(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105367482 B
(45)授权公告日 2017.12.12

(21)申请号 201510689941.5

(22)申请日 2011.08.05

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105367482 A

(43)申请公布日 2016.03.02

(30)优先权数据
61/371648 2010.08.06 US
61/384170 2010.09.17 US

(62)分案原申请数据
201180043838.3 2011.08.05

(73)专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司
地址 瑞典南泰利耶

(72)发明人 R.B.迪博尔德 T.格罗 P.格罗弗 S.黄 S.约安尼迪斯 C.A.奥戈 J.C.萨埃 J.G.瓦尔内斯

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 段菊兰 李炳爱

(51)Int.Cl.
C07D 211/22(2006.01)
C07F 9/59(2006.01)
C07F 9/6558(2006.01)
C07D 211/26(2006.01)
C07D 211/34(2006.01)
C07D 413/12(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)

(56)对比文件
CN 2009036035 A1,2009.03.19,
CN 101175738 A,2008.05.07,
CN 1906183 A,2007.01.31,
US 20020086887 A1,2002.07.04,
WO 2008061208 A2,2008.05.22,
WO 0224636 A2,2002.03.28,

审查员 徐永幸

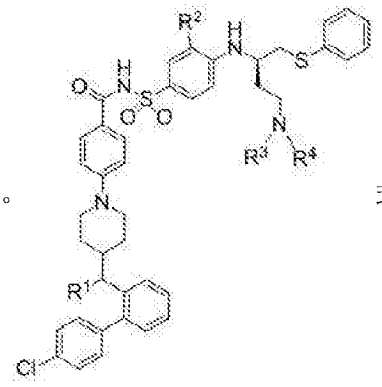
权利要求书2页 说明书162页

(54)发明名称

N-酰基磺酰胺凋亡促进剂

(57)摘要

N-酰基磺酰胺凋亡促进剂。本发明涉及式(I)的化合物及它们的盐、药物组合物、使用方法和用于它们的制备的方法。这些化合物抑制Bcl-2和/或Bcl-X_L 活性并且可以被用于癌症的治疗。

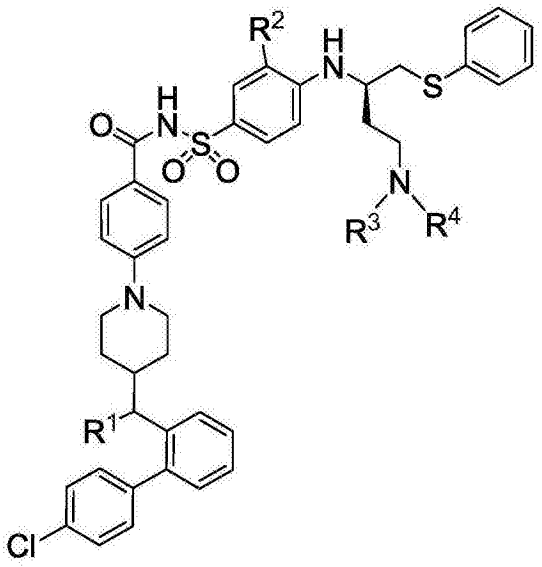


式(I)。

CN 105367482 B

1.化合物:4-(4-((R)-(4'-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁烷-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺,或其药学上可接受的盐。

2.式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,



式(I)

其中:

R^1是$-OR^{1a}$;

R^{1a}选自:

$-P(=O)(OH)(OCH_3)$、$-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$、$-CH_2OP(=O)(OH)[OC(CH_3)_3]$和$-CH_2OP(=O)[OC(CH_3)_3]_2$;

R^2选自$-N(O)_2$和$-S(O)_2CF_3$;

R^3选自H和C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-4}烷基用一个或更多个R^{40}任选地取代;

R^4选自H和C_{1-4}烷基,其中所述C_{1-4}烷基用一个或更多个R^{40}任选地取代;

或R^3和R^4与它们所连接的氮一起形成5-或6-元杂环,其中

i)所述5-或6-元杂环用一个或更多个R^{40}在碳上任选地取代;并且

ii)如果所述5-或6-元杂环包含氮,所述氮用R^{40*}任选地取代以形成叔胺;

R^{40*}选自C_{1-4}烷基和$-(CH_2)_2OP(=O)(OH)_2$,其中所述C_{1-4}烷基用一个或更多个R^a任选地取代;

R^{40}在每次出现时选自$-OR^{40a}$、$-N(R^{40a})_2$、$-CH_2OR^{5a}$、$-CH_2N(R^{5a})_2$、$-OP(=O)(OH)_2$和$-OP(=O)[OC(CH_3)_3]_2$;

R^{5a}在每次出现时选自H和C_{1-3}烷基;

R^{40a}在每次出现时独立地选自H和C_{1-4}烷基;并且

R^a选自卤素、$-OR^m$和$-N(R^m)_2$;并且

R^m在每次出现时独立地选自H和C_{1-4}烷基。

3.权利要求2中定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗弥散性大B-细胞淋巴瘤的药物中的用途。

4.权利要求2定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗非小细胞肺癌的药物中的用途。

N-酰基磺酰胺凋亡促进剂

[0001] 本申请是申请日为2011年8月5日、发明名称为“N-酰基磺酰胺凋亡促进剂”、申请号为201180043838.3的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2010年8月6日提交的序列号为61/371648的美国临时专利申请;和2010年9月17日提交的序列号为61/384170的美国临时专利申请的优先权,其中每个申请的全部内容通过引用在此并入。

技术领域

[0004] 本发明涉及新的化合物,它们的药物组合物以及它们的使用方法。此外,本发明涉及用于治疗和预防癌症的治疗方法并且涉及此类化合物在制备用于治疗和预防癌症的药物中的用途。

背景技术

[0005] 凋亡是这样的过程,细胞在对营养缺乏、压力信号、死亡受体信号传导、DNA损伤、用新的靶向剂或细胞毒性剂处理或来自外部环境的其它损伤的应答中通过所述过程经历程序性细胞死亡。已经鉴别了凋亡的两种形式:涉及蛋白的BCL2家族成员和仅BH3(BH3-only)蛋白的内在途径或线粒体途径与外在途径,在外在途径中来自包括受体的死亡结构域的信号通过调节蛋白的凋亡家族(IAP)的抑制剂成员来触发胱天蛋白酶(含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶)(caspase)级联的激活。

[0006] 含BH-3的蛋白的BCL2家族(包括Bcl-2、Bcl-X_L、Mcl-1、Bcl-w和Bcl-A1(也称为Bfl-1))是连物子分子家族,其涉及调节多种不同的细胞类型(在(1)中评述)中的线粒体凋亡的控制。BCL2家族成员通常被认为是抗凋亡的,因为它们结合到仅BH3家族的促凋亡成员并反作用于唯BH3家族的促凋亡成员(包括 Bim、tBid和Puma)以及多结构域效应物蛋白Bak和Bax的活性。Bim和tBid依次促进Bak和Bax的寡聚和活化以形成线粒体外膜中的孔,Smac和细胞色素c通过该孔被释放到胞液中。细胞色素c的释放通过形成与Apaf-1的络合物(称凋亡体)触发胱天蛋白酶级联的激活,最终导致凋亡细胞死亡。仅BH3蛋白中的另一组,“岗哨”在对上面提及的促凋亡触发的应答中通过多种转录和翻译后机制被上调节。这些蛋白(包括Noxa、Bmf、Bad、Bik和Hrk)选择性地结合到某些BCL2家族成员并且改变游离的与结合的促凋亡成员的平衡,通过敏化(结合到抗凋亡的BCL2家族成员)和抑制(取代结合的Bim、tBid、Bak和Bax)过程,允许线粒体外膜的可渗透化(MOMP)发生。在健康的细胞中,促-和抗-凋亡蛋白的平衡保证凋亡保持在控制中直到需要凋亡为止。

[0007] 通常发现抗凋亡的BCL2家族成员在癌症中被上调节并且与疾病阶段和预测相关。Bcl-2、Bcl-X_L和Mcl-1的过表达与对常用治疗剂的抗性相关,并且靶向BCL2家族成员的治疗策略可通过恢复肿瘤细胞经历凋亡的能力来恢复对细胞毒性剂的敏感性。包括Bcl2和IGH的迁移(translocation),t(14;18)(q32;q31),导致Bcl-2蛋白的过表达并且通常在包括非霍奇金淋巴瘤(2-4)的血液起源的肿瘤中被发现。甚至在不存在迁移下,BCL2家族表达

通常失去调节(de-regulated)(2,3,5-8)。例如通过NFkB的激活或通过某些microRNAs(12)的抑制,Bcl-XL和Mcl-1的扩增也通常见于许多肿瘤类型(9-11)。

[0008] 在包括慢性淋巴细胞白血病(CLL)(4,13-15)、小细胞肺癌(SCLC)(16)和前列腺癌(17)的多种肿瘤中,Bcl-2表达是不良预后的独立的指示。在其它肿瘤类型如结直肠癌中,Bcl-XL表达与等级和阶段(18)相关并且在肝细胞癌中Bcl-XL表达是更差的综合存活率和无病存活率(poorer overall and disease-free survival)(19)的独立标记。Mcl-1表达也已经与CLL中中)的阶段相关并与例如在例如骨髓瘤、黑色素瘤、卵巢和胃肿瘤(20-22)中的预后相关。

[0009] 已经在BCL2家族成员中看到冗余(redundancy)并且认为其至少部分地导致对靶向Bcl-2、Bcl-XL、Bcl-w和Bcl-A1但不靶向Mcl-1(23-26)的BH3-模拟化合物的抗性。因此,对于许多癌症,选择性的BH-3模拟物与靶向Bim/Noxa/Mcl-1轴的另一试剂的组合对于确保凋亡诱导和肿瘤衰退可能是可期望的。这些试剂的实例包括但不限于细胞毒性化学治疗剂、蛋白酶体(translocation)抑制剂、EGFR抑 制剂和MEk/ERK途径抑制剂。

[0010] (1)Chipuk JE,Moldoveanu T,Llambi F,Parsons MJ,Green DR.The BCL-2family reunion.Mol.Cell 2010Feb 12;37(3):299-310.

[0011] (2)Majid A,Tsoulakis O,Walewska R,Gesk S,Siebert R,Kennedy DB,等人.BCL2expression in chronic lymphocytic leukemia:lack of association with the BCL2 938A>C promoter single nucleotide polymorphism.Blood 2008Jan15;111(2):874-877.

[0012] (3)Otake Y,Soundararajan S,Sengupta TK,Kio EA,Smith JC,Pineda-Roman M,等人.Overexpression of nucleolin in chronic lymphocytic leukemia cells induces stabilization of bcl2mRNA.Blood 2007Apr 1;109(7):3069-3075.

[0013] (4)Nagy B,Lundan T,Larramendy ML,Aalto Y,Zhu Y,Niini T,等人.Abnormal expression of apoptosis-related genes in haematological malignancies:overexpression of MYC is poor prognostic sign in mantle cell lymphoma.Br.J.Haematol.2003Feb;120(3):434-441.

[0014] (5)Dierlamm J.Murga Penas EM.Bentink S.Wessendorf S.Berger H.Hummel M.Klapper W.Lenze D.Rosenwald A.Haralambieva E.Ott G.Cogliatti SB.Moller P.Schwaenen C.Stein H.Loffler M.Spang R.Trumper L.Siebert R.Deutsche Krebshilfe Network Project"Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas".Gain of chromosome region 18q21including the MALT1gene is associated with the activated B-cell-like gene expression subtype and increased BCL2gene dosage and protein expression in diffuse large B-cell lymphoma.Haematologica 2008May;93(5):688-696.

[0015] (6)Gascoyne RD,Adomat SA,Krajewski S,Krajewska M,Horsman DE,Tolcher AW,等人.Prognostic significance of Bcl-2protein expression and Bcl-2gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma.Blood 1997Jul 1;90(1):244-251.

[0016] (7)Iqbal J,Neppalli VT,Wright G,Dave BJ,Horsman DE,Rosenwald A,等人

.BCL2expression is a prognostic marker for the activated B-cell-like type of diffuse large B-cell lymphoma.Journal of Clinical Oncology 2006Feb 20;24(6):961-968.

[0017] (8)Kramer MH,Hermans J,Wijburg E,Philippo K,Geelen E,van Krieken JH,等人.Clinical relevance of BCL2,BCL6,and MYC rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma.Blood 1998Nov 1;92(9):3152-3162.

[0018] (9)Largo C,Alvarez S,Saez B,Blesa D,Martin-Subero J,Gonzalez-Garcia I,等人.Identification of overexpressed genes in frequently gained/amplified chromosome regions in multiple myeloma.Haematologica 2006February 1;91(2):184-191.

[0019] (10)Lombardi L,Poretti G,Mattioli M,Fabris S,Agnelli L,Bicciato S,等人.Molecular characterization of human multiple myeloma cell lines by integrative genomics:Insights into the biology of the disease.Genes,Chromosomes and Cancer 2007;46(3):226-238.

[0020] (11)Beroukhim R,Mermel CH,Porter D,Wei G,Raychaudhuri S,Donovan J,等人.The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers.Nature 2010Feb 18;463(7283):899-905.

[0021] (12)Calin GA,Cimmino A,Fabbri M,Ferracin M,Wojcik SE,Shimizu M,等人.MiR-15a and miR-16-1cluster functions in human leukemia.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.2008Apr 1;105(13):5166-5171.

[0022] (13)Aalto Y,El-Rifa W,Vilpo L,Ollila J,Nagy B,Vihinen M,等人.Distinct gene expression profiling in chronic lymphocytic leukemia with11q23deletion.Leukemia 2001Nov;15(11):1721-1728.

[0023] (14)Faderl S,Keating MJ,Do KA,Liang SY,Kantarjian HM,O'Brien S,等人.Expression profile of 11proteins and their prognostic significance in patients with chronic lymphocytic leukemia(CLL).Leukemia 2002Jun;16(6):1045-1052.

[0024] (15)Robertson LE,Plunkett W,McConnell K,Keating MJ,McDonnell TJ.Bcl-2expression in chronic lymphocytic leukemia and its correlation with the induction of apoptosis and clinical outcome.Leukemia 1996Mar;10(3):456-459.

[0025] (16)Ilievska Poposka B,Smickova S,Jovanovska Crvenkovska S,Zafirovska Ivanovska B,Stefanovski T,Petrusevska G.Bcl-2as a prognostic factor for survival in small-cell lung cancer.Makedonska Akademija na Naukite i Umetnostite Oddelenie Za Bioloshki i Meditsinski Nauki Prilozi 2008Dec;29(2):281-293.

[0026] (17)Szende B,Romics I,Torda I,Bely M,Szegedi Z,Lovasz S.Apoptosis,mitosis,p53,bcl(2),Ki-67and clinical outcome in prostate carcinoma treated by androgen ablation.Urol.Int.1999;63(2):115-119.

[0027] (18)Zhang YL,Pang LQ,Wu Y,Wang XY,Wang CQ,Fan Y.Significance of Bcl-

xL in human colon carcinoma.World J.Gastroenterol.2008May 21;14(19):3069-3073.

[0028] (19)Nardone G,Rocco A,Vaira D,Staibano S,Budillon A,Tatangelo F,等人.Expression of COX-2,mPGE-synthase1,MDR-1(P-gp),and Bcl-xL:a molecular pathway of H pylori-related gastric carcinogenesis.J.Pathol.2004Mar;202(3):305-312.

[0029] (20)Wacheck V,Cejka D,Sieghart W,Losert D,Strommer S,Crevenna R,等人.Mcl-1is a relevant molecular target for antisense oligonucleotide strategies in gastric cancer cells.Cancer Biology&Therapy 2006Oct;5(10):1348-1354.

[0030] (21)Legartova S,Krejci J,Harnicarova A,Hajek R,Kozubek S,Bartova E.Nuclear topography of the 1q21genomic region and Mcl-1protein levels associated with pathophysiology of multiple myeloma.Neoplasma 2009;56(5):404-413.

[0031] (22)Shigemasa K,Katoh O,Shiroyama Y,Mihara S,Mukai K,Nagai N,等人.Increased MCL-1expression is associated with poor prognosis in ovarian carcinomas.Jap.J.Cancer Res.2002May;93(5):542-550.

[0032] (23)Hauck P,Chao BH,Litz J,Krystal GW.Alterations in the Noxa/Mcl-1axis determine sensitivity of small cell lung cancer to the BH3mimetic ABT-737.Molecular Cancer Therapeutics 2009Apr;8(4):883-892.

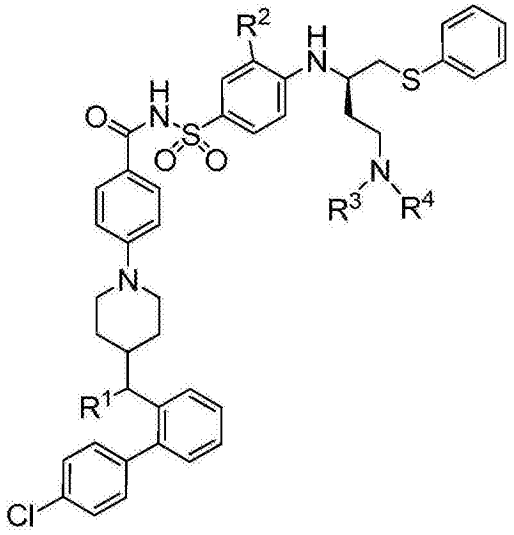
[0033] (24)Miller LA,Goldstein NB,Johannes WU,Walton CH,Fujita M,Norris DA,等人.BH3mimetic ABT-737and a proteasome inhibitor synergistically kill melanomas through Noxa-dependent apoptosis.J.Invest.Dermatol.2009 Apr;129(4):964-971.

[0034] (25)Lin X,Morgan-Lappe S,Huang X,Li L,Zakula DM,Vernetti LA,等人.'Seed'analysis of off-target siRNAs reveals an essential role of Mcl-1in resistance to the small-molecule Bcl-2/Bcl-XL inhibitor ABT-737.Oncogene2007Jun 7;26(27):3972-3979.

[0035] (26)Tahir SK,Yang X,Anderson MG,Morgan-Lappe SE,Sarthy AV,Chen J,等人.Influence of Bcl-2family members on the cellular response of small-cell lung cancer cell lines to ABT-737.Cancer Res.2007Feb 1;67(3):1176-1183.

发明内容

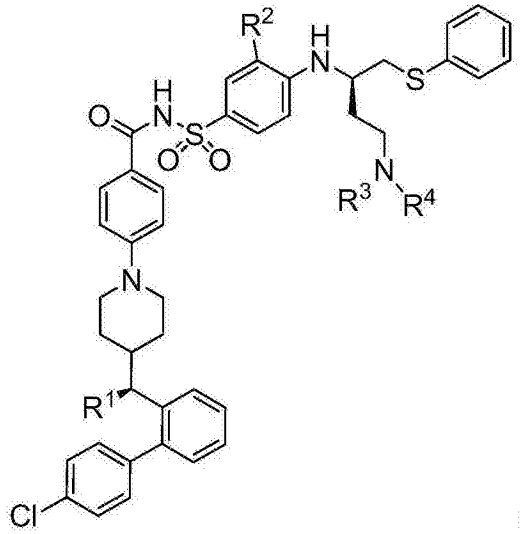
[0036] 本发明涉及式(I)的化合物：

[0037] 

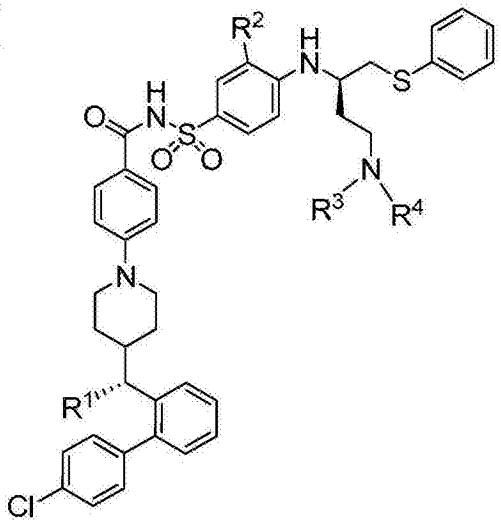
式（I）

[0038] 和/或其药学上可接受的盐。

[0039] 在某些实施方式中，本发明提供的化合物具有式(I-a)和/或(I-b)中阐明的结构：

[0040] 

(I-a)



(I-b)

[0041] 和/或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^3和R^4中的每个如为式(I)的化合物以及在本文描述的类和亚类中所定义的。

[0042] 在一些实施方式中，本发明提供式(I-a)的化合物(如上面所描述的)或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^3和R^4中的每个如为式(I)的化合物以及在本文描述的类和亚类中所定义的。

[0043] 在一些实施方式中，本发明提供式(I-b)的化合物(如上面所描述的)或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^3和R^4中的每个如为式(I)的化合物以及在本文描述的类和亚类中所定义的。

[0044] 式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物具有有益的功效、代谢、药代动力学和/或药效学性质。式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物因为它们抑制Bcl-2和Bcl-X_L活性的能力是有用的并且因此也用于治疗由BCL2家族单独地或部分

地介导的疾病或医学病状。已经发现，对于本发明的某些对映体，可能在一个或更多个生物学和/或生理学性质方面存在差异，这可能是优势。

[0045] 特别地，式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物可以被用于癌症的治疗，癌症包括实体肿瘤，例如：膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、AML；弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)；CLL；小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)(包括非鳞状的和鳞状的亚型)；小细胞肺癌、胰腺癌、滤泡性淋巴瘤(FL)和前列腺癌。

[0046] 本发明还涉及用于制备所述化合物的方法，包含它们的药物组合物，以及它们在制备用于在温血动物例如人中产生抗增殖和/或促凋亡效果的药物中的用途。根据本发明还提供使用所述化合物或其药学上可接受的盐治疗癌症的方法。

具体实施方式

[0047] 定义

[0048] “烷基”：如本文使用的术语“烷基”指具有规定的碳原子数目的直链的和支链的饱和的烃基团。当提及个别的烷基如“丙基”时明确用于仅直链形式并且当提及个别支链烷基例如“异丙基”时明确用于仅支链形式。在一方面，“烷基”可以是“C_{1-4}烷基”。在另一方面，“烷基”和“C_{1-4}烷基”可以是“C_{1-3}烷基”。在另一方面，“烷基”、“C_{1-4}烷基”和“C_{1-3}烷基”可以是甲基。在一些实施方式中，术语“C_1烷基”指具有一个碳原子的饱和的烃基团。在一些实施方式中，术语“C_2烷基”指具有两个碳原子的饱和的烃基团。在一些实施方式中，术语“C_3烷基”指具有一个、两个或三个碳原子的直链和支链的饱和的烃基团。在一些实施方式中，术语“C_4烷基”指具有一个、两个、三个或四个碳原子的直链的和支链的饱和的烃基团。

[0049] “C_{1-4}烷基”：如本文所用的术语“C_{1-4}烷基”指具有一个、两个、三个或四个碳原子的直链的和支链的饱和烃基团。在一些实施方式中，“C_{1-4}烷基”是“C_1烷基”。在一些实施方式中，“C_{1-4}烷基”是“C_2烷基”。在一些实施方式中，“C_{1-4}烷基”是“C_3烷基”。在一些实施方式中，“C_{1-4}烷基”是“C_4烷基”。

[0050] “C_{1-3}烷基”：如本文所用术语“C_{1-3}烷基”指具有一个、两个或三个碳原子的直链的和支链的饱和的烃基团。在一些实施方式中，“C_{1-3}烷基”是“C_1烷基”。在一些实施方式中，“C_{1-3}烷基”是“C_2烷基”。在一些实施方式中，“C_{1-3}烷基”是“C_3烷基”。

[0051] “C_{1-2}烷基”：如本文所用术语“C_{1-2}烷基”指具有一个或两个碳原子的直链和支链饱和的烃基团。在一些实施方式中，“C_{1-2}烷基”是“C_1烷基”。在一些实施方式中，“C_{1-2}烷基”是“C_2烷基”。

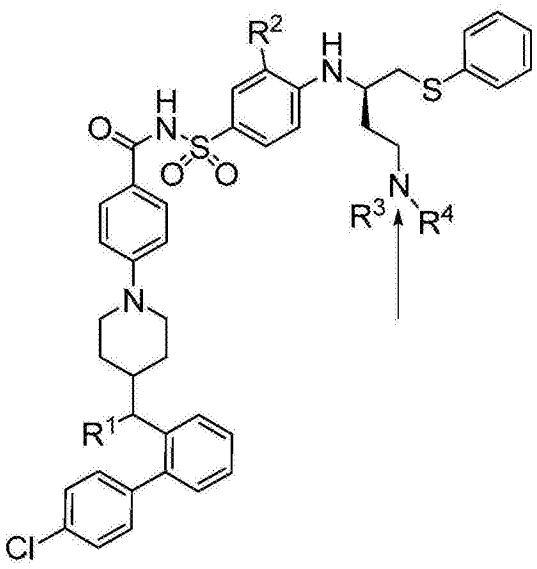
[0052] “有效量”：如本文所用，短语“有效的量”指足够充分地显著地并积极地改善待治疗的症状和/或病状(例如，提供积极的临床反应)的化合物或组合物的量。用于药物组合物的活性成分的有效量将根据被治疗的具体病状、病状的严重性、治疗持续时间、协同治疗的性质、使用的具体活性成分、使用的具体的药学上可接受的赋形剂/载体，以及主治医师的知识和技术范围内的类似因素而变化。

[0053] 特别地，式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物用于治疗癌症 的有效量是这样的量：所述量足以在症状上减轻温血动物例如人中癌症的症状，减缓癌症的发展，或降低具有癌症症状的患者恶化的风险。

[0054] “卤”：术语“卤素”或“卤基(halo)”，如本文所用，指氟、氯、溴和碘。在某些实施方

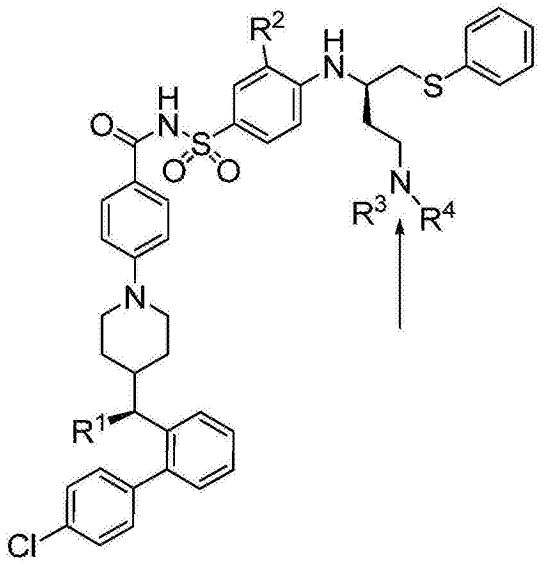
式中，术语“卤”可以指氟、氯和溴。在某些实施方式中，术语“卤”可以指氟和氯。在某些实施方式中，术语“卤”可以指氟。在某些实施方式中，术语“卤”可以指氯。在某些实施方式中，术语“卤”可以指溴。

[0055] “5-或6-元杂环”：术语“5-或6-元杂环”指包含5或6个环原子的饱和的或部分地饱和的单环，其中一个环原子是氮，其通过下面的式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)中的箭头指明：

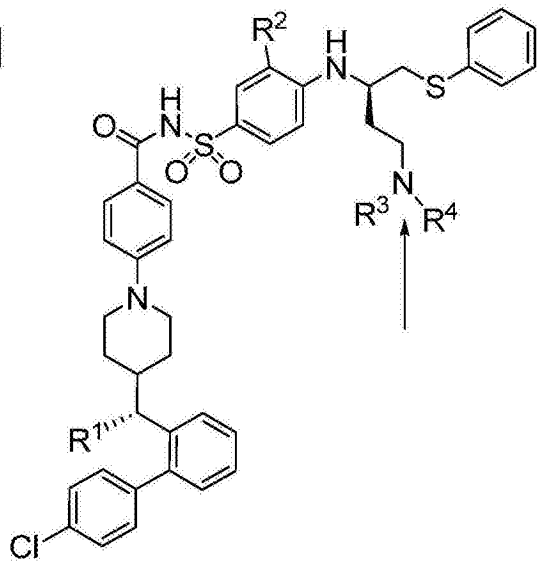


式（I）

[0056]



式 (I-a)



式 (I-b)

[0057] 环可以包括，除了指明的氮之外，选自氮、硫和氧的一个或更多个杂原子。一个或更多个-CH2-基团可以任选地由相应数目的-C(O)-基团代替。环硫原子可以被任选地氧化以形成S-氧化物。“5-或6-元杂环”的说明性实例包括氮杂环丁烷基、咪唑啉-1-基、咪唑烷-1-基、吡唑烷-1-基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、吗啉代和硫代吗啉代。

[0058] 除非明确声明，基团的连接原子可以是该基团的任何适合的原子：例如，丙基包括丙-1-基和丙-2-基。

[0059] “离去基团”：如本文所用，短语“离去基团”意欲指可容易地被亲核试剂置换的基团，亲核试剂例如胺亲核试剂和醇亲核试剂或硫醇亲核试剂。适合的离去基团的实例包括卤素(例如氯、氟、碘和溴)和磺酰基氧基基团(例如甲磺酰基氧基和甲苯-4-磺酰基氧基)。

[0060] “任选地取代”：如本文所用，短语“任选地取代”说明取代是任选的并且因此对于指定的基团可能取代或不取代。在取代被期望的事件中，指定基团上的任何数目的氢可以用选自说明的取代基取代，条件是不超过具体的取代基上原子的正常价，并且取代产生稳定的化合物。

[0061] 在一方面，当具体的基团被指定为用“一个或更多个”取代基任选地取代时，该具体的基团可以是未取代的。在另一方面，该具体的基团可以具有一个取代基。在另一方面，具体的取代基可以具有两个取代基。在另一方面，具体的基团可以具有三个取代基。在又一方面，具体的基团可以具有四个取代基。在进一步的方面，具体的基团可以具有一个或两个取代基。在又进一步的方面，具体的基团可以是未取代的，或可以具有一个或两个取代基。

[0062] “药学上可接受的”：如本文所用，术语“药学上可接受的”指那些化合物、材料、组合物和/或剂型，其在合理的医学评价范围内适合用于与人类和动物的组织接触而不具有过多的毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的益处/风险比相当。

[0063] 药学上可接受的酸加成盐的实例包括：乙酸盐、己二酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、胆碱、柠檬酸盐、环己基氨基磺酸盐、哌嗪、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、2-羟基乙基磺酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟基马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、甲葡胺、2-萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、过硫酸盐、苯乙酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、奎尼酸(quinate)、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、氨基磺酸盐(sulfamate)、磺胺酸盐(sulfanilate)、硫酸盐、 酒石酸盐、甲苯磺酸盐(对甲苯磺酸盐)、三氟乙酸盐以及十一酸盐。

[0064] 药学上可接受的碱盐的实施例包括铵盐；碱金属盐例如钠盐、锂盐和钾盐；碱土金属盐例如铝盐、钙盐和镁盐；具有有机碱例如二环己基胺盐和N-甲基-D-葡糖胺的盐；以及具有氨基酸例如精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等的盐。同样，碱性的含氮基团可以用这样的试剂季铵化：低级烷基卤化物，例如甲基、乙基、丙基和丁基卤化物；二烷基硫酸盐，例如二甲基、二乙基、二丁基、二戊基硫酸盐；长链卤化物例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基卤化物；芳基烷基卤化物例如苄基溴以及其它。非毒性的生理学上可接受的盐是优选的，虽然其它盐可以是有用的(例如在分离或纯化产物中)。

[0065] “保护基”：如本文所用，术语“保护基”意欲指用于阻止选择的反应性基团(例如羧基、氨基、羟基和巯基)不经历不期望的反应的那些基团。

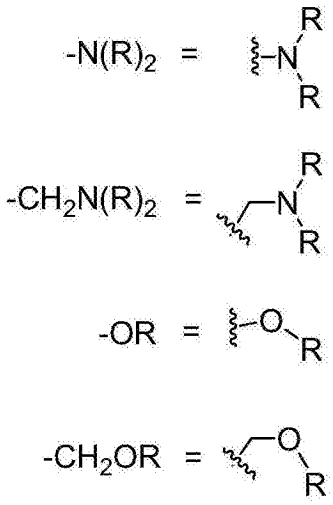
[0066] 用于羟基的适合的保护基的说明性实例包括但不限于：酰基；烷酰基例如乙酰基；芳酰基例如苯甲酰基；甲硅烷基，例如三甲基硅烷基(silyl)；以及芳基甲基，例如苄基。用上面的羟基保护基的脱保护条件将必需地根据保护基的选择而变化。因此，例如，酰基例如烷酰基或芳酰基可以例如通过在具有适合的碱例如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠)水解来除去。可选地，甲硅烷基例如三甲基硅烷基可以例如通过氟化物或通过含水的酸被除去；或芳基甲基例如苄基可以例如通过在催化剂例如钯碳的存在下氢化来除去。

[0067] 对于氨基适合的保护基的说明性实例包括但不限于：酰基；烷酰基例如乙酰基；烷

氧基羰基例如甲氧基羰基、乙氧基羰基和叔丁氧基羰基;芳基甲氧基羰基例如苄氧基羰基;以及芳酰基例如苯甲酰基。对于上面的氨基保护基的脱保护条件必需根据保护基的选择而变化。因此,例如,酰基例如烷酰基或烷氧基羰基或芳酰基可以例如通过具有适合的碱例如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠)水解来除去。可选地,酰基例如叔丁氧基羰基可以例如通过用适合的酸如盐酸、硫酸、磷酸或三氟乙酸处理来除去,并且芳基甲氧基羰基例如苄氧基羰基可以例如通过在催化剂例如钯碳上氢化,或通过用路易斯酸(例如三氯硼酸)处理来除去。对于伯氨基,适合的可选的保护基是例如邻苯二甲酰基,其可以通过用烷基胺(例如二甲基氨基丙胺或2-羟基乙胺)处理或用肼处理来除去。对于胺,另一适合的保护基是例如环醚例如四氢呋喃,其可以通过用适合的酸例如三氟乙酸处理来除去。

[0068] 保护基可以在合成中的任何方便的阶段使用化学领域中熟知的常规技术来除去,或它们可以在靠后的反应步骤中或后处理中被除去。

[0069] 提及取代基"R"时,为了说明性的目的,以下取代基定义指显示的结构:

[0070] 

[0071] "基本上分离的":如本文所用,术语"基本上分离的"指提供特定的立体异构体(无论是通过分离、通过手性合成或通过其它方法提供),有利地是与相同化合物的其它立体异构体基本上分离地提供。在一方面,包含式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物的具体的立体异构体的混合物可以包含按重量计低于30%、特别地低于20%、以及更特别地低于10%的相同化合物的其它立体异构体(一种或多种)。在另一方面,包含式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物的具体的立体异构体的混合物可以包含按重量计低于6%,特别地低于3%,以及更特别地低于2%的该化合物的其它立体异构体(一种或多种)。在另一方面,包含式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物的具体的立体异构体的混合物可以包含按重量计低于1%、特别地低于0.5%、以及更特别地低于0.3%,以及又更特别地低于0.1%的化合物的其它立体异构体(一种或多种)。

[0072] "治疗(treat)","治疗(treating)"或"治疗(treatment)":术语"治疗(treat)","治疗(treating)"或"治疗(treatment)"包括施用足以减轻或消除病态(STATE)、疾病或病症(例如,Bcl-2相关的病状和疾病,例如癌症)的至少一种症状的治疗有效量的化合物。

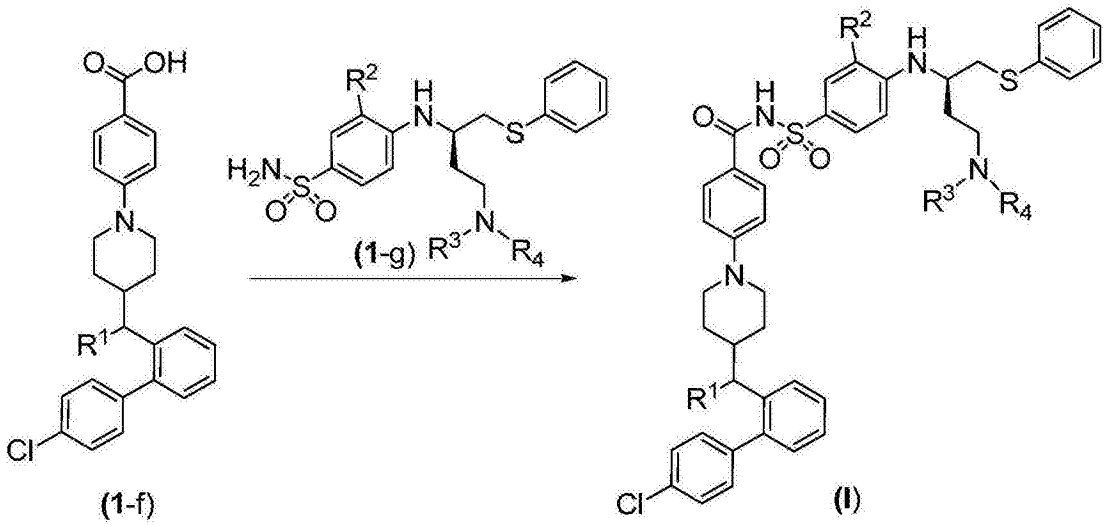
[0073] II.通用的制备方法

[0074] 本发明提供用于制备式(I)、(I-a)和/或(I-b)的化合物的合成方法,该方法包括使式(1-f)的羧酸化合物与式(1-g)的磺酰胺化合物在适合的偶合试剂和碱的存在下偶合。

在某些实施方式中，式(I)、(I-a)和/或(I-b)的化合物被进一步纯化。

[0075] 在某些实施方式中，式(I)、(I-a)和/或(I-b)的化合物通常根据下面阐明的方案1中描述的步骤来制备。

[0076] 方案1

[0077] 

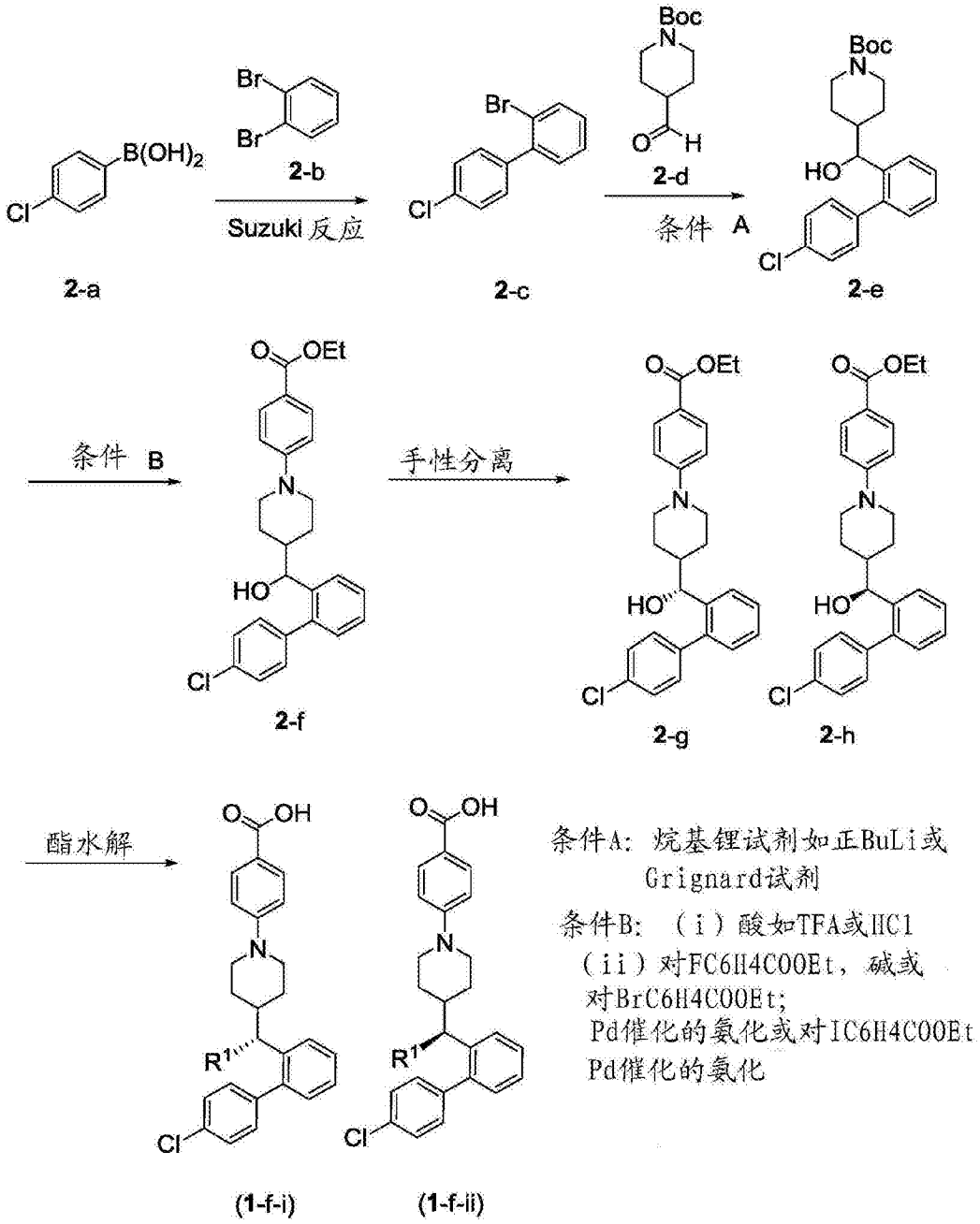
[0078] 在上面方案1中，R^1、R^2、R^3和R^4在如本文描述的类和亚类中定义。

[0079] 羧酸化合物(1-f)和磺酰胺化合物(1-g)在适合的溶剂的存在下一起反应，溶剂的实例包括但不限于二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺。反应在适合的偶合剂例如EDC的存在下进行。在适合的碱的存在下，反应可以有利地发生，碱的实例包括DMAP、DIPEA和TEA或它们的组合。可以在室温下或加热下进行反应。在一些实施方式中，在室温下进行反应。在一些实施方式中，在40℃进行反应。

[0080] 式(1-f-i)和式(1-f-ii)的羧酸化合物可以根据下面描述的方案2来制备：

[0081] 方案2

[0082]



[0083] 在上面方案2中,R^1如本文描述的类和亚类中所定义。

[0084] 如上面方案2中所描述,式(2-a)的硼酸化合物与式(2-b)的二卤化苯化合物在本领域技术人员已知的Suzuki反应条件下反应以形成式(2-c)的联苯基化合物。

[0085] 使用适合的烷基锂试剂将式(2-c)的联苯基化合物转化成相应的芳基锂化合物。在一些实施方式中,所述烷基锂试剂是n-BuLi。在一些实施方式中,所述烷基锂试剂是t-BuLi。可选地,使用适合的烷基溴化镁氯化锂复合物(alkyl magnesium bromide lithium chloride complex),可以将式(2-c)的联苯基化合物转 化成相应的有机镁Grignard试剂(参见Grignard试剂,Angew.Chem.Int.Ed.,2004,43,3333)。在一些实施方式中,适合的烷基溴化镁氯化锂复合物是i-Pr-MgBr LiCl复合物。

[0086] 式(2-e)的化合物(作为对映体的混合物)由芳基锂化合物或相应的有机镁Grignard试剂与式(2-d)的N-保护的羧酸酯化合物的原位反应来制备。式(2-d)的化合物的

进一步的脱保护可以使用适合的酸来进行。在一些实施方式中，酸是TFA。在一些实施方式中，酸是HCl。

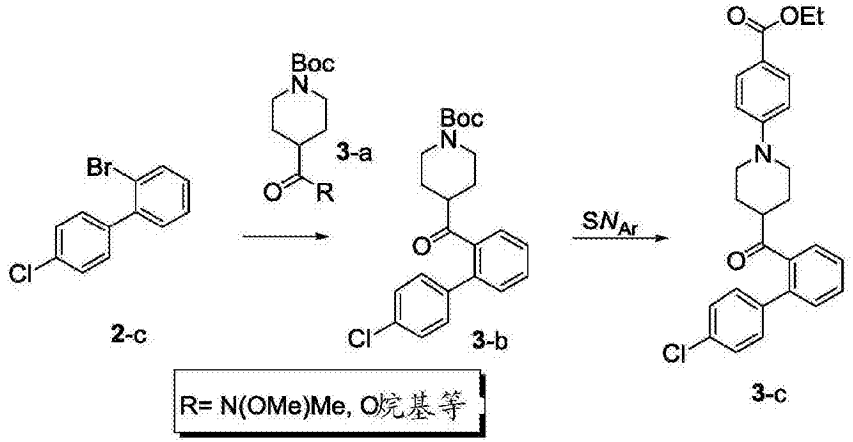
[0087] 式(2-f)的化合物(作为对映体的混合物)通过使用式(2-e)的化合物和对位取代的苯甲酸酯化合物在适合的溶剂和适合的碱存在下进行取代反应来制备。在一些实施方式中，适合的碱是三乙胺。在一些实施方式中，适合的碱是DIPEA。在一些实施方式中，适合的碱是K_2CO_3。在一些实施方式中，适合的碱是Cs_2CO_3。在一些实施方式中，适合的对位取代的苯甲酸酯化合物是卤化的苯甲酸酯化合物。在一些实施方式中，适合的卤化的苯甲酸酯化合物是p-F-C_6H_4COOEt。

[0088] 可选地，使用Pd催化的氨化(参见Chem.Sci.2011,2,27和其中引用的文献)使用适合的对位取代的苯甲酸酯制备式(2-f)的化合物并使用与实施例(在下文)中描述的那些类似的条件进一步分离两种对映体(对映体(antipode))以形成式(2-g)和(2-h)的化合物。

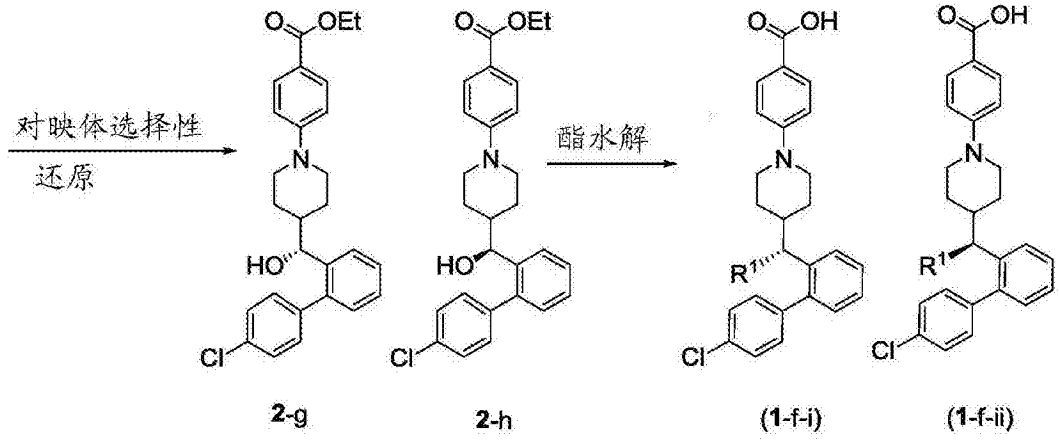
[0089] 通过使用本领域普通技术人员已知的标准条件对式(2-g)和/或(2-h)酯的化合物进行酯水解，制备式(1-f-i)和/或(1-f-ii)的羧酸化合物，作为对映体的混合物或作为单一对映体。

[0090] 作为可选的实施方式，式(1-f-i)和/或(1-f-ii)的羧酸化合物可以根据下面描述的方案3来制备：

[0091] 方案3



[0092]



[0093] 在上面方案3中，R^1如本文描述的类和亚类中所定义。

[0094] 可选地，上面方案2中描述的芳基锂化合物或相应的有机镁Grignard试剂可以与

式(3-a)的N-保护的化合物反应以提供式(3-b)的化合物。使用上面为形成式(3-c)的化合物描述的那些类似条件,使用式(3-b)的化合物与对位取代的苯甲酸酯化合物在适合的溶剂和适合的碱存在下进行进一步取代反应。

[0095] 进行式(3-c)的化合物的对映体选择性还原:(a)在CBS条件下(Angew.Chem.Int.Ed.1998,37,1986);或(b)Noyori不对称氢化条件(Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis(有机合成中的不对称催化);John Wiley&Sons:New York,1993,56-82.)将提供式(2-g)的化合物或式(2-h)的化合物的对映体富集(enantio-enriched)的混合物。对映体纯度(enantiopurity)可以在从适合的溶剂(一种或多种)中重结晶后被改善。

[0096] 对于对映体选择性还原,可以通过使用适合的催化剂在适合的硼烷和适合的溶剂的存在下在约-30℃至约60℃的温度下来进行从式(3-c)的化合物向式(2-g)的化合物或(2-g)的转化。在一些实施方式中,适合的催化剂是(R)-(+)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷(oxazaborolidine)。在一些实施方式中,适合的催化剂是(S)-(-)-2-甲基 -CBS-噁唑硼烷。在一些实施方式中,适合的硼烷是硼烷-四氢呋喃复合物。在一些实施方式中,适合的硼烷是硼烷-二甲基硫化物复合物。在一些实施方式中,适合的溶剂是THF。

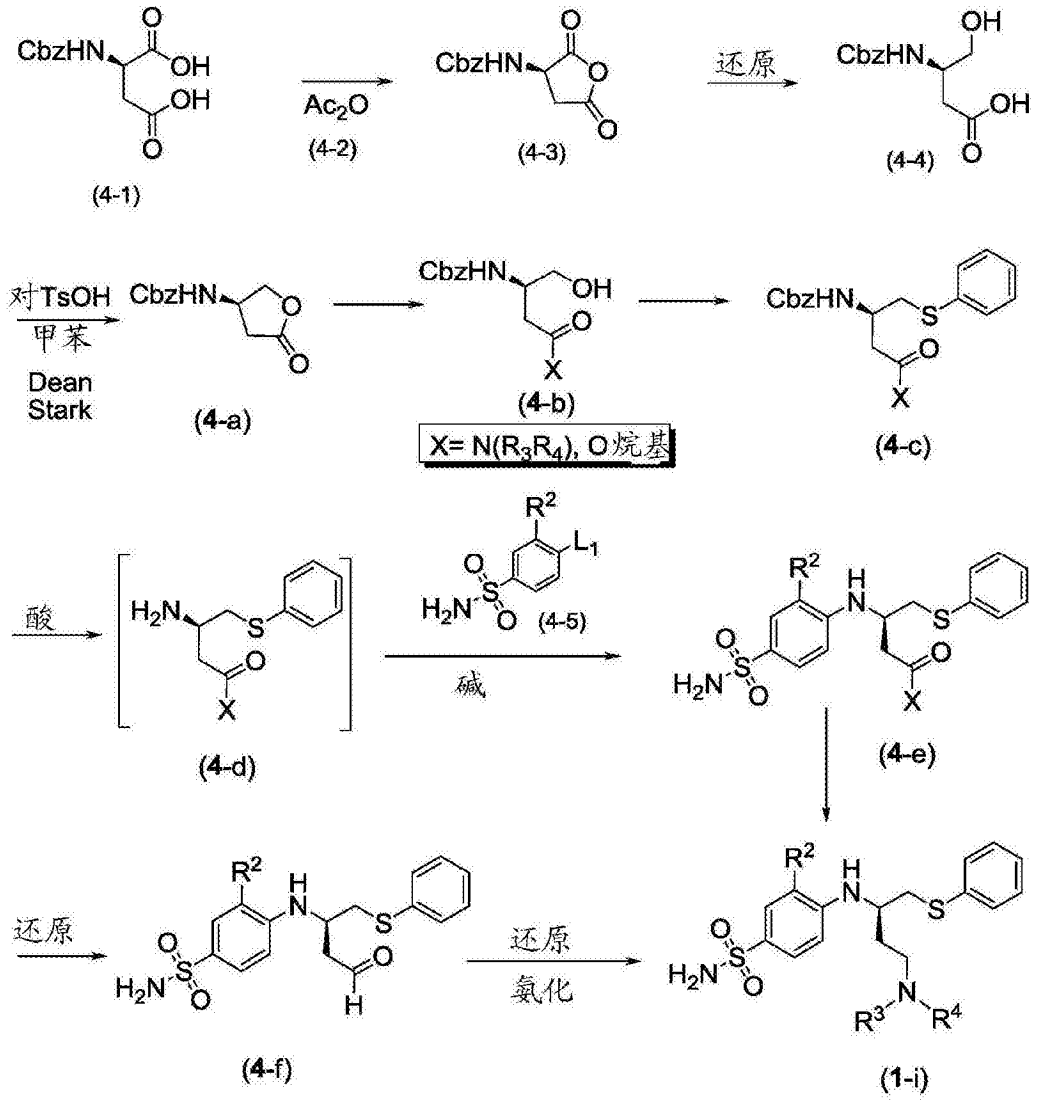
[0097] 可选地,使用Noyori不对称氢化进行式(3-c)的化合物向式(2-g)的化合物或(2-g)的转化。使用适合的催化剂和碱在适合的溶剂混合物的存在下在氢气气氛中进行不对称氢化。在一些实施方式中,适合的碱是t-BuOK。在一些实施方式中,适合的溶剂混合物是i-PrOH和DMF。

[0098] 在一些实施方式中,适合的催化剂是Ru(手性二膦)(手性胺)Cl_2,其中催化剂的手性二膦部分可以选自,但不限于,S-ClMeOBIPHEP、R-ClMeOBIPHEP、S-Segphos、R-Segphos、R-CTH-Pphos、S-CTH-Pphos、S-BINAP和R-BINAP;并且其中催化剂的手性胺部分可选自,但不限于S-Daipen、R-Daipen、S,S-DACH和R,R-DACH。在一些实施方式中,催化剂的手性二膦部分是S-ClMeOBIPHEP。在一些实施方式中,催化剂的手性二膦部分是R-ClMeOBIPHEP。在一些实施方式中,催化剂的手性二膦部分是S-Segphos。在一些实施方式中,催化剂的手性二膦部分是R-Segphos。在一些实施方式中,催化剂的手性二膦部分是S-CTH-Pphos。在一些实施方式中,催化剂的手性二膦部分是R-CTH-Pphos。在一些实施方式中,催化剂的手性二膦部分是S-BINAP。在一些实施方式中,催化剂的手性二膦部分是R-BINAP。在一些实施方式中催化剂的手性胺部分是S-Daipen。在一些实施方式中催化剂的手性胺部分是R-Daipen。在一些实施方式中催化剂的手性胺部分是S,S-DACH。在一些实施方式中催化剂的手性胺部分是R,R-DACH。

[0099] 通过使用本领域普通技术人员已知的标准条件对式(2-g)和/或(2-h)酯的化合物进行酯水解,制备式(1-f-i)和/或(1-f-ii)的羧酸化合物,作为对映体的混合物或单一对映体。

[0100] 磺酰胺化合物(1-i)可以通过本文公开的方法例如根据下面方案4来制备。

[0101] 方案4



[0102]

[0103] 如上面方案4所描述，X、L_1、R^2、R^3和R^4如本文描述的类和亚类中所定义。

[0104] 式(4-3)的化合物可通过使用本领域普通技术人员已知的条件使商业上可获得的N-保护的丁二酸(例如式(4-1)的化合物)与适合的酸酐(例如式(4-2)的化合物)环化来制备。使用本领域普通技术人员已知的方法化学选择性地还原式(4-3)的化合物将提供式(4-4)的相应的N-保护的酸化合物。式(4-a)的内酯化合物通过用适合的有机酸在适合的溶剂中在适合的条件下处理式(4-4)的相应的N-保护的酸化合物来制备。在一些实施方式中，有机酸是p-TsOH。在一些实施方式中，有机酸是樟脑磺酸。在一些实施方式中，适合的溶剂是甲苯。在一些实施方式中，使用Dean-Stark条件进行蒸馏。

[0105] 通过使用本领域普通技术人员已知的条件使式(4-a)的内酯化合物在适合的醇的存在下反应以提供相应的酯化合物(例如，当X＝OMe)来进行开环。

[0106] 在一些实施方式中，适合的醇是甲醇。可选地，可以在适合的胺化合物(例如，HN(R_3R_4))的存在下进行开环以形成相应的酰胺，如方案4中式(4-b)的化合物所描述的。

[0107] 可通过使式(4-b)的化合物在Mitsunobu反应条件下在硫代苯酚化合物、适合的膦化合物、偶氮二碳酰基试剂、适合的溶剂的存在下在约0至约23℃的温度下反应来制备式(4-c)的化合物。在一些实施方式中，适合的膦化合物是三烷基膦或三芳基膦。示例性三烷

基膦化合物包括但不限于三丁基膦。示例性三芳基膦化合物包括但不限于三苯基膦。在一些实施方式中，适合的偶氮二碳酰基试剂包括但不限于二异丙基偶氮二碳酸酯。在一些实施方式中，适合的溶剂是N,N-二甲基甲酰胺。在一些实施方式中，适合的溶剂是二氯甲烷。

[0108] 使用适合的酸使式(4-c)的化合物脱保护以形成式(4-d)的化合物。在一些实施方式中，适合的酸是TFA。在一些实施方式中，适合的酸是乙酸中的HBr。

