



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102574818 B

(45) 授权公告日 2015. 02. 25

(21) 申请号 201080043254. 1

(22) 申请日 2010. 07. 29

(30) 优先权数据

P200901757 2009. 07. 30 ES

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 03. 28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/ES2010/000349 2010. 07. 29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/012746 ES 2011. 02. 03

(73) 专利权人 萨尔瓦特实验室股份有限公司

地址 西班牙巴塞罗纳

(72) 发明人 安赫尔·梅塞盖尔·佩波

亚历杭德拉·莫雷·费尔南德斯

丹尼尔·冈萨雷斯·皮纳乔

伊莎贝尔·马西普·马西普

恩里克·法勒斯·帕亚

纳蒂夫达德·加西亚·维勒

埃斯特尔·蒙洛里奥·马斯

朱瓦洛·卡泰纳·鲁伊斯

(74) 专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限公司 32200

代理人 楼高潮

(51) Int. Cl.

C07D 241/06(2006. 01)

A61K 31/495(2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2008/009758 A1, 2008. 01. 24, 权利要求 1, 17-30, 实施例 3. 2.

CN 101370820 A, 2009. 02. 18, 权利要求 1-13.

审查员 张瑶

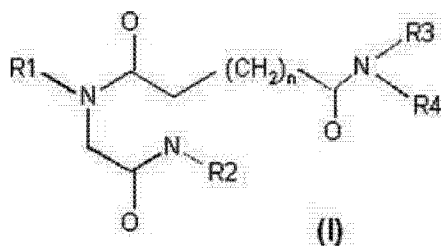
权利要求书4页 说明书80页

(54) 发明名称

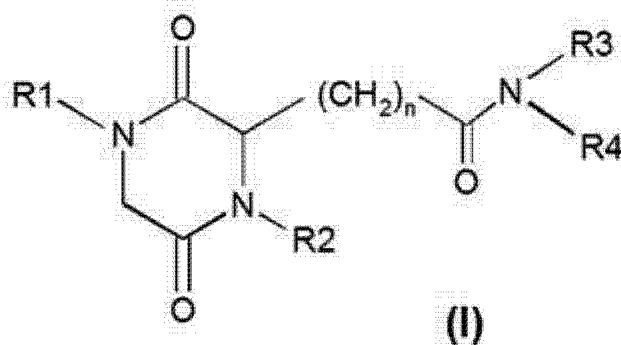
APAF-1 抑制剂化合物

(57) 摘要

式 (I) 的 2, 5- 哌嗪二酮衍生物是细胞凋亡活化因子 1 (Apaf-1) 抑制剂, 因此其可用作活性药物成分, 以预防和 / 或治疗与细胞凋亡增加相关的病理学和 / 或生理学疾病。



1. 一种式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐, 其中:



R1 选自 $-(CH_2)_{0-3}$ -芳基和 $-(CH_2)_{0-3}$ -杂芳基,

R2 选自 $-(CH_2)_{0-3}$ -芳基、 $-(CH_2)_{0-3}$ -杂芳基和 $-(CH_2)_{1-2}$ -CH(芳基)₂,

R3 选自 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-3}$ -杂环、 $-(CH_2)_{1-3}$ -芳基和 $-(CH_2)_{1-3}$ -杂芳基,

R4 选自 $-H$ 、 $-(CHR_7)_{1-3}-CO-NR_5R_6$ 、 $-(CHR_7)_{1-3}-CO-OR_5$ 和 $-(CH_2)_{1-3}-CO[NCHR_7CO]_mNH_2$,

n 是 1;

m 是 1;

R5 和 R6 独立地选自 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基和 $-(CH_2)_{0-3}$ -芳基,

R7 选自 $-H$ 和 $-C_{1-5}$ 烷基,

其中 C_{1-5} 烷基和杂环基任选地由一个或几个 OR_5 取代,

其中芳基和杂芳基任选地由一个或几个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、 CF_3 、 OR_5 和 NO_2 ,

在 R2 是 2-(4-氟苯基)乙基、R4 是 $-CH_2-CO-NH_2$ 且 n 是 1 的条件下,

然后:

- 如果 R1 是 2-(4-氟苯基)乙基, R3 不是 2-(4-甲氧基苯基)乙基, 2-(2-吡啶)乙基或 2-(2,4-二氯苯基)乙基, 及

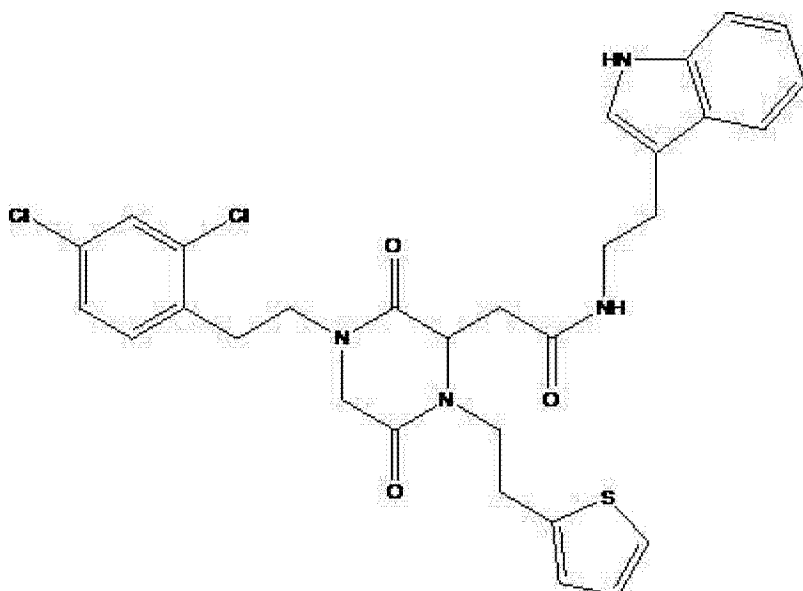
- 如果 R1 是 2-(2,4-二氯苯基)乙基, R3 不是 2-(4-甲氧基苯基)乙基或 2-(2-吡啶)乙基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R1 是 $-(CH_2)_{0-3}$ -芳基。

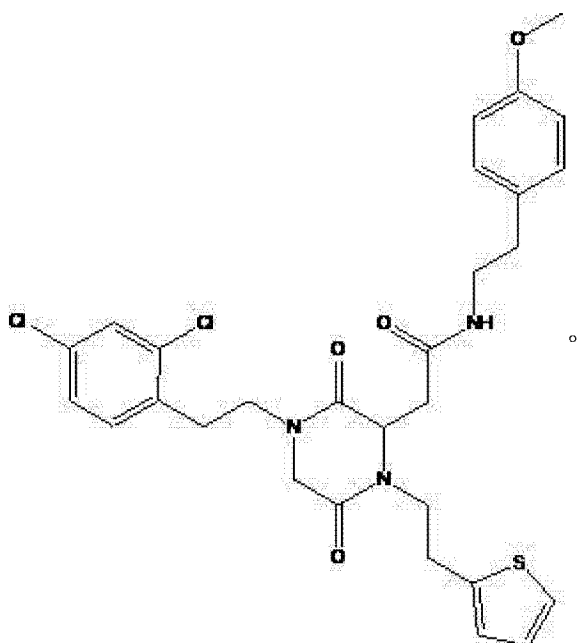
3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R5 是 $-H$ 或 $-C_{1-5}$ 烷基。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R6 是 $-H$ 。

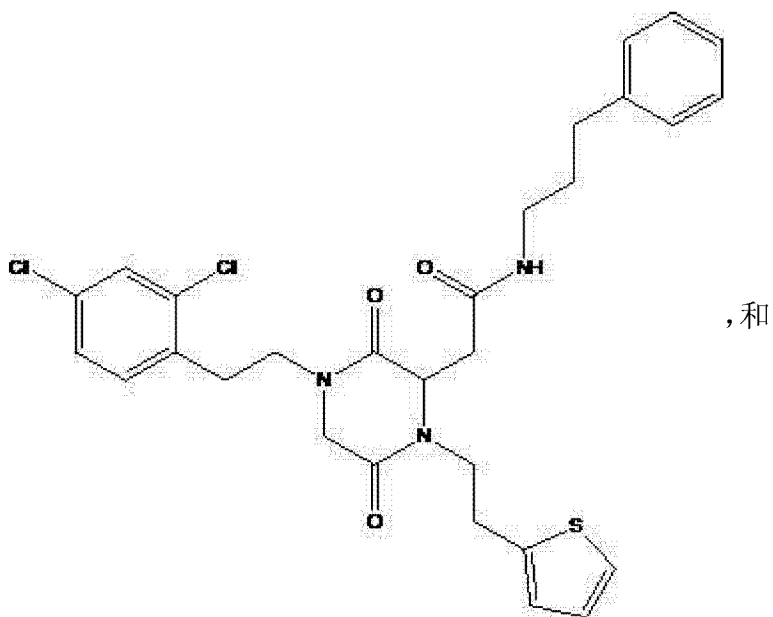
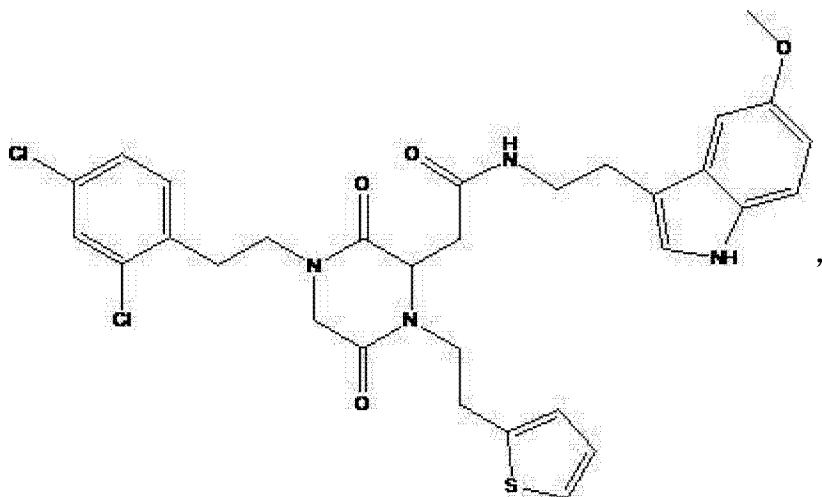
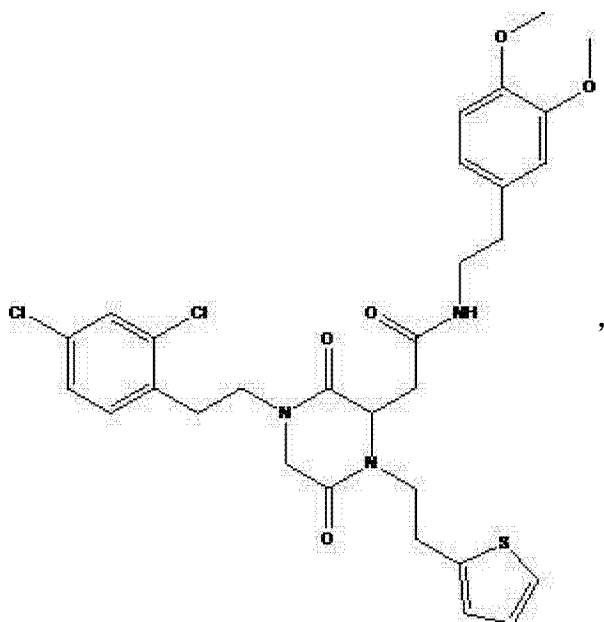
5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其是

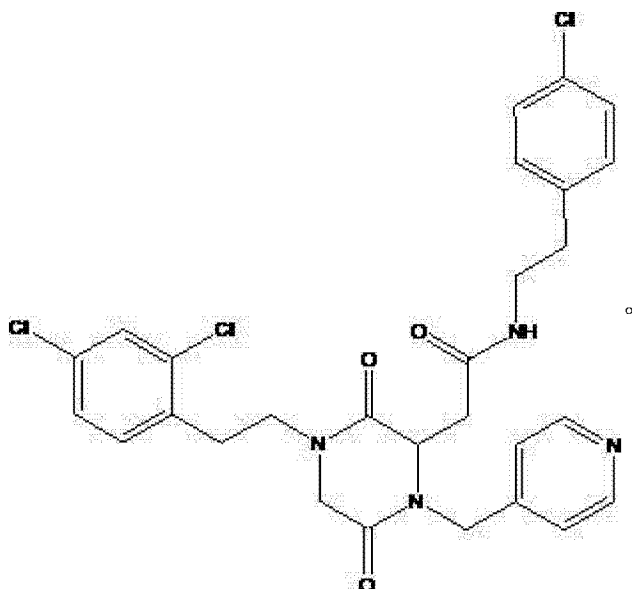


6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其是



7. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其选自由以下化合物组成的组:





8. 根据权利要求 1 至 7 所述的化合物在制备治疗用于与细胞凋亡增加相关的病理学和 / 或生理学疾病的药物中的用途,所述疾病选自器官或细胞保存 ;细胞毒性预防 ;由缺氧条件导致的病症 ;眼睛病症,选自眼科手术导致的损伤、与年龄相关的黄斑变性、糖尿病视网膜病变、视网膜色素变性和青光眼 ;神经退行性疾病 ;和糖尿病。

9. 根据权利要求 8 所述的用途,其中所述器官或细胞保存是移植或保护。

10. 根据权利要求 8 所述的用途,其中所述细胞毒性是由化学品、辐射、听觉损伤、烧伤、或肝炎病毒感染介导的。

11. 根据权利要求 8 所述的用途,其中所述由缺氧条件导致的病症选自心脏病发作或脑梗塞。

12. 根据权利要求 8 所述的用途,其中所述神经退行性疾病选自阿尔茨海默氏症、亨廷顿氏症、帕金森症或肌萎缩性多种硬化症。

13. 根据权利要求 8 所述的用途,其中所述糖尿病选自胰岛保存或糖尿病 - 有关的细胞毒性。

APAF-1 抑制剂化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于预防和 / 或治疗由细胞凋亡引起的疾病或预防由细胞凋亡引起的退化过程的化合物。

技术背景

[0002] 细胞凋亡或程序性细胞死亡是关于维持细胞体内平衡的复杂的生理现象。由于细胞凋亡在健康维护中的关键作用,其受多种细胞控制机制调节。许多病理基于细胞凋亡的功能障碍。因此,过量的细胞凋亡可能影响组织功能(例如在心肌梗死情况下的心肌细胞死亡),然而过度抑制细胞凋亡引起不受控制的细胞存活(例如肿瘤形成过程)。在健康细胞中调节细胞凋亡的细胞组分处于稳定的动态平衡。存在至少两个特征明显的用于细胞凋亡的胱天蛋白酶级联的激活途径。其中之一的外源途径由细胞外信号激活并需要特定膜受体的参与。内源途径对应于细胞应激、有毒物质、辐射、氧化剂、钙离子超载、DNA 损伤;其响应致癌基因而激活并包含线粒体失稳作用。在一些病理生理条件下(例如,移植器官的细胞缺氧、有毒物质的处理),细胞凋亡增加且过多数量的细胞死亡,严重削弱受影响组织的功能并损害其在某些情况下的存活。

[0003] 分子细胞凋亡诱导机制需要激活具有称为胱天蛋白酶的蛋白酶活性的蛋白质,所述胱天蛋白酶也被认为是细胞凋亡的效应物。称为凋亡体的分子复合物的形成是激活胱天蛋白酶所必需的。凋亡体由细胞色素 C、胱天蛋白酶-9 酶原(pro-caspase-9)和凋亡肽酶活化因子(Apaf-1)形成。已证明 Apaf-1 抑制作用抑制凋亡体复合物的形成且其导致细胞凋亡抑制作用(通过胱天蛋白酶 3 的活化作用测量)。在由缺氧(减少空气中的氧气浓度)或化学成分诱导细胞凋亡的细胞试验中,当后者先用细胞凋亡抑制剂处理时观察到细胞存活的增加。

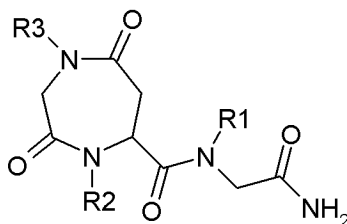
[0004] 同样地,在移除和移植器官的过程中,其细胞处于缺氧的条件,所述缺氧条件能导致损害器官的生存力和功能性的细胞死亡。因此,例如,所有捐献用于移植的眼角膜只有 70% 适合移植。这是由于在眼角膜储存过程中发生细胞凋亡。类似的情况发生在肾脏和心脏移植过程中。市场上有专门为运输器官提供缓冲和无菌环境的溶液,但其不含有任何阻止细胞凋亡的活性分子。

[0005] 涉及细胞凋亡的机制研究允许识别不同的潜在药理学靶标。因此,已设计作用于不同水平细胞凋亡级联的抑制剂,如转录因子、激酶、线粒体膜通透性调节剂与胱天蛋白酶家族的抑制剂。

[0006] 由于凋亡体的形成是细胞凋亡级联和随后胱天蛋白酶激活的关键步骤,抑制 Apaf-1 激活对细胞凋亡抑制作用的影响大于与其他研究的药理学靶标。科学文献中表明 Apaf-1 抑制作用的治疗意义。因此,在帕金森症的动物模型中,通过腺病毒转导 Apaf-1 显性负性(dominant negative)比通过腺病毒转导胱天蛋白酶-1 显性负性更有效。

[0007] 文献 W02007060524 描述了作为细胞凋亡抑制剂的下式 [1,4] 地西洋-2,5-二酮的衍生物。

[0008]



[0009] 文献 W02008009758 描述了作为 UBC13-UEV 相互作用抑制剂的下式的化合物,其可用于制备用于抗肿瘤治疗或用于治疗 and / 或预防疾病的药物组合物,该疾病与涉及酶 UBC13 的代谢途径、涉及转录因子 NF-kB 的代谢途径或涉及 PCNA 或 RAD6 的途径有关。尽管可将其看作与本发明的化合物结构相似,但其具有不同用途。

[0010] $R-(CR_1R_2)_q-CO-N(R_3)-C(R_4R_5)-CO-NH_2$

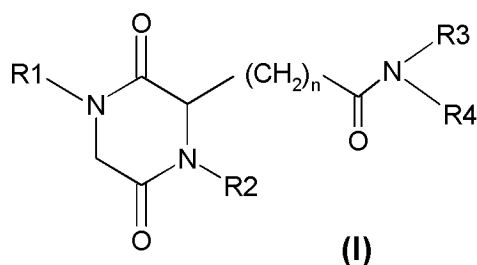
[0011] 因此提供新的 Apaf-1 抑制剂化合物是有利的。

[0012] 发明简述

[0013] 本发明提供式 (I) 具有 APAF-1 抑制活性的新的 2,5-嘧啶二酮的衍生化合物。

[0014] 因此,本发明的第一方面涉及式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐,其中:

[0015]



[0016] R1 和 R2 独立地选自 -H、-C₁₋₅ 烷基、-C₂₋₅ 烯基、-(CH₂)₀₋₃- 环烷基、-(CH₂)₁₋₃- 杂环、-(CH₂)₀₋₃- 芳基、-(CH₂)₀₋₃- 杂芳基、-(CH₂)₁₋₂-CH(芳基)₂、-(CH₂)₁₋₂-CH(芳基)(杂芳基)和 -(CH₂)₁₋₂-CH(杂芳基)₂,

