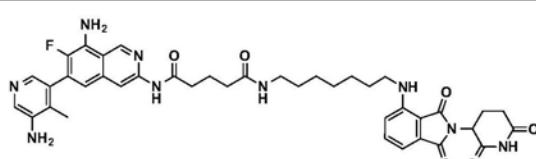
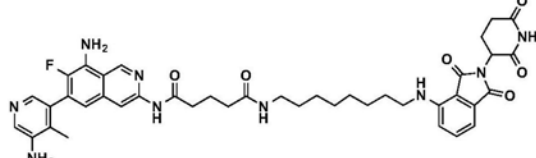
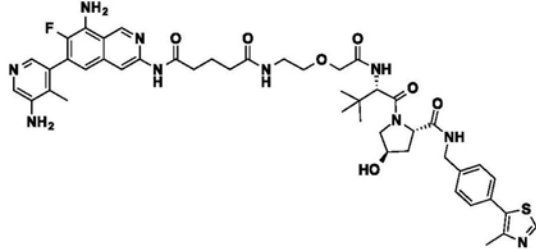
[2432]

136	HC75-17		N^1 -(3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)- N^1 -((<i>S</i>)-1-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)琥珀酰胺
137	HC75-18		N^1 -(3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)- N^5 -((<i>S</i>)-1-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)戊二酰胺
138	HC75-19		N^1 -(3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)- N^6 -((<i>S</i>)-1-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)己二酰胺
139	HC75-20		N^1 -(3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)- N^7 -((<i>S</i>)-1-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)庚二酰胺
140	HC75-21		N^1 -(3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)- N^8 -((<i>S</i>)-1-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)辛二酰胺
141	HC75-22		N^1 -(3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)- N^9 -((<i>S</i>)-1-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)壬二酰胺

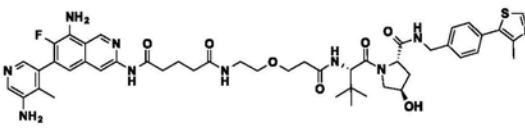
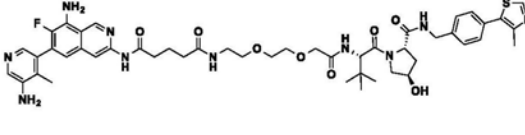
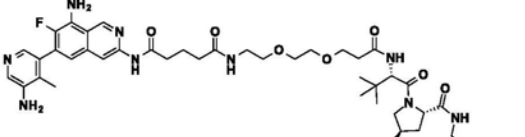
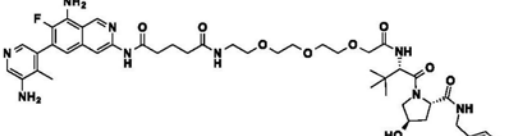
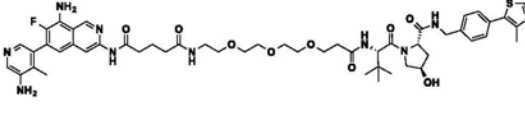
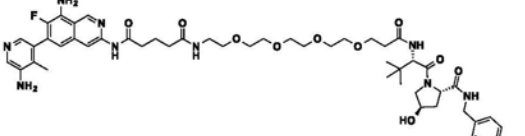
[2433]

142	HC75-23		N^1 -(3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)- N^{10} -((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)癸二酰胺
143	HC75-24		N^1 -(3-((8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)氨基)-3-氧代丙基)- N^{11} -((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)十一烷二酰胺
144	HC75-29		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)乙基)戊二酰胺
145	HC75-31		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)丙基)戊二酰胺
146	HC75-34		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(2-(2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)乙氧基)乙基)戊二酰胺
147	HC75-35		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(2-(2-(2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)戊二酰胺
148	HC75-36		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(2-(2-(2-(2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)戊二酰胺

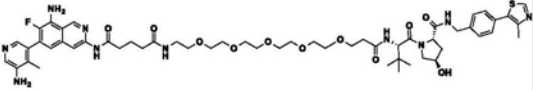
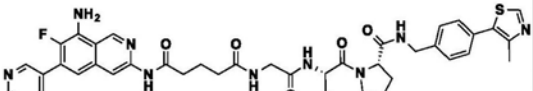
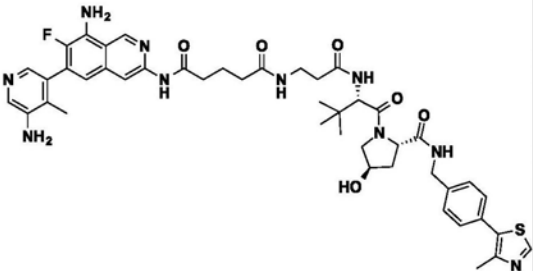
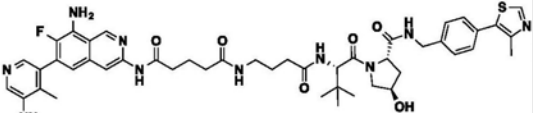
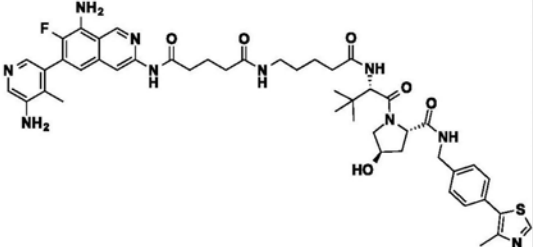
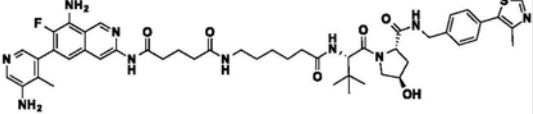
[2434]

149	HC75-37		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)戊二酰胺
150	HC75-38		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)戊二酰胺
151	HC75-39		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊基)戊二酰胺
152	HC75-40		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)戊二酰胺
153	HC75-41		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚基)戊二酰胺
154	HC75-42		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)戊二酰胺
155	HC75-43		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙基)戊二酰胺

[2435]

156	HC75-44		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基咪唑-5-基)苯基)氨基)乙酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙基)戊二酰胺
157	HC75-45		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基咪唑-5-基)苯基)氨基)乙酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙基)戊二酰胺
158	HC75-46		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(2-(2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基咪唑-5-基)苯基)氨基)乙酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)乙基)戊二酰胺
159	HC75-47		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(((S)-13-(((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基咪唑-5-基)苯基)氨基)乙酰基)吡咯烷-1-羰基)-14,14-二甲基-11-氧代-3,6,9-三氧杂-12-氮杂十五烷基)戊二酰胺
160	HC75-48		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(((S)-14-(((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基咪唑-5-基)苯基)氨基)乙酰基)吡咯烷-1-羰基)-15,15-二甲基-12-氧代-3,6,9-三氧杂-13-氮杂十六烷基)戊二酰胺
161	HC75-49		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(((S)-17-(((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基咪唑-5-基)苯基)氨基)乙酰基)吡咯烷-1-羰基)-18,18-二甲基-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂-16-氮杂十九烷基)戊二酰胺

[2436]

162	HC75-50		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(((<i>S</i>)-20-(((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基)乙酰基)吡咯烷-1-羰基)-21,21-二甲基-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂-19-氮杂二十二烷基)戊二酰胺
163	HC75-52		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(2-(((<i>S</i>)-1-(((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基)乙酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙基)戊二酰胺
164	HC75-53		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(3-(((<i>S</i>)-1-(((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙基)戊二酰胺
165	HC75-54		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(4-(((<i>S</i>)-1-(((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-4-氧代丁基)戊二酰胺
166	HC75-55		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(5-(((<i>S</i>)-1-(((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-5-氧代戊基)戊二酰胺
167	HC75-56		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(6-(((<i>S</i>)-1-(((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-羟基-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-6-氧代己基)戊二酰胺

[2437]

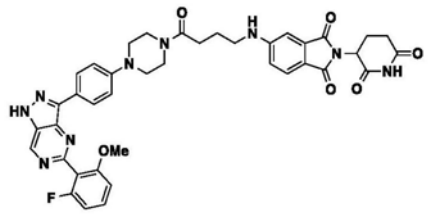
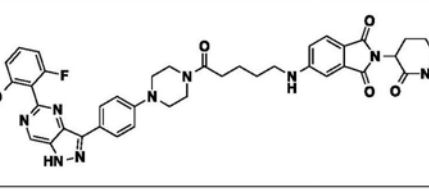
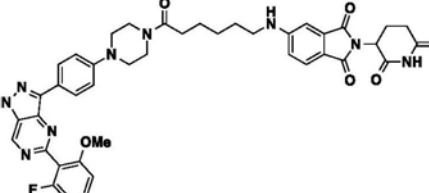
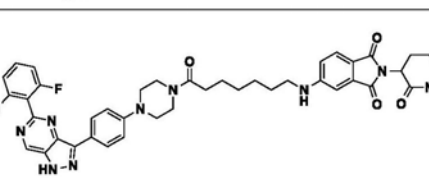
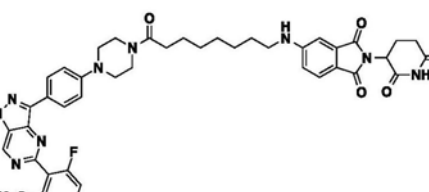
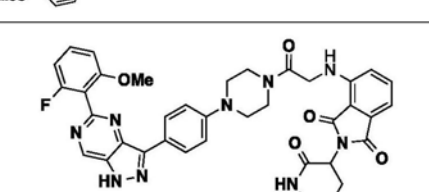
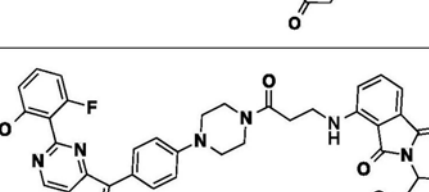
168	HC75-57		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(7-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-7-氧代庚基)戊二酰胺
169	HC75-58		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(8-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-8-氧代辛基)戊二酰胺
170	HC75-59		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(9-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-9-氧代壬基)戊二酰胺
171	HC75-60		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(10-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-10-氧代癸基)戊二酰胺
172	HC75-61		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(11-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-11-氧代十一烷基)戊二酰胺
173	HC75-62		N^1 -(8-氨基-6-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-7-氟异喹啉-3-基)- N^5 -(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧化异吡啶-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)戊二酰胺

[2438] 表1续

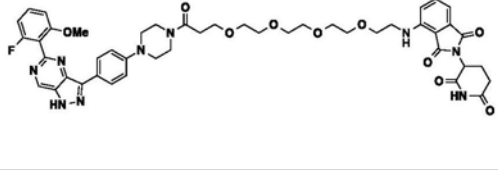
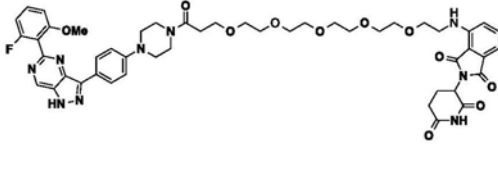
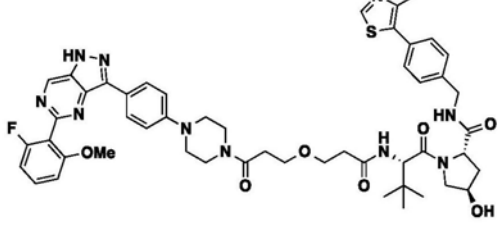
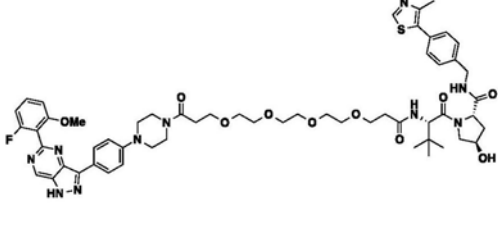
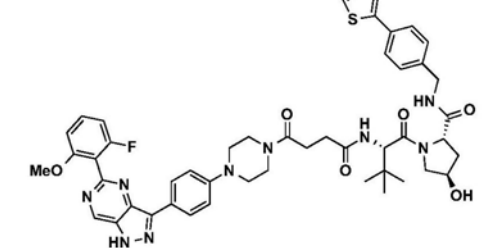
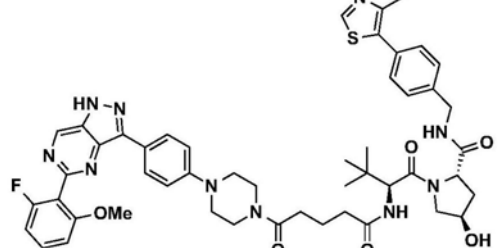
[2439]

实施 例	化合 物代	结构	化学名称
---------	----------	----	------

[2441]

182	HC90-43		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
183	HC90-44		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((5-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
184	HC90-45		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((6-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-6-氧代己基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
185	HC90-46		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((7-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
186	HC90-47		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-((8-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
187	HC90-49		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
188	HC90-50		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((3-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮

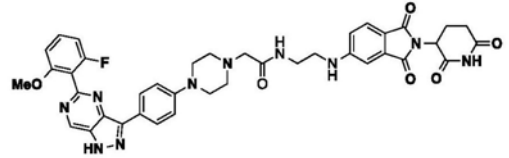
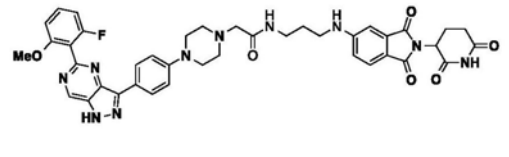
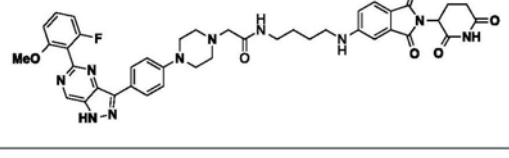
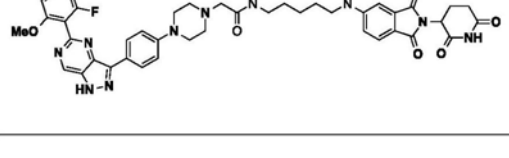
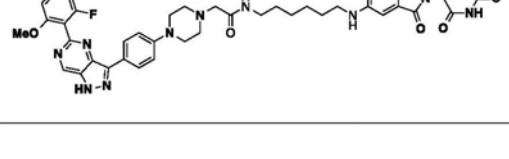
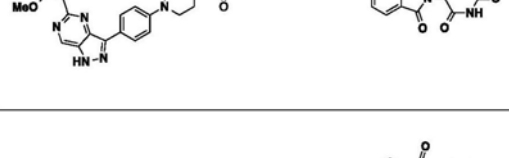
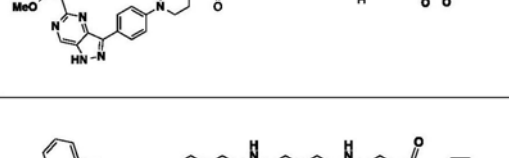

[2443]

196	HC90-58		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((15-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-15-氧代-3,6,9,12-四氧杂十五烷基)氨基)异吡啶啉-1,3-二酮
197	HC90-59		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((18-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-18-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷基)氨基)异吡啶啉-1,3-二酮
198	HC90-61		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(3-(3-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)丙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基- <i>N</i> -(4-(4-甲基咪唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
199	HC90-66		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(叔丁基)-19-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-4,19-二氧代-7,10,13,16-四氧杂-3-氮杂十九烷酰基)-4-羟基- <i>N</i> -(4-(4-甲基咪唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
200	HC90-69		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(4-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基- <i>N</i> -(4-(4-甲基咪唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
201	HC90-70		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(5-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基- <i>N</i> -(4-(4-甲基咪唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