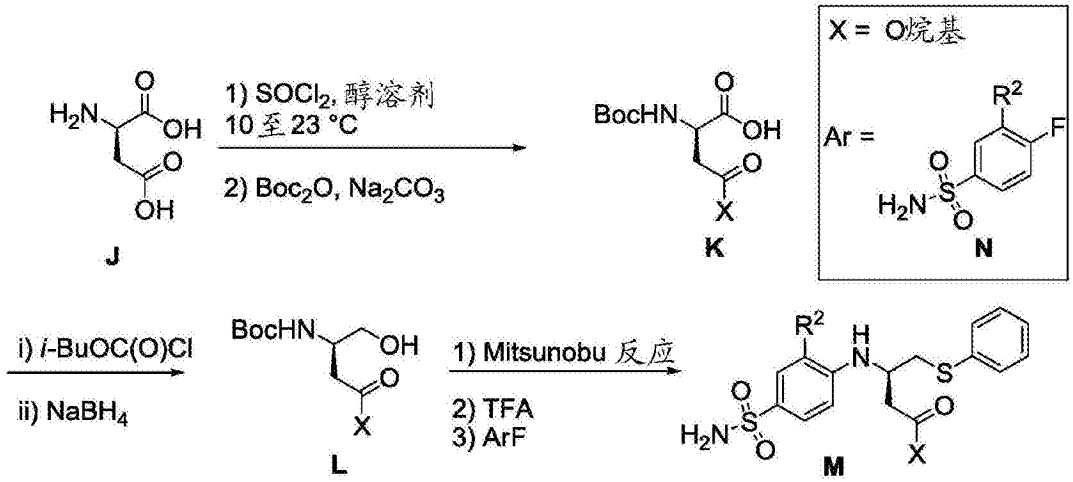
[0109] 在约50℃至约70℃的温度下，使式(4-d)的化合物与式(4-5)的胺化合物在适合的碱和适合的溶剂存在下进一步偶合以形成式(4-e)的磺酰胺化合物(例如，其中X＝-OAlk)。在一些实施方式中，在约50℃的温度下进行反应。适合的碱包括但不限于DIPEA、三乙胺、N-甲基吗啉或碳酸钾。在一些实施方式中，适合的碱是三乙胺。在一些实施方式中，适合的碱是碳酸钾。适合的溶剂包括但不限于N,N-二甲基甲酰胺。

[0110] 当式(4-e)的化合物中X＝N(R_3R_4)时，使用适合的还原剂在任一个本领域普通技术人员已知的条件下进行酰胺还原以形成式(1-i)的化合物。在一些实施方式中，适合的还原剂是硼烷-四氢呋喃复合物。

[0111] 当式(4-e)的化合物中X＝-Oalk时，在本领域普通技术人员已知的条件下进行还原反应以形成式(4-f)的相应的醛化合物。在本领域普通技术人员已知的条件下，在胺HNR_3R_4的存在下使用适合的还原剂对式(4-f)的化合物进行还原氨化以形成式(1-i)的胺化合物。适合的还原剂包括但不限于乙酰氧基硼氢化钠。

[0112] 方案4A

[0113] 按照上面方案4中所描述制备式(4-e)的化合物的可选的方法是通过本文公开的方法，例如，根据下面方案4A来制备式M的化合物。

[0114] 

[0115] 如方案4A中所描述，在适合的醇溶剂存在下经酸催化的酯化作用，然后通过用叔丁基羰基保护自由的NH_2，将D-天冬氨酸(J)转化成式(K)的N-Boc保护的甲基酯化合物。在一些实施方式中，适合的醇溶剂是甲醇。步骤1)在适合的酸性试剂的存在下在约-10℃至约23℃的温度下进行。在一些实施方式中，适合的酸试剂是亚硫酰氯(thiolnyl chloride)。在一些实施方式中，适合的酸催化剂是无水HCl。在一些实施方式中，适合的酸催化剂是无水硫酸。N-Boc保护在二叔丁基二碳酸酯(Boc_2O)的存在下在适合的碱如碳酸钾的存在下以及在适合的溶剂混合物的存在下进行。示例性溶剂混合物包括但不限于：乙酸乙酯/水、二噁烷/水或四氢呋喃/水。在一些实施方式中，N-Boc保护反应的温度是约0℃至约23℃。在一

些实施方式中，适合的碱是碳酸氢钠。在一些实施方式中，适合的碱是碳酸钠。

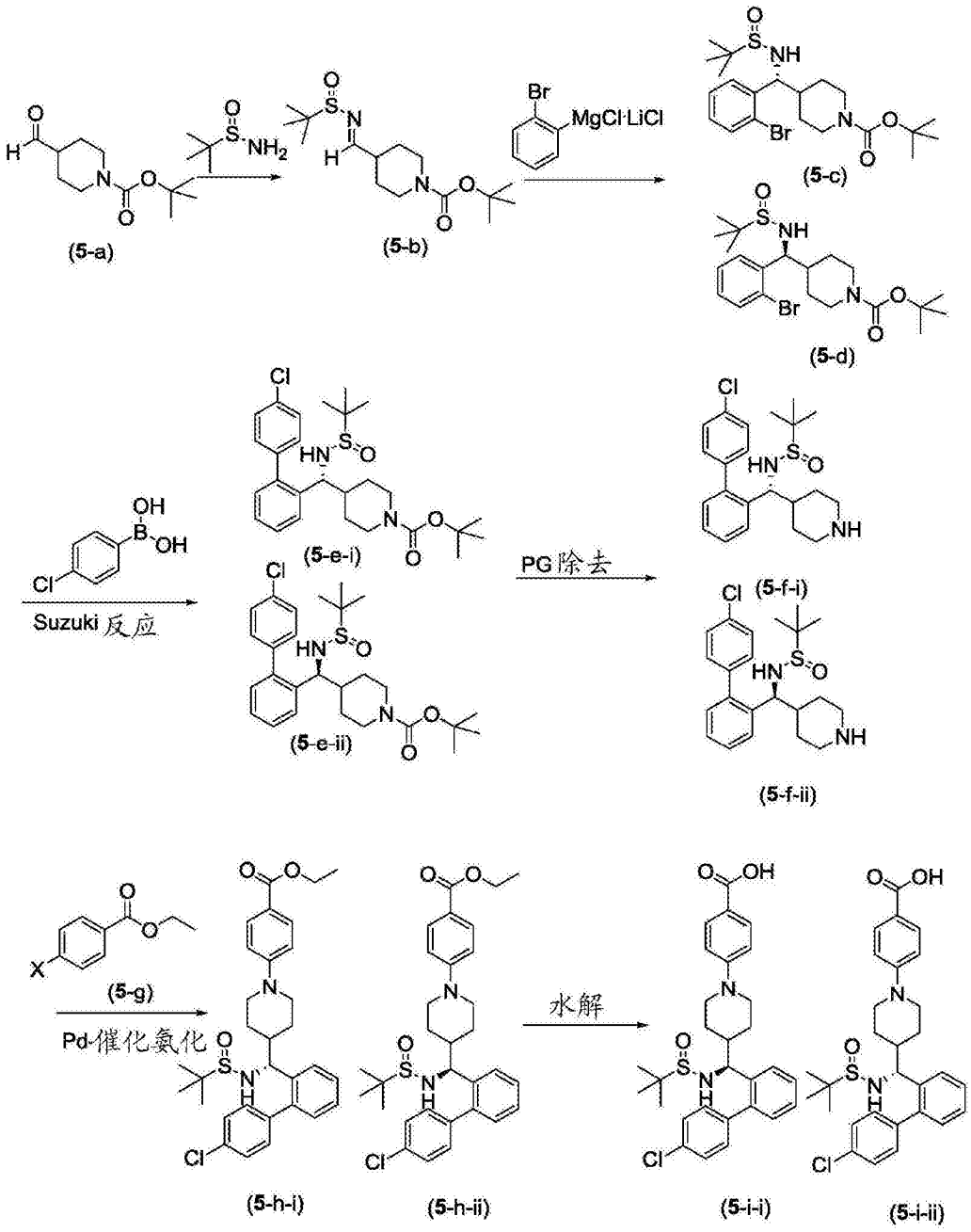
[0116] 通过将(K)的酸部分转化成混合的酐并且随后还原成相应的醇，N-Boc保护的烷基酯(K)转化成伯醇(L)。将(K)转化成混合的酐在适合的碱存在下进行。在一些实施方式中，适合的碱是N-甲基吗啉。在一些实施方式中，适合的烷基氯甲酸酯是异丁基氯甲酸酯。在一些实施方式中，适合的温度是约-20℃至约0℃。在一些实施方式中，适合的溶剂是四氢呋喃。在一些实施方式中，适合的溶剂是1,2-二甲氧基乙烷或二乙基醚。在一些实施方式中，使用适合的碱例如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺。在一些实施方式中，适合的烷基氯甲酸酯是氯甲酸乙酯。在一些实施方式中，适合的酰基氯化物是新戊酰氯。混合酐的还原通过加入适合的还原剂例如硼氢化钠使用适合的共溶剂例如甲醇在约-10℃至约0℃下进行。在一些实施方式中适合的共溶剂是水。在一些实施方式中，适合的共溶剂是乙醇。在一些实施方式中，使用适合的试剂例如四氢呋喃中的硼烷-四氢呋喃复合物在诸如0℃至23℃的温度下，将酸直接转化成醇。

[0117] 先使用Mitsunobu反应条件，之后在酸性条件下除去Boc保护基，并且再后来加成到芳基氟化物(N)上，将醇(L)转化成磺酰胺(M)。Mitsunobu反应使用适合的溶剂例如四氢呋喃在约0℃至约23℃下在硫代苯酚、适合的三烷基膦或三芳基膦例如三丁基膦以及适合的偶氮二碳酰基试剂例如偶氮二碳酰基二哌啶的存在下进行。在一些实施方式中，适合的三芳基膦是三苯基膦。在一些实施方式中，适合的偶氮二碳酰基试剂是二异丙基偶氮二碳酸酯。在一些实施方式中，适合的溶剂是醚、N,N-二甲基甲酰胺或二氯甲烷。Boc保护基的除去使用适合的酸例如三氟乙酸、硫酸或盐酸在适合的溶剂例如二氯甲烷、二噁烷或水中在23℃下进行。在一些实施方式中，脱保护反应在0℃至23℃下进行。然后在一温度例如50℃下在适合的碱例如N,N-二异丙基胺的存在下在适合的溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺的存在下将粗的脱保护原料直接加到芳基氟化物(N)中。在一些实施方式中，适合的碱是三乙胺或碳酸钾。在一些实施方式中，适合的温度是50至70℃。

[0118] 式(5-i-i)和/或(5-i-ii)的羧酸可以通过本文公开的方法制备，例如根据下面的方案5制备。

[0119] 方案5

[0120]



[0121] 使用外消旋的2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺辅助基团和适合的酸催化剂在适合的溶剂中将醛(5-a)转化成亚磺酰基亚胺(5-b)(Acc.Chem.Res.2002,35,984)。在一些实施方式中,辅助基团是(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。在一些实施方式中,辅助基团是(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺。在一些实施方式中适合的酸催化剂是无水硫酸铜(II)。在一些实施方式中,适合的酸催化剂是乙氧基钛(IV)。转化在约0℃至约60℃下使用适合的溶剂进行。在一些实施方式中,适合的溶剂是二氯甲烷。在一些实施方式中,适合的溶剂是四氢呋喃。

[0122] 根据Angew.Chem.Int.Ed.,2004,43,3333中报道的过程在约-20℃至约0℃ 的温度下在适合的溶剂(例如,四氢呋喃)中使亚磺酰亚胺(5-b)与Grignard试剂反应以提供式(5-c)和/或(5-d)的亚磺酰胺化合物。

[0123] 式(5-e-i)和/或(5-e-ii)的化合物通过在式(5-c)和/或(5-d)的化合物上在本领域任一普通技术人员已知的条件下进行Suzuki反应来制备(参见J.Am.Chem.Soc.2005,

127,4685;和Nature Protocols 2007,2,3115.Aldrichimica Acta 2006,39,17)。在一些实施方式中,用于反应的适合的配体是二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯基。在一些实施方式中,适合的钯源是三(二亚苄基丙酮)二钯(0)。在一些实施方式中适合的碱是磷酸三钾。

[0124] 式(5-f-i)和/或(5-f-ii)的化合物通过在酸不稳定的t-Bu亚磺酰胺基团的存在下化学选择性地除去式(5-e-i)和/或(5-e-ii)的Boc基团来制备。在一些实施方式中,该转化在适合的酸例如TFA的存在下、在适合的溶剂例如二氯甲烷中、在约0至约23℃范围内的温度下进行。

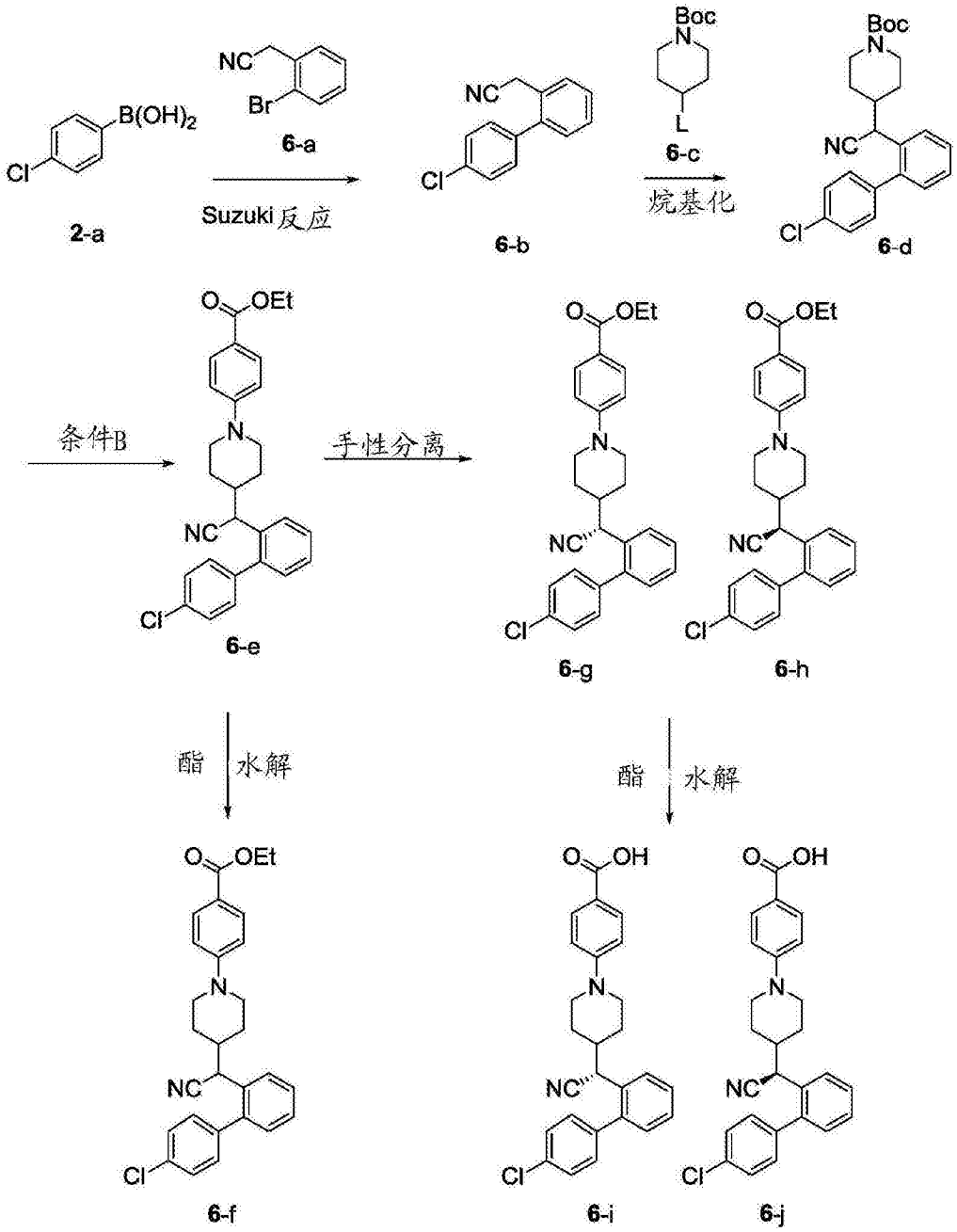
[0125] 式(5-h-i)和/或(5-h-ii)的化合物通过在式(5-g)的化合物的存在下在本领域任一普通技术人员已知的条件下在式(5-f-i)和/或(5-f-ii)的化合物上进行Pd-催化的氨化反应来制备(参见Chem.Sci.2011,2,27,以及其中引用的文献)。在一些实施方式中,使用适合的预成形的(pre-formed)催化剂:配体加合物例如氯(2-二环膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯基)[2-(2-氨基乙基苯基)]Pd(II)甲基丁基加合物。在一些实施方式中,加入另外的二环己基(2'6'-二异丙氧基联苯基-2-基)膦。在一些实施方式中使用适合的碱,其包括但不限于碳酸铯。该转化在约80至约120℃的温度范围下进行。

[0126] 式(5-i-i)和/或(5-i-ii)的化合物通过使用本领域普通技术人员已知的标准条件对式(5-h-i)和/或(5-h-ii)的化合物进行酯水解来制备,作为非对映体的混合物或单一非对映体。

[0127] 在某些实施方式中,羧酸(6-f)、(6-i)和(6-j)根据方案6制备。

[0128] 方案6

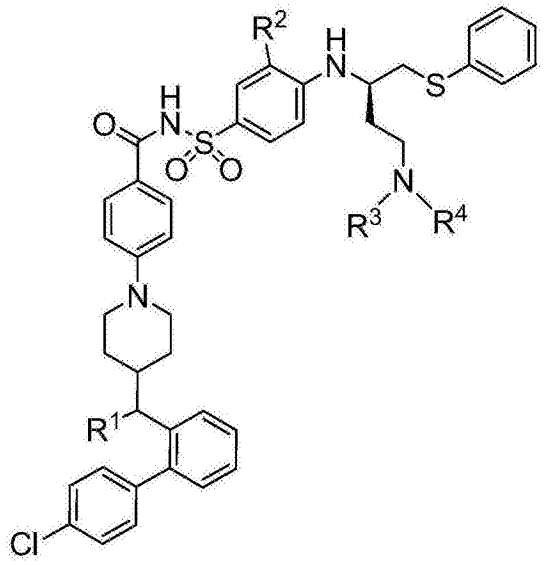
[0129]



[0130] III.本发明的化合物

[0131] 本发明提供的化合物包括上面一般描述的那些,并且由每个本文公开的这些化合物的全部类、亚类和种类进一步阐述。

[0132] 本发明涉及式(I)的化合物:

[0133] 

式(I)

[0134] 和/或其药学上可接受的盐，其中：

[0135] R^1选自-CN、$-OR^{1a}$和$-N(R^{1a})_2$；

[0136] R^{1a}在每次出现时独立地选自H、C_{1-4}烷基、$-C(O)CH_2NH_2$、

[0137] $-C(O)CH_2NHCH_3$，并且当R^1是$-OR^{1a}$时，那么R^{1a}另外地选自$-P(=O)(OH)(OCH_3)$、$-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$、$-CH_2OP(=O)(OH)[OC(CH_3)_3]$和$-CH_2OP(=O)[OC(CH_3)_3]_2$；

[0138] R^2选自$-N(O)_2$和$-S(O)_2CF_3$；

[0139] R^3选自H和C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基用一个或更多个R^{40}任选地取代；

[0140] R^4选自H和C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基用一个或更多个R^{40}任选地取代；

[0141] 或R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成5-或6-元杂环，其中

[0142] i)所述5-或6-元杂环用一个或多个R^{40}在碳上任选地取代；并且

[0143] ii)如果所述5-或6-元杂环包含氮，该氮用R^{40*}任选地取代以形成叔胺；

[0144] R^{40*}是C_{1-4}烷基和$-(CH_2)_2OP(=O)(OH)_2$，其中所述C_{1-4}烷基用一个或更多个R^a任选地取代；

[0145] R^{40}在每次出现时选自$-OR^{40a}$、$-N(R^{40a})_2$、$-CH_2OR^{5a}$、$-CH_2N(R^{5a})_2$、$-OP(=O)(OH)_2$和$-OP(=O)[OC(CH_3)_3]_2$；

[0146] R^{5a}在每次出现时选自H和C_{1-3}烷基；

[0147] R^{40a}在每次出现时独立地选自H和C_{1-4}烷基；并且

[0148] R^a选自卤基(halo)、$-OR^m$和$-N(R^m)_2$；并且

[0149] R^m在每次出现时独立地选自H和C_{1-4}烷基。

[0150] 本发明的另外的实施方式如下。这些另外的实施方式涉及式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物以及其药学上可接受的盐。若适合，可使用这些特定的取代基，定义、权利要求或实施方式是前文和后文中限定的。

[0151] 在一些实施方式中，本发明涉及式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐，其中：

[0152] R^1选自-CN、$-OR^{1a}$和$-N(R^{1a})_2$；

[0153] R^{1a}在每次出现时独立地选自H、C_{1-4}烷基、$-C(O)CH_2NH_2$和$-C(O)CH_2NHCH_3$；

[0154] R^2选自$-N(O)_2$和$-S(O)_2CF_3$；

[0155] R^3选自H和C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基用一个或更多个R^{40}任选地取代；

[0156] R^4选自H和C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基用一个或更多个R^{40}任选地取代；

[0157] 或R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成5-或6-元杂环，其中

[0158] i)所述5-或6-元杂环用一个或更多个R^{40}在碳上任选地取代；并且

[0159] ii)如果所述5-或6-元杂环包含氮，该氮用R^{40*}任选地取代以形成叔胺；

[0160] R^{40*}的C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基用一个或更多个R^a任选地取代；

[0161] R^{40}在每次出现时选自$-OR^{40a}$、$-N(R^{40a})_2$、$-CH_2OR^{5a}$、$-CH_2N(R^{5a})_2$；

[0162] R^{5a}在每次出现时选自H和C_{1-3}烷基；

[0163] R^{40a}在每次出现时独立地选自H和C_{1-4}烷基；并且

[0164] R^a选自卤基、$-OR^m$和$-N(R^m)_2$；并且

[0165] R^m在每次出现时独立地选自H和C_{1-4}烷基。

[0166] 在一些实施方式中，本发明涉及式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐，其中：

[0167] R^1选自-CN、$-OR^{1a}$和$-N(R^{1a})_2$；

[0168] R^{1a}在每次出现时独立地选自H、C_{1-4}烷基、$-C(O)CH_2NH_2$、$-C(O)CH_2NHCH_3$，并且当R^1是$-OR^{1a}$时，那么R^{1a}另外地选自：$-P(=O)(OH)(OCH_3)$、$-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$、$-CH_2OP(=O)(OH)[OC(CH_3)_3]$和$-CH_2OP(=O)[OC(CH_3)_3]_2$；

[0169] R^2选自$-N(O)_2$和$-S(O)_2CF_3$；

[0170] R^3选自H和C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基用一个或更多个R^{40}任选地取代；

[0171] R^4选自H和C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基用一个或更多个R^{40}任选地取代；

[0172] 或R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成5-或6-元杂环，其中

[0173] i)所述5-或6-元杂环用一个或多个R^{40}在碳上任选地取代；并且

[0174] ii)如果所述5-或6-元杂环包含氮，该氮用R^{40*}任选地取代以形成叔胺；

[0175] R^{40*}选自C_{1-4}烷基和$-(CH_2)_2OP(=O)(OH)_2$，其中所述C_{1-4}烷基用一个或多个R^a任选地取代；

[0176] R^{40}在每次出现时选自$-OR^{40a}$、$-N(R^{40a})_2$、$-CH_2OR^{5a}$、$-CH_2N(R^{5a})_2$、$-OP(=O)(OH)_2$和$-OP(=O)[OC(CH_3)_3]_2$；

[0177] R^{5a}在每次出现时选自H和C_{1-3}烷基；

[0178] R^{40a}在每次出现时独立地选自H和C_{1-4}烷基；并且

[0179] R^a选自卤、$-OR^m$和$-N(R^m)_2$；并且

[0180] R^m在每次出现时独立地选自H和C_{1-4}烷基；

[0181] 并且其中R^1、R^3或R^4中的至少一个包含$-P(=O)-$基团。

[0182] 在一些实施方式中，本发明涉及式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐，其中：

[0183] R^1选自-CN、$-OR^{1a}$和$-N(R^{1a})_2$；

[0184] R^{1a}在每次出现时独立地选自H、C_1烷基、$-C(O)CH_2NH_2$和$-C(O)CH_2NHCH_3$；

[0185] R^2选自$-N(O)_2$和$-S(O)_2CF_3$；

[0186] R^3选自C_{1-2}烷基，其中所述C_{1-2}烷基用一个或更多个R^{40}任选地取代；

[0187] R^4选自C_{1-2}烷基，其中所述C_{1-2}烷基用一个或多个R^{40}任选地取代；

[0188] 或R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成5-或6-元杂环，其中

[0189] i)所述5-或6-元杂环用一个或多个R^{40}在碳上任选地取代；并且

[0190] ii)如果所述5-或6-元杂环包含氮，该氮用R^{40*}任选地取代以形成叔胺；

[0191] R^{40*}选自C_{2-3}烷基，其中所述C_{2-3}烷基用一个或更多个R^a任选地取代；

[0192] R^{40}在每次出现时选自$-OR^{40a}$、$-CH_2OR^{5a}$和$-CH_2N(R^{5a})_2$；

[0193] R^{5a}在每次出现时选自H和C_2烷基；

[0194] R^{40a}在每次出现时独立地是H；并且

[0195] R^a选自卤和$-OR^m$；并且

[0196] R^m在每次出现时独立地是H。

[0197] 在一些实施方式中，本发明涉及式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐，其中：

[0198] R^1是$-OR^{1a}$；

[0199] R^{1a}在每次出现时独立地选自H、$-P(=O)(OH)(OCH_3)$、$-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$、$-CH_2OP(=O)(OH)[OC(CH_3)_3]$和$-CH_2OP(=O)[OC(CH_3)_3]_2$；

[0200] R^2是$-S(O)_2CF_3$；

[0201] R^3是C_{1-2}烷基，其中所述C_{1-2}烷基用一个或多个R^{40}任选地取代；

[0202] R^4是C_{1-2}烷基，其中所述C_{1-2}烷基用一个或多个R^{40}任选地取代；

[0203] 或R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成5-或6-元杂环，其中

[0204] i)所述5-或6-元杂环用一个或多个R^{40}在碳上任选地取代；并且

[0205] ii)如果所述5-或6-元杂环包含氮，该氮用R^{40*}任选地取代以形成叔胺；

[0206] R^{40*}是$-(CH_2)_2OP(=O)(OH)_2$；

[0207] R^{40}在每次出现时选自$-OP(=O)(OH)_2$和$-CH_2N(R^{5a})_2$；

[0208] R^{5a}在每次出现时选自H和C_2烷基；

[0209] R^a选自卤、$-OR^m$和$-N(R^m)_2$；并且

[0210] R^m在每次出现时独立地选自H和C_{1-4}烷基。

[0211] 在一些实施方式中，本发明涉及式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐，其中：

[0212] R^1是-OH；

[0213] R^2是$-S(O)_2CF_3$；

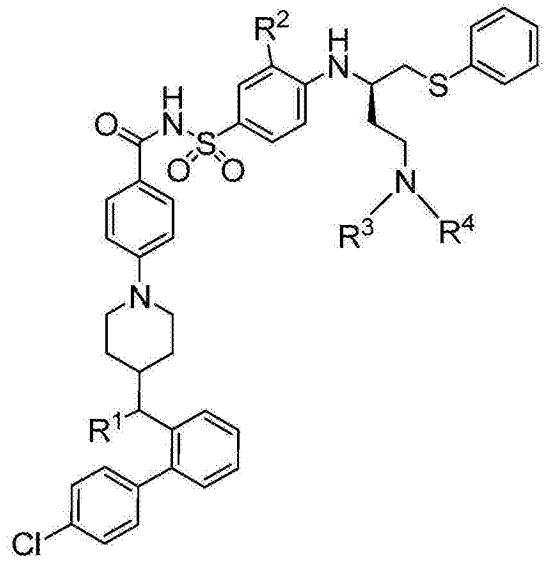
[0214] R^3是C_{1-2}烷基，其中所述C_{1-2}烷基用一个或多个R^{40}任选地取代；

[0215] R^4是C_{1-2}烷基，其中所述C_{1-2}烷基用一个或多个R^{40}任选地取代；

[0216] R^{40}在每次出现时选自$-OR^{40a}$和$-OP(=O)(OH)_2$；并且

[0217] R^{40a}是H。

[0218] 在某些实施方式中，本发明提供式(I)的化合物：

[0219] 

式(I)

[0220] 和/或其药学上可接受的盐，其中：

[0221] R^1选自-CN、$-OR^{1a}$和$-N(R^{1a})_2$；

[0222] R^{1a}在每次出现时独立地选自H和C_{1-4}烷基；

[0223] R^2选自$-N(O)_2$和$-S(O)_2CF_3$；

[0224] R^3选自H和C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基用一个或更多个R^{40}任选地取代；

[0225] R^4选自H和C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基用一个或更多个R^{40}任选地取代；

[0226] 或R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成5-或6-元杂环，其中：

[0227] i)所述5-或6-元环不是吗啉代；

[0228] ii)所述5-或6-元杂环用一个或多个R^{40}在碳上任选地取代；并且

[0229] iii)如果所述5-或6-元杂环包含-NH-部分，该氮用R^{40*}任选地取代；

[0230] R^{40*}是C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基用一个或多个R^a任选地取代；

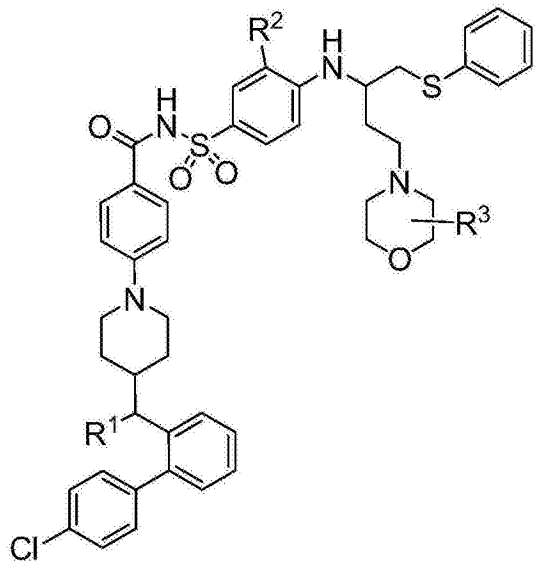
[0231] R^{40}选自$-OR^{40a}$和$-N(R^{40a})_2$；

[0232] R^{40a}在每次出现时独立地选自H和C_{1-4}烷基；并且

[0233] R^a选自卤、$-OR^m$和$-N(R^m)_2$；并且

[0234] R^m在每次出现时独立地选自H和C_{1-4}烷基。

[0235] 在某些实施方式中，本发明提供式(I-c)的化合物：

[0236] 

式 (I-c)

[0237] 和/或其药学上可接受的盐，其中：

[0238] R^1选自-CN、$-OR^{1a}$和$-N(R^{1a})_2$；

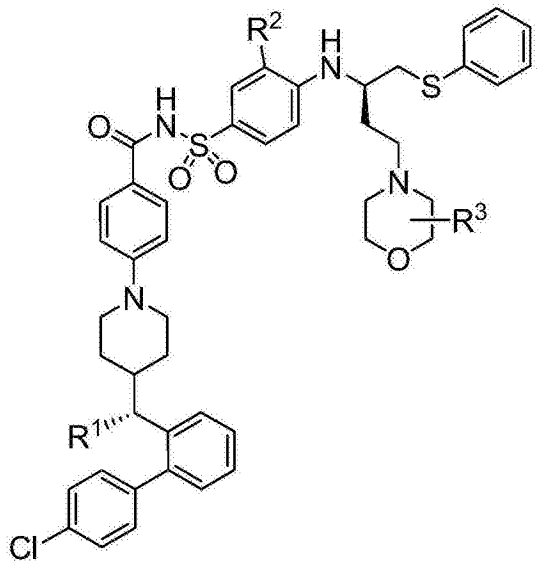
[0239] R^{1a}在每次出现时独立地选自H和C_{1-3}烷基；

[0240] R^2选自$-N(O)_2$和$-S(O)_2CF_3$；

[0241] R^3选自$-CH_2OR^{3a}$和$-CH_2N(R^{3a})_2$；并且

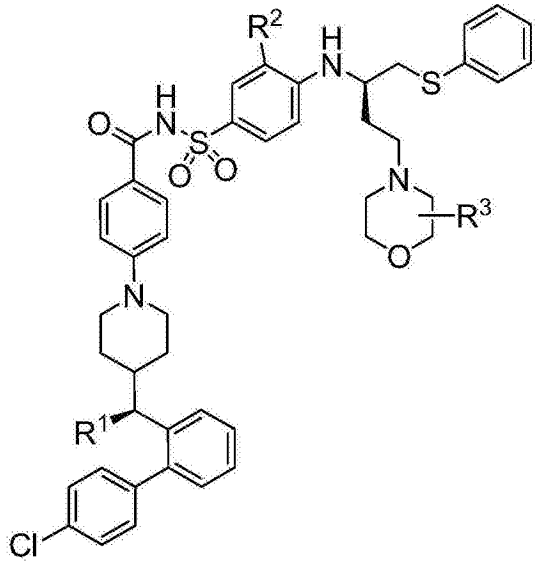
[0242] R^{3a}选自H和C_{1-3}烷基。

[0243] 在某些实施方式中，本发明提供的化合物具有式(I-d)和/或(I-e)中列出的结构：



式 (I-d)

[0244]



式 (I-e)

[0245] 和/或其药学上可接受的盐，其中R^1、R^2和R^3中的每个如本文的类和亚类中所定义和所述的。

[0246] R^1实施方式

[0247] 如本文一般性的定义，R^1选自-CN、$-OR^{1a}$和$-N(R^{1a})_2$。

[0248] 在一方面，R^1选自-OH和-CN。

[0249] 在一些实施方式中，R^1是-OH。在一些实施方式中，R^1是-CN。在一些实施方式中R^1是$-NH_2$。在一些实施方式中R^1是$-CH_2OP(=O)[OC(CH_3)_3]_2$。在一些实施方式中$R^1$是$-CH_2OP(=O)(OH)[OC(CH_3)_3]$。在一些实施方式中$R^1$是$-P(=O)(OCH_2CH_3)_2$。在一些实施方式中$R^1$是$-P(=O)(OH)(OCH_3)$。在一些实施方式中$R^1$是$-NHC(O)CH_2NHCH_3$。在一些实施方式中$R^1$是$-NHC(O)CH_2NH_2$。在一些实施方式中$R^1$是$-N(CH_3)_2$。

[0250] R^2实施方式

[0251] 如上面一般性的定义，R^2选自$-NO_2$和$-SO_2CF_3$。

[0252] 在一些实施方式中，R^2是-N(O)$_2$。在一些实施方式中，R^2是-S(O)$_2CF_3$。

[0253] R^3实施方式

[0254] 如上面一般性的定义，R^3选自H和C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基用一个或更多个R^{40}任选地取代。

[0255] 在一方面，R^3选自-CH_2OR^{3a}和-$CH_2N(R^{3a})_2$。

[0256] 在一些实施方式中，R^3选自-CH_2OH和-$CH_2N(R^{3a})_2$。在一些实施方式中R^3是甲基。在一些实施方式中R^3是用一个或多个R^{40}任选地取代的甲基。在一些实施方式中R^3是用一个或多个R^{40}任选地取代的乙基。在一些实施方式中R^3是乙基。在一些实施方式中R^3是-CH_2CH_2OH。在一些实施方式中R^3是-$CH_2CH_2OP(=O)(OH)_2$。

[0257] R^{3a}实施方式

[0258] 在一方面，R^{3a}在每次出现时独立地选自H和C_{1-3}烷基。在一些实施方式中，R^{3a}是乙基。

[0259] R4实施方式

[0260] 如上面一般性的定义，R^4选自H和C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基用一个或更多个R^{40}任选地取代。

[0261] 在一些实施方式中，R^4是H。在一些实施方式中R^4是甲基。在一些实施方式中R^4是用一个或更多个R^{40}任选地取代的甲基。在一些实施方式中R^4用一个或更多个R^{40}任选地取代的乙基。在一些实施方式中R^4是乙基。在一些实施方式中R^4是-CH_2CH_2OH。在一些实施方式中R^4是-$CH_2CH_2OP(=O)(OH)_2$。

[0262] R^3和R^4实施方式

[0263] 在一方面，R^3是C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基用一个或更多个R^{40}任选地取代；R^4是C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基用一个或更多个R^{40}任选地取代；并且R^{40}是-OH。

[0264] 在另一方面，R^3选自甲基和乙基，其中所述甲基和乙基用一个或多个R^{40}任选地取代；R^4是乙基，其中所述乙基用一个或更多个R^{40}任选地取代；并且R^{40}是-OH。

[0265] 在另一方面，R^3选自甲基、乙基和2-羟基乙基；并且R^4选自甲基和2-羟基乙基。

[0266] 在另一方面，R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成5-或6-元杂环，其中：

[0267] i)所述5-或6-元环不是吗啉代；

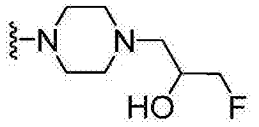
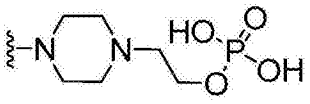
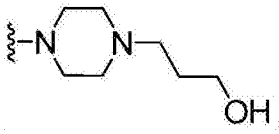
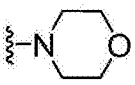
[0268] ii)如果所述5-或6-元杂环包含-NH-部分，那么该氮用R^{40*}任选地取代；R^{40*}是C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基用一个或多个R^a任选地取代；并且R^a在每次出现时独立地选自卤和-OH。

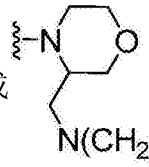
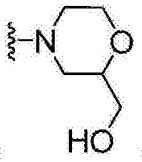
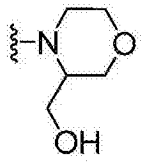
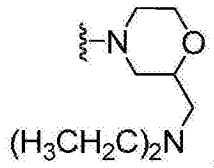
[0269] 在另一方面，R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成哌嗪1-基环，其中所述哌嗪1-基环用R^{40*}在氮上任选地取代；R^{40*}是C1-4烷基，其中所述C_{1-4}烷基用一个或更多个R^a任选地取代；并且R^a在每次出现时独立地选自卤和-OH。

[0270] 在另一方面，R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成哌嗪1-基环，其中所述哌嗪1-基环用R^{40*}在氮上任选地取代；R^{40*}选自乙基和丙基，其中所述乙基和丙基用一个或多个R^a任选地取代；并且R^a在每次出现时独立地选自氟和-OH。

[0271] 在另一方面，R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成选自4-(3-氟-2-羟基丙基)哌嗪-1-基和4-(2-羟基乙基)哌嗪1-基的成员。

[0272] 在一些实施方式中R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成4-(3-氟-2-羟基丙基)

哌嗪-1-基。在一些实施方式中R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成在一些实施方式中R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成。在一些实施方式中R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成。在一些实施方式中R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成。

在一些实施方式中R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成。在一些实施方式中R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成。在一些实施方式中R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成。在一些实施方式中R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成。

[0273] R^1、R^2和R^3实施方式

[0274] 在一方面，R^1选自-OH和-CN；R^2选自$-NO_2$和$-SO_2CF_3$；R^3选自$-CH_2OR^{3a}$和$-CH_2N(R^{3a})_2$；并且R^{3a}在每次出现时独立地选自H和C_{1-3}烷基。

[0275] 在另一方面，R^1选自-OH和-CN；R^2选自$-NO_2$和$-SO_2CF_3$；R^3选自$-CH_2OH$和$-CH_2N(R^{3a})_2$；并且R^{3a}是乙基。

[0276] R^1、R^2、R^3和R^4实施方式

[0277] 在一方面，R^1是-OH；R^2选自$-N(O)_2$和$-S(O)_2CF_3$；R^3是C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基用一个或更多个R^{40}任选地取代；R^4是C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基用一个或多个R^{40}任选地取代；或R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成5-或6-元杂环，其中：

[0278] i)所述5-或6-元环不是吗啉代；

[0279] ii)如果所述5-或6-元杂环包含-NH-部分，该氮用R^{40*}任选地取代；

[0280] R^{40*}是C_{1-4}烷基，其中所述C_{1-4}烷基用一个或多个R^a任选地取代；R^{40}是-OH；并且R^a在每次出现时独立地选自卤和-OH。

[0281] 在另一方面，R^1是-OH；R^2选自-N(O)$_2$和-S(O)$_2CF_3$；R^3选自甲基、乙基和2-羟基乙基；R^4选自甲基和2-羟基乙基；

[0282] 或者R^3和R^4与它们所连接的氮原子一起形成哌嗪1-基环，其中所述哌嗪 1-基环用R^{40*}在氮上任选地取代；R^{40*}选自乙基和丙基，其中所述乙基和丙基用一个或更多个R^a任选地取代；并且R^a在每次出现时独立地选自氟和OH。

[0283] 在一些实施方式中，R^1是-OH；R^2是-S(O)$_2CF_3$；R^3是甲基；并且R^4是-CH_2CH_2OH。

[0284] 在一些实施方式中，R^1是-OH；R^2是-S(O)$_2CF_3$；R^3是乙基；并且R^4是-CH_2CH_2OH。

[0285] 在一些实施方式中，R^1是-OH；R^2是-S(O)$_2CF_3$；R^3是-CH_2CH_2OP(=O)(OH)$_2$；并且R^4是乙基。

[0286] 在一些实施方式中，R^1是-OH；R^2是-S(O)$_2CF_3$；R^3是-CH_2CH_2OP(=O)(OH)$_2$；并且R^4是甲基。

[0287] 在一方面，提供选自以下的化合物：

[0288] 4-(4-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0289] 4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(二甲基氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0290] 4-(4-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0291] 4-(4-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(乙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0292] N-(4-4-(双(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)-4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺；和

[0293] 4-(4-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((2R)-4-(4-(3-氟-2-羟基丙基)哌嗪-1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0294] 和/或其药学上可接受的盐。

[0295] 在另一方面，提供选自以下的化合物：

[0296] 4-{4-[(S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-(吗啉-4-基)-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺；

[0297] 4-{4-[(R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-(吗啉-4-基)-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺；

[0298] 4-{4-[(S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-(吗啉-4- 基)-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]苯甲酰胺；

[0299] 4-{4-[(R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-(吗啉-4-基)-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]苯甲酰胺；

[0300] 4-{4-[(4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-(吗啉-4-基)-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺；

[0301] 4-{4-[(S)-(4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-(吗

啉-4-基)-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺；

[0302] 4-{4-[(R)-(4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-(吗啉-4-基)-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺；

[0303] 4-{4-[(S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-[(3S)-3-{[二乙基氨基]甲基}吗啉-4-基]-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺；

[0304] 4-{4-[(R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-[(3S)-3-{[二乙基氨基]甲基}吗啉-4-基]-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺；

[0305] 4-{4-[(S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-[(3R)-3-{[二乙基氨基]甲基}吗啉-4-基]-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺；

[0306] 4-{4-[(R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-[(3R)-3-{[二乙基氨基]甲基}吗啉-4-基]-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺；

[0307] 4-{4-[(S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-[(2R)-2-(羟基甲基)吗啉-4-基]-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺；

[0308] 4-{4-[(R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-[(2R)-2-(羟基甲基)吗啉-4-基]-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺；

[0309] 4-{4-[(S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-[(2S)-2-(羟基甲基)吗啉-4-基]-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺；

[0310] 4-{4-[(R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-[(2S)-2-(羟基甲基)吗啉-4-基]-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺；

[0311] 4-{4-[(S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-[(3R)-3-(羟基甲基)吗啉-4-基]-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺；

[0312] 4-{4-[(R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-[(3R)-3-(羟基甲基)吗啉-4-基]-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺；

[0313] 4-{4-[(S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-[(3S)-3-(羟基甲基)吗啉-4-基]-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺；

[0314] 4-{4-[(R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-[(3S)-3-(羟基甲基)吗啉-4-基]-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺；

[0315] 4-{4-[(S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-{(2S)-2-[(二乙基氨基)甲基]吗啉-4-基}-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺;

[0316] 4-{4-[(R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-{(2S)-2-[(二乙基氨基)甲基]吗啉-4-基}-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺;

[0317] 4-{4-[(S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-{(2R)-2-[(二乙基氨基)甲基]吗啉-4-基}-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺;和

[0318] 4-{4-[(R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-基}-N-[(4-{[(2R)-4-{(2R)-2-[(二乙基氨基)甲基]吗啉-4-基}-1-(苯硫基)丁-2-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺,

[0319] 和/或其药学上可接受的盐。

[0320] 在另一方面,提供选自以下的化合物:

[0321] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺;

[0322] 4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((S)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺;

[0323] 4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-羟基乙 基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺;

[0324] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((S)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺;

[0325] 4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((S)-4-(乙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺;

[0326] 4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(乙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺;

[0327] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((S)-4-(乙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺;

[0328] N-(4-((R)-4-(双(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)-4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺;

[0329] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(4-((R)-3-氟-2-羟基丙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯

基磺酰基)苯甲酰胺;

[0330] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(4-((S)-3-氟-2-羟基丙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺;

[0331] 2,2′-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基)双(磷酸二氢酯);

[0332] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(乙基)氨基)乙基磷酸二氢酯;

[0333] 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(乙基)氨基)乙基磷酸二氢酯;

[0334] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(乙基)氨基)乙基磷酸二氢酯;

[0335] 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(乙基)氨基)乙基磷酸 二氢酯;

[0336] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(甲基)氨基)乙基磷酸二氢酯;

[0337] 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(甲基)氨基)乙基磷酸二氢酯;

[0338] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(甲基)氨基)乙基磷酸二氢酯;

[0339] 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(甲基)氨基)乙基磷酸二氢酯;

[0340] 4-(4-((R)-氨基(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺;

[0341] 4-(4-((R)-氨基(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(乙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺;

[0342] 4-(4-((R)-氨基(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰

胺；

[0343] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0344] 4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0345] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((R)-2-(羟基甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0346] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((S)-2-(羟基甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0347] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((R)-3-(羟基甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0348] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((S)-3-(羟基甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0349] (R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基二乙基磷酸酯；

[0350] (R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基甲基磷酸氢酯；

[0351] 4-(4-((R)-氨基(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0352] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(2-(甲基氨基)乙酰氨基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0353] 4-(4-((R)-(2-氨基乙酰氨基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0354] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0355] 和/或其药学上可接受的盐。

[0356] 本发明示例性化合物包括：

[0357] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺，甲酸盐；

[0358] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(二甲基氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0359] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲

酰胺；

[0360] 4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((S)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0361] 4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0362] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((S)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0363] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-羟基乙 基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺,甲酸盐；

[0364] 4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((S)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺,甲酸盐；

[0365] 4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺,甲酸盐；

[0366] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((S)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺,甲酸盐；

[0367] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(乙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0368] 4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((S)-4-(乙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0369] 4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(乙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0370] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((S)-4-(乙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0371] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(乙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺,甲酸盐；

[0372] 4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((S)-4-(乙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲

酰胺，甲酸盐；

[0373] 4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(乙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺，甲酸盐；

[0374] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((S)-4-(乙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺，甲酸盐；

[0375] N-(4-((R)-4-(双(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)-4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺，甲 酸盐；

[0376] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(4-((R)-3-氟-2-羟基丙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺甲酸盐；

[0377] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(4-((R)-3-氟-2-羟基丙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺甲酸；

[0378] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(4-((S)-3-氟-2-羟基丙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺甲酸盐，非对映体的混合物；

[0379] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(4-((S)-3-氟-2-羟基丙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0380] 4-(4-((R)-氨基(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺，甲酸盐；

[0381] 4-(4-((R)-氨基(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(乙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺，甲酸盐；

[0382] 4-(4-((R)-氨基(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺，甲酸盐；

[0383] 4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0384] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0385] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0386] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[0387] 4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0388] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯 基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0389] 4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0390] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((S)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0391] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((R)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0392] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((R)-2-(羟基甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺，甲酸盐；

[0393] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((S)-2-(羟基甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺，甲酸盐；

[0394] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((R)-3-(羟基甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺，甲酸盐；

[0395] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((S)-3-(羟基甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺，盐酸盐；

[0396] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((2R)-4-(2S)-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0397] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((2R)-4-(2R)-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺；

[0398] 4-(4-((R)-氨基(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺，甲酸盐；

[0399] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(2-(甲基氨基)乙酰氨基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺，盐酸盐；

[0400] 4-(4-((R)-(2-氨基乙酰氨基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗 啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺盐酸盐；和

[0401] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-

吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺,盐酸盐.

[0402] 本发明的示例性化合物包括:

[0403] 2,2′-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基)双(磷酸二氢盐),盐酸盐;

[0404] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(乙基)氨基)乙基磷酸二氢酯,盐酸盐;

[0405] 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(乙基)氨基)乙基磷酸二氢酯,盐酸盐;

[0406] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(乙基)氨基)乙基磷酸二氢酯,盐酸盐;

[0407] 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(乙基)氨基)乙基磷酸二氢酯,盐酸盐;

[0408] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(乙基)氨基)乙基磷酸二氢酯;

[0409] 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(乙基)氨基)乙基磷酸二氢酯;

[0410] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(乙基)氨基)乙基磷酸二氢酯;

[0411] 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(乙基)氨基)乙基磷酸二氢酯;

[0412] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基) 氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(甲基)氨基)乙基磷酸二氢酯,盐酸盐;

[0413] 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(甲基)氨基)乙基磷酸二氢酯,盐酸盐;

[0414] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(甲基)氨基)乙基磷酸二氢酯,盐酸盐;

[0415] 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯

甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(甲基)氨基)乙基磷酸二氢酯,盐酸盐;

[0416] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(甲基)氨基)乙基磷酸二氢酯;

[0417] 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(甲基)氨基)乙基磷酸二氢酯;

[0418] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(甲基)氨基)乙基磷酸二氢酯;

[0419] 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(甲基)氨基)乙基磷酸二氢酯;

[0420] 2-(4-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)哌嗪-1-基)乙基磷酸二氢酯

[0421] ((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)甲基二叔丁基磷酸酯;

[0422] ((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)甲基叔丁基磷酸氢酯;

[0423] (R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三 氟甲基磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基二乙基磷酸酯,盐酸盐;

[0424] (R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基甲基磷酸氢酯,盐酸盐;

[0425] ((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-((S)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)甲基二叔丁基磷酸酯;和

[0426] ((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-((S)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)甲基叔丁基磷酸氢酯。

[0427] 在另一方面,提供选自以下的化合物:

[0428] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺;

[0429] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(乙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺;

[0430] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(乙基)氨基)乙基磷酸二氢酯;以及

[0431] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(甲基)氨基)乙基磷酸二氢酯,

[0432] 和/或其药学上可接受的盐。

[0433] 本文描述的具体的示例性化合物在下面实施例中阐述。本领域的技术人员将认识到本文描述的化合物(包括实施例中阐述的那些)可以游离的非盐的形式出现或作为盐出现。

[0434] 应当理解,本文描述的任何实施方式可以与本文描述的任何其它适合的实施方式结合以提供另外的实施方式。例如,各种R^1取代实施方式可以与各种R^2和R^3取代实施方式结合;各种R^2取代实施方式可以与各种R^1和R^3取代实施方式结合;并且各种R^3取代实施方式可以与各种R^1和R^2取代实施方式结合。如一个本领域技术人员所理解的,取代基的的任何组合或取代基的群组被认为属于本发明的范围。

[0435] 式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物可以形成稳定的药学上可接受的酸或碱盐或两性离子,并且在这些情况下化合物作为盐或两性离子施用可能是适合的。式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物的盐或碱可以在分离过程中或在化合物的纯化之后制备。式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物具有至少一个可质子化的氮原子并且因此能够形成酸盐或碱盐,例如每当量化合物约1至约3,约1.1至约3,约1.2至约3,约1.3至约3,约1.4至约3,约1.5至约3,约1.6至约3,约1.7至约3,约1.8至约3,约1.9至约3,约2.0至约3,约2.1至约3,约2.2至约3,约2.3至约3,约2.4至约3,约2.5至约3,约2.6至约3,约2.7至约3,约2.8至约3,or约2.9至约3当量的酸或碱。

[0436] 可以通过常规方法形成盐,该常规方法例如通过使产物的游离碱形式与一或多当量的适合的酸在其中盐不可溶的溶剂或媒介中反应或在溶剂例如水中反应,该溶剂在真空中或通过冷冻干燥除去,或通过在适合的离子交换树脂上将存在的盐的阴离子与另一种阴离子交换。

[0437] 因为它们抑制Bcl-2和Bcl-X_L活性的能力,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物是有用的。化合物也用于治疗所有的癌症类型,例如成神经细胞瘤,肠癌例如直肠癌、结肠癌、家族性腺瘤息肉癌和遗传性非息肉性结直肠癌、食管癌、唇癌、喉癌、下咽部癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、髓质甲状腺癌(medullary thyroidea carcinoma)、乳突甲状腺癌(papillary thyroidea carcinoma)、肾癌、肾软组织癌(kidney parenchym carcinoma)、卵巢癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、乳腺癌、泌尿系统癌(urinary carcinoma)、黑素瘤、脑肿瘤例如胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、髓母细胞瘤和外周神经外胚层肿瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、套细胞淋巴瘤(MZL)、多毛细胞

白血病(HCL)、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)、伯基特淋巴瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞学白血病(CLL/SLL)、急性髓样白血病(AML)、慢性髓样白血病(CML)、成人T细胞白血病淋巴瘤、肝细胞癌、胆汁膀胱癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底细胞瘤、畸胎瘤、成视网膜细胞瘤、脉络膜黑素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤(craniopharyngeoma)、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤因肉瘤和浆细胞瘤。

[0438] 在一些实施方式中,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物用于治疗非霍奇金淋巴瘤。在一些实施方式中,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物用于治疗CLL。在一些实施方式中,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、 (I-d)和/或(I-e)的化合物用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)。在一些实施方式中,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物用于治疗弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些实施方式中,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物用于治疗前列腺癌。

[0439] 式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物也将作为标准和试剂,用于确定潜在的药物抑制含BH-3蛋白特别地BCL2家族的能力。这些将在包含本发明的化合物的商业的盒中提供。

[0440] 已经显示式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物抑制Bcl-2和Bcl-X_L活性,如基于下面的试验描述的试验所显示。虽然式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物的药理学性质可以根据结构变化而不同,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的典型的化合物在IC_{50}浓度(获得50%抑制的浓度)或在低于10μM的水平的剂量具有Bcl-2和Bcl-X_L抑制活性。

[0441] 下述的体外结合和细胞试验可以被用于确定本发明的化合物结合到细胞中的Bcl-2并抑制Bcl-2功能的活性和特异性。

[0442] A.Bcl-2结合试验

[0443] 式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物的Bcl-xL和Bcl-2FP结合亲和力可以使用多种已知方法确定。一种这样的试验是使用荧光极化(FP)的敏感性和定量性体外结合试验,荧光极化描述在Wang,J.-L.;Zhang,Z-J.;Choksi,S.;sjam.S.;Lu,Z.;Croce,C.M.;Alnemri,E.S.;Komgold,R.;Huang,Z Cell permeable Bcl-2 binding peptides:a chemical approach to apoptosis induction in tumor cells(细胞可透过的Bcl-2结合肽:在肿瘤细胞中诱导凋亡的化学方法).Cancer Res.2000,60,1498-1502)中。

[0444] 此外,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物与Bcl-2蛋白体外的结合亲和力通过基于荧光极化的竞争性结合试验确定。例如,可以使用c-末端6XHIS标记的Bcl-2(aa 1-204)和C-末端6XHIS标记的Bcl-X_L(aa 1-209)来开发荧光极化(“FP”)试验。示踪剂可以是合成的肽,轭合到异硫氰酸荧光素的BH-3肽(FITC-DLRPEIRIAQELRRIGDEFNETYTRR)。可以将Bcl-2(1.3nM)或Bcl-X_L(0.8nM)的稀释物加到拮抗剂的连续稀释液中并孵育一小时,之后加入试验缓冲液中的2nM的荧光肽示踪剂(Anaspec,Fremont,CA)。最后的试验缓冲液条件可以是20mM HEPES,pH 7.5,1mM DTT,0.005%Tween-20和50mM NaCl。在20分钟的孵育之后可以读数样品。将荧光极化值绘制为拮抗剂浓度的函数。

[0445] 当在基于上面描述的FP试验的FP试验中测定时，下述实施例的抑制活性在表1中显示的IC_{50S}(μM)处测定。

[0446] 表1

[0447]

实施例	Bcl-X_L FP 试验 IC_{50} (M)	Bcl-2 FP 试验 IC_{50} (M)
1	0.001	<0.001
2	0.001	0.0003
3	0.001	<0.0003
4	0.0008	0.0005
5	0.001	0.0008
6	0.002	0.001
7	0.001	0.002
8	0.001	0.0009
9	0.001	0.0009
10	0.001	0.0007
11	0.003	0.004
12	0.003	0.003
13	0.015	0.016
14	0.078	0.253
15	0.001	0.003
16	0.001	0.0008
17	0.001	0.002
18	0.002	0.007
19	0.008	1.195
20	0.001	0.0003
21	0.0005	0.0003
22	0.003	0.0006
23	0.001	0.001
24	0.002	0.0004
25	0.002	0.0004
26	0.0005	0.0004
27	NT	NT
28	0.002	0.004
29	0.012	0.03

[0448]

30	0.001	0.001
31	NT	NT
32	NT	NT
33	0.033	0.03
34	0.019	0.027
35	0.022	0.038
36	0.018	0.024

[0449] B.基于细胞的试验(一种或多种)

[0450] 式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的某些化合物可以在基于细胞的试验中使用Bcl-2和Bcl-X_L依赖的细胞系被测定以确定当用这些化合物处理细胞系时凋亡是否被诱导。示例性细胞系包括用Bcl-2转染的并过表达Bcl-2的FDCP-1细胞系和用Bcl-X_L转染的并过表达Bcl-X_L的FDCP-1细胞系。

[0451] 在本说明书中,如术语例如C_{x-y}烷基中所用的前缀C_{x-y}和类似物(其中x和y是整数)表示基团中存在的碳原子的数字范围;例如,C_{1-4}烷基包括C_1烷基(甲基)、C_2烷基(乙基)、C_3烷基(丙基和异丙基)和C_4烷基(丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基和叔丁基)。