[0017] R3 选自 -H、-C₁₋₅ 烷基、-C₂₋₅ 烯基、-(CH₂)₀₋₃- 环烷基、-(CH₂)₁₋₃- 杂环、-(CH₂)₁₋₃- 芳基、-(CH₂)₁₋₃- 杂芳基、-(CH₂)₁₋₃-CONR₅R₆、-(CH₂)₁₋₂-CH(芳基)₂、-(CH₂)₁₋₂-CH(芳基)(杂芳基)和 -(CH₂)₁₋₂-CH(杂芳基)₂,

[0018] R4 选自 -H、-C₁₋₅ 烷基、-(CHR₇)₁₋₃-CO-NR₅R₆、-(CHR₇)₁₋₃-CO-OR₅、-(CH₂)₁₋₃-NR₅R₆、-(CH₂)₁₋₃-CO[NCHR₇CO]_mNH₂ 和 -(CH₂)₁₋₃-CO[NCHR₇CO]_mOR₅,

[0019] n 是选自 1 和 2 的整数;

[0020] m 是选自 1、2 和 3 的整数;

[0021] R5 和 R6 独立地选自 -H、-C₁₋₅ 烷基和 -(CH₂)₀₋₃- 芳基,

[0022] R7 选自 -H、-C₁₋₅ 烷基、-(CH₂)₁₋₃- 芳基和 -(CH₂)₁₋₃- 杂芳基,从而当 m 大于 1 时 R7 取代基可与其它取代基相同或不同,

[0023] 其中 C₁₋₅ 烷基、C₂₋₅ 烯基、环烷基和杂环基可任选地由一个或几个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、OR₅、OCF₃、SH、SR₅、NR₅R₆、NHCOR₅;COOH、COOR₅、OCOR₅、芳基和杂芳基,

[0024] 其中芳基和杂芳基可任选地由一个或几个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、CF₃、OR₅、OCF₃、SH、SR₅、NH₂、NHCOR₅;NO₂、CN、COR₅、COOR₅、OCOR₅、

CONR5R6、 $-(CH_2)_{0-3}NR5R6$ 、 SO_2NH_2 、 $NHSO_2CH_3$ 、 C_{1-5} 烷基、芳基和杂芳基，

[0025] 其中杂环和杂芳基可任选地在第二个氮原子由 C_{1-5} 烷基、环烷基或 $-(CH_2)_{0-3}$ - 芳基取代，

[0026] 在 R2 是 2-(4- 氟苯基) 乙基，R4 是 $-CH_2-CO-NH_2$ 且 n 是 1 的条件下，

[0027] 然后：

[0028] - 如果 R1 是 2-(4- 氟苯基) 乙基，R3 不是 2-(4- 甲氧基苯基) 乙基，2-(2- 吡啶) 乙基或 2-(2, 4- 二氯苯基) 乙基，及

[0029] - 如果 R1 是 2-(2, 4- 二氯苯基) 乙基，R3 不是 2-(4- 甲氧基苯基) 乙基或 2-(2- 吡啶) 乙基。

[0030] 在本发明的特定实施方案中，R1 是 $-C_{1-5}$ 烷基或 $-(CH_2)_{0-3}$ - 芳基。

[0031] 在本发明的另一特定实施方案中，R2 是 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_{0-3}$ - 芳基、 $-(CH_2)_{0-3}$ - 杂芳基或 $-(CH_2)_{1-2}-CH(芳基)_2$ 。

[0032] 在本发明的另一特定实施方案中，R3 是 -H， $-C_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-3}$ - 杂环、 $-(CH_2)_{1-3}$ - 芳基或 $-(CH_2)_{1-3}$ - 杂芳基。

[0033] 在本发明的另一特定实施方案中，R4 是 -H、 $-(CHR7)_{1-3}-CO-NR5R6$ 、 $-(CHR7)_{1-3}-CO-O$ R5 或 $-(CH_2)_{1-3}-CO[NCHR7CO]_mNH_2$ 。

[0034] 在本发明的另一特定实施方案中，n 是 1。

[0035] 在本发明的另一特定实施方案中，m 是 1。

[0036] 在本发明的另一特定实施方案中，R5 是 -H 或 $-C_{1-5}$ 烷基。

[0037] 在本发明的另一特定实施方案中，R6 是 -H。

[0038] 在本发明的另一特定实施方案中，R7 是 -H、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-3}$ - 芳基或 $-(CH_2)_{1-3}$ - 杂芳基。

[0039] 本发明的第二方面涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐用作活性药物成分，特别是用于预防和 / 或治疗与细胞凋亡增加相关的病理学和 / 或生理学疾病，其中与细胞凋亡增加相关的病理学和 / 或生理学疾病选自器官或细胞保存，特别是移植或保护；细胞毒性预防，特别是化学品、物理因素或生物因素介导的细胞毒性，物理因素诸如辐射、听觉损伤、烧伤，生物因素诸如肝炎病毒感染；由缺氧条件导致的病症，诸如心脏病发作或脑梗塞；眼睛病症，诸如眼科手术导致的损伤、与年龄相关的黄斑变性、糖尿病视网膜病变、视网膜色素变性或青光眼；神经退行性疾病，诸如阿尔茨海默氏症、亨廷顿氏症、帕金森症或肌萎缩性多种硬化症；糖尿病，特别是胰岛保存或糖尿病 - 有关的细胞毒性诸如，例如，肾毒性、骨关节炎、关节炎、炎症或免疫缺陷症，诸如 AIDS- 有关的 $CD4^+T$ 淋巴细胞减少型。

[0040] 本发明的另一方面涉及式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐制造药物的用途，所述药物用于预防和 / 或治疗与细胞凋亡增加相关的病理学和 / 或生理学疾病，特别是上述疾病之一。

[0041] 本发明的另一方面涉及预防和 / 或治疗个体或器官患有或容易罹患与细胞凋亡增加相关的病理学和 / 或生理学疾病的方法，所述疾病特别是上述疾病之一，该方法包含对所述个体或器官施用治疗有效量的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐及足够量的药学上可接受的赋形剂。

[0042] 式 (I) 的化合物和其药学上可接受的盐，特别是如实施例描述的或作为中间体的

式(I)的化合物是优选的。

[0043] 本发明化合物可单独或与一种或多种化合物组合使用,所述化合物用于预防和/或治疗与细胞凋亡增加相关的病理学和/或生理学疾病,诸如器官或细胞保存,特别是移植或保护;细胞毒性预防,特别是由化学品、物理因素或生物因素介导的细胞毒性,物理因素诸如辐射、听觉损伤、烧伤,生物因素诸如肝炎病毒感染;由缺氧条件导致的病症,诸如心脏病发作或脑梗塞;眼睛病症,诸如由眼科手术导致的损伤、与年龄相关的黄斑变性、糖尿病视网膜膜病变、视网膜色素变性或青光眼;神经退行性疾病,诸如阿尔茨海默氏症、亨廷顿氏症、帕金森症或肌萎缩性多种硬化症;糖尿病,特别是胰岛保存或糖尿病-有关的细胞毒性诸如,例如,肾毒性、骨关节炎、关节炎、炎症或免疫缺陷症,诸如 AIDS-有关的 CD4⁺T 淋巴细胞减少型。

[0044] 术语“C₁₋₅ 烷基”,单独或组合,是指具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链烷基。

[0045] 术语“C₂₋₅ 烯基”,单独或组合,是指具有 2 至 5 个碳原子并具有一个或多个不饱和键的直链或支链基团。

[0046] 术语“环烷基”,单独或组合,是指 3 至 7 个基团组成的稳定单环自由基,其是饱和或部分饱和的,且其只含有碳原子和氢原子。环烷基的实施例如下:环丙基、环戊基、环己基、1-环己烯、环庚基。

[0047] 术语“杂环”,单独或组合,是指 5 至 10 个键的饱和或部分不饱和杂环,含有一个或几个选自氮、氧和硫的杂原子。出于本发明的目的,杂环可以是单环或可包括稠环系统的二环系统。杂环基的实施例有四氢呋喃基(THF)、二氢呋喃基、二恶烷基、吗啡酚基、哌嗪基、吡啶基、1,3-二氧戊环基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡咯烷基(pyrrolidyl)、吡咯烷基(pyrrolidinyl)、四氢吡喃基、二氢吡喃基等。

[0048] 术语“芳基”,单独或组合,是指单环或多环含有碳环原子的芳香环系统。优选的芳基是 5 至 10 个基团组成的单环或二环芳香环系统,诸如具有任选的一个或几个取代基的苯基或萘基,优选地 1 至 3 个取代基独立地选自卤素、CF₃、OH、OR₅、OCF₃、SH、SR₅、NH₂、NHCOR₅; NO₂、CN、COR₅、COOR₅、OCOR₅、CONR₅R₆、-(CH₂)₀₋₃NR₅R₆、SO₂NH₂、NHSO₂CH₃、C₁₋₅ 烷基、芳基和杂芳基。

[0049] 术语“杂芳基”,单独或组合,是指含有至少一个选自 O、S 和 N 的环杂原子的芳基或部分芳基杂环。因此杂芳基包括凝聚到其它环的杂芳基,诸如芳基、环烷基和非芳香杂环。杂芳基实施例包括:吡咯基、异恶唑基、异噻唑基、吡唑基、吡啶基、恶唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、苯并异恶唑、苯并恶唑基、苯并噻唑基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、哒嗪基、吲唑基、异氮茛基、二氢苯并噻吩基、吲嗪基、喹啉基、萘啶基、异苯基呋喃基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、吲哚基、异喹啉基、二苯并呋喃基、苯并苯硫基、四氢苯并苯硫基等。

[0050] 表述“任选地由一个或几个取代基取代”是指基团可以是未被取代的或由一个或几个取代基所取代,优选地由 1、2、3 或 4 个取代基取代,假如具有 1、2、3 或 4 个位置的所述基团容易被取代。

[0051] 术语“药学上可接受的盐”是指保存游离碱或游离酸的效能和生物学特性的盐类,其不会导致生物学意义或其他任何意义上的不适。

[0052] 根据本发明,式(I)的化合物和其药学上可接受的盐通过其 APAF-1 抑制活性用于

预防和 / 或治疗与细胞凋亡增加相关的病理学和 / 或生理学疾病。

[0053] 除非另有说明,本文中使用的所有技术和科学术语具有本发明领域的技术人员通常理解相同含义。与本文描述相似或相同的方法和材料可用于实践本发明。整个说明书和权利要求中,词“包含”及其变体不旨在排除其他技术特点、添加剂、成分、步骤或所涉及化合物的异构体。对于本领域技术人员,本发明的其他对象、优势和特点可通过说明书和实施例部分推断。

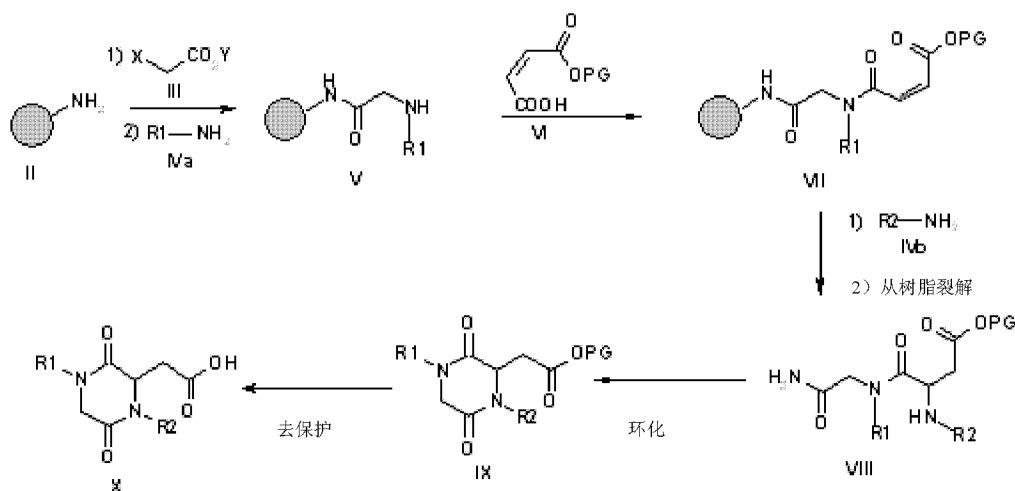
[0054] 可通过有机合成领域任何技术人员已知的下述不同方法制备式 (I) 的化合物,特别是通过下述图示出的普通流程。用于制备方法的起始材料是市售的且可通过文献的方法制备。除非另有说明,基团 R1、R2、R3、R4、R5、R6 和 R7 的含义为通式 (I) 所描述的。

[0055] 可通过下述方法和图示获得式 (I) 的化合物:

[0056] 方法 A

[0057] 图示 1

[0058]

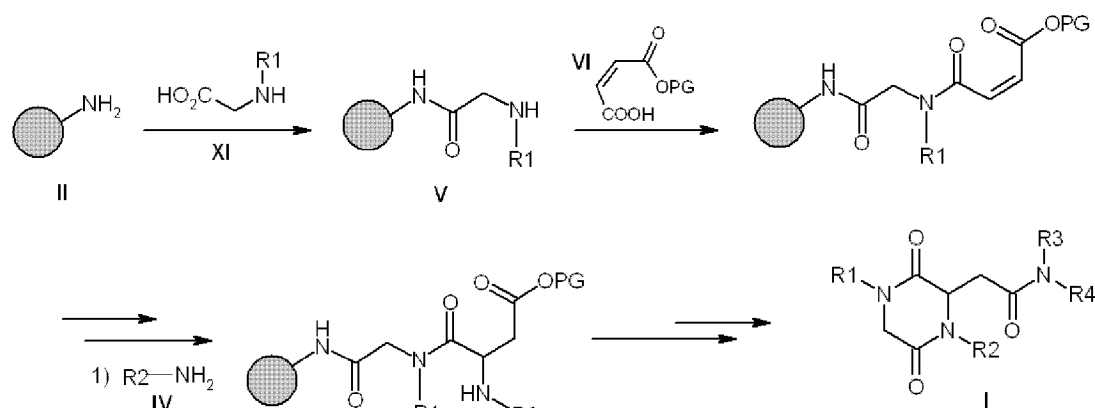


[0059] 根据方法 A,一旦苄氧羰基去保护,与固态载体结合的胺 II 由酰化剂 III 酰化,其中 X 代表离去基团,例如卤素且 Y 代表 OH 或卤素。当 Y 代表卤素时,例如氯乙酰氯,反应可在存在碱诸如三乙胺时进行。当 Y 代表 -OH 时,例如溴乙酸,反应可在存在合适偶联剂例如 N,N'-二异丙基碳二亚胺时进行。在两种情况下,反应都可在能够膨胀树脂的惰性溶剂中进行,诸如 N,N-二甲基甲酰胺或二氯甲烷,并在室温下或在微波辐射下尽量减少反应时间。然后,使用叔胺作为碱耦合胺 IVa。在室温或微波辐射下进行该反应。

[0060] 使用偶联剂使羧酸 VI 与胺 V 反应以获得酰胺 VII,例如 N,N'-二异丙基碳二亚胺和 1-羟基苯并三唑的结合,在羧酸 VI 中 PG 代表保护基团,诸如烯丙基。然后,使用碱或溶剂诸如 N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜通过迈克尔反应加入胺 IVb,在使用三氟乙酸、二氯甲烷和水的混合物从树脂裂解后获得中间体 VIII。中间体 VIII 被环化(中间体 IX)且在基础培养基中去保护得到中间酸 X。

[0061] 可选地根据图示 2 在固相中制备中间体 X,其中可使用诸如 NaBH_3CN 的还原剂,在 THF-AcOH 中通过胺 IVa 与乙醛酸的还原胺化反应制备胺 V',或可选地使用叔胺作为碱通过溴乙酸乙酯或溴乙酰胺的烷化作用。接着,其与酸 VI 耦合以获得酰胺 VII'。然后加入胺 IVb 并通过迈克尔反应及随后的原位环化产生中间酯 IX,其通过基本处理产生化合物 X。

[0062] 图示 2

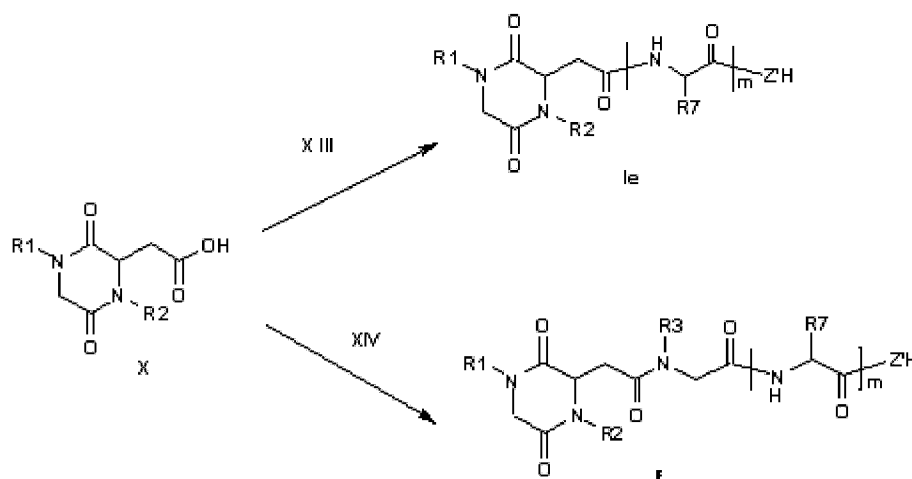
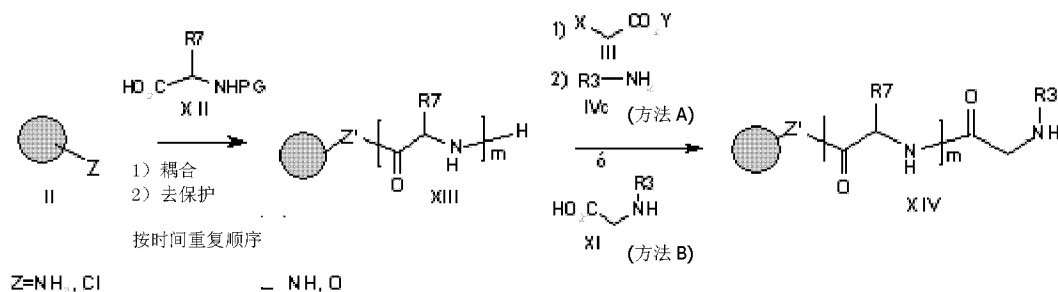


[0071] 对本发明领域的技术人员显而易见的是,可能组合方法 A 的一些步骤与方法 B 的一些步骤获得式 I 的化合物。

[0072] 可选地,如下述图示所示,可获得式 Ie 和 If 的化合物。

[0073] 图示 3

[0074]

