



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119301111 A

(43) 申请公布日 2025. 01. 10

(21) 申请号 202380029742.4

(22) 申请日 2023.03.22

(30) 优先权数据

2204142.0 2022.03.24 GB

2213816.8 2022.09.22 GB

2301448.3 2023.02.01 GB

2301757.7 2023.02.08 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/057338 2023.03.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/180388 EN 2023.09.28

(71) 申请人 葛兰素史密斯科莱知识产权发展有限公司

地址 英国斯蒂夫尼奇

(72) 发明人 P·班伯勒 J·D·哈林

A·H·米娅 A·J·纳丁

C·M·罗伯逊 R·R·莎

I·E·D·史密斯 C·P·廷沃思

C·R·韦拉卫

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 贾兆年

(51) Int.Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

权利要求书10页 说明书375页

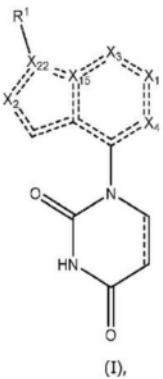
(54) 发明名称

作为PROTAC中的降解决定子的2,4-二氧化四氢嘧啶基衍生物

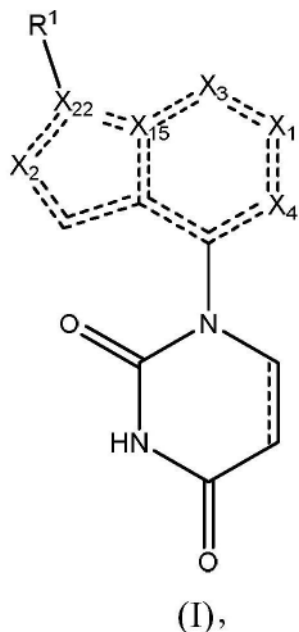
(57) 摘要

本发明提供了一系列结合cereblon的2,4-二氧化四氢嘧啶基衍生物及其作为PROTAC中的降解决定子的应用。还公开了含有2,4-二氧化四氢嘧啶基降解决定子的雄激素受体PROTAC及这

些PROTAC的医学用途。



1. 式 (I) 化合物、式 (I) 化合物的互变异构体、或其盐:



其中:

X_1 为 N 或 C- R^2 , 其中 R^2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CONR^5R^6$ 和 $-(CONR^3R^4)_m(L)_p(TBM)_q$;

X_4 为 C- R^7 或 N, 其中 R^7 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

X_2 和 X_3 独立地选自 N 或 CH;

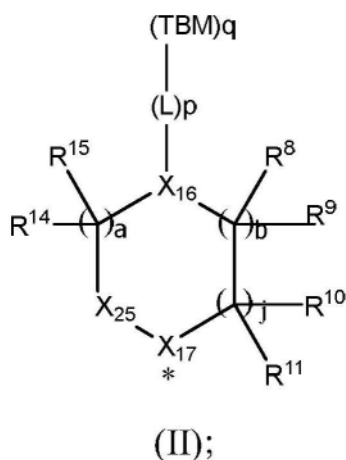
X_{15} 和 X_{22} 独立地选自 N 或 C;

或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起连接在一起以形成单环或螺环含氮杂环, 或者 R^3 为 H 或 C_{1-4} 烷基且 R^4 为 $-(CH_2)_nR^{28}$, 其中 R^{28} 为单环或螺环含氮杂环;

n 为 0 或 1;

R^5 和 R^6 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基;

R^1 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或式 (II) 的基团, 其中 * 代表与式 (I) 化合物连接的位置:



a 和 b 独立地为 0 或 1;

X_{16} 为 N 或 CH;

X_{17} 为 $CR^{34}R^{35}$,其中 R^{34} 和 R^{35} 与它们所连接的碳原子一起连接在一起以形成环丁基环,或者其中 R^{34} 为 $-(CHR^{36})_r-$ 或与式(I)化合物结合的键,并且 R^{35} 为氢或卤素;

X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 或O;

r 为0、1或2;

a 为0、1或2,且 b 和 j 独立地为0或1,条件是 b 和 j 不能都为0;

R^{36} 为氢或甲基;

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢或卤素;

L 为化学连接基;

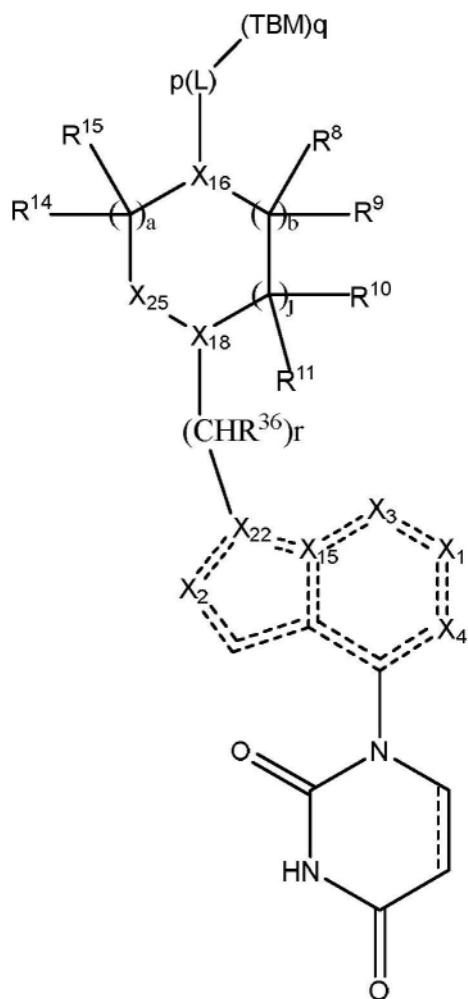
TBM为靶标结合部分;

m 、 p 和 q 独立地为0和1;

其中当 X_{15} 为N时,则 X_{22} 为C;并且

其中当 X_1 为 $-(CONR^3R^4)_m(L)_p(TBM)_q$ 时,则 R^1 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氧基。

2. 根据权利要求1的式(I)化合物、其互变异构体或盐,其具有式(Ia):



(Ia)

其中:

X_1 为N或 $C-R^2$,其中 R^2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 $-CONR^5R^6$;

X_4 为C- R^7 或N,其中 R^7 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

X_2 和 X_3 独立地选自N或CH;

X_{15} 和 X_{22} 独立地选自N或C;

r 为0、1或2;

a 为0、1或2,且 b 和 j 独立地为0或1,条件是 b 和 j 不能都为0;

X_{16} 为N或CH;

X_{18} 为 CR^{35} ,其中 R^{35} 为氢或卤素;

X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 或0;

R^5 和 R^6 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基;

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{35} 独立地选自氢或卤素;

R^{36} 为氢或甲基;

L 为化学连接基;

TBM为靶标结合部分;

p 和 q 独立地为0和1;并且

其中当 X_{15} 为N时,则 X_{22} 为CH。

3. 根据权利要求2的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_1 为N或CH。

4. 根据权利要求2或权利要求3的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_4 为C- R^7 。

5. 根据权利要求2或权利要求3的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_4 为N。

6. 根据权利要求2至5中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_2 为CH。

7. 根据权利要求2至6中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_3 为CH。

8. 根据权利要求2至7中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_{15} 为C。

9. 根据权利要求2至8中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_{22} 为N。

10. 根据权利要求2至9中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_{16} 为N, X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$, j 为1且 a 和 b 独立地为0或1。

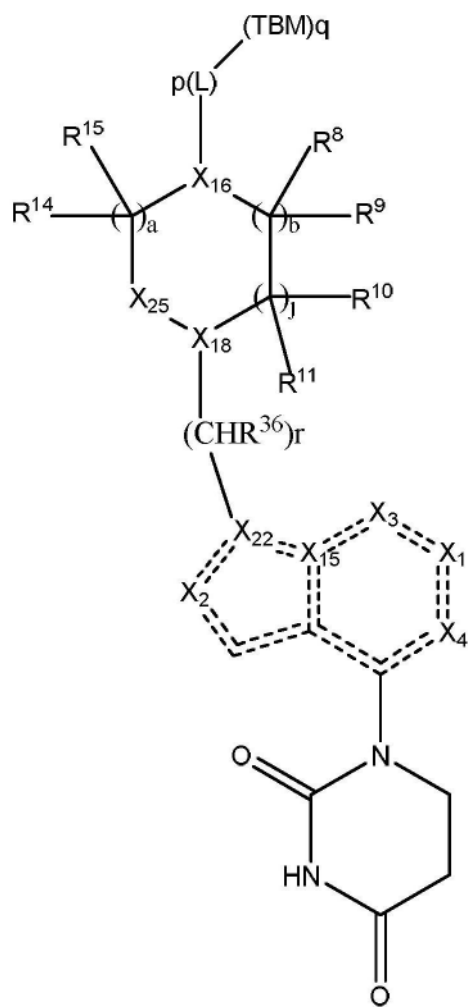
11. 根据权利要求2至10中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 r 为0。

12. 根据权利要求2至11中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中:

R^8 、 R^9 和 R^{35} 独立地选自氢或卤素;并且

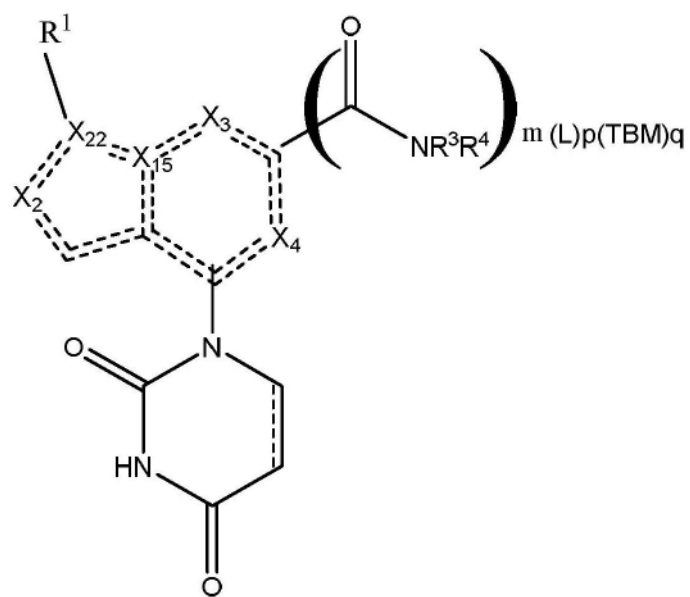
R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自为氢。

13. 根据权利要求2至12中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其具有式(Iaaaa):



(Iaaaa)。

14. 根据权利要求1的式(I)化合物、其互变异构体或盐,其具有式(Ib)



(Ib)

其中:

R^1 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氧基,其中所述 C_{1-4} 烷基基团任选被一个 C_{1-4} 烷氧基基团取代;

X_2 和 X_3 独立地选自N或CH;

X_{15} 和 X_{22} 独立地选自N或C;

X_4 为C- R^7 或N,其中 R^7 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起连接在一起以形成单环或螺环含氮杂环,或者 R^3 为H或 C_{1-4} 烷基且 R^4 为 $-(CH_2)_n R^{28}$,其中 R^{28} 为单环或螺环含氮杂环;

m 为0或1;

n 为0或1;

L 为化学连接基;

TBM为靶标结合部分;并且

p 和 q 独立地为0和1;并且

其中当 X_{15} 为N时,则 X_{22} 为CH。

15. 根据权利要求14的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_4 为N或CH。

16. 根据权利要求15的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_4 为CH。

17. 根据权利要求14至16中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_2 为CH。

18. 根据权利要求14至17中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_3 为CH。

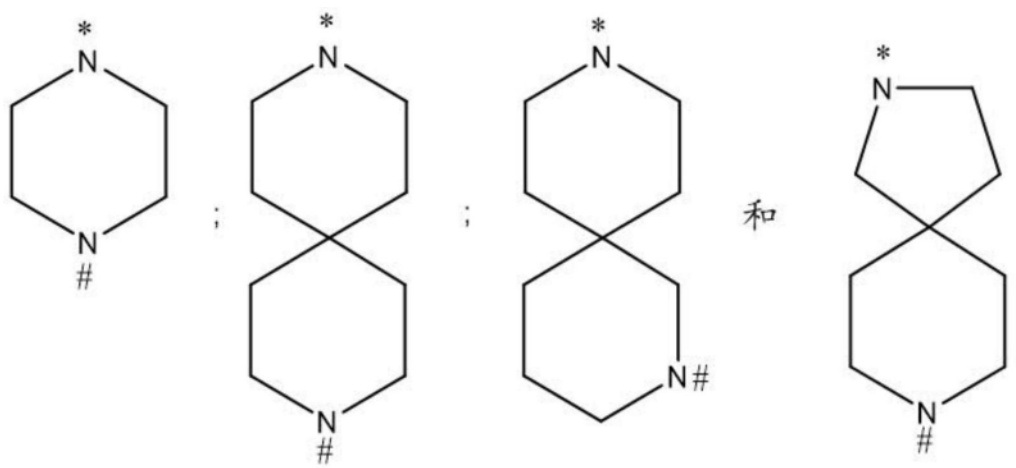
19. 根据权利要求14至18中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_{15} 为C。

20. 根据权利要求14至19中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_{22} 为N。

21. 根据权利要求14至20中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 m 为1。

22. 根据权利要求14至21中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 R^3 为H或 C_{1-4} 烷基且 R^4 为 $-(CH_2)_n R^{28}$,其中 R^{28} 为单环含氮杂环。

23. 根据权利要求14至21中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中基团 NR^3R^4 具有选自以下的结构:



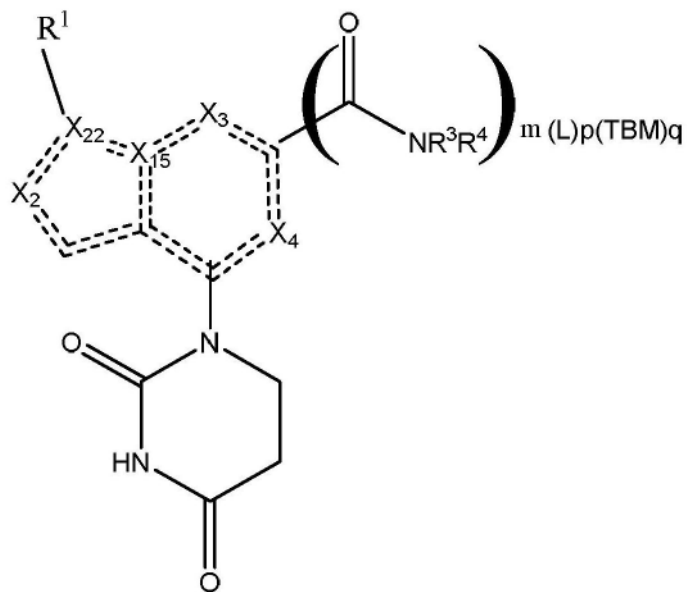
其中星号代表与羰基基团连接的位置,并且#代表与L连接的点。

24. 根据权利要求14至23中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 R^1 为 C_{1-4} 烷基。

25. 根据权利要求24的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 R^1 为异丙基。

26. 根据权利要求2至12中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其具有式

(Ibbbb) :

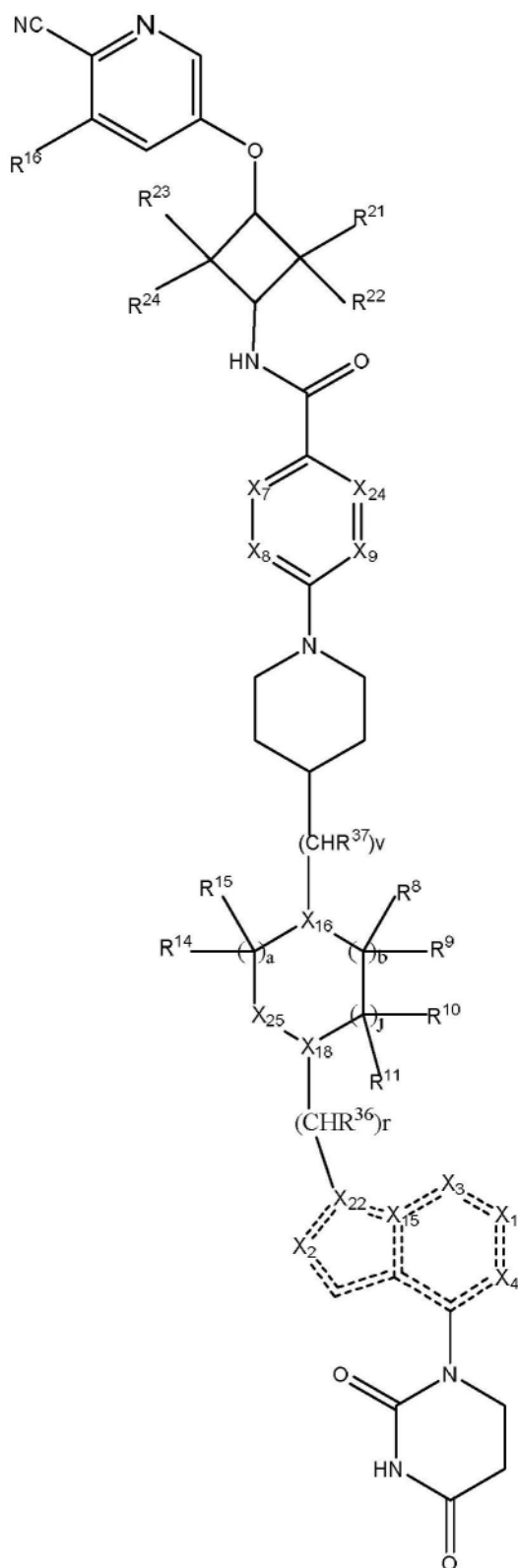


(Ibbbb)。

27. 根据前述权利要求中任一项的式(I)、(Ia)、(Iaaaa)、(Ib)、(Ibbbb)化合物、其互变异构体或盐,其中q为1。

28. 根据权利要求27的式(I)、(Ia)、(Iaaaa)、(Ib)、(Ibbbb)化合物、其互变异构体或盐,其中TBM是雄激素受体结合部分。

29. 根据权利要求13的式(Iaaaa)化合物、其互变异构体或盐,其为式(XXXXV)化合物、式(XXXXV)化合物的互变异构体或其盐:



(XXXXV)

其中:

X_7 、 X_8 和 X_9 独立地为CH、C-F或N;