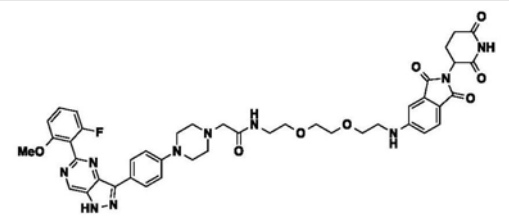
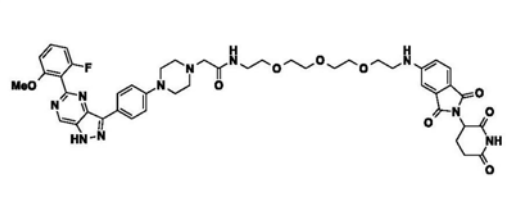
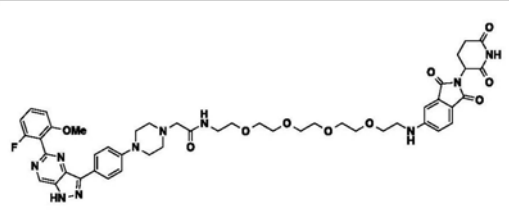
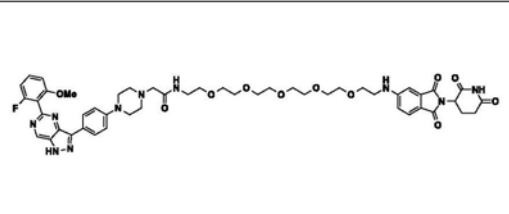
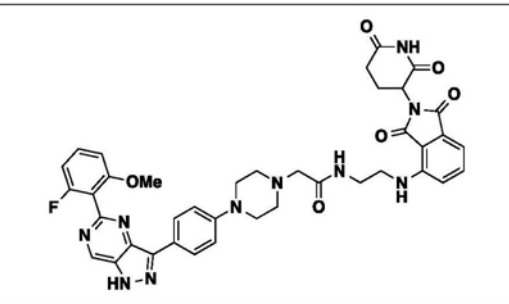
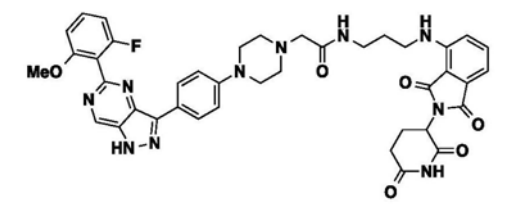
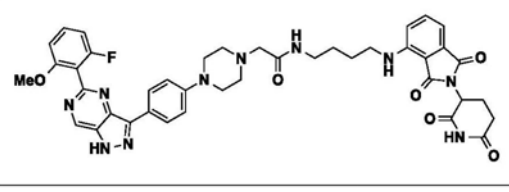
[2444]

202	HC90-71		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(6-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-6-氧代己酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
203	HC90-72		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(7-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氧代庚酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
204	HC90-73		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(8-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
205	HC90-74		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(10-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-10-氧代癸酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
206	HC90-84		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(9-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-9-氧代壬酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
207	HC90-85		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(11-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-11-氧代十一烷酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

[2445]

209	HC90-86		N-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
210	HC90-87		N-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丙基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
211	HC90-88		N-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
212	HC90-89		N-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)戊基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
213	HC90-90		N-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
214	HC90-91		N-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)庚基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
215	HC90-92		N-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
216	HC90-93		N-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺

[2446]

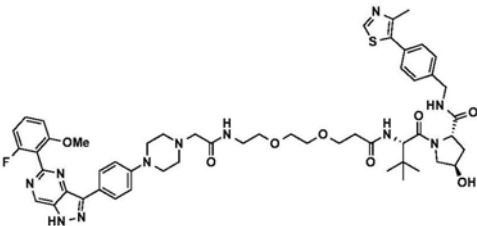
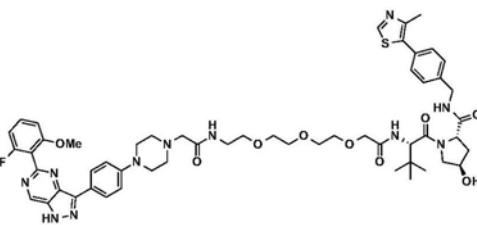
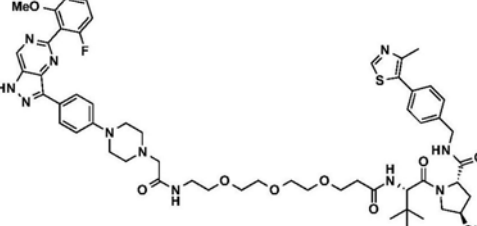
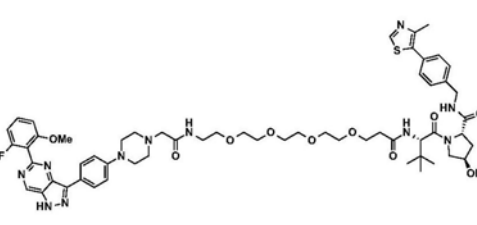
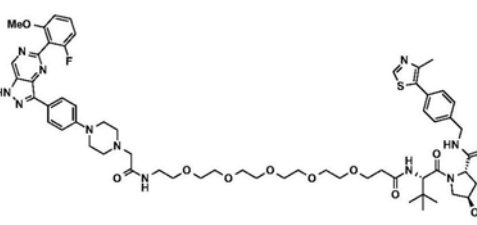
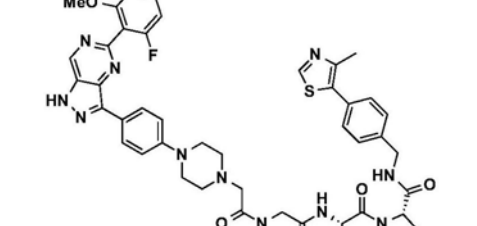
217	HC90-94		N-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
218	HC90-95		N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
219	HC90-96		N-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
220	HC90-97		N-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
221	HC90-102		N-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
222	HC90-103		N-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
223	HC90-104		N-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺

[2447]

224	HC90-105		<i>N</i> -(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)戊基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
225	HC90-106		<i>N</i> -(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)己基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
226	HC90-107		<i>N</i> -(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)庚基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
227	HC90-108		<i>N</i> -(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)辛基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
228	HC90-109		<i>N</i> -(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)乙氧基)乙基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
229	HC90-110		<i>N</i> -(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
230	HC90-111		<i>N</i> -(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异咪唑啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺

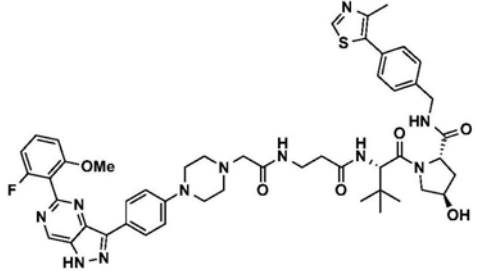
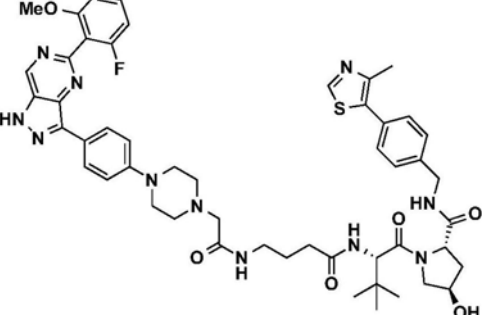
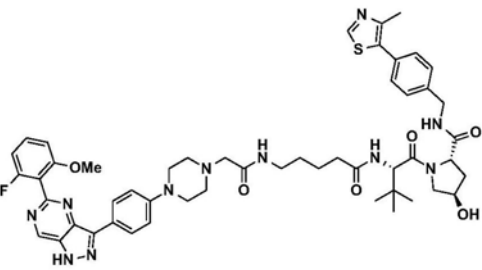
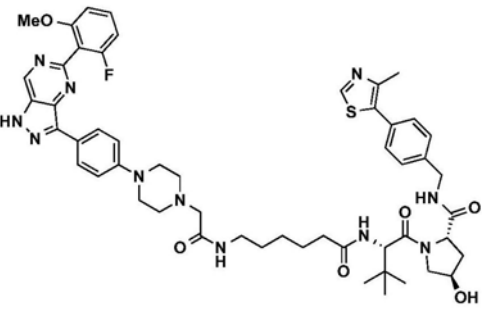
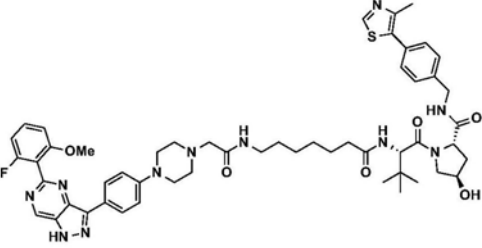
[2448]

231	HC90-112		N-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十四烷基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
232	HC90-113		N-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰胺
233	HC90-117		2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-((8-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-8-氧代辛基)氨基)异吲哚啉-1,3-二酮
234	HC90-119		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
235	HC90-120		(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙氧基)丙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
236	HC90-121		(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-14-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-4,13-二氧代-6,9-二氧杂-3,12-二氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

237	HC90-122		(2S,4R)-1-((S)-14-(叔丁基)-1-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-2,12-二氧代-6,9-二氧杂-3,13-二氮杂十五烷-15-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
238	HC90-123		(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-17-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-4,16-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,15-二氮杂十七烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
239	HC90-124		(2S,4R)-1-((S)-17-(叔丁基)-1-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-2,15-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,16-二氮杂十八烷-18-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
240	HC90-125		(2S,4R)-1-((S)-20-(叔丁基)-1-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-2,18-二氧代-6,9,12,15-四氧杂-3,19-二氮杂二十一烷-21-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
241	HC90-126		(2S,4R)-1-((S)-23-(叔丁基)-1-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-2,21-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3,22-二氮杂二十四烷-24-酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
242	HC90-127		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

[2449]

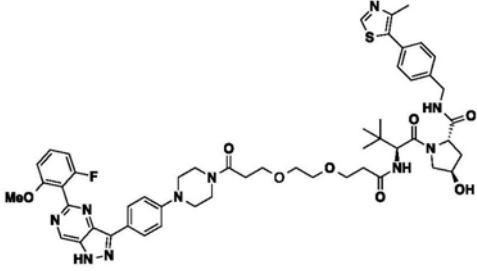
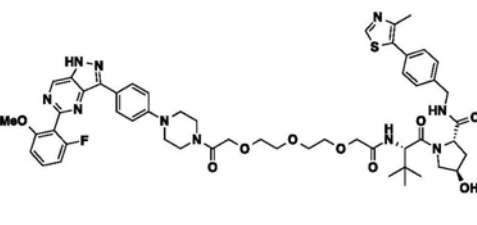
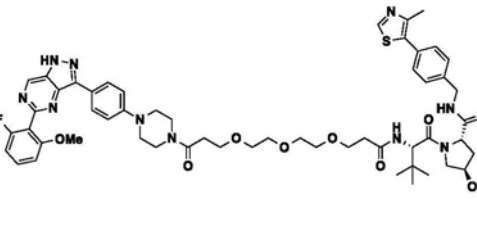
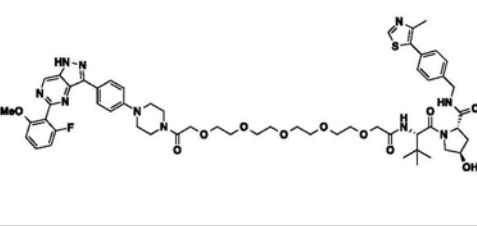
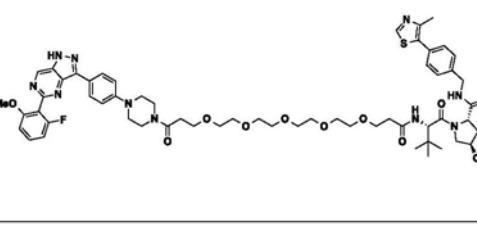
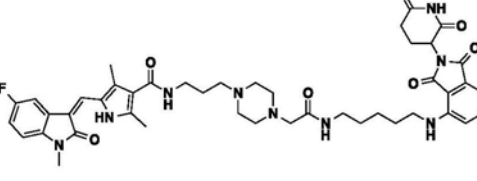
[2450]

243	HC90-128		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(3-(2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基- <i>N</i> -(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
244	HC90-129		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(4-(2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)丁酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基- <i>N</i> -(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
245	HC90-130		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(5-(2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)戊酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基- <i>N</i> -(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
246	HC90-131		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(6-(2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)己酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基- <i>N</i> -(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
247	HC90-132		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(7-(2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)庚酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基- <i>N</i> -(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

[2451]

248	HC90-133		(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)辛酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
249	HC90-134		(2S,4R)-1-((S)-2-(9-(2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)壬酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
250	HC90-135		(2S,4R)-1-((S)-2-(10-(2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)癸酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
251	HC90-136		(2S,4R)-1-((S)-2-(11-(2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)乙酰氨基)十一烷酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
252	HC90-60		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
253	HC90-62		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

[2452]

254	HC90-63		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(3-(2-(3-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
255	HC90-64		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(叔丁基)-14-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-4,14-二氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
256	HC90-65		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(叔丁基)-16-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-4,16-二氧代-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
257	HC90-67		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(叔丁基)-20-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-4,20-二氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
258	HC90-68		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(叔丁基)-22-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>d</i>]嘧啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-4,22-二氧代-7,10,13,16,19-五氧杂-3-氮杂二十二烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺
260	HC90-114		(<i>Z</i>)- <i>N</i> -(3-(4-(2-((5-((2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-1-甲基-2-氧代吲哚啉-3-叉基)甲基)-2,4-二甲基-1 <i>H</i> -吡咯-3-甲酰胺

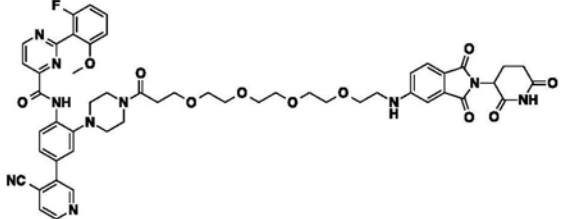
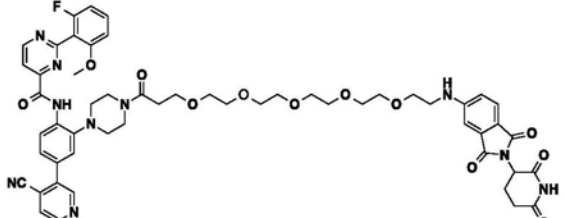
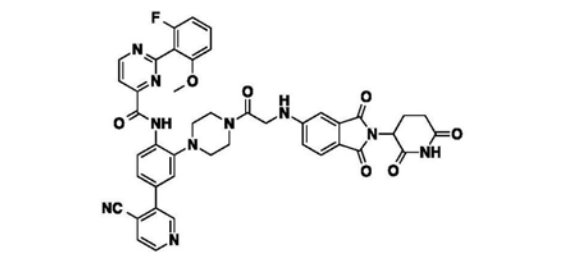
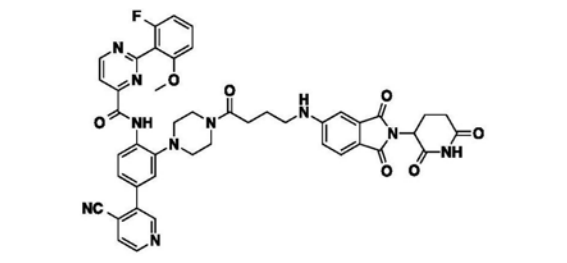
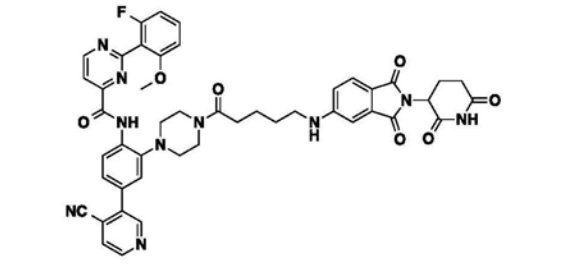

[2453]

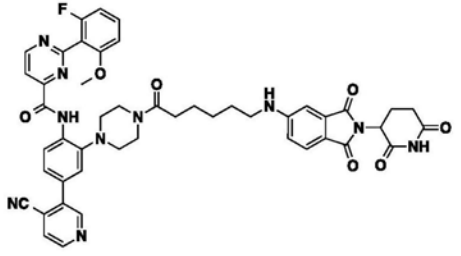
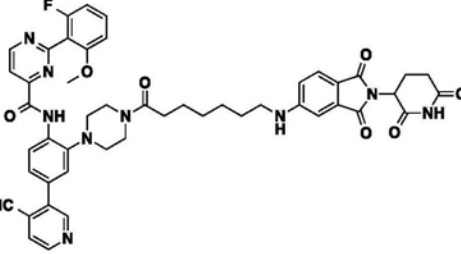
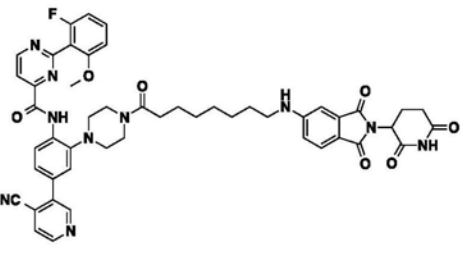
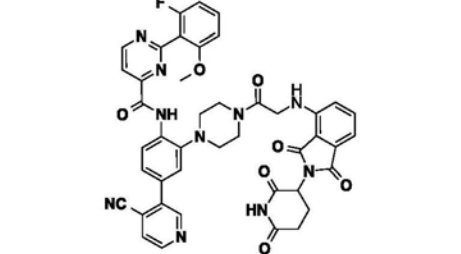
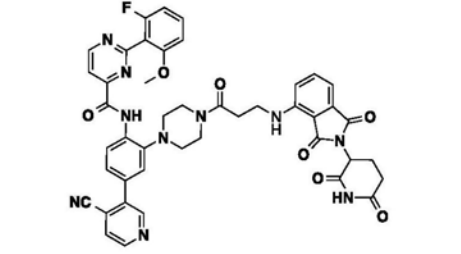
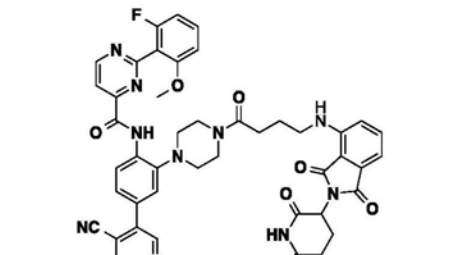
261	HC90-115		(Z)-N-(3-(4-(2-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-4-基)氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)丙基)-5-((5-氟-1-甲基-2-氧代吡啶-3-基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺
263	HC90-168		4-((3-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)氨基)-2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶-1,3-二酮
264	HC90-169		4-((4-(4-(4-(5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基)氨基)-2-(1-甲基-2,6-二氧代哌啶-3-基)异吡啶-1,3-二酮

[2454] 表2.