[0452] 式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物具有手性中心,并因此作为立体异构体存在。应当理解,本发明包括所有这些立体异构体,包括对映体和非对映体,以及这些对映体的混合物,和/或这些非对映体的混合物。迄今为止,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物可以光学上活性的或外消旋形式存在,本发明在其定义中包括具有上面提及的活性的任何的这些光学活性的形式或外消旋体形式。本发明包括具有如本文限定的活性的所有的这些立体异构体。贯穿本申请始终,本发明的产物的名称(其中未显示不对称中心的绝对构型)意欲包括个体立体异构体以及立体异构体的混合物。

[0453] 光学活性形式的合成可以通过本领域熟知的有机化学标准技术进行,例如通过从光学活性的原料合成或通过外消旋体形式的拆分(resolution)。外消旋物可以通过使用已知过程(参见,例如,Advanced Organic Chemistry(高等有机化学):第三版;作者J March,p104-107)分离为单独的对映体。适合的过程涉及通过外消旋原料与手性辅助剂反应,之后通过非对映体的分离(例如通过色谱法)并且然后分裂辅助物来形成非对映体衍生物。类似地,上面提到的活性可以使用下文提及的标准实验室方法来评价。

[0454] 因此,贯穿本说明书始终,当提及式(I),(I-a),(I-b),(I-c),(I-d)和/或(I-e)的化 合物时,应当理解术语化合物包括抑制人类或动物中bcl-2活性的立体异构体、立体异构体的混合物和多形物(polymorphs)。

[0455] 立体异构体可以使用常规方法例如色谱法或分级结晶来分离。对映体可以通过分离外消旋物(例如通过分级结晶、拆分或HPLC)来分离。非对映体可以通过凭借非对映体的不同的物理性质的分离,例如,通过分级结晶、HPLC或快速色谱法来分离。可选地,特别的立体异构体可以通过由手性起始原料在不引起外消旋化或差向异构化(epimerisation)的条件下的手性合成,或通过用手性试剂衍生化(derivatisation)来制备。

[0456] 当提供特定的立体异构体时(无论通过分离、通过手性合成或通过其它方法提

供)，有利地提供基本上从相同化合物的其它立体异构体分离。在一方面，包含式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物的具体的立体异构体的混合物可以包含按重量计低于30％、特别地低于20％、并且更特别地低于10％的相同化合物的其它立体异构体(一种或多种)。在另一方面，包含式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物的具体的立体异构体的混合物可以包含按重量计低于6％、特别地低于3％、以及更特别地低于2％的化合物的其它立体异构体(一种或多种)。在另一方面，包含式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物的具体的立体异构体的混合物可以包含按重量计低于1％、特别地低于0.5％、以及更特别地低于0.3％，并且又更特别地低于0.1％的化合物的其它立体异构体(一种或多种)。

[0457] 应当理解，迄今为止上面定义的式(I)，(I-a)，(I-b)，(I-c)，(I-d)和/或(I-e)的某些化合物可以互变异构的形式存在，本发明在其定义中包括具有上面提及的活性(一种或多种)的任何这些互变异构形式。因此，本发明涉及抑制人或动物中Bcl-2和/或Bcl-X_L活性的式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物的所有互变异构形式。

[0458] 还应当理解式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的某些化合物可以溶剂化的形式或未溶剂化的形式，例如水合物形式存在。应当理解本发明涵盖所有这些溶剂化形式。

[0459] 此外，除非另外声明，本文描述的结构也意指包括仅在存在一个或更多个同位素富集原子方面不同的化合物。例如，具有该结构的化合物(包括用氘或氚代替氢，或用3C-或14C-富集的碳代替碳)属于本发明的范围。这些化合物是有用的，例如，作为分析工具，作为生物试验中的探针，或作为根据本发明的治疗剂。在一些实施方式中，通过实例的方式，式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的R^1基团可包含一个或更多个氘原子。异构形式的混合物可以通过本领域技术 人员已知的技术(包括但不限于柱色谱法)来分离和/或纯化。

[0460] 本发明的某些具有磷酸盐的化合物可以通过代谢方法(例如，通过水解(例如用碱性磷酸酯酶))转化成相应的母体化合物。设计这些具有磷酸盐的化合物以增强与母体药物分子相关的基于药学上和/或药物动学上的性质。具有磷酸盐的化合物的示例性优势在于其物理性质，例如在生理学pH与母体药物相比对于不同类型的施用(例如，静脉内、肠胃外、皮下、肌内等)增加的水溶解度，或其增强消化道的吸收，或其可能增强用于长期储存的药物稳定性。

[0461] 方法

[0462] 在一方面，提供式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物或其药学上可接受的盐用作药物。

[0463] 在另一方面，提供式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物，或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防至少一种下述疾病的药物中的用途：癌、淋巴系统造血肿瘤、骨髓系统造血肿瘤、间质来源的肿瘤、黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎癌、成神经细胞瘤和神经胶质瘤。

[0464] 在另一方面，提供式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗至少一种以下疾病的药物中的用途：膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、AML、弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)、CLL；小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌

(NSCLC)(包括非鳞状的和鳞状的亚型)、胰腺癌、前列腺癌、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤(FL)、外套细胞淋巴瘤(MCL)、外套细胞淋巴瘤(MZL)、多毛细胞白血病(HCL),以及外周T-细胞淋巴瘤(PTCL)。

[0465] 在一些实施方式中,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物用于制备用于治疗至少一种下述疾病的药物:非霍奇金淋巴瘤、CLL、非小细胞肺癌(NSCLC)、弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)以及前列腺癌。

[0466] 在另一方面,提供了式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0467] 在另一方面,提供了式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物例如人中产生抗增殖和/或促凋亡效果的药物中的用途。

[0468] 在另一方面,提供了式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物例如人中产生Bcl-2和/或Bcl-X_L抑制效果的药物中的用途。

[0469] 在另一方面,提供了用于治疗或预防温血动物例如人的至少一种以下疾病的 方法:癌、淋巴系统造血肿瘤、骨髓系统造血肿瘤、间质来源的肿瘤、黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎癌、成神经细胞瘤和神经胶质瘤,所述方法包括向所述动物施用有效量的式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0470] 在另一方面,提供了用于治疗温血动物例如人的至少一种下述疾病的方法:膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、AML、弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)、CLL;小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)(包括非鳞状的和鳞状的亚型)、胰腺癌、前列腺癌、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤(FL)、外套细胞淋巴瘤(MCL)、外套细胞淋巴瘤(MZL)、多毛细胞白血病(HCL),以及外周T-细胞淋巴瘤(PTCL),所述方法包括向所述动物施用有效量的式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0471] 在一些实施方式中,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物用于治疗至少一种下述疾病:非霍奇金淋巴瘤、CLL、非小细胞肺癌(NSCLC)、弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)以及前列腺癌。

[0472] 在另一方面,提供了用于在温血动物例如人中产生抗增殖和/或促凋亡效果的方法,所述方法包括向所述动物施用有效量的式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0473] 在一些实施方式中,抗增殖和/或促凋亡效果用于治疗膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、AML、弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)、CLL;小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)(包括非鳞状的和鳞状的亚型)、胰腺癌、前列腺癌、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤(FL)、外套细胞淋巴瘤(MCL)、外套细胞淋巴瘤(MZL)、多毛细胞白血病(HCL),以及外周T-细胞淋巴瘤(PTCL)。

[0474] 在一些实施方式中,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物具有用于治疗至少一种以下疾病的抗增殖和/或促凋亡的效果:非霍奇金淋巴瘤、CLL、非小细胞肺癌(NSCLC)、弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)和前列腺癌。

[0475] 在另一方面,提供了用于在温血动物例如人中产生Bcl-2和/或Bcl-X_L抑制效果的

方法，所述方法包括向所述动物施用有效量的式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0476] 在另一方面，提供了用于治疗温血动物例如人的癌症的方法，所述方法包括向所述动物施用有效量的式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物，或其药学上可接受的盐。

[0477] 在另一方面，提供了式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物，或其药学上可接受的盐，用于治疗至少一种以下疾病：癌、淋巴系统造血肿瘤、骨 髓系统造血肿瘤、间质来源的肿瘤、黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎癌、成神经细胞瘤和神经胶质瘤。

[0478] 在另一方面，提供了式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物，或其药学上可接受的盐，用于治疗至少一种以下疾病：膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、AML、弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)、CLL；小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)(包括非鳞状的和鳞状的亚型)、胰腺癌、前列腺癌、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤(FL)、外套细胞淋巴瘤(MCL)、外套细胞淋巴瘤(MZL)、多毛细胞白血病(HCL)，以及外周T-细胞淋巴瘤(PTCL)。

[0479] 在一些实施方式中，式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物用于治疗至少一种以下疾病：非霍奇金淋巴瘤、CLL、非小细胞肺癌(NSCLC)、弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)和前列腺癌。

[0480] 在其它方面，提供了式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物或其药学上可接受的盐，用于在温血动物例如人中产生抗增殖和/或促凋亡效果。

[0481] 在一些实施方式中，抗增殖和/或促凋亡效果用于治疗膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、AML、弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)、CLL；小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)(包括非鳞状的和鳞状的亚型)、胰腺癌、前列腺癌、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤(FL)、外套细胞淋巴瘤(MCL)、外套细胞淋巴瘤(MZL)、多毛细胞白血病(HCL)，以及外周T-细胞淋巴瘤(PTCL)。

[0482] 在一些实施方式中，式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物用于产生抗增殖和/或促凋亡效果来治疗至少一种以下疾病：非霍奇金淋巴瘤、CLL、非小细胞肺癌(NSCLC)、弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)以及前列腺癌。

[0483] 在另一方面，提供了式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物或其药学上可接受的盐，用于在温血动物例如人中产生Bcl-2和/或Bcl-X_L抑制效果。

[0484] 在另一方面，提供了式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物或其药学上可接受的盐，用于在温血动物例如人中治疗癌症。

[0485] VI.组合物和药物组合物

[0486] 在另一方面，提供了包含式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物或其药学上可接受的盐与至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

[0487] 本发明的组合物可以呈适合口服使用的形式(例如作为片剂、锭剂、硬或软胶囊、水性或油性混悬液、乳剂、可分散的散剂或颗粒剂、糖浆或酏剂)，适合局部使用的形式(例如作为霜剂、软膏剂、凝胶剂或水性或油性溶液或混悬液)，适 合通过吸入施用的形式(例如作为精细地分开的散剂或液体气雾剂)，适合通过吹入施用的形式(例如作为精细地分开的散剂)或适合肠胃外施用的形式(例如作为用于静脉内、皮下、肌内或肌内给药的无菌水溶液或油性溶液或作为用于直肠给药的栓剂)。在一些实施方式中，本发明的化合物和/或

组合物通过静脉内(I.V.)施用来施用。

[0488] 本发明的组合物可以使用本领域熟知的常规药物赋形剂通过常规方法获得。因此,意欲口服使用的组合物可以包含,例如,一种或更多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0489] 适用于片剂制剂的药学上可接受的赋形剂包括,例如,惰性稀释剂例如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙;制粒剂和崩解剂例如玉米淀粉或藻酸(algenic acid);粘合剂例如淀粉;润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石;防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯;以及抗氧化剂,例如抗坏血酸。片剂制剂可以是未包衣的或包衣的,以改善它们的崩解和随后胃肠道内活性成分的吸收,或改进它们的稳定性和/或外观,在任一情况下,使用常规的包衣剂和本领域熟知的过程。用于口服使用的组合物可以呈现其中活性成分与惰性的固体稀释剂(例如,碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合的硬明胶胶囊形式,或作为其中活性成分与水或油(例如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合的软明胶胶囊。

[0490] 水性悬浮液通常包含与一种多种悬浮剂例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂例如卵磷脂或环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯),或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七烷乙烯氧基十六醇(heptadecaethyleneoxycetanol)),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七烷乙烯氧基十六醇),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯)一起呈精细地粉末化的形式或呈纳米或微米化颗粒的形式的活性成分。水性悬浮液也可以包含一种或更多种防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯;抗氧化剂例如抗坏血酸;着色剂;调味剂;和/或甜味剂例如蔗糖、糖精或阿斯帕坦。

[0491] 油性悬浮液可以通过将活性成分悬浮在植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻 油或椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)中来配制。油性悬浮液也可以包含增稠剂例如蜂蜡、硬石蜡或十六烷基醇。可以添加甜味剂(例如上面列出的那些)和调味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸来保存。

[0492] 适合通过加入水制备水性混悬液的可分散的粉末和颗粒通常包含活性成分与分散剂或润湿剂,悬浮剂以及一种或更多种防腐剂。适合的分散剂或润湿剂和悬浮剂由上面已经提及的那些例举。也可以存在另外的赋形剂例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0493] 本发明的药物组合物也可以呈水包油乳剂的形式。油相可以是植物油例如橄榄油或花生油,或矿物油例如液体石蜡或这些中任何的混合物。适合的乳化剂可以是,例如,天然存在的树胶例如阿拉伯胶或黄菁胶,天然存在的磷脂例如大豆、卵磷脂、衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯(例如去水山梨糖醇单油酸酯)以及所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物例如(聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯)。乳剂还可以包含甜味剂、调味剂和防腐剂。

[0494] 糖浆和酏剂可以用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇、阿斯帕坦或蔗糖配制,并且也可以包含缓和剂、防腐剂、调味剂和/或着色剂。

[0495] 药物组合物也可以呈无菌的可注射的水性或油性混悬液的形式,其可以根据已知方法使用上面已经提及的一种或更多种适合的分散剂或润湿剂以及悬浮剂来配制。无菌可

注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌的可注射的溶液或悬浮液，例如在1,3-丁二醇中的溶液。

[0496] 通过吸入施用的组合物可以呈常规加压的气溶胶形式，安排成用于将活性成分分配成为包含精细地分开的固体的气雾剂或液体小滴的气溶胶。可以使用常规的气雾剂推进剂例如挥发性氟化烃或烃并且方便地安排气雾剂装置以分配计量的活性成分的量。

[0497] 关于制剂的进一步的信息，请读者参考Comprehensive Medicinal Chemistry(综合药物化学)第5卷第25.2章(Corwin Hansch;Chairman of Editorial Board)，Pergamon Press 1990。

[0498] 与一种或多种赋形剂组合以产生单个剂型的活性成分的量将必然地根据受治疗的主体和具体的施用途径而不同。例如，意欲用于向人口服施用的制剂将通 常包含与适合的和方便的量的赋形剂混合(compound)的例如0.5mg至4g的活性剂，赋形剂的量可以在按总组合物的重量计约百分之5至约98的范围内变化。剂量单位形式将通常包含约1mg至约500mg的活性成分。对于施用途径和剂量制度的进一步的信息，请读者参照Comprehensive Medicinal Chemistry(综合药物化学)(Corwin Hansch;Chairman of Editorial Board)的第5卷第25.3章，Pergamon Press 1990。

[0499] 如上面所声明，具体疾病状态的治疗性治疗或预防性治疗所需的剂量大小将必然地根据受治疗的主体、施用途径和待治疗的疾病严重程度而变化。可以使用在0.1-50mg/kg的范围的每日剂量。因此，最适佳的剂量可以由治疗任何具体患者的医师确定。

[0500] VII.组合

[0501] 前文定义的抗癌治疗可以作为单独的治疗来应用或可以除了本发明的化合物之外还涉及常规手术或放疗或化疗。这些化疗可以包括一种或多种下述类别的抗肿瘤剂：

[0502] (I)医学肿瘤学中使用的其它抗增殖/抗肿瘤药物及其组合，比如烷化剂(例如顺铂(cis platin)、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、苯达莫司汀、白消安、替莫唑胺(temozolamide)和亚硝基脲)；抗代谢剂(例如吉西他滨、卡培他滨(cpecitabine)和抗叶酸剂比如氟嘧啶类，像5氟嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨喋呤、阿糖胞苷和羟基脲)；抗肿瘤抗生素(例如蒽环类抗生素，像多柔比星、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素D和光辉霉素)；抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱类，像长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨；和紫杉烷类，像紫杉醇和泰素帝；和polo激酶或驱动蛋白抑制剂)；和拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素类，像依托泊苷和替尼泊苷、安吖啶(amsacrine)、托泊替康、喜树碱、匹杉琼(Pixantrone)和伊立替康)；DNA修复机制的抑制剂例如但不限于：CHK激酶、DNA依赖的蛋白激酶抑制剂和聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂(PARP抑制剂)、ATM或ATR；和Hsp90抑制剂比如坦螺旋霉素(tanespamycin)和瑞他霉素(retaspimycin)。抑制细胞周期的进展的化合物比如抗有丝分裂剂(例如，但不限于，长春花生物碱类，像长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨；埃 博霉素(epothilone)比如伊沙匹隆(ixabepilone)；和紫杉烷类，像紫杉醇和泰帝素；polo样激酶抑制剂；和驱动蛋白抑制剂比如Eg5蛋白抑制剂)；极光激酶抑制剂(例如，但不限于AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528和AX39459)和细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂比如CDK2和/或CDK4抑制剂(例如，夫拉平度(flavopiridol)/奥沃赛德(Alvocidib)、洛索外汀(roscovitine)、塞列色博(seliciclib))；着丝粒蛋白功能抑制剂比如CENP-E抑制剂。

[0503] (II)细胞生长抑制剂比如抗雌激素药(例如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和艾多昔芬(iodoxyfene)),抗雄激素类(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特(nilutamide)和醋酸环丙孕酮),LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林),孕激素类(例如醋酸甲地孕酮),芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑(letrozole)、氟氯唑(vorazole)和依西美坦);5*-还原酶抑制剂比如非那雄胺;和CYP17A1抑制剂比如醋酸阿比特龙;(III)抗侵入剂[例如c-Src激酶家族抑制剂类,像4-(6-氯-2,3-亚甲基二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉(AZD0530;国际专利申请WO 01/94341)、N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基}噻唑-5-甲酰胺(达沙替尼(dasatinib),BMS-354825;J.Med.Chem.,2004,47,6658-6661)和博舒替尼(dasatinib)(SKI-606),和金属蛋白酶抑制剂类,像马立马司他,尿激酶血纤维蛋白溶酶原活化剂受体功能抑制剂或类肝素酶抗体的抑制剂,FAK或成簇粘附激酶抑制剂,MET受体激酶抑制剂或抗体或MET配体肝细胞生长因子的抑制剂或抗体;

[0504] (IV)生长因子功能抑制剂:例如这些抑制剂包括:生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如抗erbB2抗体曲妥珠单抗[Herceptin™],抗-EGFR抗体帕尼单抗,抗erbB1抗体西妥昔单抗[Erbitux,C225]和Stern等(Critical reviews in oncology/haematology,2005,第54卷,pp11-29)公开的任何生长因子或生长因子受体抗体;这些抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂比如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼,ZD1839)、N-(3-乙炔基苯 基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(厄洛替尼,OSI 774)和6-丙烯酰胺-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033)、erbB2酪氨酸激酶抑制剂比如拉帕替尼);肝细胞生长因子家族抑制剂;胰岛素生长因子家族抑制剂;血小板衍生的生长因子家族抑制剂比如伊马替尼和/或尼罗替尼(nilotinib)(AMN107);脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂比如福他替尼(fostamatinib)二钠(R788/R406)、PRT062607;丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如Ras/Raf信号传导抑制剂比如法呢基转移酶抑制剂,例如索拉菲尼(BAY 43-9006)、替吡法尼(tipifarnib)(R75777)和氯那法尼(lonafarnib)(SCH66336)),通过MEK和/或AKT激酶的细胞信号传导抑制剂,c-kit抑制剂,abl激酶抑制剂,PI3激酶抑制剂,Flt3激酶抑制剂,CSF-1R激酶抑制剂,IGF受体(胰岛素类生长因子)激酶抑制剂;极光激酶抑制剂(例如AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528和AX39459)和细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂比如CDK2和/或CDK4抑制剂;和JAK/STAT信号传导抑制剂比如Pim激酶抑制剂和Jak 1和2激酶抑制剂(例如,但不限于,AZD1480、洛索替尼(Ruxolitinib));

[0505] (V)抗血管生成剂比如抑制血管内皮生长因子的作用的那些,[例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐珠单抗(Avastin™)和例如,VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂比如凡德他尼(vandetanib)(ZD6474)、瓦他拉尼(vatalanib)(PTK787)、舒尼替尼(SU11248)、阿西替尼(axitinib)(AG-013736)、帕唑帕尼(pazopanib)(GW 786034)和4-(4-氟-2-甲基吲哚-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171;WO 00/47212中的实施例240),国际专利申请WO97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856和WO 98/13354中公开的那些化合物和通过其它机制起作用的化合物(例如利诺胺,整联蛋白alphavbeta3功能抑制剂和

血管他丁)]；

[0506] (VI)血管损伤剂比如考布他汀A4和国际专利申请WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434和WO 02/08213中公开的化合物；和血管生成素或它们的受体的抑制剂(Tie-a和Tie-2)；

[0507] (VII)内皮素受体拮抗剂，例如齐泊腾坦(ZD4054)或阿曲生坦；

[0508] (VIII)反义治疗，例如针对上面列出的靶的那些，比如ISIS 2503，抗-ras反 义治疗；或奥利美生(oblimerson)钠、抗-Bcl-2反义治疗；

[0509] (IX)基因治疗方法，包括例如置换异常基因比如异常p53或异常BRCA1或BRCA2的方法，GDEPT(基因引导的酶前药治疗)方法比如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些方法和增强患者对化疗或放疗的耐受性的方法比如多药抗药性基因治疗；

[0510] (X)免疫治疗方法，包括例如增强患者肿瘤细胞的免疫原性的离体和体内方法，比如用细胞因子比如白细胞介素2、白细胞介素4或粒巨噬细胞集落刺激因子转染，降低T细胞无反应性的方法，使用转染的免疫细胞比如细胞因子转染的树状细胞的方法，使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法，使用抗个体遗传型抗体的方法，T细胞增强的方法包括CTLA4抗体，和针对CD137、PD-1或B7-H1的抗体，toll-受体激动剂；CD40的拮抗性抗体比如SGN-40(达利珠单抗(Dacetuzumab))或Tweak受体的拮抗性抗体比如PDL-192；针对FAS的拮抗性抗体；使用与肿瘤相关的抗原的抗体的方法，和消耗靶细胞类型的抗体(例如非结合的抗-CD20抗体比如利妥昔单抗、奥法木单抗(ofatumumab)、欧宾土珠单抗(Obinutuzumab)、抗-CD19抗体比如ME二551，抗-CD52抗体比如阿仑珠单抗，抗-CD37抗体比如TRU-016，抗-CD22抗体比如伊珠单抗(Inotuzumab)，放射标记的抗-CD20抗体Bexxar和Zevalin，和抗-CD54抗体Campath；免疫毒素类比如moxetumumab pasudotox)的方法，使用抗个体遗传型抗体的方法，增强Natural Killer细胞功能的方法，和使用抗体-毒素结合物(例如，抗CD33抗体麦罗塔(Mylotarg))的方法，免疫改进剂比如雷利度胺(Revlimid)(来那度胺(Lenalidomide))；

[0511] (XI)促凋亡方法，包括死亡受体4抗体或死亡受体5的抗体或结合死亡受体4和死亡受体5的抗体；SMAC模拟物或抑制凋亡蛋白(比如cIAP-1、cIAP-2和XIAP)的抑制剂的蛋白蛋白相互作用的化合物；对cIAP-1、cIAP-2、XIAP或对存活的反义或小的干扰RNA分子；

[0512] (XII)细胞因子治疗，包括肿瘤坏死因子α，和重组Trail蛋白或Trail蛋白的小分子或蛋白模拟物；FAS或Tweak配体或这些配体的模拟物；

[0513] (X III)功效增强剂，比如亚叶酸钙；

[0514] (X IV)放射；这些放疗法可以包括一个或多个下述类别或放射：

[0515] (a)使用电磁辐射的外部放射治疗，和使用电磁辐射的手术中放射治疗；

[0516] (b)内部放射治疗或近距离放射疗法；包括间质放射治疗或腔内放射治疗；和/或

[0517] (c)全身放射治疗，包括但不限于碘131和锶89

[0518] (X V)抗原受体信号传导的抑制剂，包括脾酪氨酸激酶(Syk)抑制剂比如氟特玛替尼(fostamatinib)(R788/R406)、PRT062607、布鲁顿酪氨酸激酶(Btk)抑制剂比如PCI-32765、AVL-292、蛋白激酶C抑制剂比如sortrastaurin、IKK/NFkB抑制剂、PI3-激酶抑制剂比如CAL-101(GS 1101)、恩扎啕林(Enzastaurin)、AZD8186、PI3-激酶抑制剂比如CAL-101(GS 1101)、恩扎啕林、AZD8186，BCL6抑制剂；和

[0519] (X VI)造血细胞运输/归位调节剂，其包括靶向CXCR4的药剂比如普乐沙福

(Plerixafor)(rINN和USAN,也称为MOZOBIL,JM 3100和AMD3100),BKT140,Syk抑制剂比如氟特玛替尼,靶向VLA-4的药剂和靶向CD44的剂;和

[0520] (X VII)蛋白酶体介导的蛋白降解的抑制剂包括但不限于蛋白酶体抑制剂比如VelcadeTM(硼替佐米)、carfilzomib,泛蛋白连接酶抑制剂,和泛素蛋白酶抑制剂,蛋白Neddylation抑制剂,蛋白sumoylation抑制剂。

[0521] 这种联合治疗可以通过同时、顺序或单独给药治疗的个体组分的方式实现。这些组合产品使用前文描述的剂量范围之内的本发明的化合物或药学上可接受的盐和在其批准的剂量范围之内的其它药学活性剂。

[0522] 除了其在治疗医学中的用途,式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)和/或(I-e)的化合物及其药学上可接受的盐也用作开发和标准化体外和体内试验系统的药理学工具以评价实验室动物中Bcl-2和/或Bcl-XL的抑制剂的效果,作为寻找新的治疗剂的一部分,所述实验室动物例如猫、狗、兔、猴、大鼠和小鼠。

[0523] 在任一个上面提及的本发明的药物组合物、过程、方法、用途、药物和制备特征中,本文描述的本发明的化合物的可选的实施方式中的任一个也适用。

[0524] 实施例

[0525] 现在将参照下述说明性实施例进一步描述本发明,在实施例中,除非另外声明,否则:

[0526] (i)以摄氏度(℃)给出温度;在室温或环境温度,即18-25℃的范围进行操作;

[0527] (ii)除非另外声明,否则有机溶液经无水硫酸镁干燥;使用旋转蒸发仪在减压(4.5-30mmHg)下在最高达60℃的浴温下进行有机溶剂的蒸发;

[0528] (iii)柱色谱法指硅胶上的快速色谱法;薄层色谱法(TLC)在硅胶板上进行;

[0529] (iv)总的来说,反应过程由TLC或液相色谱法/质谱法(LC/MS)跟踪并且给出反应时间仅用于说明;

[0530] (v)最终产物具有令人满意的质子核磁共振(NMR)谱图和/或质谱数据;

[0531] (vi)给出收率仅用于说明并且不是必须是通过勤勉的工艺开发所获得的那些;如果需要更多的材料则重复制备;

[0532] (vii)在给出时,NMR数据是以主要的诊断质子的δ值的形式,相对于四甲基硅烷(TMS)作为内标以百万分数(ppm)给出;

[0533] (viii)化学符号具有它们常用的含义;

[0534] (ix)在对给定的化合物指定的术语与本文中描绘的化合物结构不能对应的事件中,将以结构为准;

[0535] (x)溶剂比例以体积:体积(v/v)术语给出;

[0536] (xi)“ISCO”指使用预先装好的硅胶筒(12g、40g等)的正相快速柱色谱法,根据制造商的说明使用,并且其获自ISCO,Inc,4700 Superior Street Lincoln,NE,USA;

[0537] (xii)“Gilson柱”指YMC-AQC18反相HPLC柱,尺寸为20mm/100和50mm/250,除非另外声明,否则流动相具有含0.1%TFA的H_2O/MeCN并且根据制造商的说明使用,其获自Gilson,Inc.3000Parmenter Street,Middleton,WI 53562-0027,U.S.A.;或Atlantis T3反相HPLC柱(Waters Corp.,34Maple St.,Milford,MA 01757,U.S.A),尺寸为20mm/100和50mm/250,除非另外声明,否则流动相为具有0.1%TFA的H_2O/MeCN。两种柱与制备型HPLC

(高效液相色谱法)仪器一起使用,该HPLC仪器获自Gilson,Inc.3000 Parmenter Street,Middleton,WI 53562-0027,U.S.A.,根据制造商的说明使用;

[0538] (xiii)“SFC(超临界流体色谱法)”指分析型SFC(具有二极管阵列检测器的ASC-1000分析型SFC系统,或具有二极阵列和质谱仪检测的AMS-1000分析型SFC/MS系统)和/或制备型SFC(APS-1000 AutoPrep制备型SFC,或MultiGram III SFC),其根据制造商的说明与二氧化碳一起使用,获自Waters Corp.,34 Maple Street,Milford,MA 01757,U.S.A;

[0539] (xiv)Chiralpak®柱(例如,“IA”、“IB”和/或“IC”型)根据制造商的说明使用,获自Chiral Technologies,Inc.800 North Five Points Road West Chester,PA19380,USA;

[0540] (xv)对于每种个体对映体的对映体过量(e.e.):>%,使用220nm或254nm处的面积百分比来计算,除非另外声明,;

[0541] (xvi)对于每种个体非对映体的非对映体过量(d.e.):>%,使用220nm或254nm处的面积百分比来计算,除非另外声明;

[0542] (xvii)基于方程[α]=(100·α)/(l·c)计算比旋度[α],α是观察到的旋转度,l是径长并且c是化合物浓度;

[0543] (xviii)观察到的旋光性使用PerkinElmer Model 341旋光计测定,其获自PerkinElmer,940 Winter Street,Waltham,MA 02451,USA;

[0544] (xix)FT-IR(傅立叶变换红外光谱)谱使用安装有Harrick SplitPeaTM ATR assembly32 scans,4000-600cm^{-1}的Nicolet Magna 560 FTIR(Thermo Fisher Scientific 81 Wyman Street,Waltham,MA 02454 USA)测定,将样品直接施加到ATR表面,在运行样品之前采集的背景,然后样品减去的背景;

[0545] (xx)当将样品使用反相液相色谱法(LC)分离并通过正离子和负离子的电喷射离子化(ESI)质谱法(MS)检测时,获得质谱;给出值m/z;通常仅报告表明母体质量的离子,并且除非另外声明,否则引述的质量离子是$(M+H)^+$或$(M-H)^+$;以及(xxi)已经使用了下述缩写:

[0546] Cbz苄氧基羰基;

[0547] DCM二氯甲烷;

[0548] DCE 1,2-二氯乙烷;

[0549] HPLC高效液相色谱法;

[0550] DIPEA N,N-二异丙基乙胺;

[0551] DMF N,N-二甲基甲酰胺;

[0552] EDC 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二酰亚胺盐酸盐;

[0553] HOBt 1-羟基苯并三唑水合物;

[0554] THF四氢呋喃;

[0555] DMAP 4-二甲基氨基吡啶;

[0556] DMSO二甲基亚砜;

[0557] EtOAc乙酸乙酯;

[0558] Et2O二乙基醚;

[0559] r.t./R.T.室温;

[0560] o/n过夜;

[0561] hr(s)小时(s);

[0562] min(s)分钟(s)；

[0563] DMA N,N-二甲基乙酰胺；

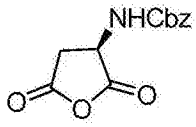
[0564] TEA三乙胺；

[0565] TASF三(二甲基氨基)二氟三甲基硅酸锍；和

[0566] HATU 2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸脲阳离子

[0567] 中间体1

[0568] (R)-苄基2,5-二氧代四氢呋喃-3-基氨基甲酸酯

[0569] 

[0570] 将(R)-2-(苄基氧基羰基氨基)琥珀酸(Aldrich,30g,112.26mmol)和乙酸酐(65.7ml,696.02mmol)的混合物在室温下搅拌过夜，在该时间期间反应混合物变澄清。将挥发物在减压下除去(水浴温度65℃)并使浓缩物与甲苯(3×50ml)共沸，在60℃在高真空泵下干燥～48小时之后获得标题产物(28.0g,收率：几乎定量的)。

[0571] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.94(dd,1H)3.28(dd,1H)4.61-4.82(m,1H)5.08(s,2H)7.21-7.51(m,5H)8.16(d,1H)

[0572] 旋光性

[0573] 浓度：0.14g/dL

[0574] 灯：钠

[0575] 波长：589nm

[0576] 温度：20℃

[0577] 径长：10cm

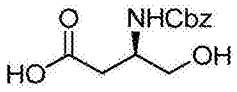
[0578] 隔室体积：1ml

[0579] 溶剂：CH_2Cl_2

[0580] [α]＝+13

[0581] 中间体2

[0582] (R)-3-(苄基氧基羰基氨基)-4-羟基丁酸

[0583] 

[0584] 在0℃经4小时期间使用加料漏斗将(R)-苄基2,5-二氧代四氢呋喃-3-基氨基甲酸酯(中间体1,53.28g,213.79mmol)在THF(330ml)中的溶液加到硼氢化钠(8.09g,213.79mmol)在THF(330ml)中的混合物中。在完成加入之后，将混合物温化至室温并搅拌2小时。然后将溶液在减压下浓缩至1/4的原始体积，冷却至0℃，并通过缓慢加入水(400ml)小心地猝灭。用1N盐酸水溶液将混合物酸化至pH 4并用Et_2O(5×300ml)萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩以提供标题产物(45.9g,收率：85％)。

[0585] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δppm 2.41-2.54(m,1H)2.56-2.70(m,1H)3.33(dt,2H)3.42-3.65(m,2H)3.95-4.12(m,1H)5.01-5.22(m,2H)7.14-7.46(m,5H).

[0586] LCMS：(ESI)m/z 254.1$[M+H]^+$.

[0587] 旋光性

[0588] 浓度:0.14g/dL

[0589] 灯:钠

[0590] 波长:589nm

[0591] 温度:20℃

[0592] 径长:10cm

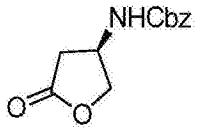
[0593] 隔室体积:1ml

[0594] 溶剂:CH_2Cl_2

[0595] [α]=+13

[0596] 中间体3

[0597] (R)-苄基5-氧代四氢呋喃-3-基氨基甲酸酯

[0598] 

[0599] 将(R)-3-(苄基氧基羰基氨基)-4-羟基丁酸(中间体2,27.7g,109.38mmol)溶解在甲苯(648ml)中。将对甲苯磺酸(367mg,2.13mmol)加到溶液中并将产生的混合物在Dean-Stark条件下回流加热3小时。将反应混合物冷却至室温并在真空中浓缩。加入二乙基醚(200ml),并且在静置后观察到晶体形成。将晶体在真空中过滤。将母液在真空中浓缩并加入另外的二乙基醚(40ml)。出现更多的晶体,将其在真空下过滤。合并两组晶体得到标题产物(22.8g,收率:83%)。

[0600] ^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm 2.49(dd,1H)2.76-2.94(m,1H)4.24(d,1H)4.42-4.61(m,2H)5.03-5.24(m,3H)7.27-7.46(m,5H).

[0601] LCMS:(ESI)m/z 234$[M-H]^+$.

[0602] 旋光性

[0603] 浓度:0.155g/dL

[0604] 灯:钠

[0605] 波长:589nm

[0606] 温度:20℃

[0607] 径长:10cm

[0608] 隔室体积:1ml

[0609] 溶剂:CH_2Cl_2

[0610] [α]=+46

[0611] 中间体4

[0612] (R)-甲基3-(苄基氧基羰基氨基)-4-羟基丁酸酯

[0613] 

[0614] 将(R)-苄基5-氧代四氢呋喃-3-基氨基甲酸酯(中间体3,27.0g,114.78mmol)溶解在甲醇(75ml)中并在室温下加入三乙胺(75ml)。允许产生的混合物在这一温度下搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩得到标题产物。不经进一步纯化使用此物料制备中间体5。

[0615] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm 2.67(d,2H)3.60-3.72(m,3H)3.70-3.78(m,1H)4.00-4.15(m,2H)5.03-5.18(m,2H)5.52(br.s.,1H)7.28-7.42(m,5H).

[0616] 中间体5

[0617] (R)-甲基3-(苄基氧基羰基氨基)-4-(苯基硫代)丁酸酯

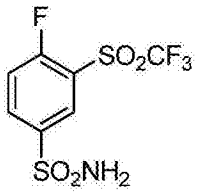
[0618] 

[0619] 在氮气气氛下加入苯硫醇(11.16ml,108.65mmol)、(R)-甲基3-(苄基氧基羰基氨基)-4-羟基丁酸酯(中间体4,26.4g,98.77mmol)和三丁基膦(34.5ml,138.28mmol)在无水THF(350ml)中的溶液。经30分钟期间滴加(E)-二氮烯-1,2-二基双(哌啶-1-基甲酮)(34.9g,138.22mmol)在无水THF(350ml)中的溶液。在加入期间形成白色沉淀并且在完成加入后继续搅拌2小时。将白色沉淀滤出并在减压下蒸发挥发物得到残余物,残余物通过柱色谱法纯化(ISCO,用0→100%EtOAc/己烷洗脱)得到标题产物(25.0g,收率:70%)。

[0620] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm 2.59-2.73(m,1H)2.75-2.88(m,1H)3.04-3.19(m,1H)3.21-3.37(m,1H)3.57-3.69(m,3H)4.08-4.24(m,1H)5.00-5.14(m,2H)5.46(br.s.,1H)7.14-7.48(m,10H).

[0621] 中间体6

[0622] 4-氟-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[0623] 

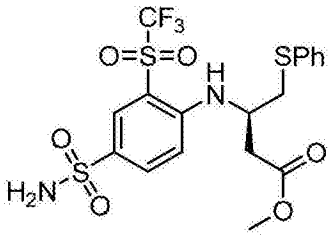
[0624] 在125℃下将氯磺酸(49.3ml,736.31mmol)和1-氟-2-(三氟甲基磺酰基)苯(60.0g, 262.9mg)的混合物加热18小时。允许反应混合物冷却至室温并且然后将其小心地倒在500ml的碎冰上。将混合物用乙酸乙酯(3×300ml)萃取并将合并的有机层用水(300ml)、盐水(300ml)洗涤,在硫酸钠上干燥,并在减压下浓缩。将浓缩物溶解在异丙醇(1200ml)中并冷却至-65℃。以这样的速率加入氢氧化铵溶液(280ml)使得内部温度不上升至-60℃以上。完成加入之后,允许经~1.5小时反应混合物升温至0℃。然后将溶液冷却回到约-50℃并通过滴加浓HCl(240ml)酸化,致使形成白色沉淀。将固体滤出并将滤液在减压下浓缩以除去挥发物。将产生的混合物过滤并将合并的收集的固体用水(~200ml)洗涤。将滤液进一步用EtOAc(2×250ml)萃取并将合并的有机萃取液用水和盐水洗涤,并在硫酸钠上干燥并过滤。在减压下浓缩挥发物得到油状物,从乙酸乙酯/己烷中结晶得到标题产物(45.0g,收率:56%)。

[0625] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.70-7.90(m,2H)7.98(dd,1H)8.32-8.60(m,2H).

[0626] LCMS:(ESI)m/z 306$[M-H]^+$.

[0627] 中间体7

[0628] (R)-甲基4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-丁酸酯

[0629] 

[0630] 步骤1：将(R)-甲基3-(苄基氧基羰基氨基)-4-(苯基硫代)丁酸酯(中间体5，25.6g，71.22mmol)和TFA(200ml)的溶液在回流下加热1小时。在减压下除去过量的试剂并将浓缩物与50ml的DCM共沸得到(R)-甲基3-氨基-4-(苯基硫代)丁酸酯三氟乙酸盐，不经进一步纯化将其用于中间体7，步骤2的制备。

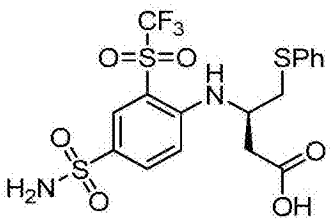
[0631] 步骤2：将4-氟-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体6，21.67g，71.22mmol)和DIPEA(129ml，738mmol)加到(R)-甲基3-氨基-4-(苯基硫代)丁酸酯三氟乙酸盐(中间体7，步骤2)在DMF(20ml)中的溶液。将产生的反应混合物在50℃加热1.5小时，允许其冷却至室温，用乙酸乙酯(500ml)稀释，并用水(250ml) 和盐水(250ml)洗涤。将有机层在硫酸钠上干燥，过滤，并在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO，经54分钟用0→30％EtOAc/DCM洗脱)以得到标题产物(20.5g，收率：56％)。

[0632] ^{1}H NMR(300MHz，氯仿-d)δppm 2.75-2.88(m，2H)3.06-3.20(m，2H)3.63-3.76(m，3H)4.04-4.21(m，1H)4.84(s，1H)6.55(d，1H)7.19-7.49(m，5H)7.85(dd，1H)8.28(d，1H)。

[0633] LCMS：(ESI)m/z 511[M-H]$^+$。

[0634] 中间体8

[0635] (R)-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酸

[0636] 

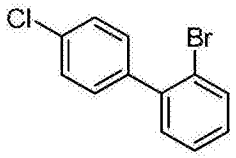
[0637] 将100ml烧瓶装入(R)-甲基4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酸酯(中间体7，7.5g，14.63mmol)并且顺序地加入THF(117ml)、MeOH(39ml)和水(39ml)。将LiOH(1.05g，43.9mmol)加到溶液中并将反应混合物在室温下搅拌3小时。在减压下将反应混合物浓缩以除去挥发物，并冷却至0℃。将HCl(1N)水溶液滴加到溶液中并将产生的混合物过滤。将滤饼在60℃在高真空下干燥以得到标题产物(6.8g，收率：93％)。

[0638] ^{1}H NMR(300MHz，氯仿-d)δppm 2.70-3.02(m，2H)3.04-3.26(m，2H)4.01-4.20(m，1H)4.95(s，2H)6.54(d，1H)7.29-7.49(m，5H)7.85(dd，1H)8.26(d，1H)。

[0639] LCMS：(ESI)m/z497[M-H]$^+$。

[0640] 中间体9

[0641] 2-溴-4′-氯联苯基

[0642] 

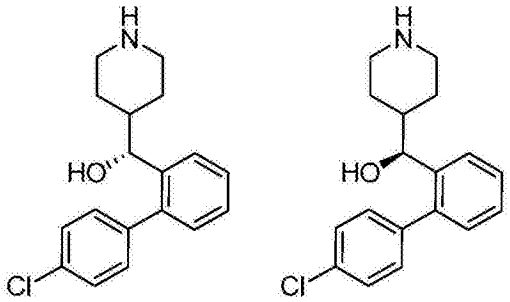
将碳酸钠(19.8g,186.81mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(1.05g,0.90mmol)加到1,2-二溴苯(12.8ml,105.98mmol)和4-氯苯基硼酸(14.1g,90.08mmol)在甲苯(170ml)和水(80ml)中的溶液。将混合物用氮气吹洗并在回流下加热过夜。允许反应混合物冷却至室温,并分配在饱和的NH_4Cl水溶液与乙酸乙酯(500ml)之间。将有机层在$MgSO_4$上干燥,过滤并将挥发物在减压下蒸发以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化(ISCO,330g硅胶柱,用100%己烷洗脱)得到标题产物(17.0g,收率:71%)。

[0643] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm7.34(td,1H)7.37-7.45(m,3H)7.45-7.50(m,1H)7.50-7.56(m,2H)7.75(d,1H).

[0644] GC-MS:268[M]

[0645] 中间体10

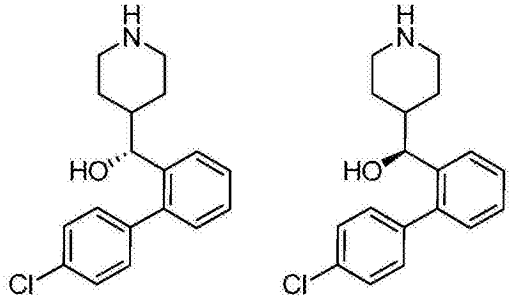
[0646] (R)-(4'-氯联苯基-2-基)(哌啶-4-基)甲醇和(S)-(4'-氯联苯基-2-基)(哌啶-4-基)甲醇,对映体混合物

[0647] 

[0648] 在氮气下,在-78℃将正丁基锂(29.4mL,47.09mmol)滴加到2-溴-4'-氯联苯基(中间体9,12g,44.85mmol)在THF(220ml)中的溶液。将产生的有色的混合物在-78℃下搅拌30分钟并加入4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯(10.04g,47.09mmol)在THF(15ml)中的溶液。在3小时期间允许反应混合物升温至0℃并且然后用饱和的NH_4Cl水溶液萃取。将水层用乙酸乙酯(3×)萃取并合并有机萃取物并在$MgSO_4$上干燥。将混合物过滤并在减压下蒸发挥发物得到残余物,通过柱色谱法纯化(ISCO,330g硅胶柱,用0→40%EtOAc/己烷洗脱)得到4-[(4'-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯,为对映体混合物。

[0649] 中间体10A

[0650] (R)-(4'-氯联苯基-2-基)(哌啶-4-基)甲醇和(S)-(4'-氯联苯基-2-基)(哌啶-4-基)甲醇, 对映体混合物

[0651] 

[0652] 作为制备中间体10的可选程序,(R)-(4'-氯联苯基-2-基)(哌啶-4-基)甲醇和(S)-(4'-氯联苯基-2-基)(哌啶-4-基)甲醇(对映体混合物)根据如下步骤1和2制备。

[0653] 步骤1:在氮气下将热干燥的50ml圆底烧瓶装入i-PrMgCl/LiCl复合物(THF中1.3M,12.0ml,15.6mmol)。将烧瓶冷却至大约-15℃并加入2-溴-4'-氯联苯基(中间体9,

4.01g,14.99mmol)。将产生的混合物在-15℃搅拌1小时,然后在0℃搅拌2.5小时并且然后允许升温至室温过夜。将反应混合物冷却至0℃并经约5分钟滴加THF(5.0ml)中的4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.53g,16.35mmol)并允许产生的混合物在这一温度下搅拌90分钟。将反应混合物通过加入饱和的NH_4Cl(30ml)水溶液猝灭并用EtOAc(4×60ml)萃取。将有机层干燥($MgSO_4$),过滤并在减压下蒸发。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,120g硅胶柱,用100%己烷→50%EtOAc/己烷洗脱并随后用0→3%MeOH/DCM洗脱)以得到(R)叔丁基4-((4'-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-羧酸酯和(S)叔丁基4-((4'-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-羧酸酯,对映体混合物(2.04g,收率:43%)。

[0654] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm0.61(qd,1H)0.81-0.96(m,2H)1.33(s,9H)1.50-1.63(m,1H)1.74-1.85(m,1H)3.63-3.78(m,1H)3.81-3.93(m,1H)4.28(dd,1H)5.21(d,1H)7.12(d,1H)7.26-7.38(m,3H)7.41(t,1H)7.50(d,2H)7.56(d,1H).

[0655] LCMS:(ESI)m/z424$[M+Na]^+$

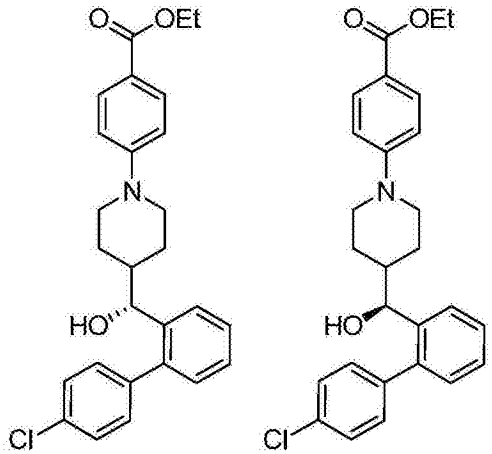
[0656] 步骤2:将(R)-叔丁基4-((4'-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-羧酸酯和(S)-叔丁基4-((4'-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-羧酸酯,对映体混合物(中间体10,步骤1,1.0g,2.49mmol)溶解在DCM(10.0ml)和MeOH(0.4ml)中并用TFA(10.0ml)在室温下处理。将产生的混合物在这一温度下搅拌40分钟并在减压下蒸发挥发物。将残余物溶解在EtOAc(50ml)中,用饱和的碳酸氢钠水溶液(100ml)和水(50ml)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤,并在真空下蒸发得到澄清的胶状标题产物(701mg, 收率:92%),其在静置后结晶。

[0657] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm0.59(qd,1H)0.75-0.94(m,2H)1.40-1.53(m,1H)1.71-1.83(m,1H)2.15(td,1H)2.22-2.35(m,1H)2.61-2.71(m,1H)2.77-2.87(m,1H)4.25(dd,1H)5.08(d,1H)7.11(d,1H)7.25-7.31(m,1H)7.31-7.37(m,2H)7.40(t,1H)7.47-7.52(m,2H)7.54(d,1H).

[0658] LCMS:(ESI)m/z302$[M+H]^+$.

[0659] 中间体11

[0660] (R)-乙基4-(4-((4'-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯和(S)-乙基4-(4-((4'-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯

[0661] 

[0662] 将DIPEA(11ml,63mmol)加到(4'-氯联苯基-2-基)(哌啶-4-基)甲醇(中间体10,6.41g,21.24mmol)和4-氟苯甲酸乙酯(6.25ml,42.59mmol)在干燥DMSO(25ml)中的溶液。将产生的溶液在120℃加热20小时,并加入更多的三乙胺(12.2ml,87.67mmol)。将溶液在120

℃加热另外24小时并且然后分配在乙酸乙酯(500ml)和饱和的NH_4Cl水溶液(250ml)中。将有机层用水洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将此残余物通过柱色谱法纯化(ISCO,120g二氧化硅柱,用0→65%EtOAc/己烷洗脱)得到标题产物(5.12g,收率:54%),为对映体混合物。

[0663] 使用手性SFC,(ChiralpakIA柱)分离标题产物的R和S对映体。

[0664] 柱尺寸:21×250mm,5μ

[0665] 改性剂:35%异丙醇

[0666] 流速(ml/min):60

[0667] 出口压力(bar):100

[0668] 检测(nm):220

[0669] 中间体11A(第一洗脱化合物)

[0670] (R)-乙基4-(4-((4'-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯

[0671] 第一洗脱化合物具有4.97分钟的保留时间。

[0672] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm0.84(qd,1H)0.98-1.17(m,2H)1.27(t,3H)1.60-1.73(m,1H)1.85-1.95(m,1H)2.52-2.61(m,1H)2.63-2.74(m,1H)3.64-3.73(m,1H)3.80-3.90(m,1H)4.21(q,2H)4.31(dd,1H)5.23(d,1H)6.85(d,2H)7.14(dd,1H)7.28-7.38(m,3H)7.43(td,1H)7.46-7.52(m,2H)7.56-7.62(m,1H)7.71(d,2H).

[0673] LCMS:(ESI)m/z450$[M+H]^+$.

[0674] 旋光性

[0675] 浓度:0.1g/dL

[0676] 灯:钠

[0677] 波长:589nm

[0678] 温度:20℃

[0679] 径长:10cm

[0680] 隔室体积:1ml

[0681] 溶剂:DCM

[0682] [α]=+107

[0683] 中间体11B(第二洗脱化合物)

[0684] (S)-乙基4-(4-((4'-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯

[0685] 第二洗脱化合物具有6.72分钟的保留时间。

[0686] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm0.84(qd,1H)0.98-1.17(m,2H)1.27(t,3H)1.61-1.73(m,1H)1.85-1.94(m,1H)2.52-2.61(m,1H)2.63-2.74(m,1H)3.65-3.73(m,1H)3.80-3.89(m,1H)4.21(q,2H)4.31(dd,1H)5.23(d,1H)6.85(d,2H)7.14(dd,1H)7.28-7.38(m,3H)7.43(td,1H)7.46-7.52(m,2H)7.56-7.62(m,1H)7.71(d,2H).

[0687] LCMS:(ESI)m/z450$[M+H]^+$.

[0688] 旋光性

[0689] 浓度:0.1g/dL

[0690] 灯:钠

[0691] 波长:589nm

[0692] 温度:20℃

[0693] 径长:10cm

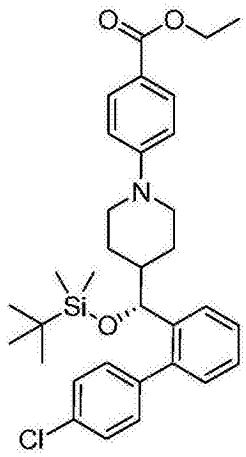
[0694] 隔室体积:1ml

[0695] 溶剂:DCM

[0696] [α]=-116

[0697] 中间体12

[0698] (R)-乙基4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4'-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯

[0699] 

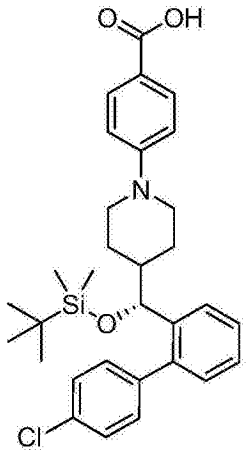
[0700] 在0℃下将2,6-二甲基吡啶(1.128ml,9.68mmol)加到(R)-乙基4-(4-((4'-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯(中间体11A(第一洗脱化合物),1.74g,3.87mmol)在DCM(10ml)中的溶液。在0℃经注射器滴加叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(1.3ml,5.81mmol)并允许产生的混合物升温至室温持续10分钟。在减压下蒸发挥发物得到残余物,其通过柱色谱法纯化(ISCO,80g硅柱,用0→10%EtOAc/己烷洗脱)得到标题产物(2.1g,收率:几乎定量的)。

[0701] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm-0.23(s,3H)-0.06(s,3H)0.86(s,9H)1.22-1.48(m,6H)1.73-1.83(m,1H)2.53-2.70(m,2H)3.70-3.78(m,1H)3.80-3.89(m,1H)4.32(q,2H)4.56-4.65(m,1H)6.82(d,2H)7.10-7.15(m,1H)7.22(d,2H)7.28-7.33(m,1H)7.36-7.43(m,3H)7.59(d,1H)7.89(d,2H).

[0702] LCMS:(ESI)m/z564[M+H]$^+$.

[0703] 中间体13

[0704] (R)-4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4'-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸

[0705] 

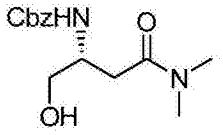
[0706] 将氢氧化锂(1.42g,59.29mmol)加到(R)-乙基4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4'-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯(中间体12,3.83g,6.78mmol)在THF(27ml)、MeOH(9ml)和水(1ml)中的混合物中。将产生的混合物在室温下搅拌过夜并且然后在减压下除去挥发物。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,80g二氧化硅柱,用0→80%EtOAc/己烷洗脱)得到标题产物(3.24g,收率:89%)。

[0707] ^{1}H NMR(400MHz,二氯甲烷-d_2)δppm-0.23(s,3H)-0.06(s,3H)0.85(s,9H)1.19-1.49(m,3H)1.52-1.64(m,1H)1.70-1.80(m,1H)2.57-2.73(m,2H)3.75-3.84(m,1H)3.85-3.94(m,1H)4.61(d,J=4.80Hz,1H)6.82(d,J=9.09Hz,2H)7.13(dd,J=7.58,1.26Hz,1H)7.24(d,J=8.34Hz,2H)7.30(td,J=7.45,1.52Hz,1H)7.35-7.45(m,3H)7.60(d,J=7.83Hz,1H)7.85-7.92(m,2H).

[0708] LCMS:m/z536[M+H]$^+$.

[0709] 中间体14

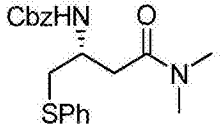
[0710] (R)-苄基4-(二甲基氨基)-1-羟基-4-氧代丁-2-基氨基甲酸酯

[0711] 

[0712] 在室温下将(R)-苄基-5-氧代四氢呋喃-3-基氨基甲酸酯(中间体3,18.4g,7.8mmol)在THF(100ml)中的溶液用气态二甲胺吹洗5分钟。在室温下搅拌14小时之后,将反应混合物浓缩至干燥,并通过柱色谱法纯化(硅胶,先用50%乙酸乙酯/己烷洗脱之后通过100%丙酮洗脱)得到标题产物(20g,收率:91.5%)。

[0713] 中间体15

[0714] (R)-苄基4-(二甲基氨基)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基甲酸酯

[0715] 

[0716] 将二苯基二硫化物(55.8g,0.3mol)和Bu_3P(75ml,0.3mol)顺序地加到(R)-苄基4-(二甲基氨基)-1-羟基-4-氧代丁-2-基氨基甲酸酯(中间体14,48g,0.17mol)在甲苯(100ml)中的溶液中。将产生的混合物在80℃下加热8小时。允许反应混合物冷却至室温并在真空中除去挥发物。将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,7cm高度×14cm宽度,用已烷洗脱

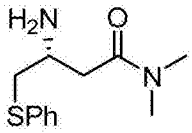
随后通过10:1、2:1然后1:1己烷/乙酸乙酯洗脱)得到标题产物(40g,收率:63%)。

[0717] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.59(m,2H),2.79(s,3H),2.89(s,3H),3.12(m,2H),4.71(m,1H),4.02(m,1H),5.01(s,2H),7.18(t,1H),7.26-7.41(m,10H).

[0718] LCMS(ESI)m/z373$(M+H)^+$.

[0719] 中间体16

[0720] (R)-3-氨基-N,N-二甲基-4-(苯基硫代)丁酰胺

[0721] 

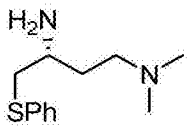
[0722] 将(R)-苄基4-(二甲基氨基)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基甲酸酯(中间体15,40g,0.10mol)在乙酸中的40%HBr(100ml)中的悬浮液在室温下搅拌16小时并且反应混合物在这段时间内变成均相。将混合物浓缩至干燥,用水(200ml)和AcOH(200ml)稀释并用二乙基醚(3×50ml)洗涤。将水相用固体Na_2CO_3调至约pH8-9并且用CH_2Cl_2(5×)萃取。将合并的有机相干燥($MgSO_4$)并在减压下浓缩得到标题产物(15g,59%),不经进一步纯化将其用于制备中间体17。

[0723] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.37(dd,1H),2.51(dd,1H),2.79(s,3H),2.89(dd,1H),2.91(s,3H),3.05-3.20(m,2H),3.32(m,2H),7.16(t,1H),7.30(dd,2H),7.35(d,2H).