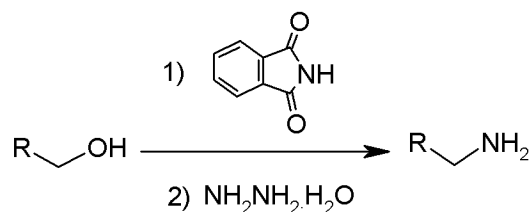


[0075] 可通过标准肽合成反应获得与酸 X 结合的肽 XIII 和假肽 XIV。因此,可使用合适偶联剂,使胺 IIa(Z = NH₂) 或氯化物 IIb(Z = Cl) 树脂与合适地受保护的氨基酸 (XII) 反应。任选地可顺序地重复该过程,在此之前将胺去保护以获得肽 XIII。然后将羧酸 X 与 XIII 反应获得化合物 Ie。

[0076] 将氨基酸单位 (XIII) 与甘氨酸单位结合 (按照方法 A 或 B) 获得假肽 XIV,且以上述相似的方式将获得 If。

[0077] 胺使用的 IVa、IVb 和 IVc 是市售的或可通过已知方法 (March, Advanced Organic Chemistry, 1991, Ed. John Wiley & Sons) 或使用如下述图示获得。

[0078]



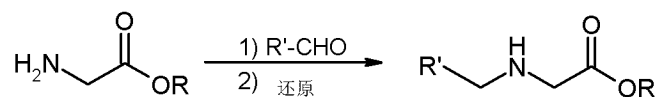
[0079] 图示 4

[0080] 可通过光延反应 (Mitsunobu reaction) 获得胺, 存在例如溶解于四氢呋喃中的偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD) 和三苯基膦时, 从乙醇和钾邻苯二甲酰亚胺起始, 且随后释放水合肼 (Mitsunobu, J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 679-680)。

[0081] 可通过一些下述方法合成 N-取代的甘氨酸 V 和 XI, 例如, 使用诸如 NaBH_4 、 NaBH_3CN 或 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ 还原剂与合适的醛还原性胺化相应甘氨酸 (图示 5), 或酯与胺 R-NH_2 的亲核取代 (图示 6)。

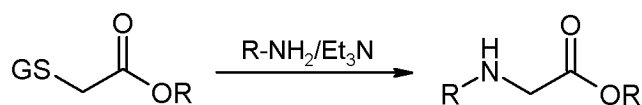
[0082] 图示 5

[0083]



[0084] 图示 6

[0085]



实施例

[0086] 缩写词:

[0087]

AcOEt	乙酸乙酯
Brine	饱和的 NaCl 溶液
DCM	二氯甲烷
DIC	<i>N,N'</i> -二异丙基碳二亚胺
DIPEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EDC	1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺
Eq.	摩尔当量
Et ₃ N	三乙胺
Fmoc	9-芴甲氧羰基
IPA	异丙醇
HATU	2-(1H-7-偶氮苯并三氮唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸
[0088]	酯
HOBT	1-羟基苯并三唑
HPLC	高效液相色谱
HRMS	高分辨质谱
MeOH	甲醇
PyBOP	苯并三唑-1-基氧基-三吡咯烷基六氟磷酸酯
RP	反相
rt	室温
tr	停留时间
UV	紫外线
TFA	三氟乙酸

[0089] 以下实施例有助于更好的解释本发明,但不认为其限制本发明。

[0090] 本文件中使用的命名法是基于 Excel 版本 12 的 Chemdraw 中 CFW_CHEMICAL_NAME 功能。

[0091] 通用数据:

[0092] 使用从德国拉普聚合物公司获得的聚苯乙烯 AM RAM 树脂合成化合物。在反应中,使用带有聚苯乙烯盘的聚苯乙烯注射器,并使用 HS501 数字化 IKA 实验室技术搅拌器。在

微波进行的反应中,使用带有 10ml 玻璃反应器的微波萃取装置 (CEM Discover) 模型。

[0093] 产物分析:

[0094] • 方法 A:使用惠普系列 1100 (紫外检测器 1315A) 设备及 X-Terra C18 (15x 0.46cm, 5 μ m) 反相柱的反相-高效液相色谱法。紫外检测的波长为 210nm。使用 1ml/min 的 CH₃CN-H₂O 与 0.1% TFA 的混合物作为流动相。以 20% 至 70% (10 分钟) 及 70% 至 100% (8 分钟) 的 CH₃CN 梯度进行分析。

[0095] • 方法 B:使用安捷伦 1100 高效液相色谱仪分析产物,并配有可变波长的紫外检测器和型号 1100VL 的质谱。紫外检测的波长为 210nm,而以正离子电喷雾模式运行质谱检测器并进行 100 至 1300m/z 扫描。关于色谱分离,使用的色谱柱是 Kromasil 100C18 (4.0x 40mm, 3.5 μ m),设置在 50°C,并注射 5 μ l。依次是下述两种溶剂梯度之一的洗脱:在 7 分钟内 5-100% B, 5% B 7-8.5 分钟。流动相的流速是 1.4ml/min。溶剂 A 由 0.2% 甲酸的水溶液组成,而溶剂 B 为 0.2% 甲酸的乙腈。

[0096] • 方法 C:使用 Waters HPLC-UV-MS 仪提供配有串联二级管的检测器和型号 EMD1000 的质谱。紫外检测的波长为 210nm,而以正离子电喷雾模式运行质谱并进行 100 至 1300m/z 扫描。关于色谱分离,使用的色谱柱是 Kromasil C18 (2.1x 50mm, 3.5 μ m),设置在 50°C,并注射 2 μ l。依次是下述梯度的洗脱:5-100% B, 0-5 分钟, 100% B, 5-6.5 分钟, 5% B, 6.5-8 分钟。流动相的流速是 0.5ml/min。

[0097] 使用与 Waters 正交加速时间飞行质谱型号 LCT Premier XE 耦合的 Waters Acquity UPLC 仪通过 UPLC-HRMS 进行高分辨质谱。通过 Waters Acquity C18 色谱柱 (10x 2.1mm, 1.7 μ m) 进行色谱分析。

[0098] 使用 0.3ml/min 的 CH₃CN-H₂O 与 20mM 甲酸的混合物作为流动相。在 6 分钟内,以 50% 至 100% 的 CH₃CN 梯度进行分析。

[0099] 中间体 VI

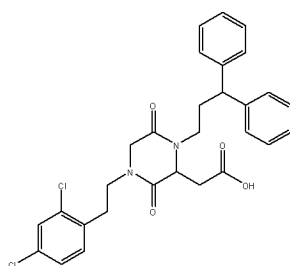
[0100] VI: (Z)-2-丁烯二酸烯丙基酯

[0101] 将 1.8ml 烯丙醇 (26mmol, 1.3 摩尔当量) 添加到 2g 马来酸酐 (20mmol) 氯仿溶液中。将反应混合物搅拌回流 5h。得到的溶液用 1N HCl 处理并用氯仿抽提。用饱和氯化钠溶液洗涤有机提取物,经无水硫酸镁干燥并过滤。减压蒸发溶剂,获得的残留物被认为是油形式的中间体 VI (纯度:95%,产率:85%)。

[0102] 中间体 X

[0103] X.1: 2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3,3-二苯丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)醋酸

[0104]



[0105] 35°C 下微波反应器中搅拌 2g Fmoc-Rink 酰胺 AM 聚苯乙烯树脂 (0.61mmol/g 树脂, 1.22mmol) 和 12ml 20% 哌啶的 DMF 混合物 2 分钟。过滤树脂并用 DMF (3x 15ml)、异丙

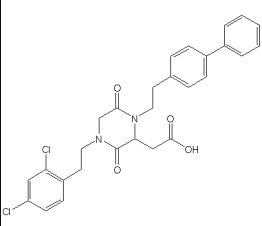
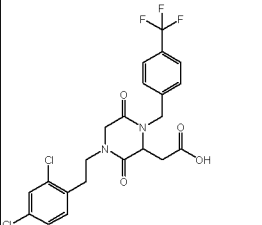
醇 (3x 15ml) 和 DCM (3x 15ml) 洗涤。用溴乙酸 (III, 840mg, 5 摩尔当量) 和 N, N' - 二异丙基碳二亚胺 (1.15ml, 5 摩尔当量) 的 DMF (12ml) 溶液处理树脂。60℃ 下微波反应器中搅拌反应混合物 2 分钟。过滤树脂并用 DMF (3x 15ml)、异丙醇 (3x 15ml) 和 DCM (3x 15ml) 洗涤。将 12ml 的 2,4- 二氯苯乙胺 (IVa, 1.035ml, 5 摩尔当量) 和三乙胺 (0.85ml, 5 摩尔当量) 的 DMF 溶液添加到树脂中并在 90℃ 下搅拌悬浮液 2 分钟, 微波活化。弃上清, 并在相同条件下重复反应。过滤得到的树脂 V, 并用 DMF (3x15ml)、异丙醇 (3x 15ml) 和 DCM (3x 15ml) 洗涤。然后, 用 (Z)-2- 丁烯二酸烯丙基酯 (VI, 957mg, 5 摩尔当量)、HOBT (825mg, 5 摩尔当量) 和 DIC (770 μ L, 5 摩尔当量) 的 DCM : DMF (2 : 1, 123ml) 溶液处理。在室温下搅拌反应混合物 30 分钟并将其过滤。干燥树脂并用 DMF (3x 15ml)、异丙醇 (3x 15ml) 和 DCM (3x 15ml) 洗涤。然后, 将 12ml 的 3,3- 二苯基丙胺 (IVb, 1.29g, 5 摩尔当量) 和三乙胺 (0.85ml, 5 摩尔当量) 的 DMF 溶液添加到树脂并在室温下搅拌悬浮液 3 小时。过滤树脂并在相同温度下重复反应 16 小时。弃上清, 且干燥树脂并用 DMF (3x 15ml)、异丙醇 (3x 15ml) 和 DCM (3x 15ml) 洗涤。在室温下, 用 60 : 40 : 2 的 TFA/DCM/ 水混合物 (20ml) 处理进行固相裂解 30 分钟。过滤反应混合物, 减压下蒸发溶剂。然后处理残基进行环化作用, 该残基用 20ml 二氧六环回流 1.5 小时 (通过 HPLC 检测反应) 获得。然后加入 4N 氢氧化钠和烯丙醇的 1 : 2 溶液 (9ml), 并且混合物搅拌回流 45 分钟。用 1N 盐酸酸化粗反应产物, 并蒸发溶剂。用乙酸乙酯 (3x 50ml) 提取获得的溶液, 用饱和的 NaCl 溶液 (2x 100ml) 洗涤有机提取物; 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下蒸发以获得 450g 的期望的产物 (210nm 下, X, 纯度 : 70%, 产率 : 95%)。对于 $C_{29}H_{29}Cl_2N_2O_4$, HRMS (M+H)⁺ 计算的值为 539.1504, 实验的值为 539.1514。

[0106] 使用不同的胺, 通过类似于上述实施例中描述的方法制备以下化合物 :

[0107]

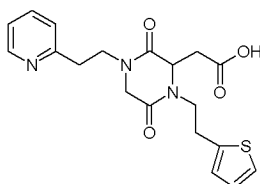
实施例	结构	化合物	HRMS (M + H) ⁺ :	
			计算的	实验的
X.2		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-1-(4-氟苯基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)醋酸	C ₂₁ H ₁₉ Cl ₂ FN ₂ O ₄ 453.0784	453.0782
X.3		4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-2-(1-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)醋酸	C ₂₄ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₄ 488.1144	488.1131
X.4		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)醋酸	C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₄ S 455.0599	455.0594
X.5		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-1-(2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)醋酸	C ₂₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₅ 518.1250	518.1270

[0108]

X.6		2-(1-(2-([1,1'-二苯基]-4-基)乙基)-4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)醋酸	$C_{28}H_{26}Cl_2N_2O_4$ 525.1348	525.1348
X.7		2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)醋酸	$C_{22}H_{19}Cl_2F_3N_2O_4$ 503.0752	503.0757

[0109] X.13 : 2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)醋酸

[0110]



[0111] 步骤1中间体V'

[0112] 将 7.55mL 的 Et_3N 和 2.50g (27mmol) 的溴乙酰胺加入到在 300mL 二氧六环的 5g (41mmol) 的 2-(2-吡啶)乙胺中。获得的混合物加热回流过夜。将溶液蒸发干燥并使用 $AcOEt : MeOH : NH_3$ (10 : 1 : 0.01) 的混合物作为洗脱剂在硅胶中纯化, 产生 2.39g 的中间体 V'。方法 B : tr : 0.261, m/z : 180。

[0113] 步骤2: 中间体 VII'

[0114] 将 4.90mL 的 Et_3N , 3.24g (24mmol) 的 HOBT, 4.60g (24mmol) 的 EDC 和步骤 1 中的产物加入到在 100mL 的 DMF 中的由 2.31g (16.0mmol) 马来酸单乙基酯组成的溶液中。形成的悬浮液在室温下搅拌 18 小时。然后用水处理, 并加入 $AcOEt$, 分离有机相, 并用 $AcOEt$ 再提取水相一次。合并有机相, 并依次用饱和 $NaHCO_3$ 溶液和盐水洗涤。随后在无水硫酸钠中干燥, 过滤溶剂, 并在减压下蒸发。获得了如实施例 VII'.13 所鉴定的化合物 1.5g。

[0115] 方法 B : tr : 1.094, m/z : 306。

[0116] 步骤3: 中间体 IX

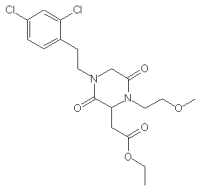
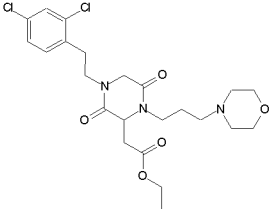
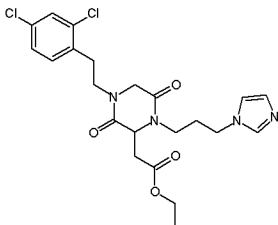
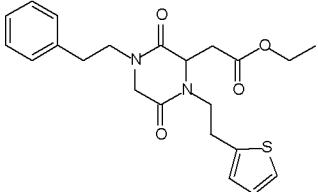
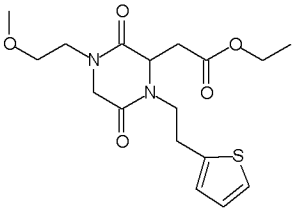
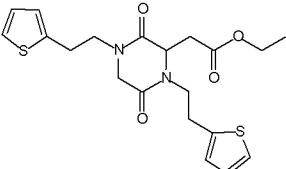
[0117] 将 0.8mL (5.89mmol) 的 Et_3N 和 1.5g 的中间体 VII'.13 (4.91mmol) 加入到在 40mL 的二氧六环的 2-苯硫基乙胺 (0.63mL, 5.4mmol) 溶液中, 并且获得的溶液回流搅拌 18 小时。溶液蒸发至干, 并使用 (10 : 1 : 0.01) 的 $AcOEt : MeOH : NH_3$ 混合物作为洗脱剂, 通过硅胶柱层析纯化, 产生 510mg 油状, 鉴定为中间体 IX.13 乙基 (2-(3,6-二氧代-4-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)醋酸酯) 的产物。方法 A : tr : 2.289, m/z : 416。

[0118] 用制备中间体 IX.13 类似的方法制备以下中间体:

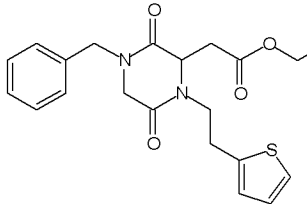
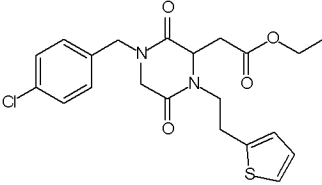
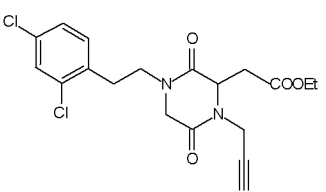
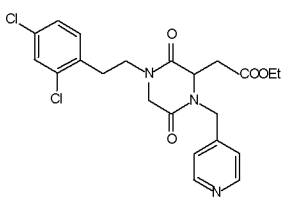
[0119]

中间体	结构	名称	方法	tr	m/z
IX.3		乙基 2-(1-(2-(1 <i>H</i> -吲 哚-3-基)乙基)-4-(2,4- 二氯苯乙基)-3,6-二氧 嘧啶-2-基)醋酸酯	B	4.100	516 518
IX.4		甲基 2-(4-(2,4-二氯苯 乙基)-3,6-二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙 基)嘧啶-2-基)醋酸酯	B	3.984	469 471
IX.8		烯丙基 2-(4-(4-氯苯 乙基)-3,6-二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙 基)嘧啶-2-基)醋酸酯	B	4.019	461 463
IX.9		烯丙基 2-(4-(4-甲氧 基苯乙基)-3,6-二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙 基)嘧啶-2-基)醋酸酯	B	3.734	457

[0120]

IX.10		乙基 2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)醋酸酯	B	3.637	431 433
IX.11		乙基 2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3-吗啉丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)醋酸酯	B	2.737	500 502
IX.12		乙基 2-(1-(3-(1 <i>H</i> -咪唑-1-基)丙基)-4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)醋酸酯	B	2.739	482 484
IX.14		乙基 2-(3,6-二氧代-4-苯乙基-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)醋酸酯	B	3.665	415
IX.15		乙基 2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)醋酸酯	B	2.858	369
IX.16		乙基 2-(3,6-二氧代-1,4-二(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)醋酸酯	B	3.560	421

[0121]

IX.17		乙基 2-(4-苯基-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)醋酸酯	B	3.538	401
IX.18		乙基 2-(4-(4-氯苯基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)醋酸酯	B	4.358	435
IX.19		乙基 2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-2-基)醋酸酯	C	4.233	411
IX.22		乙基 2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)醋酸酯	C	3.412	464

[0122] 步骤4:中间体X

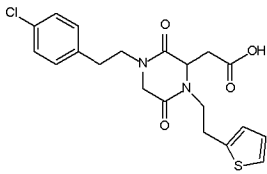
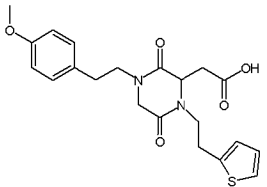
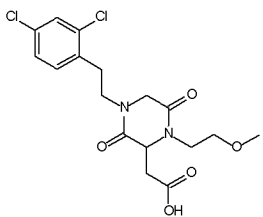
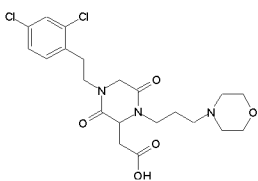
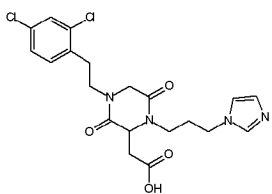
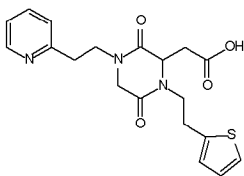
[0123] 将 1.6mL 的 1N LiOH 溶液加入到在 15mL 的 MeOH : THF 混合物 (1 : 3) 中的 550mg (1.32mmol) 的中间体 IX. 13 溶液中, 室温下搅拌过夜。然后用 AcOEt 稀释, 并用水洗涤, 用 1N HCl 溶液酸化水相直到 pH = 7, 并用 AcOEt 提取。最后, 合并有机相, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并在减压下蒸发溶剂。获得 330mg 鉴定为中间体 X. 13 的无色油状产物。方法 B : tr : 1.768, m/z : 388。

[0124] 用制备中间体 IX. 13 类似的方法制备以下中间体 :