[2455]

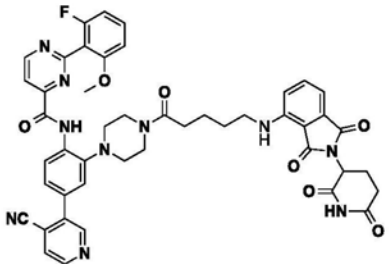
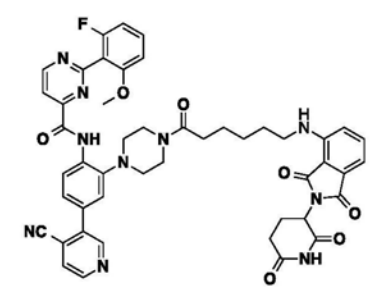
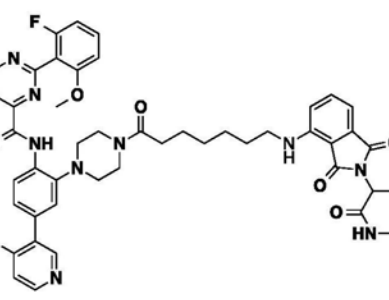
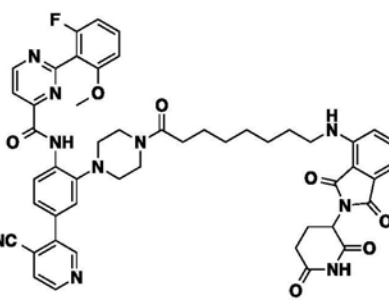
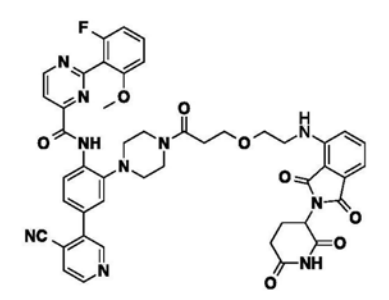
实施例	结构	化学名称
265		N-(4-(4-氟基吡啶-3-基)-2-(4-(3-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-5-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)噻啶-4-甲酰胺
266		N-(4-(4-氟基吡啶-3-基)-2-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)噻啶-4-甲酰胺
267		N-(4-(4-氟基吡啶-3-基)-2-(4-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)噻啶-4-甲酰胺

268		N-(4-(4- 氰 基 吡 啶 -3-基)-2-(4-(1-((2-(2,6- 二 氧 代 哌 啶 -3-基)-1,3-二 氧 代 异 吡 啶 啉 -5-基) 氨基)-3,6,9,12-四 氧 杂 十 五 烷 -15-酰 基)哌 嗪 -1-基)苯 基)-2-(2-氟 -6-甲 氧 基 苯 基)噻 啶 -4-甲 酰 胺
269		N-(4-(4- 氰 基 吡 啶 -3-基)-2-(4-(1-((2-(2,6- 二 氧 代 哌 啶 -3-基)-1,3-二 氧 代 异 吡 啶 啉 -5-基) 氨基)-3,6,9,12,15-五 氧 杂 十 八 烷 -18-酰 基)哌 嗪 -1-基)苯 基)-2-(2-氟 -6-甲 氧 基 苯 基)噻 啶 -4-甲 酰 胺
270		N-(4-(4- 氰 基 吡 啶 -3-基)-2-(4-((2-(2,6- 二 氧 代 哌 啶 -3-基)-1,3-二 氧 代 异 吡 啶 啉 -5-基) 甘 氨 酰 基)哌 嗪 -1-基)苯 基)-2-(2-氟 -6-甲 氧 基 苯 基)噻 啶 -4-甲 酰 胺
[2456]		
271		N-(4-(4- 氰 基 吡 啶 -3-基)-2-(4-(3-((2-(2,6- 二 氧 代 哌 啶 -3-基)-1,3-二 氧 代 异 吡 啶 啉 -5-基) 氨基) 丙 酰 基)哌 嗪 -1-基)苯 基)-2-(2-氟 -6-甲 氧 基 苯 基)噻 啶 -4-甲 酰 胺
272		N-(4-(4- 氰 基 吡 啶 -3-基)-2-(4-(4-((2-(2,6- 二 氧 代 哌 啶 -3-基)-1,3-二 氧 代 异 吡 啶 啉 -5-基) 氨基) 丁 酰 基)哌 嗪 -1-基)苯 基)-2-(2-氟 -6-甲 氧 基 苯 基)噻 啶 -4-甲 酰 胺
273		N-(4-(4- 氰 基 吡 啶 -3-基)-2-(4-(5-((2-(2,6- 二 氧 代 哌 啶 -3-基)-1,3-二 氧 代 异 吡 啶 啉 -5-基) 氨基) 戊 酰 基)哌 嗪 -1-基)苯 基)-2-(2-氟 -6-甲 氧 基 苯 基)噻 啶 -4-甲 酰 胺

274		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
275		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
276		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
277		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)甘氨酸基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
278		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丙酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
279		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)丁酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[2457]

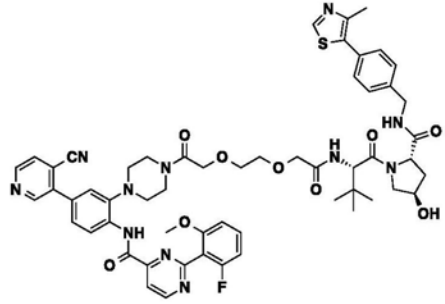
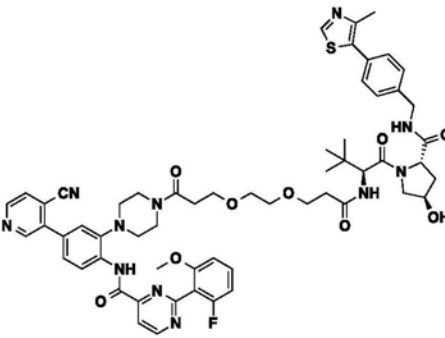
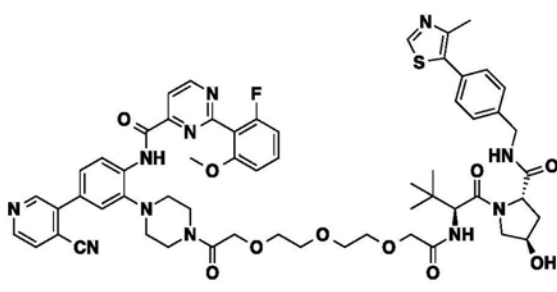
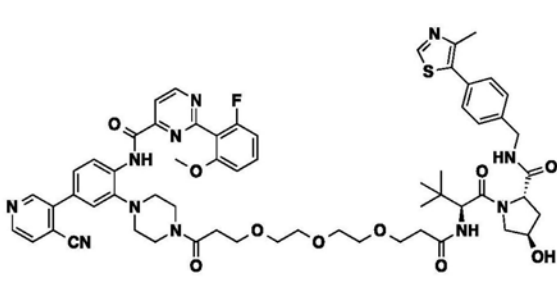
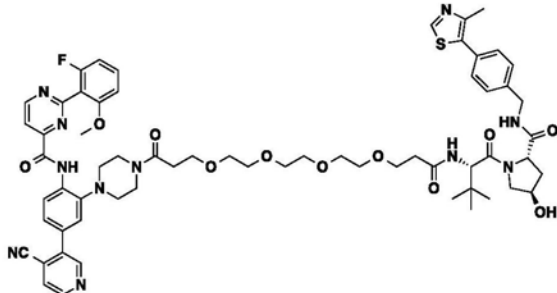
[2458]

280		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)戊酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)噻啉-4-甲酰胺</p>
281		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)噻啉-4-甲酰胺</p>
282		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)噻啉-4-甲酰胺</p>
283		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)噻啉-4-甲酰胺</p>
284		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(3-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)噻啉-4-甲酰胺</p>

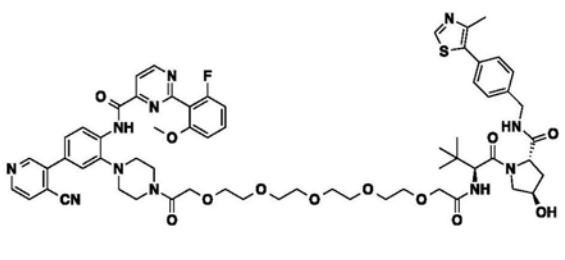
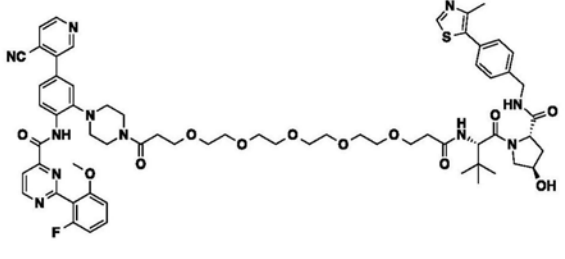
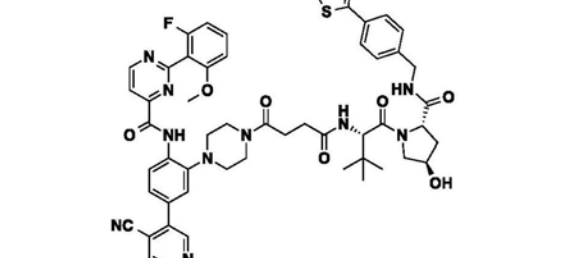
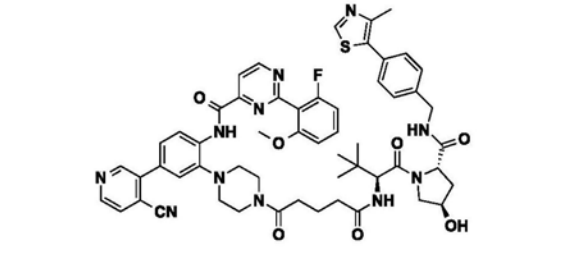
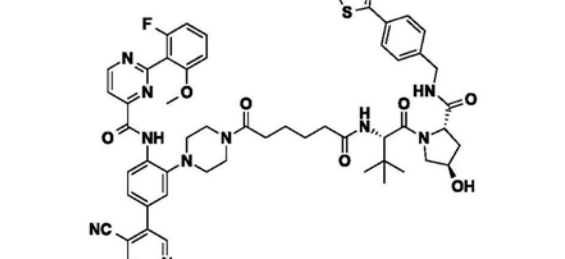
[2459]

<p>285</p>		<p><i>N</i>-(4-(4- 氟基吡啶 -3-基)-2-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
<p>286</p>		<p><i>N</i>-(4-(4- 氟基吡啶 -3-基)-2-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪 -1-基) 苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶 -4-甲酰胺</p>
<p>287</p>		<p><i>N</i>-(4-(4- 氟基吡啶 -3-基)-2-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-3,6,9,12-四氧杂十五烷-15-酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
<p>288</p>		<p><i>N</i>-(4-(4- 氟基吡啶 -3-基)-2-(4-(1-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-3,6,9,12,15-五氧杂十八烷-18-酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
<p>289</p>		<p><i>N</i>-(4-(4- 氟基吡啶 -3-基)-2-(4-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
<p>290</p>		<p><i>N</i>-(4-(4- 氟基吡啶 -3-基)-2-(4-(3-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>

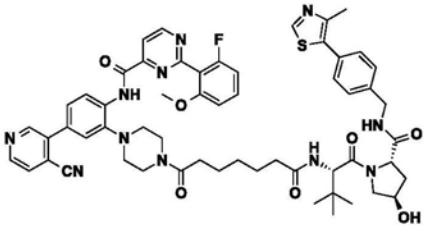
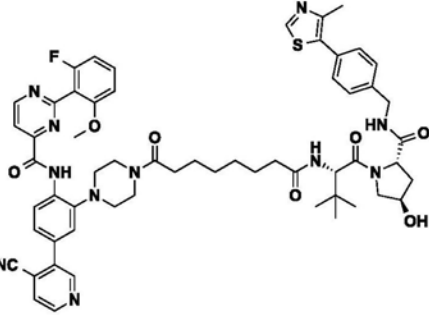
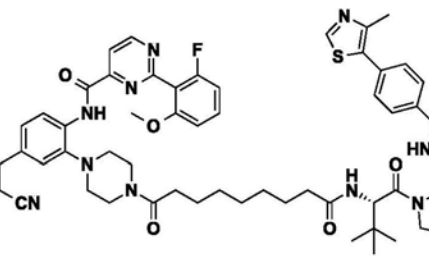
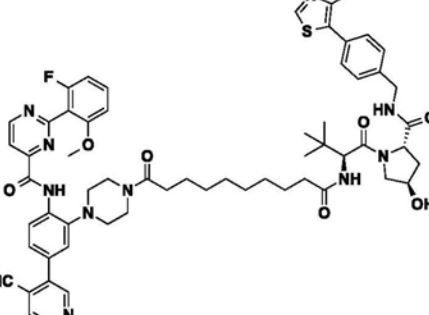
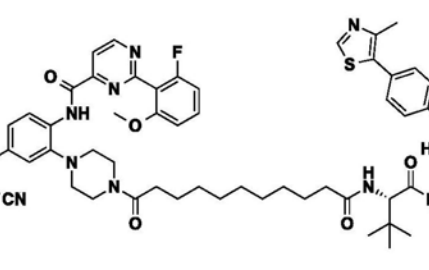
[2460]

291		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(2-(2-(2-(((<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
292		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(3-(2-(3-(((<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
293		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(((<i>S</i>)-13-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-14,14-二甲基-11-氧代-3,6,9-三氧杂-12-氮杂十五烷酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
294		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(((<i>S</i>)-15-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-16,16-二甲基-13-氧代-4,7,10-三氧杂-14-氮杂十七烷酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
295		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(((<i>S</i>)-18-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-19,19-二甲基-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂-17-氮杂二十烷酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>

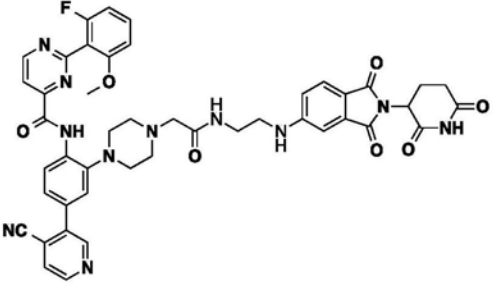
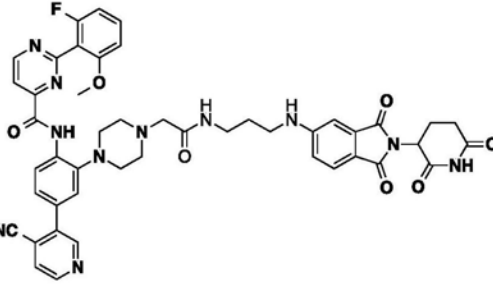
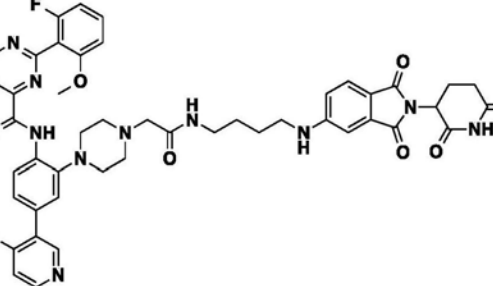
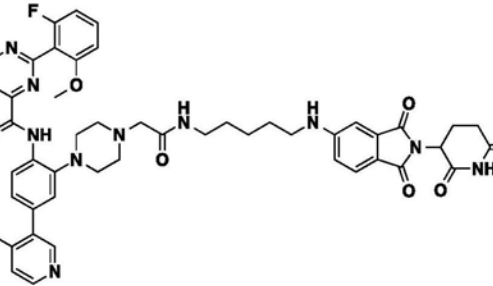
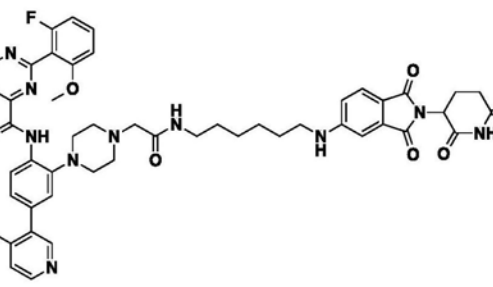
[2461]