[0724] LCMS(ESI)m/z239$(M+H)^+$.

[0725] 中间体17

[0726] (3R)-4-N^1,N^1-二甲基胺-1-(苯基硫代)丁-2-胺

[0727] 

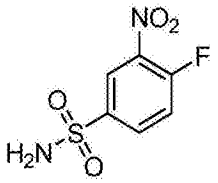
[0728] 将(R)-3-氨基-N,N-二甲基-4-(苯基硫代)丁酰胺(中间体16,1.0g,4.2mmol)在THF(30ml)中的溶液经由加料漏斗滴加用BH_3·THF复合物溶液(16ml,THF中1M溶液,16mmol)处理。将产生的暗色溶液在室温下搅拌过夜。将混合物冷却至0℃并用5ml MeOH滴加处理,产生剧烈的气体放出(gas evolution)。在气体放出停止之后,将反应混合物浓缩至干燥,在MeOH(35ml)和浓HCl(5ml)中重建并回流4小时。允许反应混合物冷却至室温,浓缩至干燥并分配在饱和的$NaHCO_3$水溶液与CH_2Cl_2之间。将水相用CH_2Cl_2(3×)萃取并将合并的有机相用饱和的$NaHCO_3$水溶液、盐水洗涤,干燥($MgSO_4$)并在减压下浓缩。在减压下浓缩挥发物得到残余物,将其通过柱色谱法纯化(硅胶,通过用NH_3(g)饱和的CH_2Cl_2,用NH_3(g)饱和的CH_2Cl_2中5%MeOH,用NH_3(g)饱和的CH_2Cl_2中10%MeOH,13%MeOH/用NH_3(g)饱和的CH_2Cl_2的阶梯洗脱)得到标题产物(0.3g,收率:32%)。

[0729] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.31(m,1H),1.64(m,1H),2.08(m,6H),2.25(m,2H),2.78(m,1H),2.98(m,1H),7.17(m,1H),7.35(m,4H).

[0730] LCMS(ESI)m/z225$(M+H)^+$.

[0731] 中间体18

[0732] 4-氟-3-硝基苯磺酰胺

[0733] 

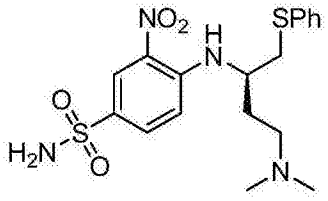
[0734] 将2-氟硝基苯(14.1g,0.10mol)在氯磺酸(30ml)中的溶液在80℃加热10小时。将反应混合物冷却至室温后,将其小心地倒在通过冰有效地冷却的500ml锥形瓶中的冰上(约100g)。将产生的混合物用二乙基醚(2×200ml)萃取,并将合并的有机萃取物在减压下浓缩。将残余物溶解在70ml1:1(v/v)THF/CH_2Cl_2中,冷却至-78℃并用浓的氢氧化铵(7.5ml)小心地处理。将冷的混合物倒入5M HCl水溶液(50ml)中,分层,将水相用乙酸乙酯(2×200ml)萃取并将合并的有机相用4M HCl水溶液,盐水洗涤,并干燥($MgSO_4$)。在减压下除去挥发物得到固体。将产生的固体从乙酸乙酯和己烷中重结晶以得到标题产物(15g,70%)。

[0735] ^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6)8.53(dd,1H),8.20(ddd,1H),7.87(dd,1H),7.72(s,2H).

[0736] LCMS(ESI)m/z219$(M-H)^-$.

[0737] 中间体19

[0738] (R)-4-(4-(二甲基氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[0739] 

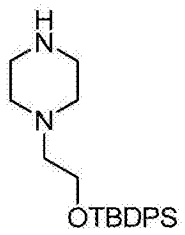
[0740] 将(R)-N^1,N^1-二甲基胺-4-(苯基硫代)丁-1,3-二胺(中间体17,25mg,0.11mmol)在DMF(5ml)和DIPEA(0.01ml)中的溶液用4-氟-3-硝基苯磺酰胺(中间体18,24.9mg,0.11mmol)一次性处理并将产生的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中并用EtOAc(2×50ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,在Na_2SO_4上干燥并在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,通过用NH_3(g)饱和的CH_2Cl_2,用NH_3(g)饱和的CH_2Cl_2中5%MeOH,10%MeOH/用NH_3(g)饱和的CH_2Cl_2,13%MeOH/用NH_3(g)饱和的CH_2Cl_2阶梯洗脱),从EtOAc重结晶之后得到标题产物(31mg,收率:66%)。

[0741] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ1.83(m,1H),1.95(m,1H),2.11(s,6H),2.21(m,1H),2.43(m,1H),3.30(brm,2H),3.39(m,2H),4.10(m,1H),7.06(d,1H),7.17(t,2H),7.25(dd,2H),7.30(d,2H),7.70(dd,1H),8.38(d,1H),8.62(d,1H).

[0742] LCMS(ESI)m/z425$(M+H)^+$.

[0743] 中间体20

[0744] 1-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)哌嗪

[0745] 

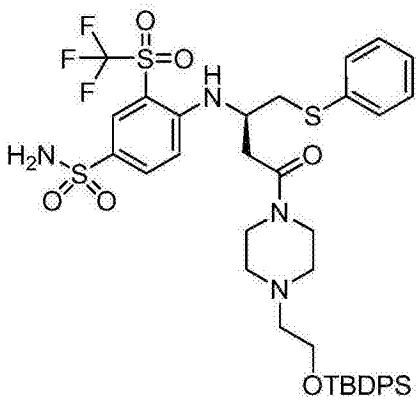
[0746] 将2-(哌嗪1-基)乙醇(1.000g,7.68mmol)溶解在DCM(35.1ml)中并加入吡啶

(0.932ml,11.52mmol),随后加入DMAP(0.094g,0.77mmol)。将叔丁基氯二苯基硅烷(2.368ml,9.22mmol)加到溶液中并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩并将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,用10%MeOH/DCM洗脱)得到标题产物(2.73g,收率:96%)。

[0747] LCMS:(ESI)m/z369[M+H]$^+$.

[0748] 中间体21

[0749] (R)-4-(4-(4-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)哌嗪1-基)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

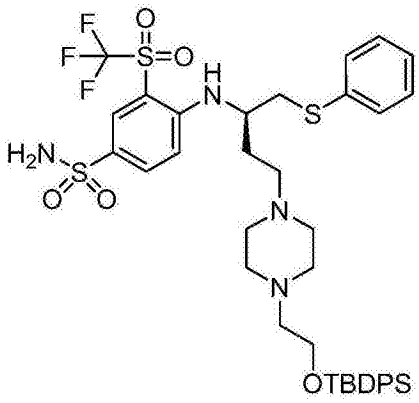
[0750] 

[0751] 将HATU(0.915g,2.41mmol)和DIPEA(0.701ml,4.01mmol)顺序地加到(R)-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酸(中间体8,1.0g,2.01mmol)和1-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)哌嗪(中间体20,0.894g,2.21mmol)在DMA(2.0ml)中的溶液。加入另外的DMA(1.7ml)并将产生的混合物在室温下搅拌2hr。将混合物用EtOAc稀释并将有机层用H_2O(2×)、1N $NaHSO_4$(水溶液)和饱和的$NaHCO_3$水溶液洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),在减压 下浓缩以得到标题产物(2.0g,收率:定量的),不经进一步纯化用于制备中间体22。

[0752] LCMS:(ESI)m/z849[M+H]$^+$.

[0753] 中间体22

[0754] (R)-4-(4-(4-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

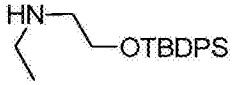
[0755] 

[0756] 在氮气气氛下将(R)-4-(4-(4-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)哌嗪1-基)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体21,

0.98g,1.15mmol)溶解在THF(4.6ml)中,并加入硼烷-THF复合物的溶液(THF中1M;6.93ml,6.93mmol)。将混合物用MeOH中NH_3(7N,20ml)稀释并在室温下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,用EtOAc(75ml)稀释,用水(40ml)洗涤,并干燥(Na_2SO_4)。在减压下蒸发挥发物得到浓缩物,通过柱色谱法纯化(ISCO,40g硅胶柱,用0→100%EtOAc/己烷洗脱)得到标题化合物(245mg,收率:25%)。LCMS:(ESI)m/z835$[M+H]^+$.

[0757] 中间体23

[0758] 2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-N-乙基乙胺

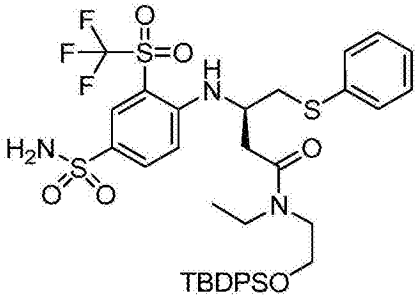
[0759] 

[0760] 将咪唑(1.53g,22.44mmol)和叔丁基氯二苯基硅烷(4.63g,16.83mmol)在DCM(10ml)中的溶液顺序地加到2-(乙基氨基)乙醇(1.099ml,11.22mmol)在DCM(30ml)中的溶液中并且将产生的反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用 DCM稀释并用1N $NaHSO_4$水溶液和饱和的$NaHCO_3$水溶液洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),在减压下浓缩以得到残余物,其通过柱色谱法纯化(ISCO,40g硅胶柱,用0→100%EtOAc/己烷洗脱)得到标题化合物(2.95g,收率:80%)。

[0761] LCMS:(ESI)m/z328$[M+H]^+$.

[0762] 中间体24

[0763] (R)-N-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)-N-乙基-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酰胺

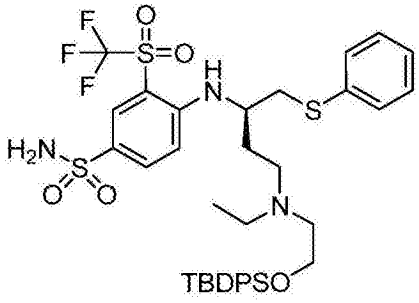
[0764] 

[0765] 将THF(2.5ml)中的2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-N-乙基乙胺(中间体23,0.263g,0.80mmol)、二乙基4-氧代苯并[d][1,2,3]三嗪-3(4H)-基磷酸酯(0.480g,1.60mmol)和DIPEA(0.280ml,1.60mmol)顺序地加到(R)-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酸(中间体8,0.4g,0.80mmol)在THF(5.0ml)中的溶液并将混合物在室温下搅拌3hr。然后将反应混合物在减压下浓缩,用EtOAc稀释并将有机层用1N $NaHSO_4$水溶液和饱和的$NaHCO_3$水溶液洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),在减压下浓缩以得到残余物,其通过柱色谱法纯化(ISCO,40g硅胶柱,用0→100%EtOAc/己烷洗涤)以得到标题产物(590mg,收率:91%)。

[0766] LCMS:(ESI)m/z808$[M+H]^+$.

[0767] 中间体25

[0768] (R)-4-(4-((2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)(乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

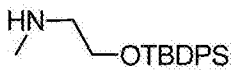
[0769] 

[0770] 在氮气下将(R)-N-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)-N-乙基-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酰胺(中间体24,0.59g,0.73mmol)溶解在THF(4.6ml)中并加入硼烷-THF复合物溶液(THF中1M;2.2ml,2.2mmol)并将产生的溶液在环境温度下搅拌过夜。加入另外的硼烷-THF复合物溶液(1M在THF中;2.2ml,2.2mmol)。将产生的混合物在环境下再搅拌6hr。将混合物用MeOH中NH_3(7N,20ml)稀释并在室温下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,用EtOAc(75ml)稀释,用水(40ml)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。在减压下蒸发挥发物得到浓缩物,其通过柱色谱法纯化(ISCO,40g硅胶柱,用0→100%EtOAc/己烷洗脱)以得到标题化合物(280mg,收率:48%)。

[0771] LCMS:(ESI)m/z796$[M+H]^+$.

[0772] 中间体26

[0773] 2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-N-甲基乙胺

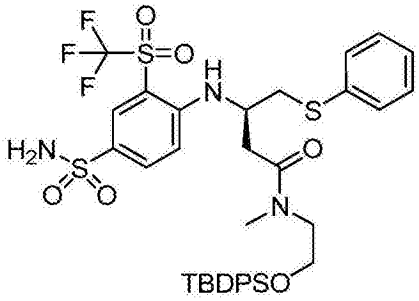
[0774] 

[0775] 使用类似于为中间体23的合成所描述的程序,使用2-(甲基氨基)乙醇(2.0g,26.6mmol)作为原料制备标题化合物(4.1g,收率:49%)。标题产物通过柱色谱法纯化(ISCO,40g硅胶柱,用0→100%DCM/DCM(含1%NH_4OH)中10%MeOH洗脱)。

[0776] LCMS:(ESI)m/z314$[M+H]^+$.

[0777] 中间体27

[0778] (R)-N-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)-N-甲基-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酰胺

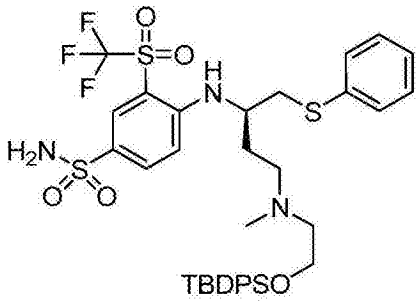
[0779] 

[0780] 使用类似于为中间体24的合成所描述的程序,使用(R)-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酸(中间体8,400mg,0.8mmol)和2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-N-甲基乙胺(中间体26,251mg,0.8mmol)作为原料,制备标题产物(590mg,收率:93%)。标题产物通过柱色谱法纯化(ISCO,12g硅胶柱,用0→100%EtOAc/己烷洗脱)。

[0781] LCMS:(ESI)m/z794$[M+H]^+$.

[0782] 中间体28

[0783] (R)-4-(4-((2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

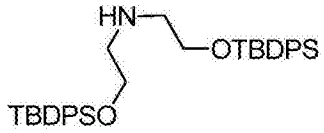
[0784] 

[0785] 使用类似于为中间体25的合成所描述的程序，使用(R)-N-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)-N-甲基-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酰胺(中间体27，590mg，0.74mmol)作为原料，制备标题化合物(230mg，收率：40％)。标题产物通过柱色谱法纯化(ISCO，12g硅胶柱，用0→100％EtOAc/己烷洗脱)。

[0786] LCMS：(ESI)m/z780[M+H]$^+$.

[0787] 中间体29

[0788] 双(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)胺

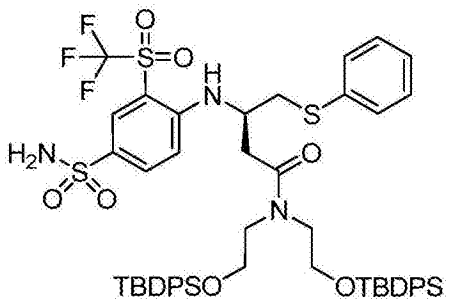
[0789] 

[0790] 使用类似于为中间体23的合成所描述的程序，使用2，2'-氮烷二基二乙醇(1.0g，9.51mmol)作为原料制备标题化合物(4.8g，收率：87％)。标题产物通过柱色谱法纯化(ISCO，40g硅胶柱，用0→50％EtOAc/己烷洗脱)。

[0791] LCMS：(ESI)m/z582[M+H]$^+$.

[0792] 中间体30

[0793] (R)-N，N-双(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酰胺

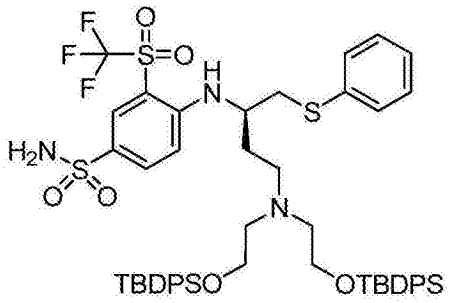
[0794] 

[0795] 使用类似于为中间体24的合成所描述的程序，使用(R)-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酸(中间体8，600mg，1.2mmol)和双(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)胺(中间体29，0.700g，1.20mmol)作为原料，制备标题产物(1.06g，收率：83％)。标题产物通过柱色谱法纯化(ISCO，40g硅胶柱，用0→100％EtOAc/己烷洗脱)。

[0796] LCMS：(ESI)m/z1062[M+H]$^+$.

[0797] 中间体31

[0798] (R)-4-(4-(双(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

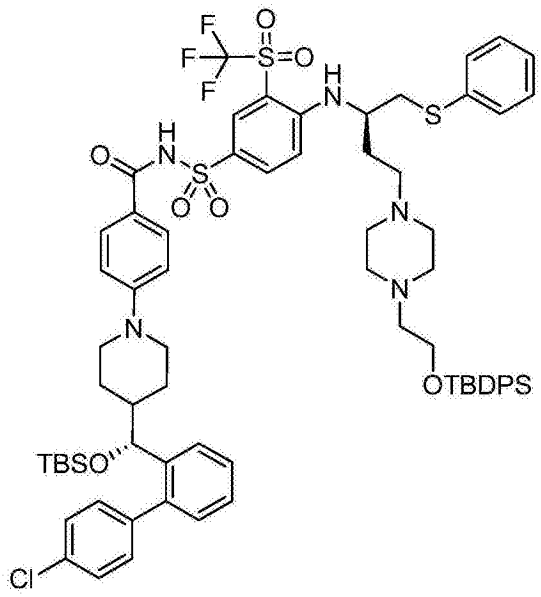
[0799] 

[0800] 使用类似于为中间体25的合成所描述的程序，使用(R)-N,N-双(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酰胺(中间体30，1.05g，0.99mmol)作为原料，制备标题产物(800mg，收率：77％)。标题产物通过柱色谱法纯化(ISCO，40g硅胶柱，用0→50％EtOAc/己烷洗脱)。

[0801] LCMS：(ESI)m/z1048[M+H]$^+$.

[0802] 中间体32

[0803] 4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4'-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(4-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

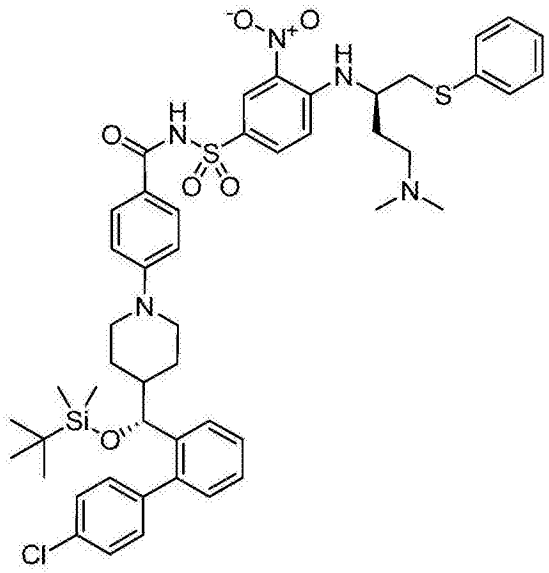
[0804] 

[0805] 将(R)-4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4'-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体13，56.5mg，0.11mmol)、(R)-4-(4-(4-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体 22，80mg，0.1mmol)、DMAP(35.1mg，0.29mmol)和EDC(36.7mg，0.19mmol)放在50ml烧瓶中并用氮气吹扫。加入DCM(0.96ml)，并将溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用DCM(40ml)稀释并用1N硫酸氢钠(35ml)洗涤随后用饱和的碳酸氢钠水溶液(40ml)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)，过滤并在减压下蒸发得到标题产物(147mg，收率：定量)，不经进一步纯化将其用于制备实施例1。

[0806] LCMS:(ESI)m/z1354[M+H]+.

[0807] 中间体33

[0808] 4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4'-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(二甲基氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺

[0809] 

[0810] 使用类似于为中间体32的合成所描述的程序,使用(R)-4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4'-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体13,249.6mg,0.47mmol)和(R)-4-(4-(二甲基氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺(中间体19,208.8mg,0.49mmol)制备标题产物(162.8mg,收率:32%)。标题产物通过柱色谱法纯化(ISCO,12g硅胶柱,用0→10%MeOH/DCM洗脱)。

[0811] ^{1}H NMR(300MHz,二氯甲烷-d_2)δppm-0.24(s,3H)-0.07(s,3H)0.86(s,9H)1.47-1.62(m,1H)1.68-1.81(m,1H)2.04-2.18(m,1H)2.43(s,6H)2.50-2.77(m,4H)3.15(d,J=5.84Hz,2H)3.65-3.87(m,2H)4.07(s,1H)4.60(d,1H)6.68-6.82(m,3H)7.08-7.45(m,12H)7.54-7.63(m,1H)7.70(d,2H)7.75-7.84(m,1H)8.64(s,2H).

[0812] LCMS:m/z942[M+H]$^+$.

[0813] 旋光性

[0814] 浓度:0.1g/dL

[0815] 灯:钠

[0816] 波长:589nm

[0817] 温度:20℃

[0818] 径长:10cm

[0819] 隔室体积:1ml

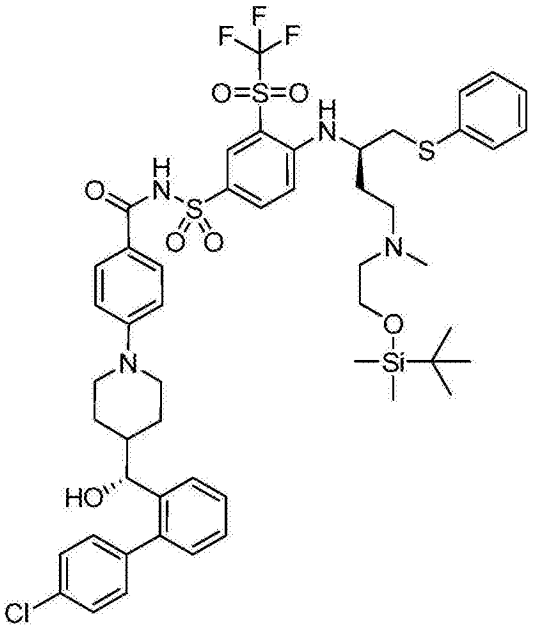
[0820] 溶剂:CH_2Cl_2

[0821] [α]=-13°

[0822] 中间体34

[0823] N-(4-((R)-4-((2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)-4-(4-((R)-(4'-氯联苯基-2-基)(羟

基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺

[0824] 

[0825] 向(R)-4-(4-((4'-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体40,1.64g,3.89mmol)、(R)-4-(4-((2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体67,2.68g,4.09mmol)、DMAP(0.95g,7.78mmol)和二氯甲烷(41ml)的黄色溶液加入EDC(1.492g,7.78mmol)。搅拌16小时之后,将混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液稀释。分层并且将水性层用二氯甲烷(×2)萃取。将合并的有机层用饱和的氯化钠水溶液洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤,并在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,330g SiO_2,恒溶剂己烷中50%乙酸乙酯持续50分钟,然后己烷中50→65%乙酸乙酯经30分钟,之后己烷中65→100%乙酸乙酯经20min并且然后乙酸乙酯中0→10%甲醇经20min)得到标题产物(3.25g,收率:79%)。

[0826] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,27℃)δ10.09(br.s,0.4H),8.11(d,1H),7.90-8.00(m,1H),7.68(d,2H),7.59(d,1H),7.10-7.54(m,12H),6.89(d,2H),6.75(d,2H),5.21(d,1H),4.24-4.39(m,1H),4.04(d,1H),3.73(br.s.,3H),3.52-3.66(m,1H),3.19-3.38(m,2H),2.67-3.01(m,4H),2.39-2.66(m,5H),2.00(s,3H),1.53-1.71(m,1H),0.96-1.15(m,2H),0.83-0.93(m,1H),0.81(s,9H),0.00(s,6H).

[0827] LCMS:(ESI)m/z1059.4,1061.4$[M+H]^+$.

[0828] 旋光性

[0829] 浓度:0.14g/dL

[0830] 灯:钠

[0831] 波长:589nm

[0832] 温度:20℃

[0833] 径长:10cm

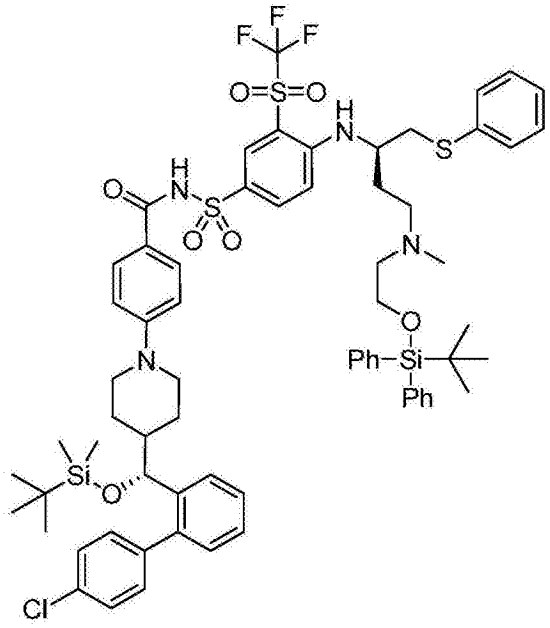
[0834] 隔室体积:1ml

[0835] 溶剂:CH_2Cl_2

[0836] [α]=-2

[0837] 中间体34A

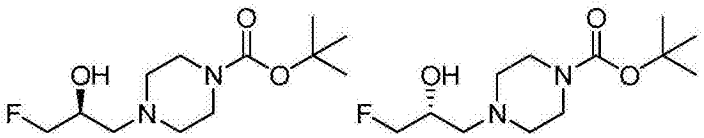
[0838] 4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)(4'-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[0839] 

[0840] 使用类似于为中间体32的合成所描述的程序,使用4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4'-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体13,56.7mg,0.11mmol)和(R)-4-(4-((2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体28,75mg,0.10mmol)作为原料,制备标题产物(110mg,收率:88%)。标题产物通过柱色谱法纯化(ISCO,12g硅胶柱,用0→30%EtOAc/己烷洗脱)。

[0841] 中间体35

[0842] (S)-叔丁基4-(3-氟-2-羟基丙基)哌嗪-1-羧酸酯和(R)-叔丁基4-(3-氟-2-羟基丙基)哌嗪-1-羧酸酯,对映体混合物

[0843] 

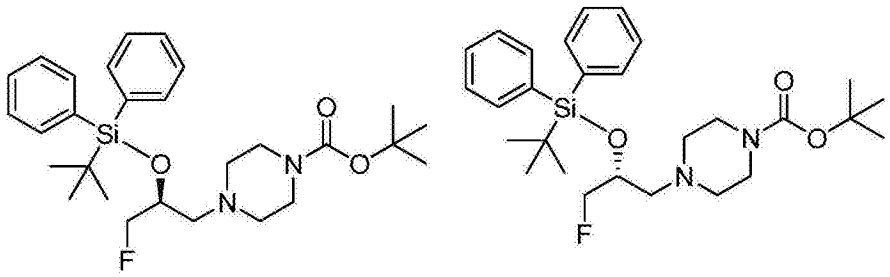
[0844] 将哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(2.448g,13.15mmol)溶解在乙醇(44.0ml)中并将环氧氟丙烷(epifluorohydrin)(1.00g,13.15mmol)加到溶液中并且将产生的反应混合物在50℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,在减压下浓缩并在高真空下干燥过夜以得到标题产物(0.345g,收率:定量),其为对映体混合物。

[0845] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm4.59-4.46(m,1H),4.45-4.32(m,1H),3.98(m,1H),3.52-3.46(m,4H),2.66-2.55(m,3H),2.47-2.38(m,3H),1.47(s,9H).

[0846] LCMS:(ESI)m/z263[M+H]$^+$.

[0847] 中间体36

[0848] (S)-叔丁基4-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-氟丙基)哌嗪-1-羧酸酯和(R)-叔丁基4-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-氟丙基)哌嗪-1-羧酸酯对映体混合物

[0849] 

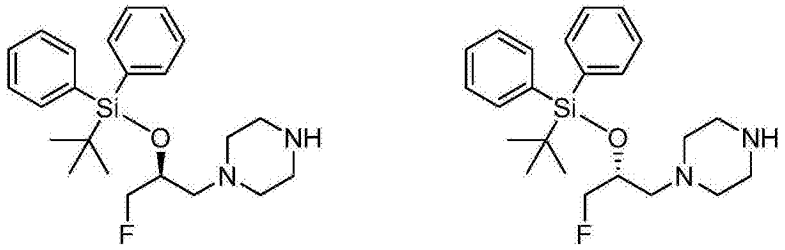
[0850] 将(S)-叔丁基4-(3-氟-2-羟基丙基)哌嗪-1-羧酸酯和(R)-叔丁基4-(3-氟-2-羟基丙基)哌嗪-1-羧酸酯(对映体混合物)(中间体35,3.45g,13.15mmol)溶解在DMF(39.0ml)中并加入咪唑(1.790g,26.30mmol)。将叔丁基二苯基氯硅烷(5.06ml,19.73mmol)加到溶液中并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释并用H_2O(2×)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)并通过SFC色谱法纯化,用90%CO_2/10%MeOH洗脱以得到标题产物,为对映体混合物(3.77g,收率:57%)。

[0851] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm7.73-7.70(m,4H),7.46-7.40(m,6H),4.49-4.37(m,2H),3.92(m,1H),3.50(m,1H),3.30-3.20(m,4H),2.45-2.32(m,2H),2.22-2.14(m,3H),1.44(s,9H),1.07(s,9H).

[0852] LCMS:(ESI)m/z501$[M+H]^+$.

[0853] 中间体37

[0854] (S)-1-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-氟丙基)哌嗪化合物和(R)-1-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-氟丙基)哌嗪,对映体混合物

[0855] 

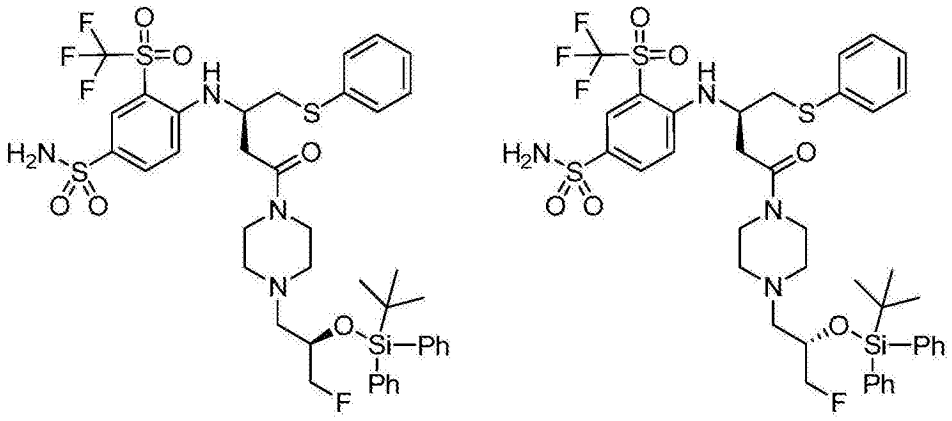
[0856] 将(S)-叔丁基4-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-氟丙基)哌嗪-1-羧酸酯和(R)-叔丁基4-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-氟丙基)哌嗪-1-羧酸酯对映体混合物(中间体36,3.7g,7.39mmol)溶解在DCM(31.0ml)中并加入TFA(5.69ml,73.89mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,用DCM稀释并用饱和的$NaHCO_3$水溶液洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),在减压下浓缩并在高真空下干燥过夜以得到标题化合物(3.12g,收率:82%)。

[0857] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm7.68-7.63(m,4H),7.50-7.41(m,6H),4.48(m,1H),4.36(m,1H),3.97(m,1H),2.72(m,4H),2.40-2.27(m,2H),2.24-2.20(m,4H),1.00(s,9H).

[0858] LCMS:(ESI)m/z401$[M+H]^+$.

[0859] 中间体38

[0860] 4-((R)-4-(4-((R)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-氟丙基)哌嗪1-基)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺和4-((R)-4-(4-((S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-氟丙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺,非对映体混合物

[0861] 

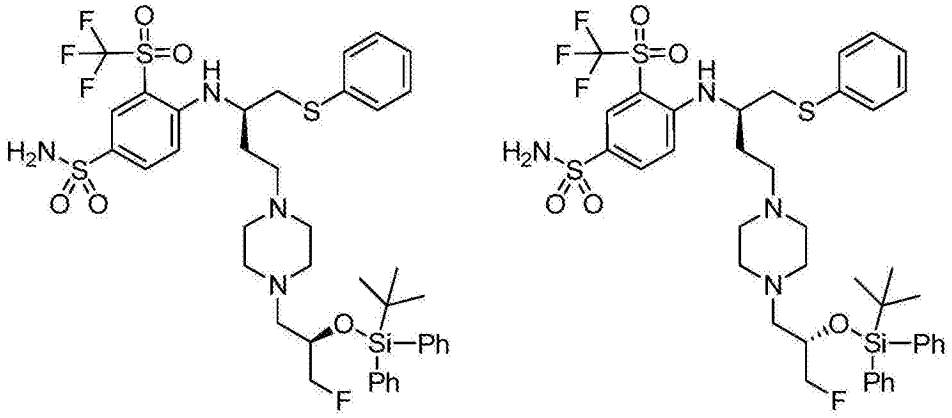
[0862] 将THF(1.5ml)中的(S)-1-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-氟丙基)哌嗪化合物和(R)-1-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-氟丙基)哌嗪(对映体混合物)(中间体37,0.194g,0.48mmol),4-氧代苯并[d][1,2,3]三吖嗪-3(4H)-基磷酸二乙基酯(0.276g,0.92mmol)和DIPEA(0.161ml,0.92mmol)顺序加到(R)-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酸(中间体8,0.23g,0.46mmol)在THF(3.0ml)中的溶液中并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,用EtOAc稀释并将有机层用1N $NaHSO_4$水溶液和饱和的$NaHCO_3$水溶液洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),在减压下浓缩以得到残余物,通过柱色谱法纯化(ISCO,40g硅胶柱,用0→100%EtOAc/己烷洗脱)以得到标题产物(280mg,收率:69%)。

[0863] ^1H NMR(400MHz,二氯甲烷-d_2)δppm8.18(d,1H),7.83-7.79(m,2H),7.73-7.68(m,4H),7.48-7.23(m,11H),6.62(d,1H),4.51-4.44(m,1H),4.39-4.32(m,1H),4.19-4.09(m,1H),3.98-3.88(m,1H),3.37-3.22(m,4H),3.15-3.10(m,2H),2.78(dd,1H),2.56(dd,1H),2.42-2.32(m,2H),2.20-2.08(m,4H),1.05(s,9H).

[0864] LCMS:(ESI)m/z881$[M+H]^+$.

[0865] 中间体39

[0866] 4-((R)-4-(4-((R)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-氟丙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺和4-((R)-4-(4-((S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-氟丙基)哌嗪-1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺非对映体混合物

[0867] 

[0868] 使用类似于为中间体25的合成所描述的程序,使用

[0869] 4-((R)-4-(4-((R)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-氟丙基)哌嗪-1-基)-4-

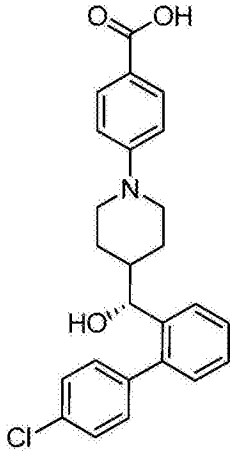
氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺和

[0870] 4-((R)-4-(4-((S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-氟丙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺,非对映体混合物(中间体38,0.24g,0.27mmol)作为原料制备标题产物(130mg,收率:55%)。标题产物通过柱色谱法纯化(ISCO,12g硅胶柱,用0→50%DCM/MeOH/NH_3(10:1:0.1)洗脱。

[0871] LCMS:(ESI)m/z867$[M+H]^+$.

[0872] 中间体40

[0873] (R)-4-(4-((4'-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸

[0874] 

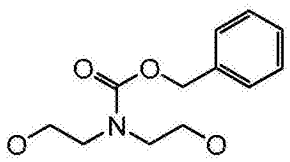
[0875] 将(R)-乙基4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯(中间体11A(第一洗脱化合物),5.37g,11.93mmol)在THF(160ml)、水(40ml)和甲醇(40ml)中的溶液在50℃搅拌过夜。将挥发物在减压下除去并将产生的残余物用水(100ml) 稀释。用1N HCl水溶液(35ml)将溶液的pH调节至~5促进沉淀的形成。经过滤收集白色固体并用水(~150ml)洗涤。将滤饼在高真空下在50℃干燥过夜得到标题产物(4.0g,收率:79%)。

[0876] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm0.63(qd,3.79Hz,1H)0.72-1.00(m,2H)1.35-1.49(m,1H)1.67(d,1H)2.28-2.39(m,1H)2.46(t,1H)3.43(d,1H)3.59(d,1H)4.09(d,1H)6.63(d,2H)6.91(dd,1H)7.05-7.23(m,4H)7.23-7.29(m,2H)7.36(d,1H)7.47(d,2H).

[0877] LCMS:(ESI)m/z422$[M+H]^+$.

[0878] 中间体41

[0879] 双(2-羟基乙基)氨基甲酸苄基酯

[0880] 

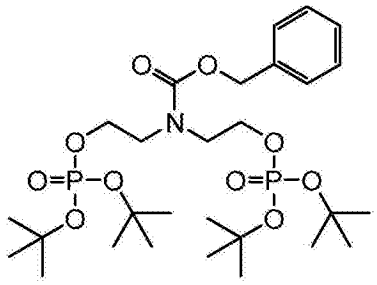
[0881] 在0℃将2,2′-氮烷二基二乙醇(7.3ml,76.09mmol)、碳酸钠(18.33g,172.94mmol)、丙酮(125ml)和水(125ml)的悬浮液经15分钟期间用Cbz-Cl(10.25ml,69.17mmol)滴加处理。将悬浮液在0℃再搅拌3小时。将悬浮液用水(500ml)稀释并用$CHCl_3$(2×250ml)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,用MeOH/DCM洗脱,0→10%经40分钟)得到标题化合物(12.5g,收率:76%)。

[0882] ^{1}H NMR(400MHz,二氯甲烷-d_2)δppm3.04-3.22(m,1H)3.28-3.43(m,1H)3.51(br.s.,4H)3.80(d,4H)5.16(s,2H)7.24-7.60(m,5H).

[0883] LCMS:(ESI)m/z262[M+Na]$^+$.

[0884] 中间体42

[0885] 双(2-(二叔丁氧基磷酰基氧基)乙基)氨基甲酸苄基酯

[0886] 

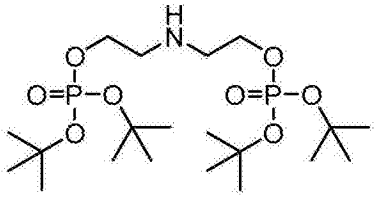
[0887] 将双(2-羟基乙基)氨基甲酸苄基酯(中间体41,1.8g,7.52mmol)、二叔丁基二乙基亚磷酰胺(5.6ml,18.81mmol)和THF(80ml)的溶液用1H-四唑(1.58g,22.57mmol)处理。将混合物在环境温度下搅拌30min,随后冷却至-78℃并经2分钟期间分几部分地加入m-CPBA(7.42g,30.09mmol)。在-78℃将混合物搅拌20分钟并允许升温至室温。在减压下将挥发物缩减至总体积的2/3,同时保持水浴在30℃。将浓缩物用乙酸乙酯(300ml)稀释,用10%亚硫酸氢钠水溶液(100ml)、饱和的$NaHCO_3$水溶液(4×100ml)洗涤,经硫酸钠干燥。在减压下蒸发挥发物得到残余物,将其通过柱色谱法纯化(ISCO,330g硅胶柱,用DCM中0→20%MeOH经53分钟洗脱)得到标题化合物(2.5g,收率:53%)。

[0888] ^{1}H NMR(400MHz,二氯甲烷-d_2)δppm1.42-1.51(m,36H)3.58-3.66(m,4H)3.99-4.12(m,4H)5.16(s,2H)7.39(d,5H).

[0889] LCMS:(ESI)m/z624[M+H]$^+$.

[0890] 中间体43

[0891] 2,2′-氮烷二基双(乙烷-2,1-二基)二叔丁基二磷酸酯

[0892] 

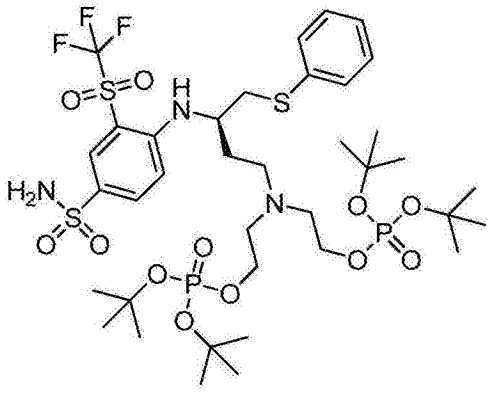
[0893] 将碳载钯(5%,0.64g,0.30mmol)、双(2-(二叔丁氧基磷酰基氧基)乙基)氨基甲酸苄基酯(中间体42,2.500g,4.01mmol)和MeOH(50ml)的混合物在氢气气氛下搅拌2小时。将催化剂滤过Celite®垫并将滤液在减压下浓缩得到标题化合物(1.65g,84%),不经进一步纯化将其用于制备中间体44。

[0894] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 1.48-1.58(m,36H)2.93(s,4H)3.99-4.22(m,4H)

[0895] LCMS:m/z490[M+H]$^+$.

[0896] 中间体44

[0897] (R)-二叔丁基2,2′-(4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁基氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基)二磷酸酯

[0898] 

[0899] 2,2′-氮烷二基双(乙烷-2,1-二基)二叔丁基二磷酸酯

[0900] 将2,2′-氮烷二基双(乙烷-2,1-二基)二叔丁基二磷酸酯(中间体43,336mg,0.69mmol)、(R)-4-(4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体45,276mg,0.57mmol)和DCM(10ml)的溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(242mg,1.14mmol)处理。将产生的混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用DCM(20ml)稀释并用碳酸氢钠(饱和的,30ml)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,用DCM中0→10%MeOH经19分钟洗脱)得到标题化合物(311mg,收率:57%)。

[0901] ^{1}H NMR(300MHz,二氯甲烷-d_2)δppm1.36-1.52(m,36H)1.65(s,1H)2.04(s,1H)2.45-2.94(m,6H)3.21(d,2H)3.83(q,4H)4.05-4.31(m,1H)5.76(s,2H)6.95(d,2H)7.19-7.49(m,5H)7.96-8.09(m,1H)8.19(d,1H).

[0902] LCMS:(ESI)m/z956$[M+H]^+$.

[0903] 旋光性

[0904] 浓度:0.1g/dL

[0905] 灯:钠

[0906] 波长:589nm

[0907] 温度:20℃

[0908] 径长:10cm

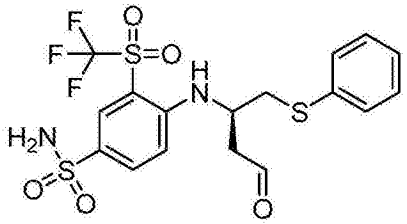
[0909] 隔室体积:1ml

[0910] 溶剂:二氯甲烷

[0911] [α]=+12

[0912] 中间体45

[0913] (R)-4-(4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[0914] 

[0915] 将(R)-甲基4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酸酯(中间体7,3.1g,6.05mmol)在DCM(155ml)中的混合物冷却至-78℃并滴加庚烷中DIBAL-H

(18.1ml,18.1mmol)。完成加入之后,将混合物在-78℃搅拌3小时。顺序地加入甲醇(8ml)和Rochelle盐的水溶液(15.0ml),并将反应混合物升温至r.t.。向反应加入水(150ml)并分层。将有机层用水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在真空中浓缩以得到标题化合物(2.9g,收率:几乎定量的)。

[0916] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm2.99(dd2H)3.09-3.23(m,2H)4.22(br.s.,1H)4.78(s,1H)6.59(d,1H)7.19(d,1H)7.30-7.50(m,3H)7.88(dd,1H)8.28(d,1H)9.77(s,1H).

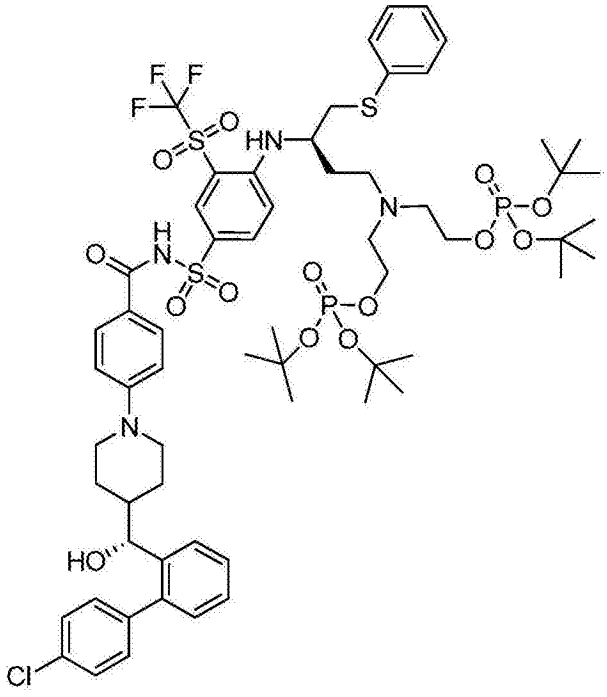
[0917] LCMS:(ESI)m/z481$[M-H]^+$.

[0918] 在大于3.1g的规模中,中间体7在-78℃在二氯甲烷中从溶液坠出(crashed out)。因此,对于涉及>3.1g的中间体7的还原,将加入的次序颠倒使得在-78℃将中间体7在四氢呋喃中的溶液加入到DIBAL-H的溶液中,同时保持内部反应温度≤-70℃。一旦完成中间体7的加入,将反应搅拌并以与上面描述的相同的方式后处理。

[0919] 中间体46

[0920] 二叔丁基2,2′-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基)二磷酸酯

[0921]



[0922] 将(R)-二叔丁基2,2′-(4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁基氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基)二磷酸酯(中间体44,311mg,0.33mmol)、(R)-4-(4-((4'-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体40,137mg,0.33mmol)、EDC(125mg,0.65mmol)、DMAP(79mg,0.65mmol)、三乙胺(0.1ml,0.65mmol)和DCM(10ml)的溶液在环境温度下搅拌72小时。在减压下除去挥发物并将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,80g硅胶柱,用DCM中0→10%MeOH经19分钟洗脱)得到标题化合物(258mg,收率:58%)。

[0923] ^{1}H NMR(400MHz,二氯甲烷-d_2)δppm0.92-137(m,3H)137-1.55(m,37H)1.56-1.89(m,3H)2.04(s,2H)2.54-2.89(m,8H)3.20(dd,2H)3.68-3.80(m,1H)3.85-4.00(m,5H)4.02-4.10(m,1H)4.40-4.60(m,1H)6.67-6.92(m,3H)7.09-7.55(m,13H)7.56-7.73(m,3H)8.07-

8.21(m,1H)8.40(d,1H).

[0924] 旋光性

[0925] 浓度:0.1g/dL

[0926] 灯:钠

[0927] 波长:589nm

[0928] 温度:20℃

[0929] 径长:10cm

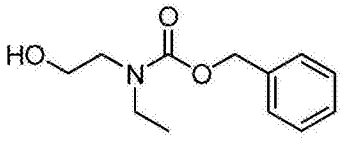
[0930] 隔室体积:1ml

[0931] 溶剂:二氯甲烷

[0932] [α]=+14

[0933] 中间体47

[0934] 乙基(2-羟基乙基)氨基甲酸苄酯

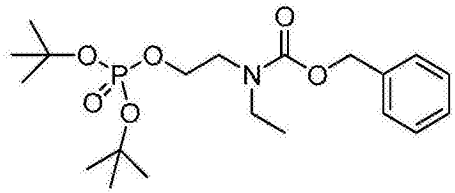
[0935] 

[0936] 在0℃将苄基氯甲酸酯(5.91g,34.67mmol)和三乙胺(5.2ml)顺序地加到2-(乙基氨基)乙醇(3.0g,33.66mmol)在DCM(180ml)中的溶液。除去冰浴并允许反应混合物在环境温度下搅拌过夜。将溶液用10%柠檬酸(100ml)和H_2O(2×100ml)洗涤并在真空中浓缩。将有机相干燥($MgSO_4$),在减压下浓缩,并将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,硅胶柱,用60→100%EtOAc/己烷洗脱14分钟)得到标题化合物(7.29g,收率:97%)。

[0937] ^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm1.16(t,3H)3.29-3.53(m,4H)3.79(br.s.,2H)5.17(s,2H)7.27-7.45(m,5H).

[0938] 中间体48

[0939] 2-(二叔丁氧基磷酰基氧基)乙基(乙基)氨基甲酸苄基酯

[0940] 

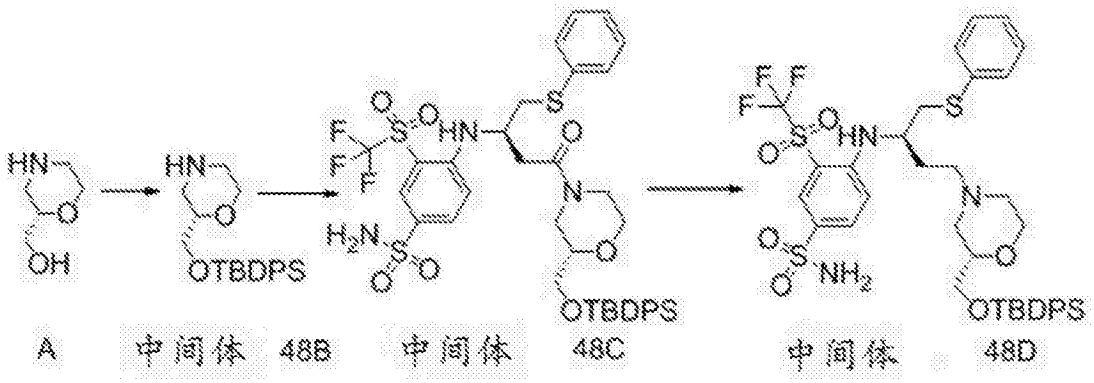
[0941] 将乙基(2-羟基乙基)氨基甲酸苄基酯(中间体47,1.0g,4.48mmol)和二叔丁基二乙基亚磷酰胺(4.47ml,16.1mmol)在THF(146ml)中的溶液用四唑(1.57g,22.39mmol)一次性处理。将产生的混合物在r.t下搅拌50分钟并且澄清的溶液变浑浊。使用丙酮/干冰浴(~-77℃)将混合物冷却并经~1分钟的过程加入m-CPBA(6.96g)。将混合物在这些条件下搅拌20分钟并随后允许其经10分钟升温至r.t.。加入亚硫酸氢钠(水溶液,10%w/v,3.41ml)并将混合物搅拌10分钟,在真空中浓缩,用 EtOAc(200ml)稀释,并用亚硫酸氢钠(水溶液,100ml)和$NaHCO_3$(水溶液,5%w/v,100ml)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下蒸发。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,硅胶柱,用己烷中0→100%EtOAc洗脱)得到标题化合物(1.1g,收率:60%)。

[0942] ^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm1.28(t,3H)1.40-1.53(s,18H)2.97-3.08(m,2H)

3.56(d,2H)3.97-4.17(m,2H)5.15(s,2H)7.29-7.42(m,5H).

[0943] 中间体48A

[0944] 基于下面描述的程序指定中间体48的立体化学：

[0945] 

[0946] 步骤1：将吡啶(0.207ml,2.56mmol)和DMAP(0.021g,0.17mmol)加到(S)-吗啉-2-基甲醇(A,TygerScientificInc,0.2g,1.71mmol)在DCM(5.0ml)中的溶液，随后加入叔丁基氯二苯基硅烷(0.526ml,2.05mmol)。将反应混合物在室温下搅拌48小时。将反应混合物在减压下浓缩并将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,用10％MeOH/DCM洗脱)以得到(S)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉B(中间体48B,0.26g,收率:43％)。

[0947] LCMS:m/z356[M+H]$^+$.

[0948] 步骤2：将(R)-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酸(中间体8,1.51g,3.03mmol)加到(S)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉(中间体48B,1.185g,3.33mmol)在DMF(9.04ml)中的溶液中，随后顺序地加入DIPEA(1.058ml,6.06mmol)、EDC(0.871g,4.54mmol)和HOBT(0.696g,4.54mmol)。将产生的反应混合物在室温下搅拌过夜并且然后用EtOAc稀释。将有机 相用H_2O(2×)、1N $NaHSO_4$水溶液、饱和的$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩以得到残余物，将其通过柱色谱法纯化(ISCO,用50％EtOAc/己烷洗脱)以得到4-((2R)-4-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体48C,2.380g,收率:94％)。

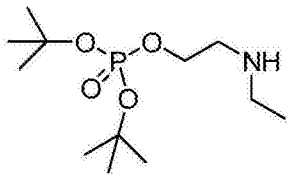
[0949] LCMS:m/z837[M+H]$^+$.

[0950] 步骤3：将BH_3·THF复合物的溶液(0.6ml,0.6mmol)缓慢地加到4-((2R)-4-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体48C,0.083g,0.10mmol)和THF(0.4ml)的溶液中并且将产生的反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用MeOH中NH_3溶液(7N,20mL)稀释并在室温下搅拌过夜。在减压下蒸发挥发物得到残余物，将其用EtOAc稀释。将有机相用H_2O(2×)洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤并在减压下浓缩以得到4-((R)-4-((S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代-1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体48D,0.030g,37％)，其在前面测试的手性HPLC条件下检测之后匹配中间体48。

[0951] LCMS:m/z822[M+H]$^+$.

[0952] 中间体49

[0953] 二叔丁基2-(乙基氨基)乙基磷酸酯

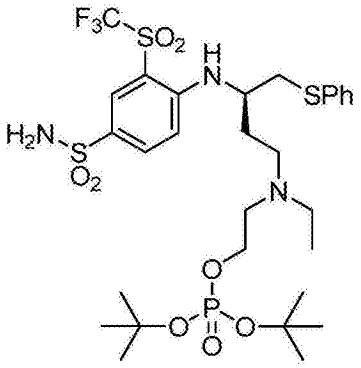
[0954] 

[0955] 将2-(二叔丁氧基磷酰基氧基)乙基(乙基)氨基甲酸苄基酯(中间体48,0.9g,2.17mmol)溶解在甲醇(5ml)中,并且加入5%碳载钯(0.10g)。将反应混合物在r.t下在氢气气氛下搅拌过夜。将反应混合物过滤并在真空中浓缩得到标题化合物(0.57g,收率:94%)。

[0956] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm1.15(t,3H)1.42-1.55(m,18H)2.72(d,2H)2.84-2.96(m,2H)4.04-4.14(m,2H).

[0957] 中间体50

[0958] (R)-二叔丁基2-(乙基(4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁基)氨基)乙基磷酸酯

[0959] 

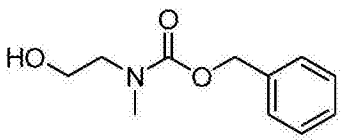
[0960] 在r.t下将二叔丁基2-(乙基氨基)乙基磷酸酯(中间体49,455mg,1.62mmol)在1,2-二氯乙烷(0.5ml)中的溶液加到(R)-4-(4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体45,0.78g,1.62mmol)和1,2-二氯乙烷(10.0ml)的溶液中。在r.t下将产生的反应混合物搅拌15分钟并加入固体三乙酰氧基硼氢化钠(0.514g,2.42mmol)。将产生的混合物在r.t下搅拌4小时。将NaOH(水溶液,0.5N,40ml)和DCM(20ml)的溶液加到反应混合物中。在r.t下搅拌15min后,分层。分离之后,将有机层用饱和的$NaHCO_3$、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在真空中浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,硅胶,用0→100%EtOAc/己烷洗脱)得到标题化合物(610mg,收率:50%)。

[0961] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm0.96(t,3H)1.32-1.53(m,18H)1.58(s,3H)2.37-2.60(m,4H)3.10(d,2H)3.71(d,2H)3.91-4.08(m,1H)5.43(s,2H)6.75(d,1H)6.98(d,1H)7.27-7.44(m,4H)7.93(dd,1H)8.26(d,1H).

[0962] LCMS:(ESI)m/z746$[M-H]^+$.

[0963] 中间体51

[0964] 2-羟基乙基(甲基)氨基甲酸苄基酯

[0965] 

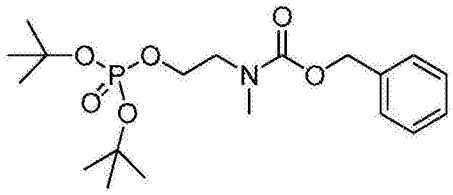
[0966] 使用2-(甲基氨基)乙醇(2.3g,30.62mmol)作为原料遵照为中间体47所描述的类

似 程序,随后通过柱色谱法纯化(ISCO,硅胶柱,用60→100%EtOAc/己烷洗脱14分钟)得到标题产物(5.96g,收率:93%)。

[0967] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm2.25(br.s.,1H)3.02(s,3H)3.48(t,2H)3.78(br.s.,2H)5.15(s,2H)7.21-7.44(m,5H).

[0968] 中间体52

[0969] 苄基2-(二叔丁氧基磷酰基氧基)乙基(甲基)氨基甲酸酯

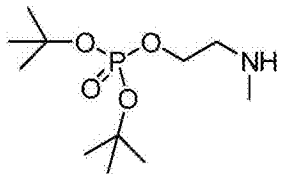
[0970] 

[0971] 使用苄基2-羟基乙基(甲基)氨基甲酸酯(中间体51,0.46g,2.20mmol)作为原料遵照为中间体48所描述的类似程序,随后通过柱色谱法纯化(ISCO,12g硅胶柱,用0→100%EtOAc/己烷洗脱)得到标题产物(590mg,收率:67%)。

[0972] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm1.39-1.53(m,18H)2.95-3.09(m,3H)3.56(d,2H)4.07(dd,2H)5.15(s,2H)7.25-7.43(m,5H).