[0125]

中间体	结构	名称	方法	tr	m/z
-----	----	----	----	----	-----

[0126]

X.8		2-(4-(4- 氯 苯 乙 基)-3,6- 二 氧 代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙 基)哌嗪-2-基) 醋酸	B	3.314	421 423
X.9		2-(4-(4-甲氧基苯乙 基)-3,6- 二 氧 代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙 基)哌嗪-2-基) 醋酸	B	3.007	417
X.10		2-(4-(2,4-二氯苯乙 基)-1-(2-甲氧基乙 基)-3,6- 二 氧 哌 嗪 -2-基) 醋酸	B	2.979	403 405
X.11		2-(4-(2,4-二氯苯乙 基)-1-(3- 吗 啉 丙 基)-3,6- 二 氧 哌 嗪 -2-基) 醋酸	B	2.359	472 474
X.12		2-(1-(3-(1 <i>H</i> -咪唑-1- 基)丙基)-4-(2,4-二 氯苯乙基)-3,6-二氧 哌嗪-2-基) 醋酸	B	2.302	454
X.13		2-(3,6- 二 氧 代 -4-(2-(吡啶-2-基)乙 基)-1-(2-(苯 硫 -2- 基)乙基)哌嗪-2-基) 醋酸	B	1.768	388

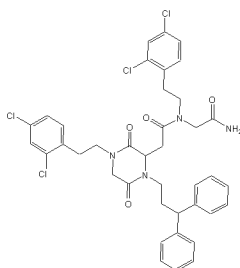
[0127]

X.14		2-(3,6-二氧代-4-苯乙基-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)醋酸	B	3.028	387
X.15		2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)醋酸	B	2.221	341
X.16		2-(3,6-二氧代-1,4-二(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)醋酸	B	2.933	393
X.17		2-(4-苯基-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)醋酸	C	3.474	373
X.19		2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-2-基)醋酸	C	3.615	383 385
X.22		2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)醋酸	C	2.995	436 438

[0128] 式 Ia 化合物

[0129] a) Ia. 1.2 :N-(2-氨基-2-氧代乙基)-N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3,3-二苯丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰胺

[0130]

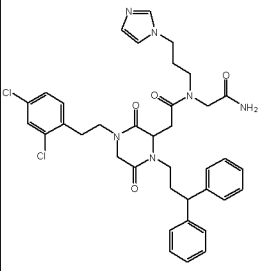
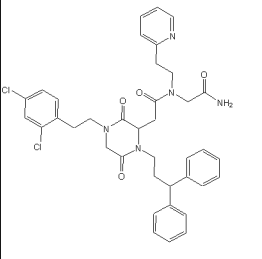
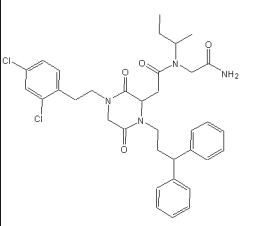
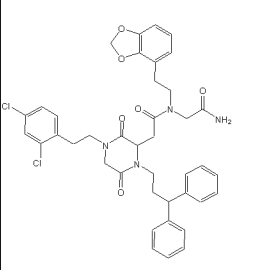
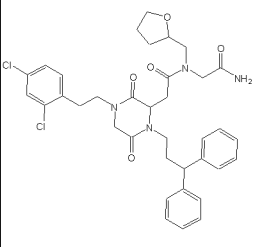


[0131] 将酸 X. 1 (100mg, 1.1 摩尔当量)、HOBt (40mg, 1.5 摩尔当量)、HATU (105mg, 1.5 摩尔当量) 和 DIPEA (95 μ L, 3 摩尔当量) 加入到树脂 Va (0.61mmol/g 树脂, 0.17mmol) 和合适的胺的悬浮液中, 并且之前用 DCM : DMF 溶液 (3ml) 膨胀。室温下搅拌反应混合物 16 小时。干燥树脂并用 DMF (3x 3ml)、异丙醇 (3x 3ml) 和 DCM (3x 3ml) 洗涤, 随后, 在室温下, 用 60 : 40 : 2 的 TFA/DCM/ 水 (5ml) 混合物处理 30 分钟。过滤树脂, 减压下蒸发滤液以获得 73mg 的期望的化合物 (Ia. 1. 2, 产率 : 51%, 纯度 : 91%)。对于 $C_{39}H_{39}Cl_4N_4O_4$, HRMS (M+H)⁺ 计算的值为 767.1725, 实验的值为 767.1741。

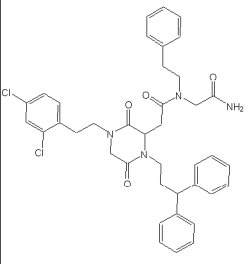
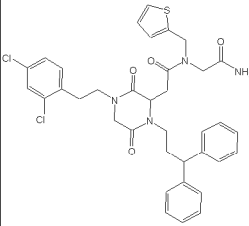
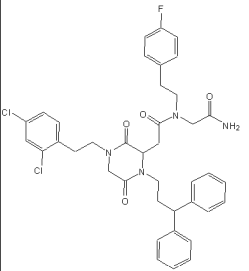
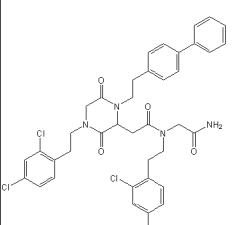
[0132]

实 施 例	结构	化合物	HRMS (M + H) ⁺ :	
			计算的	实验的
Ia. 1.1		N-(2-氨基-2-氧代乙基)-N-(4-氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3,3-二苯丙基)-3,6-二氧哌啶-2-基)乙酰胺	$C_{39}H_{39}Cl_3N_4O_4$ 733.2115	733.2090

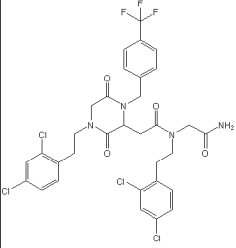
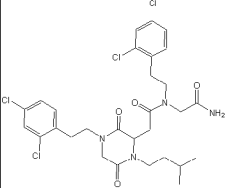
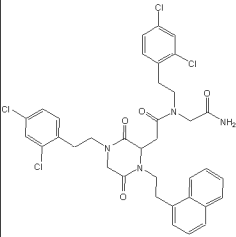
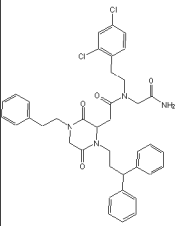
[0133]

Ia.1.8		N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-N-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3,3-二苯丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰胺	$C_{37}H_{40}Cl_2N_6O_4$ 703.2566	703.2582
Ia.1.16		N-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3,3-二苯丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)乙酰胺	$C_{38}H_{39}Cl_2N_5O_4$ 700.2457	700.2480
Ia.1.20		N-(2-氨基-2-氧代乙基)-N-(仲丁基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3,3-二苯丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰胺	$C_{35}H_{40}Cl_2N_4O_4$ 651.2505	651.2517
Ia.1.21		N-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3,3-二苯丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰胺	$C_{40}H_{40}Cl_2N_4O_6$ 743.2403	743.2405
Ia.1.22		N-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3,3-二苯丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)-N-苯乙基乙酰胺	$C_{36}H_{40}Cl_2N_4O_5$ 679.2454	679.2455

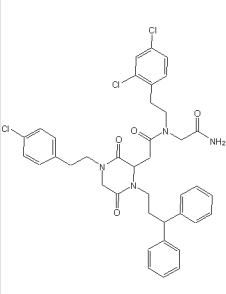
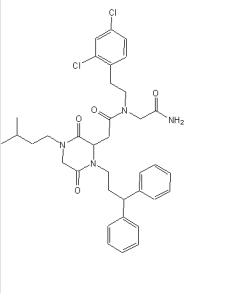
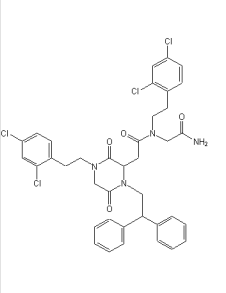
[0134]

Ia.1.23		N-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3,3-二苯丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)-N-(苯硫-2-基甲基)乙酰胺	$C_{39}H_{40}Cl_2N_4O_4$ 699.2505	699.2540
Ia.1.24		N-(2-氨基-2-氧代乙基)-N-(仲丁基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3,3-二苯丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰胺	$C_{36}H_{36}Cl_2N_4O_4S$ 691.1913	691.1913
Ia.1.25		N-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3,3-二苯丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰胺	$C_{39}H_{39}Cl_2FN_4O_4$ 717.2411	717.2441
Ia.6.2		2-(1-(2-([1,1'-二苯基]-4-基)乙基)-4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)-N-(2-氨基-2-氧代乙基)-N-(2,4-二氯苯乙基)乙酰胺	$C_{38}H_{36}Cl_4N_4O_4$ 753.1569	753.4000

[0135]

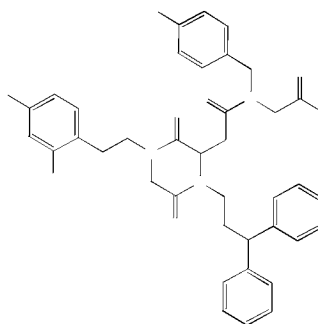
Ia.7.2		N-(2-氨基-2-氧代乙基)-N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)乙酰胺	$C_{32}H_{29}Cl_4F_3N_4O_4$ 731.0973	731.0995
Ia.20.2		N-(2-氨基-2-氧代乙基)-N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-异戊基-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰胺	$C_{29}H_{34}Cl_4N_4O_4$ 643.1412	643.1398
Ia.21.2		N-(2-氨基-2-氧代乙基)-N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(2-(萘-1-基)乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰胺	$C_{36}H_{34}Cl_4N_4O_4$ 727.1412	727.1428
Ia.23.2		N-(2-氨基-2-氧代乙基)-N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(1-(3,3-二苯丙基)-3,6-二氧代-4-苯乙基哌嗪-2-基)乙酰胺	$C_{39}H_{40}Cl_2N_4O_4$ 699.2505	699.2509

[0136]

Ia.24.2		N-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-(4-(4-氯苯乙基)-1-(3,3-二苯丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)-N-(2,4-二氯苯乙基)乙酰胺	$C_{39}H_{39}Cl_3N_4O_4$ 733.2115	755.1927 (Na ⁺)
Ia.25.2		N-(2-氨基-2-氧代乙基)-N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(1-(3,3-二苯丙基)-4-异戊基-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰胺	$C_{36}H_{42}Cl_2N_4O_4$ 665.2661	665.2656
Ia.26.2		N-(2-氨基-2-氧代乙基)-N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(2,2-二苯基乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰胺	$C_{38}H_{36}Cl_4N_4O_4$ 753.1569	753.1569

[0137] b) Ia. 2. 1 : N-(2-氨基-2-氧代乙基)-N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(4-氟苯基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰胺

[0138]

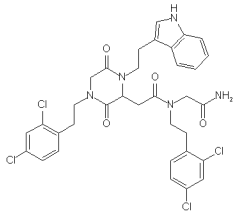
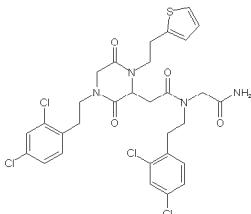
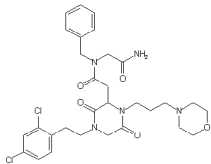


[0139] 将酸 X. 2 (100mg, 1 摩尔当量) 加入到在 2ml 的 DCM 中的 2-(4-氟苯基氨基)乙酰胺 (IVc, 28 μ L, 1 摩尔当量)、DIC (85 μ L, 3 摩尔当量) 和三乙胺 (80 μ L, 3 摩尔当量) 的溶液中, 在室温下搅拌反应混合物 3 小时。用 NaOH 中和粗反应产物, 并用 DCM 提取。用饱和氯化钠洗涤有机提取物, 然后用无水 $MgSO_4$ 干燥, 减压下蒸发以获得 96mg 的期望的化合物 Ia. 2. 1。

[0140] 方法 A :tr :13. 239, m/z :681

[0141] 用类似于化合物 1a. 2. 1 的方法制备以下中间体 :

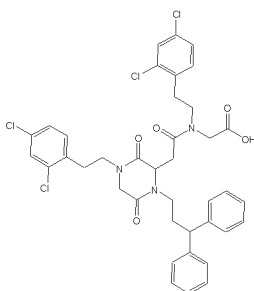
[0142]

Ex	结构	化合物	方法	tr	m/z
Ia.3.2		2-(1-(2-(1 <i>H</i> -吡唑-3-基)乙基)-4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)- <i>N</i> -(2-氨基-2-氧代乙基)- <i>N</i> -(2,4-二氯苯乙基)乙酰胺	A	13.961	-
Ia.4.2		<i>N</i> -(2-氨基-2-氧代乙基)- <i>N</i> -(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	A	13.228	683
Ia.11.1 9		<i>N</i> -(2-氨基-2-氧代乙基)- <i>N</i> -苯基-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3-吗啉丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰胺	B	2.786	618 620

[0143] 式 Ib 的化合物

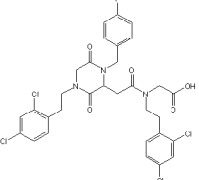
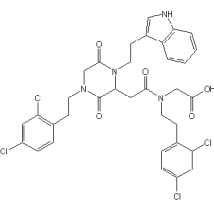
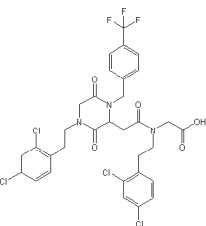
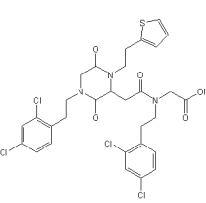
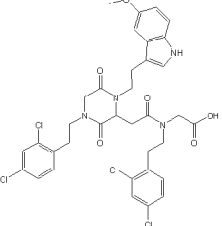
[0144] a) Ib. 1. 22-(*N*-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3,3-二苯丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸

[0145]

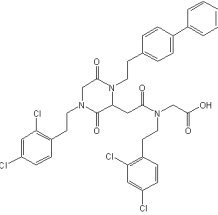


[0146] 将在 DMF (3ml) 中的溴乙酸 (275mg, 5 摩尔当量) 和 DIPEA (345 μ l, 5 摩尔当量) 加入到 200mg 的 2-氯三苯甲基氯树脂 (1.6mmol/g Cl/g 树脂, 0.17mmol) 中, 并且悬浮液在室温下搅拌 1 小时。过滤树脂并用 DMF (3x 3ml)、异丙醇 (3x 3ml) 和 DCM (3x 3ml) 洗涤。然后用甲醇 (3ml) 处理树脂 10 分钟, 以除去未反应的 Cl 原子。弃上清, 并用 DCM (3x 3ml)、异丙醇 (3x 3ml) 和 DMF (3x 3ml) 洗涤残留物。然后, 将在 3ml 的 DMF 中的 2,4-二氯苯乙胺 (IVa, 340 μ L, 5 摩尔当量) 和三乙胺 (280 μ L, 5 摩尔当量) 溶液加入到树脂中, 并在室温下搅拌悬浮液 3 小时。过滤后, 用 DMF (3x 3ml)、异丙醇 (3x 3ml) 和 DCM (3x 3ml) 洗涤, 存在 HOBt (40mg, 1.5 摩尔当量)、HATU (105mg, 1.5 摩尔当量) 和 DIPEA (95 μ L, 3 摩尔当量) 的条件下 (在 2 : 1DCM : DMF (3ml) 中), 将酸 X (100mg, 1.1 摩尔当量) 加入到树脂中。在室温下搅拌反应混合物 16 小时并过滤。干燥树脂, 并用 DMF (3x 3ml)、异丙醇 (3x 3ml) 和 DCM (3x 3ml) 洗涤。最后, 在室温下, 用 5 : 95TFA : DCM (5ml) 混合物处理树脂 30 分钟, 获得过滤的粗反应产物。减压下除去滤液中的溶剂, 以获得 60mg 的期望的化合物 (Ib. 1. 2, 产率 : 42%, 纯度 : 91%)。对于 $C_{39}H_{38}Cl_4N_3O_5$, HRMS (M+H)⁺ 计算的值为 768.1576, 实验的值为 768.1573。

[0147]

实施 例	结构	化合物	HRMS (M + H) ⁺ :	
			计算的	实验的
Ib.2.2		2-(N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(4-氟苯基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸	C ₃₁ H ₂₈ Cl ₄ FN ₃ O ₅ 682.0845	682.0841
Ib.3.2		2-(2-(1-(2-(1H-吡啶-3-基)乙基)-4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)-N-(2,4-二氯苯乙基)乙酰氨基)醋酸	C ₃₄ H ₃₂ Cl ₄ N ₄ O ₅ 717.1205	717.1216
Ib.7.2		2-(N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸	C ₃₂ H ₂₈ Cl ₄ F ₃ N ₃ O ₅ 732.0813	732.0827
Ib.4.2		2-(N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸	C ₃₀ H ₂₉ Cl ₄ N ₃ O ₅ S 684.066	684.0661
Ib.5.2		2-(N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基)-3,6-二氧哌	C ₃₅ H ₃₄ Cl ₄ N ₄ O ₆ 747.1311	747.1272

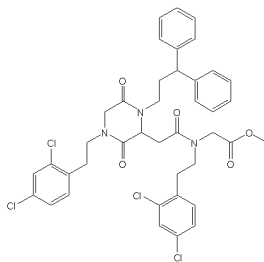
[0148]

实 施 例	结构	化合物	HRMS (M + H) ⁺ :	
			计算的	实验的
		噻-2-基)乙酰氨基) 醋酸		
Ib.6.2		2-(2-(1-(2-([1,1'- 二 苯基]-4-基)乙基)-4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)-N-(2,4-二氯苯乙基)乙酰氨基) 醋酸	C ₃₈ H ₃₅ Cl ₄ N ₃ O ₅ 754.1409	754.1389

[0149] 式 Ic 的化合物

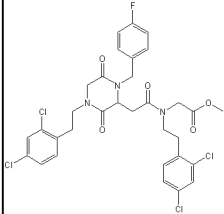
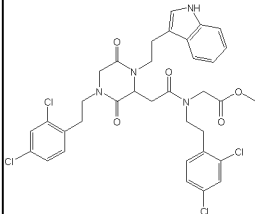
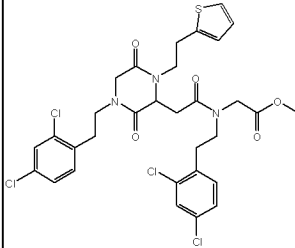
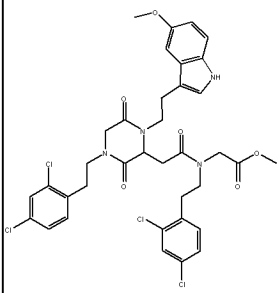
[0150] Ic. 1. 2. 甲基 2-(N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3,3-二苯丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯

[0151]

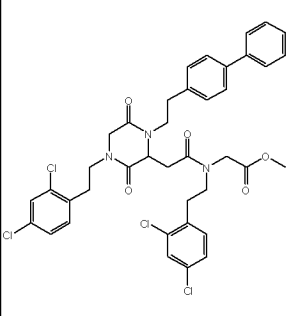
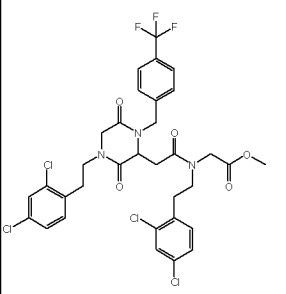