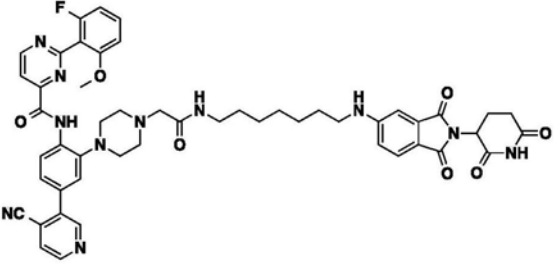
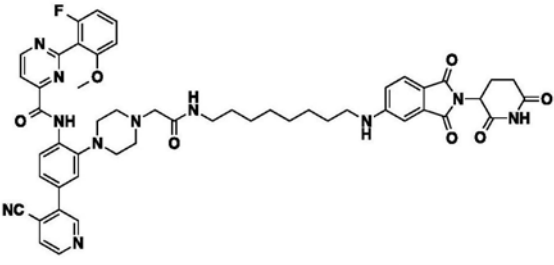
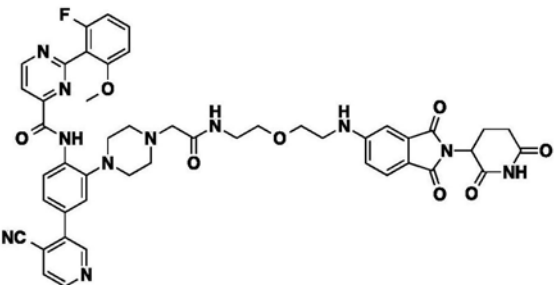
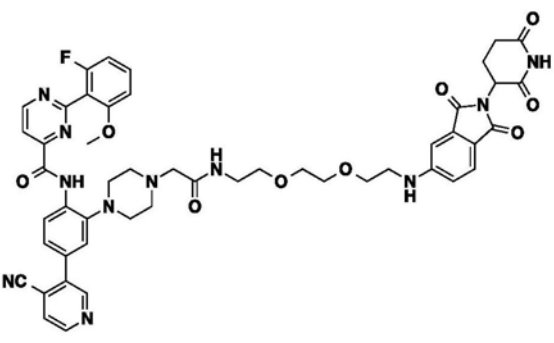
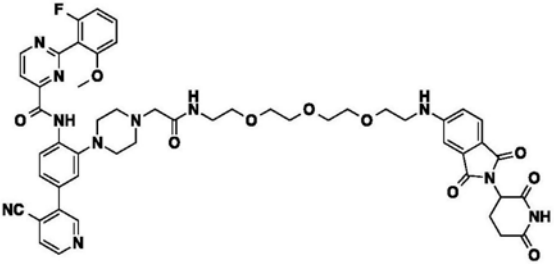
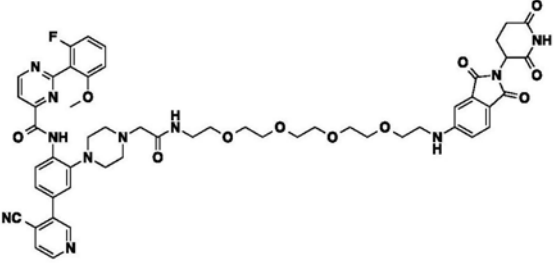
296		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-((<i>S</i>)-19-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-20,20-二甲基-17-氧代-3,6,9,12,15-五氧杂-18-氮杂二十一烷酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
297		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-((<i>S</i>)-21-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-22,22-二甲基-19-氧代-4,7,10,13,16-五氧杂-20-氮杂二十三烷酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
298		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(4-(((<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
299		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(5-(((<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-5-氧代戊酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
300		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(6-(((<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-6-氧代己酰基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>

[2462]

301		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(7-(((<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基)乙酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-7-氧代庚酰基)哌嗪-1-基)苄基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)噻唑-4-甲酰胺</p>
302		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(8-(((<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基)乙酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-8-氧代辛酰基)哌嗪-1-基)苄基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)噻唑-4-甲酰胺</p>
303		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(9-(((<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基)乙酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-9-氧代壬酰基)哌嗪-1-基)苄基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)噻唑-4-甲酰胺</p>
304		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(10-(((<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基)乙酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-10-氧代癸酰基)哌嗪-1-基)苄基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)噻唑-4-甲酰胺</p>
305		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(11-(((<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基)乙酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-11-氧代十一烷酰基)哌嗪-1-基)苄基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)噻唑-4-甲酰胺</p>

[2463]

306		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(2-((2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
307		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(2-((3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
308		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(2-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
309		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(2-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
310		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)氨基)己基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

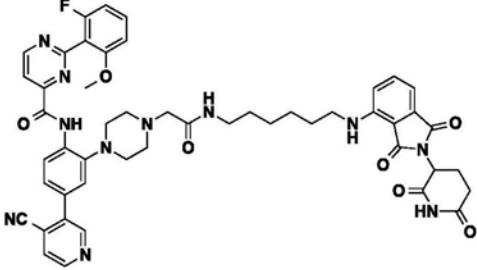
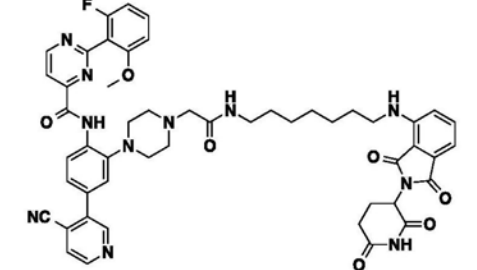
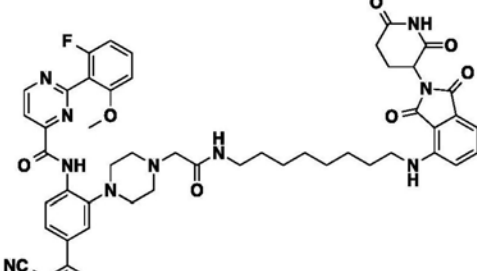
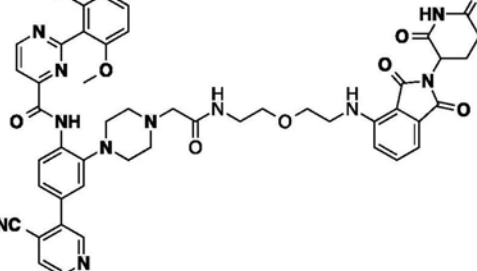
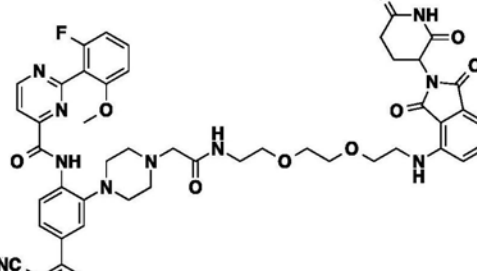
311		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(2-((7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-5-基)氨基)庚基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
312		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(2-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-5-基)氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
313		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(2-((2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-5-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
314		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(2-((2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-5-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
315		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-5-基)氨基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
316		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-5-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[2464]

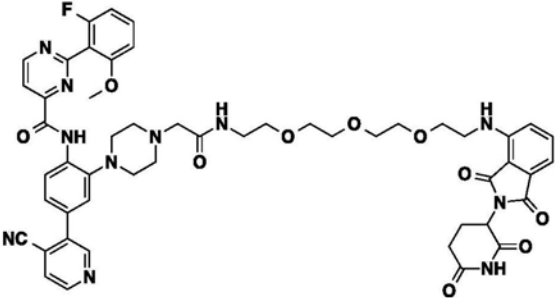
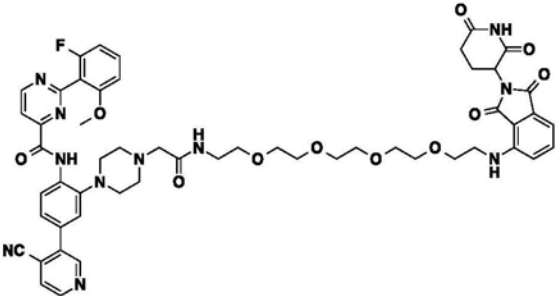
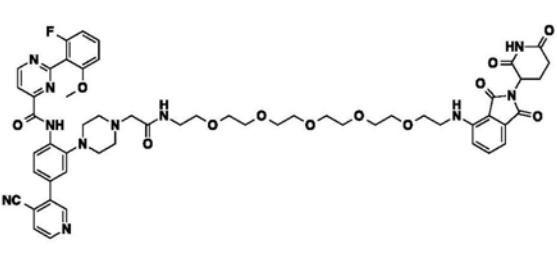
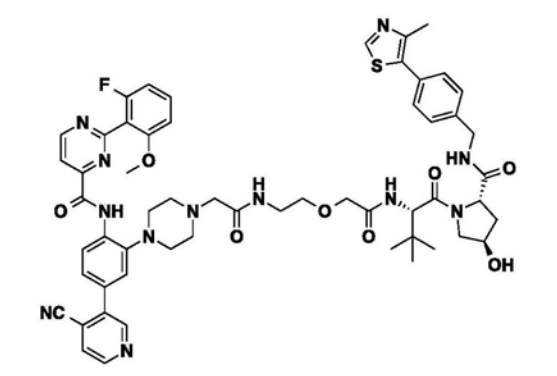
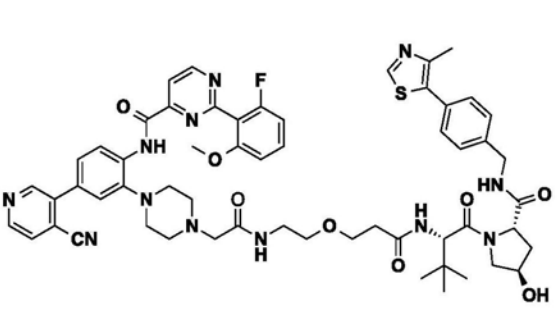
[2465]

317		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(20-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-5-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
318		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(2-((2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
319		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(2-((3-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
320		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(2-((4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)丁基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
321		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(2-((5-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)戊基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

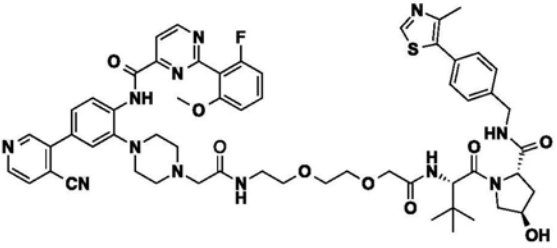
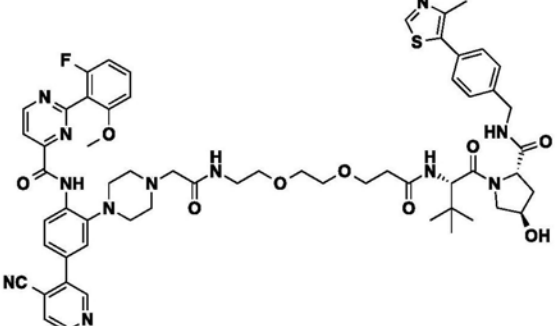
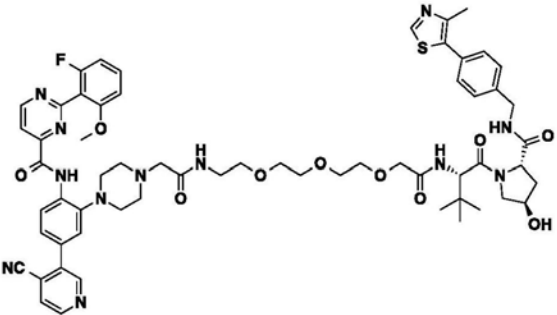
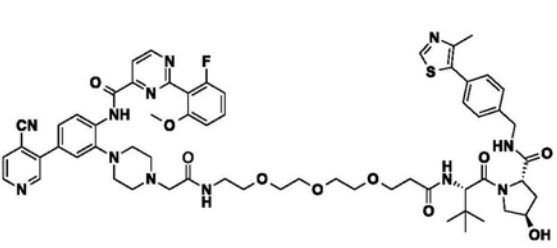
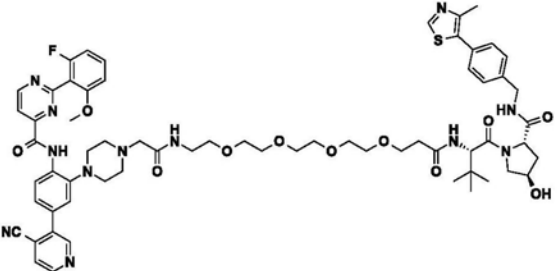
[2466]

322		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(2-((6-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)己基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
323		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(2-((7-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)庚基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
324		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(2-((8-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
325		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(2-((2-(2-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
326		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(2-((2-(2-(2-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-4-基)氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>

[2467]

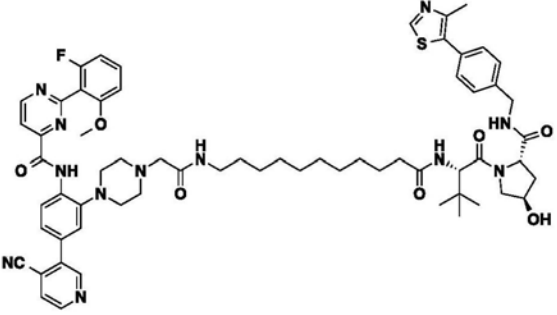
327		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(14-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
328		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(17-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
329		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(20-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吡啶啉-4-基)氨基)-2-氧代-6,9,12,15,18-五氧杂-3-氮杂二十烷基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
330		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(2-((2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺
331		N-(4-(4- 氰基吡啶 -3-基)-2-(4-(2-((2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺

[2468]

332		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-((<i>S</i>)-13-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-14,14-二甲基-2,11-二氧代-6,9-二氧杂-3,12-二氮杂十五烷基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
333		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-((<i>S</i>)-14-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-15,15-二甲基-2,12-二氧代-6,9-二氧杂-3,13-二氮杂十六烷基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
334		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-((<i>S</i>)-16-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-17,17-二甲基-2,14-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,15-二氮杂十八烷基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
335		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-((<i>S</i>)-17-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-18,18-二甲基-2,15-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,16-二氮杂十九烷基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
336		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-((<i>S</i>)-20-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羰基)-21,21-二甲基-2,18-二氧代-6,9,12,15-四氧杂-3,19-二氮杂二十二烷基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>

[2470]

342		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(2-((6-(((<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基)甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-6-氧代己基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
343		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(2-((7-(((<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基)甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-7-氧代庚基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
344		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(2-((8-(((<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基)甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-8-氧代辛基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
345		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(2-((9-(((<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基)甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-9-氧代壬基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>
346		<p><i>N</i>-(4-(4-氰基吡啶-3-基)-2-(4-(2-((10-(((<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基)甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-10-氧代癸基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲酰胺</p>

[2471]	347		<p><i>N</i>-(4-(4- 氧基吡啶 -3-基)-2-(4-(2-((11-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)-11-氧代十一烷基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)噻唑-4-甲酰胺</p>
--------	-----	--	---

[2472] 在表1和表2中,HPK1破坏剂/降解剂的结构左侧部分与HPK1结合并且结构的右侧部分将泛素化机构募集至HPK1,这诱导HPK1在蛋白酶体处的聚泛素化和降解。

[2473] 合成了对应于实施例1-264的化合物并且最终化合物提供有表1中的化合物代码。对应于实施例265-347的表2中的化合物尚未合成并且未提供有化合物代码。可以根据上述方案来合成这些化合物。

[2474] 如本文中所使用的,在针对特定化合物提供的结构与化学名称之间存在差异的情况下,给出的结构将控制。

[2475] 实施例348. 评估采用吡啶啉-2-酮HPK1结合碱基的数种根据本发明的化合物(以下将称为HC58系列、HC65系列和HC75系列)在借助抗-CD3-mAb和抗-CD28-mAb介导的(CD3XCD28)刺激来刺激后降解HPK1和产生升高的IL-2响应曲线的能力(图1-4)。暴露于HC58系列的HPK1降解剂后由TCR参与诱导的升高的IL-2响应曲线在图1中示出。免疫印迹分析显示,一些降解剂能够使Jurkat T细胞系中HPK1蛋白的表达水平降低约75%(图2和3)。此外,用这些HPK1降解剂处理的Jurkat细胞也表现出升高的TCR诱导的IL-2响应曲线(比DMSO处理的对照高近10倍),这与在HPK1^{-/-}T细胞中观察到的曲线相似(图4)。对来自HC58系列的先导HPK1降解剂的选择子集(select sub-set)进行进一步表征以确定它们是否可以降解原代小鼠T细胞。发现表明与Jurkat T细胞相比,300nM HC58-76或300nM HC58-78 HPK1降解剂在原代T细胞中可以降解更多的HPK1蛋白的证据(图5A)。HC58-75处理的T细胞和HC58-78处理的T细胞二者均比DMSO处理的对应物(counterpart)产生更多的IL-2(图5B)。最后,与DMSO处理的对应物相比,HC58-78可以诱导原代鼠T细胞更快地增殖(图5C)。在HC58-75处理的T细胞中发现类似的结果(数据未示出)。