X_{24} 为CH或N;

R^{16} 为卤素或 CF_3 ;且

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基。

30. 根据权利要求29的式 (XXXXV) 化合物、其互变异构体或盐, 其中 R^{16} 为氯或 CF_3 。

31. 根据权利要求29或权利要求30的式 (XXXXV) 化合物、其互变异构体或盐, 其中:

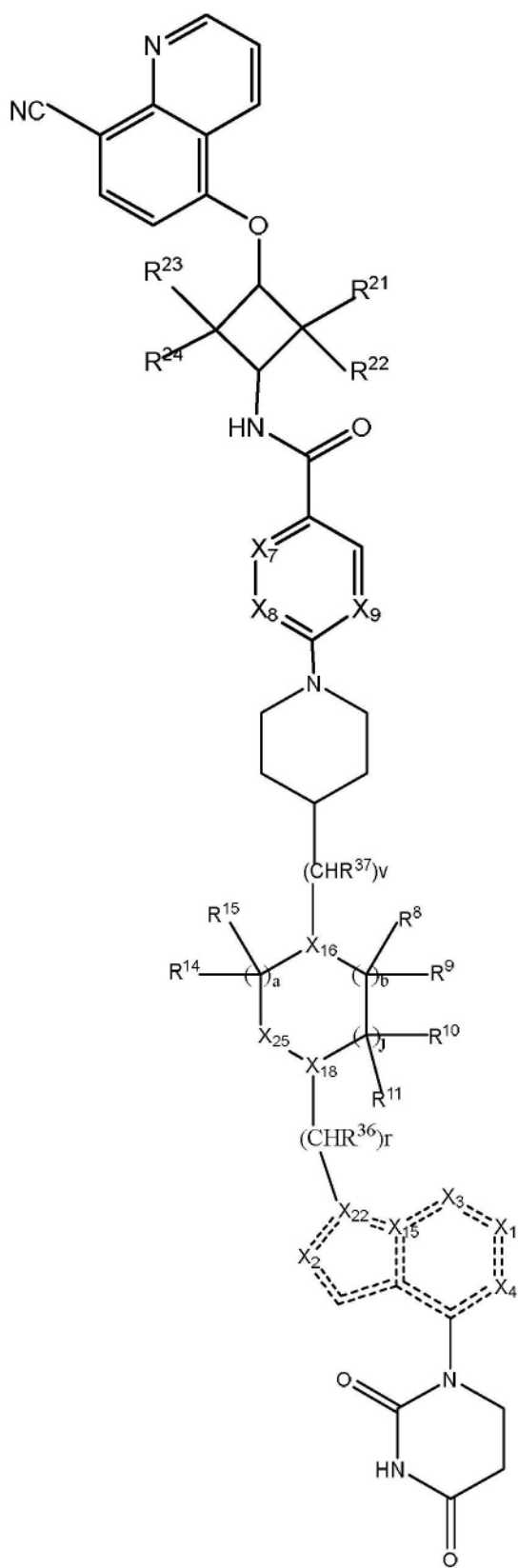
X_7 和 X_8 为N且 X_9 和 X_{24} 为CH; 或

X_8 和 X_9 为N且 X_7 和 X_{24} 为CH; 或

X_7 为N且 X_8 、 X_9 和 X_{24} 为CH; 或

X_7 和 X_{24} 为N, 且 X_8 和 X_9 为CH。

32. 根据权利要求13的式 (Iaaaa) 化合物、其互变异构体或盐, 其为式 (XXXXVI) 化合物、式 (XXXXVI) 化合物的互变异构体或其盐:



(XXXVI)

其中：

X₇、X₈和X₉独立地为CH、C-F或N；且R²¹、R²²、R²³和R²⁴独立地为氢或C₁₋₄烷基。

33. 根据权利要求29至32中任一项的式 (XXXXV) 或 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或

盐,其中:

X_{22} 和 X_2 为N,且 X_1 、 X_3 和 X_4 为CH,且 X_{15} 为C;或
 X_{22} 和 X_3 为N,且 X_1 、 X_2 和 X_4 为CH,且 X_{15} 为C;或
 X_{22} 和 X_4 为N,且 X_1 、 X_2 和 X_3 为CH,且 X_{15} 为C;或
 X_{22} 、 X_2 和 X_3 为N,且 X 和 X_4 为CH,且 X_{15} 为C;或
 X_{22} 、 X_3 和 X_4 为N,且 X_1 和 X_2 为CH,且 X_{15} 为C;或
 X_{22} 、 X_2 和 X_4 为N,且 X_1 和 X_3 为CH,且 X_{15} 为C。

34. 根据权利要求29至33中任一项的式 (XXXXV) 或 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐,其中 X_{18} 是CH。

35. 根据权利要求29至34中任一项的式 (XXXXV) 或 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐,其中r为0。

36. 根据权利要求29至35中任一项的式 (XXXXV) 或 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐,其中 X_{16} 是N。

37. 根据权利要求29至36中任一项的式 (XXXXV) 或 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐,其中a、b和j各自为1且 X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 。

38. 根据权利要求29至37中任一项的式 (XXXXV) 或 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐,其中 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自为氢。

39. 根据权利要求29至38中任一项的式 (XXXXV) 或 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐,其中v为1。

40. 根据权利要求29至39中任一项的式 (XXXXV) 或 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐,其中 R^{37} 是氢。

41. 根据权利要求29至40中任一项的式 (XXXXV) 或 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐,其中 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 各自为甲基。

42. 根据权利要求32至41中任一项的式 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐,其中:

X_7 和 X_8 为N且 X_9 为CH;或
 X_7 为N且 X_8 和 X_9 为CH;或
 X_8 为N且 X_7 和 X_9 为CH。

43. 药物组合物,其包含根据权利要求28-42中任一项的化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

44. 根据权利要求28至42中任一项的式 (I)、(Ia)、(Ib) 化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐,其用于治疗癌症、良性前列腺增生、卵巢囊肿、多囊卵巢综合征或肯尼迪氏症。

45. 权利要求28-42中任一项所定义的化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症、良性前列腺增生、卵巢囊肿、多囊卵巢综合征或肯尼迪氏症的药物中的用途。

46. 治疗选自癌症、良性前列腺增生、卵巢囊肿、多囊卵巢综合征和肯尼迪氏症的疾病的方法,其包括向有此需要的人施用治疗有效量的如权利要求28-42中任一项所定义的化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐或根据权利要求43的药物组合物。

作为PROTAC中的降解决定子的2,4-二氧代四氢嘧啶基衍生物

技术领域

[0001] 本发明提供了一系列结合cereblon的2,4-二氧代四氢嘧啶基衍生物及其作为PROTAC中的降解决定子的应用。还公开了含有2,4-二氧代四氢嘧啶基降解决定子的雄激素受体PROTAC及这些PROTAC的医学用途。

背景技术

[0002] 泛素蛋白酶体途径系统(UPS)是降解调节蛋白以及降解错误折叠或异常蛋白质的途径。它通过泛素的共价连接对底物蛋白进行翻译后修饰来实现这一点。泛素与特定蛋白质底物的共价连接是通过E3泛素连接酶的作用实现的。已知有超过500种E3泛素连接酶。一种此类E3泛素连接酶是Cereblon。Cereblon(CRBN)与受损的DNA结合蛋白1(DDB1)、Cullin-4A(CUL4A)和cullins 1的调节剂(ROC1)形成复合物。该复合物识别天然存在的蛋白质底物并催化泛素的添加,从而靶向底物以进行破坏。

[0003] PROTAC(蛋白质水解靶向嵌合)方法劫持UPS来降解通常不会成为底物的蛋白质。PROTAC化合物是通常由三部分(一部分专门用于结合靶蛋白(靶标结合部分),一部分与能够募集能够泛素化靶蛋白的复合物(降解决定子)的E3连接酶结合,以及连接两部分的连接基)组成的化合物。在与靶标结合后,PROTAC会生成泛素化靶标所需的所有组分的三元复合物,从而导致靶标的泛素化并随后降解。

[0004] Cereblon是免疫调节剂例如沙利度胺、来那度胺和泊马度胺的分子靶标。这些药剂已广泛用作PROTAC化合物中的E3连接酶结合部分。WO2022069520公开了据称是cereblon结合部分的化合物。

[0005] PROTAC方法是能够普遍应用的原理,并且可以合理地预期,使用本领域已知的经过验证的靶标结合部分和连接基可以找到能够降解特定靶标的PROTAC。尽管如此,很明显并非所有PROTAC在体外或体内都具有相同的活性。有几个造成这种情况的原因,包括通过肠道的差异吸收、进入细胞中的差异吸收、差异药代动力学以及PROTAC分子形成功能性三元复合物的差异能力(靶标泛素化和降解的先决条件)。此外,由于某些尚不完全清楚的原因,已经观察到PROTAC对其靶标的差异选择性。因此,很明显,虽然PROTAC方法是一种普遍应用的方法,但将它们视为模块化分子不正确的,以及通过修改每个PROTAC组分进行优化是可能的。