[0152] 将酸 Ib. 1. 2 (30mg, 1 摩尔当量)、甲醇 (7.5ml) 和 H₂SO₄ (20 μl, 1 摩尔当量) 的混合物在室温下反应 15 小时。用 NaOH 中和粗反应产物, 并用 DCM 提取。用饱和氯化钠洗涤有机提取物, 在无水 MgSO₄ 中干燥, 减压下蒸发以获得 22mg 的期望的化合物 Ic. 1. 2 (产率: 72%, 纯度: 86%)。对于 C₄₀H₃₉Cl₄N₃O₅, HRMS (M+H)⁺ 计算的值为 782.1722, 实验的值为 782.1216。

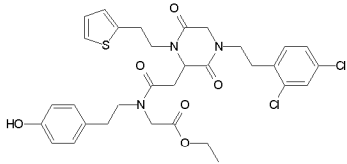
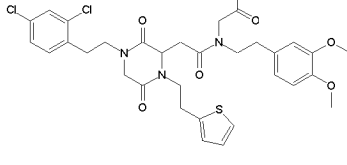
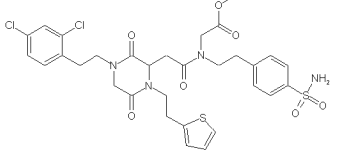
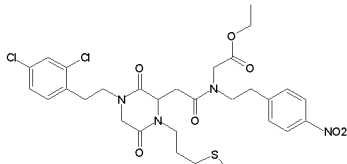
[0153]

实 施 例	结构	化合物	HRMS (M + H) ⁺ :	
			计算的	实验的
Ic.2.2		甲基 2-(N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(4-氟苯基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	$C_{32}H_{30}Cl_4FN_3O_5$ 696.1002	696.1052
Ic.3.2		甲基 2-(2-(1-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)-N-(2,4-二氯苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	$C_{35}H_{34}Cl_4N_4O_5$ 731.1362	731.1321
Ic.4.2		甲基 2-(N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	$C_{31}H_{31}Cl_4N_3O_5S$ 698.0817	698.0849
Ic.5.2		甲基 2-(N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	$C_{36}H_{36}Cl_4N_4O_6$ 761.1467	761.1437

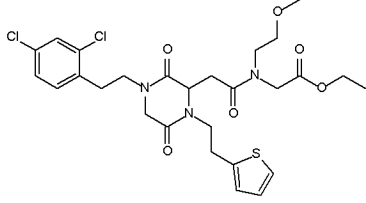
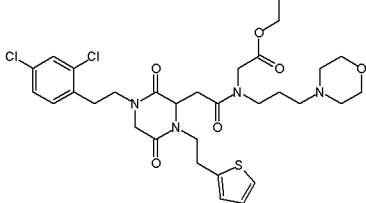
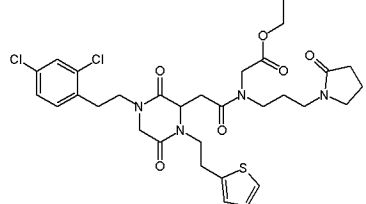
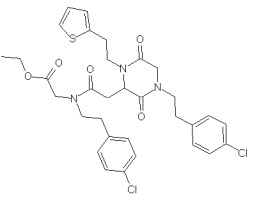
[0154]

实 施 例	结构	化合物	HRMS (M + H) ⁺ :	
			计算的	实验的
Ic.6.2		甲基 2-(2-(1-(2-([1,1'-二苯基]-4-基)乙基)-4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)-N-(2,4-二氯苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	$C_{39}H_{37}Cl_4N_3O_5$ 768.1566	768.1570
Ic.7.2		甲基 2-(N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	$C_{33}H_{30}Cl_4F_3N_3O_5$ 746.097	746.0955

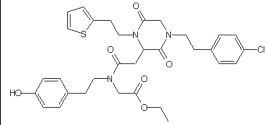
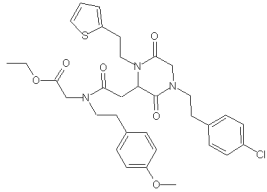
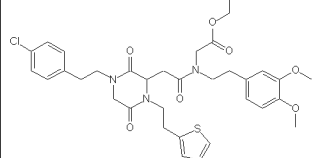
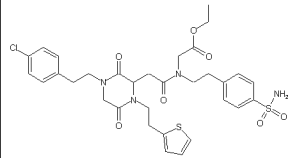
[0155]

实施例	结构	化合物	方法	tr	m/z
Ic.4.3		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-羟苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.374	660 662
Ic.4.5		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	4.349	704 706
Ic.4.6		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-氨基磺酰苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.950	723 725
Ic.4.7		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-硝基苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	4.476	689 691

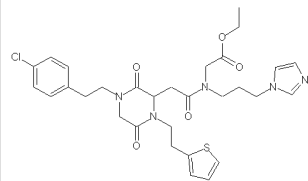
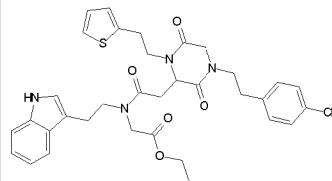
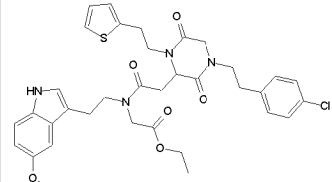
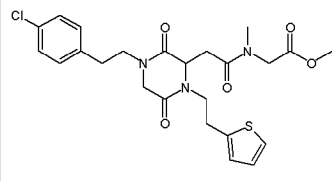
[0156]

Ic.4.13		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯 苯 乙 基)-3,6- 二 氧 代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌 嗪-2-基)-N-(2-甲氧 基 乙 基)乙 酰 氨 基)醋 酸 酯	B	4.104	598 600
Ic.4.14		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯 苯 乙 基)-3,6- 二 氧 代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌 嗪-2-基)-N-(3-吗 啉 丙 基)乙 酰 氨 基)醋 酸 酯	B	3.183	667 669
Ic.4.15		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯 苯 乙 基)-3,6- 二 氧 代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌 嗪-2-基)-N-(3-(2-氧 代 吡 咯 烷-1-基)丙 基) 乙 酰 氨 基)醋 酸 酯	B	3.813	665 667
Ic.8.1		乙 基 2-(N-(4-氯 苯 乙 基)-2-(4-(4- 氯 苯 乙 基)-3,6- 二 氧 代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌 嗪-2-基)乙 酰 氨 基) 醋 酸 酯	B	4.520	644 646

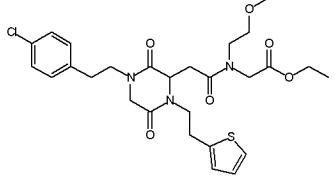
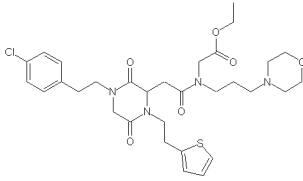
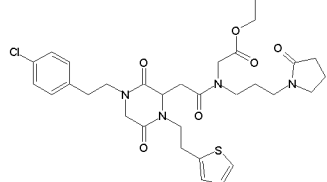
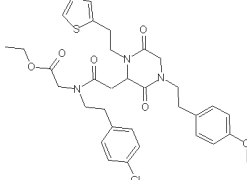
[0158]

Ic.8.3		乙基 2-(2-(4-(4-氯苯 乙基)-3,6-二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌嗪-2-基)-N-(4-羟苯 乙基)乙酰氨基)醋酸 酯	B	3.844	626 628
Ic.8.4		乙基 2-(2-(4-(4-氯苯 乙基)-3,6-二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌嗪-2-基)-N-(4-甲氧 基苯乙基)乙酰氨基) 醋酸酯	B	4.299	391
Ic.8.5		乙基 2-(2-(4-(4-氯苯 乙基)-3,6-二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌嗪-2-基)-N-(3,4-二 甲氧基苯乙基)乙酰氨 基)醋酸酯	B	4.126	670 672
Ic.8.6		乙基 2-(2-(4-(4-氯苯 乙基)-3,6-二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌嗪-2-基)-N-(4-氨基 磺酰苯乙基)乙酰氨基) 醋酸酯	B	3.736	689 691

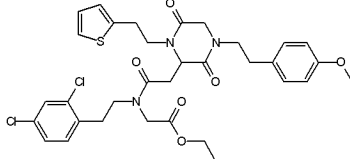
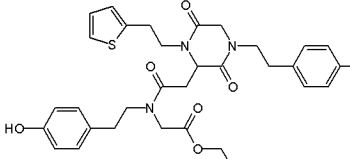
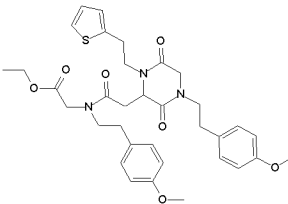
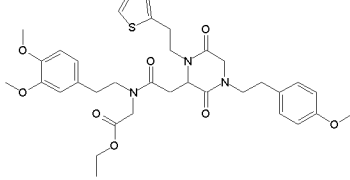
[0159]

Ic.8.8		乙基 2-(N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(4-(4-氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	2.993	614 616
Ic.8.9		乙基 2-(N-(2-(1H-吡啶-3-基)乙基)-2-(4-(4-氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	4.210	649 651
Ic.8.11		乙基 2-(2-(4-(4-氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	4.131	679 681
Ic.8.12		甲基 2-(2-(4-(4-氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-甲基乙酰氨基)醋酸酯	B	3.540	506 508

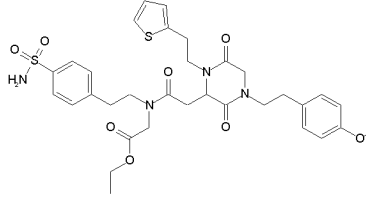
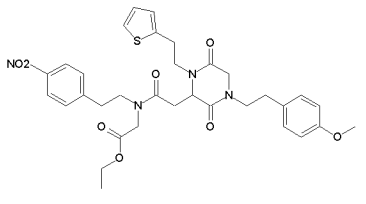
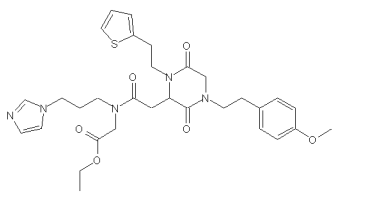
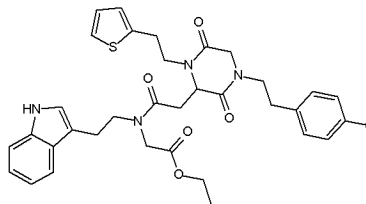
[0160]

Ic.8.13		乙基 2-(2-(4-(4-氯苯 乙基)-3,6-二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌嗪-2-基)-N-(2-甲氧 基乙基)乙酰氨基)醋酸 酯	B	3.855	564 566
Ic.8.14		乙基 2-(2-(4-(4-氯苯 乙基)-3,6-二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌嗪-2-基)-N-(3-吗啉 丙基)乙酰氨基)醋酸 酯	B	2.992	633 635
Ic.8.15		乙基 2-(2-(4-(4-氯苯 乙基)-3,6-二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌嗪-2-基)-N-(3-(2-氧 代吡咯烷-1-基)丙基) 乙酰氨基)醋酸酯	B	3.585	631 633
Ic.9.1		乙基 2-(N-(4-氯苯乙 基)-2-(4-(4-甲氧基苯 乙基)-3,6-二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌嗪-2-基)乙酰氨基) 醋酸酯	B	4.297	640 642

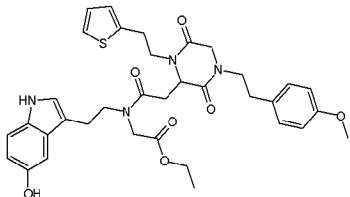
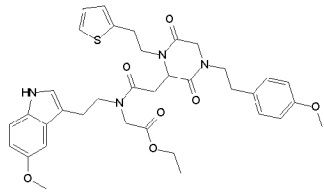
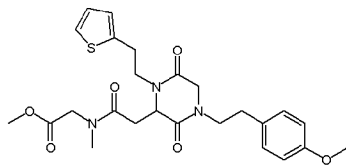
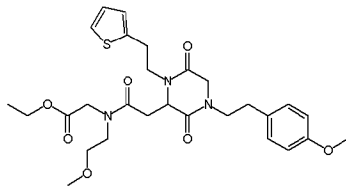
[0161]

Ic.9.2		乙基 2-(N-(2,4-二氯 苯乙基)-2-(4-(4-甲氧 基苯乙基)-3,6-二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌嗪-2-基)乙酰氨基) 醋酸酯	B	4.504	674 676
Ic.9.3		乙基 2-(N-(4-羟苯乙 基)-2-(4-(4-甲氧基苯 乙基)-3,6-二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌嗪-2-基)乙酰氨基) 醋酸酯	B	3.590	622
Ic.9.4		乙基 2-(N-(4-甲氧基 苯乙基)-2-(4-(4-甲氧 基苯乙基)-3,6-二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌嗪-2-基)乙酰氨基) 醋酸酯	B	4.052	636
Ic.9.5		乙基 2-(N-(3,4-二甲 氧基苯乙基)-2-(4-(4- 甲氧基苯乙基)-3,6-二 氧代-1-(2-(苯硫-2-基) 乙基)哌嗪-2-基)乙酰 氨基)醋酸酯	B	3.870	666

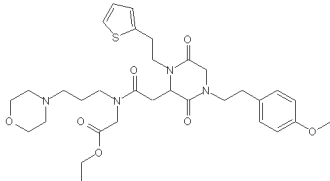
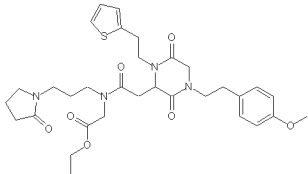
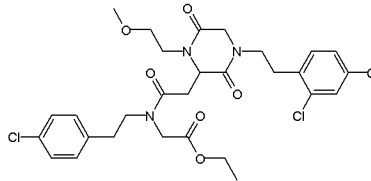
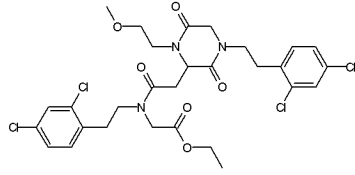
[0162]

Ic.9.6		乙基 2-(2-(4-(4-甲氧基苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-氨基磺酰苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.486	685
Ic.9.7		乙基 2-(2-(4-(4-甲氧基苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-硝基苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	4.026	651
Ic.9.8		乙基 2-(N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(4-(4-甲氧基苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	2.757	610
Ic.9.9		乙基 2-(N-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(4-(4-甲氧基苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.964	645

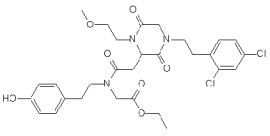
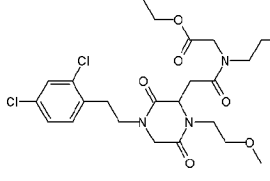
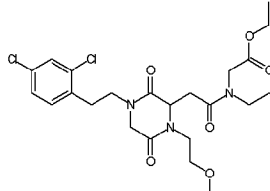
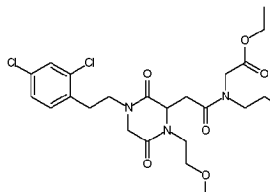
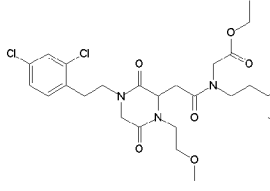
[0163]

Ic.9.10		乙基 2-(N-(2-(5-羟基 -1H-吲哚-3-基)乙 基)-2-(4-(4-甲氧基苯 乙基)-3,6-二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌嗪-2-基)乙酰氨基) 醋酸酯	B	3.488	661
Ic.9.11		乙基 2-(N-(2-(5-甲氧 基-1H-吲哚-3-基)乙 基)-2-(4-(4-甲氧基苯 乙基)-3,6-二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌嗪-2-基)乙酰氨基) 醋酸酯	B	3.888	675
Ic.9.12		甲基 2-(2-(4-(4-甲氧 基苯乙基)-3,6-二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌嗪-2-基)-N-甲基乙 酰氨基)醋酸酯	B	3.233	502
Ic.9.13		乙基 2-(N-(2-甲氧基 乙基)-2-(4-(4-甲氧基 苯乙基)-3,6-二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌嗪-2-基)乙酰氨基) 醋酸酯	B	3.568	560

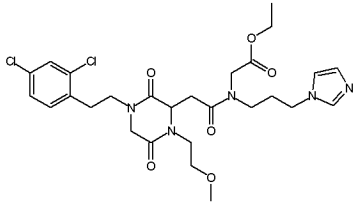
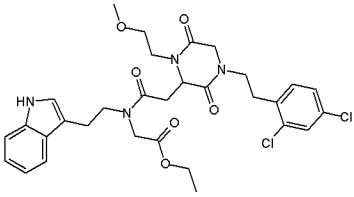
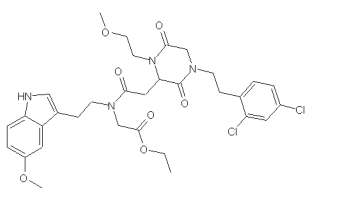
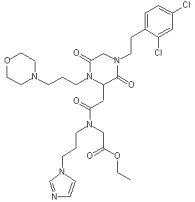
[0164]

Ic.9.14		乙基 2-(2-(4-(4-甲氧基苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(3-吗啉丙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	2.772	629
Ic.9.15		乙基 2-(2-(4-(4-甲氧基苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)乙酰氨基)醋酸酯		3.316	627
Ic.10.1		乙基 2-(N-(4-氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	4.376	626 628
Ic.10.2		乙基 2-(N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	4.621	660 662

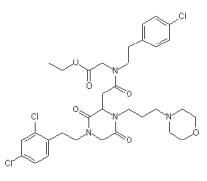
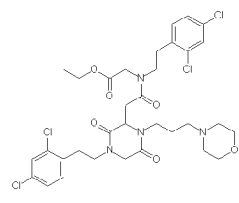
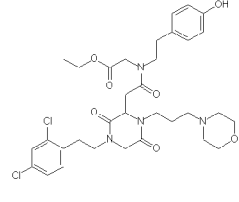
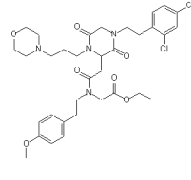
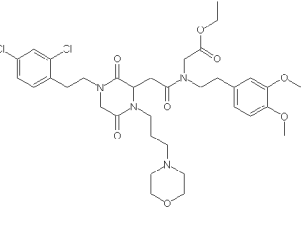
[0165]