[2476] 实施例349. 观察到HPK1^{-/-}T细胞与它们的野生型对应物不同,可以容易地响应于单独的CD3ε交联而产生IL-2(数据未示出)。为了评估HPK1降解剂是否可以赋予相同的以非CD28依赖性方式产生IL-2的能力,用500nM HC58-75 HPK1降解剂或者作为对照的DMSO或泊马度胺处理如图5中所述制备的CD4⁺原代鼠T细胞。然后评估它们响应于固定浓度的板结合抗-CD3εmAb(5μg/mL)连同不同溶解浓度(soluble concentration)的抗-CD28 mAb以产生IL-2的能力。定量IL-2ELISA分析显示,HC58-75处理的T细胞可以在没有CD28共受体(co-receptor)参与的帮助下产生IL-2,这与由HPK1^{-/-}T细胞产生的IL-2响应类似(图6并且数据未示出)。

[2477] 实施例350. 观察到HPK1^{-/-}调节性T细胞(Treg)与它们的野生型对应物不同,可以容易地响应于CD3XCD28刺激而产生IL-2。利用仅在FoxP3⁺调节性T细胞(Treg)中表达eGFP的FoxP3驱动的报告小鼠,通过CD4⁺eGFP⁺Treg的FACS辅助分选将真正的(bonafide)

Treg从脾脏和淋巴结中纯化出来并且用作离体功能研究的来源。比较了野生型Treg、HPK1^{-/-}Treg和HC58-78处理的野生型Treg响应于CD3XCD28刺激而产生IL-2的能力。定量IL-2ELISA的分析显示,HC58-78处理的Treg以与HPK1^{-/-}Treg产生的水平相当的水平产生IL-2(图7,黑色和灰色直方图,并且数据未示出)。由于借助FoxP3转录因子的IL-2基因座的转录抑制,野生型调节性T细胞无法响应于相同的刺激而产生IL-2(图7,白色直方图)。

[2478] 实施例351.为了提高HPK1降解剂的效力,设计并且合成利用不同的HPK1结合支架(binding scaffold)(吡唑并嘧啶)的另外的HPK1降解剂(称为HC90系列)。针对响应于CD3XCD28刺激而产生的IL-2的量,筛选用HC90 HPK1降解剂系列的各成员(500nM)预处理的Jurkat细胞。将所产生的IL-2的水平与由通过来自HC58系列的选定的化合物处理的T细胞产生的水平进行比较(图8)。选择赋予Jurkat细胞与先导HC58化合物(图8,红色直方图)相比相当或更优的IL-2响应曲线的化合物用于在更宽的化合物浓度范围进行验证性评估(图9)。选择来自HC90系列的最好的两种化合物HC90-50和HC90-51(图9,黑色三角形和黑色方块)作为HC90系列的先导化合物并且进行额外分析。此外,还评估了化合物HC58-78和HC90-50通过原代人PBMC增强CD3XCD28诱导的IL-2响应的能力(图10)。

[2479] 实施例352.在一方面,本公开提供数种治疗HPK1介导的疾病或可以通过借助给予本文中描述的化合物(HPK1降解剂)来降低HPK1表达水平而控制的疾病的方法。可以改变HPK1的表达水平的化合物可以单独地或连同其它药物体内全身给药,从而直接或间接地解决疾病状态。可选地,可以将HPK1降解剂从外部施用至为治疗用途准备的离体细胞,然后使所述细胞回输至患者以在体内解决疾病状态。在图11中示意性地描绘这些治疗概念。

[2480] 实施例353.HPK1在迄今为止检测到的所有造血细胞(包括T细胞、B细胞、树突细胞和中性粒细胞)中表达。由于治疗方法的广泛性会涉及使用嵌合抗原受体(CAR)T细胞、树突细胞、TCR转基因T细胞和肿瘤浸润淋巴细胞(TIL),因此评价所选择的HPK1降解剂以确定它们在这些细胞类型中的一些细胞中是否可以有效地降解HPK1。图12显示HPK1降解剂可以在鼠原代T细胞中以及在JEDI TCR转基因T细胞中降解HPK1。在人DC1树突细胞中也观察到通过HPK1降解剂使HPK1有效降解。

[2481] 实施例354.图11中示意性地描绘的方法之一为将HPK1降解剂与其它药物一起使用。评估了HPK1降解剂增强对用博纳吐单抗治疗的CD19⁺B细胞急性成淋巴细胞性白血病的T细胞介导的杀伤的能力。证实了用HPK1降解剂处理的人PBMC可以辅助博纳吐单抗杀伤更多的人CD19⁺B细胞急性成淋巴细胞性白血病细胞Raji(图13)。

[2482] 实施例355.PBMC用于杀伤其靶细胞的机制之一是通过释放产生的IFN γ 和TNF α 。已知这些炎性细胞因子对癌细胞具有有效的细胞溶解作用。抗-IFN γ 和TNF α 细胞内染色的FACS分析显示,将HC58-78或HC90-50与博纳吐单抗组合显著地提高表达高水平的IFN γ 和TNF α 的人PBMC的百分比(图14A和14B)。这些数据表明,由博纳吐单抗处理的PBMC产生的IFN γ 和TNF α 水平升高可能会是更有效地杀伤CD19⁺B细胞急性成淋巴细胞性白血病细胞的原因。对Raji细胞的介导的PBMC杀伤在PBMC:Raji比为5:1时最显著(图13)。

[2483] 材料和方法:

[2484] 通用化学方法

[2485] 对于以下中间体和实施例(1-89)的合成,使用具有DAD检测器的Agilent 1200系列系统来获取所有化合物的HPLC图谱。在2.1×150mm Zorbax 300SB-C18 5 μ m柱上进行色

谱分析,使用含有0.1%甲酸的水作为溶剂A并且使用含有0.1%甲酸的乙腈作为溶剂B,流速为0.4mL/min。梯度程序如下:1%B(0-1min)、1-99%B(1-4min)和99%B(4-8min)。使用具有电喷雾离子化(ESI)源的Agilent G1969A API-TOF以正离子模式获取高分辨质谱(HRMS)数据。在Bruker DRX-600光谱仪上获取核磁共振(NMR)图谱,对于质子(^1H NMR)为600MHz并且对于碳(^{13}C NMR)为150MHz;以(δ)报告化学位移。在具有设定至254nm的UV检测器的Agilent Prep 1200系列上进行制备型HPLC。在室温下将样品注入至Phenomenex Luna 250 \times 30mm, 5 μm , C_{18} 柱。流速为40mL/min。使用在 H_2O (含有0.1%TFA) (B)中的10% (或50%) MeOH (A)至100% MeOH (A)的线性梯度。使用HPLC来确定目标化合物的纯度。使用上述HPLC方法,所有最终化合物均具有>95%的纯度。

[2486] 细胞系和组织培养

[2487] Jurkat (亚克隆E6-1 [ATCC® TIB-152™]) 为从一名14岁男孩的外周血中建立的人类急性T细胞白血病细胞系 (Weiss 1984) (Gillis 1980)。Schneider U等人, Characterization of EBV-genome negative "null" and "T" cell lines derived from children with acute lymphoblastic leukemia and leukemic transformed non-Hodgkin lymphoma. Int. J. Cancer 19:621-626, 1977. PubMed:68013. Clone E6-1细胞是用于研究响应于T细胞受体参与的T细胞活化的优选细胞平台,这是因为其产生可以用作T细胞活化水平的替代读出器(proxy readout)的细胞因子IL-2。虽然Jurkat细胞在用佛波酯和凝集素或单克隆抗体CD3 ϵ 自身刺激时会产生IL-2,但是最能模拟体内T细胞活化的刺激是使用抗CD3 ϵ 单克隆抗体与抗CD28单克隆抗体。正是使用这种活化方法将Jurkat T细胞刺激为用目标降解剂处理过的细胞。具体地,将抗-CD3 ϵ 单克隆抗体(OKT3克隆, 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)吸附至96孔聚苯乙烯组织培养板上以形成模拟抗原呈递细胞的表面的平面。将过量的未吸附的抗体用磷酸盐缓冲盐水洗去3次并且用于启动对已经用指定浓度的降解剂预处理的Jurkat T细胞的刺激。将Jurkat细胞重悬于培养基(RPMI-1640, 10%FCS, 1 \times L-谷氨酰胺和1 \times 青霉素和链霉素)中。在(5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抗CD28单克隆抗体)的存在下,将5万个Jurkat细胞一式两份添加至各孔中。然后将板放入湿度受控、5%CO₂的培养箱中24小时。在24小时的刺激期内维持降解剂的指定浓度。收集来自Jurkat细胞的上清液并且上清液中存在的IL-2的量通过标准抗人IL-2ELISA来评估。

[2488] 使用抗人HPK1多克隆抗体作为探针(CSL),通过免疫印迹法来测定降解剂降解经处理的Jurkat细胞中的HPK蛋白水平的能力。使降解剂处理的Jurkat细胞在标准NP-40裂解缓冲液中裂解并且将相当于 1×10^6 个Jurkat细胞的裂解物上样至10%聚丙烯酰胺凝胶的各孔中并且通过SDS-PAGE进行电泳分离。使用标准免疫印迹法程序,将裂解物中通过SDS-PAGE分离的蛋白转移至PVDF支持基质,由含有4%BSA的溶液封闭并且用抗人HPK1抗体进行探测。

[2489] 为了测定由通过博纳吐单抗介导的活化来活化的人PBMC杀伤的CD19⁺Raji细胞的数量,本发明人使用CountBright细胞计数珠(cell counting bead)来估计PBMC和Raji共培养72小时后剩余的细胞数量。关于TNF α 和IFN γ 的细胞内染色,使用标准的基于多聚甲醛的“固定和透化(fix and perm)”程序,从而对由布雷菲德菌素A捕获在细胞内部的细胞内细胞因子的量进行定量。通过BD的LSR II FACS来进行染色细胞的FACS分析。

[2490] 其它方面

[2491] 应当理解的是,虽然已结合本发明的详细说明描述了本发明,但是前述说明旨在说明并且不限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求的范围限定。其它方面、优点和修改在所附权利要求的范围内。

[2492] 参考文献

[2493] Alzabin,S.,Bhardwaj,N.,Kiefer,F.,Sawasdikosol,S.,and Burakoff,S. (2009).Hematopoietic progenitor kinase 1 is a negative regulator of dendritic cell activation.J Immunol 182,6187-6194.

[2494] Alzabin,S.,Pyarajan,S.,Yee,H.,Kiefer,F.,Suzuki,A.,Burakoff,S.,and Sawasdikosol,S. (2010).Hematopoietic progenitor kinase 1 is a critical component of prostaglandin E2-mediated suppression of the anti-tumor immune response.Cancer Immunol Immunother 59,419-429.

[2495] Bondeson,D.P.,Mares,A.,Smith,I.E.,Ko,E.,Campos,S.,Miah,A.H.,Mulholland,K.E.,Routly,N.,Buckley,D.L.,Gustafson,J.L.,et al. (2015).Catalytic in vivo protein knockdown by small-molecule PROTACs.Nat Chem Biol 11,611-617.

[2496] Buckley,D.L.,and Crews,C.M. (2014).Small-molecule control of intracellular protein levels through modulation of the ubiquitin proteasome system.Angew Chem Int Ed Engl 53,2312-2330.

[2497] Buckley,D.L.,Gustafson,J.L.,Van Molle,I.,Roth,A.G.,Tae,H.S.,Gareiss,P.C.,Jorgensen,W.L.,Ciulli,A.,and Crews,C.M. (2012a).Small-molecule inhibitors of the interaction between the E3 ligase VHL and HIF1alpha.Angew Chem Int Ed Engl 51,11463-11467.

[2498] Buckley,D.L.,Raina,K.,Darricarrere,N.,Hines,J.,Gustafson,J.L.,Smith,I.E.,Miah,A.H.,Harling,J.D.,and Crews,C.M. (2015).HaloPROTACS:Use of Small Molecule PROTACs to Induce Degradation of HaloTag Fusion Proteins.ACS Chem Biol 10,1831-1837.

[2499] Buckley,D.L.,Van Molle,I.,Gareiss,P.C.,Tae,H.S.,Michel,J.,Noblin,D.J.,Jorgensen,W.L.,Ciulli,A.,and Crews,C.M. (2012b).Targeting the von Hippel-Lindau E3 ubiquitin ligase using small molecules to disrupt the VHL/HIF-1alpha interaction.J Am Chem Soc 134,4465-4468.

[2500] Burnet,F.M. (1970).The concept of immunological surveillance.Progress in experimental tumor research 13,1-27.

[2501] Chamberlain,P.P.,Lopez-Girona,A.,Miller,K.,Carmel,G.,Pagarigan,B.,Chie-Leon,B.,Rychak,E.,Corral,L.G.,Ren,Y.J.,Wang,M.,et al. (2014).Structure of the human Cereblon-DDB1-lenalidomide complex reveals basis for responsiveness to thalidomide analogs.Nat Struct Mol Biol 21,803-809.

[2502] Corthay,A. (2014).Does the immune system naturally protect against cancer?Frontiers in immunology 5,197.

[2503] Davies,T.G.,Wixted,W.E.,Coyle,I.E.,Griffiths-Jones,C.,Heam,K.,McIlfonamin,R.,Norton,D.,Rich,S.J.,Richardson,C.,Saxty,G.,et al. (2016).Monoacidic

Inhibitors of the Kelch-like ECH-Associated Protein 1:Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (KEAP1:NRF2) Protein-Protein Interaction with High Cell Potency Identified by Fragment-Based Discovery. *J Med Chem* 59,3991-4006.

[2504] Fischer, E.S., Bohm, K., Lydeard, J.R., Yang, H., Stadler, M.B., Cavadini, S., Nagel, J., Serluca, F., Acker, V., Lingaraju, G.M., et al. (2014). Structure of the DDB1-CRBN E3 ubiquitin ligase in complex with thalidomide. *Nature* 512,49-53.

[2505] Galdeano, C., Gadd, M.S., Soares, P., Scaffidi, S., Van Molle, I., Birced, I., Hewitt, S., Dias, D.M., and Ciulli, A. (2014). Structure-guided design and optimization of small molecules targeting the protein-protein interaction between the von Hippel-Lindau (VHL) E3 ubiquitin ligase and the hypoxia inducible factor (HIF) alpha subunit with in vitro nanomolar affinities. *J Med Chem* 57,8657-8663.

[2506] Gillis, S., and J. Watson. 1980. Biochemical and biological characterization of lymphocyte regulatory molecules. V. Identification of an interleukin 2-producing human leukemia T cell line. *The Journal of experimental medicine* 152:1709-1719.

[2507] Hernandez, S., Qing, J., Thibodeau, R.H., Du, X., Park, S., Lee, H.M., Xu, M., Oh, S., Navarro, A., Roose-Girma, M., et al. (2018). The Kinase Activity of Hematopoietic Progenitor Kinase 1 Is Essential for the Regulation of T Cell Function. *Cell reports* 25,80-94.

[2508] Hu, M.C., Qiu, W.R., Wang, X., Meyer, C.F., and Tan, T.H. (1996). Human HPK1, a novel human hematopoietic progenitor kinase that activates the JNK/SAPK kinase cascade. *Genes Dev* 10,2251-2264.

[2509] Ito, T., Ando, H., Suzuki, T., Ogura, T., Hotta, K., Imamura, Y., Yamaguchi, Y., and Handa, H. (2010). Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 327,1345-1350.

[2510] Kiefer, F., Tibbles, L.A., Anafi, M., Janssen, A., Zanke, B.W., Lassam, N., Pawson, T., Woodgett, J.R., and Iscove, N.N. (1996). HPK1, a hematopoietic protein kinase activating the SAPK/JNK pathway. *EMBO J* 15,7013-7025.

[2511] Lai, A.C., Toure, M., Hellerschmied, D., Salami, J., Jaime-Figueroa, S., Ko, E., Hines, J., and Crews, C.M. (2016). Modular PROTAC Design for the Degradation of Oncogenic BCR-ABL. *Angew Chem Int Ed Engl* 55,807-810.