[0973] 中间体53

[0974] 二叔丁基2-(甲基氨基)乙基磷酸酯

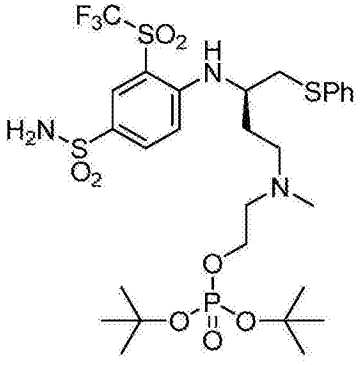
[0975] 

[0976] 使用苄基2-(二叔丁氧基磷酰基氧基)乙基(甲基)氨基甲酸酯(中间体52,0.59g,1.47mmol)作为原料遵照为中间体49所描述的类似程序,得到标题产物(370mg,收率:95%)。

[0977] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm1.48-1.55(m,18H)2.67(s,3H)3.11-3.22(m,2H)4.21-4.36(m,2H).

[0978] 中间体54

[0979] (R)-二叔丁基2-(甲基(4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基) 丁基)氨基)乙基磷酸酯

[0980] 

[0981] 使用(R)-4-(4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

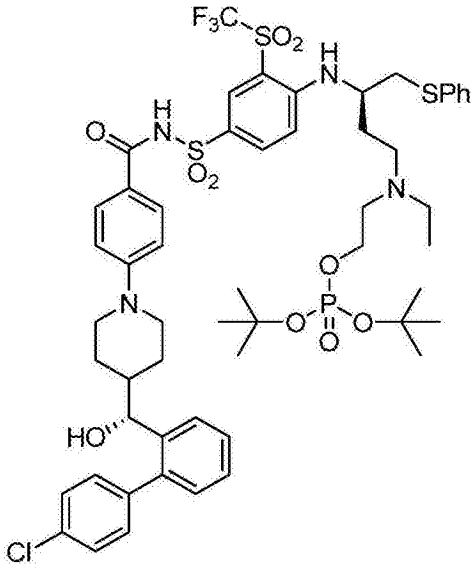
(中间体45,0.68g,1.4mmol)和二叔丁基2-(甲基氨基)乙基磷酸酯(中间体530.37mg,1.4mmol)作为原料遵照为中间体50所描述的类似程序,随后通过柱色谱法纯化(ISCO,12g硅胶柱,用0→100%EtOAc/己烷洗脱)得到标题产物(640mg,收率:62%)。

[0982] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm1.35-1.52(m,18H)2.21(s,3H)2.54(br.s.,2H)3.10(t,2H)3.80(br.s.,3H)3.96-4.11(m,2H)5.45(br.s.,2H)6.84(d,1H)7.04(s,1H)7.27-7.44(m,4H)7.98(dd,1H)8.25(d,1H).

[0983] LCMS:(ESI)m/z732[M-H]$^+$.

[0984] 中间体55

[0985] 二叔丁基2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(乙基)氨基)乙基磷酸酯

[0986] 

[0987] 向(R)-4-(4-((4'-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体40,88mg,0.20mmol)、EDC(77mg,0.40mmol)和DMAP(49mg,0.40mmol)的溶液加入5mlDCM中的三乙胺(28μl,0.20mmol)。

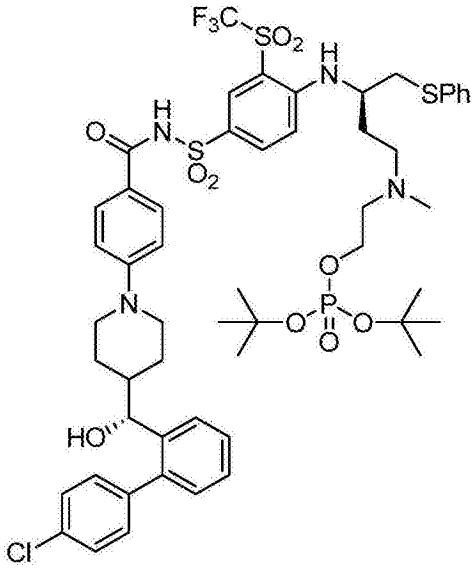
[0988] (R)-二叔丁基2-(乙基(4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁基)氨基)乙基磷酸酯(中间体50,150mg,0.20mmol)。将混合物在r.t下搅拌过夜。将反应溶液用DCM(20ml)稀释并用水(30ml)洗涤。将水层用DCM(30ml)萃取并将合并的有机层经硫酸钠干燥,并在真空中浓缩成油状物。将此物料通过柱色谱法纯化(ISCO,0→100%EtOAc/己烷、之后0→10%MeOH/EtOAc)得到标题化合物(137mg,收率:59%)。

[0989] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm0.85-1.10(m,4H)1.16-135(m,1H)1.48(d,18H)1.81(br.s.,3H)2.40-2.88(m,8H)3.11(d,2H)3.62-3.76(m,1H)3.93(d,4H)4.50(d,1H)6.58-6.70(m,1H)6.77(d,2H)7.11-7.51(m,12H)7.54-7.70(m,3H)8.12(br.s.,1H)8.38(s,1H).

[0990] LCMS:(ESI)m/z1150[M-H]$^+$.

[0991] 中间体56

[0992] 二叔丁基2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(甲基)氨基)乙基磷酸酯

[0993] 

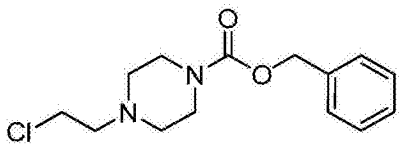
[0994] 使用(R)-4-(4-((4'-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体40,63mg,0.14mmol)和(R)-二叔丁基2-(甲基(4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁基)氨基)乙基磷酸酯(中间体54,105mg,0.14mmol)作为原料遵照为中间体55所描述的类似程序,随后通过柱色谱法纯化(ISCO,0→100%EtOAc/己烷之后0→10%MeOH/EtOAc)得到标题产物(98mg,收率:60%)。

[0995] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm0.97-1.12(m,2H)1.48(d,21H)1.79(br.s.,4H)2.27(br.s.,3H)2.68(br.s.,7H)3.10(br.s.,2H)3.69(br.s.,1H)3.81-4.09(m,4H)4.50(d,1H)6.55-6.68(m,1H)6.78(d,2H)7.12-7.52(m,12H)7.53-7.67(m,3H)8.13(d,1H)8.39(d,1H).

[0996] LCMS:(ESI)m/z1138[M+H]$^+$.

[0997] 中间体57

[0998] 4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸苄基酯

[0999] 

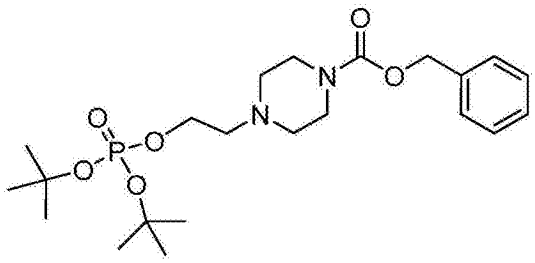
[1000] 将哌嗪-1-羧酸苄基酯(1.00g,4.54mmol)和K_2CO_3(1.255g,9.08mmol)溶解在乙腈(12.87ml)中以形成悬浮液。在r.t下将1-溴-2-氯乙烷(2.3ml,27.24mmol)加到反应混合物中并将产生的混合物在这一温度下搅拌96小时。将反应混合物过滤,并将滤液在减压下浓缩。通过柱色谱法纯化(ISCO,硅胶柱,用已烷中 0→100%EtOAc洗脱)得到标题化合物(0.64g,收率:50%)。

[1001] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)dppm7.28-7.43(m,5H)5.15(s,2H)3.48-3.65(m,6H)2.76(t,2H)2.42-2.57(m,4H).

[1002] LCMS:(ESI)m/z283[M+H]$^+$.

[1003] 中间体58

[1004] 4-(2-(二叔丁氧基磷酰基氧基)乙基)哌嗪-1-羧酸苄基酯

[1005] 

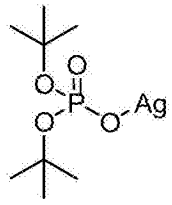
[1006] 将4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸苄基酯(中间体570.12g,0.42mmol)在甲苯(1.415ml)中的溶液用二叔丁基磷酸银(中间体59,0.148g,0.47mmol)处理。将反应混合物在100℃下搅拌100min。将反应混合物过滤并将滤液在减压下浓缩得到标题化合物(0.14g,收率:73%),不经进一步纯化将其用于制备中间体60。

[1007] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm7.31-7.43(m,5H)5.15(s,2H)4.01-4.14(m,2H)3.47-3.60(m,4H)2.69(t,2H)2.44-2.57(m,4H)1.50(s,18H).

[1008] LCMS:(ESI)m/z457[M+H]$^{+}$.

[1009] 中间体59

[1010] 二叔丁基磷酸银

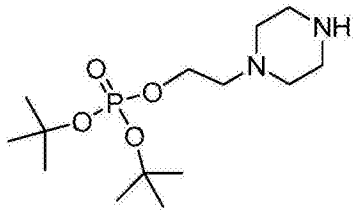
[1011] 

[1012] 将二叔丁基磷酸钾(18.94g,76.28mmol)溶解在水(140ml)中并在冰浴中冷却。手动使溶液旋转并用浓HCl(~28ml)滴加处理,其产生白色沉淀。将沉淀在Büchner漏斗上收集并用水(70ml)洗涤,并风干几分钟。在2L的烧杯中,将产生的潮湿的粉末(15.09g)溶解在氢氧化钡八水合物(24.12g,76.45mmol)在水(400ml)中的混 合物中。将二氧化碳鼓泡通过溶液致使白色沉淀的大量形成。将混合物滤过Büchner漏斗,并将浑浊的滤液蒸发得到白色固体(~21g)。将大部分物料溶解在MeOH(~250ml)中。通过滤过Celite®除去白色的粉末状悬浮物并将澄清的滤液蒸发得到潮湿的白色固体(~20g)。将物料溶解在MeOH(25-30ml)中,并通过加入丙酮(900ml)沉淀。将白色沉淀在Buchner漏斗上收集并用丙酮洗涤得到白色固体状二叔丁基磷酸钡(14.60g,26.27mmol)。将二叔丁基磷酸钡溶解在水(100ml)中,并加到硫酸银(8.19g,26.27mmol)在水(1100ml)中的溶液中,其致使白色沉淀的形成。将混合物滤过Celite®并将澄清的滤液蒸发得到白色固体。将大部分的材料溶解在MeOH(~600ml)中并通过滤过Celite®除去白色粉末状悬浮物。将滤液浓缩,用甲苯(~200ml)处理并蒸发至干燥得到标题化合物(15.1g,收率:62%)。

[1013] LCMS:(ESI)m/z209[M-Ag].

[1014] 中间体60

[1015] 二叔丁基2-(哌嗪1-基)乙基磷酸酯

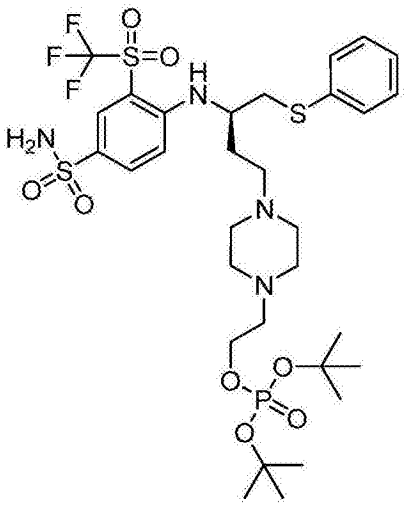
[1016] 

[1017] 将100ml烧瓶装入MeOH(19.7ml)中苄基4-(2-(二叔丁氧基磷酰基氧基)乙基)哌嗪-1-羧酸酯(中间体58,0.90g,1.97mmol)和10%钯炭(0.042g,0.04mmol)。将反应混合物在氢气气氛下搅拌过夜。将反应混合物过滤并将滤液在真空中浓缩得到标题化合物(0.63g,收率:99%),不经进一步纯化将其用于制备中间体61。

[1018] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm4.08(d,2H)3.50(s,3H)2.89-2.99(m,4H)2.67(t,2H)2.51-2.61(m,4H)1.50(s,18H).LCMS:(ESI)m/z323[M+H]$^+$.

[1019] 中间体61

[1020] (R)-二叔丁基2-(4-(4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁基)哌嗪1-基)乙基磷酸酯

[1021] 

[1022] 在室温下将二叔丁基2-(哌嗪-1-基)乙基磷酸酯(中间体60,0.31g,0.95mmol)在1,2-二氯乙烷(4ml)中的溶液加到(R)-4-(4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体45,0.46g,0.95mmol)在二氯乙烷(5.0ml)中的溶液。允许反应混合物在r.t下搅拌15分钟,并加入固体三乙酰氧基硼氢化钠(0.30g,1.43mmol)。将混合物在环境温度下搅拌1小时。向反应混合物加入0.5N NaOH(10ml)和DCM(20ml)。在r.t下搅拌15min后,分层并将有机层用$NaHCO_3$(饱和的水溶液)和盐水洗涤,并干燥(Na_2SO_4)。将挥发物在减压下除去。通过柱色谱法纯化(ISCO,硅胶,用0→100%EtOAc/已烷洗脱)得到标题化合物(0.71g,收率:94%)。

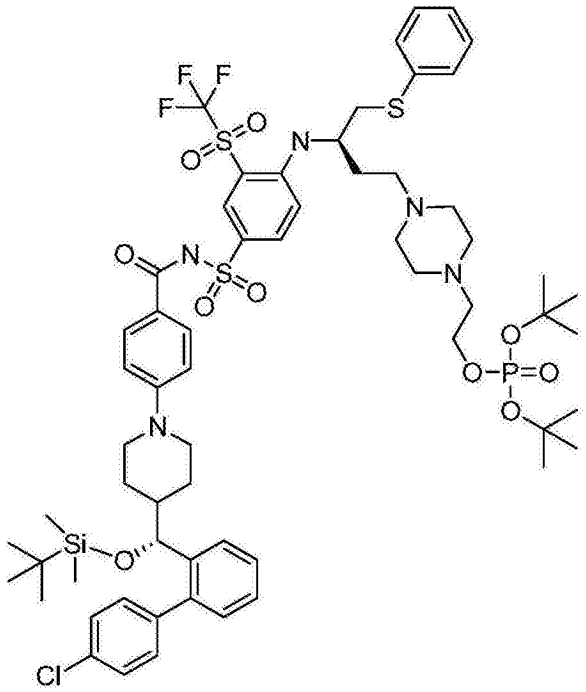
[1023] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm8.26(d,1H)7.91(dd,1H)7.29-7.44(m,6H)5.24(br.s.,2H)4.07(br.s.,2H)3.94(br.s.,1H)3.10(d,2H)2.74(br.s.,3H)2.57(br.s.,4H)2.41(br.s.,5H)2.07(br.s.,1H)1.51(d,18H).

[1024] LCMS:(ESI)m/z790[M+H]$^+$.

[1025] 中间体62

[1026] 二叔丁基2-(4-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯

联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)哌嗪1-基)乙基磷酸酯

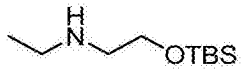
[1027] 

[1028] 将(R)-4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4'-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体13,170mg,0.32mmol)、(R)-二叔丁基2-(4-(4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁基)哌嗪1-基)乙基磷酸酯(中间体61,275mg,0.35mmol)、DMAP(116mg,0.95mmol)和EDC(122mg,0.63mmol)溶解在DCM(3.2ml)中。将反应混合物在r.t下搅拌72小时。将混合物用DCM(10ml)稀释并用$NaHCO_3$溶液(饱和的,水溶液,5ml)和盐水(5ml)洗涤。将收集的有机层在Na_2SO_4上干燥并浓缩得到标题化合物(446mg,收率:几乎定量的)。标题化合物不经进一步纯化用于制备实施例10。

[1029] LCMS:(ESI)1307$[M+H]^+$.

[1030] 中间体63

[1031] 2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-N-乙基乙胺

[1032] 

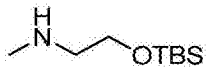
[1033] 在室温将DIPEA(5.48ml,31.38mmol)和叔丁基氯二甲基硅烷(6.76g,22.42mmol)加到2-(乙基氨基)乙醇(1.998g,22.42mmol)在DCM(39.3ml)中的溶液中。将混合物在室温下过滤20小时,在H_2O/Et_2O(50ml/50ml)之间分配。将水相用乙醚(3x30ml)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩以得到残余物,将残余物再溶解在 DCM(50ml)中,干燥(Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩得到标题化合物(3.9g,收率:85%)。

[1034] ^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm3.66(t,2H)2.55-2.69(m,4H)1.43(br.s.,1H)1.05(t,3H)0.80-0.86(m,9H)-0.03-0.05(m,6H).

[1035] LCMS:m/z204$[M+H]^+$.

[1036] 中间体64

[1037] 2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-N-甲基乙胺

[1038] 

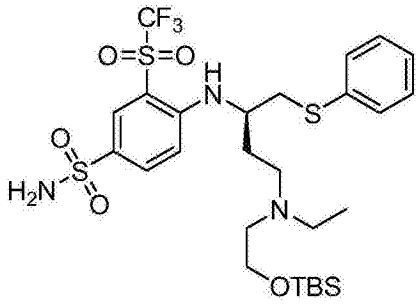
[1039] 使用2-(甲基氨基)乙醇(2.0g,26.68mmol)作为原料遵照为中间体63所描述的类似程序,得到标题产物(4.17g,收率:83%)。

[1040] LCMS:m/z190[M+H]$^+$.

[1041] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm3.61-3.69(m,2H)2.57-2.65(m,2H)2.39(s,3H)1.47(br.s.,1H)0.80-0.87(m,9H)-0.04-0.01(m,6H).

[1042] 中间体65

[1043] (R)-4-(4-((2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)(乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

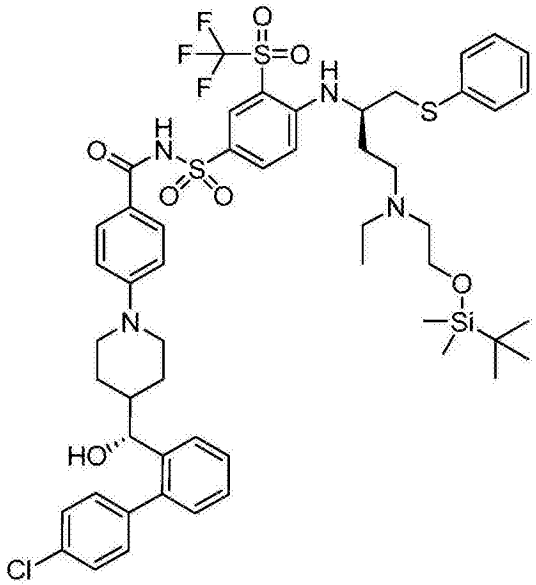
[1044] 

[1045] 向(R)-4-(4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体45,3.98g,8.25mmol)和2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-N-乙基乙胺(中间体63,1.68g,8.25mmol)在1,2-二氯乙烷(27.5ml)中的溶液加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.62g,12.37mmol)。将产生的混合物在黑暗中搅拌11.5h并且然后用0.5M氢氧化钠水溶液(50ml)猝灭。在剧烈地搅拌10min之后,不透明的混合物变澄清。将层 用乙酸乙酯稀释并且然后分离。将有机层用饱和的碳酸氢钠水溶液和饱和的氯化钠水溶液洗涤,之后经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。将产生的残余物通过柱色谱法纯化(ISCO,330g SiO_2,己烷中50→100%乙酸乙酯持续20min然后乙酸乙酯中0→20%甲醇持续20min随后乙酸乙酯中0→20%甲醇经20min)以得到标题产物(3.41g,收率:62%)。

[1046] LCMS:(ESI)m/z670[M+H]$^+$.

[1047] 中间体66

[1048] N-(4-((R)-4-((2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)(乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)-4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺

[1049] 

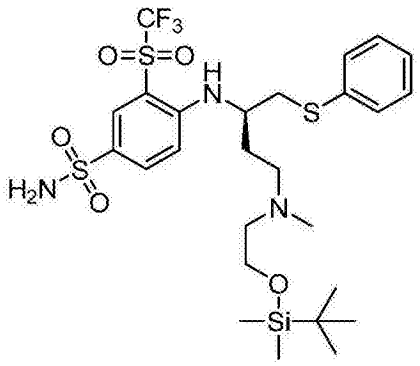
[1050] 将(R)-4-(4-((4'-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体40,2.15g,5.10mmol)、(R)-4-(4-((2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)(乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体65,3.41g,5.10mmol)、DMAP(1.87g,15.29mmol)和EDC(1.954g,10.19mmol)溶解在DCM(17ml)中。将反应混合物在r.t.下搅拌过夜,用DCM(50ml)稀释并用NH_4Cl溶液(饱和的,水溶液,20ml)、饱和的$NaHCO_3$水溶液(20ml)和盐水(20ml)洗涤。将收集的有机层在Na_2SO_4上干燥并在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,12g硅胶,用EtOAc中0→20%MeOH洗脱)得到标题化合物(3.41g,收率:62%)。

[1051] ^1H NMR(300MHz,二氯甲烷-d2)δppm8.27(s,1H)7.92(d,1H)7.63(d,2H)7.55-7.59(m,1H)7.30-7.45(m,5H)7.15-7.30(m,6H)7.06(d,1H)6.74(d,2H)6.63(d,1H)4.46(d,1H)3.94(d,1H)3.83(d,1H)3.62-3.72(m,3H)3.08(d,2H)2.55-2.78(m,9H)2.00(br.s.,2H)1.88(br.s.,1H)1.69-1.83(m,2H)1.20-1.35(m,1H)1.15(br.s.,1H)0.94-1.06(m,4H)0.80-0.87(m,9H)0.00(s,6H).

[1052] LCMS:(ESI)m/z1074$[M+H]^+$.

[1053] 中间体67

[1054] (R)-4-(4-((2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[1055] 

[1056] 向(R)-4-(4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

(中间体45,3.98g,8.25mmol)和2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-N-甲基乙胺(中间体64,1.56g,8.25mmol)在1,2-二氯乙烷(27.5ml)中的溶液加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.62g,12.37mmol)。将产生的混合物在黑暗中搅拌11.5小时并且然后加入氢氧化钠(0.5M,水溶液,50ml)。将混合物用二氯甲烷(70ml)稀释并剧烈搅拌10min。分层,并将有机层用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。然后将有机层用乙酸乙酯大量稀释并用饱和的氯化钠(×2)水溶液洗涤,之后经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将产生的残余物通过柱色谱法纯化(ISCO,330g SiO_2,己烷中0→50%乙酸乙酯经30min,然后恒溶剂保持30min,然后己烷中50→100%乙酸乙酯经20min)得到标题产物(2.68g,收率:49.5%)。还获得另外的不纯的标题产物(1.65g),将其通过反相HPLC进一步纯化(柱:Xbridge Phenyl OBD 19mm×100mm,5μm;用水中65→80%乙腈(10mM NH_4OAc,pH8)经15min洗脱)。合并产物级份,用饱和的碳酸氢钠水溶液稀释,并用乙酸乙酯(×3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠 干燥,过滤并在减压下浓缩得到另外的标题产物(1.05g,收率:19%)。

[1057] ^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.21(d,1H),7.75(dd,1H),7.33-7.47(m,3H),7.20-7.32(m,3H),6.56(d,1H),4.74(br.s.,2H),3.80-3.97(m,1H),3.52-3.71(m,2H),3.04(d,2H),2.31-2.65(m,4H),2.21(br.s.,3H),2.01(s,1H),1.61-1.80(m,1H),0.79-0.88(m,9H),0.00(s,6H).

[1058] LCMS:(ESI)m/z654$[M-H]^+$.

[1059] 旋光性

[1060] 浓度:0.15g/dL

[1061] 灯:钠

[1062] 波长:589nm

[1063] 温度:20℃

[1064] 径长:10cm

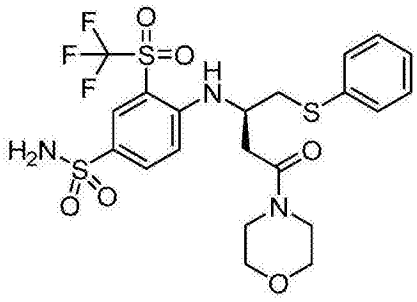
[1065] 隔室体积:1ml

[1066] 溶剂:CH_2Cl_2

[1067] [α]=-111

[1068] 中间体68

[1069] (R)-4-(4-吗啉代-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[1070] 

[1071] 将(R)-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酸(中间体8,1.99g,4.01mmol)和HATU(1.83g,4.82mmol)在DMA(18.0ml)中的溶液用吗啉(0.35ml,4.02mmol)和DIPEA(1.40ml,8.02mmol)处理。将产生的反应混合物在室温下搅拌1小时并且

然后用EtOAc(250ml)稀释。将有机层用水(3×250ml)、1M $NaHSO_4$水溶液(200ml)和饱和的$NaHCO_3$水溶液(200ml)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并在减压下蒸发以得到粘性泡沫。将泡沫溶解在EtOAc(40ml) 中并用水(2×250ml)洗涤。在第二次洗涤过程中材料沉淀。加入EtOAc(80ml)并将产生的混合物摇动,致使沉淀再溶解。将混合物进一步干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下蒸发。将残余物溶解在几ml的DCM中致使沉淀形成。最后,在减压下蒸发挥发物得到标题产物(2.02g,收率:89%)。

[1072] LCMS:(ESI)m/z568[M+H]+.

[1073] 旋光性

[1074] 浓度:0.1g/dL

[1075] 灯:钠

[1076] 波长:589nm

[1077] 温度:20℃

[1078] 径长:10cm

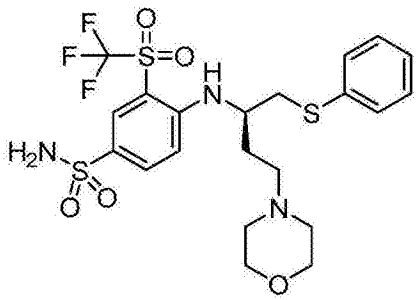
[1079] 隔室体积:1ml

[1080] 溶剂:CH_2Cl_2

[1081] [α]=-122

[1082] 中间体69

[1083] (R)-4-(4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[1084] 

[1085] 将(R)-4-(4-吗啉代-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体68,2.01g,3.5mmol)溶解在硼烷-THF复合物的溶液(THF中1M,8.0ml,8.0mmol)中并将产生的溶液在室温下搅拌过夜。将烧瓶向空气开放并用MeOH(4.0ml)谨慎地处理,随后通过浓HCl(1.55ml)处理。将产生的混合物在回流下加热3小时并且然后允许其冷却至室温。通过加入Na_2CO_3水溶液(2M)将混合物的pH调节至约10,产生沉淀。将混合物溶解在EtOAc(250ml)中并用水(125ml)、盐水(125ml)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。在减压下蒸发挥发物得到浓缩物,其通 过柱色谱法纯化(ISCO,80g硅胶柱,用0→100%EtOAc/己烷洗脱)得到标题产物(1.33g,收率:68%)。

[1086] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 1.65-1.81(m,1H)1.87-2.02(m,1H)2.09-2.40(m,6H)3.43-3.57(m,4H)4.02-4.18(m,1H)6.91(d,1H)7.06(d,1H)7.16-7.42(m,7H)7.85(dd,1H)7.98(d,1H).

[1087] LCMS:(ESI)m/z:554$[M+H]^+$.

[1088] 旋光性

[1089] 浓度:0.1g/dL

[1090] 灯:钠

[1091] 波长:589nm

[1092] 温度:20℃

[1093] 径长:10cm

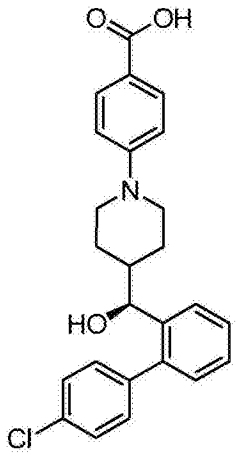
[1094] 隔室体积:1ml

[1095] 溶剂:CH_2Cl_2

[1096] [α]=-147

[1097] 中间体70

[1098] (S)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸

[1099] 

[1100] 将(S)-乙基4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯(中间体11B,150.0mg,0.33mmol)溶解在THF(6.0ml)和甲醇(1.4ml)中。加入LiOH(40.6mg)在水(1.4ml)中的溶液。将溶液在50°加热过夜。允许反应混合物冷却至室温并且 然后在减压下浓缩。将残余物用水(5ml)稀释,用1NHCl水溶液(2.0ml)酸化,并用DCM(2×5ml)萃取。将萃取物干燥($MgSO_4$),滤过棉纱,并在真空下蒸发得到标题产物(为基本上分离的对映体)(155mg,收率:几乎定量的)。

[1101] ^1H NMR(400MHz,二氯甲烷-d_2)δppm 0.79-0.94(m,1H)0.98-1.12(m,1H)1.14-1.40(m,4H)2.04(m,1H)2.67(td,J=12.51,2.78Hz,1H)2.78(td,1H)3.74(d,1H)3.91(m,1H)4.48(d,1H)6.81(d,2H)7.17-7.29(m,3H)7.31-7.49(m,4H)7.61(dd,1H)7.84-7.93(m,2H).

[1102] LCMS:(ESI)m/z420$[M-H]^+$.

[1103] 旋光性

[1104] 浓度:0.1g/dL

[1105] 灯:钠

[1106] 波长:589nm

[1107] 温度:20℃

[1108] 径长:10cm

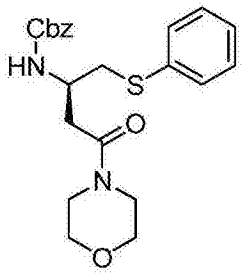
[1109] 隔室体积:1ml

[1110] 溶剂:CH_2Cl_2

[1111] [α]=-107

[1112] 中间体71

[1113] (R)-苄基4-吗啉代-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基甲酸酯

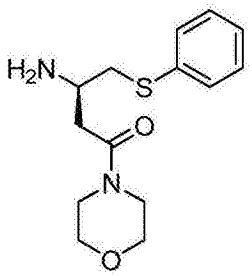
[1114] 

[1115] 将吗啉(130g,1.49mol)加到(R)-苄基5-氧代四氢呋喃-3-基氨基甲酸酯(中间体3,34.46g,0.147mmol)在THF中的溶液,并允许产生的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩至干燥并将浓缩物再溶解在EtOAc中。将有机层用稀释的HCl洗涤,在Na_2SO_4上干燥并在减压下浓缩得到稠的无色的油状物(24.2g)。将产生的油状物(27.2g,84mmol)在甲苯(250ml)中的溶液用二苯基二硫化物(20.3 g,109.2mmol)处理,随后用Bu_3P(27.2ml,109.2mmol)处理。将反应混合物在氮气气氛下在80℃加热过夜。在减压下蒸发挥发物得到残余物,将其通过柱色谱法纯化(硅胶,7cm高×14cm宽,用己烷洗脱,随后用10:1、2:1然后1:1v/v己烷/EtOAc洗脱)得到标题产物(25g,收率:71.5%)。

[1116] LCMS:(ESI)m/z413$[M-H]^+$.

[1117] 中间体72

[1118] (R)-3-氨基-1-吗啉代-4-(苯基硫代)丁-1-酮

[1119] 

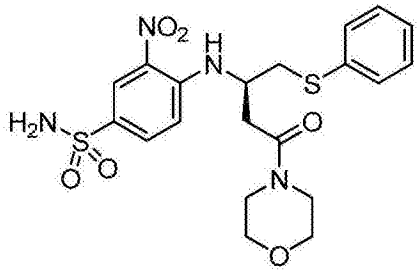
[1120] 将(R)-苄基4-吗啉代-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基甲酸酯(中间体71,25g,60mmol)在乙酸中40%HBr(500ml)中的悬浮液在室温下搅拌50hr。反应混合物在此时间期间变成均相的。将反应混合物浓缩至干燥,用水(400ml)和5%HCl水溶液(200ml)稀释并用二乙基醚(3×100ml)洗涤。用固体Na_2CO_3将水相调至pH~8-9并用CH_2Cl_2(5×)强力萃取。将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并在减压下浓缩得到标题产物(16.9g,收率:几乎定量的),不经进一步纯化将其用于制备中间体73。

[1121] ^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ2.42(dd,1H),2.57(dd,1H),2.77(m 3H),2.97-3.02(m,1H),3.06-3.14(m,1H),3.37(m,2H),3.59(m,6H),7.18(t,1H),7.27(d,2H),7.37(d,2H).

[1122] LCMS:(ESI)m/z281$(M+H)^+$.

[1123] 中间体73

[1124] (R)-4-(4-吗啉代-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[1125] 

[1126] 在氮气气氛下，向(R)-3-氨基-1-吗啉代-4-(苯基硫代)丁-1-酮(中间体72，375.5mg，1.34mmol)在DMF(2.5ml)和DIPEA(1.20ml，6.87mmol)中的溶液加入4-氟-3-硝基苯磺酰胺(中间体18，325.8mg，1.48mmol)，将产生的暗色溶液在50℃下搅拌过夜。将混合物用EtOAc(50ml)稀释并用水和盐水(各30ml)洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，并在减压下蒸发。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO，40g硅胶柱，用0→100％EtOAc/DCM洗脱)得到标题产物(532.5mg，收率：83％)。

[1127] ^1H NMR(400MHz，二氯甲烷-d_2)δppm 2.72(dd，1H)2.85-2.97(m，1H)3.25-3.44(m，4H)3.48-3.68(m，6H)4.26-4.39(m，1H)4.96(s，2H)6.76(d，1H)7.23-7.37(m，3H)7.37-7.46(m，2H)7.74(dd，1H)8.61(d，1H)9.08(d，1H)。

[1128] LCMS：(ESI)m/z481$[M+H]^+$。

[1129] 旋光性

[1130] 浓度：0.1g/dL

[1131] 灯：钠

[1132] 波长：589nm

[1133] 温度：20℃

[1134] 径长：10cm

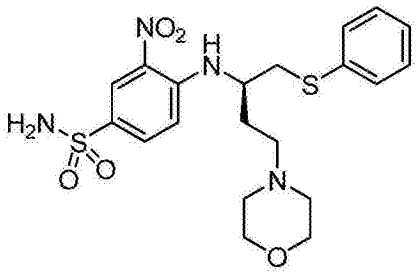
[1135] 隔室体积：1ml

[1136] 溶剂：CH_2Cl_2

[1137] [α]＝-212

[1138] 中间体74

[1139] (R)-4-(4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[1140] 

[1141] 在氮气气氛下将(R)-4-(4-吗啉代-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺(中间体73，523.6mg，1.09mmol)溶解在硼烷-THF复合物溶液(THF中1M；2.4ml，2.4mmol)中并将产生的溶液在室温下搅拌过夜。将烧瓶向空气开放并用MeOH(1.20ml)谨慎地处理随后通过浓HCl(0.48ml)处理。将产生的混合物在回流下加热3小时并且然后允许其冷却至室温。通过加入Na_2CO_3水溶液(4M)将混合物的pH调节至约10，产生沉淀。将混合物溶解在EtOAc(75ml)中并用水(40ml)、盐水(40ml)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。在减压下蒸发挥发物

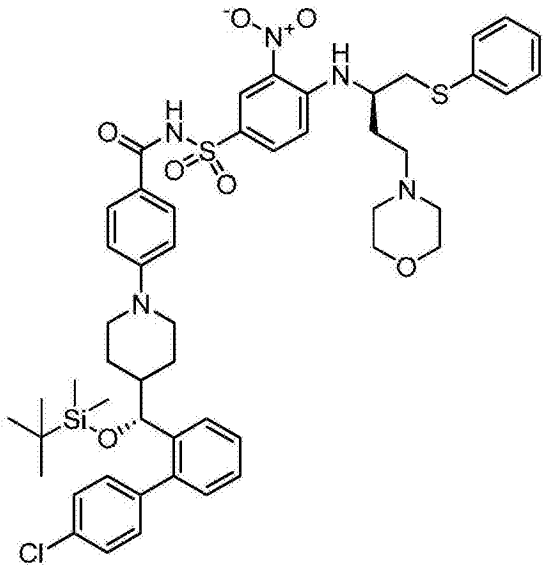
得到浓缩物，将其通过柱色谱法纯化(ISCO，40g硅胶柱，用0→100％EtOAc/己烷洗脱)得到标题产物(406.6mg，收率：80％)。

[1142] ^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 1.75-1.87(m，1H)1.93-2.06(m，1H)2.14-2.43(m，6H)3.37(m，2H)3.45-3.59(m，4H)4.16(m，1H)7.12(d，1H)7.16-7.22(m，1H)7.23-7.29(m，2H)7.29-7.35(m，4H)7.71(dd，1H)8.36-8.45(m，2H)。

[1143] LCMS：(ESI)m/z467[M+H]$^+$。

[1144] 中间体75

[1145] 4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺

[1146] 

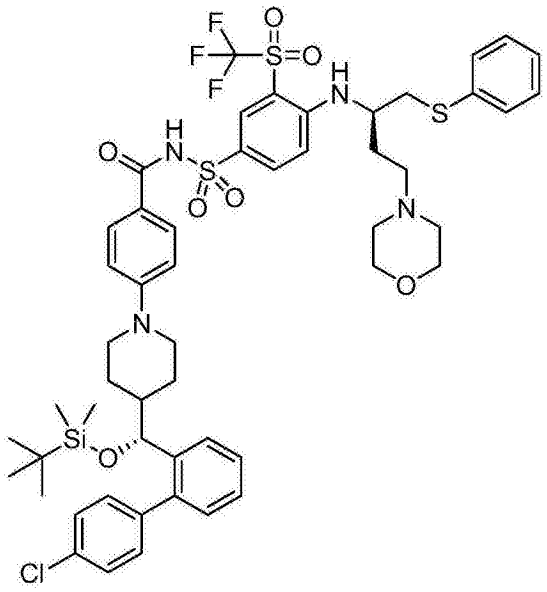
[1147] 使用类似于为中间体33的合成所描述的程序制备标题产物(346.6mg，收率：75％)。将(R)-4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体13，250.7mg，0.47mmol)和(R)-4-(4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺(中间体74，229.0mg，0.49mmol)用作原料。将产生的产物通过柱色谱法纯化(ISCO，12g硅胶柱，用0→10％MeOH/DCM洗脱)得到标题产物。

[1148] ^{1}H NMR(400MHz，二氯甲烷-d_2)δppm-0.24(s，3H)-0.07(s，3H)0.84(s，9H)1.50-1.62(m，1H)1.68-1.84(m，2H)2.04-2.15(m，1H)2.23-2.49(m，6H)2.56-2.72(m，2H)3.18(d，2H)3.55-3.69(m，4H)3.72-3.80(m，1H)3.81-3.90(m，1H)4.55-4.63(m，1H)6.78(d，2H)6.84(d，1H)7.12(dd，1H)7.17-7.44(m，11H)7.59(d，3H)7.93(dd，1H)8.55-8.63(m，1H)8.77(d，1H)。

[1149] LCMS：(ESI)m/z984[M+H]$^+$。

[1150] 中间体76

[1151] 4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[1152] 

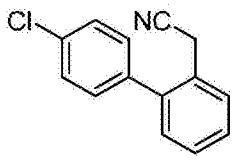
[1153] 使用类似于为中间体33的合成所描述的程序制备标题产物(71.4mg,收率:33%)。将(R)-4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体13,106.7mg,0.2mmol)和(R)-4-(4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体69,117mg,0.21mmol)用作原料。将产生的产物通过柱色谱法纯化(ISCO,4g硅胶柱,用0→100%EtOAc/己烷洗脱)得到标题产物。

[1154] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm-0.24(s,3H)-0.07(s,3H)0.85(s,9H)1.38(m,2H)1.47-1.80(m,5H)2.08-2.19(m,1H)2.25-2.51(m,6H)2.57-2.73(m,2H)2.99-3.15(m,2H)3.60-3.72(m,4H)3.72-3.80(m,1H)3.81-3.89(m,1H)3.89-3.98(m,1H)4.56-4.63(m,1H)6.59-6.66(m,1H)6.78(d,2H)7.06-7.15(m,2H)7.20(d,2H)7.35-7.43(m,5H)7.53-7.65(m,3H)8.10-8.16(m,1H)8.35-8.40(m,1H).

[1155] LCMS:(ESI)m/z1071[M+H]$^+$.

[1156] 中间体77

[1157] 2-(4′-氯联苯基-2-基)乙腈

[1158] 

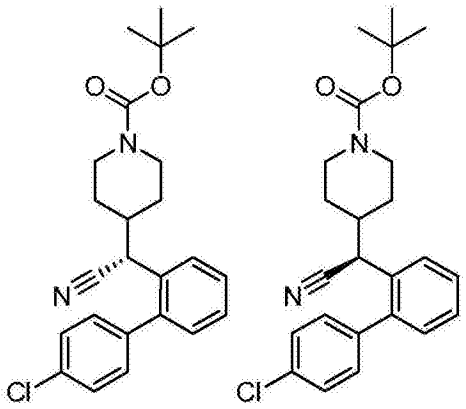
[1159] 在250ml 3-颈烧瓶将2-(2-溴苯基)乙腈(5.00g,25.5mmol)、4-氯苯基硼酸(4.30g,27.5mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.48g,0.42mmol)与甲苯(57ml)混合。连接回 流冷凝器并将烧瓶用氮气吹洗。通过注射器加入Na_2CO_3水溶液(2M,29ml,58mmol),并且抽空空气并且用氮气置换。将反应混合物在回流下加热过夜,并且然后允许其冷却至环境温度。使混合物在饱和的NH_4Cl水溶液和EtOAc(各200ml)之间分配。将有机相分离,干燥($MgSO_4$),滤过硅藻土(diatomaceous earth)并将滤液在减压下蒸发。将残余物通过柱色谱法纯化(ISCO,120g硅胶柱,0→20%EtOAc/己烷)得到标题化合物(5.44g,收率:94%)。

[1160] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.91(s,2H),7.26-7.33(m,1H),7.36-7.49(m,4H),7.50-7.59(m,3H).

[1161] LCMS:(ESI)m/z228[M+H]$^+$.

[1162] 中间体78

[1163] (R)-叔丁基4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-羧酸酯和(S)-叔丁基4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-羧酸酯,对映体的混合物

[1164] 

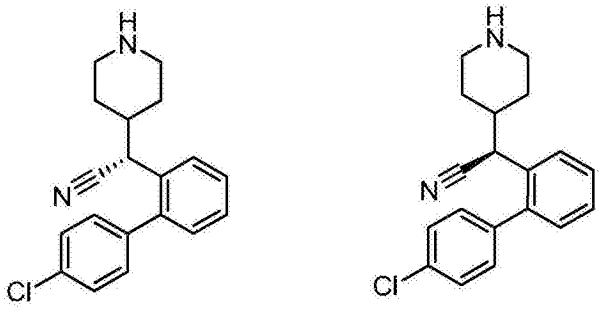
[1165] 将NaH(0.84g,60%油性分散体,21mmol)悬浮在DMF(5.0ml)中并将悬浮液用2-(4′-氯联苯基-2-基)乙腈(中间体77,4.1g,17.9mmol)处理,引起混合物变红。将反应混合物在室温下搅拌1小时,在其时间期间观察到更多的沉淀。将混合物冷却至0℃并加入4-碘哌啶-1-羧酸叔丁基酯(5.59g,17.97mmol)以及更多的DMF(5.0ml)用于促进搅拌。将混合物在0℃下搅拌2小时并且然后允许其升温至室温持续36小时。将混合物用饱和的NH_4Cl水溶液(50ml)和水(50ml)稀释并用DCM(3×50ml)萃取。将萃取物用水(150ml)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在减压下蒸发。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,330g硅胶柱,0→25%EtOAc/己烷)得到标题产物(为对映体混合物)。

[1166] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.73(qd,1H),1.06-1.20(m,2H),1.35(s,9H),1.65-1.73(m,1H),1.83-1.95(m,1H),2.54-2.69(m,1H),3.72-3.82(m,1H),3.85(d,1H),3.88-3.97(m,1H),7.27(dd,1H),7.30-7.37(m,2H),7.42-7.48(m,1H),7.48-7.61(m,4H).

[1167] LCMS:(ESI)m/z433$[M+Na]^+$

[1168] 中间体79

[1169] (R)-2-(4′-氯联苯基-2-基)-2-(哌啶-4-基)乙腈和(S)-2-(4′-氯联苯基-2-基)-2-(哌啶-4-基)乙腈(对映体混合物)

[1170] 

[1171] 将(R)-叔丁基4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-羧酸酯和(S)-叔丁基4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-羧酸酯(对映体混合物)(中间体78,501mg,1.22mmol)与DCM(3.0ml)和MeOH(0.12ml)混合并用TFA(3.0ml)处理。将反应混合物在室温下搅拌15分钟,随之在减压下除去挥发物。将产生的混合物与水(~15ml)混合并通过加入一小部分K_2CO_3固体调至碱性(pH~11),同时伴随谨慎的(但最后剧烈的)旋动。将产生的浑

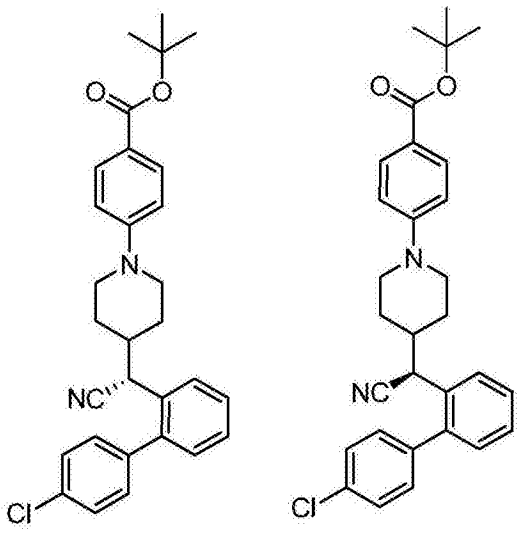
浊混合物用DCM(3×15ml)萃取,并将合并的萃取物用水(20ml)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在减压下蒸发得到标题产物(397mg,收率:定量的),其为对映体混合物。

[1172] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.75(qd,1H),1.02-1.15(m,2H),1.57-1.66(m,1H),1.67-1.78(m,1H),2.18(td,1H),2.32(td,2H),2.69-2.78(m,1H),2.83-2.91(m,1H),3.80(d,1H),7.26(d,1H),7.33(d,2H),7.44(t,1H),7.50(t,1H),7.53-7.59(m,3H).

[1173] FTIR显示在2238/cm处的腈展宽(nitrile stretch)。

[1174] 中间体80

[1175] (R)-叔丁基4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯和(S)-叔丁基4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯,对映体混合物

[1176] 

[1177] 将(R)-2-(4′-氯联苯基-2-基)-2-(哌啶-4-基)乙腈和(S)-2-(4′-氯联苯基-2-基)-2-(哌啶-4-基)乙腈(对映体混合物)(中间体79,196.4mg,0.63mmol)加到DMSO(0.6ml)中4-氟苯甲酸叔丁基酯(152.2mg,1.39mmol)和DIPEA(0.132ml,1.49mmol)的混合物中。将产生的混合物在120℃下加热8小时,随之加入更多的4-氟苯甲酸叔丁基酯(121.0mg)并且继续加热另外的24小时。加入另外的DIPEA(0.13ml)并继续加热另外的48小时。将混合物用EtOAc(20ml)稀释,用水(3×20ml)和盐水(20ml)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在减压下蒸发。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,4g硅胶柱,0→20%,用EtOAc/己烷洗脱)得到标题产物(62.6mg,收率:20%),其为对映体混合物。

[1178] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.90-1.02(m,1H),1.21-1.39(m,2H),1.49(s,9H),1.72-1.81(m,1H),2.53-2.63(m,1H),2.65-2.77(m,1H),3.74(d,1H),3.89(d,2H),6.86(d,2H),7.26-7.31(m,1H),7.32-7.38(m,2H),7.46(td,1H),7.50-7.57(m,3H),7.58-7.63(m,1H),7.67(d,2H).

[1179] LCMS:(ESI)m/z487$[M+H]^+$.

[1180] 将标题产物的R和S对映体使用手性SFC(Chiralpak IA柱)分离,得到为基本上分离的对映体的中间体81和中间体82。

[1181] 柱尺寸:21×250mm,5μ

[1182] 改性剂:25%甲醇/0.1%二甲基乙基胺

[1183] 流速(ml/min):60

[1184] 出口压力(bar):100

[1185] 检测(nm):210

[1186] 中间体81(第一洗脱化合物)

[1187] (R)-叔丁基4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯

[1188] 第一洗脱化合物具有9.62分钟的保留时间。

[1189] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.89-1.02(m,1H),1.21-1.39(m,2H),1.49(s,9H),1.72-1.81(m,1H),1.91-2.03(m,1H),2.53-2.63(m,1H),2.65-2.77(m,1H),3.74(d,1H),3.84-3.94(m,2H),6.86(d,2H),7.25-7.31(m,1H),7.32-7.38(m,2H),7.43-7.49(m,1H),7.50-7.57(m,3H),7.58-7.63(m,1H),7.64-7.70(m,2H).

[1190] LCMS:(ESI)m/z487[M+H]$^+$.

[1191] 中间体82(第二洗脱化合物)

[1192] (S)-叔丁基4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯

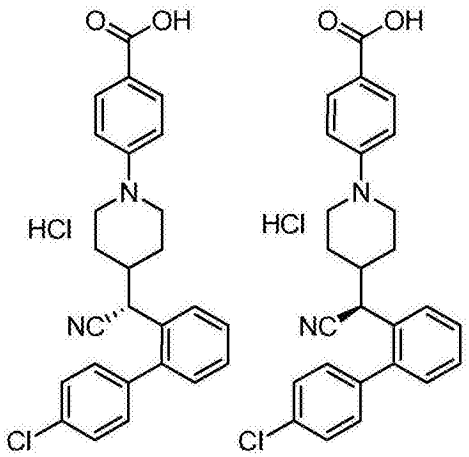
[1193] 第二洗脱化合物具有12.95分钟的保留时间。

[1194] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.96(qd,1H),1.21-1.39(m,2H),1.49(s,9H),1.72-1.81(m,1H),1.91-2.03(m,1H),2.58(td,1H),2.65-2.77(m,1H),3.70-3.78(m,1H),3.84-3.94(m,2H),6.87(d,2H),7.28(dd,1H),7.32-7.38(m,2H),7.46(td,1H),7.50-7.57(m,3H),7.58-7.63(m,1H),7.67(d,2H).

[1195] LCMS:(ESI)m/z487[M+H]$^+$.

[1196] 中间体83

[1197] (R)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸和(S)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸盐酸盐,对映体混合物

[1198] 

[1199] 将(R)-叔丁基4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯和(S)-叔丁基4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯(对映体混合物)(中间体80,213.5mg,0.44mmol)溶解在DCM(2.0ml)和MeOH(0.1ml)中并用TFA(2.0ml,25.96mmol)处理。将混合物在室温下搅拌30分钟并且然后在减压下蒸发溶剂。将残余物顺序地溶解并用甲苯和DCM蒸发至干燥得到相应的三氟乙酸盐(251.3mg)。将物料溶解在MeOH(6ml)中并加入2M乙醚中HCl(2ml)。将溶液搅拌10分钟之后,在减压下除去挥发物以得到标题产物(182mg,收率:89%),其为对映体混合物。

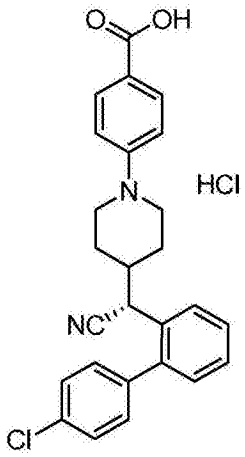
[1200] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 0.89-1.08(m,1H),1.19-1.45(m,2H),1.71-1.85(m,1H),1.89-2.07(m,1H),2.55-2.68(m,1H)2.69-2.82(m,1H),3.66-3.80(m,1H),3.82-

3.94(m,2H),6.91(d,2H),7.28(d,1H),7.35(d,2H),7.40-7.50(m,1H),7.49-7.57(m,3H),7.57-7.64(m,1H),7.73(d,2H).

[1201] LCMS:(ESI)m/z431[M+H]$^+$.

[1202] 中间体84

[1203] (R)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸,盐酸盐

[1204] 

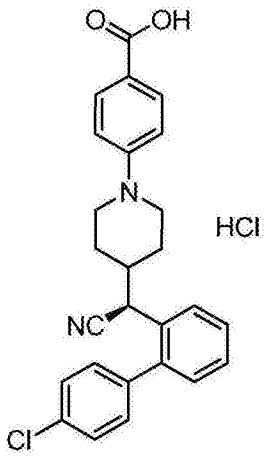
[1205] 使用类似于为中间体83的合成中所描述的程序获得标题产物(215mg,收率:定量的)。将(R)-叔丁基4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯(中间体81,103.8mg,0.21mmol)用作原料。

[1206] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.97(qd,1H),1.21-1.42(m,2H),1.73-1.83(m,1H),1.91-2.03(m,1H),2.56-2.65(m,1H),2.69-2.80(m,1H),3.68-3.79(m,1H),3.83-3.93(m,2H),7.27(d,1H),7.34(d,2H),7.42-7.48(m,1H),7.49-7.56(m,3H),7.57-7.62(m,1H),7.72(d,2H).

[1207] LCMS:(ESI)m/z431[M+H]$^+$.

[1208] 中间体85

[1209] (S)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸,HCl盐

[1210] 

[1211] 使用类似于为中间体83的合成中所描述的程序获得标题产物(215mg,收率:定量的)。将(S)-叔丁基4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯(中间体82,101.8mg,0.21mmol)用作原料。

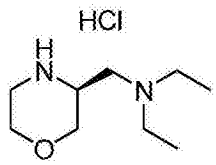
[1212] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.90-1.03(m,1H),1.21-1.40(m,3H),1.73-1.82

(m,1H),1.91-2.03(m,1H),2.55-2.65(m,1H),2.69-2.80(m,1H),3.68-3.80(m,1H),3.84-3.95(m,2H),6.89(d,2H),7.27(dd,1H),7.31-7.39(m,2H),7.45(td,1H),7.49-7.57(m,3H),7.58-7.63(m,1H),7.69-7.79(m,2H).

[1213] LCMS:(ESI)m/z431[M+H]$^+$.

[1214] 中间体86

[1215] (S)-N-乙基-N-(吗啉-3-基甲基)乙胺盐酸盐

[1216] 

[1217] 步骤1:将(S)-叔丁基3-(氨基甲基)吗啉-4-羧酸酯(1.0g,4.62mmol)在MeOH(15ml)中的溶液用乙醛(0.204g,4.62mmol)处理。将反应混合物在0℃搅拌15分钟并一次性全部加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.450g,11.56mmol)。将产生的混合物搅拌24h并将混合物用DCM(15ml)稀释并用饱和的碳酸氢钠水溶液(15ml)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并在压力下浓缩得到残余物,将残余物通过柱色谱法纯化(ISCO,12g硅胶柱,用DCM中0→20%MeOH洗脱)得到(S)-叔丁基3-((二乙基氨基)甲基)吗啉-4-羧酸酯(中间体86,步骤1)。

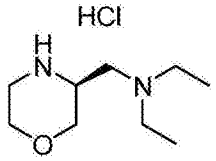
[1218] LCMS:(ESI)m/z273[M+H]$^+$.

[1219] 步骤2:将(S)-叔丁基3-((二乙基氨基)甲基)吗啉-4-羧酸酯(中间体86,步骤1)用TFA/DCM,(10ml,1:1v/v)溶解并将产生的混合物在室温下搅拌1小时。在减压下除去挥发物并将浓缩物用二噁烷中4N HCl(5ml)处理,搅拌10分钟并在减压下除去挥发物。将产生的半固体用二乙基醚(2×30ml)研磨,过滤并干燥得到标题产物(0.65g,收率:67%)。

[1220] LCMS:(ESI)m/z173[M+H]$^+$.

[1221] 中间体86A

[1222] 还根据下述程序制备中间体86:

[1223] 

[1224] 步骤1:向(S)-叔丁基3-(氨基甲基)吗啉-4-羧酸酯(商业上可获得的,0.62g,2.87mmol)在二氯甲烷(28.0ml)中的溶液顺序地加入吡啶(0.5ml,5.73mmol)和乙酰氯(0.25ml,3.44mmol)。30min之后将反应用饱和的碳酸氢钠水溶液和饱和的氯化钠水溶液稀释。将产生的混合物用乙酸乙酯(×3)萃取,并且然后将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将产生的浅黄色油通过快速柱色谱法纯化(ISCO,SiO_2,乙酸乙酯中0-10%甲醇经10min)得到(S)-叔丁基3-(乙酰氨基甲基)吗啉-4-羧酸酯(0.741g,收率:几乎定量的,中间体86A步骤1).

[1225] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ5.85(br.s.,1H),3.92-4.26(m,2H),3.67-3.91(m,3H),3.56-3.64(m,1H),3.46(dt,1H),3.09-3.32(m,2H),1.96(s,3H),1.49(s,9H).

[1226] LCMS:(ESI)m/z259[M+H]$^+$.