Ic.10.3		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯 苯乙基)-1-(2-甲氧基 乙基)-3,6-二氧哌嗪-2- 基)-N-(4-羟苯乙基)乙 酰氨基)醋酸酯	B	3.637	608 610
Ic.10.4		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯 苯乙基)-1-(2-甲氧基 乙基)-3,6-二氧哌嗪-2- 基)-N-(4-甲氧基苯乙 基)乙酰氨基)醋酸酯	B	4.110	622 624
Ic.10.5		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯 苯乙基)-1-(2-甲氧基 乙基)-3,6-二氧哌嗪-2- 基)-N-(3,4-二甲氧基 苯乙基)乙酰氨基)醋 酸酯	B	3.917	652 654
Ic.10.6		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯 苯乙基)-1-(2-甲氧基 乙基)-3,6-二氧哌嗪-2- 基)-N-(4-氨基磺酰苯乙 基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.511	671 673
Ic.10.7		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯 苯乙基)-1-(2-甲氧基 乙基)-3,6-二氧哌嗪-2- 基)-N-(4-硝基苯乙基) 乙酰氨基)醋酸酯	B	4.084	637 639

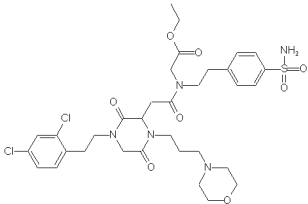
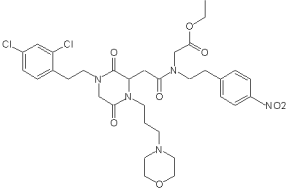
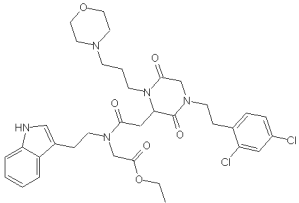
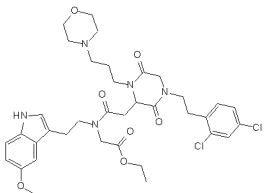
[0166]

Ic.10.8		乙基 2-(N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧嘧啶-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	2.759	596 598
Ic.10.9		乙基 2-(N-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧嘧啶-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	4.021	631 633
Ic.10.11		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧嘧啶-2-基)-N-(2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.941	661 663
Ic.10.14		乙基 2-(N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3-吗啉丙基)-3,6-二氧嘧啶-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	2.188	665 667

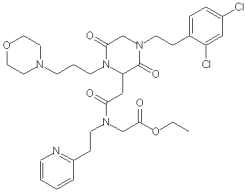
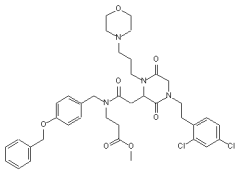
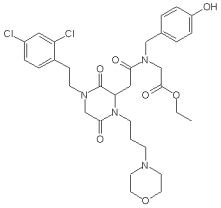
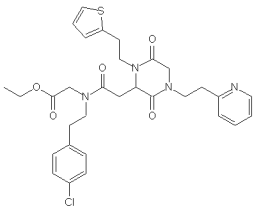
[0167]

Ic.11.1		乙基 2-(N-(4-氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3-吗啉丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.461	695 697
Ic.11.2		乙基 2-(N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3-吗啉丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.590	729 731
Ic.11.3		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3-吗啉丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)-N-(4-羟苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	2.970	677 679
Ic.11.4		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3-吗啉丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)-N-(4-甲氧基苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.295	691 693
Ic.11.5		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3-吗啉丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.150	721 723

[0168]

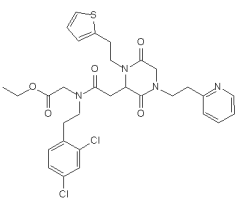
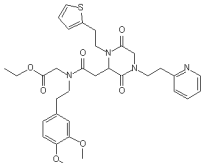
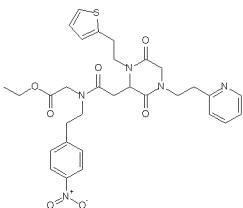
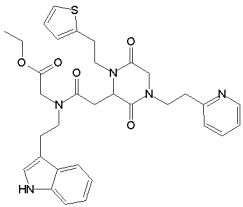
Ic.11.6		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3-吗啉丙基)-3,6-二氧嘧啶-2-基)-N-(4-氨磺酰苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	2.867	527 529
Ic.11.7		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3-吗啉丙基)-3,6-二氧嘧啶-2-基)-N-(4-硝基苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.291	706 708
Ic.11.9		乙基 2-(N-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3-吗啉丙基)-3,6-二氧嘧啶-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.234	700 702
Ic.11.11		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3-吗啉丙基)-3,6-二氧嘧啶-2-基)-N-(2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.164	730 732

[0169]

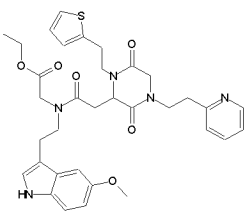
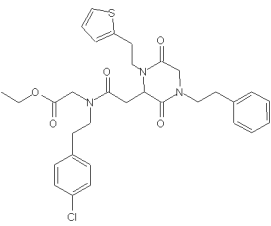
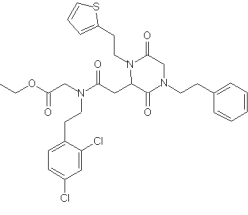
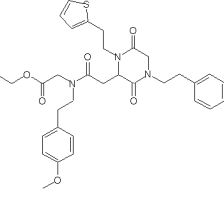
Ic.11.16		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3-吗啉丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	2.500	662 664
Ic.11.17		甲基 3-(N-(4-(苄氧基)苯基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3-吗啉丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰氨基)丙酸酯	B	3.551	735 737
Ic.11.18		乙基 2-(2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3-吗啉丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)-N-(4-羟苯基)乙酰氨基)醋酸酯	B	2.787	663 665
Ic.13.1		乙基 2-(N-(4-氯苯乙基)-2-(3,6-二氧代-4-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	C	3.763	611 613

[0170]

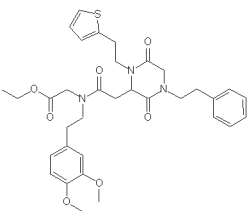
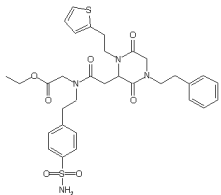
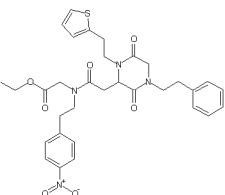
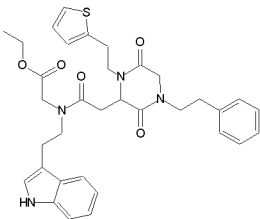
1

Ic.13.2		乙基 2-(N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(3,6-二氧代-4-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	C	3.957	645 647
Ic.13.5		乙基 2-(N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-2-(3,6-二氧代-4-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	C	3.378	637
Ic.13.7		乙基 2-(2-(3,6-二氧代-4-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-硝基苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	C	3.528	622
Ic.13.9		乙基 2-(N-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(3,6-二氧代-4-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	C	3.480	616

[0171]

Ic.13.11		乙基 2-(2-(3,6-二氧代-4-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	2.914	646
Ic.14.1		乙基 2-(N-(4-氯苯乙基)-2-(3,6-二氧代-4-苯乙基-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	4.331	610 612
Ic.14.2		乙基 2-(N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(3,6-二氧代-4-苯乙基-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	C	5.072	644 646
Ic.14.4		乙基 2-(2-(3,6-二氧代-4-苯乙基-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-甲氧基苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	4.101	606

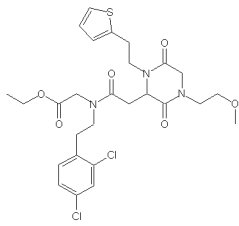
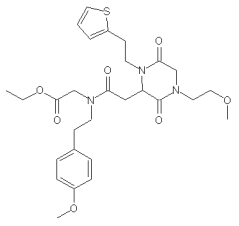
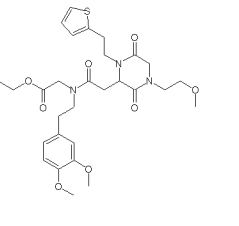
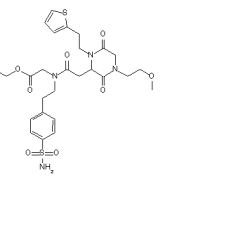
[0172]

Ic.14.5		乙基 2-(N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-2-(3,6-二氧代-4-苯乙基-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	C	4.432	636
Ic.14.6		乙基 2-(2-(3,6-二氧代-4-苯乙基-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-氨基磺酰苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.522	655
Ic.14.7		乙基 2-(2-(3,6-二氧代-4-苯乙基-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-硝基苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	C	4.578	621
Ic.14.9		乙基 2-(N-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(3,6-二氧代-4-苯乙基-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.996	616

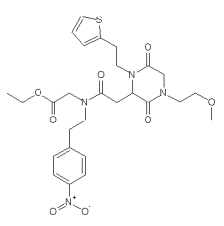
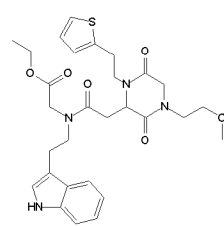
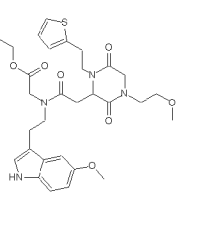
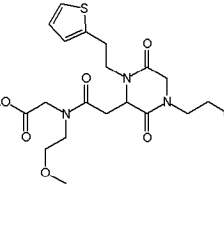
[0173]

Ic.14.11		乙基 2-(2-(3,6-二氧代-4-苯乙基-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基)乙酰氨基)醋酸酯	C	4.447	645
Ic.14.13		乙基 2-(2-(3,6-二氧代-4-苯乙基-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.610	530
Ic.14.19. 2		乙基 3-(N-苯基-2-(3,6-二氧代-4-苯乙基-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)丙酸酯	B	4.108	576
Ic.15.1		乙基 2-(N-(4-氯苯乙基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	C	4.337	564 566

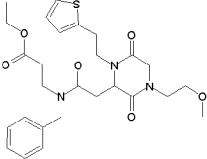
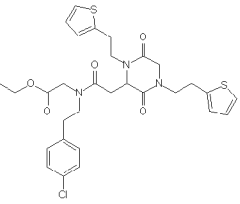
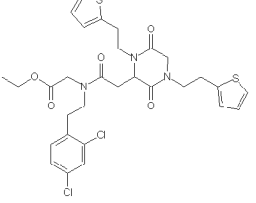
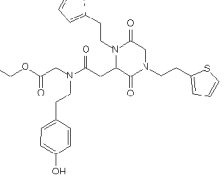
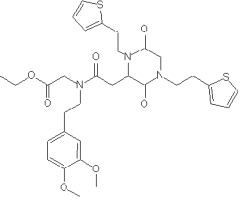
[0174]

Ic.15.2		乙基 2-(N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	C	4.580	598 600
Ic.15.4		乙基 2-(2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-甲氧基苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.548	560
Ic.15.5		乙基 2-(N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.885	590
Ic.15.6		乙基 2-(2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-氨基苯酰基)乙酰氨基)醋酸酯	B	2.923	609

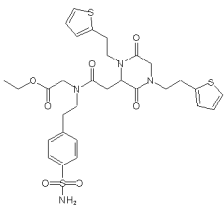
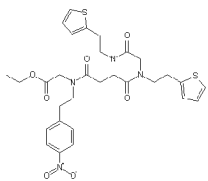
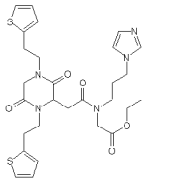
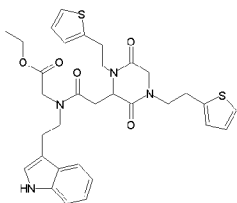
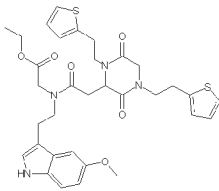
[0175]

Ic.15.7		乙基 2-(2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-硝基苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	C	4.057	575
Ic.15.9		乙基 2-(N-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.462	569
Ic.15.11		乙基 2-(N-(2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.383	599
Ic.15.13		乙基 2-(N-(2-甲氧基乙基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	2.916	484

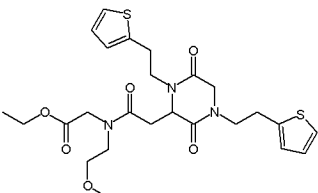
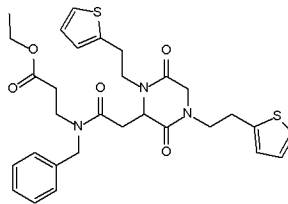
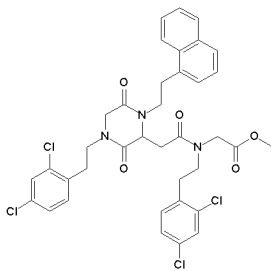
[0176]

Ic.15.19.2		乙基 3-(N- 苯基 -2-(4-(2- 甲氧基乙 基)-3,6- 二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌嗪-2-基)乙酰氨基) 丙酸酯	B	3.526	530
Ic.16.1		乙基 2-(N-(4-氯苯乙 基)-2-(3,6-二氧代-1,4- 二(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌嗪-2-基)乙酰氨基) 醋酸酯	C	4.793	616 618
Ic.16.2		乙基 2-(N-(2,4- 二氯 苯乙基)-2-(3,6-二氧代 -1,4-二(2-(苯硫-2-基) 乙基)哌嗪-2-基)乙酰 氨基)醋酸酯	C	5.008	650 652
Ic.16.3		乙基 2-(2-(3,6-二氧代 -1,4-二(2-(苯硫-2-基) 乙基)哌嗪-2-基)-N-(4- 羟苯乙基)乙酰氨基) 醋酸酯	B	3.569	598
Ic.16.5		乙基 2-(N-(3,4- 二甲 氧基苯乙基)-2-(3,6-二 氧代-1,4-二(2-(苯硫-2- 基)乙基)哌嗪-2-基)乙 酰氨基)醋酸酯	B	3.836	642

[0177]

Ic.16.6		乙基 2-(2-(3,6-二氧代-1,4-二(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-氨基磺酰苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.450	660
Ic.16.7		乙基 2-(2-(3,6-二氧代-1,4-二(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-硝基苯乙基)乙酰氨基)醋酸酯	C	4.522	627
Ic.16.8		乙基 2-(N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(3,6-二氧代-1,4-二(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	2.709	586
Ic.16.9		乙基 2-(N-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(3,6-二氧代-1,4-二(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.937	621
Ic.16.11		乙基 2-(2-(3,6-二氧代-1,4-二(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.857	651

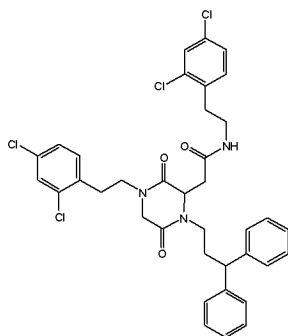
[0178]

Ic.16.13		乙基 2-(2-(3,6-二氧代-1,4-二(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰氨基)醋酸酯	B	3.530	536
Ic.16.19.2		乙基 3-(N-苯基-2-(3,6-二氧代-1,4-二(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰氨基)丙酸酯	B	4.040	582
Ic.21.2		甲基 2-(N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(2-(萘-1-基)乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰氨基)醋酸酯	B	5.087	743 745

[0179] 式 Id 的化合物

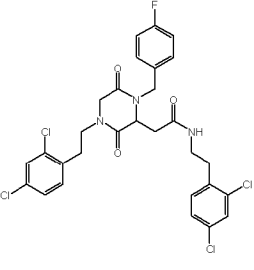
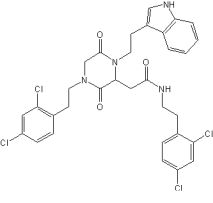
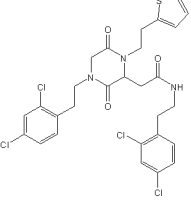
[0180] Id. 1. 2N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3,3-二苯丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰胺

[0181]

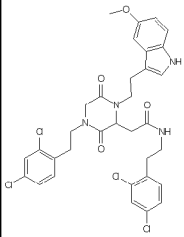
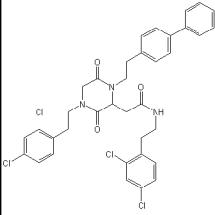
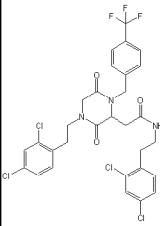


[0182] 将酸 X. 1 (100mg, 1 摩尔当量) 加入到在 2ml 的 DCM 中的 2,4-二氯苯乙胺 (IVc, 28 μ L, 1 摩尔当量)、DIC (85 μ L, 3 摩尔当量) 和三乙胺 (80 μ L, 3 摩尔当量) 溶液中, 并在室温下搅拌混合物 3 小时。用 NaOH 中和粗反应产物, 并用 DCM 提取。用饱和氯化钠洗涤有机提取物, 在无水 MgSO_4 中干燥, 减压下蒸发以获得 96mg 的期望的化合物 Id. 1. 2 (产率: 73%, 纯度: 89%)。对于 $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_3$ HRMS (M+H)⁺ 计算的值为 710. 1511, 实验的值为 710. 1522。

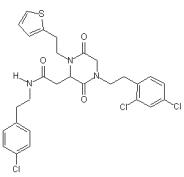
[0183]

实 施 例	结构	化合物	HRMS (M + H) ⁺ :	
			计算的	实验的
Id.2.2		N-(2,4- 二 氯 苯 乙 基)-2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙 基)-1-(4-氟 苯 基)-3,6-二氧 哌 嗪-2-基)乙 酰 胺	C ₂₉ H ₂₆ Cl ₄ FN ₃ O ₃ 624.0791	624.25
Id.3.2		2-(1-(2-(1 <i>H</i> -吲 哚-3-基)乙 基)-4-(2,4- 二 氯 苯 乙 基)-3,6- 二 氧 哌 嗪-2- 基)-N-(2,4-二氯苯乙基)乙 酰 胺	C ₃₂ H ₃₀ Cl ₄ N ₄ O ₃ 659.115	659.1163
Id.4.2		N-(2,4- 二 氯 苯 乙 基)-2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙 基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫 -2-基)乙基)哌 嗪-2-基)乙 酰 胺	C ₂₈ H ₂₇ Cl ₄ N ₃ O ₃ S 626.0605	626.0589

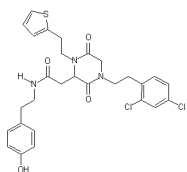
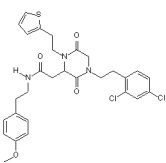
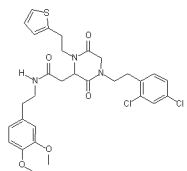
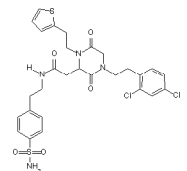
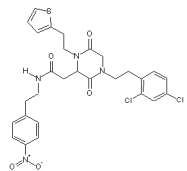
[0184]

Id.5.2		N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰胺-1-(2-(5-甲氧基-1 <i>H</i> -咪唑-3-基)乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰胺	$C_{33}H_{32}Cl_4N_4O_4$ 689.1256	689.30
Id.6.2		2-(1-(2-([1,1'-二苯基]-4-基)乙基)-4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)-N-(2,4-二氯苯乙基)乙酰胺	$C_{36}H_{33}Cl_4N_3O_3$ 696.1354	696.1335
Id.7.2		N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-2-基)乙酰胺	$C_{30}H_{26}Cl_4F_3N_3O_3$ 674.0759	674.35