[2512] Ling, P., Meyer, C.F., Redmond, L.P., Shui, J.W., Davis, B., Rich, R.R., Hu, M.C., Wange, R.L., and Tan, T.H. (2001). Involvement of hematopoietic progenitor kinase 1 in T cell receptor signaling. *The Journal of biological chemistry* 276,18908-18914.

[2513] Liou, J., Kiefer, F., Dang, A., Hashimoto, A., Cobb, M.H., Kurosaki, T., and Weiss, A. (2000). HPK1 is activated by lymphocyte antigen receptors and negatively regulates AP-1. *Immunity* 12,399-408.

- [2514] Liu, J., Curtin, J., You, D., Hillerman, S., Li-Wang, B., Eraslan, R., Xie, J., Swanson, J., Ho, C.P., Oppenheimer, S., et al. (2019). Critical role of kinase activity of hematopoietic progenitor kinase 1 in anti-tumor immune surveillance. *PloS one* 14, e0212670.
- [2515] Lu, J., Qian, Y., Altieri, M., Dong, H., Wang, J., Raina, K., Hines, J., Winkler, J.D., Crew, A.P., Coleman, K., et al. (2015). Hijacking the E3 Ubiquitin Ligase Cereblon to Efficiently Target BRD4. *Chemistry&biology* 22, 755-763.
- [2516] Ohoka, N., Okuhira, K., Ito, M., Nagai, K., Shibata, N., Hattori, T., Ujikawa, O., Shimokawa, K., Sano, O., Koyama, R., et al (2017). In Vivo Knockdown of Pathogenic Proteins via Specific and Nongenetic Inhibitor of Apoptosis Protein (IAP)-dependent Protein Erasers (SNIPERs). *J Biol Chem* 292, 4556-4570.
- [2517] Okuhira, K., Ohoka, N., Sai, K., Nishimaki-Mogami, T., Itoh, Y., Ishikawa, M., Hashimoto, Y., and Naito, M. (2011). Specific degradation of CRABP-II via cIAP1-mediated ubiquitylation induced by hybrid molecules that crosslink cIAP1 and the target protein. *FEBS Lett* 585, 1147-1152.
- [2518] Ribas, A., and Wolchok, J.D. (2018). Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science (New York, NY)* 359, 1350-1355.
- [2519] Sawasdikosol, S., Pyarajan, S., Alzabin, S., Matejovic, G., and Burakoff, S.J. (2007). Prostaglandin E2 activates HPK1 kinase activity via a PKA-dependent pathway. *The Journal of biological chemistry* 282, 34693-34699.
- [2520] Sawasdikosol, S., Russo, K.M., and Burakoff, S.J. (2003). Hematopoietic progenitor kinase 1 (HPK1) regulates prostaglandin E2-induced fos gene transcription. *Blood* 101, 3687-3689.
- [2521] Sawasdikosol, S., Zha, R., Yang, B., and Burakoff, S. (2012). HPK1 as a novel target for cancer immunotherapy. *Immunologic research* 54, 262-265.
- [2522] Shibata, N., Miyamoto, N., Nagai, K., Shimokawa, K., Sameshima, T., Ohoka, N., Hattori, T., Imaeda, Y., Nara, H., Cho, N., et al. (2017). Development of protein degradation inducers of oncogenic BCR-ABL protein by conjugation of ABL kinase inhibitors and IAP ligands. *Cancer Sci* 108, 1657-1666.
- [2523] Shui, J.W., Boomer, J.S., Han, J., Xu, J., Dement, G.A., Zhou, G., and Tan, T.H. (2007). Hematopoietic progenitor kinase 1 negatively regulates T cell receptor signaling and T cell-mediated immune responses. *Nat Immunol* 8, 84-91.
- [2524] Sun, D., Li, Z., Rew, Y., Gribble, M., Bartberger, M.D., Beck, H.P., Canon, J., Chen, A., Chen, X., Chow, D., et al. (2014). Discovery of AMG 232, a potent, selective, and orally bioavailable MDM2-p53 inhibitor in clinical development. *J Med Chem* 57, 1454-1472.
- [2525] Weiss, A., R.L. Wiskocil, and J.D. Stobo. 1984. The role of T3 surface molecules in the activation of human T cells: a two-stimulus requirement for IL 2 production reflects events occurring at a pre-translational level. *J*

Immunol 133:123-128.

[2526] Winter, G.E., Buckley, D.L., Paulk, J., Roberts, J.M., Souza, A., Dhe-Paganon, S., and Bradner, J.E. (2015). Phthalimide conjugation as a strategy for in vivo target protein degradation. *Science* 348, 1376-1381.

[2527] Xie, T., Lim, S.M., Westover, K.D., Dodge, M.E., Ercan, D., Ficarro, S.B., Udayakumar, D., Gurbani, D., Tae, H.S., Riddle, S.M., et al. (2014). Pharmacological targeting of the pseudokinase Her3. *Nat Chem Biol* 10, 1006-1012.

[2528] Zengerle, M., Chan, K.H., and Ciulli, A. (2015). Selective Small Molecule Induced Degradation of the BET Bromodomain Protein BRD4. *ACS Chem Biol* 10, 1770-1777.