[1227] 步骤2:向(S)-叔丁基3-(乙酰氨基甲基)吗啉-4-羧酸酯(中间体86A,步骤1,

0.69g,2.68mmol)和DMF(20ml)的脱气的溶液中一次性地顺序地加入碘乙烷(1.297ml,16.05mmol)和矿物油中60%氢化钠(0.118g,2.94mmol)。15min之后,将反应用乙酸乙酯稀释并用水(×2)洗涤。将水层用乙酸乙酯萃取,并且然后将合并的有机层用饱和的氯化钠水溶液洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。将产生的浅黄色油状物通过快速柱色谱法纯化(SiO_2,ISCO,己烷中0-100%乙酸乙酯经10min,然后乙酸乙酯中10%甲醇持续5min)得到(S)-叔丁基3-((N-乙基乙酰氨基)甲基)吗啉-4-羧酸酯(0.586g,收率:76%,中间体86A,步骤2)。

[1228] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,87℃)δ4.07(br.s.,1H),3.80(d,1H),3.05-3.74(m,9H),2.00(s,3H),1.38-1.46(m,9H),1.10(t,3H)。

[1229] LCMS:(ESI)m/z287$[M+H]^+$。

[1230] 步骤3:在rt下向(S)-叔丁基3-((N-乙基乙酰氨基)甲基)吗啉-4-羧酸酯(中间体86A,步骤2,0.04g,0.14mmol)和二苯基硅烷(0.052ml,0.28mmol)在四氢呋喃(1.345ml)中的溶液加入羰基三(三苯基膦)铑(I)氢化物(6.42mg,6.98μmol)。在气体形成的短暂涌流之后,将此时的黄色反应搅拌30min并且然后用1N氯化氢水溶液猝灭。将混合物用乙醚萃取,并将水层用50%氢氧化钠水溶液碱化。将水层用乙 酸乙酯(×4)萃取并将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩得到(S)-叔丁基3-((二乙基氨基)甲基)吗啉-4-羧酸酯(0.038g,收率:几乎定量的)(中间体86A,步骤3)。

[1231] ^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ3.98(d,1H),3.58-3.82(m,3H),3.29-3.46(m,2H),2.90-3.04(m,1H),2.71-2.86(m,1H),2.36-2.63(m,4H),2.21(d,1H),1.36-1.42(m,9H),0.87-1.01(m,6H)。

[1232] LCMS:(ESI)m/z273$[M+H]^+$。

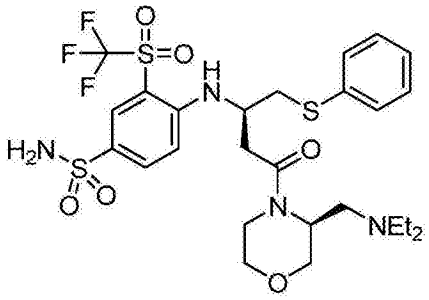
[1233] 步骤4:向(S)-叔丁基3-((二乙基氨基)甲基)吗啉-4-羧酸酯(0.348g,1.28mmol中间体86A,步骤3)加入水中32重量%盐酸(1.5ml,15.80mmol)。在气体形成停止之后,将混合物在减压下浓缩。将产生的黄色残余物用二氯甲烷中5%甲醇处理并再浓缩(×3)得到(S)-N-乙基-N-(吗啉-3-基甲基)乙胺盐酸盐(中间体86,收率:几乎定量的)。

[1234] ^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ4.20(dd,1H),3.99-4.13(m,2H),3.79-3.96(m,2H),3.60-3.70(m,1H),3.27-3.54(m,6H),1.43(t,6H)。

[1235] LCMS:(ESI)m/z173$[M+H]^+$。

[1236] 中间体87

[1237] 4-((R)-4-((S)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[1238] 

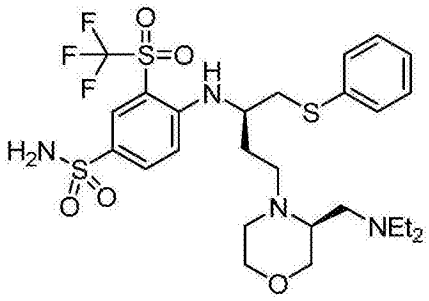
[1239] 向(R)-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酸(中间

体8，500mg，1.00mmol)、(S)-N-乙基-N-(吗啉-3-基甲基)乙胺盐酸盐(中间体86，50mg，1.2mmol)、DIPEA(0.526ml，3.01mmol)在DMA(5ml)中的溶液加入HATU(458mg，1.20mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时并用乙酸乙酯(200ml)稀释。将混合物用1M硫酸氢钠水溶液、饱和的碳酸氢钠和盐水连续地洗涤。将 有机相经硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO，用0→100％DCM/DCM中10％于MeOH中2M氨洗脱，经24分钟)得到标题产物(380mg，收率：58％)。

[1240] LCMS：(ESI)m/z653[M+H]$^+$.

[1241] 中间体88

[1242] 4-((R)-4-((S)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[1243] 

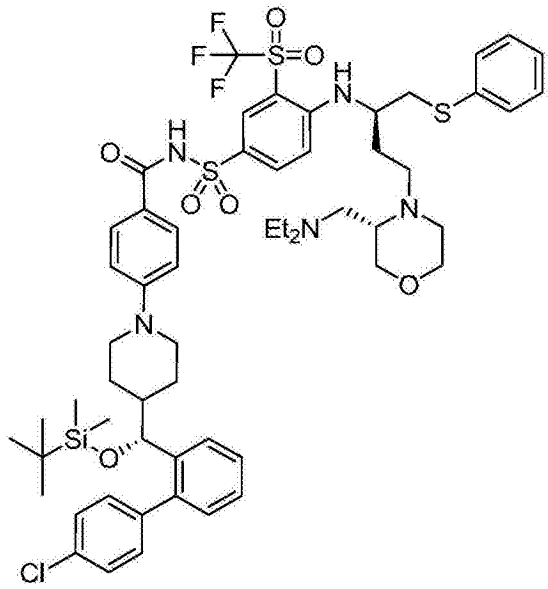
[1244] 将4-((R)-4-((S)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体87，360mg，0.55mmol)和THF中1M硼烷-四氢呋喃复合物(1191μl，1.19mmol)的混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用MeOH(5ml)和浓HCl(1ml)小心地处理。将混合物在80℃加热3小时，冷却至r.t，并用4N碳酸钠水溶液将pH调节至pH10。将混合物用乙酸乙酯(300ml)稀释，用水(150ml)和盐水(150ml)连续地洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO，用0→20％MeOH/DCM洗脱经15分钟)得到标题产物(130mg，收率：37％)。

[1245] ^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δppm 0.79(t，6H)1.53-1.69(m，1H)1.91-2.45(m，11H)2.63-2.87(m，2H)2.98-3.24(m，5H)3.43(ddd，1H)3.60(dt，1H)3.68(dd，1H)3.87-4.05(m，1H)6.68(d，1H)7.07-7.26(m，3H)7.26-7.39(m，2H)7.75(dd，1H)8.04(d，1H).

[1246] LCMS：(ESI)m/z639[M+H]$^+$.

[1247] 中间体89

[1248] 4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((S)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[1249] 

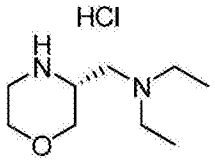
[1250] 将(R)-4-(4-((叔丁基二甲基硅氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸,(中间体13,109mg,0.20mmol)、4-((R)-4-((S)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体88,130mg,0.20mmol)、EDC(78mg,0.41mmol)、DMAP(49.7mg,0.41mmol)、TEA(0.028ml,0.20mmol)和DCM(5ml)的溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用DCM(50ml)稀释并用水(2×50ml)和盐水(50ml)连续地洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,用0→20MeOH/DCM洗脱经19分钟)得到标题产物(100mg,收率:42.5%)。

[1251] ^{1}H NMR(400MHz,二氯甲烷-d_2)δppm 0.00(s,3H)0.17(s,3H)1.09(s,9H)1.19(t,6H)1.51(br.s.,5H)1.69-1.93(m,2H)1.92-2.05(m,1H)2.24-2.38(m,1H)2.41-2.53(m,1H)2.59-3.05(m,11H)3.30(t,2H)3.54-3.65(m,1H)3.71-3.80(m,1H)3.92(d,3H)3.99-4.09(m,1H)4.10-4.24(m,1H)4.84(br.s.,1H)6.86(d,1H)7.00(d,J=8.84Hz,2H)7.13(d,1H)7.36(dd,1H)7.40-7.72(m,11H)7.76-7.88(m,1H)7.95(d,2H)8.24(s,1H)8.53(d,1H).

[1252] LCMS:(ESI)m/z1156[M+H]$^+$.

[1253] 中间体90

[1254] (R)-N-乙基-N-(吗啉-3-基甲基)乙胺盐酸盐

[1255] 

[1256] 步骤1:将(R)-叔丁基3-(氨基甲基)吗啉-4-羧酸酯(商业上可获得的,250mg,1.16mmol)和DCM(7ml)的溶液在0℃用乙醛(0.162ml,2.89mmol)处理。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟并一次性全部加入三乙酰氧基硼氢化钠(612mg,2.89mmol)。将产生的混合物搅拌24h并将混合物用20ml的DCM(20ml)稀释并用饱和的碳酸氢钠水溶液(20ml)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在压力下浓缩得到(R)-叔丁基3-((二乙基氨基)甲基)吗啉-4-羧酸酯(中间体90,步骤1)

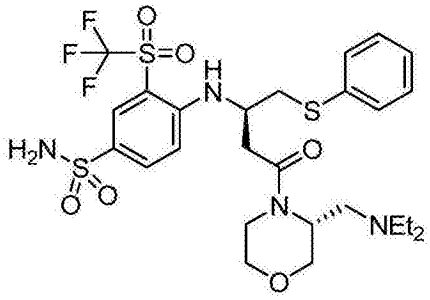
[1257] LCMS:(ESI)m/z273[M+H]$^+$.

[1258] 步骤2:将(R)-叔丁基3-((二乙基氨基)甲基)吗啉-4-羧酸酯(中间体90,步骤1)用TFA/DCM,(6ml,1:1v/v)溶解并将产生的混合物在室温下搅拌1h。将挥发物在减压下除去并将浓缩物用二噁烷中4NHCl(3ml)处理,搅拌10分钟并在减压下除去挥发物。将产生的半固体用二乙基醚(2×30ml)研磨并干燥得到标题产物(140mg,收率:58%)。

[1259] LCMS:(ESI)m/z173[M+H]$^+$.

[1260] 中间体91

[1261] 4-((R)-4-((R)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[1262] 

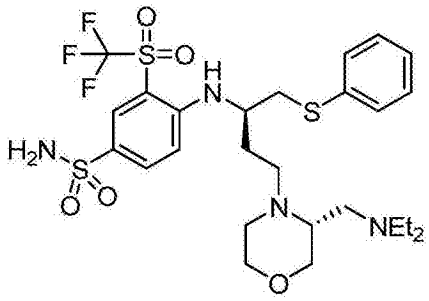
[1263] 向(R)-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酸(中间体8,500mg,1.00mmol)、(R)-N-乙基-N-(吗啉-3-基甲基)乙胺盐酸盐(中间体90,209mg,1.00mmol)、DIPEA(0.701ml,4.01mmol)在DMA(5ml)中的溶液加入HATU(458mg,1.20mmol)。将混合物在室温下搅拌1h并用乙酸乙酯(200ml)稀 释。将混合物用1M硫酸氢钠水溶液、饱和的碳酸氢钠和盐水连续地洗涤。将有机相将硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,用0→100%DCM/DCM中10%MeOH中2M氨,经24分钟洗脱)得到标题产物(200mg,收率:30.5%)。

[1264] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 0.75-1.06(m,6H)2.32-2.67(m,6H)2.69-2.89(m,3H)3.11-3.42(m,7H)3.45-3.57(m,1H)3.67-3.92(m,3H)4.26(d,2H)6.73(d,1H)7.08-7.26(m,3H)7.27-7.37(m,2H)7.65-7.83(m,1H)7.96-8.12(m,1H).

[1265] LCMS:(ESI)m/z653[M+H]$^+$.

[1266] 中间体92

[1267] 4-((R)-4-((R)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[1268] 

[1269] 将4-((R)-4-((R)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体91,200mg,0.31mmol)和1M硼烷-四氢呋喃复合物(662μl,0.66mmol)的混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用MeOH(5ml)和浓HCl(1ml)小心地处理。将混合物在80℃加热3小时,冷却至r.t,并用4N碳酸钠水溶液将pH调

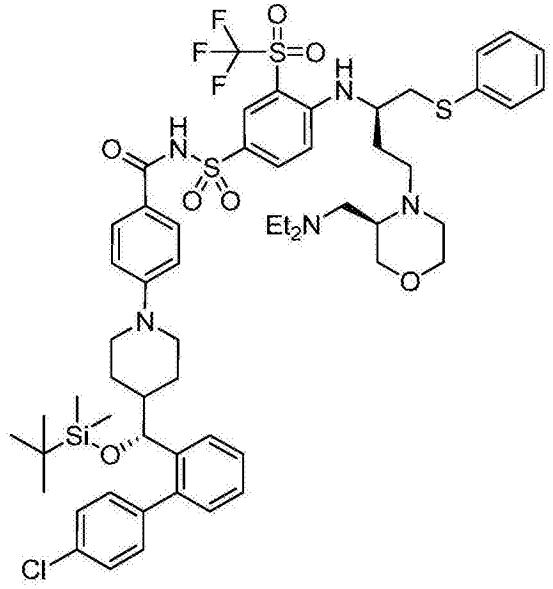
节至pH10。将混合物用乙酸乙酯(300ml)稀释，用水(150ml)和盐水(150ml)连续地洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO，用0→20％MeOH/DCM经15分钟洗脱)得到标题产物(109mg，收率：56％)。

[1270] ^{1}H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δppm 0.79-0.91(m,6H)1.54-1.74(m,1H)1.89-2.07(m,1H)2.13-2.48(m,10H)2.58(ddd,1H)2.75(ddd,1H)3.02-3.24(m,3H)3.36(dd,1H)3.46-3.65(m,3H)3.95(dd,1H)6.74(d,1H)7.08-7.26(m,3H)7.26-7.38(m,2H)7.78(dd,1H)8.04(d,1H)。

[1271] LCMS：(ESI)m/z639$[M+H]^+$。

[1272] 中间体93

[1273] 4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((R)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[1274] 

[1275] 使用类似于为中间体89的合成所描述的程序制备标题产物(100mg，收率：55％)。将(R)-4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸，(中间体13，84mg，0.16mmol)和4-((R)-4-((R)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体92，100mg，0.16mmol)用作原料。将产生的产物通过柱色谱法纯化(ISCO，用0→20％MeOH/DCM洗脱19分钟)，得到标题产物。

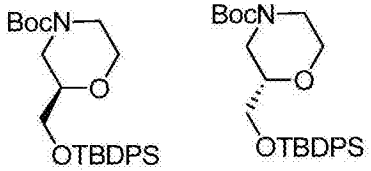
[1276] ^{1}H NMR(400MHz，二氯甲烷-d_2)δppm 0.00(s,3H)0.17(s,3H)1.09(s,9H)1.29(t,6H)1.40-1.69(m,4H)1.71-1.92(m,2H)1.92-2.06(m,1H)2.24(s,1H)2.58(br.s.,3H)2.71-3.09(m,10H)3.35(dd,2H)3.71(br.s.,3H)3.84(br.s.,1H)3.90-3.99(m,1H)3.99-4.09(m,1H)4.16-4.30(m,1H)4.76-4.96(m,1H)6.76-7.11(m,5H)7.36(dd,1H)7.41-7.70(m,13H)7.74-7.87(m,1H)7.91(d,2H)8.19(s,1H)8.53(d,1H)。

[1277] LCMS：(ESI)m/z1158$[M+H]^+$。

[1278] 中间体94

[1279] (R)-叔丁基2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉-4-羧酸酯和(S)-叔丁基

2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉-4-羧酸酯(对映体混合物)

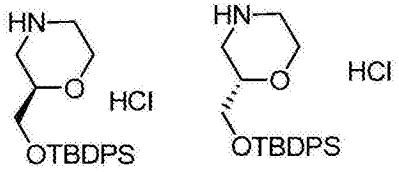
[1280] 

[1281] 在环境温度下将吡啶(0.313ml,3.87mmol)和DMAP(0.031g,0.26mmol)加到(R)-叔丁基2-(羟基甲基)吗啉-4-羧酸酯和(S)-叔丁基2-(羟基甲基)吗啉-4-羧酸酯(对映体混合物)(商业上可获得的,0.560g,2.58mmol)在DCM(7.48ml)中的溶液中。加入叔丁基氯二苯基硅烷(0.795ml,3.09mmol)并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩并将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,用0→100%EtOAc/已烷洗脱)得到标题产物,其为对映体混合物(0.853g,收率:73%)。

[1282] LCMS:(ESI)m/z456[M+H]$^+$.

[1283] 中间体95

[1284] (R)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉化合物和(S)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉盐酸盐(对映体混合物)

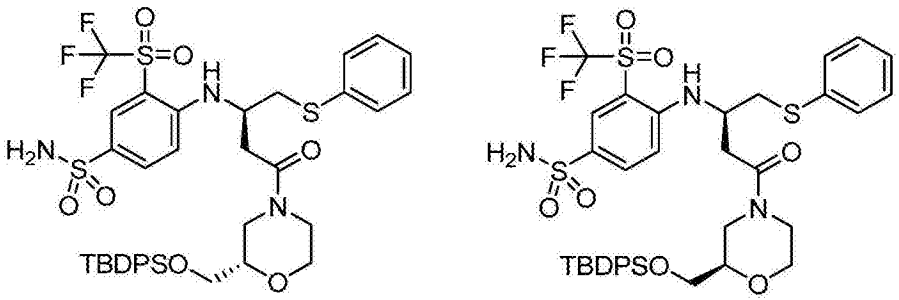
[1285] 

[1286] 将HCl(二噁烷中4M,3.24ml,93.27mmol)滴加到(R)-叔丁基2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉-4-羧酸酯和(S)-叔丁基2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基) 甲基)吗啉-4-羧酸酯(对映体混合物)(中间体94,0.85g,1.87mmol)在DCM(2.98ml)中的溶液中,并将产生的反应混合物在室温下搅拌30分钟。将挥发物在减压下除去得到标题产物(为对映体混合物)(0.73g,收率:定量的)。

[1287] LCMS:(ESI)m/z356[M+H]$^+$.

[1288] 中间体96

[1289] 4-((R)-4-((R)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺和4-((R)-4-((S)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[1290] 

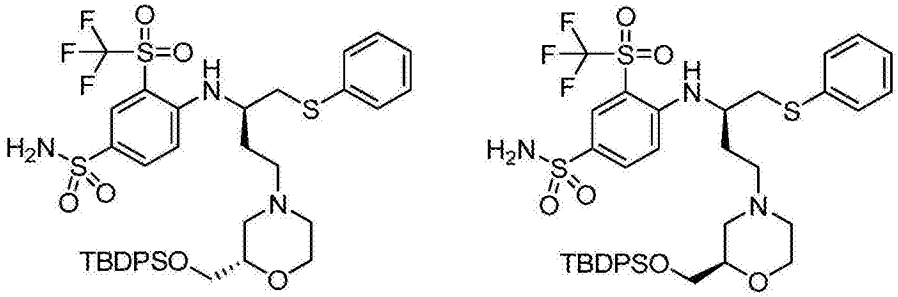
[1291] 将(R)-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酸(中间体8,0.850g,1.71mmol)加到(R)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉化合物和

(S)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉盐酸盐(对映体混合物)(中间体95,0.735g,1.88mmol)在DMF(5.09ml)中的混合物中,随后顺序加入DIPEA(0.596ml,3.41mmol)、EDC(0.490g,2.56mmol)和HOBT(0.392g,2.56mmol)。将产生的反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释并用H_2O(2×)、1N $NaHSO_4$水溶液、饱和的$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)并在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,用50%EtOAc/己烷洗脱)以提供标题产物(为对映体混合物)(1.6g,收率:定量的)。

[1292] LCMS:(ESI)m/z836$[M+H]^+$.

[1293] 中间体97

[1294] 4-((R)-4-((R)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺和4-((R)-4-((S)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧 基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[1295] 

[1296] 将BH_3·THF复合物在THF中的溶液(10.23ml,10.23mmol)缓慢加到4-((R)-4-((R)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺和4-((R)-4-((S)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体96,1.43g,1.71mmol)以及THF(4ml)的溶液中并且将产生的反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用NH_3在MeOH中溶液(7N,20ml)稀释并在室温下搅拌过夜。在减压下蒸发挥发物得到残余物,将残余物用EtOAc稀释。将有机相用H_2O(2×)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩以得到标题产物(0.52g,37%),其为非对映体的混合物。

[1297] LCMS:(ESI)m/z822$[M+H]^+$.

[1298] 将产生的标题产物的两种非对映体使用手性HPLC分离得到基本上分离的非对映体的中间体98和中间体99。

[1299] 柱:Chiralpak IC柱

[1300] 柱尺寸:4.6×100mm,5μ

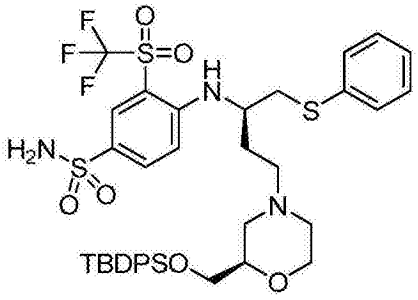
[1301] 流动相:80%己烷,20%异丙醇

[1302] 流速(ml/min):1.0ml/min

[1303] 检测(nm):220nm

[1304] 中间体98

[1305] 4-((R)-4-((R)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[1306] 

[1307] 第一洗脱化合物具有5.84分钟的保留时间,86%d.e.(294mg,收率:21%)。

[1308] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δppm1.07(s,5H)1.02(s,5H)1.73-1.91(m,2H)2.04-2.16(m,2H)2.36-2.45(m,2H)2.53(d,1H)2.73(d,1H)2.92(d,1H)3.12-3.29(m,2H)3.50-3.64(m,4H)3.71(dd,1H)3.81(t,1H)4.06(d,1H)6.86(d,1H)7.22-7.33(m,3H)7.35-7.48(m,9H)7.62-7.73(m,4H)7.87(dt,1H)8.15(s,1H).

[1309] LCMS:(ESI)m/z822[M+H]$^+$.

[1310] 旋光性

[1311] 浓度:0.1g/dL

[1312] 灯:钠

[1313] 波长:589nm

[1314] 温度:20℃

[1315] 径长:10cm

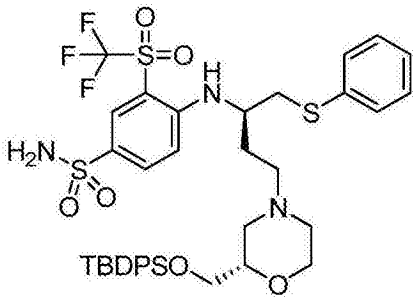
[1316] 隔室体积:1ml

[1317] 溶剂:甲醇

[1318] [α]=-88

[1319] 中间体99

[1320] 4-((R)-4-((S)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[1321] 

[1322] 第二洗脱化合物具有6.86分钟的保留时间,92%d.e.(223mg,收率:16%)。

[1323] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δppm1.07(s,5H)1.02(s,5H)1.73-1.91(m,2H)2.04-2.16(m,2H)2.36-2.45(m,2H)2.53(d,1H)2.73(d,1H)2.92(d,1H)3.12-3.29(m,2H)3.50-3.64(m,4H)3.71(dd,1H)3.81(t,1H)4.06(d,1H)6.86(d,1H)7.22-7.33(m,3H)7.35-7.48(m,9H)7.62-7.73(m,4H)7.87(dt,1H)8.15(s,1H).

[1324] LCMS:(ESI)m/z822[M+H]$^+$.

[1325] 旋光性

[1326] 浓度:0.1g/dL

[1327] 灯:钠

[1328] 波长:589nm

[1329] 温度:20℃

[1330] 径长:10cm

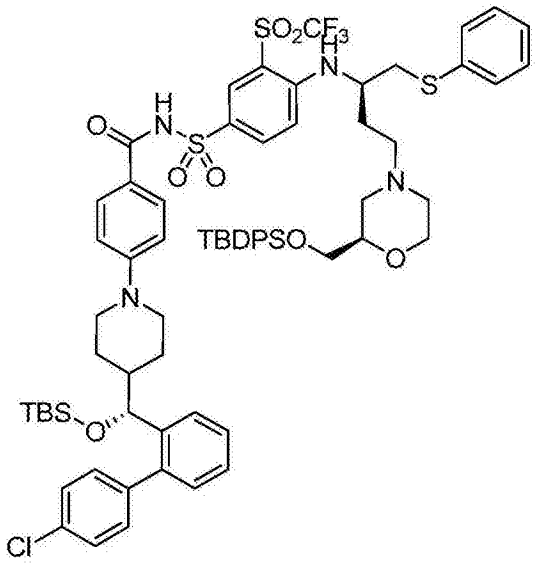
[1331] 隔室体积:1ml

[1332] 溶剂:甲醇

[1333] [α]=-65

[1334] 中间体100

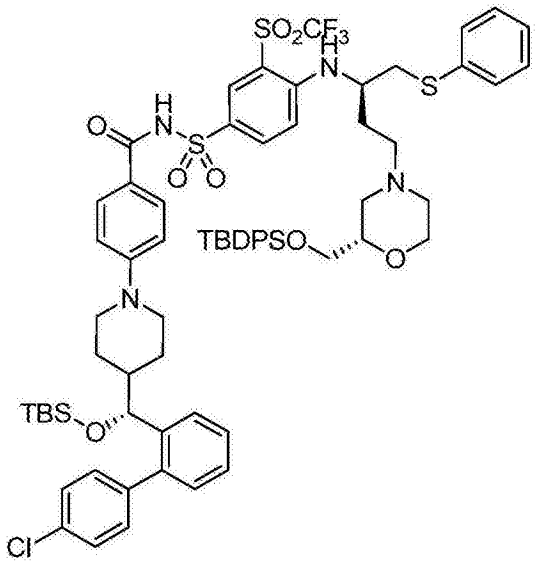
[1335] 4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((R)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[1336] 

[1337] 使用类似于为中间体33的合成所描述的程序制备标题产物(77mg,66%)。将(R)-4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体13,51.7mg,0.10mmol)和4-((R)-4-((R)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体98,72mg,0.09mmol)用作原料。将标题产物不经进一步纯化用于制备实施例22。LCMS:(ESI)m/z1340 $[M+H]^+$.

[1338] 中间体101

[1339] 4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((S)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

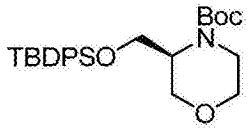
[1340] 

[1341] 使用类似于为中间体33的合成所描述的程序制备标题产物(99mg,收率:几乎定量的)。将(R)-4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体13,43.6mg,0.08mmol)和4-((R)-4-((S)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体99,61mg,0.07mmol)用作原料。将标题产物不经进一步纯化用于制备实施例23。

[1342] LCMS:(ESI)m/z1340[M+H]$^+$.

[1343] 中间体102

[1344] (S)-叔丁基3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉-4-羧酸酯

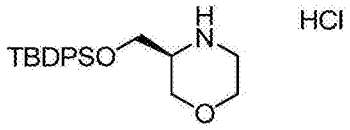
[1345] 

[1346] 向(S)-叔丁基3-(羟基甲基)吗啉-4-羧酸酯(1.00g,4.60mmol)在DCM(10ml)中的溶液顺序地加入三乙胺(1.3ml,9.21mmol)、叔丁基氯二苯基硅烷(1.414ml,5.52mmol)和DMAP(0.56g,4.60mmol)并将产生的混合物在环境温度下搅拌过夜。将混合物用水稀释并将水相用DCM萃取。将有机层分离并在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,用0→50%EtOAc/己烷洗脱)得到标题产物(1.0g,收率:48%)。

[1347] LCMS:(ESI)m/z478[M+Na]$^+$.

[1348] 中间体103

[1349] (S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉,HCl盐

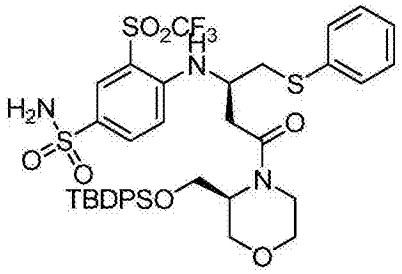
[1350] 

[1351] 将1,4-二噁烷(10ml)中的(S)-叔丁基3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉-4-羧酸酯(中间体102,1.0g,2.19mmol)用HCl(二噁烷中4M,0.76ml,21.95mmol)处理并将产生的混合物在室温下搅拌过夜。在减压下蒸发挥发物得到标题产物(0.8g,收率:93%)。

[1352] LCMS:(ESI)m/z356[M+H]$^+$.

[1353] 中间体104

[1354] 4-((R)-4-((S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

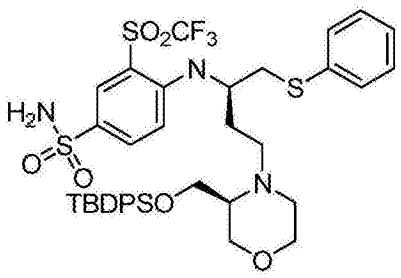
[1355] 

[1356] 将(R)-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酸(中间体8,0.8g,1.60mmol)加到(S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉盐酸盐(中间体103,0.57g,1.60mmol)、DIPEA(0.84ml,4.81mmol)和HATU(0.92g,2.41mmol)在DCM(10ml)中的溶液中并将产生的混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用DCM稀释并用H_2O(2x),1NNaHSO4水溶液和饱和的$NaHCO_3$水溶液洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),在减压下浓缩并通过柱色谱法纯化(ISCO,用0→100%DCM/DCM中10%MeOH洗脱)得到标题产物(0.5g,收率:37%)。

[1357] LCMS:(ESI)m/z834$[M-H]^+$.

[1358] 中间体105

[1359] 4-((R)-4-((S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

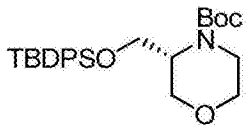
[1360] 

[1361] 使用类似于为中间体97的合成所描述的程序制备标题产物(0.1g,收率:51%)。将4-((R)-4-((S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体104,0.2g,0.24mmol)作为原料。标题产物通过柱色谱法纯化(ISCO,用0→50%EtOAc/己烷洗脱)。

[1362] LCMS:(ESI)m/z822$[M+H]^+$.

[1363] 中间体106

[1364] (R)-叔丁基3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉-4-羧酸酯

[1365] 

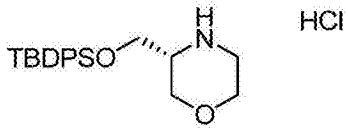
[1366] 使用类似于为中间体102的合成所描述的程序制备标题产物(2.0g,收率:95%)。将(R)-叔丁基3-(羟基甲基)吗啉-4-羧酸酯(商业上可获得的,1.0g,4.60mmol)和叔丁基氯二苯基硅烷(1.4ml,5.52mmol)用作原料。标题产物通过柱色谱法纯化(ISCO,用0→50%

EtOAc/己烷洗脱)。

[1367] LCMS:(ESI)m/z478[M+Na]$^+$.

[1368] 中间体107

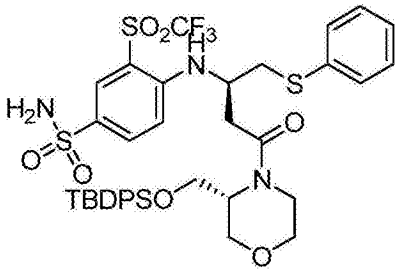
[1369] (R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉盐酸盐

[1370] 

[1371] 使用类似于为中间体103的合成所描述的程序制备标题产物(1.2g,收率:77%)。将(R)-叔丁基3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉-4-羧酸酯(中间体106,2.0g,4.39mmol)用作原料。在减压下蒸发挥发物之后获得为盐酸盐的标题产物。LCMS:(ESI)m/z356[M+H]$^+$.

[1372] 中间体108

[1373] 4-((R)-4-((R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

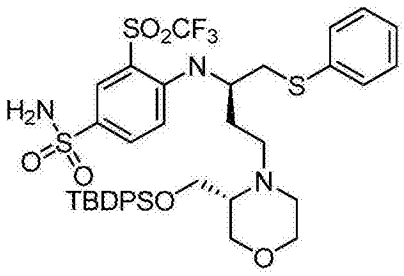
[1374] 

[1375] 使用类似于为中间体104的合成所描述的程序制备标题产物(0.2g,收率:24%)。将(R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉盐酸盐(中间体107,0.200g,0.24mmol)和(R)-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酸 (中间体8,0.500g,1.00mmol)用作原料。标题产物通过柱色谱法纯化(ISCO,用0→100%DCM/DCM中10%MeOH洗脱)。

[1376] LCMS:(ESI)m/z834[M-H]$^+$.

[1377] 中间体109

[1378] 4-((R)-4-((R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

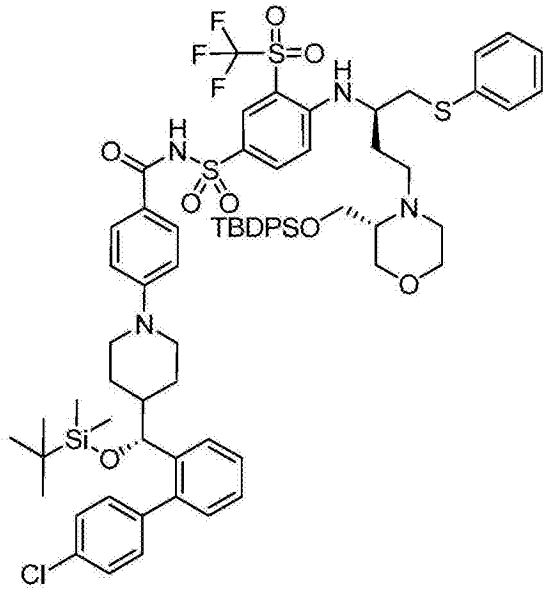
[1379] 

[1380] 使用类似于为中间体97的合成所描述的程序制备标题产物(0.082g,收率:75%)。将4-((R)-4-((R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体108,0.120g,0.14mmol)用作原料。标题产物通过柱色谱法纯化(ISCO,用0→50%EtOAc/己烷洗脱)。

[1381] LCMS:(ESI)m/z822[M+H]$^+$.

[1382] 中间体110

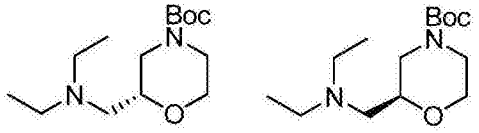
[1383] 4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[1384] 

[1385] 使用类似于为中间体33的合成所描述的程序制备标题产物(134mg,收率:77%)。将(R)-4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体13,67.7mg,0.13mmol)和4-((R)-4-((R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体109,94.4mg,0.11mmol)用作原料。将产生的产物通过柱色谱法纯化(ISCO,12g硅胶柱,用0→30%EtOAc/己烷洗脱)得到标题化合物。

[1386] 中间体111

[1387] (R)-叔丁基2-((二乙基氨基)甲基)吗啉-4-羧酸酯和(S)-叔丁基2-((二乙基氨基)甲基)吗啉-4-羧酸酯(对映体混合物)

[1388] 

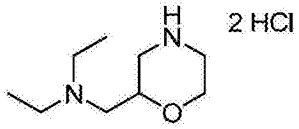
[1389] 将碳酸钾(3.20g,23.12mmol)和碘乙烷(1.9ml,23.12mmol)顺序地加到(R)-叔丁基2-(氨基甲基)吗啉-4-羧酸酯和(S)-叔丁基2-(氨基甲基)吗啉-4-羧酸酯(对映体混合物)(商业上可获得的,1.0g,4.62mmol)在EtOH(21.25ml)中的溶液中并将产生的混合物在80℃下加热3小时。将反应混合物冷却至r.t,用EtOAc稀释并滤过 Celite® 垫,伴随大量的洗涤(EtOAc)。将滤液在减压下浓缩并将浓缩物通过柱色谱法(ISCO,用100%DCM→100%DCM/MeOH/NH_3(10:1:0.1v/v/v)洗脱)得到标题产物(为对映体的混合物)(1.1g,收率:85%)。

[1390] ^{1}H NMR(400MHz,二氯甲烷-d_2)δppm4.0-3.75(m,4H),3.56(m,1H),3.00-2.55(m,8H),1.48(s,9H),1.26(m,6H).

[1391] LCMS：(ESI)m/z273[M+H]$^+$.

[1392] 中间体112

[1393] (R)-N-乙基-N-(吗啉-2-基甲基)乙胺and(S)-N-乙基-N-(吗啉-2-基甲基)乙胺，对映体混合物

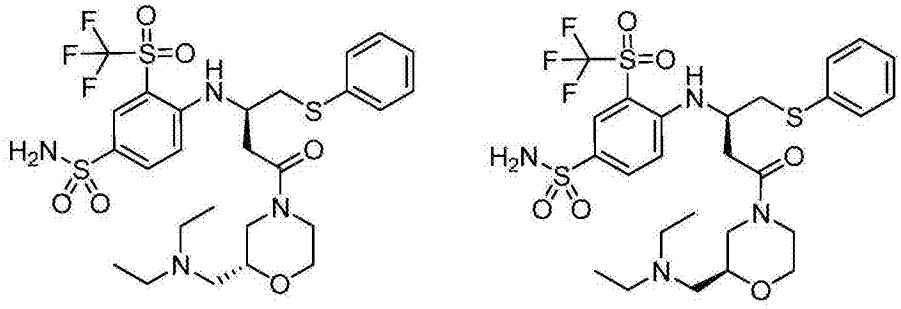
[1394] 

[1395] 向(R)-叔丁基2-((二乙基氨基)甲基)吗啉-4-羧酸酯和(S)-叔丁基2-((二乙基氨基)甲基)吗啉-4-羧酸酯，对映体混合物(中间体111，1.03g，3.78mmol)在MeOH(15.8ml)中的溶液加入HCl(二噁烷中4M，9.45ml，37.81mmol)并将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩并在真空下干燥过夜得到标题产物，该产物为二盐酸盐形式的对映体混合物(0.92g，收率：99％)。

[1396] ^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm4.34(m，1H)，3.99(m，1H)，3.88-3.82(m，3H)，3.27(d，2H)，3.20-3.10(m，4H)，2.94(m，1H)，2.82(m，1H)，1.21(m，6H).

[1397] 中间体113

[1398] 4-((R)-4-((R)-2-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺和4-((R)-4-((S)-2-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺盐酸盐，非对映体混合物

[1399] 

[1400] 使用类似于为中间体104的合成所描述的程序制备标题产物(1.05g，收率：43％)。将(R)-N-乙基-N-(吗啉-2-基甲基)乙胺和(S)-N-乙基-N-(吗啉-2-基甲基)乙胺盐酸盐(对映体混合物)(中间体112，0.91g，3.71mmol)与(R)-4-(苯基硫代)-3-(4-氨磺酰基-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)丁酸(中间体8，1.850g，3.71mmol)用作原料。标题产物通过柱色谱法纯化(ISCO，用0→100％DCM至DCM中10％MeOH/0.1％NH_3洗脱)，产物为非对映体的混合物。

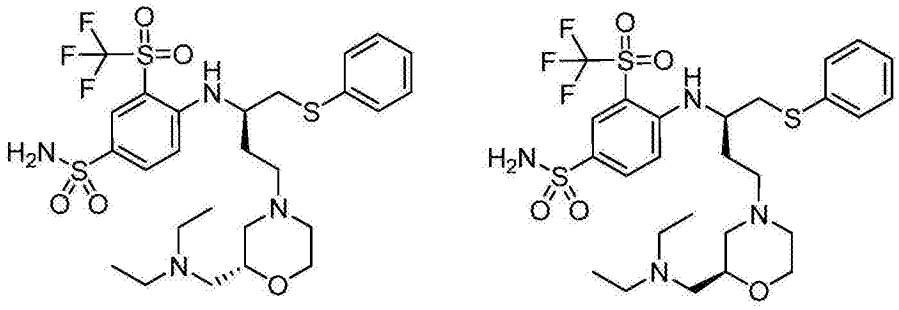
[1401] ^{1}H NMR(400MHz，氯仿-d)δppm8.15(s，1H)，7.85-7.70(m，2H)，7.43(m，2H)，7.35-7.27(m，2H)，6.58(m，1H)，4.40(m，1H)，4.16(m，1H)，3.91(m，1H)，3.55-3.40(m，2H)，3.35-3.05(m，3H)，3.00-2.37(m，10H)，1.04(m，6H).

[1402] LCMS：(ESI)m/z653[M+H]$^+$.

[1403] 中间体114

[1404] 4-((R)-4-((R)-2-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺和4-((R)-4-((S)-2-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫

代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(非对映体的混合物)

[1405] 

[1406] 使用类似于为中间体97的合成所描述的程序制备标题产物(0.75g,收率:83%)。将4-((R)-4-((R)-2-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺和4-((R)-4-((S)-2-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-4-氧代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺,非对映体混合物(中间体113,0.92g,1.41mmol)用作原料。在减压下蒸发挥发物之后获得为非对映体混合物的标题产物。

[1407] LCMS:(ESI)m/z639[M+H]$^+$.

[1408] 使用手性SFC将产生的标题产物的两种非对映体分离,得到为基本上分离的非对映体的中间体115和116。

[1409] 柱:Chiralpak IB柱

[1410] 柱尺寸:21×250mm,5μ

[1411] 改性剂:15%甲醇,0.1%二甲基乙基胺

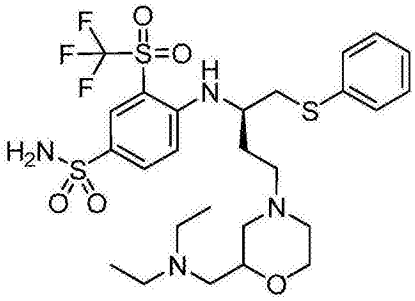
[1412] 流速(ml/min):60

[1413] 出口压力(bar):100

[1414] 检测(nm):220

[1415] 中间体115

[1416] 4-((2R)-4-(2-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺,第一洗脱化合物

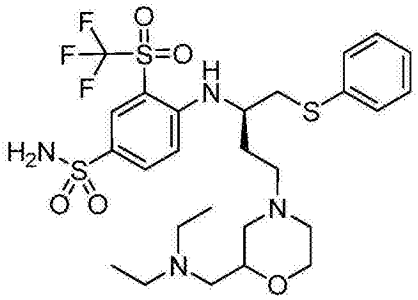
[1417] 

[1418] 第一洗脱化合物具有17.41分钟的保留时间。

[1419] LCMS:(ESI)m/z639[M+H]$^+$.

[1420] 中间体116

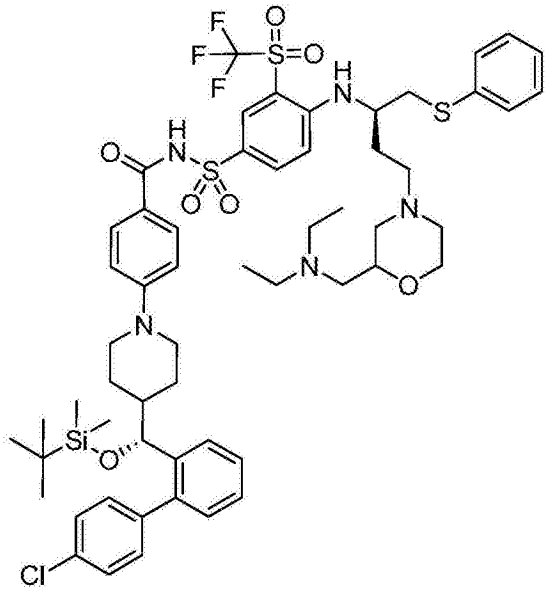
[1421] 4-((2R)-4-(2-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺,第二洗脱化合物

[1422] 

[1423] 第二洗脱化合物具有19.18分钟的保留时间。

[1424] 中间体117

[1425] 4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((2R)-4-(2-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(单一非对映体)

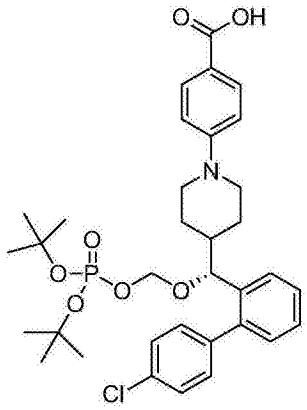
[1426] 

[1427] 使用类似于为中间体33的合成所描述的程序制备标题产物(199mg,收率:74%)。将(R)-4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体13,125mg,0.23mmol)和4-((2R)-4-(2-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体115,第一洗脱化合物149mg,0.23mmol)用作原料。在减压下蒸发挥发物之后获得标题产物,并且不经进一步纯化将其用于制备实施例26。

[1428] LCMS:(ESI)m/z1156[M+H]$^+$.

[1429] 中间体118

[1430] (R)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(二叔丁氧基膦酰基氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸

[1431] 

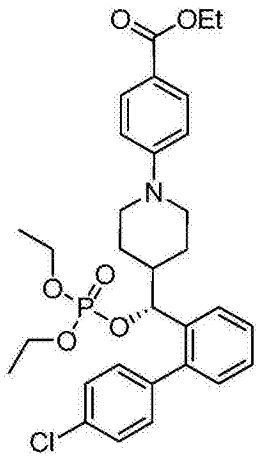
[1432] 将(R)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体40,360mg,0.85mmol)在甲苯(4.0ml)中的溶液用低聚甲醛(128mg,4.27mmol)处理并将产生的混合物在0℃下冷却。通过移液管使HCl(g)在溶液中缓慢地鼓泡。允许混合物搅拌1小时,此后将其经$CaCl_2$小球干燥,导致起泡。通过移液管将溶液除去并且然后在减压(40mbar)下旋转几分钟以除去过量的HCl。将澄清的黄色溶液搅拌并用二叔丁基磷酸酯银(silver di-tert-butyl phosphate)(中间体59,0.90g)处理。在0.25小时时使用Büchner漏斗将反应滤过Celite®,并将滤饼用几部分甲苯洗涤。在减压下蒸发滤液得到残余物,将其通过柱色谱法纯化(ISCO,用0→50%EtOAc/CH_2Cl_2洗脱14分钟)得到标题产物(150mg,收率:25%)。

[1433] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm0.93-1.43(m,21H)1.68-1.93(m,2H)2.52-2.75(m,2H)3.66-3.78(m,1H)3.78-3.90(m,1H)4.53(d,1H)4.71-4.83(m,1H)5.04-5.15(m,1H)6.86(d,2H)7.20(d,1H)7.26-7.53(m,7H)7.71(d,2H)12.17(s,1H).

[1434] LCMS:m/z644$[M+H]^+$.

[1435] 中间体119

[1436] (R)-乙基4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(二乙氧基磷酰基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯

[1437] 

[1438] 在0℃经10分钟期间将(R)-乙基4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯(中间体11A,600mg,1.33mmol)、CBr_4(575mg,1.73mmol)和吡啶(2ml)的溶液用亚磷酸三乙基酯(0.56ml,3.33mmol)滴加处理。在0℃将溶液搅拌约10分钟并且然后除去冰浴。在r.t.将反应搅拌过夜,此后在减压下除去过量的吡啶并使浓缩物吸收在50ml的DCM中。将有机层用0.5N HCl水溶液、饱和的碳酸氢钠水溶液和水各50ml连续地洗涤。将有机层

经硫酸钠干燥，过滤并吸附到硅胶上。通过柱色谱法纯化(ISCO，80g硅胶柱，用0→100％EtOAc/己烷经24分钟洗脱)得到标题化合物(500mg，收率：64％)。

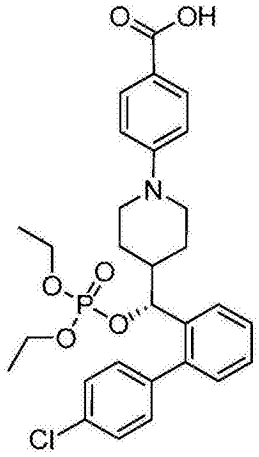
[1439] ^{1}H NMR(400MHz，二氯甲烷-d_2)δppm1.00-1.16(m，1H)1.18-1.29(m，7H)1.28-1.46(m，4H)1.74-1.92(m，1H)2.01(dt，1H)2.61(td，1H)2.73(td，1H)3.71(d，1H)3.79-3.91(m，1H)3.91-4.00(m，3H)4.07(dt，1H)4.31(q，2H)5.25(t，1H)6.82(d，2H)7.24(dd，1H)7.34-7.54(m，6H)7.63(dd，1H)7.79-7.97(m，2H)。

[1440] ^{31}PNMR(121MHz，二氯甲烷-d_2)ppm-1.76(s，2P)。

[1441] LCMS：(ESI)m/z586，$[M+H]^+$。

[1442] 中间体120

[1443] (R)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(二乙氧基磷酰基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸

[1444] 

[1445] 在室温下，将(R)-乙基4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(二乙氧基磷酰基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯(中间体119，500mg，0.85mmol)在THF(10ml)和MeOH(2.5ml)中的溶液用氢氧化锂(102mg，4.27mmol)在水(2.5ml)中的溶液处理。将反应加热至30℃过夜并随后升温至40℃持续约5小时。允许混合物冷却至室温，此后在减压下除去挥发物。将浓缩物用30ml的水稀释，用几滴6NHCl酸化得到白色沉淀。通过真空抽滤收集沉淀得到标题化合物(410mg，收率：86％)。

[1446] ^{1}H NMR(400MHz，二氯甲烷-d_2)δppm1.01-1.15(m，1H)1.21(tdd，7H)1.28-1.44(m，1H)1.81-1.94(m，1H)1.94-2.07(m，1H)2.64(d，1H)2.76(m，1H)3.68-3.81(m，1H)3.85-4.01(m，4H)4.01-4.15(m，1H)5.24(t，1H)6.83(d，2H)7.23(dd，1H)7.37-7.54(m，6H)7.58-7.68(m，1H)7.86-7.95(m，2H)。

[1447] ^{31}P NMR(121MHz，二氯甲烷-d_2)δppm-1.45(s，2P)。

[1448] LCMS：(ESI)m/z558$[M+H]^+$。

[1449] 旋光性

[1450] 浓度：0.1g/dL

[1451] 灯：钠

[1452] 波长：589nm

[1453] 温度：20℃

[1454] 径长：10cm

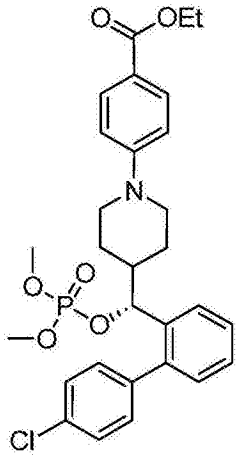
[1455] 隔室体积：1ml

[1456] 溶剂:二氯甲烷

[1457] [α]=+76

[1458] 中间体121

[1459] (R)-乙基4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(二甲氧基磷酰基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯

[1460] 

[1461] 使用(R)-乙基4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯(中间体11A,600mg,1.33mmol)和亚磷酸三甲基酯(0.473ml,4.0mmol)作为原料遵照为中间体119所描述的类似程序,随后通过柱色谱法纯化(ISCO,0→100%EtOAc/己烷经24分钟)得到标题化合物(500mg,收率:67%)。不经进一步纯化将标题化合物用于中间体122的制备。

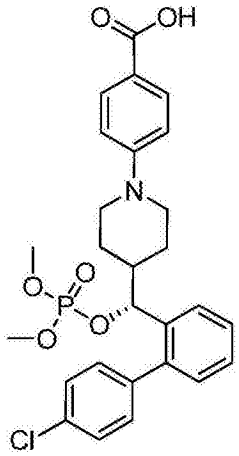
[1462] ^{1}H NMR(400MHz,二氯甲烷-d_2)δppm0.88-1.02(m,1H)1.06-1.12(m,1H)1.17-1.31(m,5H)1.63-1.79(m,1H)1.80-1.89(m,1H)2.48(td,1H)2.60(td,1H)3.42-3.56(m,7H)3.58(d,1H)3.65-3.80(m,1H)4.17(q,2H)5.11(t,1H)6.58-6.75(m,2H)7.11(dd,1H)7.25-7.40(m,6H)7.51(dd,1H)7.68-7.85(m,2H).

[1463] ^{31}P NMR(121MHz,二氯甲烷-d_2)δppm0.68(s,1P).

[1464] LCMS:(ESI)m/z558,$[M+H]^+$.

[1465] 中间体122

[1466] (R)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(二甲氧基磷酰基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸

[1467] 

[1468] 在35℃将氢氧化锂(107mg,4.48mmol)、(R)-乙基4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(二甲氧基磷酰基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯(中间体121,500mg,0.9mmol)、THF(10ml)、

水(2.5ml)和MeOH(2.5ml)的混合物加热过夜。将反应混合物在减压下浓缩,用水(10ml)稀释并用6N HCl水溶液酸化,产生沉淀。通过过滤收集固体得到标题化合物(270mg,收率:57%)。不经纯化将标题化合物用于制备实施例30。

[1469] ^{1}H NMR(400MHz,二氯甲烷-d_2)δppm0.91-1.40(m,4H)1.70-2.05(m,2H)2.48-2.62(m,1H)2.70(m,1H)3.19-3.63(m,7H)3.69-3.83(m,1H)5.16(t,1H)6.77(m,1H)7.12(m,1H)7.21-7.46(m,7H)7.52(m,1H)7.79(m,2H).

[1470] LCMS:(ESI)m/z 530$[M+H]^+$.

[1471] 旋光性

[1472] 浓度:0.2g/dL

[1473] 灯:钠

[1474] 波长:589nm

[1475] 温度:20℃

[1476] 径长:10cm

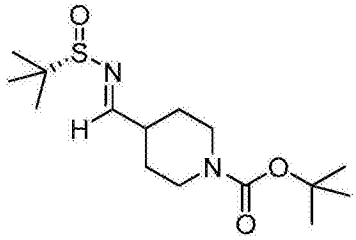
[1477] 隔室体积:1ml

[1478] 溶剂:二氯甲烷

[1479] [α]=+51

[1480] 中间体123

[1481] (S,E)-叔丁基4-((叔丁基亚硫酰基亚氨基)甲基)哌啶-1-羧酸酯

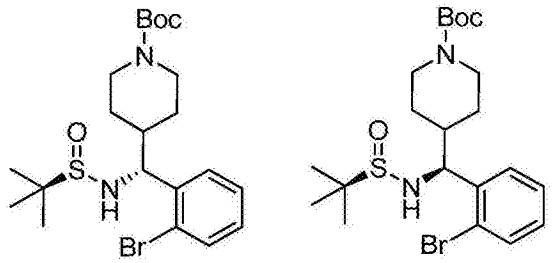
[1482] 

[1483] 将(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.0g,16.50mmol)在THF(8.0ml)中的溶液和钛(IV)乙醇盐(17.3ml,82.51mmol)顺序地加到4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁基酯(3.70g,17.33mmol)在THF(8.0ml)中的溶液中。将产生的混合物在r.t下搅拌2小时。将反应混合物倒入冰/水中并将悬浮物过滤。将滤液用EtOAc萃取并将有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将残余物在真空下干燥得到标题化合物(4.45g,收率:85%)。

[1484] LCMS:(ESI)m/z317$[M+H]^+$.

[1485] 中间体124

[1486] 4-((R)-(2-溴苯基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯和4-((S)-(2-溴苯基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯(非对映体的混合物)

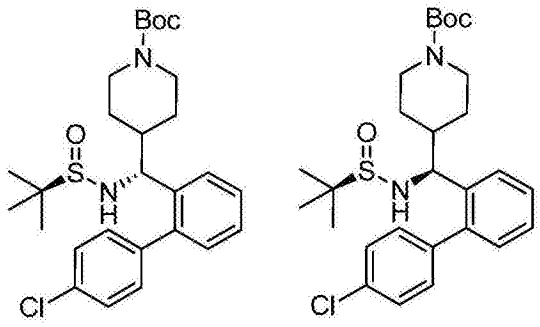
[1487] 

[1488] 将异丙基氯化镁氯化锂复合物(24.9ml,32.39mmol,1.3M THF)的溶液冷却至-15℃。加入1,2-二溴苯(3.80ml,31.60mmol)并将混合物在-15℃下搅拌2小时。将(S,E)-叔丁基4-((叔丁基亚硫酰基亚氨基)甲基)哌啶-1-羧酸酯(中间体123,2.50g,3.90mmol)在THF(10.8ml)中的溶液滴加到第一混合物中并将产生的反应混合物在-15℃下搅拌过夜。允许反应混合物升温至0℃并用饱和的NH_4Cl水溶液猝灭。将混合物用EtOAc稀释并用H_2O洗涤。将有机层在Na_2SO_4上干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩得到残余物,将残余物通过柱色谱法纯化(ISCO,硅胶柱,用0→100%EtOAc/己烷洗脱)得到标题化合物(3.0g,收率:80%),其为非对 映体混合物(比率为2:1,有利于4-((R)-(2-溴苯基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯)。

[1489] LCMS:(ESI)m/z474$[M+H]^+$.

[1490] 中间体125

[1491] 4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯和4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯(非对映体的混合物)

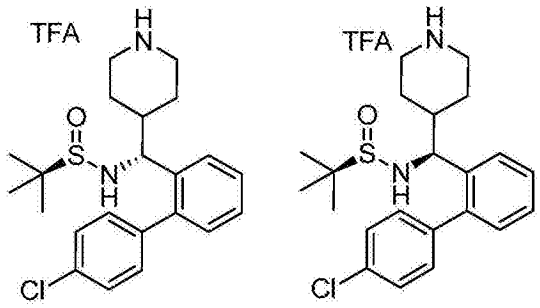
[1492] 

[1493] 在100℃将4-((R)-(2-溴苯基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯和4-((S)-(2-溴苯基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的非对映体混合物(中间体124,2.98g,6.29mmol)、4-氯苯基硼酸(1.48g,944mmol)、2-二环己基膦基-2′,6′-二甲氧基联苯基(0.258g,0.63mmol)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(0.231g,0.25mmol)和磷酸三钾(4.01g,18.88mmol)在脱气的甲苯(15.0ml)和H_2O(6.0ml)中的悬浮液搅拌5小时。将反应混合物冷却至r.t,用EtOAc稀释并滤过Celite®垫。将有机层分离并在Na_2SO_4上干燥,过滤并将滤液浓缩得到残余物,将残余物通过柱色谱法纯化(ISCO,硅胶柱,用0→100%EtOAc/己烷洗脱)得到标题化合物(2.42,收率:76%),其为非对映体的混合物。

[1494] LCMS:(ESI)m/z505$[M+H]^+$.