[0006] 雄激素通常通过与雄激素受体(AR)结合发挥其生物学作用。在没有雄激素的情况下,AR与细胞质中的热休克蛋白90(Hsp90)结合,以这样的方式来掩盖核定位信号(NLS)。当雄激素结合AR时。这诱导了构象变化,导致Hsp90释放,从而暴露NLS。然后AR转移到细胞核中,在那里AR充当转录因子(Endocrin Rev.1987,8(1):1-28;Mol Endocrinol.2002,16(10),2181-7)。

[0007] 人们早就知道雄激素与前列腺癌变有关。这方面的证据来自多个来源。首先,雄激素在啮齿动物模型中诱发前列腺癌(Noble,Cancer Res.,37,1929-1933(1977));其次,以合成类固醇的形式接受雄激素的男性具有更高的前列腺癌发病率(Roberts and

Essenhigh, Lancet, 2, 742 (1986) 并且前列腺癌在去势后不会发展 (Wilson and Roehrborn, J Clin Endocrin Metab, 84, 4324-4331, 1999)。最后, 最令人信服的是, 对于晚期前列腺癌可用的唯一有效的治疗是停用雄激素, 并称为雄激素消融疗法 (ABT) 或雄激素剥夺疗法 (ADT) 或化学去势。然而, 大多数患者会产生耐药性并且疾病会进展 (Huber 等人, 1987, Scan J Urol 104, 33-39)。

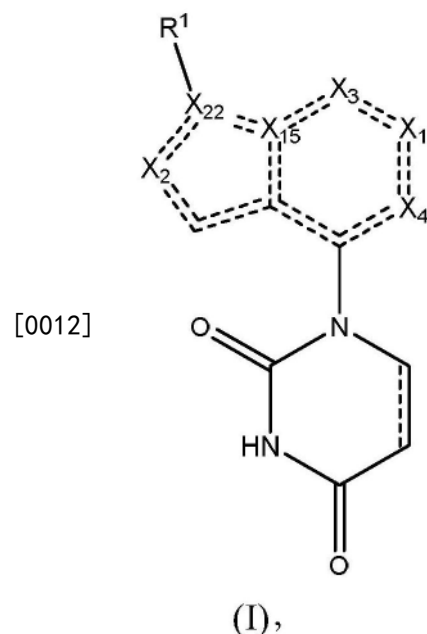
[0008] 去势抵抗性前列腺癌细胞已经发生了变化, 使其能够在去势水平的雄激素下存活。这些机制包括AR过度表达、雄激素生物合成的变化、组成性活性AR剪接变体的表达、雄激素辅因子的变化以及AR突变版本的表达。例如, 在AR的配体结合结构域中的功能突变的获得 (例如L702H、W742C、W742L、H875Y和T878A) 可以改变配体结合亲和力, 这导致对类固醇配体的敏感性增加或抗雄激素转化为激动剂。T878A突变与对醋酸阿比特龙和羟基氟他胺的耐药性有关。L702H突变与受体混乱有关, 即AR对糖皮质激素的敏感性增加。

[0009] 因此, AR是前列腺癌 (包括去势抵抗性前列腺癌) 中肿瘤发生的关键驱动因素, 并且消除AR应会带来治疗有益的反应。

[0010] 除了雄激素在前列腺癌中的作用外, 雄激素还在其他疾病中发挥作用。一个实例是卵巢癌, 其中雄激素水平升高与卵巢癌发展风险增加有关 (Helzlsouer等人, JAMA 274, 1926-1930 (1995), Edmondson等人, Br J Cancer 86, 879-885 (2002))。实际上, 在大多数卵巢癌中检测到了雄激素受体 (Risch, J. Natl. Cancer Inst., 90, 1774-1786, 1998, Rao and Slotman, Endocr Rev., 12, 14-26, 1991, Clinton and Hua, Crit Rev Oncol., Hematol., 25, 1-9, 1997)。

发明内容

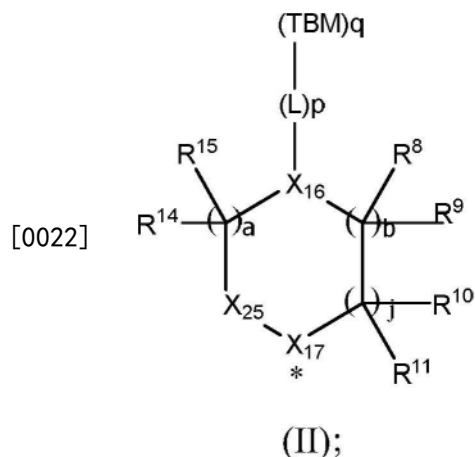
[0011] 在第一方面, 本发明提供了式 (I) 化合物、式 (I) 化合物的互变异构体、或其盐:



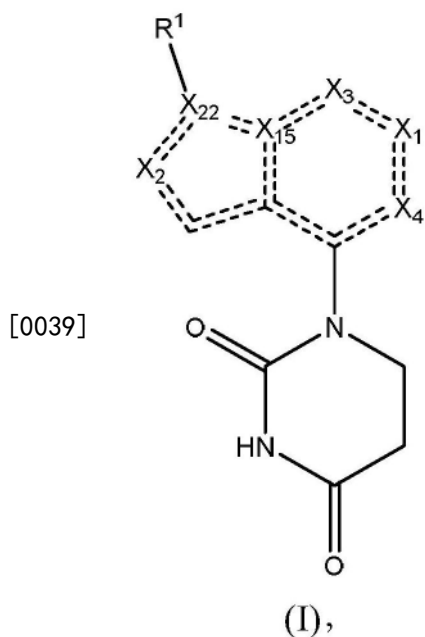
[0013] 其中:

[0014] X_1 为 N 或 C- R^2 , 其中 R^2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CONR^5R^6$ 和 $-(CONR^3R^4)_m(L)p(TBM)q$;

- [0015] X_4 为C-R⁷或N,其中R⁷选自氢、卤素、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃烷氧基;
- [0016] X_2 和 X_3 独立地选自N或CH;
- [0017] X_{15} 和 X_{22} 独立地选自N或C;
- [0018] 或者R³和R⁴与它们所连接的氮原子一起连接在一起以形成单环或螺环含氮杂环,或者R³为H或C₁₋₄烷基且R⁴为-(CH₂)_nR²⁸,其中R²⁸为单环或螺环含氮杂环;
- [0019] n为0或1;
- [0020] R⁵和R⁶独立地选自氢或C₁₋₄烷基;
- [0021] R¹为C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基或式(II)的基团,其中*代表与式(I)化合物连接的位置:



- [0023] a和b独立地为0或1;
- [0024] X_{16} 为N或CH;
- [0025] X_{17} 为CR³⁴R³⁵,其中R³⁴和R³⁵与它们所连接的碳原子一起连接在一起以形成环丁基环,或者其中R³⁴为-(CHR³⁶)_r-或与式(I)化合物结合的键,并且R³⁵为氢或卤素;
- [0026] X_{25} 为CR¹²R¹³或O;
- [0027] r为0、1或2;
- [0028] a为0、1或2,且b和j独立地为0或1,条件是b和j不能都为0;
- [0029] R³⁶为氢或甲基;
- [0030] R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴和R¹⁵独立地选自氢或卤素;
- [0031] L为化学连接基;
- [0032] TBM为靶标结合部分;
- [0033] m、p和q独立地为0和1;
- [0034] 其中当 X_{15} 为N时,则 X_{22} 为C;并且
- [0035] 其中当 X_1 为-(CONR³⁴)_m(L)_p(TBM)_q时,则R¹为C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₁₋₄烷氧基。
- [0036] 为避免疑问,5,6-双环结构中的双虚线描述的是芳香族结构。
- [0037] 在6元单环中的单虚线与单实线配对可以是单键或双键。
- [0038] 在一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物、式(I)化合物的互变异构体、或其盐:



[0040] 其中:

[0041] X_1 为 N 或 $C-R^2$, 其中 R^2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CONR^5R^6$ 和 $-CONR^3R^4$ (L) p (TBM) q;

[0042] X_4 为 $C-R^7$ 或 N, 其中 R^7 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

[0043] X_2 和 X_3 独立地选自 N 或 CH;

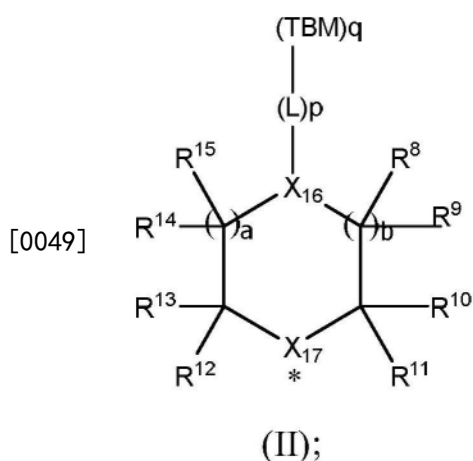
[0044] X_{15} 和 X_{22} 独立地选自 N 或 C;

[0045] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起连接在一起以形成单环或螺环含氮杂环, 或者 R^3 为 H 或 C_{1-4} 烷基且 R^4 为 $-(CH_2)_nR^{28}$, 其中 R^{28} 为单环或螺环含氮杂环;

[0046] n 为 0 或 1;

[0047] R^5 和 R^6 独立地选自 H 或 C_{1-4} 烷基;

[0048] R^1 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或式 (II) 的基团, 其中 * 代表与式 (I) 化合物连接的位置:



[0050] a 和 b 独立地为 0 或 1;