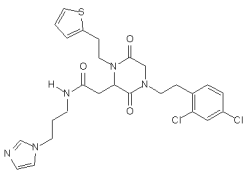
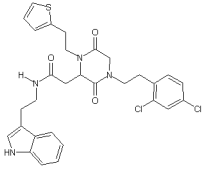
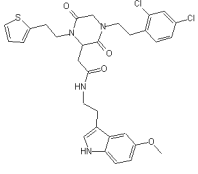
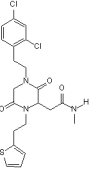
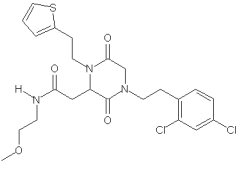
[0185]

实施例	结构	化合物	方法	tr	m/z
Id.4.1		N-(4-氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	4.869	592 594

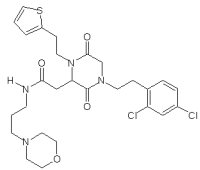
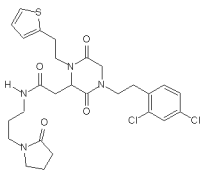
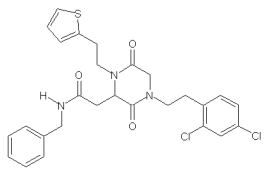
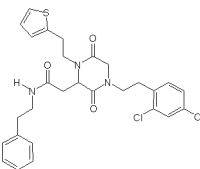
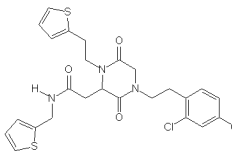
[0186]

Id.4.3		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧化-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-羟苯乙基)乙酰胺	C	4.193	574 576
Id.4.4		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧化-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-甲氧基苯乙基)乙酰胺	C	4.62	588 590
Id.4.5		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧化-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)乙酰胺	C	4.455	618 620
Id.4.6		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧化-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-氨磺酰苯乙基)乙酰胺	C	4.079	637 639
Id.4.7		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧化-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-硝基苯乙基)乙酰胺	C	4.599	603 605

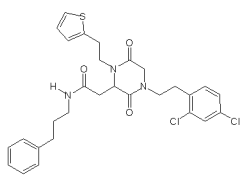
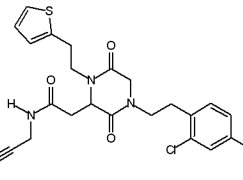
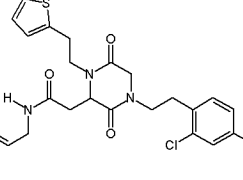
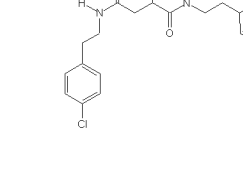
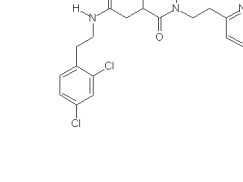
[0187]

Id.4.8		N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	3.410	543 545
Id.4.9		N-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	4.565	597 599
Id.4.11		3-(2-(3-(2-氨基乙基)-5-甲氧基-1H-吲哚-1-基)-2-氧代乙基)-1-(2,4-二氯苯乙基)-4-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2,5-二酮	C	4.498	627 629
Id.4.12		2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-甲基乙酰胺	C	3.988	468 470
Id.4.13		2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺	C	4.086	512 514

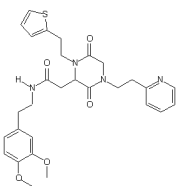
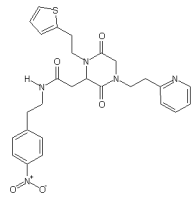
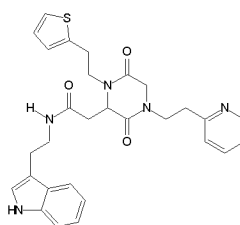
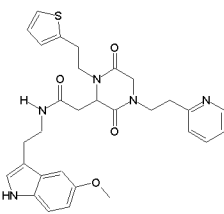
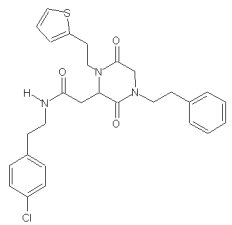
[0188]

Id.4.14		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙 基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯 硫-2-基)乙基)哌嗪-2- 基)-N-(3-吗啉丙基)乙酰 胺	C	3.440	581 583
Id.4.15		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙 基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯 硫-2-基)乙基)哌嗪-2- 基)-N-(3-(2-氧代吡咯烷 -1-基)丙基)乙酰胺	C	3.953	579 581
Id.4.19		N-苯基-2-(4-(2,4-二氯苯 乙基)-3,6-二氧代 -1-(2-(苯硫-2-基)乙基) 哌嗪-2-基)乙酰胺	C	4.584	544 546
Id.4.23		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙 基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯 硫-2-基)乙基)哌嗪-2- 基)-N-苯乙基乙酰胺	C	4.661	558 560
Id.4.24		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙 基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯 硫-2-基)乙基)哌嗪-2- 基)-N-(苯硫-2-基甲基) 乙酰胺	C	4.501	550 552

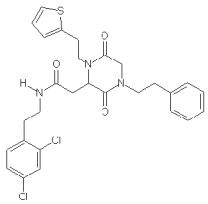
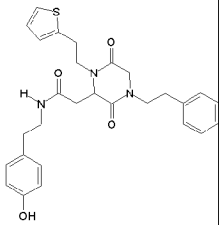
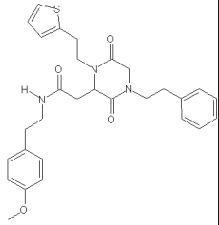
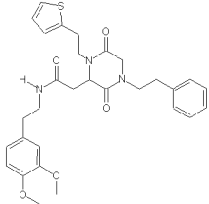
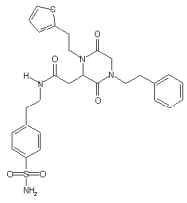
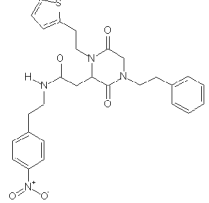
[0189]

Id.4.25		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙 基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯 硫-2-基)乙基)哌嗪-2- 基)-N-(3-苯丙基)乙酰胺	C	4.796	572 574
Id.4.26		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙 基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯 硫-2-基)乙基)哌嗪-2- 基)-N-(丙-2-炔-1-基)乙 酰胺	C	4.175	492 494
Id.4.27		N-烯丙基-2-(4-(2,4-二氯 苯 乙 基)-3,6- 二 氧 代 -1-(2-(苯 硫 -2- 基) 乙 基) 哌嗪-2-基)乙酰胺	C	4.269	494 496
Id.13.1		N-(4-氯 苯 乙 基)-2-(3,6- 二氧代-4-(2-(吡啶-2-基) 乙 基)-1-(2-(苯 硫 -2- 基) 乙 基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	3.382	525
Id.13.2		N-(2,4- 二 氯 苯 乙 基)-2-(3,6- 二 氧 代 -4-(2-(吡 啶 -2- 基) 乙 基)-1-(2-(苯 硫 -2- 基) 乙 基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	3.561	559 561

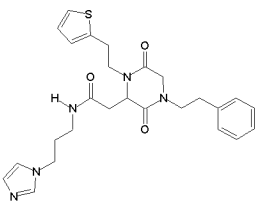
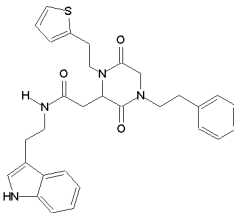
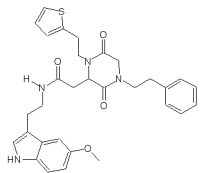
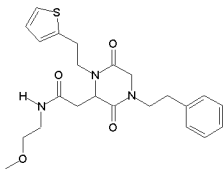
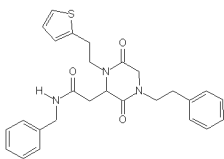
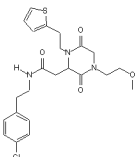
[0190]

Id.13.5		N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-2-(3,6-二氧代-4-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	3.018	551
Id.13.7		2-(3,6-二氧代-4-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-硝基苯乙基)乙酰胺	C	3.149	536
Id.13.9		N-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(3,6-二氧代-4-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	3.170	530
Id.13.11		2-(3,6-二氧代-4-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基)乙酰胺	C	3.123	560
Id.14.1		N-(4-氯苯乙基)-2-(3,6-二氧代-4-苯乙基)-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	B	3.931	524 526

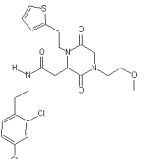
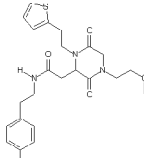
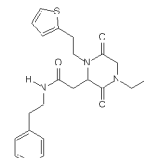
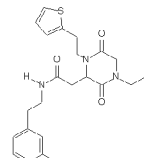
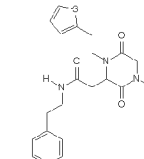
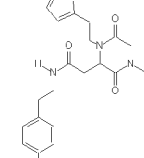
[0191]

Id.14.2		N-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-2-(3,6- 二 氧 代 -4- 苯乙基-1-(2-(苯 硫 -2- 基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	B	4.163	558 560
Id.14.3		2-(3,6- 二 氧 代 -4- 苯 乙基)-1-(2-(苯 硫 -2- 基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4- 羟 苯 乙基)乙酰胺	B	3.225	506
Id.14.4		2-(3,6- 二 氧 代 -4- 苯 乙基)-1-(2-(苯 硫 -2- 基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4- 甲 氧 基 苯 乙基)乙酰胺	B	3.671	520
Id.14.5		N-(3,4- 二 甲 氧 基 苯 乙基)-2-(3,6- 二 氧 代 -4- 苯乙基-1-(2-(苯 硫 -2- 基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	B	3.487	550
Id.14.6		2-(3,6- 二 氧 代 -4- 苯 乙基)-1-(2-(苯 硫 -2- 基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4- 氨 磺 酰 苯 乙基)乙酰胺	B	3.112	569
Id.14.7		2-(3,6- 二 氧 代 -4- 苯 乙基)-1-(2-(苯 硫 -2- 基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4- 硝 基 苯 乙基)乙酰胺	B	4.184	535

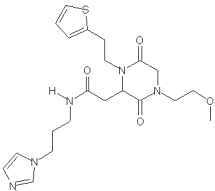
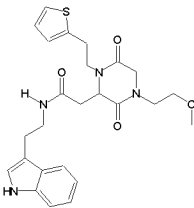
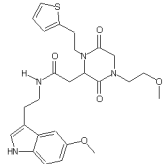
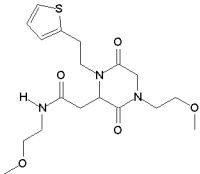
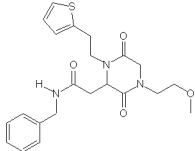
[0192]

Id.14.8		N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(3,6-二氧代-4-苯乙基)-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	B	2.456	494
Id.14.9		N-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(3,6-二氧代-4-苯乙基)-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	B	3.626	529
Id.14.11		2-(3,6-二氧代-4-苯乙基)-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基)乙酰胺	B	3.552	559
Id.14.13		2-(3,6-二氧代-4-苯乙基)-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺	B	3.044	444
Id.14.19		N-苯基-2-(3,6-二氧代-4-苯乙基)-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	B	3.600	476
Id.15.1		N-(4-氯苯乙基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	B	3.346	478 480

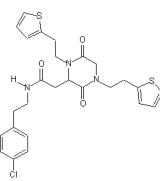
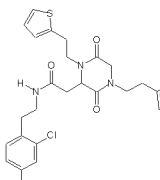
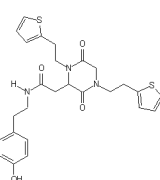
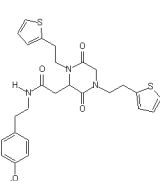
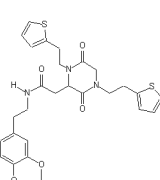
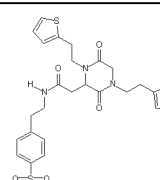
[0193]

Id.15.2		N-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-2-(4-(2- 甲 氧 基 乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	B	3.596	512 514
Id.15.3		N-(4-羟苯乙基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	B	2.547	460
Id.15.4		2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-甲氧基苯乙基)乙酰胺	B	3.046	474
Id.15.5		N-(3,4- 二 甲 氧 基 苯 乙基)-2-(4-(2- 甲 氧 基 乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	B	2.850	504
Id.15.6		2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-氨基磺酰苯乙基)乙酰胺	B	2.433	523
Id.15.7		2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-硝基苯乙基)乙酰胺	B	3.041	489

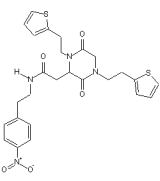
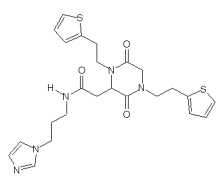
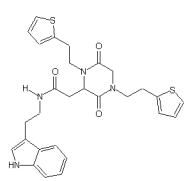
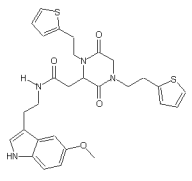
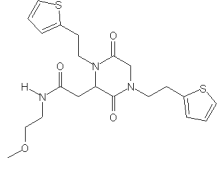
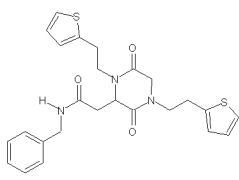
[0194]

Id.15.8		N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	B	1.847	448
Id.15.9		N-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	B	3.033	483
Id.15.11		N-(2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	B	2.962	513
Id.15.13		N-(2-甲氧基乙基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	B	2.275	398
Id.15.19		N-苯基-2-(4-(2-甲氧基乙基)-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	B	2.919	430

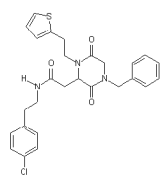
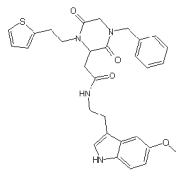
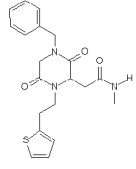
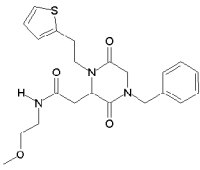
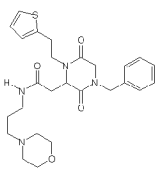
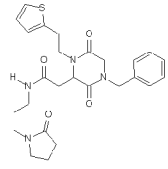
[0195]

Id.16.1		N-(4-氯苯乙基)-2-(3,6-二氧代-1,4-二(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	B	3.861	530 532
Id.16.2		N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(3,6-二氧代-1,4-二(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	B	4.094	564 566
Id.16.3		2-(3,6-二氧代-1,4-二(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-羟苯乙基)乙酰胺	B	3.145	512
Id.16.4		2-(3,6-二氧代-1,4-二(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-甲氧基苯乙基)乙酰胺	B	3.600	526
Id.16.5		N-(3,4-二甲氧基苯乙基)-2-(3,6-二氧代-1,4-二(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	B	3.409	556
Id.16.6		2-(3,6-二氧代-1,4-二(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(4-氨磺酰苯乙基)乙酰胺	B	3.029	575

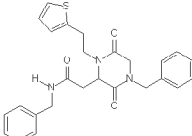
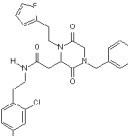
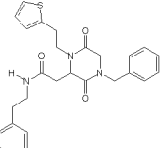
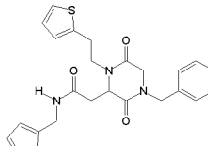
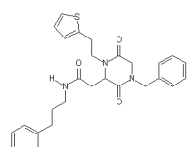
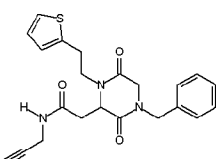
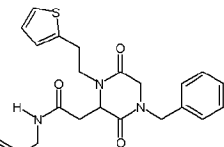
[0196]

Id.16.7		2-(3,6- 二 氧 代 -1,4- 二 (2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪 -2-基)-N-(4-硝基苯乙基) 乙酰胺	B	3.578	541
Id.16.8		N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙 基)-2-(3,6-二氧代-1,4-二 (2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪 -2-基)乙酰胺	B	2.377	500
Id.16.9		N-(2-(1H-吲哚-3-基)乙 基)-2-(3,6-二氧代-1,4-二 (2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪 -2-基)乙酰胺	B	3.554	535
Id.16.11		2-(3,6- 二 氧 代 -1,4- 二 (2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪 -2-基)-N-(2-(5-甲氧基 -1H-吲哚-3-基)乙基)乙 酰胺	B	3.481	565
Id.16.13		2-(3,6- 二 氧 代 -1,4- 二 (2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪 -2-基)-N-(2-甲氧基乙基) 乙酰胺	B	2.948	450
Id.16.19		N- 苯 基 -2-(3,6- 二 氧 代 -1,4-二(2-(苯硫-2-基)乙 基)哌嗪-2-基)乙酰胺	B	3.519	482

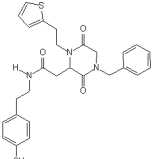
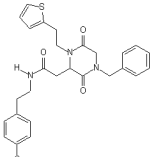
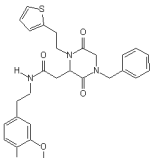
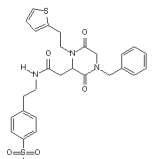
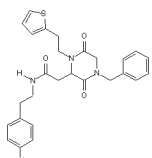
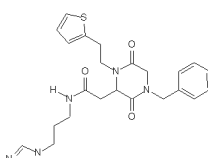
[0197]

Id.17.1		2-(4- 苯基 -3,6- 二氧代 -1-(2-(苯硫 -2-基) 乙基) 嘧啶-2-基)-N-(4-氯苯乙 基)乙酰胺	C	4.354	510 512
Id.17.11		3-(2-(3-(2-氨基乙基)-5- 甲氧基 -1H- 咪唑 -1- 基)-2-氧代乙基)-1-苯基 -4-(2-(苯硫 -2-基) 乙基) 嘧啶-2,5-二酮	C	3.984	545
Id.17.12		2-(4- 苯基 -3,6- 二氧代 -1-(2-(苯硫 -2-基) 乙基) 嘧啶-2-基)-N-甲基乙酰胺	C	3.355	386
Id.17.13		2-(4- 苯基 -3,6- 二氧代 -1-(2-(苯硫 -2-基) 乙基) 嘧啶-2-基)-N-(2-甲氧基 乙基)乙酰胺	C	3.472	430
Id.17.14		2-(4- 苯基 -3,6- 二氧代 -1-(2-(苯硫 -2-基) 乙基) 嘧啶-2-基)-N-(3-吗啉丙 基)乙酰胺	C	2.984	499
Id.17.15		2-(4- 苯基 -3,6- 二氧代 -1-(2-(苯硫 -2-基) 乙基) 嘧啶-2-基)-N-(3-(2-氧代 吡咯烷-1-基)丙基)乙酰胺	C	3.407	497

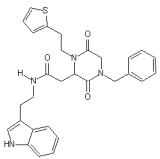
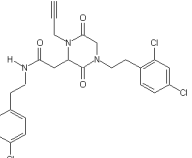
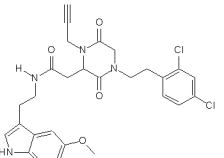
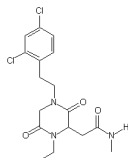
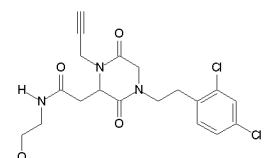
[0198]