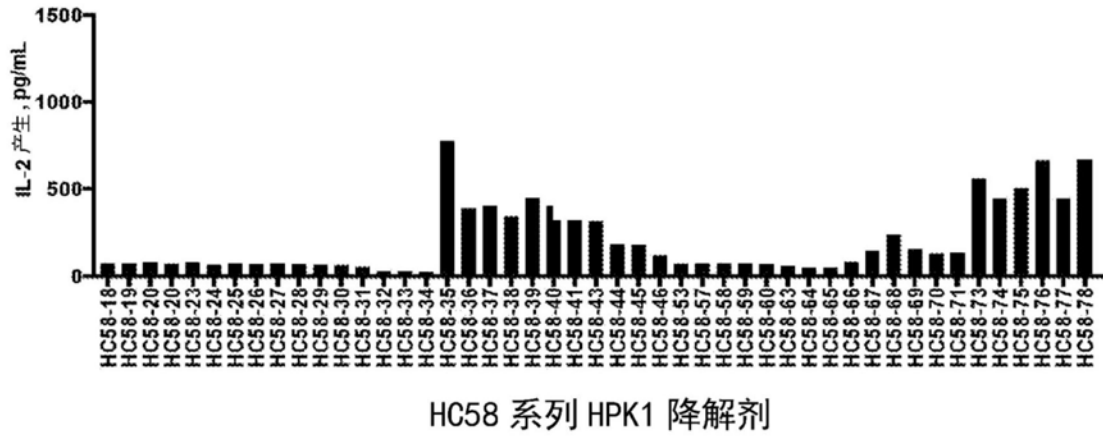


图1A

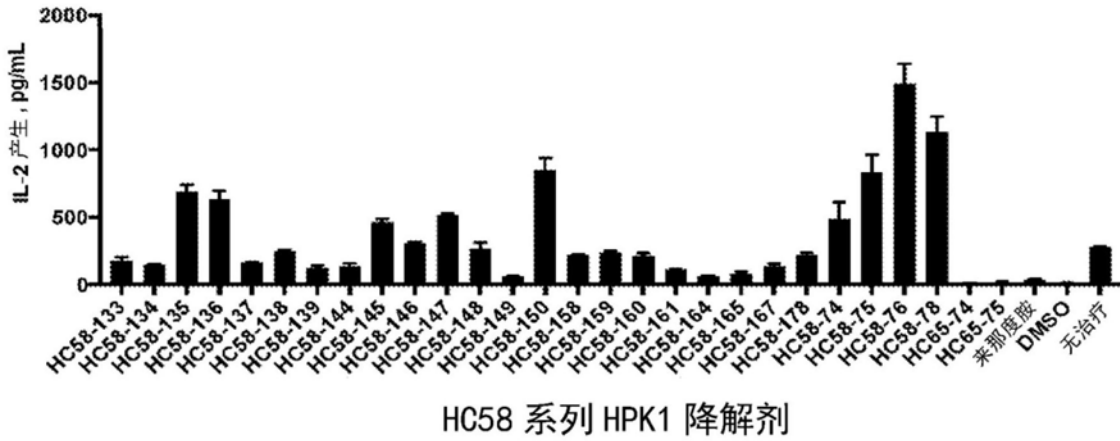


图1B

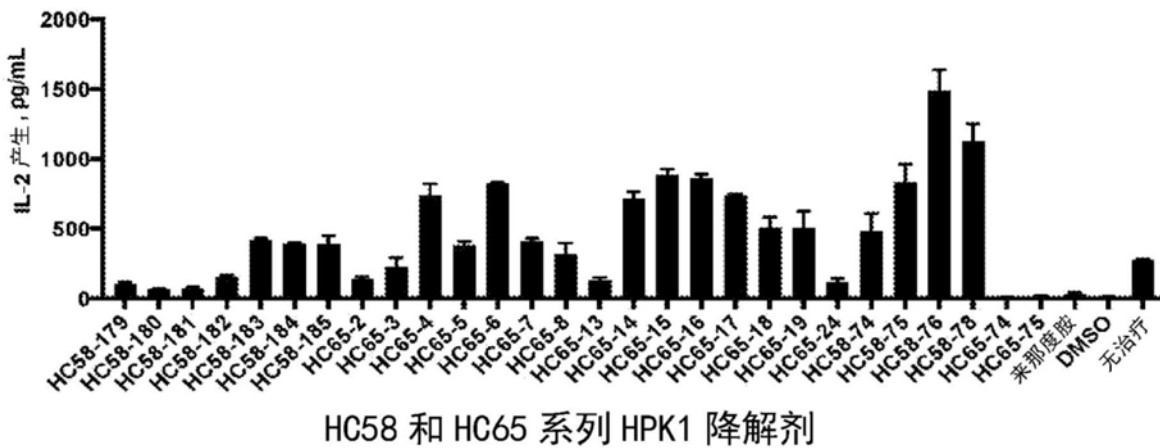


图1C

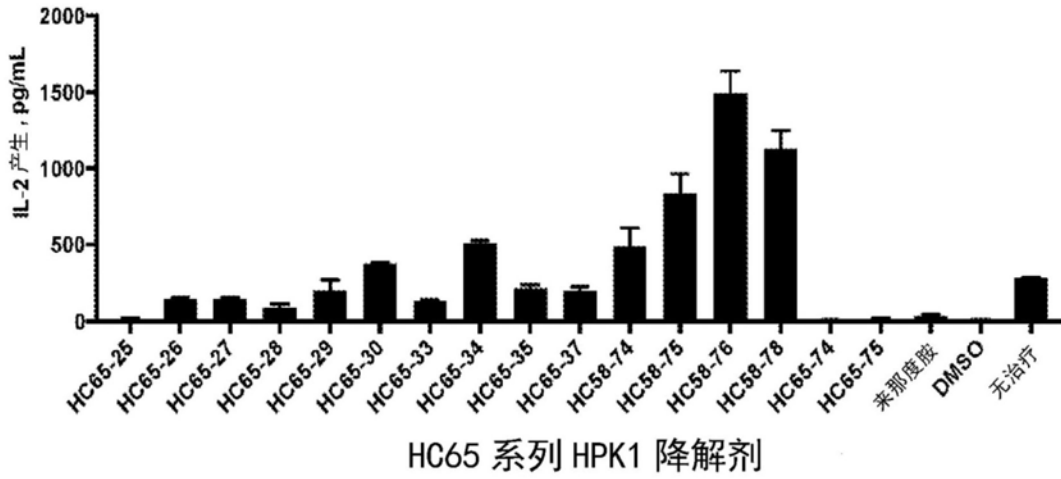


图1D

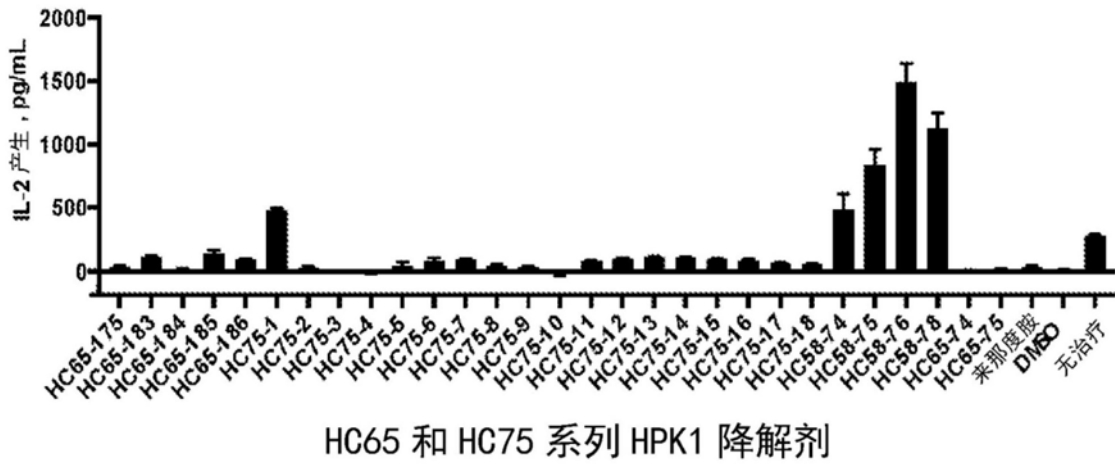


图1E

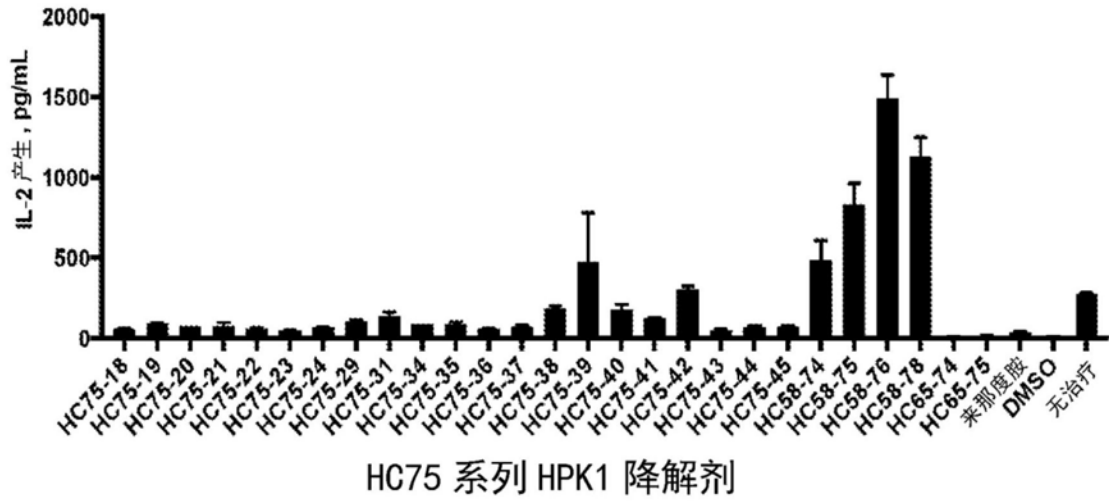


图1F

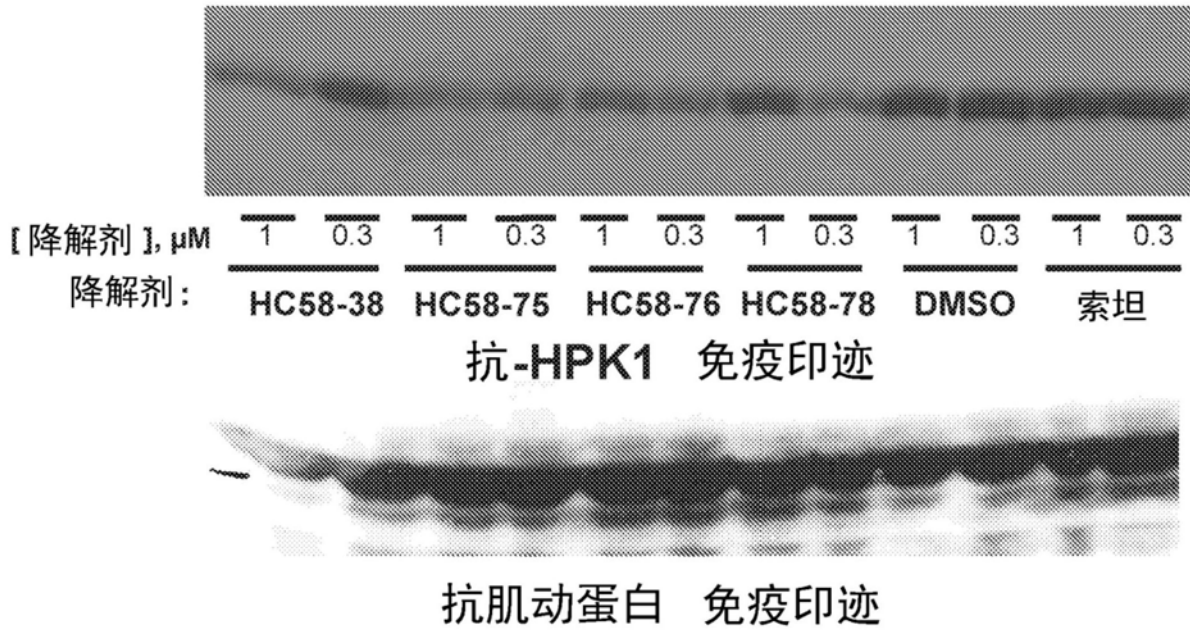


图2

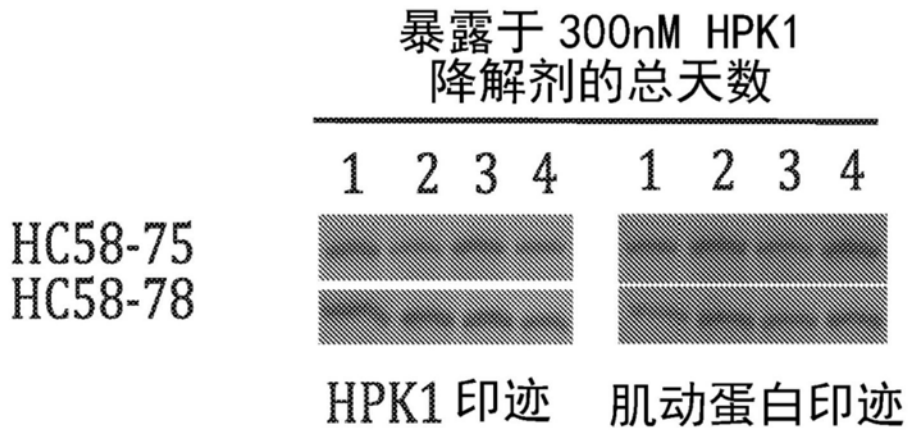


图3

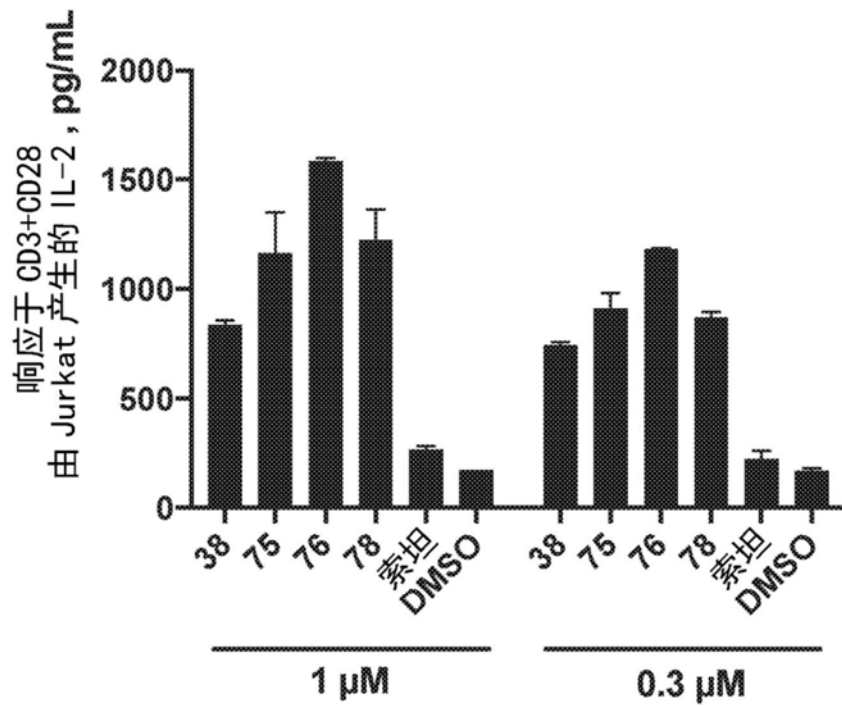


图4A

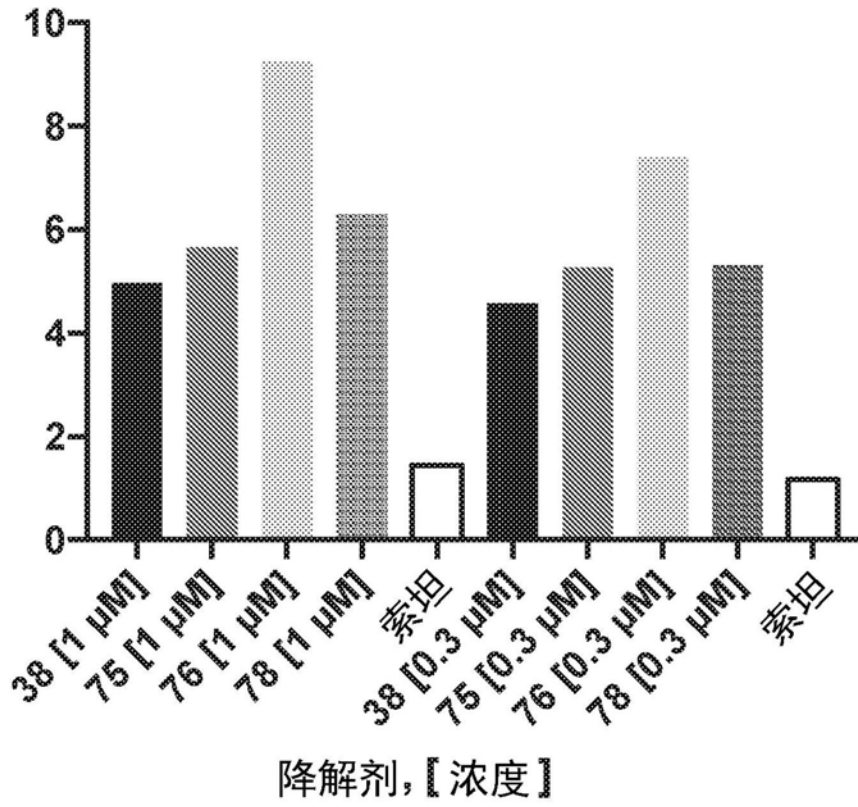


图4B

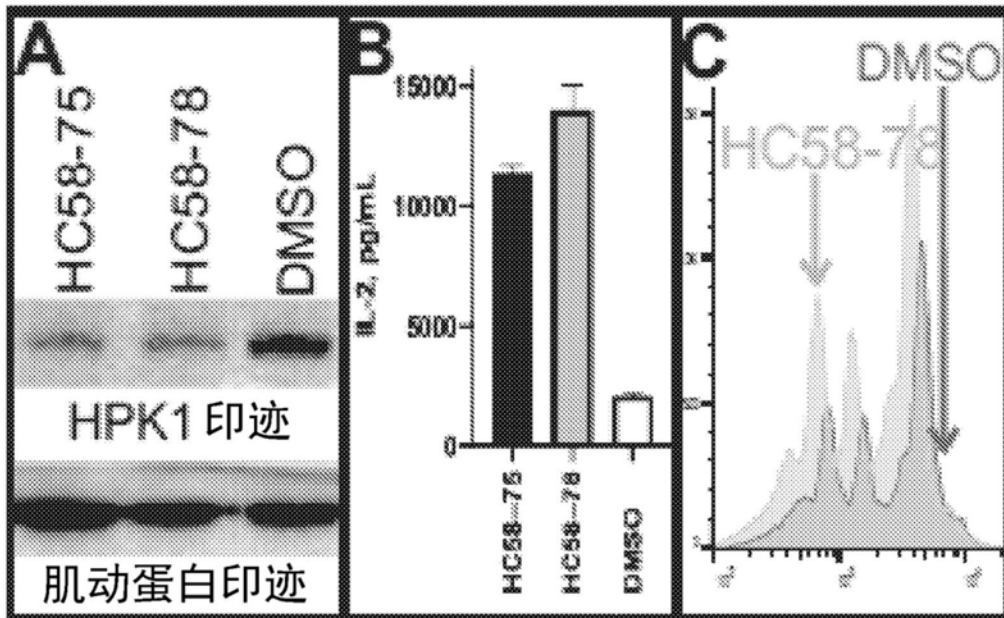


图5

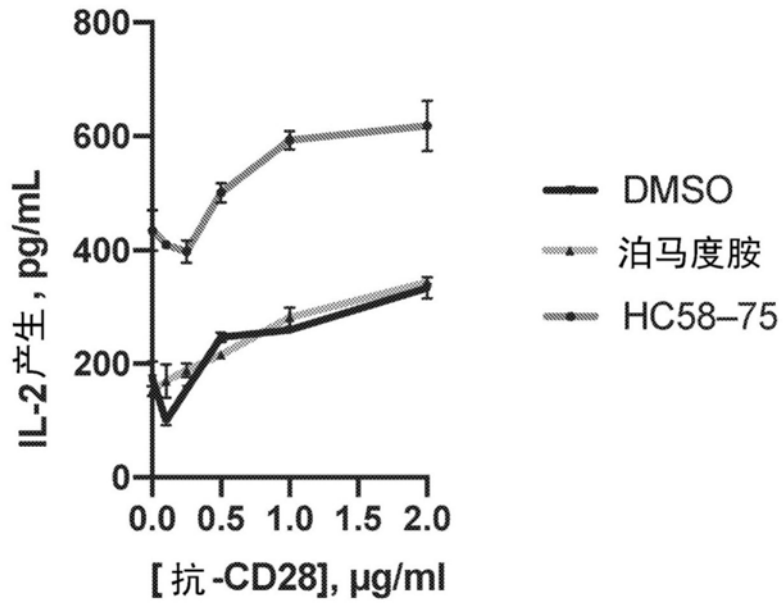


图6

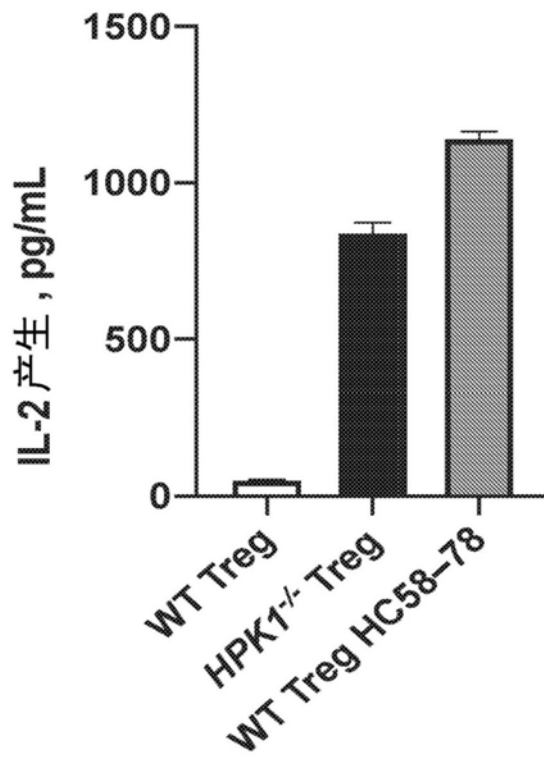


图7

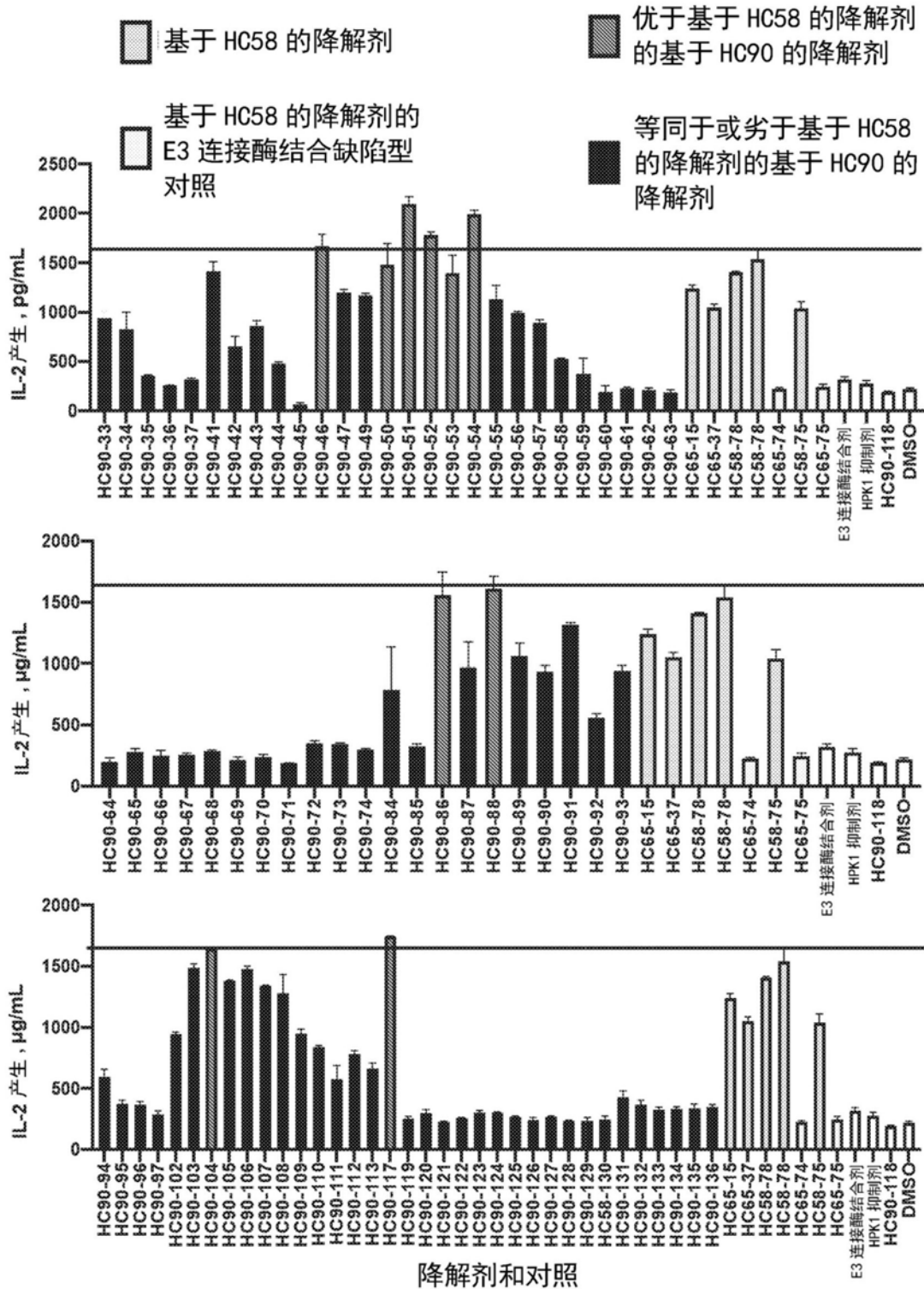


图8

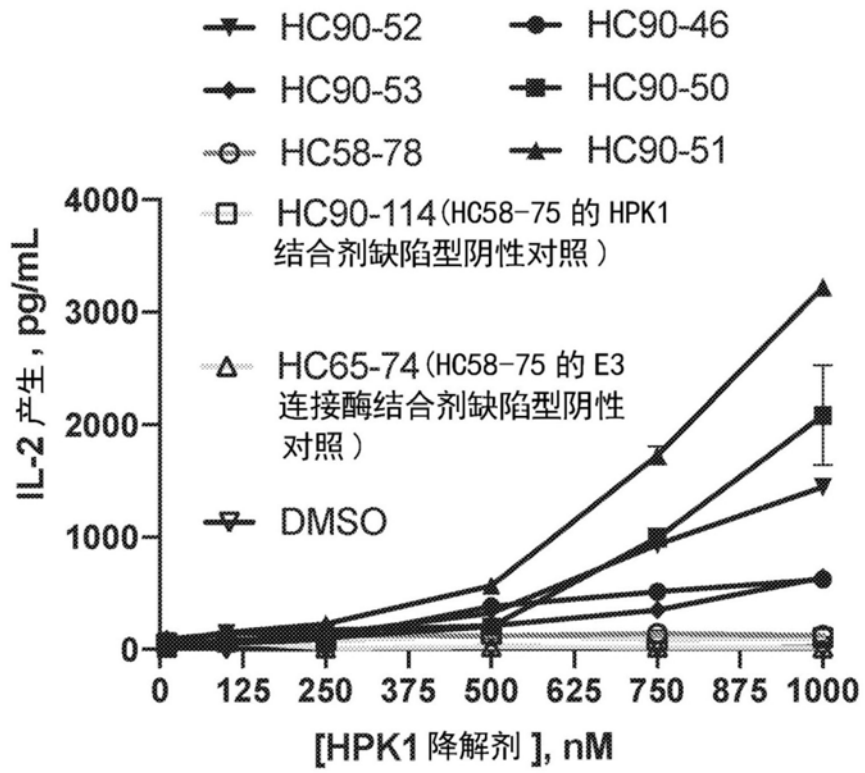
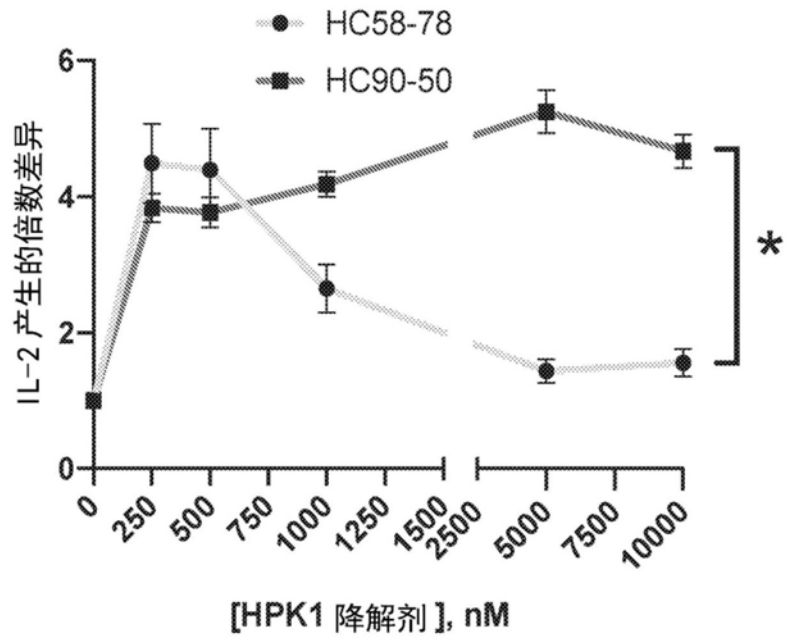