[1495] 中间体126

[1496] (S)-N-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(哌啶-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和(S)-N-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(哌啶-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺三氟乙酸盐(非对映体的混合物)

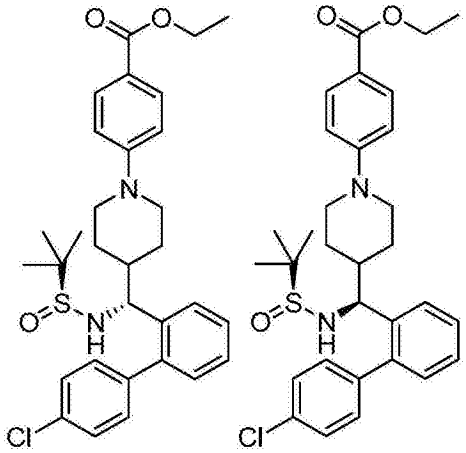
[1497] 

[1498] 将TFA(3.55ml,46.13mmol)加到4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯和4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯(非对映体混合物)(中间体125,2.33g,4.61mmol)在DCM(43ml)中的溶液并在r.t下将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,用EtOAc稀释并用饱和的$NaHCO_3$水溶液(2×)洗涤。将有机层在Na_2SO_4上干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩。将获得的残余物在真空下干燥得到标题化合物(2.44g,收率:几乎定量的),其为非对映体的混合物。

[1499] LCMS:(ESI)m/z405$[M+H]^+$.

[1500] 中间体127

[1501] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸乙酯和4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸乙酯(非对映体的混合物)

[1502] 

[1503] 在110℃下将(S)-N-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(哌啶-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和(S)-N-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(哌啶-4-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺三氟乙酸盐(非对映体混合物)(中间体126,2.39g,4.61mmol)、氯(2-二环己基膦基-2′,6′-二异丙氧基-1,1′-联苯基)[2-(2-氨基乙基苯基)]Pd(II)甲基丁基醚加合物(0.168g,0.23mmol)、二环己基(2′,6′-二异丙氧基联苯基-2-基)膦(0.108g,0.23mmol)、4-碘苯甲酸乙酯(0.77ml,4.61mmol)和碳酸铯(5.26g,16.14mmol)在脱气的甲苯(22.3ml)中的悬浮液搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至r.t,用EtOAc稀释并滤过硅藻土垫。将滤液在减压下浓缩以得到残余物,将残余物通过柱色谱法纯化(ISCO,硅胶柱,用0→100%EtOAc/己烷洗脱)得到标题化合物(2.10,收率:82%),其为非对映体的混合物。

[1504] LCMS:(ESI)m/z553$[M+H]^+$.

[1505] 使用手性SFC分离两种非对映体得到：

[1506] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸乙酯(中间体128)(为主要非对映体)(1.23g)和4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸乙酯(中间体129)(为次要非对映体)(0.59g)

[1507] 柱:Chiralpak AD柱

[1508] 柱尺寸:30×250mm,5μ

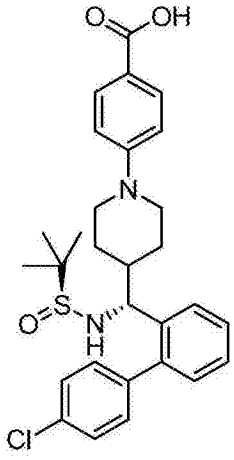
[1509] 流动相:$CO_2$75%和EtOH25%.

[1510] 流速(ml/min):120ml/min

[1511] 检测(nm):220nm

[1512] 中间体130

[1513] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸

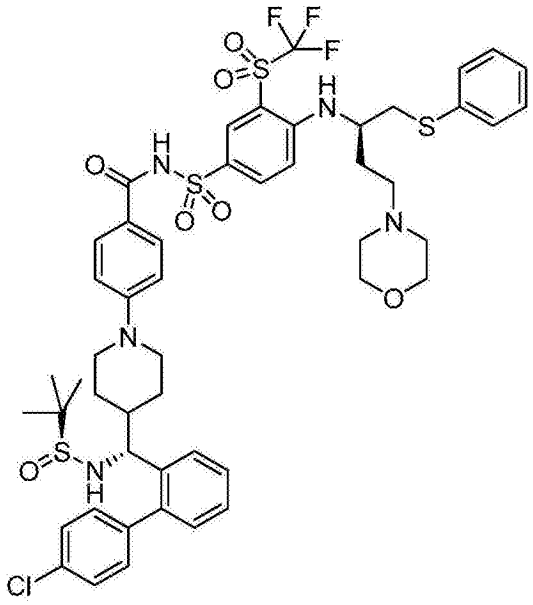
[1514] 

[1515] 向4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸乙酯(中间体128,0.40g,0.62mmol)在THF(4.3ml)中的溶液加入MeOH(1.4ml)和LiOH(0.09g,4.44mmol)在水(1.4ml)中的溶液。将反应混合物在40℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至rt,在减压下浓缩并将残余物悬浮在水中。将悬浮液冷却至0℃,使用1N HCl水溶液酸化至pH～2,过滤并将滤饼在真空炉中干燥得到标题化合物(0.38g,收率:几乎定量的)。

[1516] LCMS:(ESI)m/z525$[M+H]^+$.

[1517] 中间体131

[1518] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[1519] 

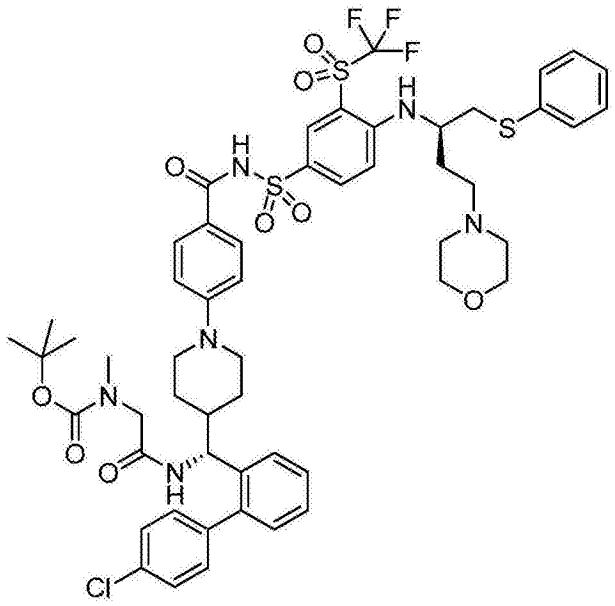
[1520] 将4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体130,0.150g,0.29mmol)、DMAP(70mg,0.57mmol)和EDC(0.110g,0.57mmol)放入40ml小瓶中并用氮气吹洗。加入DCM(4.0ml)和DIPEA(0.10ml,0.57mmol),并在r.t下将溶液搅拌10分钟。将(R)-4-(4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体69,0.158g,0.29mmol)在DCM(1.6ml)中的溶液加到该溶液中并将反应混合物在r.t下搅拌过夜。将混合物用DCM稀释并用1N硫酸氢钠(水溶液)洗涤随后通过饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并在减压下蒸发得到残余物,将残余物通过柱色谱法纯化(ISCO,硅胶柱,用0→100%DCM/MeOH/NH_3(10:1:0.1v/v/v)洗脱)得到标题化合物(0.21g,收率:69%)。

[1521] ^1H NMR(400MHz,二氯甲烷-d_2)δppm 8.30(d,1H),8.01(dd,1H),7.70-7.67(m,2H),7.45-7.18(m,14H),6.96-6.93(m,1H),6.70-6.65(m,3H),4.29(m,1H),3.96(m,1H),3.76-3.73(m,1H),3.62-3.55(m,6H),3.11-3.06(m,2H),2.65-2.48(m,2H),2.38-2.25(m,6H),2.06(m,2H),1.81(m,1H),1.69-1.62(m,2H),1.17(s,9H),1.11-0.95(m,3H).

[1522] LCMS:(ESI)m/z1060$[M+H]^+$.

[1523] 中间体132

[1524] 2-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟 甲基磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基氨基)-2-氧代乙基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯

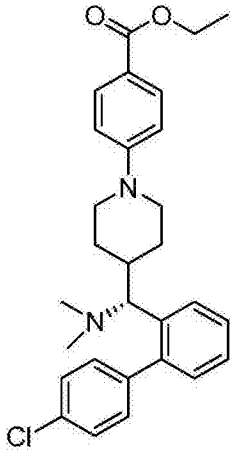
[1525] 

[1526] 将DIPEA(0.08ml,0.46mmol)加到4-(4-((R)-氨基(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺甲酸盐(实施例33,0.11g,0.11mmol)、2-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)乙酸(22mg,0.11mmol)和HATU(52mg,0.14mmol)在DMF(2.2ml)中的溶液并将产生的混合物在r.t下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,用DCM稀释并用H_2O、1N $NaHSO_4$(水溶液)和饱和的水溶液$NaHCO_3$洗涤。将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩得到残余物,将残余物通过柱色谱法纯化(ISCO,硅胶柱,用0→100%DCM/MeOH/NH_3(10:1:0.1)洗脱)得到标题化合物(94mg,收率:73%)。

[1527] LCMS:(ESI)m/z1127$[M+H]^+$.

[1528] 中间体133

[1529] (R)-乙基4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯.

[1530] 

[1531] 步骤1:将HCl(1.16ml,4.63mmol,二噁烷中4.0M)加到4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸乙酯(中间体128,0.128g,0.23mmol)在MeOH(3.5ml)中的溶液并将反应混合物在r.t.下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩并在真空中干燥得到(R)-乙基4-(4-(氨基(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯盐酸盐(中间体133,步骤1,0.12g),不经进一步纯化将其用于制备中间

体133,步骤2。

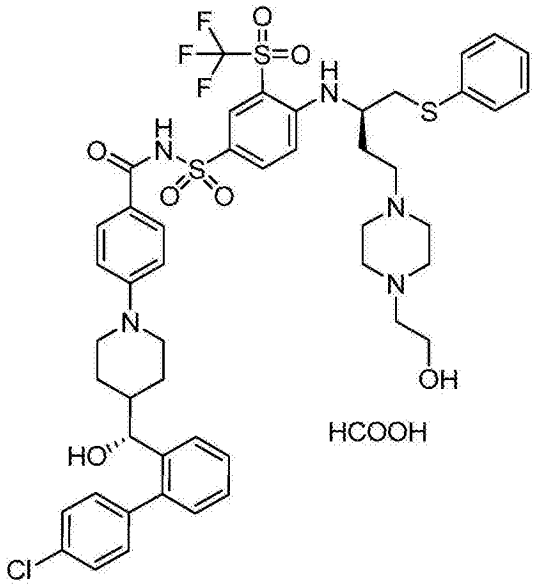
[1532] LCMS:(ESI)m/z449[M+H]$^+$.

[1533] 步骤2:将甲醛(0.17ml,2.3mmol,37重量%于MeOH中)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.49g,2.30mmol)顺序地加到(R)-乙基4-(4-(氨基(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯盐酸盐(中间体133,步骤1,0.12g,0.23mmol)在DCM(2.1ml)中的溶液中,并将反应混合物搅拌2小时。将反应混合物用DCM稀释并用饱和的$NaHCO_3$水溶液洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并将滤液在减压下浓缩,在真空下干燥之后得到标题化合物(0.11g,收率:几乎定量的)。

[1534] LCMS:(ESI)m/z477[M+H]$^+$.

[1535] 实施例1

[1536] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺甲酸盐

[1537] 

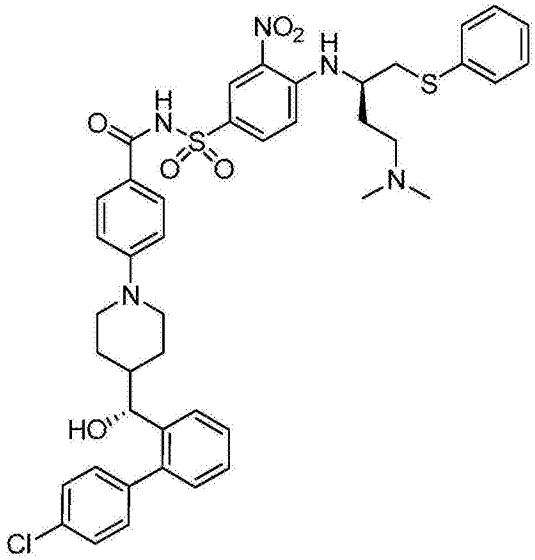
[1538] 将TBAF(THF中1M溶液,192μl,0.19mmol)滴加到4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(4-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(中间体32,130mg,0.10mmol)在THF(702μl)中的溶液中并将产生的反应混合物在室温下搅拌过夜。向混合物加入HCl(1ml,4M在二噁烷中)并在室温下搅拌另外的1小时。将反应混合物用EtOAc稀释并将有机层用H_2O(2×)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。在减压下蒸发挥发物得到残余物,将其通过反相HPLC纯化(Gilson柱,用15→70%H_2O/MeCN含0.1%甲酸洗脱14分钟)得到标题产物(78mg,收率:78%)。

[1539] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δppm 8.07(d,1H)7.95(dd,1H)7.67(d,2H)7.59(d,1H)7.49(d,2H)7.43(t,1H)7.25-7.38(m,7H)7.07-7.23(m,3H)6.90(d,1H)6.73(d,3H)5.21(br.s.,1H)4.25-4.36(m,2H)4.02(d,1H)3.73(d,1H)3.61-3.68(m,3H)3.22-3.33(m,4H)2.83-3.03(m,6H)2.69-2.82(m,2H)2.61(dd,4H)2.43(d,3H)1.90(d,2H)1.74(d,1H)1.60(d,1H)1.14-1.22(m,2H)0.95-1.08(m,2H)0.86(d,1H).

[1540] LCMS:(ESI)m/z1001[M+H]+.

[1541] 实施例2

[1542] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(二甲基氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺

[1543] 

[1544] 使用4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(二甲基氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺(中间体33,147.5mg,0.16mmol)作为原料,使用类似于为实施例1所描述的程序制备标题产物(77.2mg,收率:59%)。标题产物通过柱色谱法纯化(ISCO,4g硅胶柱,用0→4.5% MeOH/DCM洗脱)随后[ISCO,12g硅胶柱,用0→8%MeOH/DCM和0→100%(10%2M MeOH中NH_3/90%DCM)洗脱]。

[1545] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.85(m,1H)0.96-1.05(m,1H)1.05-1.17(m,1H)1.53-1.66(m,1H)1.84-2.13(m,3H)2.73-2.96(m,2H)3.55(d,1H)3.71(m,1H)4.06(m,1H)4.31(dd,1H)5.20(d,1H)6.71(d,2H)6.89(d,1H)7.09-7.20(m,2H)7.24(t,2H)7.28-7.39(m,5H)7.42(t,1H)7.49(d,2H)7.58(d,1H)7.67(d,2H)7.79(dd,1H)8.24(d,1H)8.44(d,1H).

[1546] LCMS:(ESI)m/z828$[M+H]^+$.

[1547] 旋光性

[1548] 浓度:0.1g/dL

[1549] 灯:钠

[1550] 波长:589nm

[1551] 温度:20℃

[1552] 径长:10cm

[1553] 隔室体积:1ml

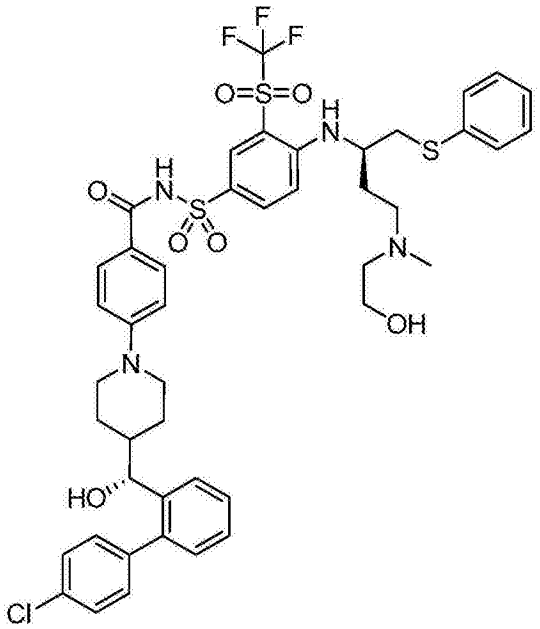
[1554] 溶剂:CH_2Cl_2

[1555] [α]=-16°

[1556] 实施例3

[1557] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-羟

基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[1558] 

[1559] 向N-(4-((R)-4-((2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)-4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(中间体34,2.96g,2.51mmol)在二噁烷(5.03ml)和甲醇(5.03ml)中的溶液缓慢加入HCl(4M在二噁烷中,15.08ml,60.33mmol)。在大约加入一半时,注意到轻微的放热,将反应冷却至0℃。继续加入二噁烷中盐酸(4M),并且一旦完成加入,除去冰浴。允许产生的黄色溶液升温至r.t.并搅拌3min,之后在减压下浓缩至一半体积并用乙酸乙酯稀释。将产生的混合物用碳酸氢钠(饱和的,水溶液)和氯化钠(饱和的,水溶液)洗涤,之后经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。在浓缩之后,稠的油状残余物从溶液沉淀并且将此物料溶解在丙酮中,之后再浓缩成米色的膜。将此膜溶解在乙酸乙酯中10%甲醇中并通过柱色谱法纯化(ISCO,330gSiO_2,恒溶剂乙酸乙酯中15%甲醇保持30min)得到标题化合物(1.90g,收率:80%)。

[1560] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇,-d_4)δ8.27(s,1H),8.04(dd,1H),7.82(d,2H),7.62(d,1H),7.09-7.50(m,12H),6.66-6.86(m,3H),4.44(d,1H),3.99(br.s.,1H),3.69-3.85(m,3H),3.62(d,1H),3.12-3.29(m,2H),2.86-3.05(m,4H),2.60-2.75(m,4H),2.46-2.58(m,1H),2.11-2.28(m,1H),1.88-2.12(m,2H),1.65-1.84(m,1H),1.08-1.35(m,2H),0.88-1.07(m,1H).

[1561] ^{19}FNMR(282MHz,甲醇-d_4)-80.88(3F).

[1562] LCMS:(ESI)m/z945.4,947.4$[M+H]^+$.

[1563] 旋光性

[1564] 浓度:0.305g/dL

[1565] 灯:钠

[1566] 波长:589nm

[1567] 温度:20℃

[1568] 径长:10cm

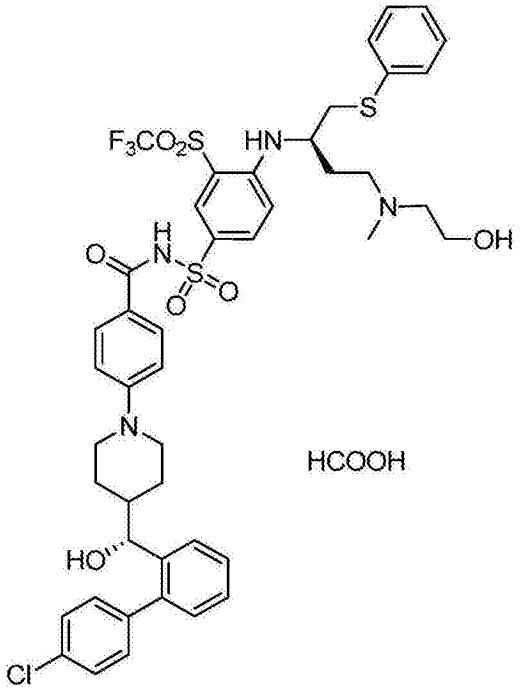
[1569] 隔室体积:1ml

[1570] 溶剂:CH_2Cl_2

[1571] [α]=+28

[1572] 实施例3A

[1573] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺,甲酸盐

[1574] 

[1575] 作为实施例3的替换程序,将4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(中间体34A,110mg,0.08mmol)在THF中的溶液用TBAF溶液(0.169mL,0.17mmol,THF中1M)处理并将产生的溶液在室温下搅拌过夜。将HCl(2ml,4N在二噁烷中)加到该溶液中并将允许混合物在环境温度下搅拌30分钟。在减压下蒸发挥发物得到残余物,将残余物通过反相HPLC纯化(Gilson柱,用10→70%H_2O/MeCN含0.1%甲酸洗脱14分钟)得到标题产物(53.3mg,收率:66%)。

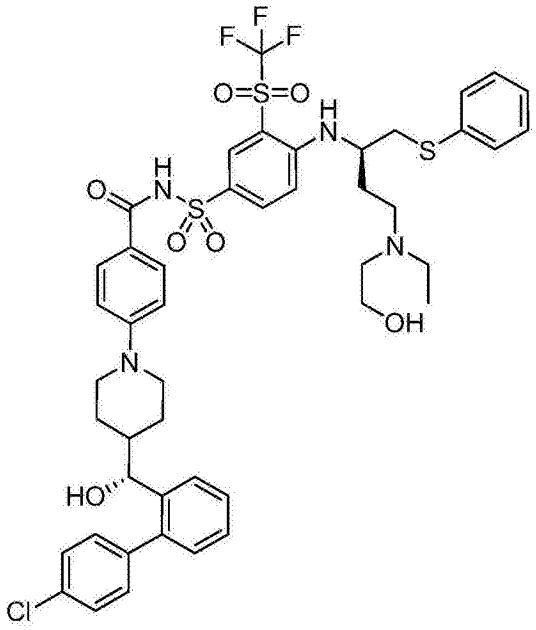
[1576] ^1H NMR(DMSO-d6,300Mz)δ8.14(s,1H)8.10(s,1H)7.97(d,1H)7.67(d,2H)7.59(d,1H)7.49(d,2H)7.43(t,1H)7.26-7.37(m,7H)7.21(d,1H)7.14(d,1H)6.93(d,1H)6.74(d,2H)5.20(d,1H)4.28-4.33(m,1H)3.99-4.09(m,1H)3.71-3.79(m,1H)3.55-3.66(m,3H)2.93-3.14(m,4H)2.65(s,3H)2.40-2.61(m,3H)1.99-2.14(m,2H)1.88-1.95(m,1H)1.56-1.68(m,1H)0.96-1.26(m,2H)0.79-0.93(m,1H).

[1577] LCMS:(ESI)m/z946$[M+H]^+$.

[1578] 实施例4

[1579] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(乙基

(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[1580] 

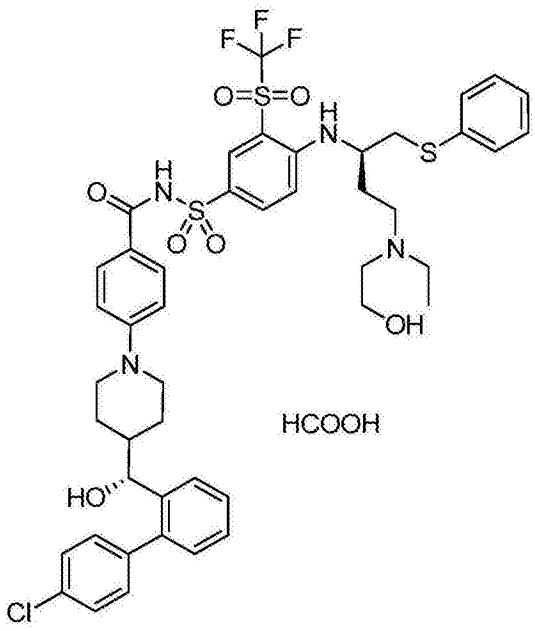
[1581] 在0℃将二噁烷中HCl溶液(4M,11.18ml,44.70mmol)缓慢地加到N-(4-((R)-4-((2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)(乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)-4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(中间体66,2.4g,2.24mmol)在DCM(11.2ml)中的浅黄色溶液中。一旦完成加入,除去冰浴。允许产生的溶液升温至r.t.并搅拌1小时之后在减压下浓缩至一半体积并用乙酸乙酯稀释。将产生的混合物用碳酸氢钠(饱和的,水溶液)和氯化钠(饱和的,水溶液)洗涤,之后经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,硅胶,乙酸乙酯中0→20%甲醇持续30min)得到标题化合物(1.64g,收率:76%)。

[1582] ^{1}H NMR(300MHz,二氯甲烷-d2)d ppm 8.25(s,1H)8.03(d,1H)7.77(d,2H)7.61(d,1H)7.39-7.48(m,2H)7.31-7.39(m,4H)7.17-7.30(m,6H)6.90(d,1H)6.69(d,3H)4.49(d,1H)3.91(br.s.,2H)3.55-3.81(m,5H)3.09(d,2H)2.76-2.96(m,6H)2.47-2.72(m,3H)2.04-2.15(m,1H)1.84-1.99(m,2H)1.76(dd,1H)1.23-1.36(m,2H)1.13-1.23(m,1H)1.01-1.13(m,4H).

[1583] LCMS:(ESI)m/z959[M+H]$^+$.

[1584] 实施例4A

[1585] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(乙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺甲酸盐

[1586] 

[1587] 步骤1:将(R)-4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4'-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体13,160mg,0.3mmol)、(R)-4-(4-((2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)(乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体25,216mg,0.27mmol)、DMAP(100mg,0.82mmol)和EDC(104mg,0.54mmol)放入50ml烧瓶并用氮气吹洗。加入DCM(3ml),并将溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用DCM(40ml)稀释并用1N硫酸氢钠水溶液(35ml)洗涤随后通过饱和的碳酸氢钠水溶液(40ml)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)、过滤并在减压下蒸发得到残余物,将残余物通过柱色谱法纯化(ISCO,40g硅胶柱,用0→25%EtOAc/己烷洗脱)得到4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4'-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)(乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(实施例4A,步骤1,140mg),不经进一步纯化将其用于制备实施例4A,步骤2。

[1588] 步骤2:将TBAF(0.54ml,0.54mmol,1M在THF中)滴加到4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4'-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)(乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(实施例4A,步骤1,140mg)在THF(2ml)中的溶液中并将产生的反应混合物在室温下搅拌过夜。将HCl(2ml,4M在二噁烷中)加到混合物中并在室温下搅拌另外的30分钟。将反应混合物用EtOAc稀释并将有机层用 H_2O(2×)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。在减压下蒸发挥发物得到残余物,将残余物通过反相HPLC纯化(Gilson柱,用10→70%H_2O/MeCN含0.1%甲酸洗脱14分钟)得到标题产物(60.4mg,收率:23%)。

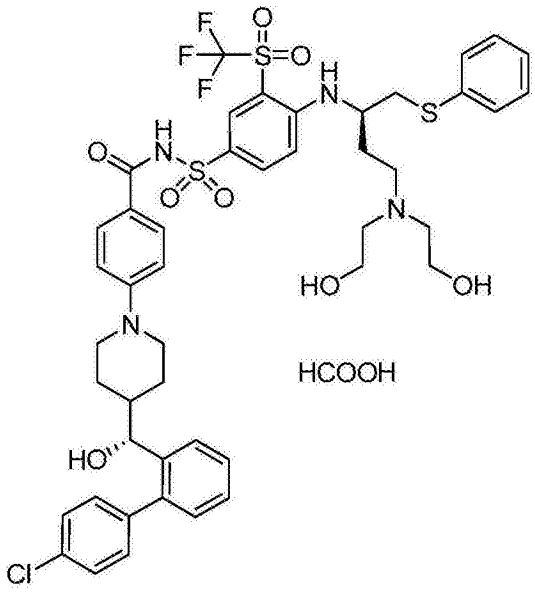
[1589] ^1H NMR(DMSO-d6,300Mz)δ8.09(d,1H)7.97(s,1H)7.67(d,2H)7.59(d,1H)7.49(d,2H)7.43(t,1H)7.26-7.36(m,7H)7.20(d,1H)7.14(d,1H)6.90-6.96(m,1H)6.73(d,1H)5.28(bs,1H)5.19(d,1H)4.31(t,1H)4.05(t,1H)3.53-3.76(m,4H)2.96-3.21(m,4H)2,38-2.69(m,5H)2.0-2.14(m,2H)1.90(d,1H)1.53-1.68(m,1H)0.98-1.23(m,6H)0.81-0.91(m,1H).

[1590] LCMS:m/z960$[M+H]^+$.

[1591] 实施例5

[1592] N-(4-((R)-4-(双(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基

磺酰基)苯基磺酰基)-4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺甲酸盐

[1593] 

[1594] 步骤1:将(R)-4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4'-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体13,225mg,0.22mmol)、DMAP(140mg,1.14mmol)、(R)-4-(4-(双(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体31,400mg,0.38mmol)和EDC(146mg,0.76mmol)放入50ml烧瓶并用氮气吹扫。加入DCM(3ml)并将溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用DCM(40ml)稀释并用硫酸氢钠(1N,35ml) 洗涤随后通过碳酸氢钠(饱和的,水溶液,40ml)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)、过滤并在减压下蒸发得到残余物,将残余物通过柱色谱法纯化(ISCO,40g硅胶柱,用0→25%EtOAc/已烷洗脱)得到4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-(叔丁基二苯基甲硅烷基)乙基)(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(实施例5,步骤1,252mg),不经进一步纯化将其用于制备实施例5,步骤2。

[1595] 步骤2:将TBAF的溶液(0.76m,10.76mmol,1M于THF中)滴加到4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-(叔丁基二苯基甲硅烷基)乙基)(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(实施例5,步骤1,252mg)在THF(2ml)中的溶液中并将产生的反应混合物在室温下搅拌过夜。将HCl(2ml,4M于二噁烷中)加到混合物中并在室温下搅拌另外的30分钟。将反应混合物用EtOAc稀释并将有机层用H_2O(2×)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。在减压下蒸发挥发物得到残余物,将残余物通过反相HPLC纯化(Gilson柱,用10→70%H_2O/MeCN含0.1%甲酸洗脱14分钟)得到标题产物(150.2mg,收率:40%)。

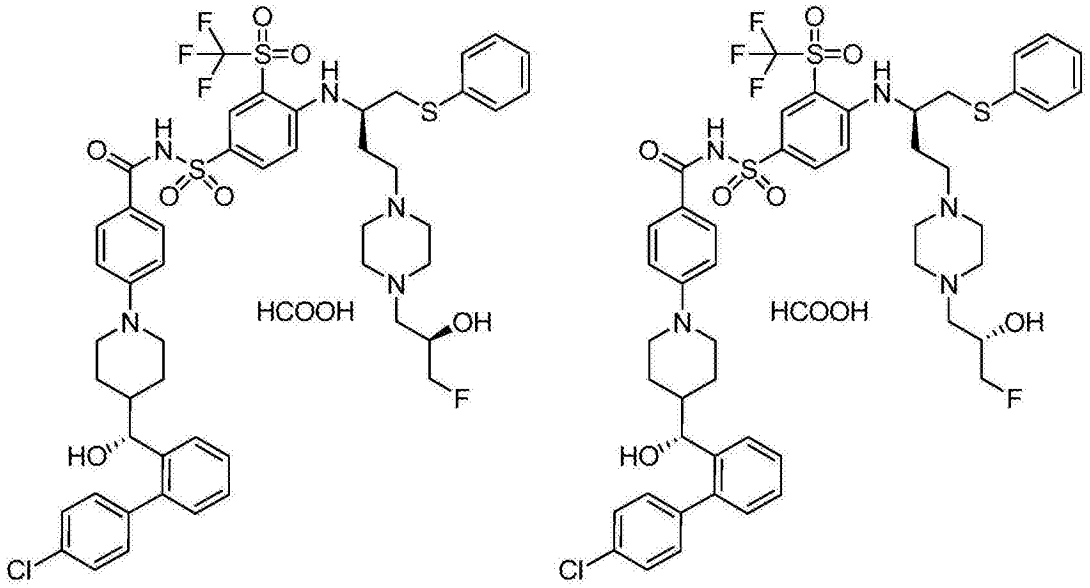
[1596] ^1H NMR(DMSO-d6,300Mz)δ8.10(s,2H)7.97(d,1H)7.67(d,2H)7.59(d,1H)7.49(d,2H)7.43(t,1H)7.24-7.37(m,7H)7.19(d,1H)7.15(d,1H)6.93-6.99(m,1H)6.75(d,2H)5.20(d,1H)5.05(bs,1H)4.28-4.33(m,1H)4.02-4.12(m,1H)3.72-3.79(m,1H)3.54-3.69(m,5H)2.98-3.18(m,5H)2.40-2.68(m,4H)1.84-2.16(m,3H)1.56-1.68(m,1H)0.98-1.18(m,2H)

0.78-0.93(m,1H).

[1597] LCMS:(ESI)m/z975[M+H]$^+$.

[1598] 实施例6

[1599] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(4-((R)-3-氟-2-羟基丙基)哌嗪-1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺和4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(4-((S)-3-氟-2-羟基丙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基) 苯甲酰胺甲酸盐(非对映体的混合物)

[1600] 

[1601] 步骤1:将(R)-4-(4-((4'-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体40,58mg,0.14mmol)、4-((R)-4-(4-((R)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-氟丙基)哌嗪-1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺和4-((R)-4-(4-((S)-2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-氟丙基)哌嗪-1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(非对映体混合物)(中间体39,120mg,0.14mmol)、DMAP(34mg,0.28mmol)和EDC(53mg,0.28mmol)放入40ml小瓶中并用氮气吹扫。加入DCM(2.8ml),并将溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用DCM稀释并用1N硫酸氢钠水溶液洗涤随后通过饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)、过滤并在减压下蒸发得到N-(4-((2R)-4-(4-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-氟丙基)哌嗪-1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)-4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(实施例6,步骤1,180mg),不经进一步纯化将其用于制备实施例6,步骤2。

[1602] LCMS:m/z1270[M+H]$^+$.

[1603] 步骤2:将TASF的溶液(0.43ml,0.43mmol,1M于DMF中)滴加到N-(4-((2R)-4-(4-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-氟丙基)哌嗪-1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)-4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(实施例6,步骤1,180mg)在DMF(1ml)中的溶液中并将产生的反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用DCM/MeOH(10:1v/v)稀释,用H_2O洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减

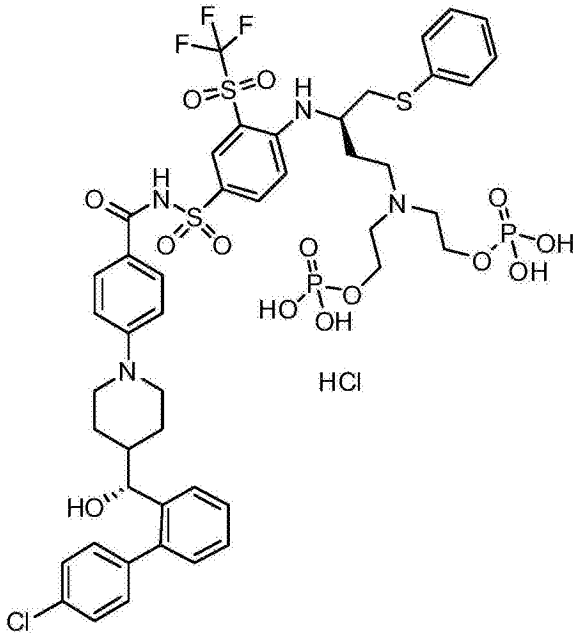
压下蒸发挥发物得到残余物，将其通过反相HPLC纯化(Gilson柱，用40→60％H_2O/MeCN含0.1％甲酸洗脱5分钟)得到标题产物(48.0mg，收率：33％)。

[1604] ^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δppm 8.08(d，1H)，7.94-7.90(m，1H)，7.66(d，J＝8.80Hz，2H)，7.60-7.55(m，1H)，7.51-7.46(m，2H)，7.45-7.40(m，1H)，7.37-7.26(m，8H)，7.21-7.12(m，2H)，6.93-6.88(m，1H)，6.77-6.71(m，3H)，5.21(d，J＝4.3Hz，1H)，4.41-4.20(m，4H)，4.05-3.85(m，3H)，3.77-3.70(m，1H)，3.60-3.55(m，2H)，2.66-2.53(m，8H)，2.45-2.42(m，5H)，2.00-1.85(m，2H)，1.75(m，1H)，1.15-0.99(m，3H)，0.90-0.81(m，1H)。

[1605] LCMS：(ESI)m/z1032$[M+H]^+$。

[1606] 实施例7

[1607] 2，2′-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基氮烷二基)双(乙烷-2，1-二基)双(磷酸二氢酯)盐酸盐

[1608] 

[1609] 将二叔丁基2，2′-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基氮烷二基)双(乙烷-2，1-二基)二磷酸酯(中间体46，250mg，0.18mmol)和DCM(5ml)的溶液用HCl的溶液(4M在二噁烷中，0.92ml，3.68mmol)处理。观察到白色沉淀并允许混合物剧烈搅拌45分钟。通过过滤收集标题化合物(185mg，收率：89％)。

[1610] ^1H NMR(400MHz，甲烷-d_4)δppm 1.41(br.s.，2H)1.54-1.71(m，1H)1.91-2.09(m，1H)2.31(br.s.，3H)3.29(br.s.，1H)3.36-3.51(m，4H)3.53-3.66(m，5H)3.70-3.83(m，1H)4.12-4.24(m，1H)4.35(br.s.，4H)4.56(d，1H)7.05(d，1H)7.13-7.28(m，4H)7.32-7.41(m，5H)7.42-7.52(m，3H)7.58(d，2H)7.68(d，1H)7.96(d，2H)8.11(dd，1H)8.35(d，1H)。

[1611] ^{31}PNMR(121MHz，甲醇-d_4)δppm0.05(t，2P)。

[1612] ^{31}PNMR(121MHz，甲醇-d_4)δppm0.05(s，2P)(去偶的)

[1613] 旋光性

[1614] 浓度：0.2g/dL

[1615] 灯:钠

[1616] 波长:589nm

[1617] 温度:20℃

[1618] 径长:10cm

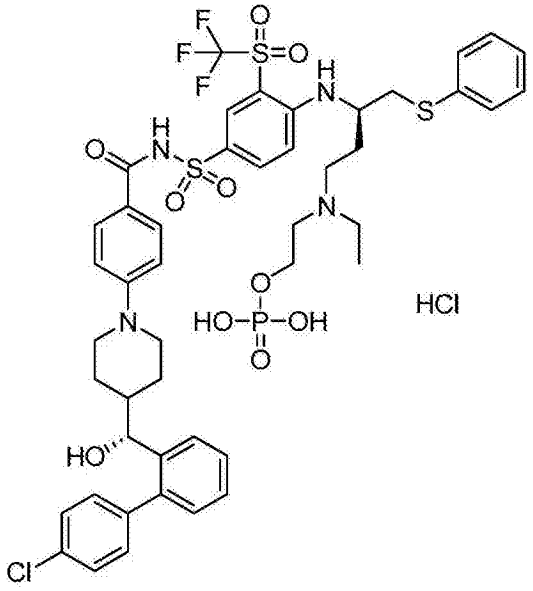
[1619] 隔室体积:1ml

[1620] 溶剂:MeOH

[1621] [α]=+3

[1622] 实施例8

[1623] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(乙基)氨基)乙基磷酸二氢酯盐酸盐

[1624] 

[1625] 将二叔丁基2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(乙基)氨基)乙基磷酸酯(中间体55,147mg,0.14mmol)在DCM(3.17ml)中的溶液用HCl的溶液(4M在二噁烷中,0.60ml)处理。当完成加入时,观察到白色沉淀。一小时后将混合物用MeOH稀释并在减压下蒸发挥发物得到粘性残余物。将物料溶解在MeOH中并用~20mlDCM稀释,产生白色沉淀。将混合物在减压下浓缩得到白色固体。在10-15mlCH_2Cl_2中研磨物料并在高真空下干燥得到标题化合物(108mg,95%)。

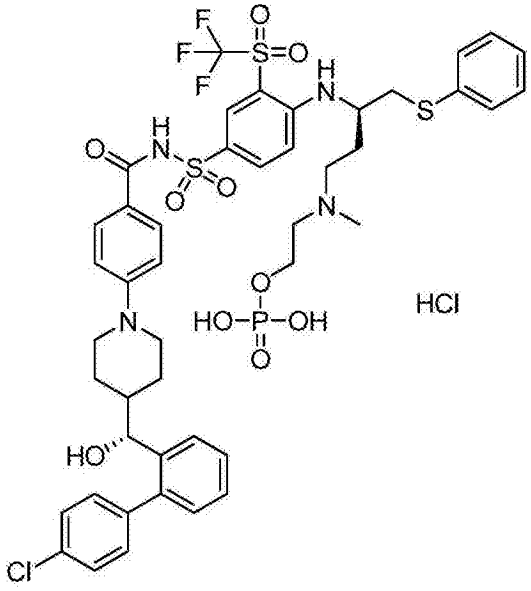
[1626] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δppm 1.34(t,5H)1.46-1.66(m,1H)1.87-2.05(m,1H)2.07-2.38(m,3H)3.12-3.40(m,8H)3.42-3.52(m,2H)3.52-3.65(m,1H)3.70-3.84(m,1H)4.04-4.21(m,1H)4.23-4.37(m,2H)4.46-4.59(m,1H)6.94-7.10(m,2H)7.21(d,4H)7.30-7.52(m,9H)7.58-7.73(m,1H)7.92(d,2H)8.04-8.16(m,1H)8.27-8.40(m,1H).

[1627] LCMS:(ESI)m/z1037$[M-H]^+$.

[1628] 实施例9

[1629] 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(甲基)氨基)乙基

磷酸二氢酯,盐酸盐

[1630] 

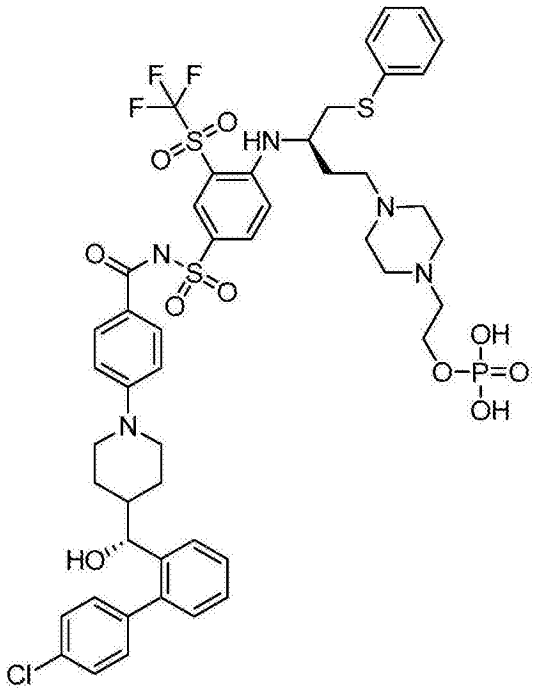
[1631] 将二叔丁基2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)(甲基)氨基)乙基磷酸酯(中间体56,140mg,0.13mmol)在DCM(3ml)中的溶液用HCl的溶液(4M于二噁烷中,0.6ml)处理。当完成加入时,观察到白色沉淀。一小时后将混合物用MeOH稀释并在减压下蒸发挥发物得到粘性残余物。将物料溶解在MeOH中并用～20ml DCM稀释,产生白色沉淀。将混合物在减压下浓缩得到白色固体。在10-15mlCH_2Cl_2中研磨物料并在高真空下干燥得到标题化合物(120mg,收率:95%)。

[1632] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δppm 1.07-1.39(m,4H)1.83-2.00(m,1H)2.08-2.38(m,3H)2.99-3.38(m,8H)3.40-3.52(m,2H)3.57-3.69(m,1H)3.74-3.90(m,1H)4.03-4.19(m,1H)4.19-4.36(m,2H)4.45-4.58(m,1H)6.92-7.09(m,2H)7.10-7.52(m,13H)7.59-7.71(m,1H)7.77-7.94(m,2H)8.02-8.17(m,1H)8.28-8.41(m,1H).

[1633] LCMS:(ESI)m/z1023$[M-H]^+$.

[1634] 实施例10

[1635] 2-(4-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)哌嗪1-基)乙基磷酸二氢酯

[1636] 

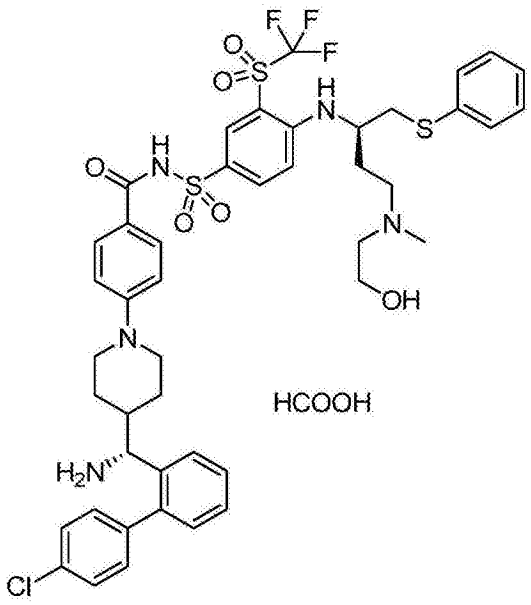
[1637] 在rt下将二叔丁基2-(4-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)-4-(苯基硫代)丁基)哌嗪1-基)乙基磷酸酯(中间体62,414mg,0.32mmol)溶解在DCM(0.5ml)中并用HCl的溶液(4M在二噁烷中,4.0ml,15.84mmol)处理,得到浑浊的溶液。将反应混合物在减压下浓缩得到油状残余物,将其通过反相HPLC纯化(Gilson柱,用10mM NH_4OAc(含5%MeCN)中20→95%MeCN经15min洗脱)。将收集的级份浓缩并用水洗涤并过滤除去NH_4OAc得到标题化合物(120mg,收率:35%)。

[1638] ^1H NMR(300MHz,甲醇-d4)δppm 8.28(d,1H)8.04(dd,1H)7.78(d,2H)7.59-7.66(m,1H)7.34-7.47(m,5H)7.24-7.34(m,5H)7.16-7.23(m,2H)6.83(d,3H)4.44(d,1H)4.01-4.15(m,3H)3.83(d,1H)3.66(d,1H)3.08-3.26(m,7H)2.63-2.79(m,3H)2.41-2.63(m,5H)1.99-2.16(m,2H)1.69-1.85(m,2H)1.10-1.35(m,3H)0.98(dd,1H).

[1639] LCMS:(ESI)m/z1080$[M+H]^+$.

[1640] 实施例11

[1641] 4-(4-((R)-氨基(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺甲酸盐

[1642] 

[1643] 步骤1:将4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体130,0.12g,0.23mmol)、DMAP(56mg,0.46mmol)和EDC(88mg,0.46mmol)放入40ml小瓶中并用氮气吹扫。加入DCM(3.0ml)和DIPEA(0.08ml,0.46mmol)并在r.t下将溶液搅拌15min。将(R)-4-(4-((2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体28,0.178g,0.23mmol)在DCM(1.5ml)中的溶液加到该溶液中并将反应混合物在r.t下搅拌过夜。将反应混合物用DCM稀释并用硫酸氢钠(1N,水溶液)洗涤随后通过碳酸氢钠(饱和的,水溶液)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并在减压下蒸发得到残余物,将其在真空下干燥得到N-(4-((R)-4-((2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)-4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(实施例11,步骤1,0.26g),不经进一步纯化将其用于制备实施例11,步骤2。

[1644] 步骤2:将TASF的溶液(0.40ml,0.40mmol,1.0M在DMF中)加到N-(4-((R)-4-((2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)-4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(实施例11,步骤1,0.26g,0.20mmol)在DMF(1.6ml)中的溶液中并将反应混合物在r.t下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,用DCM稀释并用H_2O洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),在减压下浓缩并在真空下 干燥得到4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(实施例11,步骤2,0.25g),不经进一步纯化将其用于制备实施例11,步骤3。

[1645] 步骤3:将HCl的溶液(1.00ml,4.00mmol,4.0M在二噁烷中)加到4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(实施例11,步骤2,0.21g,0.20mmol)在MeOH(1.0ml)中的溶液中并在r.t下将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩得到残余物,将残余物通过反相HPLC纯化

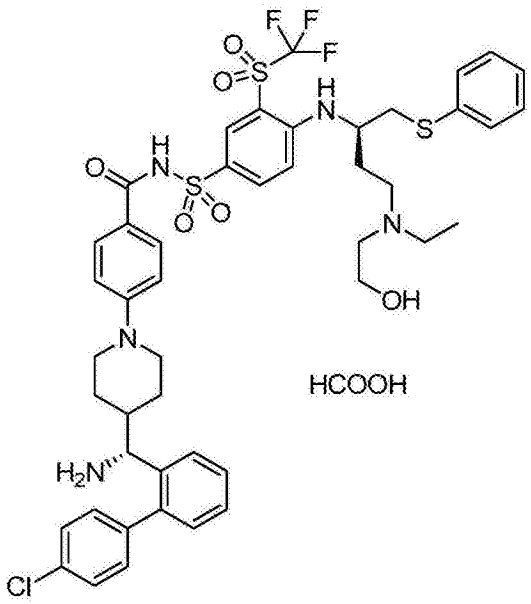
(Gilson柱,用30→50%H_2O/MeCN(含0.1%甲酸)洗脱10分钟)得到标题化合物(0.1g,收率:3个步骤51%)。

[1646] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.05(d,1H),7.92(dd,1H),7.71-7.67(m,3H),7.59-7.52(m,3H),7.49-7.45(m,1H),7.37-7.34(m,4H),7.30-7.26(m,3H),7.20-7.17(m,1H),6.83(d,1H),6.78-6.72(m,3H),4.00(m,1H),3.87-3.84(m,1H),3.78-3.75(m,1H),3.32-3.16(m,5H),2.67-2.54(m,5H),2.46-2.43(m,1H),2.31(s,3H),1.98-1.90(m,2H),1.83-1.75(m,2H),1.19-1.08(m,2H),0.82-0.74(m,1H).

[1647] LCMS:(ESI)m/z944$[M+H]^+$.

[1648] 实施例12

[1649] 4-(4-((R)-氨基(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(乙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺,甲酸盐

[1650] 

[1651] 将4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体130,0.12g,0.23mmol)、DMAP(56mg,0.46mmol)和EDC(88mg,0.46mmol)放入40ml小瓶中并用氮气吹扫。加入DCM(3.0ml)和DIPEA(0.08ml,0.46mmol),并在r.t下将溶液搅拌15min。将(R)-4-(4-((2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)(乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体25,0.18g,0.23mmol)在DCM(1.5ml)中的溶液加到该溶液中并在r.t下将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用DCM稀释并用硫酸氢钠(1N,水溶液)洗涤随后通过碳酸氢钠(饱和的,水溶液)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并在减压下蒸发得到残余物,将残余物在真空下干燥得到N-(4-((R)-4-((2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)(乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)-4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(实施例12,步骤1,0.31g),不经进一步纯化将其用于制备实施例12,步骤2。

[1652] 步骤2:将TASF的溶液(0.46ml,0.46mmol,1M在DMF中)加到N-(4-((R)-4-((2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)(乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基

磺酰基)苯基磺酰基)-4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(实施例12,步骤1,0.30g,0.23mmol)在DMF(1.9ml)中的溶液中并在r.t下将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,用DCM稀释并用H_2O洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),在减压下浓缩并在真空下干 燥得到4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(乙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(实施例12,步骤2,0.28g),不经进一步纯化将其用于制备实施例12,步骤3。

[1653] 步骤3:将HCl的溶液(1.15ml,4.60mmol,4M于二噁烷中)加到4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(乙基(2-羟基乙基)氨基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(实施例12,步骤2,0.244g,0.23mmol)在MeOH(1.2ml)中的溶液并在r.t下将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩得到残余物,将残余物通过反相HPLC纯化(Gilson柱,用30→50%H_2O/MeCN(含0.1%甲酸)洗脱10分钟))得到标题化合物(0.12g,收率:3个步骤52%)。

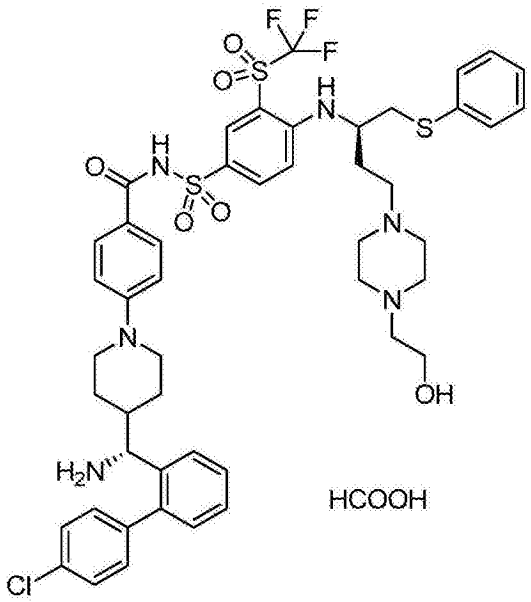
[1654] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.05(d,1H),7.91(dd,1H),7.71-7.67(m,3H),7.59-7.53(m,3H),7.49-7.45(m,1H),7.37-7.34(m,4H),7.30-7.26(m,3H),7.21-7.17(m,1H),6.82(d,1H),6.74-6.68(m,3H),4.00(m,1H),3.87-3.84(m,1H),3.78-3.75(m,1H)3.58-3.55(m,1H),3.32-3.19(m,4H),2.65-2.55(m,7H),2.46-2.43(m,1H),1.99-1.90(m,2H),1.84-1.73(m,2H),1.18-1.08(m,2H),0.93(t,3H),0.82-0.73(m,1H).

[1655] LCMS:(ESI)m/z958$[M+H]^+$.

[1656] 实施例13

[1657] 4-(4-((R)-氨基(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺甲酸盐

[1658]



[1659] 步骤1:将4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体130,0.150g,0.29mmol)、DMAP(70mg,0.57mmol)和EDC

(0.110g,0.57mmol)放入40ml小瓶中并用氮气吹扫。加入DCM(4.0ml)和DIPEA(0.10ml,0.57mmol),并在r.t下将溶液搅拌15min。将(R)-4-(4-(4-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体22,0.24g,0.29mmol)在DCM(1.6ml)中的溶液加到该溶液中并在r.t下将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用DCM稀释并用硫酸氢钠(1N,水溶液)洗涤,随后通过碳酸氢钠(饱和的,水溶液)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并在减压下蒸发得到残余物,将残余物在真空下干燥得到N-(4-((R)-4-(4-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)哌嗪-1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)-4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(实施例13,步骤1,0.40g),不经进一步纯化将其用于制备实施例13,步骤2。

[1660] 步骤2:将TASF的溶液(0.58ml,0.58mmol,1.0M在DMF中)加到N-(4-((R)-4-(4-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)乙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)-4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(实施例13,步骤2,0.39g,0.29mmol)在DMF(2.3ml)中的溶液并在r.t下将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,用DCM稀释并用H_2O洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),在减 压下浓缩,过滤后,在真空下干燥得到4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(实施例13,步骤2,0.41g),不经进一步纯化将其用于制备实施例13,步骤3。

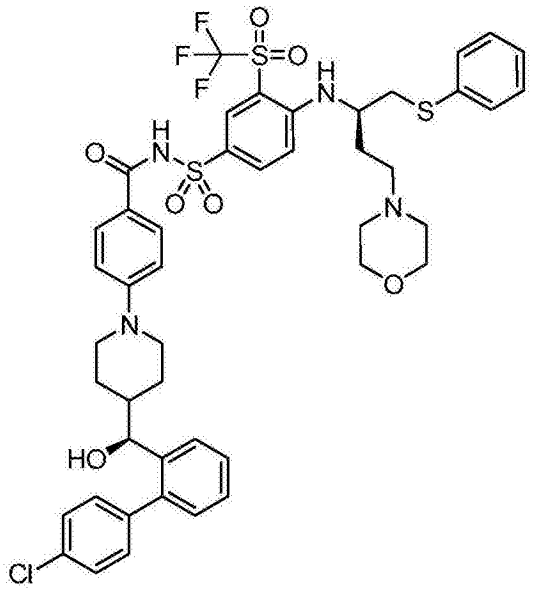
[1661] 步骤3:将HCl的溶液(1.45ml,5.80mmol,4.0M在二噁烷中)加到4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪1-基)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(实施例13,步骤2,0.4g,0.29mmol)在MeOH(1.5ml)的溶液中并在r.t下将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩得到残余物,将残余物通过反相HPLC纯化(Gilson柱,用30→45%H_2O/MeCN(含0.1%甲酸)洗脱10分钟)得到标题化合物(0.16g,收率:3个步骤49%)。

[1662] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ ppm8.05(d,1H),7.91(dd,1H),7.72-7.68(m,3H),7.60-7.53(m,3H),7.50-7.46(m,1H),7.38-7.34(m,4H),7.31-7.27(m,3H),7.21-7.18(m,1H),6.84(d,1H),6.74(d,2H),6.67(d,1H),4.00(m,1H),3.88-3.86(m,1H),3.79-3.76(m,1H),3.34-3.21(m,4H),2.69-2.54(m,7H),2.47-2.44(m,2H),2.40-2.29(m,5H),1.99-1.91(m,2H),1.84-1.81(m,1H),1.73-1.66(m,1H),1.20-1.08(m,3H),0.83-0.74(m,1H).

[1663] LCMS:(ESI)m/z999$[M+H]^+$.

[1664] 实施例14

[1665] 4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[1666] 

[1667] 将(S)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体70,137.4mg,0.33mmol)、(R)-4-(4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体69,190.3mg,0.34mmol)、DMAP(81.0mg,0.66mmol)和EDC(134.5mg,0.70mmol)放入50ml烧瓶中并用氮气吹扫。加入DCM(6.5ml),并在室温下将溶液搅拌过夜。将反应混合物用DCM(40ml)稀释并用1N硫酸氢钠水溶液(35ml)洗涤随后用饱和的碳酸氢钠水溶液(40ml)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并在减压下蒸发。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,12g硅胶柱,用DCM中0→10%MeOH洗脱)。合并干净的级份,在真空下蒸发,并在40℃在真空炉中干燥过夜得到作为基本上分离的异构体的标题产物(129.3mg,收率:41.5%)。

[1668] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)d ppm0.74-0.90(m,1H)0.95-1.15(m,2H)1.65(m,1H)1.88(m,2H)2.60-2.71(m,1H)3.45-3.61(m,4H)3.66(m,1H)3.82(m,1H)4.05-4.14(m,1H)4.30(dd,1H)5.21(d,1H)6.79(d,2H)6.91(m,1H)7.02(d,1H)7.11-7.21(m,2H)7.23-7.38(m,7H)7.42(t,1H)7.48(d,2H)7.58(d,1H)7.67(d,2H)7.94(dd,1H)8.13(d,1H).