Id.17.19		N-苯基-2-(4-苯基-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	4.021	462
Id.17.2		2-(4-苯基-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(2,4-二氯苯乙基)乙酰胺	C	4.596	544 546
Id.17.23		2-(4-苯基-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-苯乙基乙酰胺	C	4.131	476
Id.17.24		2-(4-苯基-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(苯硫-2-基甲基)乙酰胺	C	3.936	468
Id.17.25		2-(4-苯基-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(3-苯丙基)乙酰胺	C	4.294	490
Id.17.26		2-(4-苯基-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)-N-(丙-2-炔-1-基)乙酰胺	C	3.568	410
Id.17.27		N-烯丙基-2-(4-苯基-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	3.651	412

[0199]

Id.17.3		2-(4- 苯 基 -3,6- 二 氧 代 -1-(2-(苯 硫 -2- 基) 乙 基) 哌 嗪 -2- 基)-N-(4- 羟 苯 乙 基)乙 酰 胺	C	3.656	492
Id.17.4		2-(4- 苯 基 -3,6- 二 氧 代 -1-(2-(苯 硫 -2- 基) 乙 基) 哌 嗪 -2- 基)-N-(4- 甲 氧 基 苯 乙 基)乙 酰 胺	C	4.091	506
Id.17.5		2-(4- 苯 基 -3,6- 二 氧 代 -1-(2-(苯 硫 -2- 基) 乙 基) 哌 嗪 -2- 基)-N-(3,4- 二 甲 氧 基 苯 乙 基)乙 酰 胺	C	3.917	536
Id.17.6		2-(4- 苯 基 -3,6- 二 氧 代 -1-(2-(苯 硫 -2- 基) 乙 基) 哌 嗪 -2- 基)-N-(4- 氨 磺 酰 苯 乙 基)乙 酰 胺	C	3.548	555
Id.17.7		2-(4- 苯 基 -3,6- 二 氧 代 -1-(2-(苯 硫 -2- 基) 乙 基) 哌 嗪 -2- 基)-N-(4- 硝 基 苯 乙 基)乙 酰 胺	C	4.086	521
Id.17.8		N-(3-(1H- 咪 唑 -1- 基) 丙 基)-2-(4- 苯 基 -3,6- 二 氧 代 -1-(2-(苯 硫 -2- 基) 乙 基)哌 嗪 -2- 基)乙 酰 胺	C	3.000	480

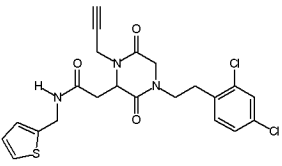
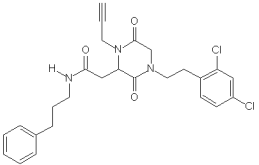
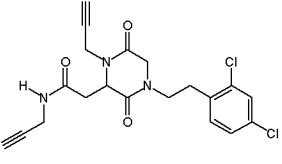
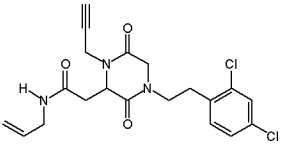
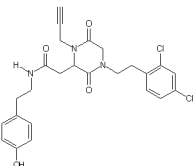
[0200]

Id.17.9		N-(2-(1H-吲哚-3-基)乙基)-2-(4-苯基-3,6-二氧代-1-(2-(苯硫-2-基)乙基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	4.059	515
Id.19.1		N-(4-氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	4.548	520 522
Id.19.11		2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-2-基)-N-(2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)乙基)乙酰胺	C	4.166	555 557
Id.19.12		2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-2-基)-N-甲基乙酰胺	C	3.552	396 398
Id.19.13		2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺	C	3.670	440 442

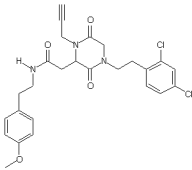
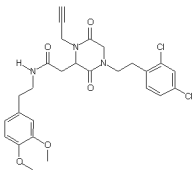
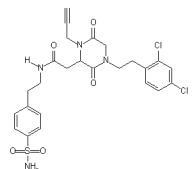
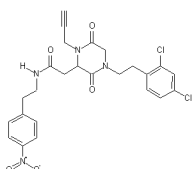
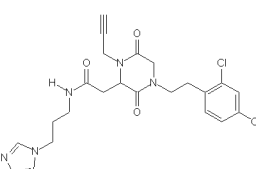
[0201]

Id.19.14		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(丙-2-炔 -1- 基) 哌 嗪 -2-基)-N-(3-吗啉丙基)乙酰胺	C	3.081	509 511
Id.19.15		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(丙-2-炔 -1- 基) 哌 嗪 -2-基)-N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)乙酰胺	C	3.579	507 509
Id.19.19		N-苯基-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	4.214	472 474
Id.19.2		N-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	4.798	554 556 558
Id.19.23		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-2-基)-N-苯乙基乙酰胺	C	4.329	486 488

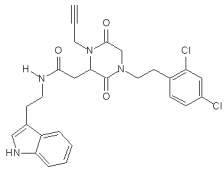
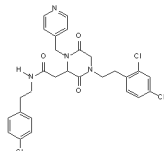
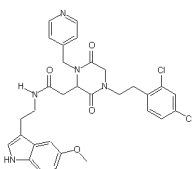
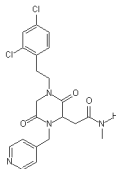
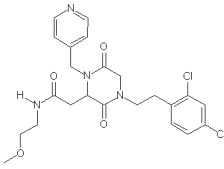
[0202]

Id.19.24		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙 基)-3,6-二氧代-1-(丙-2- 炔 -1- 基) 哌 嗪 -2- 基)-N-(苯硫 -2-基甲基) 乙酰胺	C	4.147	478 480
Id.19.25		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙 基)-3,6-二氧代-1-(丙-2- 炔 -1- 基) 哌 嗪 -2- 基)-N-(3-苯丙基)乙酰胺	C	4.493	500 502
Id.19.26		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙 基)-3,6-二氧代-1-(丙-2- 炔 -1- 基) 哌 嗪 -2- 基)-N-(丙-2-炔-1-基)乙 酰胺	C	3.779	420 422
Id.19.27		N-烯丙基-2-(4-(2,4-二氯 苯 乙 基)-3,6- 二 氧 代 -1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-2- 基)乙酰胺	C	3.864	422 424
Id.19.3		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙 基)-3,6-二氧代-1-(丙-2- 炔 -1- 基) 哌 嗪 -2- 基)-N-(4-羟苯乙基)乙酰胺	C	3.840	502 504

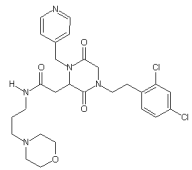
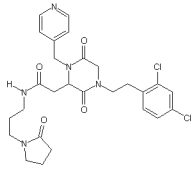
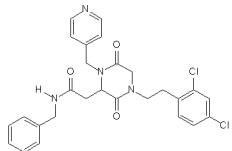
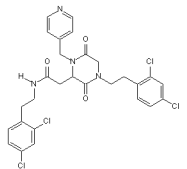
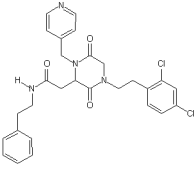
[0203]

Id.19.4		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(丙-2-炔 -1- 基) 哌 嗪 -2-基)-N-(4-甲氧基苯乙基)乙酰胺	C	4.289	516 518
Id.19.5		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(丙-2-炔 -1- 基) 哌 嗪 -2-基)-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)乙酰胺	C	4.109	546 548
Id.19.6		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(丙-2-炔 -1- 基) 哌 嗪 -2-基)-N-(4-氨基磺酰苯乙基)乙酰胺	C	3.717	565 567
Id.19.7		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(丙-2-炔 -1- 基) 哌 嗪 -2-基)-N-(4-硝基苯乙基)乙酰胺	C	4.275	531 533
Id.19.8		N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	3.099	490 492

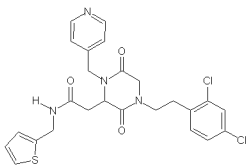
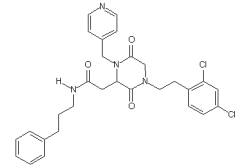
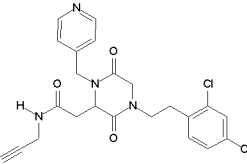
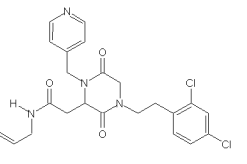
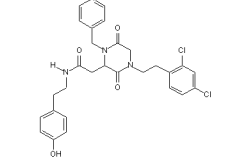
[0204]

Id.19.9		N-(2-(1H-吡啶-3-基)乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	4.245	525 527
Id.22.1		N-(4-氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	3.822	573 575
Id.22.11		2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)-N-(2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙基)乙酰胺	C	3.511	608 610
Id.22.12		2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)-N-甲基乙酰胺	C	3.015	449 451
Id.22.13		2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺	C	3.103	493 495

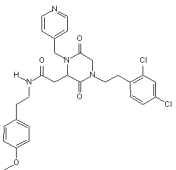
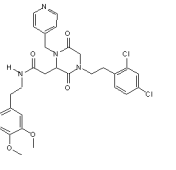
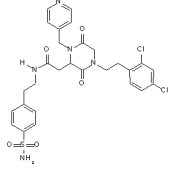
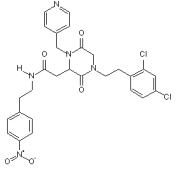
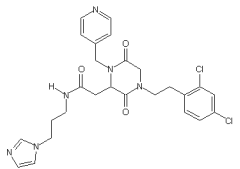
[0205]

Id.22.14		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)-N-(3-吗啉丙基)乙酰胺	C	2.680	562 564
Id.22.15		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)-N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)乙酰胺	C	3.098	560 562
Id.22.19		N-苯基-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	3.524	525 527
Id.22.2		N-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	4.012	607 609
Id.22.23		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)-N-苯乙基乙酰胺	C	3.545	539 542

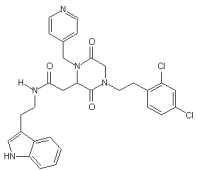
[0206]

Id.22.24		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)-N-(苯硫-2-基甲基)乙酰胺	C	3.441	531 533
Id.22.25		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)-N-(3-苯丙基)乙酰胺	C	3.732	553 555
Id.22.26		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)-N-(丙-2-炔-1-基)乙酰胺	C	3.143	473 475
Id.22.27		N-烯丙基-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	3.227	475 477
Id.22.3		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)-N-(4-羟苯乙基)乙酰胺	C	3.273	555 557

[0207]

Id.22.4		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)-N-(4-甲氧基苯乙基)乙酰胺	C	3.603	569 571
Id.22.5		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)-N-(3,4-二甲氧基苯乙基)乙酰胺	C	3.466	599 601
Id.22.6		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)-N-(4-氨磺酰苯乙基)乙酰胺	C	3.173	618 620
Id.22.7		2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)-N-(4-硝基苯乙基)乙酰胺	C	3.607	584 586
Id.22.8		N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(4-(2,4- 二 氯 苯 乙基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	2.668	543 545

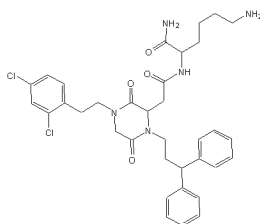
[0208]

Id.22.9		N-(2-(1H-吡啶-3-基)乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯基)-3,6-二氧代-1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-2-基)乙酰胺	C	3.569	578 580
---------	---	--	---	-------	------------

[0209] 式 Ie 的化合物

[0210] Ie. 16-氨基-2-(2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3,3-二苯丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰氨基)己酰胺

[0211]

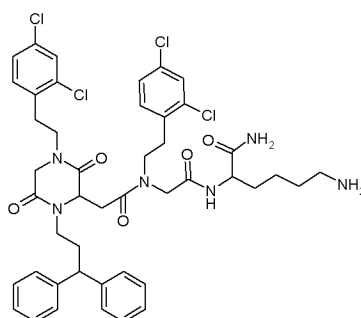


[0212] 用在 DMF 中的 5ml 的 20% 的哌啶给 Rink 酰胺-Fmoc 树脂 (II, 500mg, 0.305mmol) 去保护, 60℃ 下, 在微波反应器中搅拌 2 分钟。过滤树脂, 并用 DMF (3x 15ml)、异丙醇 (3x 15ml) 和 DCM (3x 15ml) 洗涤。然后使用在 5ml 的 DMF 中的 HOBT (82mg, 2 摩尔当量) 和 DIC (96 μL, 2 摩尔当量), 将 Fmoc-L-Lys (Boc)-OH 氨基酸 (XI, 286mg, 2 摩尔当量) 结合于树脂。室温下搅拌混合物 1 小时。过滤树脂, 并用 DMF (3x 15ml)、异丙醇 (3x 15ml) 和 DCM (3x 15ml) 洗涤。用在 DMF 中的 5ml 的 20% 的哌啶去除 Fmoc 基团 20 分钟, 然后过滤树脂, 并用 DMF (3x 15ml)、异丙醇 (3x 15ml) 和 DCM (3x 15ml) 洗涤。随后, 用在 5ml 的 DMF 中的酸 X (181mg, 1.1 摩尔当量)、HATU (348mg, 3 摩尔当量)、HOBT (123mg, 3 摩尔当量) 和 DIPEA (0.313ml, 6 摩尔当量) 溶液处理树脂。室温下搅拌反应混合物 16 小时。干燥树脂, 并用 DMF (3x 3ml)、异丙醇 (3x 3ml) 和 DCM (3x 3ml) 洗涤, 随后用 80 : 20 : 2.5 : 2.5 的 TFA/DCM/水/三异丙基硅烷 (5ml) 的混合物处理。过滤树脂, 减压下进行蒸发。使用二氯甲烷-甲醇-氨混合物梯度, 通过正相色谱法纯化获得的残留物以获得 15mg 的期望的化合物 (Ie. 1, 产率 : 8%, 纯度 : 100%)。对于 C₃₅H₄₁Cl₂N₅O₄, MS (M+H)⁺ 计算的值为 666.26, 实验的值为 666.40。

[0213] 式 If 的化合物

[0214] If. 1. 26-氨基-2-(2-(N-(2,4-二氯苯乙基)-2-(4-(2,4-二氯苯乙基)-1-(3,3-二苯丙基)-3,6-二氧哌嗪-2-基)乙酰氨基)乙酰氨基)己酰胺

[0215]



[0216] 用在 DMF 中的 8ml 20% 的哌啶给 Rink 酰胺-Fmoc 树脂 (II, 800mg, 0.42mmol) 去保护, 60℃ 下, 在微波反应器中搅拌 2 分钟。过滤树脂, 并用 DMF (3x 15ml)、异丙醇 (3x 15ml) 和 DCM (3x 15ml) 洗涤。使用在 DMF 中 8ml 的 HOBT (143mg, 2 摩尔当量) 和 DIC (165 μL, 2 摩尔当量), 将 Fmoc-L-Lys(Boc)-OH 氨基酸 (XII, 497mg, 2 摩尔当量) 结合于树脂。室温下搅拌混合物 1 小时。过滤树脂, 并用 DMF (3x 15ml)、异丙醇 (3x 15ml) 和 DCM (3x 15ml) 洗涤。用在 DMF 中的 8ml 的 20% 哌啶去除 Fmoc 基团 20 分钟, 过滤树脂, 并用 DMF (3x 15ml)、异丙醇 (3x 15ml) 和 DCM (3x 15ml) 洗涤。随后, 用在 1 : 2DMF : DCM (8ml) 中的溴乙酸 (III, 295mg, 4 摩尔当量) 和 DIC (0.33ml, 4 摩尔当量) 溶液处理树脂, 并且在室温下搅拌树脂 20 分钟。过滤树脂, 并用 DMF (3x 3ml)、异丙醇 (3x 3ml) 和 DCM (3x 3ml) 洗涤。随后将在 12ml 的 DMF 中的 2,4-二氯苯乙胺 (IVd, 0.32ml, 4 摩尔当量) 和三乙胺 (0.295ml, 4 摩尔当量) 的溶液加入到树脂中, 并在室温下搅拌悬浊液 3 小时。弃上清, 并在相同的条件下重复进行反应。过滤树脂, 并用 DMF (3x 3ml)、异丙醇 (3x 3ml) 和 DCM (3x 3ml) 洗涤以获得树脂 XIV, 该树脂 XIV 用在 8ml 的 DMF 中的酸 X (274mg, 2 摩尔当量)、HATU (116mg, 1.6 摩尔当量)、HOBT 和 DIPEA (0.295ml, 3.2 摩尔当量) 溶液处理。室温下, 搅拌反应混合物 3 小时。干燥树脂, 并用 DMF (3x 3ml)、异丙醇 (3x 3ml) 和 DCM (3x 3ml) 洗涤, 且随后在室温下, 用 80 : 20 : 2.5 : 2.5 的 TFA/DCM/水/三异丙基硅烷 (5ml) 的混合物处理 30 分。过滤树脂, 并在减压下进行蒸发。使用乙腈-水混合物梯度, 通过半制备反相高效液相色谱法纯化残留物以获得 128mg 的期望的化合物 (If. 1.2, 产率 : 34%, 纯度 : 99%)。对于 $C_{45}H_{50}Cl_4N_6O_5$, HRMS (M+H)⁺ 计算的值为 895.2675; 实验的值为 895.2648。

[0217] 药学实施例

[0218] 体外凋亡体形成抑制试验

[0219] 30℃ 下, 存在 (10 μM 的浓度) 或不存在 (作为对照) 化合物时, 在检测缓冲液 (20mM Hepes-KOH pH 7.5、10mM KCl、1.5mM MgCl₂、1mMEDTA、1mM EGTA、1mM DTT、0.1mM PMSF) 中在昆虫细胞 (rApaf-1) 中培养 15 分钟产生的重组 Apaf-1。最终的 rApaf-1 浓度为 40nM。然后加入 dATP/Mg (Sigma) 和纯化的马细胞色素 c (Sigma) 以使终浓度分别达到 100 μM 和 0.1 μM。30℃ 下, 培养 60 分钟, 然后加入在大肠杆菌 (E. coli) 中产生的重组胱天蛋白酶原-9 (重组胱天蛋白酶原-9, 终浓度 0.1 μM), 之后加入胱天蛋白酶-9 荧光底物 Ac-LEDH-afc (终浓度 50 μM) 之前, 30℃ 下, 培养 10 分钟。总检测体积是 200 μL。在 Wallac 1420 Workstation ($\lambda_{exc} = 390nm$, $\lambda_{em} = 510nm$) 中, 通过在 37℃ 下 afc 的释放连续监测胱天蛋白酶的活性。

[0220] 下表中, 以 Apaf-1 抑制百分比表示了在实施例中描述的一些化合物的活性值。

[0221]

实施例	Apaf-1 抑制%
I.1.20	36
I.1.16	46
I.1.25	26
Ia.6.2	29
Ib.1.2	72
Ib.2.2	28
Ib.3.2	48
Ic.3.2	29
Ic.5.2	23
Id.5.2	40
If.1.2	80