[0051] X_{16} 为 N 或 CH;

[0052] X_{17} 为 $CR^{34}R^{35}$, 其中 R^{34} 和 R^{35} 与它们所连接的碳原子一起连接在一起以形成环丁基

环,或者其中 R^{34} 为 $-(CHR^{36})-$ 或与式(I)化合物结合的键,并且 R^{35} 为H或卤素;

[0053] R^{36} 为氢或甲基;

[0054] R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自H或卤素;

[0055] L为化学连接基;

[0056] TBM为靶标结合部分;

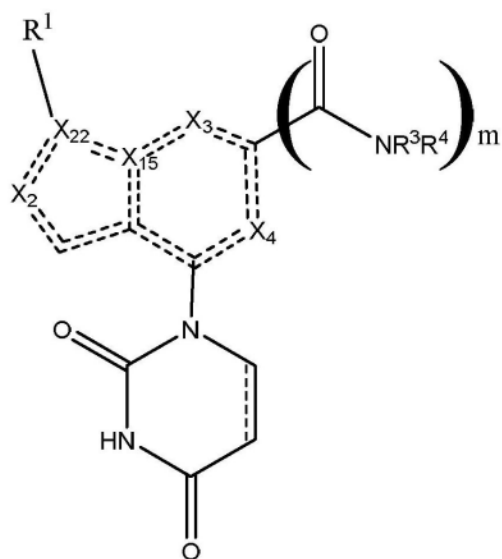
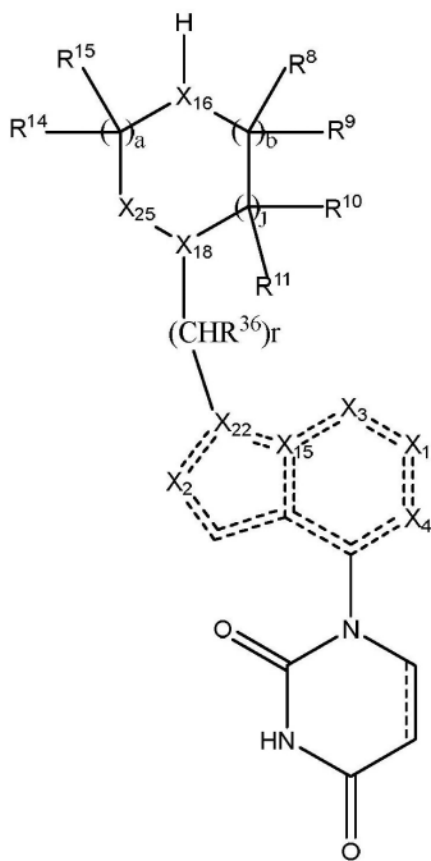
[0057] p和q独立地为0和1;

[0058] 其中当 X_{15} 为N时, X_{22} 为C;并且

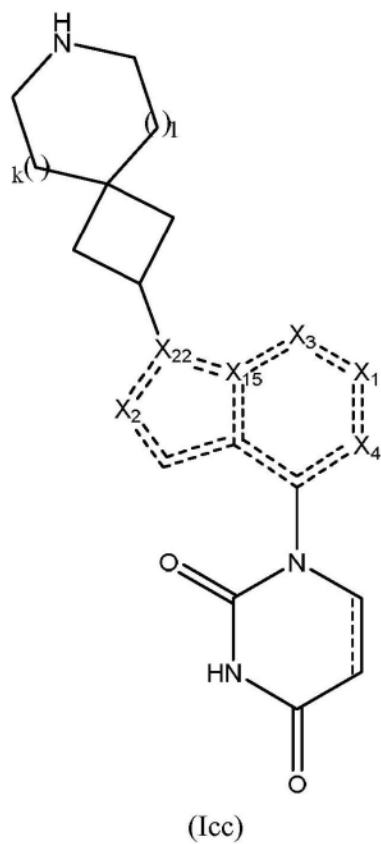
[0059] 其中当 X_1 为 $-\text{CONR}^3\text{R}^4(\text{L})\text{p}(\text{TBM})\text{q}$ 时,则 R^1 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氧基。

[0060] 式(I)化合物、其互变异构体或盐(其中p和q各自为0)是能够结合cereblon的降解决定子。当降解决定子被整合到PROTAC中时,降解决定子能够募集能够泛素化靶蛋白的复合物。

[0061] 在具体实施方案中,本发明提供了式(Iaa)和(Ibb)和(Icc)、其互变异构体或盐的降解决定子,其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_{15} 、 X_{16} 、 X_{22} 、 X_{25} 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{35} 、 R^{36} 、a、b m、j、k、l和r如式(I)所定义, X_{18} 为 $\text{CR}^{35}.1$ 。



[0062]



[0063] 在其他实施方案中,本发明提供了包含式(I)、(Iaa)、(Ibb)或(Icc)或其互变异构体的降解决定子的PROTAC。式(I)化合物、其互变异构体或盐(其中p为1)是“PROTAC”。

[0064] 在具体实施方案中,本发明提供了其中靶标结合部分为雄激素受体结合部分的PROTAC。还提供了雄激素受体PROTAC的药物组合物和医学用途。

[0065] 发明详述

[0066] 定义

[0067] 术语“烷基”是指具有指定的碳原子数的单价饱和的直链或支链烃基。例如,术语“C₁₋₄烷基”是指具有1至4个碳原子的烷基基团。示例性基团包括但不限于甲基、乙基、丙基(正丙基和异丙基)和丁基(正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基)。

[0068] 术语“烷氧基”是指-O-烷基基团,即通过氧连接原子连接的烷基基团,其中“烷基”如上所定义。例如,术语“C₁₋₄烷氧基”是指具有1至4个碳原子的烷氧基基团。示例性基团包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。

[0069] 术语“环烷基”是指含有指定的碳原子数的非芳香族饱和的单环烃环。例如,C₃₋₆环烷基在环中含有3至6个碳原子作为成员原子。C₃₋₆环烷基的实例包括但不限于环丁基、环戊基和环己基。术语“亚环烷基”特指二价环烷基环。

[0070] 术语“卤素”和“卤代”代表氯代、氟代、溴代或碘代取代基。

[0071] 术语“卤代烷基”旨在指在烷基基团的一个或多个碳原子处具有一个或多个卤素原子(这些卤素原子可以相同或不同)的基团,其中“烷基”如上文所定义。示例性基团包括但不限于-CF₃(三氟甲基)、-CCl₃(三氯甲基)、1,1-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基和六氟异丙基。

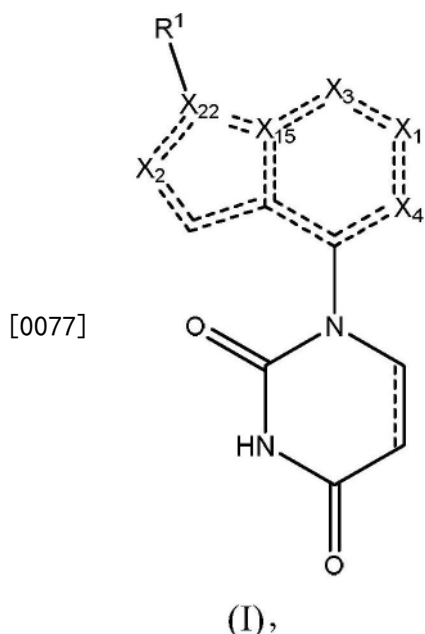
[0072] 术语“杂芳基”是指包含芳香族单价单环或双环基团的基团或部分,其含有5至10个环原子,包括至少一个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。该术语还包括双环杂环芳基化合物,其含有与杂环烷基环部分稠合的芳环部分,其含有5至10个环原子,包括至少一个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。可以指定环原子的数量。例如,“6元杂芳基”是由六个环原子组成的如上定义的杂芳基单环。还可以指定特定杂原子的存在。例如,“6元含氮杂芳基”是含有至少一个氮原子的如上定义的6元杂芳基。6元含氮杂芳基基团的实例包括吡啶基、哒嗪基、吡嗪基和嘧啶基。术语“亚杂芳基”特指二价杂芳基基团。

[0073] 术语“杂环”是指饱和或不饱和的3至10元单环或双环,其必须含有至少一个杂原子,该杂原子选自氮、氧和硫。杂环可以含有一个或多个C(O)、S(O)或SO₂基团。双环杂环可以是稠合、桥接或螺环双环基团。但是,杂环不是芳香族的。含有一个以上杂原子的杂环可以含有不同的杂原子。可以指定环原子的数量。例如,“6元杂环”是由六个环原子组成的如上定义的杂环。还可指定特定杂原子的存在。例如,“6元含氮杂环”是含有至少一个氮原子的如上定义的6元杂环。示例性的6元含氮杂环包括但不限于哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吗啉基-3-酮、哌啶基-2-酮和嘧啶基-2,4(1H,3H)-二酮。术语亚杂环特指二价杂环。

[0074] 术语“靶标结合部分”是指能够结合靶蛋白(特别是具有治疗重要性的蛋白质)的化学部分。靶标的性质不受限制,除了其必须是细胞内蛋白或包含细胞内结构域的蛋白。

[0075] 发明说明

[0076] 在第一方面,本发明提供了式(I)化合物、式(I)化合物的互变异构体、或其盐:



[0078] 其中：

[0079] X_1 为N或C-R²,其中R²选自氢、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、-CONR⁵R⁶和-(CONR³R⁴)_m(L)_p(TBM)_q;

[0080] X_4 为C-R⁷或N,其中R⁷选自氢、卤素、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃烷氧基;

[0081] X_2 和 X_3 独立地选自N或CH;

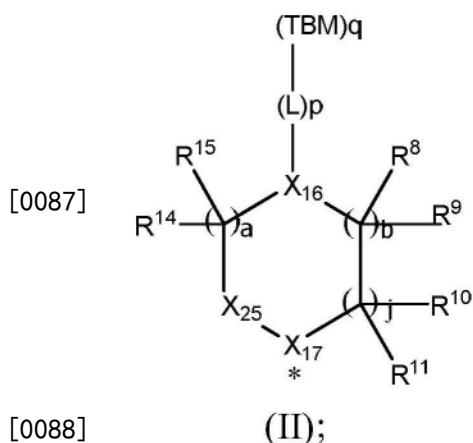
[0082] X_{15} 和 X_{22} 独立地选自N或C;

[0083] 或者R³和R⁴与它们所连接的氮原子一起连接在一起以形成单环或螺环含氮杂环, 或者R³为H或C₁₋₄烷基且R⁴为-(CH₂)_nR²⁸, 其中R²⁸为单环或螺环含氮杂环;

[0084] n为0或1;

[0085] R^5 和 R^6 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基;

[0086] R¹为C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基或式(II)的基团,其中*代表与式(I)化合物连接的位置:

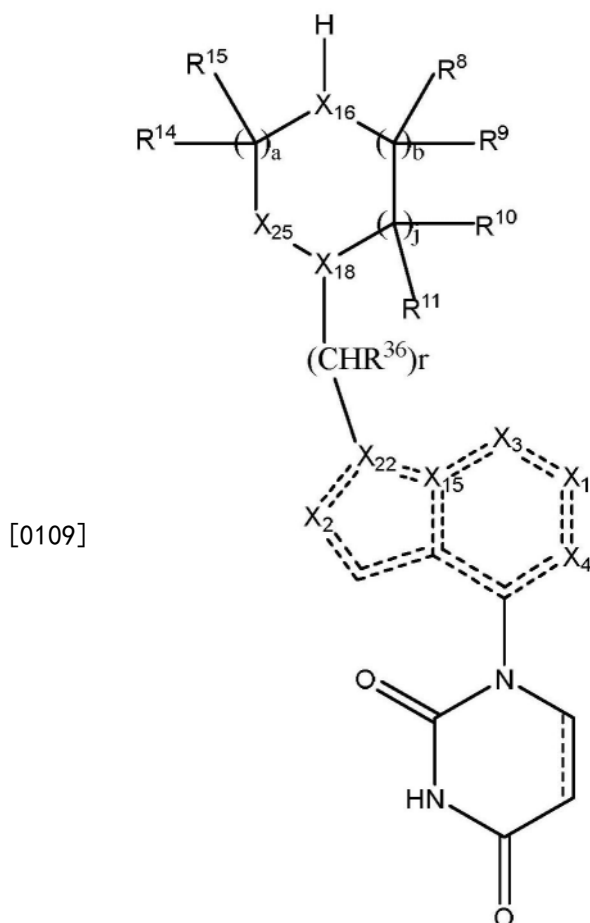


[0089] a和b独立地为0或1;

[0090] X_{16} 为N或CH;

[0091] X_{17} 为 $CR^{34}R^{35}$,其中 R^{34} 和 R^{35} 与它们所连接的碳原子一起连接在一起以形成环丁基环,或者其中 R^{34} 为 $-(CHR^{36})_r-$ 或与式(I)化合物结合的键,并且 R^{35} 为氢或卤素;

- [0092] X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 或0;
- [0093] r 为0、1或2;
- [0094] a 为0、1或2,且 b 和 j 独立地为0或1,条件是 b 和 j 不能都为0;
- [0095] R^{36} 为氢或甲基;
- [0096] R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢或卤素;
- [0097] L 为化学连接基;
- [0098] TBM为靶标结合部分;
- [0099] m 、 p 和 q 独立地为0和1;
- [0100] 其中当 X_{15} 为N时,则 X_{22} 为C;并且
- [0101] 其中当 X_1 为 $-(CONR^3R^4)_m(L)p(TBM)q$ 时,则 R^1 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氧基。
- [0102] 根据 p 和 q 的值,式(I)化合物、其互变异构体或盐可以是降解决定子或PROTAC。PROTAC是含有降解决定子、靶标结合部分和任选地连接基的化合物或盐。PROTAC的“组分”将在下文进一步描述。
- [0103] 在一个实施方案中, q 为1并且 p 为0或1。
- [0104] 在一个实施方案中, m 为1。
- [0105] 在一个实施方案中, X_1 为N或 $C-R^2$,其中 R^2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 $-CONR^5R^6$ 。
- [0106] 降解决定子
- [0107] 当 p 和 q 均为0时,式(I)化合物或其互变异构体为降解决定子,能够结合E3连接酶cereblon。
- [0108] 本发明提供了降解决定子,其为式(Iaa)化合物、式(Iaa)化合物的互变异构体、或其盐:



[0110] 其中：

[0111] X_1 为 N 或 $C-R^2$ ，其中 R^2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 $-CONR^5R^6$ ；

[0112] X_4 为 $C-R^7$ 或 N，其中 R^7 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基；

[0113] X_2 和 X_3 独立地选自 N 或 CH；

[0114] X_{15} 和 X_{22} 独立地选自 N 或 C；

[0115] r 为 0、1 或 2；

[0116] a 为 0、1 或 2，且 b 和 j 独立地为 0 或 1，条件是 b 和 j 不能都为 0；

[0117] X_{16} 为 N 或 CH；

[0118] X_{18} 为 CR^{35} ，其中 R^{35} 为氢或卤素；

[0119] X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 或 0；

[0120] R^5 和 R^6 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基；

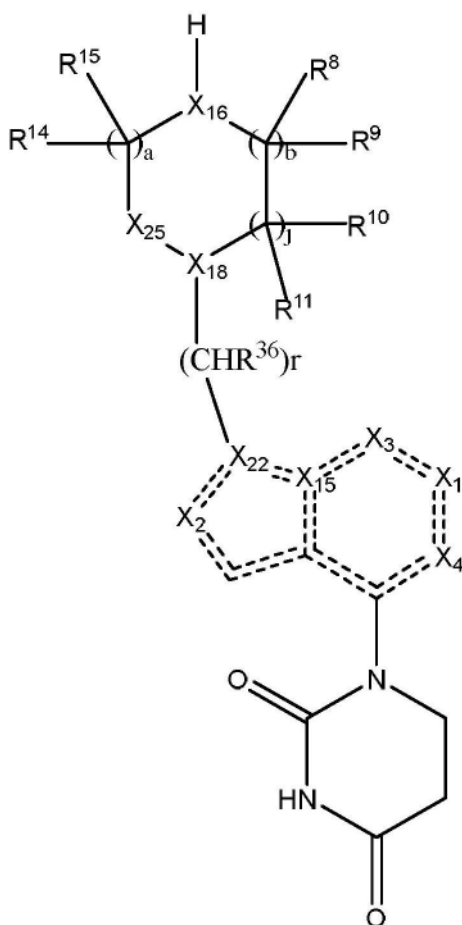
[0121] R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{35} 独立地选自氢或卤素；

[0122] R^{36} 为氢或甲基；且

[0123] 其中当 X_{15} 为 N 时，则 X_{22} 为 C。

[0124] 在更具体的实施方案中，本发明提供了降解决定子，其为式 (Iaaa) 化合物、式 (Iaaa) 化合物的互变异构体、或其盐：

[0125]



(Iaaa)

[0126] 其中:

[0127] X_1 为 N 或 $C-R^2$, 其中 R^2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 $-CONR^5R^6$;[0128] X_4 为 $C-R^7$ 或 N, 其中 R^7 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基;[0129] X_2 和 X_3 独立地选自 N 或 CH;[0130] X_{15} 和 X_{22} 独立地选自 N 或 C;[0131] r 为 0、1 或 2;[0132] a 为 0、1 或 2, 且 b 和 j 独立地为 0 或 1, 条件是 b 和 j 不能都为 0;[0133] X_{16} 为 N 或 CH;[0134] X_{18} 为 CR^{35} , 其中 R^{35} 为氢或卤素;[0135] X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 或 0;[0136] R^5 和 R^6 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基;[0137] R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{35} 独立地选自 H 或卤素;[0138] R^{36} 为氢或甲基; 且[0139] 其中当 X_{15} 为 N 时, 则 X_{22} 为 C。[0140] 在式 (Iaa) 或 (Iaaa) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_1 为 N 或 $C-R^2$, 其中 R^2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 $-CONR^5R^6$ 。[0141] 在式 (Iaa) 或 (Iaaa) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, R^2 选自氢和卤

素。

[0142] 在式 (Iaa) 或 (Iaaa) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_{22} 为 N。在其中 X_{22} 为 N 的某些实施方案中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 中的一个或多个另外为 N。

[0143] 在式 (Iaa) 或 (Iaaa) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_{15} 为 C。

[0144] 在式 (Iaa) 或 (Iaaa) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_1 为 N 或 CH。