[1669] LCMS:(ESI)m/z957$[M+H]^+$.

[1670] 旋光性

[1671] 浓度:0.1g/dL

[1672] 灯:钠

[1673] 波长:589nm

[1674] 温度:20℃

[1675] 径长:10cm

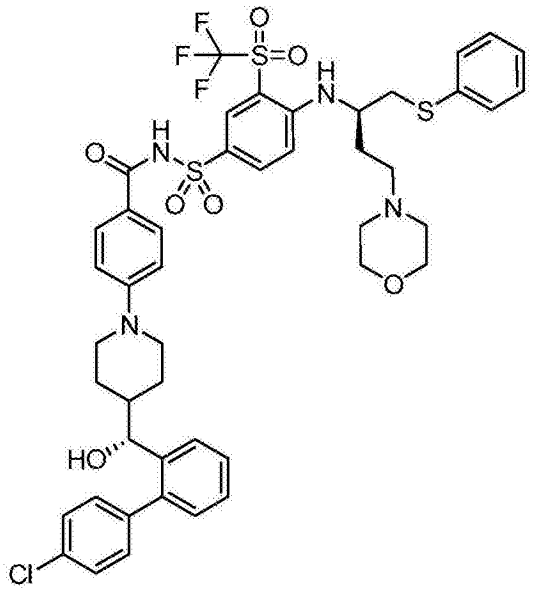
[1676] 隔室体积:1ml

[1677] 溶剂:CH_2Cl_2

[1678] [α]=-128

[1679] 实施例15

[1680] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[1681] 

[1682] 使用类似于为实施例16的合成所描述的程序制备标题产物(34.1mg,收率:59%)。将4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(中间体76,64.7mg,0.06mmol)用作原料。将产生的产物通过柱色谱法纯化(ISCO,4g硅胶柱,用0→5%MeOH/DCM洗脱)随后通过柱色谱法进一步纯化(ISCO,4g硅胶柱,用0→100%DCM/[10%2MNH$_3$在MeOH中/90%DCM]洗脱)得到标题产物。

[1683] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δ ppm0.76-1.17(m,4H)1.57-1.69(m,1H)1.69-1.81(m,1H)1.84-2.02(m,2H)2.57-2.69(m,2H)3.44-3.57(m,5H)3.58-3.67(m,1H)3.74-3.83(m,1H)3.99-4.11(m,1H)4.27-4.33(m,1H)5.19-5.23(m,1H)6.72-6.80(m,2H)6.80-6.88(m,1H)6.90-6.99(m,1H)7.11-7.22(m,2H)7.23-7.38(m,8H)7.39-7.45(m,1H)7.48(d,2H)7.56-7.61(m,1H)7.66(d,2H)7.89-7.95(m,1H)8.08-8.13(m,1H).

[1684] LCMS:m/z957[M+H]$^+$.

[1685] 旋光性

[1686] 浓度:0.1g/dL

[1687] 灯:钠

[1688] 波长:589nm

[1689] 温度:20℃

[1690] 径长:10cm

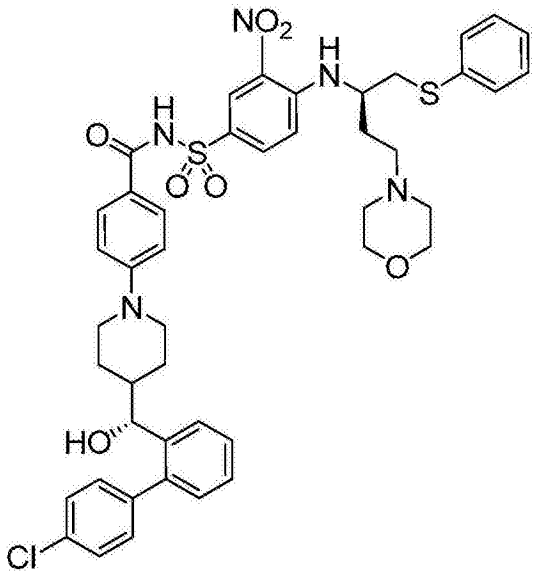
[1691] 隔室体积:1ml

[1692] 溶剂:CH_2Cl_2

[1693] [α]=-9

[1694] 实施例16

[1695] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺

[1696] 

[1697] 在氮气下将4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺(中间体75,329.0mg,0.33mmol)装入100ml烧瓶并用TBAF(10.0ml,1.0M在THF中,10mmol)处理。将产生的溶液在室温下搅拌35分钟,此后在减压下除去挥发物。将浓缩物用DCM(100ml)稀释并用1N水溶液$NaHSO_4$(100ml)和饱和的水溶液$NaHCO_3$(30ml)洗涤,然后干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下蒸发。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,12g硅胶柱,用0→5%MeOH/DCM洗脱)随后通过柱色谱法来进一步纯化(ISCO,12g硅胶柱,用0→90%DCM/[10%的2MNH_3在MeOH中/90%DCM]洗脱)得到标题产物(228mg,收率:78%)。

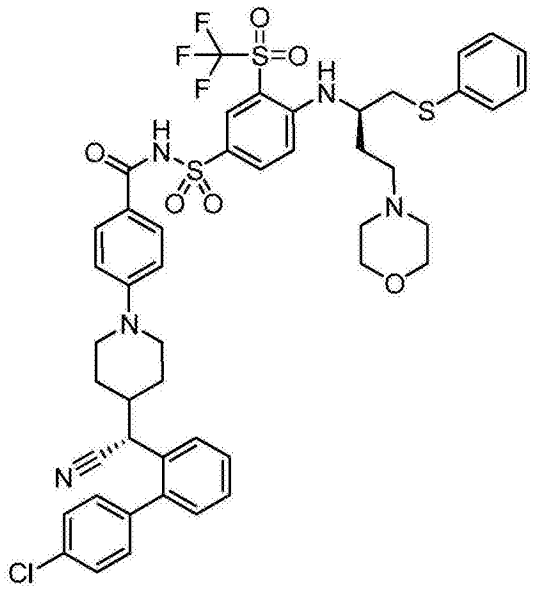
[1698] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ ppm0.84(br.s.,1H)1.01(d,2H)1.56-1.72(m,1H)1.88(m,2H)1.94-2.09(m,1H)3.36(d,2H)3.45-3.59(m,4H)3.64(m,1H)3.75-3.87(m,1H)4.07-4.21(m,1H)4.30(dd,1H)5.20(d,1H)6.78(d,2H)7.05(d,1H)7.10-7.25(m,4H)7.25-7.38(m,5H)7.38-7.52(m,3H)7.58(d,1H)7.67(d,Hz,2H)7.75-7.84(m,1H)8.38(d,1H)8.50(d,1H).

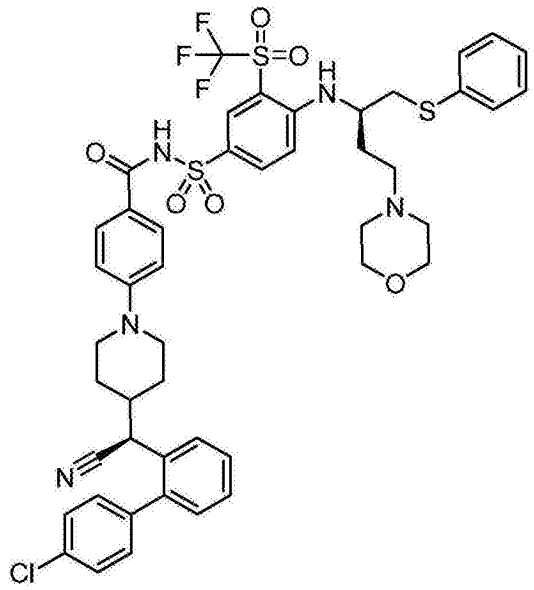
[1699] LCMS:(ESI)m/z870$[M+H]^+$.

[1700] 实施例17

[1701] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺和4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(非对映体的混合物)

[1702]





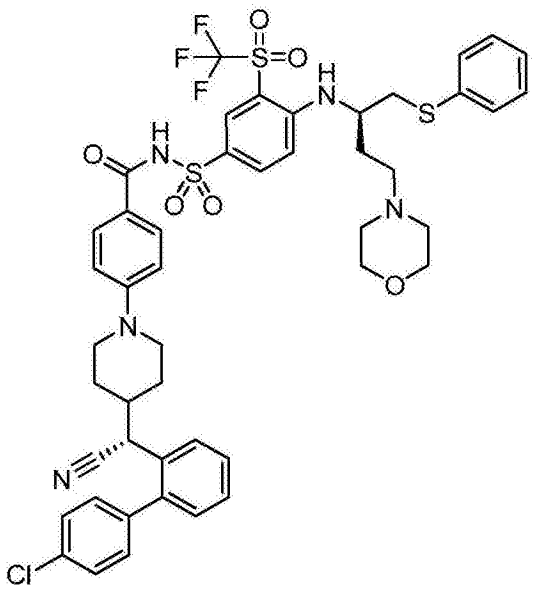
[1703] 将(R)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸和(S)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸盐酸盐(中间体83,67.8mg,0.15mmol)、(R)-4-(4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体69,81.4mg,0.15mmol)、DMAP(38.1mg,0.31mmol)和EDC(59.0mg,0.31mmol)合并并在微波试管中并密封。将试管用氮气吹洗,并加入DCM(3.0ml)和DIPEA(0.05ml,0.29mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4天并且然后用水(5ml)稀释并用DCM(2×5ml)萃取。将合并的萃取物干燥($MgSO_4$),过滤,并在减压下蒸发。将残余物通过柱色谱法纯化(ISCO,4g硅胶柱,首先用0→10%MeOH/DCM洗脱然后用0→100%EtOAc/己烷洗脱)。收集与产物对应的级份并蒸发至干燥得到粘性残余物。将该物料溶解在痕量的DCM中并加入二乙基醚,产生沉淀。在减压下蒸发浆料得到标题产物(60.4mg,收率:44%),其为非对映体的混合物。

[1704] ^1H NMR(400MHz,二氯甲烷-d_2)δ ppm1.05(qd,1H),1.30-1.45(m,2H),1.60-1.71(m,1H),1.81-1.93(m,1H),1.95-2.12(m,2H),2.19-2.45(m,6H),2.62(td,1H),2.75(td,1H),3.05-3.16(m,2H),3.53-3.65(m,4H),3.67-3.75(m,1H),3.78(d,1H),3.83-3.91(m,1H),3.93-4.03(m,1H),6.67-6.74(m,1H),6.78(d,2H),7.04(d,1H),7.20-7.34(m,6H),7.34-7.40(m,2H),7.40-7.51(m,4H),7.55-7.60(m,1H),7.62(d,2H),8.03(dd,1H),8.33(d,1H).

[1705] LCMS:(ESI)m/z966$[M+H]^+$.

[1706] 实施例18

[1707] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[1708] 

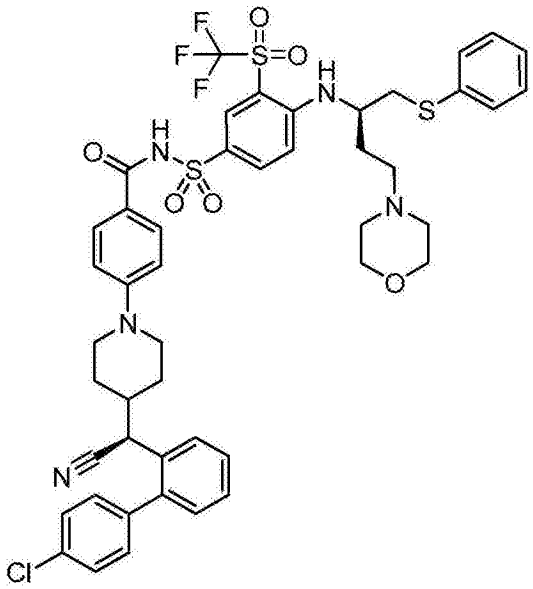
[1709] 使用类似于为实施例14的合成所描述的程序制备标题产物(19.8mg,收率:20%)。将(R)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸,盐酸盐(中间体84,44.9mg,0.1mmol)和(R)-4-(4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体69,54.4mg,0.1mmol)用作原料。将产生的产物通过柱色谱法纯化(ISCO,4g硅胶柱,用0→5%MeOH/DCM洗脱)随后通过柱色谱法进一步纯化(ISCO,4g硅胶柱,首先用0→100%EtOAc/己烷洗脱并且然后用0→5%MeOH/DCM洗脱),得到标题产物。

[1710] ^{1}H NMR(400MHz,二氯甲烷-d2)δ ppm0.98-1.11(m,1H),1.29-1.45(m,3H),1.61(br.s.,1H),1.81-2.05(m,3H),2.21-2.37(m,1H),2.49-2.87(m,6H),3.14(d,2H),3.66-3.98(m,7H),4.07(br.s.,1H),6.73-6.84(m,3H),7.02(d,1H),7.20-7.33(m,6H),7.35-7.51(m,6H),7.57(dd,1H),7.62(d,2H),8.06(dd,1H),8.36(d,1H).

[1711] LCMS:(ESI)m/z966[M+H]$^+$.

[1712] 实施例19

[1713] 4-(4-((S)-(4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[1714] 

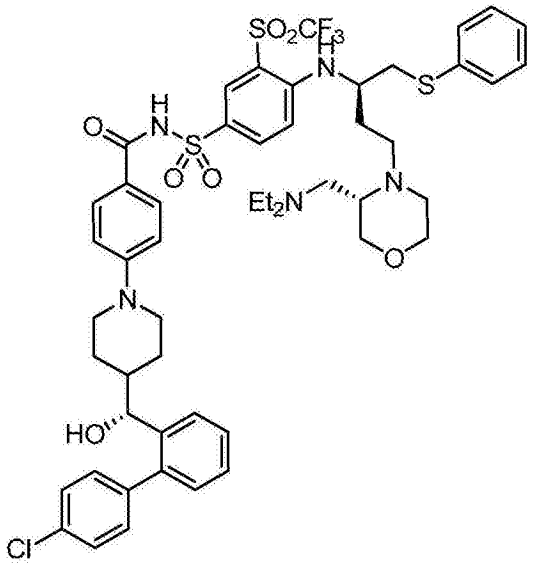
[1715] 使用类似于为实施例14的合成所描述的程序制备标题产物(10.7mg,收率:11%)。将(S)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(氰基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸,HCl盐(中间体85,49.5mg0.11mmol)和(R)-4-(4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体69,58.6mg0.11mmol)用作原料。将产生的产物通过柱色谱法纯化(ISCO,4g硅胶柱,用0→5%MeOH/DCM洗脱)随后通过柱色谱法进一步纯化(ISCO,4g硅胶柱,首先用0→100%EtOAc/己烷洗脱并且然后用0→3.5%MeOH/DCM洗脱),得到标题产物。

[1716] ^{1}H NMR(400MHz,二氯甲烷-d_2)δ ppm1.04(qd,1H),1.30-1.45(m,3H),1.61-1.72(m,1H),1.82-1.94(m,1H),2.21-2.47(m,6H),2.63(td,1H),2.76(td,1H),3.11(d,2H),3.53-3.66(m,4H),3.68-3.76(m,1H),3.78(d,1H),3.84-3.92(m,1H),3.94-4.05(m,1H),6.72(d,1H),6.78(d,2H),7.06(d,1H),7.20-7.34(m,6H),7.34-7.52(m,6H),7.55-7.65(m,3H),8.03(dd,1H),8.34(d,1H).

[1717] LCMS:(ESI)m/z966$[M+H]^+$.

[1718] 实施例20

[1719] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((S)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[1720] 

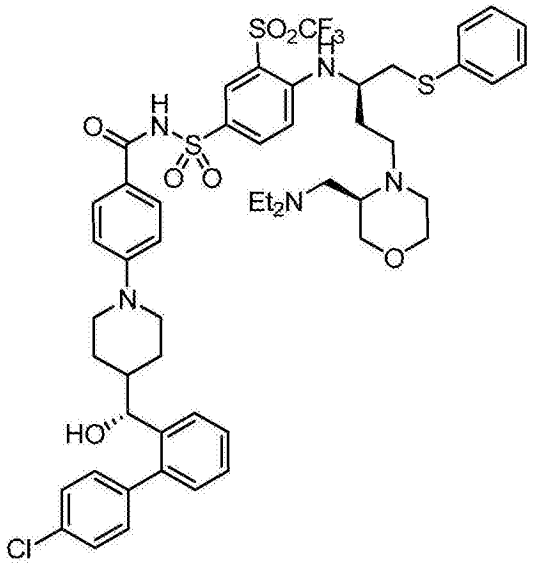
[1721] 将4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((S)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(中间体89,100mg,0.09mmol)和TBAF(3.5ml3.46mmol,1M在THF中)的溶液在室温下搅拌45分钟。在减压下除去溶剂并在DCM(50ml)中吸收残余物。将有机层用50ml的水(50ml)和饱和的碳酸氢钠水溶液(50ml)连续洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(ISCO,用0→100%DCM/[DCM中10%MeOH中2N氨]经19分钟洗脱并且然后用0→20%MeOH/DCM洗脱)得到标题产物(43.0mg,收率:48%)。

[1722] ^{1}H NMR(400MHz,二氯甲烷-d_2)δ ppm0.68-1.28(m,11H)1.43-1.77(m,2H)1.79-2.04(m,2H)2.04-2.74(m,13H)2.86-3.07(m,2H)3.18-3.32(m,1H)3.35-3.89(m,6H)4.39(d,1H)6.60(d,4H)7.03-7.39(m,12H)7.50(d,1H)7.66(d,2H)7.86-8.03(m,1H)8.16(br.s.,1H).

[1723] LCMS:(ESI)m/z1042$[M+H]^+$.

[1724] 实施例21

[1725] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((R)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[1726] 

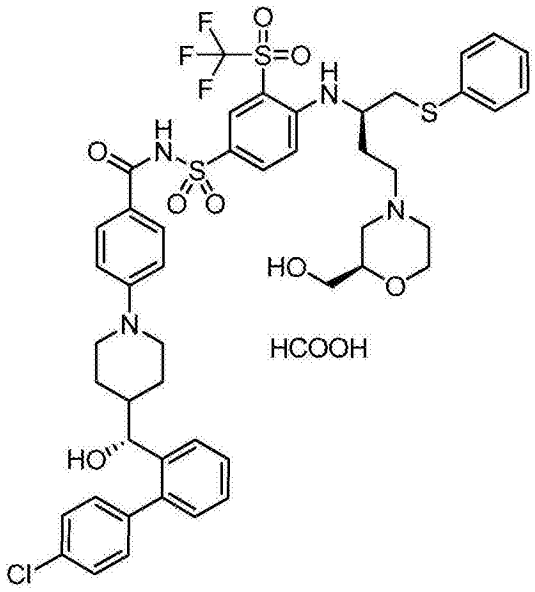
[1727] 使用类似于为实施例16的合成所描述的程序制备标题产物(50mg,收率:55%)。将4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((R)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(中间体93,100mg,0.09mmol)用作原料。将产生的产物通过柱色谱法纯化(ISCO,用0→100%DCM/[DCM中10%MeOH中2N氨]经19分钟洗脱并且然后用0→20%MeOH/DCM洗脱)得到标题产物。

[1728] ^{1}H NMR(400MHz,二氯甲烷-d_2)δ ppm0.85-1.30(m,10H)1.46-1.76(m,2H)1.78-2.02(m,2H)2.07-2.78(m,14H)2.86-3.11(m,2H)3.28-3.57(m,5H)3.68(d,1H)3.84(br.s.,1H)4.38(d,1H)6.35-6.77(m,4H)6.97-7.40(m,12H)7.50(dd,1H)7.66(d,2H)7.91(d,1H)8.13(br.s.,1H).

[1729] LCMS:(ESI)m/z1042$[M+H]^+$.

[1730] 实施例22

[1731] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((R)-2-(羟基甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺,甲酸盐

[1732] 

[1733] 将TBAF的溶液(115μl,0.11mmol,1M在THF中)滴加到4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((R)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺中间体100,77mg,0.06mmol)在THF(420μl)中的溶液中并将产生的混合物在室温下搅拌过夜。然后加入HCl(4M在二噁烷中,39.9μl,1.15mmol)并将混合物在室温下搅拌1hr。将反应混合物用EtOAc稀释并将有机相用H_2O(2×)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并在减压下浓缩。将浓缩物通过反相HPLC纯化(Gilson柱,用15→70%H_2O/MeCN(含1%甲酸)洗脱14分钟)得到标题产物(31.0mg,收率:52%)。

[1734] ^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ ppm0.88-1.09(m,2H)1.10-1.35(m,3H)1.73-1.87(m,2H)1.91-2.20(m,5H)2.43-2.64(m,3H)2.68-2.85(m,3H)3.24(dd,2H)3.44-3.65(m,5H)3.70(d,1H)3.88(d,2H)4.06(br.s.,1H)4.44(d,1H)6.81-6.90(m,3H)7.14-7.28(m,4H)7.28-7.48(m,9H)7.62(d,1H)7.73(d,2H)8.03(d,1H)8.29(s,1H).

[1735] LCMS:(ESI)m/z987.3$[M+H]^+$.

[1736] 旋光性

[1737] 浓度:0.1g/dL

[1738] 灯:钠

[1739] 波长:589nm

[1740] 温度:20℃

[1741] 径长:10cm

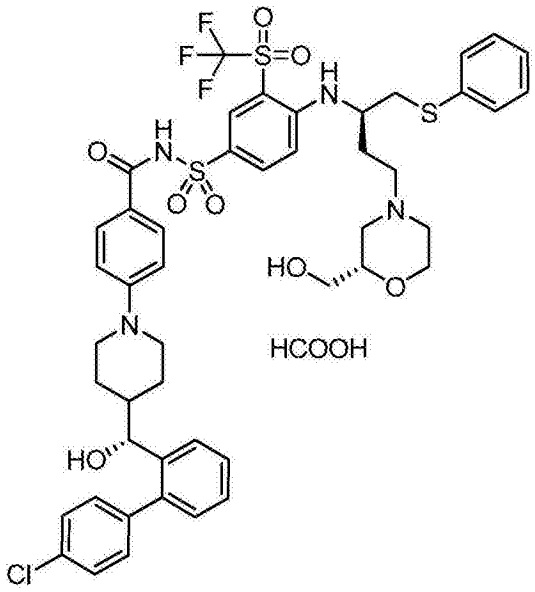
[1742] 隔室体积:1ml

[1743] 溶剂:甲醇

[1744] [α]=+4

[1745] 实施例23

[1746] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((S)-2-(羟基甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺,甲酸盐

[1747] 

[1748] 使用类似于为实施例22的合成所描述的程序制备标题产物(37mg,收率:62%)。将4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((S)-2-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(中间体101,77mg,0.06mmol)用作原料。将产生的产物通过反相HPLC纯化(Gilson,用15→70%H_2O/MeCN(含1%甲酸)洗脱14分钟)得到标题产物。

[1749] ^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ ppm0.87-1.05(m,1H)1.08-1.33(m,2H)1.81(dd,2H)1.90-2.16(m,3H)2.16-2.28(m,1H)2.42-2.66(m,4H)2.69-2.81(m,1H)2.93(d,1H)3.14-3.29(m,2H)3.47-3.65(m,4H)3.71(d,1H)3.79-3.93(m,2H)4.08(dd,1H)4.44(d,1H)6.82-6.89(m,3H)7.14-7.28(m,4H)7.29-7.47(m,8H)7.60-7.64(m,1H)7.72(d,2H)8.02(dd,1H)8.29(d,1H).

[1750] LCMS:(ESI)m/z987$[M+H]^+$.

[1751] 旋光性

[1752] 浓度:0.1g/dL

[1753] 灯:钠

[1754] 波长:589nm

[1755] 温度:20℃

[1756] 径长:10cm

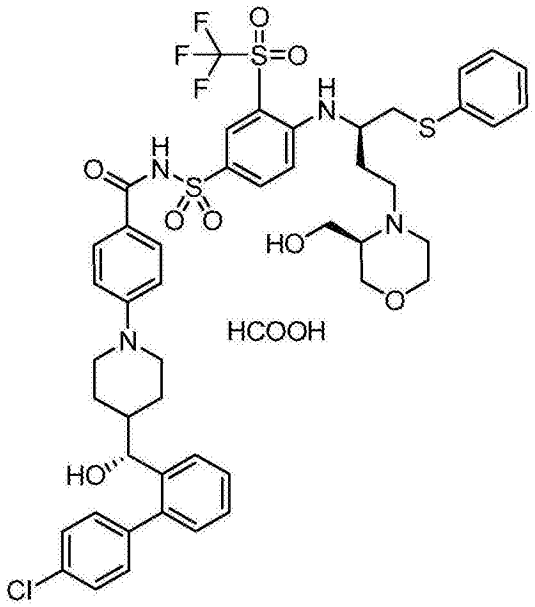
[1757] 隔室体积:1ml

[1758] 溶剂:甲醇

[1759] [α]=+10

[1760] 实施例24

[1761] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((R)-3-(羟基甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺,甲酸盐

[1762] 

[1763] 步骤1:向(R)-4-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体13,183mg,0.34mmol)在DCM(3ml)中的溶液顺序地加入DMAP(125mg,1.02mmol),

[1764] 4-((R)-4-((S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[1765] (中间体105,280mg,0.34mmol)和EDC(131mg,0.68mmol)。将产生的溶液在室温下搅拌过夜。在减压下蒸发挥发物得到残余物,将残余物通过柱色谱法纯化(ISCO,27g硅胶柱,用0→20%EtOAc/己烷洗脱)得到4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(实施例24,步骤1,153mg),不经进一步纯化将其用于制备实施例24,步骤2。

[1766] 步骤2:向4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(实施例24,步骤1,135mg)在THF(2ml)中的溶液加入TBAF(0.54ml,0.54mmol,1M在THF中)。将产生的混合物在室温下搅拌过夜,此后加入HCl(2ml,4N在二噁烷中)并将产生的混合物在环境温度下搅拌30分钟。在减压下蒸发挥发物得到残余物,将残余物通过反相HPLC纯化(Gilson柱,用10→70%MeCN(含0.1%甲酸)/水洗脱)得到标 题产物(92mg,收率:27%)。

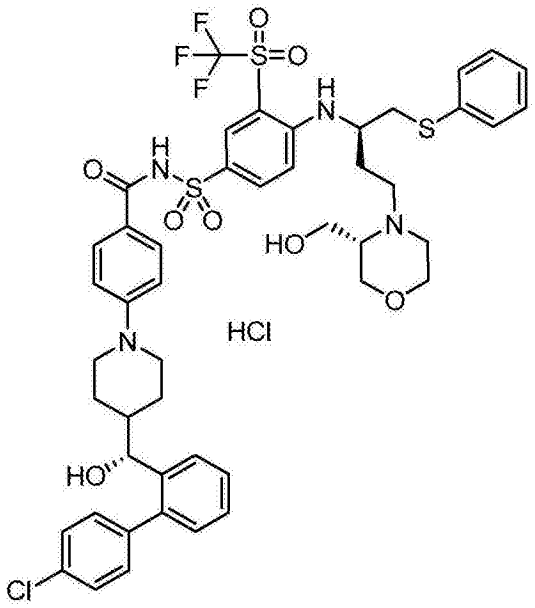
[1767] ^{1}H NMR(DMSO-d6,300Mz)8.18(s,1H)8.01(d,1H)7.68(d,2H)7.58(d,1H)7.49(d,2H)7.43(t,1H)7.27-7.37(m,5H)7.20-7.26(m,2H)7.12-7.18(m,2H)6.99(d,1H)6.84(d,2H)4.30(d,1H)4.12-4.23(m,2H)3.80-4.06(m,9H)3.62-3.75(m,2H)3.55-3.61(m,1H)3.44-3.64(m,2H)3.25-3.42(m,2H)1.83-1.93(m,1H)1.64-1.74(m,1H)0.99-1.36(m,3H)0.83-0.92(m,2H).

[1768] LCMS:(ESI)m/z987$[M+H]^+$.

[1769] 实施例25

[1770] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((S)-3-

(羟基甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺,盐酸盐

[1771] 

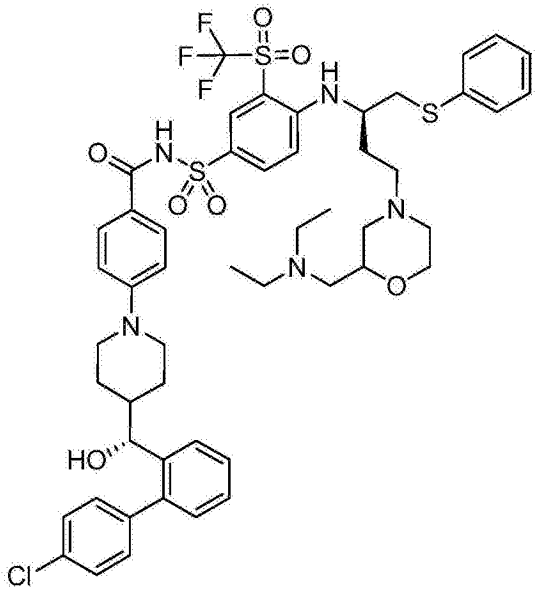
[1772] 向4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((R)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(中间体110,134mg,0.10mmol)在THF(2ml)中的溶液加入TBAF(0.2ml,0.2mmol,1M在THF中)。将产生的混合物在60℃下加热2小时。在减压下蒸发挥发物得到残余物,将残余物通过反相HPLC纯化(Gilson柱,用5→70%MeCN(含0.1%TFA)/水洗脱)得到4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-((S)-3-(羟基甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺的三 氟乙酸盐。将三氟乙酸盐溶解在二噁烷中并用二噁烷中的HCl(4N在二噁烷中)处理并将产生的溶液在室温下搅拌10分钟。在减压下蒸发挥发物得到标题产物(72mg,收率:70%)。

[1773] ^{1}H NMR(DMSO-d6,300Mz)8.17(d,1H)8.01(d,1H)7.68(d,2H)7.59(d,1H)7.49(d,2H)7.43(t,1H)7.28-7.37(m,5H)7.19-7.26(m,2H)7.13-7.18(m,2H)6.98(d,1H)6.84(d,2H)4.30(d,1H)4.09-4.22(m,2H)3.52-4.08(m,12H)3.07-3.44(m,4H)1.81-1.93(m,1H)1.64-1.74(m,1H)0.98-1.36(m,3H)0.79-0.92(m,2H).

[1774] LCMS:m/z987[M+H]$^+$.

[1775] 实施例26

[1776] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(羟基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((2R)-4-(2-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(单一非对映体)

[1777] 

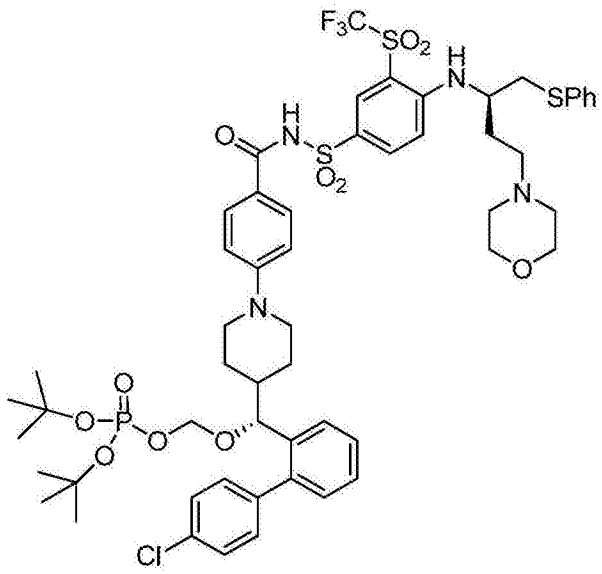
[1778] 向4-(4-((R)-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((2R)-4-(2-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(单一非对映体)(中间体117,199mg,0.17mmol)在二噁烷(2.027ml)中的溶液滴加HCl(4M在二噁烷中,0.430ml,1.72mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用Et_3N(2ml)中和,用DCM稀释并过滤。将滤液在减压下浓缩并通过柱色谱法纯化(ISCO,用0→100%DCM 与DCM中10%MeOH/0.1%NH_3洗脱)得到为基本上分离的非对映体的标题产物(0.06g,30%)。

[1779] ^1H NMR(400MHz,二氯甲烷-d_2)δ ppm8.06(d,1H),8.02(d,1H),7.90(d,2H),7.61(m,1H),7.40-7.21(m,12H),6.82-6.76(m,3H),6.46(d,1H),4.49(d,J=8.1Hz,1H),4.02(m,1H),3.82(d,1H),3.66(m,2H),3.48(m,1H),3.33(m,1H),3.17(m,1H),3.09(m,4H),2.83(d,1H),2.73(m,2H),2.55(m,2H),2.32(m,1H),2.20-2.01(m,3H),1.86-1.69(m,4H),1.50(m,1H),1.40-1.28(m,4H),1.12(t,6H).

[1780] LCMS:(ESI)m/z1042$[M+H]^+$.

[1781] 实施例27

[1782] 二叔丁基((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)-苯基)哌啶-4-基)甲氧基)甲基磷酸酯

[1783] 

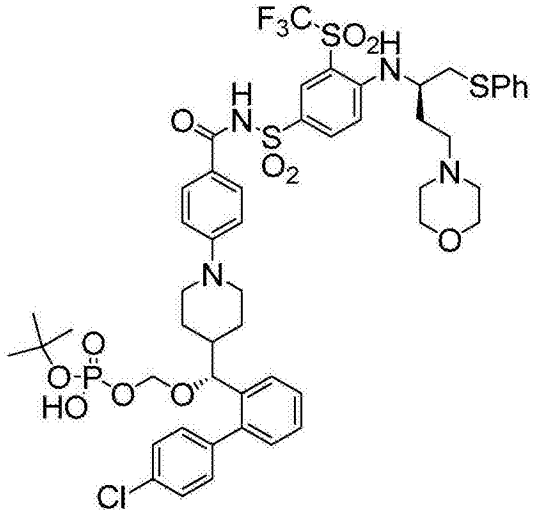
[1784] 向(R)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(二叔丁氧基膦酰基氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体118,73mg,0.11mmol)、EDC(43mg,0.23mmol)和DMAP(28mg,0.23mmol)在3ml的DCM中的溶液加入(R)-4-(4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体69,69mg,0.12mmol)。允许混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用DCM(20ml)稀释并用盐水(5ml)洗涤。将合并的有机层在Na_2SO_4上干燥并在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(ISCO,用0→10%MeOH/EtOAc洗脱14分钟)得到标题产物(58mg,收率:43%)。

[1785] LCMS:m/z1179$[M+H]^+$.

[1786] 实施例28

[1787] 叔丁基((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨

[1788] 基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)-苯基)哌啶-4-基)甲氧基)甲基磷酸氢酯

[1789] 

[1790] 将硝脑基三甲醇(nitrolotrimethanol)(5.27mg,0.05mmol)加到二叔丁基((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基

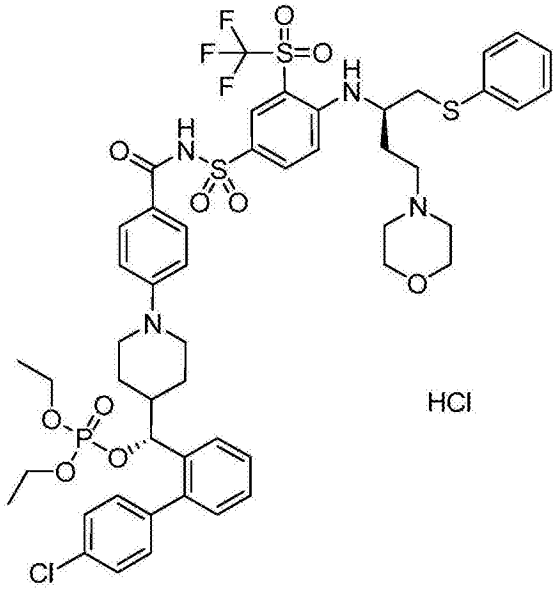
磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)甲基磷酸酯(实施例27,58.0mg,0.05mmol)在丙酮(1.8ml)中的溶液和0.6ml的pH7.2缓冲液(Gibco,Dulbecco′sPhosphate Buffered盐水1X)中的溶液中。将产生的反应混合物在65℃下搅拌16小时。在减压下蒸发挥发物得到残余物,将残余物通过反相HPLC纯化(Gilson柱,用30→50%H_2O(含10mM NH_4OAc)/MeCN洗脱5分钟)得到标题产物(0.017g,收率:19%)。

[1791] ^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ ppm0.97-1.08(m,3H)1.14-1.21(m,3H)1.34(s,12H)1.51-1.65(m,1H)1.73-1.90(m,2H)1.95-2.15(m,1H)2.42-2.72(m,9H)3.57-3.66(m,5H)3.71-3.82(m,1H)3.90-4.01(m,1H)4.93-5.03(m,1H)6.66-6.75(m,2H)6.76-6.83(m,1H)7.00-7.16(m,3H)7.18-7.35(m,9H)7.39-7.46(m,1H)7.51-7.62(m,2H)7.85-7.97(m,1H)8.11-8.24(m,1H).

[1792] LCMS:(ESI)m/z1124$[M+H]^+$.

[1793] 实施例29

[1794] (R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基二乙基磷酸酯,盐酸盐

[1795] 

[1796] 将(R)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(二乙氧基磷酰基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体120,371mg,0.66mmol)、(R)-4-(4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体69,368mg,0.66mmol)、EDC(255mg,1.33mmol)、TEA(0.185ml,1.33mmol)和DCE(5ml)的混合物在r.t.下搅拌2小时。将混合物用DCM(15ml)稀释并吸附到硅胶上。通过柱色谱法纯化(ISCO,用0→10%MeOH/DCM经19分钟洗脱随后通过用0→10%2MNH_3/MeOH/DCM经24分钟洗脱)得到残余物,根据以下条件将残余物通过反相HPLC进一步纯化:

[1797] 柱:AtlantisT3,OBD

[1798] 柱尺寸:30×100mm,5μ

[1799] 流动相A:水(含0.1%TFA),pH2

[1800] 流动相B:100%乙腈

[1801] 流速(ml/min):60ml/min

[1802] 梯度:从A→B(在10min内60至80%)

[1803] 将同样的级份在减压下浓缩。将浓缩物溶解在DCM(5ml)中并用二噁烷中4NHCl(0.5ml)处理。蒸发挥发物得到标题化合物(60mg,收率:8%)。

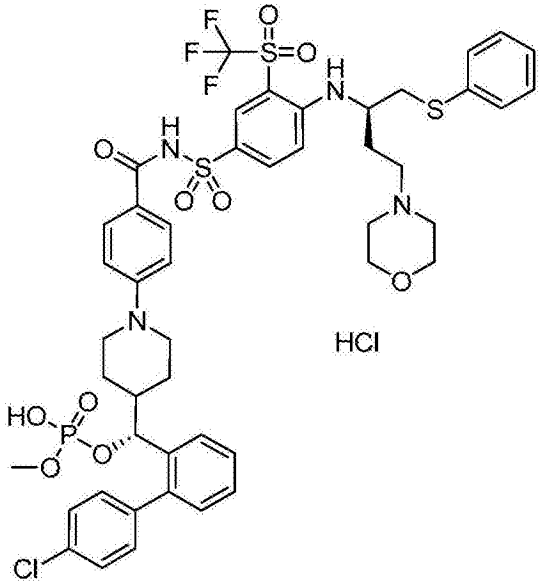
[1804] ^{1}H NMR(400MHz,二氯甲烷-d_2)δ ppm0.60-0.85(m,2H)0.90-1.14(m,9H)1.32-1.44(m,1H)1.59(br.s.,1H)1.70-2.46(m,4H)2.65-3.20(m,7H)3.21-3.48(m,4H)3.50-3.73(m,1H)3.75-4.33(m,8H)6.81-7.02(m,1H)7.04-7.67(m,15H)7.90(br.s.,3H)8.28(br.s.,1H).

[1805] ^{31}PNMR(121MHz,二氯甲烷-d_2)δ ppm-2.73(s,1P).

[1806] LCMS:(ESI)m/z1092$[M-H]^+$.

[1807] 实施例30

[1808] (R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基甲基磷酸氢酯,盐酸盐

[1809] 

[1810] 将(R)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(二甲氧基磷酰基氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体122,57.4mg,0.11mmol)、(R)-4-(4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体69,60mg,0.11mmol)、EDC(41.6mg,0.22mmol)、TEA(0.03ml,0.22mmol)和DCE(2ml)的混合物在r.t.下搅拌4天。在减压下除去挥发物并根据下述条件将浓缩物通过反相HPLC纯化:

[1811] 柱:Xbridge Sunfire

[1812] 柱尺寸:19×100mm,5μ

[1813] 流动相A:水(含0.1%TFA),pH2

[1814] 流动相B:100%乙腈

[1815] 流速(ml/min):20ml/min

[1816] 梯度:A→B(在10分钟内从40%到60%)

[1817] 合并同样的级份并在减压下除去挥发物。将剩下的残余物用二噁烷中HCl(4N,

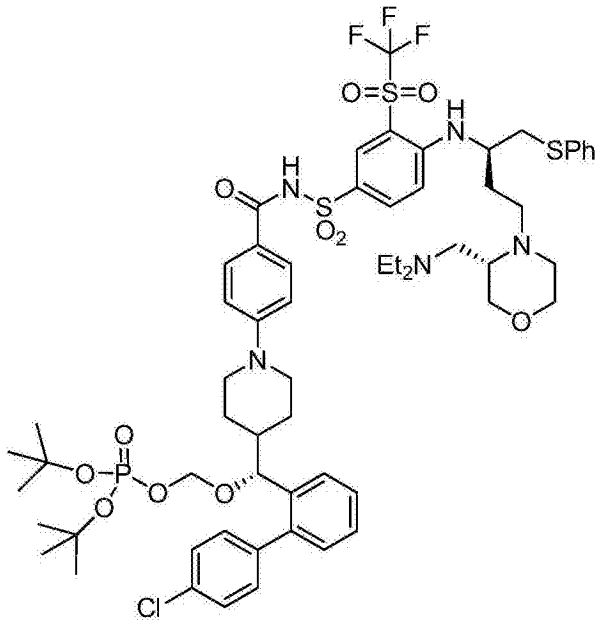
0.5ml)处理并用MeOH稀释,并且随后在减压下除去挥发物得到标题化合物(34.0mg,收率:30%)。

[1818] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ ppm1.37(br.s.,2H)1.66(br.s,1H)1.86-2.40(m,4H)1.86-2.40(m,4H)3.04(br.s,5H)3.30-3.82(m,12H)3.87-4.25(m,3H)5.22(br.s.,1H)6.99(br.s.,1H)7.04-7.22(m,4H)7.23-7.71(m,11H)7.85(br.s.,2H)8.02(br.s.,1H)8.26(s,1H).^{31}PNMR(121MHz,甲醇-d_4)δ ppm-0.37(s,1P)

[1819] LCMS:m/z1052[M+H]$^{+}$.

[1820] 实施例31

[1821] 二叔丁基((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-((S)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)甲基磷酸酯

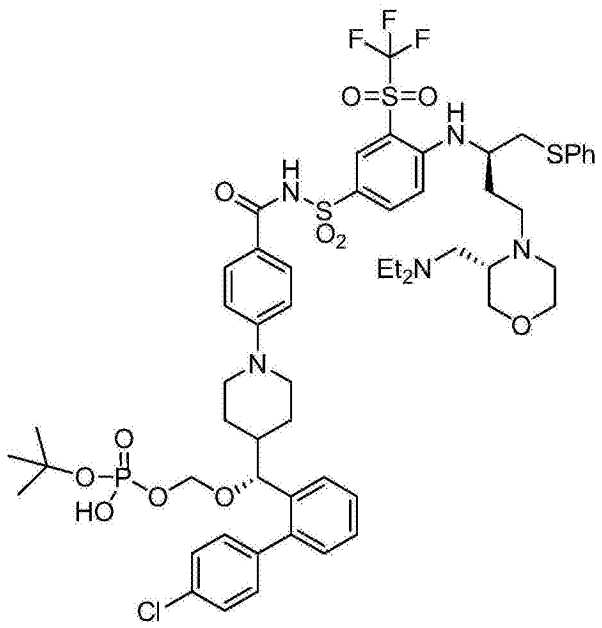
[1822] 

[1823] 向(R)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(二叔丁氧基膦酰基氧基甲氧基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸(中间体118,55.5mg,0.09mmol)、EDC(33mg,0.17mmol)和DMAP(21mg,0.17mmol)在DCM(3ml)中的溶液加入4-((R)-4-((S)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体88,55mg,0.09mmol)。将产生的混合物在室温下搅拌。将反应混合物用DCM(20ml)稀释并 用盐水(5ml)洗涤。将合并的有机层在Na_2SO_4上干燥并在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(ISCO,用0→10%MeOH/EtOAc洗脱14分钟)得到标题产物(30mg,27%)。

[1824] LCMS:(ESI)m/z1263[M-H]$^{+}$.

[1825] 实施例32

[1826] 叔丁基((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-((S)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)甲基磷酸氢酯

[1827] 

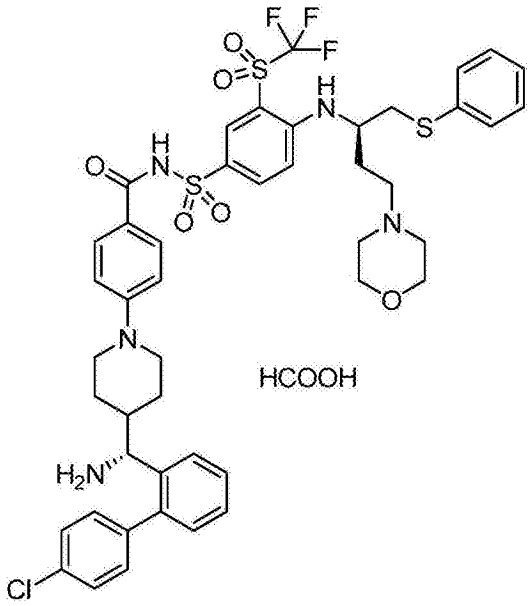
[1828] 使用二叔丁基(R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-((S)-3-((二乙基氨基)甲基)吗啉代)-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)甲基磷酸酯(实施例31,110mg,0.09mmol)作为原料,遵照为实施例28所描述的类似程序,随后通过反相HPLC纯化(Gilson柱,用15→50%H_2O(含10mM NH_4OAc/MeCN)洗脱4分钟)得到标题产物(0.027g,收率:27%)。

[1829] ^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ ppm0.80-0.92(m,6H)0.95-1.06(m,5H)1.25(s,9H)1.52-1.87(m,4H)1.98-2.13(m,1H)2.20-2.34(m,1H)2.41-2.83(m,12H)2.85-2.99(m,2H)3.24-3.38(m,2H)3.50-3.65(m,2H)3.68-3.79(m,2H)3.85-4.00(m,1H)4.90-5.04(m,2H)6.57-6.75(m,3H)6.99-7.48(m,14H)7.59-7.71(m,2H)7.86-7.99(m,1H)8.13-8.25(m,1H).

[1830] LCMS:(ESI)m/z1208$[M-H]^+$.

[1831] 实施例33

[1832] 4-(4-((R)-氨基(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺,甲酸盐

[1833] 

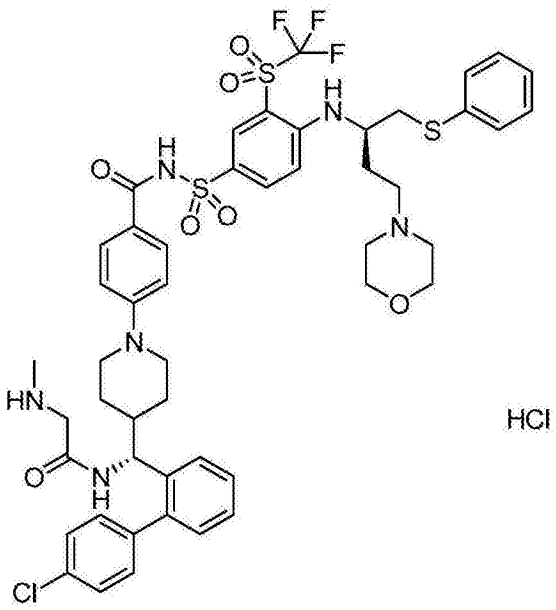
[1834] 将HCl的溶液(0.80ml,3.21mmol,4M在二噁烷中)加到4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺(中间体131,0.17g,0.16mmol)在MeOH(1.5ml)中的溶液并将反应混合物在r.t下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩得到残余物,将残余物通过反相HPLC纯化(Gilson柱,用20→50%H_2O/CAN(含0.1%甲酸)洗脱10分钟)得到标题化合物(0.10g,收率:60%)。

[1835] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm8.05(d,1H),7.90(dd,1H),7.70-7.67(m,3H),7.59-7.53(m,3H),7.50-7.46(m,1H),7.40-7.25(m,8H),7.22-7.18(m,1H),6.81(d,1H),6.73(d,2H),6.68(d,1H),4.00(m,1H),3.87-3.85(m,1H),3.79-3.76(m,1H),3.59-3.45(m,6H),3.33-3.20(m,2H),2.61-2.55(m,1H),2.33-2.25(m,4H),2.19-2.15(m,2H),2.01-1.88(m,2H),1.84-1.81(m,1H),1.73-1.66(m,1H),1.17-1.08(m,2H),0.83-0.75(m,1H).

[1836] LCMS:(ESI)m/z956$[M+H]^+$.

[1837] 实施例34

[1838] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(2-(甲基氨基)乙酰氨基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺,盐酸盐

[1839] 

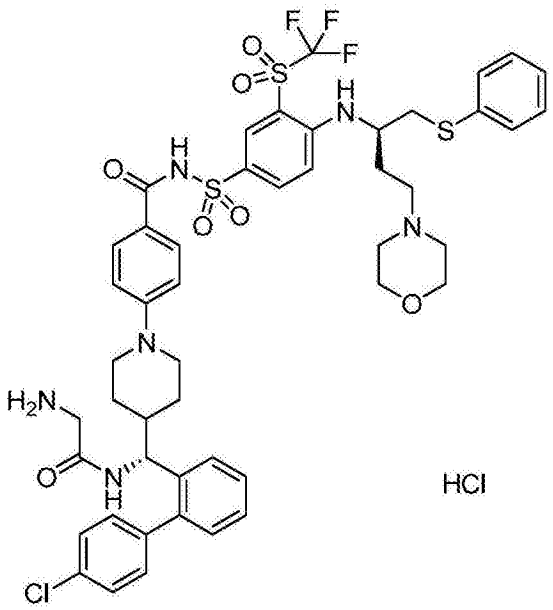
[1840] 将HCl的溶液(0.42ml,1.67mmol,4M在二噁烷中)加到2-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基氨基)-2-氧代乙基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯(中间体132,94mg,0.08mmol)在MeOH(1.3ml)中的溶液并将反应混合物在r.t下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩得到残余物,将残余物通过反相HPLC纯化(Gilson柱,用20→50%H_2O/CAN(含0.1%甲酸)洗脱10分钟)得到固体。将固体溶解在MeOH中并将混合物用HCl(2N)在二乙基醚中的溶液处理。在减压下蒸发挥发物得到标题化合物(56mg,收率:61%)。

[1841] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm8.18(d,1H),7.98(dd,1H),7.70-7.68(m,2H),7.55-7.51(m,3H),7.48-7.43(m,3H),7.36-7.29(m,3H),7.25-7.21(m,3H),7.17-7.13(m,2H),6.98(d,1H),6.85-6.83(m,2H),4.79-4.75(m,1H),4.22(m,1H),3.95-3.65(m,6H),3.41-3.32(m,4H),3.17-2.90(m,5H),2.74-2.62(m,1H),2.57-2.53(m,4H),2.25-2.13(m,2H),1.84-1.75(m,2H),1.12-1.00(m,2H),0.74-0.71(m,1H).

[1842] LCMS:(ESI)m/z1027$[M+H]^+$.

[1843] 实施例35

[1844] 4-(4-((R)-(2-氨基乙酰氨基)(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺盐酸盐

[1845] 

[1846] 步骤1:将DIPEA(0.08ml,0.46mmol)加到4-(4-((R)-氨基(4′-氯联苯基-2-基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺甲酸盐(实施例33,0.11g,0.11mmol)、2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酸(20mg,0.11mmol)和HATU(52mg,0.14mmol)在DMF(2.2ml)中的溶液并在r.t下将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,用DCM稀释并用H_2O、1N$NaHSO_4$水溶液和饱和的$NaHCO_3$水溶液洗涤。将有机层在Na_2SO_4上干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩得到2-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔丁基酯(实施例35,步骤1,0.13g),不 经进一步纯化将其用于制备实施例35,步骤2。

[1847] LCMS:(ESI)m/z1113$[M+H]^+$.

[1848] 步骤2:将HCl的溶液(0.6ml,2.20mmol,4.0M在二噁烷中)加到2-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(1-(4-(4-((R)-4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基氨基甲酰基)苯基)哌啶-4-基)甲基氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔丁基酯(实施例35,步骤1,0.123g,0.11mmol)在MeOH(1.7ml)中的溶液中并将反应混合物在r.t下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩得到残余物,将残余物通过反相HPLC纯化(Gilson柱,用20→50%H_2O/ACN(含0.1%甲酸)洗脱10分钟)得到固体。将固体溶解在MeOH中并将混合物用二乙基醚中2N HCl处理。在减压下蒸发挥发物得到标题化合物(64mg,收率:2个步骤54%)。

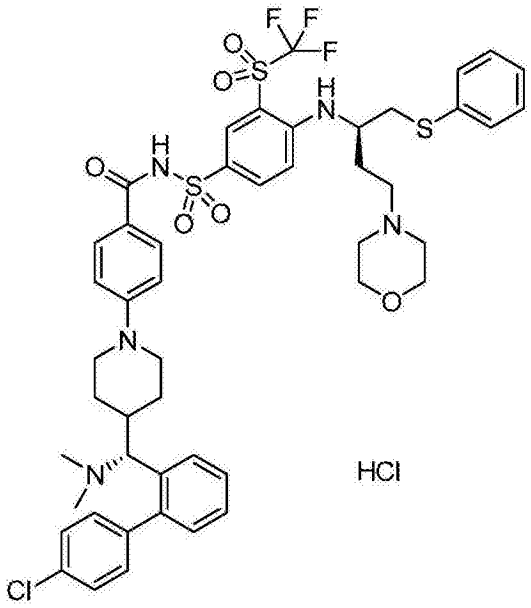
[1849] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm8.18(d,1H),7.98(dd,1H),7.70-7.68(m,2H),7.56-7.53(m,3H),7.48-7.43(m,3H),7.36-7.29(m,3H),7.25-7.21(m,3H),7.17-7.13(m,2H),6.98(d,1H),6.85-6.83(m,2H),4.79-4.75(m,1H),4.22(m,1H),3.95-3.76(m,6H),3.70-3.56(m,4H),3.19-3.17(m,1H),3.10-2.92(m,4H),2.73-2.66(m,1H),2.59-2.54(m,1H),2.23-2.15(m,2H),1.86-1.83(m,1H),1.75-1.73(m,1H),1.12-1.00(m,2H),0.74-0.71(m,1H).

[1850] LCMS:(ESI)m/z1013$[M+H]^+$.

[1851] 实施例36

[1852] 4-(4-((R)-(4′-氯联苯基-2-基)(二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)-N-(4-((R)-4-

吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺,盐酸盐

[1853] 

[1854] 步骤1:向(R)-乙基4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯(中间体133,0.11g,0.23mmol)在THF(1.4ml)中的溶液加入MeOH(0.5ml)和LiOH(28mg,1.15mmol)在水(0.5ml)中的溶液并将反应混合物在40℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至r.t,在减压下浓缩,并将残余物在真空炉中干燥过夜得到(R)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯,锂盐(实施例36步骤1,0.12g),不经进一步纯化将其用于制备实施例36,步骤2。

[1855] LCMS:(ESI)m/z449[M+H]$^+$.

[1856] 步骤2:将(R)-4-(4-((4′-氯联苯基-2-基)(二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸酯锂盐(实施例36,步骤1,0.105g,0.23mmol)、DMAP(56mg,0.46mmol)和EDC(0.176g,0.92mmol)放在40ml小瓶中并用氮气吹扫。加入DCM(4.5ml)和DIPEA(0.08ml,0.46mmol),并将溶液在r.t下搅拌15分钟。将(R)-4-(4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(中间体69,0.127g,0.23mmol)加到该溶液中并将反应混合物在r.t下搅拌过夜。将反应混合物用DCM稀释并用1N硫酸氢钠(水溶液)洗涤随后用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并在减压下蒸发得到残余物,将残余物通过反相HPLC纯化(Gilson柱,用30→50%H_2O/ACN(含0.1%甲酸)洗脱10分钟)得到固体。将固体溶解在MeOH中并将混合物用二乙基醚中2N HCl处理。在减压下蒸发挥发物得到标题化合物(85mg,收率:2个步骤35%)。

[1857] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm8.18(d,1H),7.99(dd,1H),7.89-7.87(m,2H),7.73-7.70(m,2H),7.57-7.50(m,4H),7.31-7.29(m,5H),7.25-7.22(m,3H),7.17-7.14(m,1H),6.98(d,1H),6.92-6.89(m,2H),4.23(m,1H),3.95-3.90(m,5H),3.81-3.75(m,2H),3.42-3.32(m,4H),3.19-3.16(m,1H),3.10-2.92(m,4H),2.80-2.72(m,2H),2.67(m,3H),2.57(m,3H),2.23-2.15(m,2H),1.80-1.76(m,1H),1.57-1.54(m,1H),1.25-1.17(m,1H),1.02-0.94(m,1H).

[1858] LCMS:(ESI)m/z984[M+H]$^+$。