图9



ANOVA 表	SS	DF	MS	F(DFn, DFd)	P 值
相互作用	150.8	5	30.15	F (5, 180) = 18.84	P<0.0001
降解剂浓度 (低对高)	212.2	5	42.45	F (5, 180) = 26.52	P<0.0001
HC58-78 对 HC90-50	68.77	1	68.77	F (1, 180) = 42.96	P<0.0001

图10

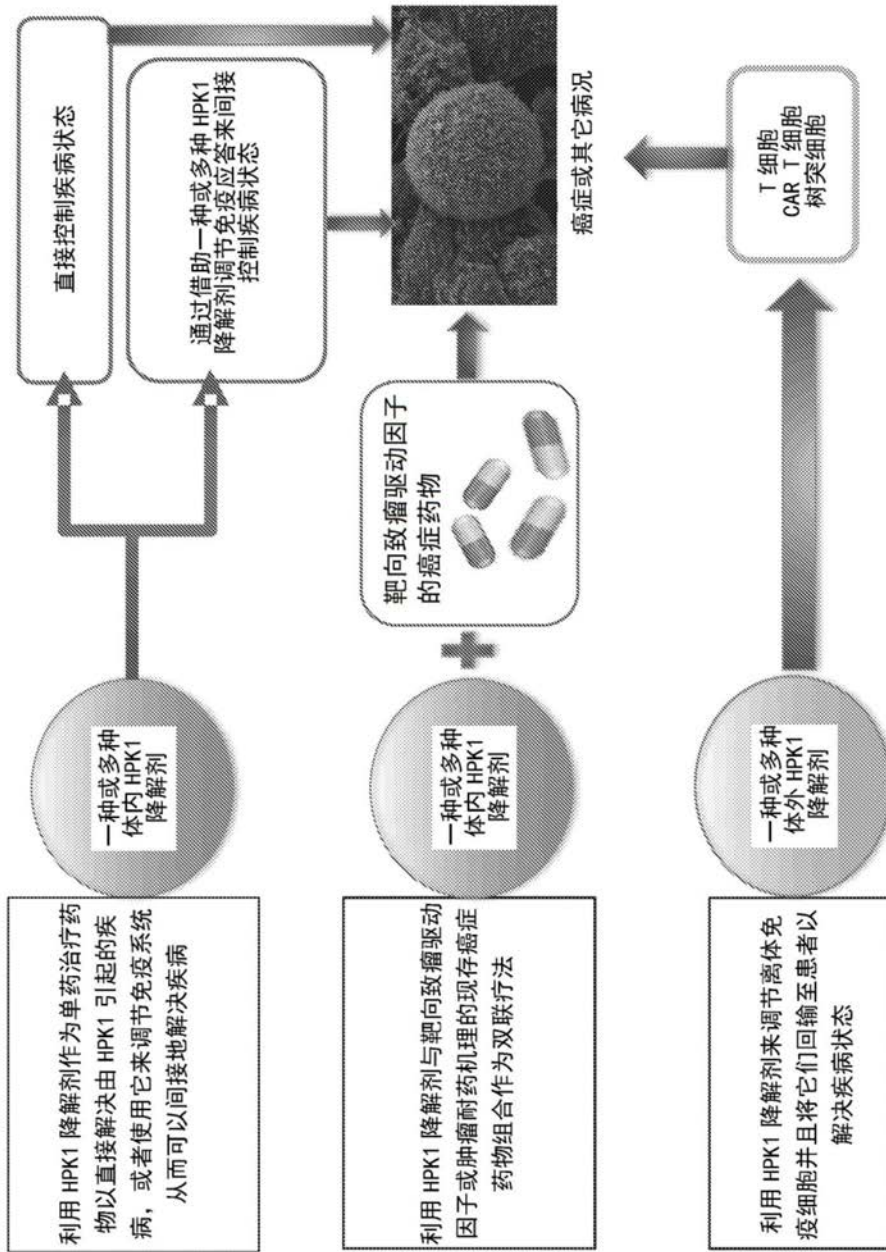


图11

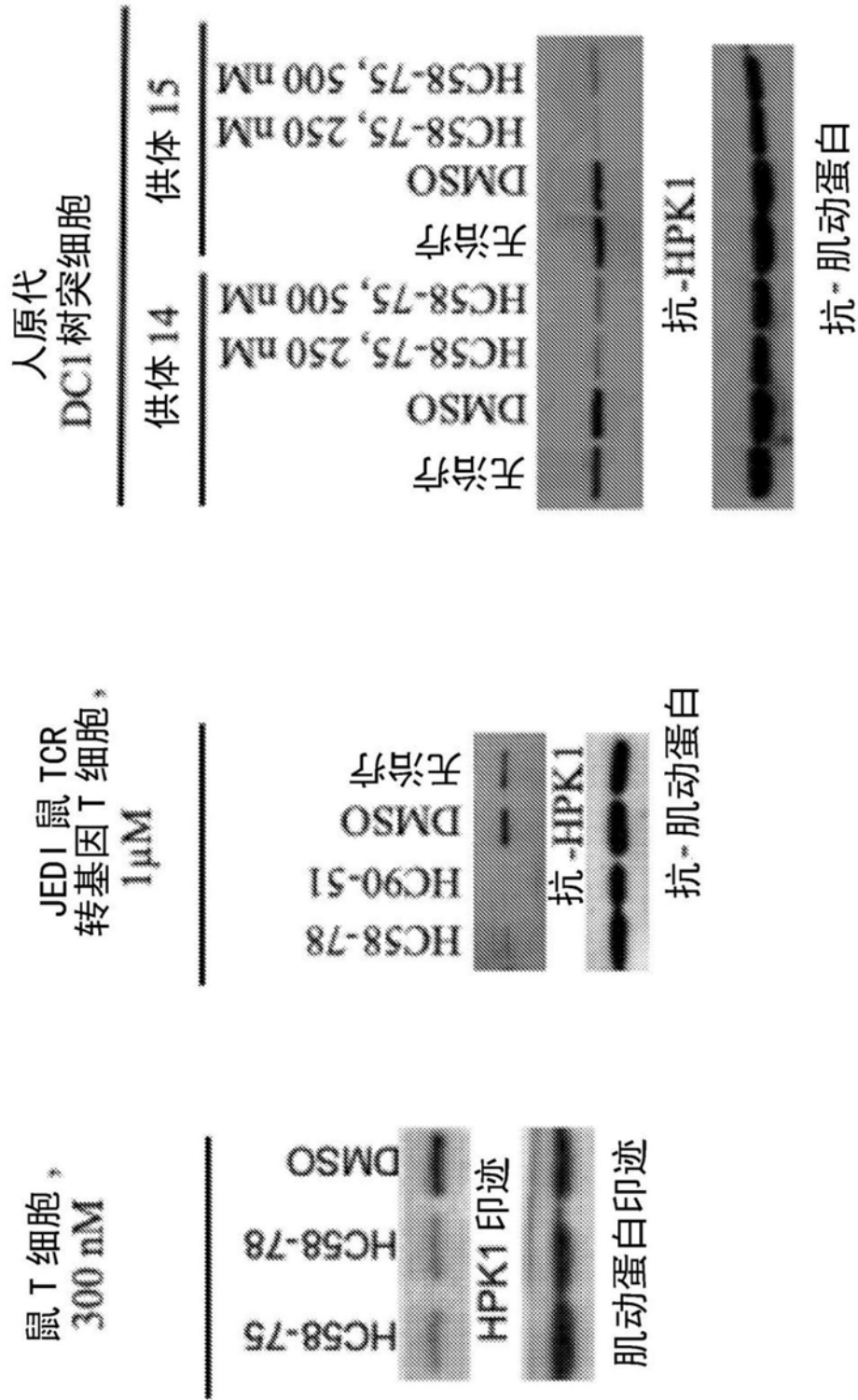


图12

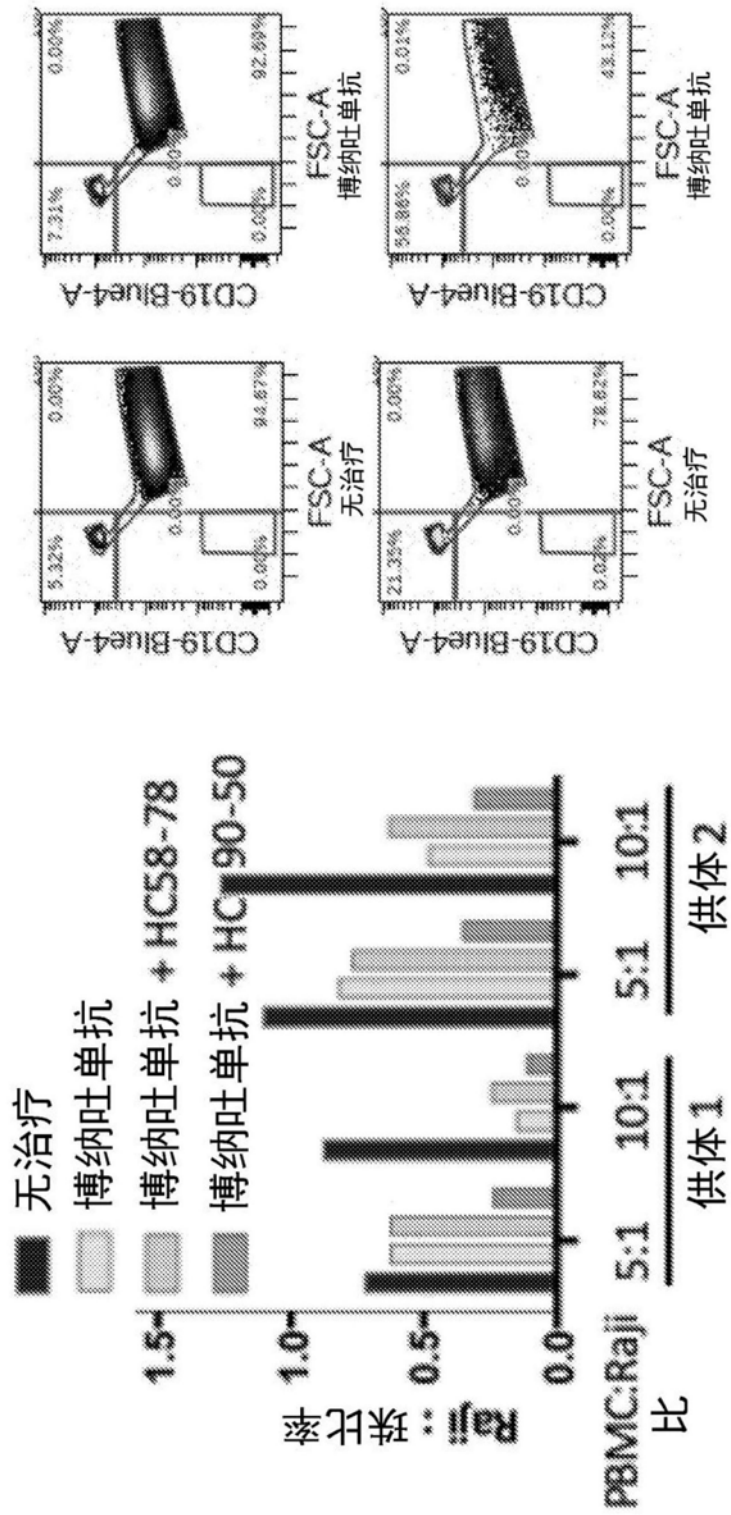


图13

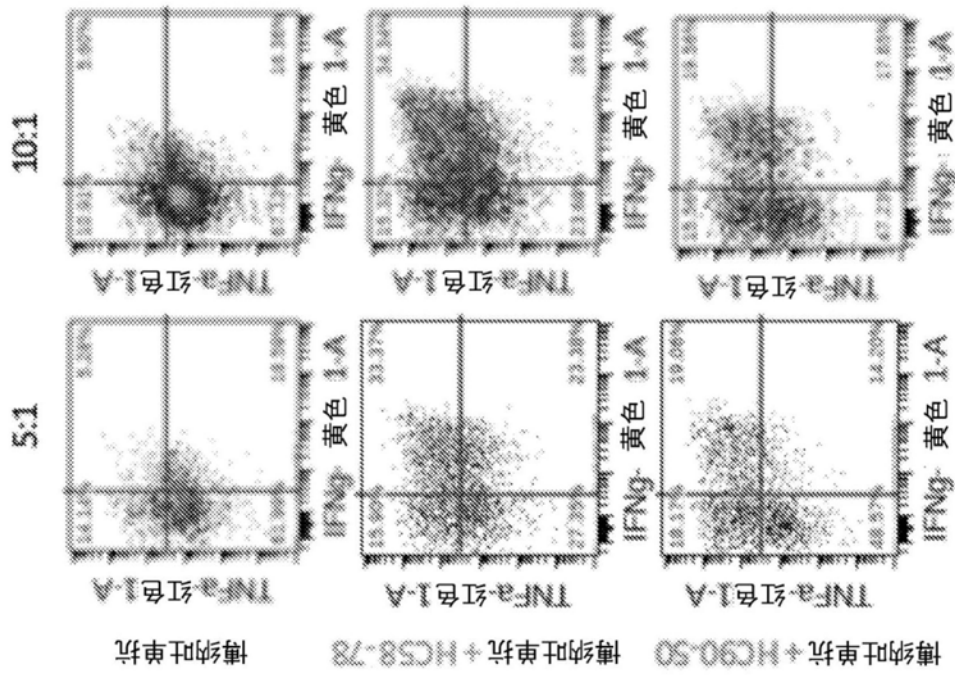


图14A

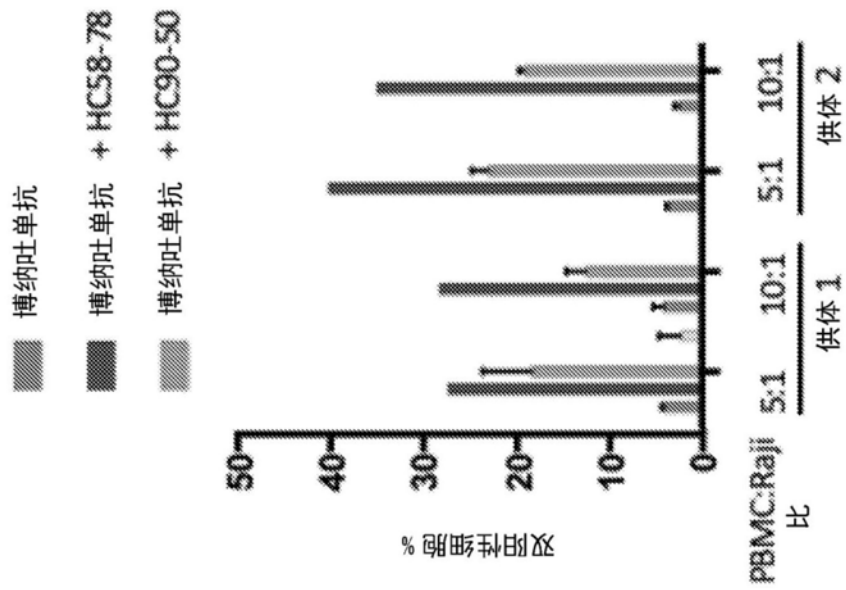


图14B