[0145] 在式 (Iaa) 或 (Iaaa), 其互变异构体或盐的另一个实施方案中, X_1 为 $C-R^2$, 其中 R^2 选自 CF_3 、F 或 Cl。在更具体的实施方案中, X_1 为 $C-R^2$, 其中 R^2 选自 F 或 Cl。

[0146] 在式 (Iaa) 或 (Iaaa) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_4 为 $C-R^7$ 。在更具体的实施方案中, X_4 为 $C-R^7$, 其中 R^7 为 F、Cl 或 CF_3 。在一个实施方案中, X_4 为 $C-R^7$, 其中 R^7 为 F。在另一个实施方案中, X_4 为 CH。在替代实施方案中, X_4 为 N。

[0147] 在式 (Iaa) 或 (Iaaa) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, 其中 X_{22} 为 N, X_1 为 CR^2 (其中 R^2 为 H、卤素或 C_{1-4} 卤代烷基), X_2 和 X_3 均为 CH, X_4 为 CR^7 (其中 R^7 为氢或卤素), 且 X_{15} 为 C。在更具体的实施方案中, X_{22} 为 N, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 各自为 CH, 且 X_{15} 为 C。

[0148] 在其中 X_{22} 为 N 某些实施方案中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 各自为 CH 且 X_{15} 为 C, 或者:

[0149] a、b 和 j 不各自为 1, 或者

[0150] r 为 1。

[0151] 在其中 X_{22} 为 N, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 各自为 CH 并且 X_{15} 为 C 的一个实施方案中, 式 (Iaa) 或 (Iaaa) 的化合物不为 1- (1- (哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基) 二氢嘧啶-2,4- (1H,3H)-二酮。

[0152] 在其中 X_{22} 和 X_2 为 N 的另一个实施方案中, X_1 为 CR^2 (其中 R^2 为 H、卤素或 C_{1-4} 卤代烷基), X_3 为 CH, X_4 为 CR^7 (其中 R^7 为氢或卤素), 且 X_{15} 为 C。在其中 X_{22} 为 N 的另一个实施方案中, X_1 、 X_3 和 X_4 各自为 CH, X_{15} 为 C, 且 X_2 为 N。在其中 X_{22} 为 N 的进一步的实施方案中, X_1 为 N, 且 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CH, 且 X_{15} 为 C。在其中 X_{22} 为 N 的替代实施方案中, X_1 和 X_2 各自为 N, 且 X_3 和 X_4 各自为 CH, 且 X_{15} 为 C。在其中 X_{22} 为 N 的替代实施方案中, X_2 和 X_4 各自为 N, 且 X_1 和 X_3 各自为 CH, 且 X_{15} 为 C。在其中 X_{22} 为 N 的一个实施方案中, X_3 和 X_4 各自为 N, 为 CR^2 (其中 R^2 为 H、卤素), X_2 为 CH 且 X_{15} 为 C。在其中 X_{22} 为 N 的替代实施方案中, X_3 和 X_4 各自为 N, X_1 和 X_2 各自为 CH 且 X_{15} 为 C。在其中 X_{22} 为 N 的替代实施方案中, X_2 和 X_3 各自为 N, X_1 和 X_4 各自为 CH 且 X_{15} 为 C。在其中 X_{22} 为 N 的替代实施方案中, X_4 为 N, X_1 、 X_2 和 X_3 各自为 CH 且 X_{15} 为 C。在其中 X_{22} 为 N 的替代实施方案中, X_3 为 N, X_1 、 X_2 和 X_4 各自为 CH 且 X_{15} 为 C。

[0153] 在式 (Iaa) 或 (Iaaa) 化合物、其互变异构体或盐的替代实施方案中, 其中 X_2 和 X_{15} 为 N, X_1 、 X_3 、 X_4 各自为 CH 且 X_{22} 为 C。

[0154] 在式 (Iaa) 或 (Iaaa) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, R^{35} 为 CH。

[0155] 在式 (Iaa) 或 (Iaaa) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, r 为 0 或 1。在式 (Iaa) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, r 为 0。在替代实施方案中, r 为 1 且 R^{36} 为 H。在替代实施方案中, r 为 1 且 R^{36} 为甲基。

[0156] 在式 (Iaa) 或 (Iaaa) 化合物、其互变异构体或盐的替代实施方案中, r 为 2 且每个 R^{36} 为 H。

[0157] 在式 (Iaa) 或 (Iaaa) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_{16} 为 N。

[0158] 在式 (Iaa) 或 (Iaaa) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 。

[0159] 在式 (Iaa) 或 (Iaaa) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, j 为 1 且 a 和 b 独

立地为0或1。在更具体的实施方案中, X_{16} 为N, X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$,j为1且a和b独立地为0或1。

[0160] 在式(Iaa)或(Iaaa)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中,a、b和j各自为1, X_{16} 为CH或N且 X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 。在更具体的实施方案中,a、b和j均为1, X_{16} 为N且 X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 。在替代实施方案中,a、b和j均为1, X_{16} 为CH且 X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 。

[0161] 在式(Iaa)或(Iaaa)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中,a为0且b和j各自为1, X_{16} 为N且 X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 。

[0162] 在式(Iaa)或(Iaaa)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中,a和b均为0,j为1, X_{16} 为CH且 X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 。

[0163] 在式(Iaa)或(Iaaa)化合物、其互变异构体或盐的替代实施方案中,a和b均为0,j为1, X_{16} 为N且 X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 。

[0164] 在式(Iaa)或(Iaaa)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中,a为2,b为0,j为1, X_{16} 为N且 X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 。

[0165] 在式(Iaa)或(Iaaa)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中,a为2,b为0,j为1, X_{16} 为N且 X_{25} 为0。

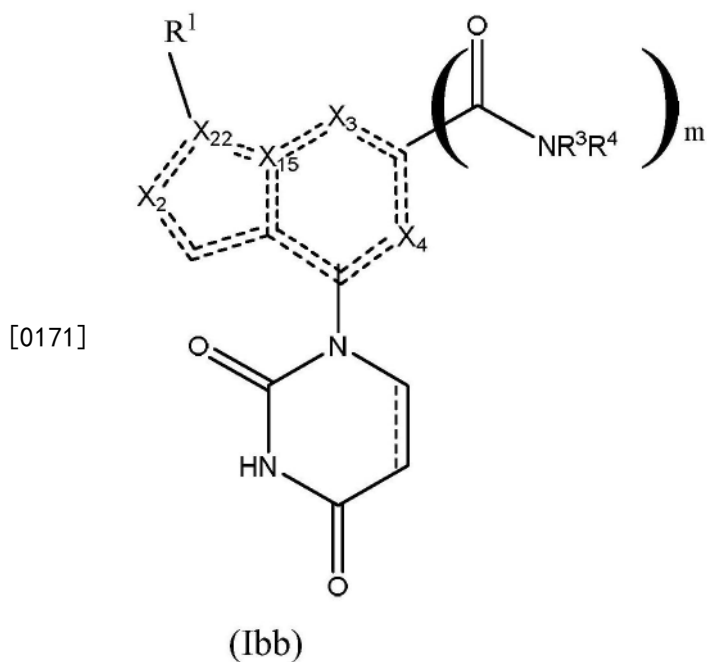
[0166] 在式(Iaa)或(Iaaa)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{35} 独立地选自H或氟。在另一个实施方案中, R^8 、 R^9 和 R^{35} 独立地选自H或卤素,且 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自为H。在更具体的实施方案中, R^8 和 R^9 独立地选自H或氟,且 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{35} 各自为H。在另一个实施方案中, R^{12} 、 R^{13} 和 R^{35} 独立地选自H或卤素,且 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自为H。在更具体的实施方案中, R^{12} 和 R^{13} 独立地选自H或氟,且 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{35} 各自为H。在更具体的实施方案中, R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自为H且 R^{35} 为H或氟。

[0167] 在式(Iaa)或(Iaaa)化合物、其互变异构体或盐的具体实施方案中,其中 X_{22} 为N, X_1 为 CR^2 (其中 R^2 为H、卤素或 C_{1-4} 卤代烷基), X_2 和 X_3 均为CH, X_4 为 CR^7 (其中 R^7 为氢或卤素),且 X_{15} 为C,r为1或2。

[0168] 在式(Iaa)或(Iaaa)化合物、其互变异构体或盐的具体实施方案中,其中 X_{22} 为N, X_1 为 CR^2 (其中 R^2 为H、卤素或 C_{1-4} 卤代烷基), X_2 和 X_3 均为CH, X_4 为 CR^7 (其中 R^7 为氢或卤素),且 X_{15} 为C,a、b和j不各自为1。

[0169] 在式(Iaa)或(Iaaa)化合物、其互变异构体或盐的具体实施方案中,其中 X_{22} 为N, X_1 为 CR^2 (其中 R^2 为H、卤素或 C_{1-4} 卤代烷基), X_2 和 X_3 均为CH, X_4 为 CR^7 (其中 R^7 为氢或卤素),且 X_{15} 为C,r为1或2,并且a、b和j不各自为1。

[0170] 本发明提供了降解决定子,其为式(Ibb)化合物、式(Ibb)化合物的互变异构体、或其盐:



[0172] 其中：

[0173] R^1 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氧基，其中所述 C_{1-4} 烷基基团任选地被一个 C_{1-4} 烷氧基基团取代；

[0174] X_2 和 X_3 独立地选自N或CH；

[0175] X_{15} 和 X_{22} 独立地选自N或C；

[0176] X_4 为C- R^7 或N，其中 R^7 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基；

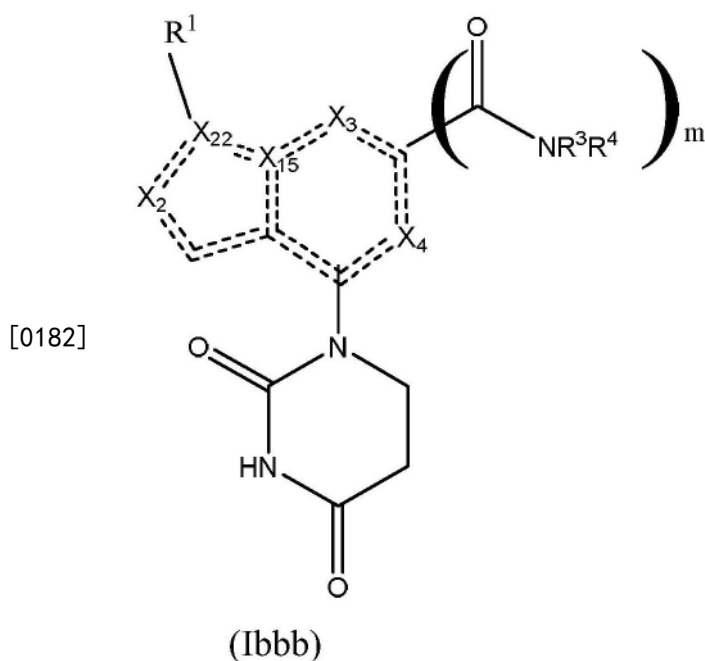
[0177] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起连接在一起以形成单环或螺环含氮杂环，或者 R^3 为H或 C_{1-4} 烷基且 R^4 为 $-(CH_2)_nR^{28}$ ，其中 R^{28} 为单环或螺环含氮杂环；

[0178] m 为0或1；

[0179] n 为0或1；并且

[0180] 其中当 X_{15} 为N时，则 X_{22} 为C。

[0181] 在一个实施方案中，本发明提供了降解决定子，其为式(Ibbb)的化合物、式(Ibbb)的化合物的互变异构体、或其盐：



[0183] 其中：

[0184] R^1 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氧基，其中所述 C_{1-4} 烷基基团任选被一个 C_{1-4} 烷氧基基团取代；

[0185] X_2 和 X_3 独立地选自N或CH；

[0186] X_{15} 和 X_{22} 独立地选自N或C；

[0187] X_4 为C- R^7 或N，其中 R^7 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基；

[0188] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起连接在一起以形成单环或螺环含氮杂环，或者 R^3 为H或 C_{1-4} 烷基且 R^4 为 $-(CH_2)_nR^{28}$ ，其中 R^{28} 为单环或螺环含氮杂环；

[0189] m 为0或1；

[0190] n 为0或1；并且

[0191] 其中当 X_{15} 为N时，则 X_{22} 为C。

[0192] 在式(Ibb)或(Ibbb)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中， m 为1。在式(Ibb)或(Ibbb)化合物、其互变异构体或盐的替代实施方案中， m 为0。

[0193] 在式(Ibb)或(Ibbb)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中， R^1 为任选地被一个 C_{1-4} 烷氧基基团取代的 C_{1-4} 烷基。在式(Ibb)或(Ibbb)化合物、其互变异构体或盐的一个更具体的实施方案中， R^1 为 C_{1-4} 烷基。在更具体的实施方案中， R^1 为甲基、乙基或异丙基。在更具体的实施方案中， R^1 为乙基或异丙基。在一个实施方案中， R^1 为异丙基。

[0194] 在式(Ibb)或(Ibbb)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中， X_{22} 为N。

[0195] 在式(Ibb)或(Ibbb)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中， X_2 为CH。

[0196] 在式(Ibb)或(Ibbb)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中， X_3 为CH。

[0197] 在式(Ibb)或(Ibbb)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中， X_{15} 为C。

[0198] 在式(Ibb)或(Ibbb)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中， X_4 为C- R^7 ，其中 R^7 为F、Cl或 CF_3 。在一个实施方案中， X_4 为C- R^7 ，其中 R^7 为F。在另一个实施方案中， X_4 为CH。在替代实施方案中， X_4 为N。

[0199] 在式(Ibb)或(Ibbb)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中，其中 X_{22} 为N， X_1

为 CR^2 (其中 R^2 为H、卤素或 C_{1-4} 卤代烷基), X_2 和 X_3 均为CH, X_4 为 CR^7 (其中 R^7 为氢或卤素), 且 X_{15} 为C。在更具体的实施方案中, X_{22} 为N, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 各自为CH, 且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 和 X_2 为N的另一个实施方案中, X_1 为 CR^2 (其中 R^2 为H、卤素或 C_{1-4} 卤代烷基), X_3 为CH, X_4 为 CR^7 (其中 R^7 为氢或卤素), 且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 为N的另一个实施方案中, X_1 、 X_3 和 X_4 各自为CH, X_{15} 为C, 且 X_2 为N。在其中 X_{22} 为N的进一步的实施方案中, X_1 为N, 且 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为CH, 且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 为N的替代实施方案中, X_1 和 X_2 各自为N, 且 X_3 和 X_4 各自为CH, 且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 为N的替代实施方案中, X_2 和 X_4 各自为N, 且 X_1 和 X_3 各自为CH, 且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 为N的一个实施方案中, X_3 和 X_4 各自为N, 为 CR^2 (其中 R^2 为H、卤素), X_2 为CH, 且 X_{15} 为C。其中 X_{22} 为N的在替代实施方案中, X_3 和 X_4 各自为N, X_1 和 X_2 各自为CH, 且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 为N的替代实施方案中, X_2 和 X_3 各自为N, X_1 和 X_4 各自为CH, 且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 为N的替代实施方案中, X_4 为N, X_1 、 X_2 和 X_3 各自为CH, 且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 为N的替代实施方案中, X_3 为N, X_1 、 X_2 和 X_4 各自为CH且 X_{15} 为C。

[0200] 在式 (Ibb) 或 (Ibbb) 化合物、其互变异构体或盐的替代实施方案中, X_2 和 X_{15} 为N, X_1 、 X_3 、 X_4 各自为CH且 X_{22} 为C。

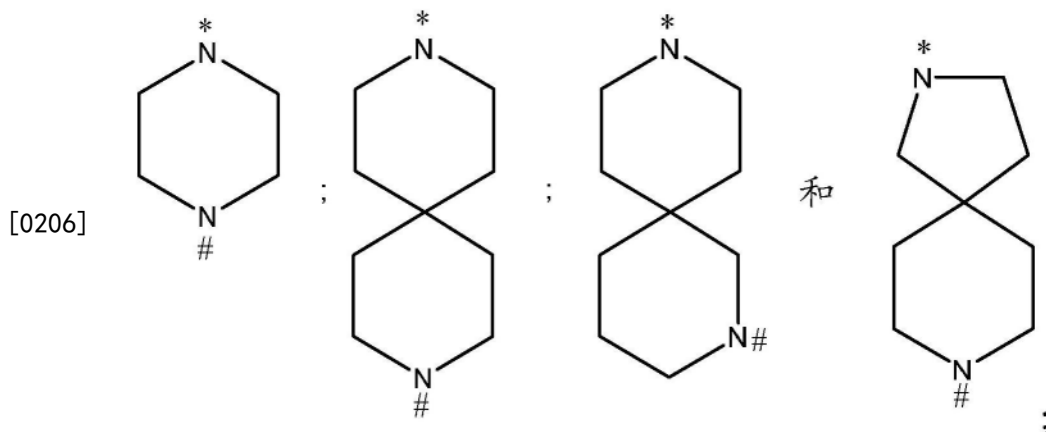
[0201] 在式 (Ibb) 或 (Ibbb) 化合物、其互变异构体或盐的替代实施方案中, X_{22} 为C, X_3 和 X_4 各自为CH, 且 X_{15} 和 X_2 各自为N。

[0202] 在式 (Ibb) 或 (Ibbb) 化合物、其互变异构体或盐的某些实施方案中, R^3 为H或 C_{1-4} 烷基, 且 R^4 为 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^{28}$, 其中 R^{28} 为单环含氮杂环, 例如单环5-6元含氮杂环, 更具体地为单环6元含氮杂环。在更具体的实施方案中, R^3 为 C_{1-4} 烷基, 且 R^4 为 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^{28}$, 其中 R^{28} 为单环含氮杂环, 例如单环5-6元含氮杂环, 更具体地为单环6元含氮杂环。在甚至更具体的实施方案中, R^3 为 C_{1-4} 烷基且 R^4 为 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^{28}$, 其中 R^{28} 为哌啶环 (例如哌啶-4-基)。

[0203] 在式 (Ibb) 或 (Ibbb) 化合物、其互变异构体或盐的某些实施方案中, R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起连接在一起以形成单环含氮杂环。在一个实施方案中, R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起连接在一起以形成单环5-6元含氮杂环, 更具体地为单环6元含氮杂环。在甚至更具体的实施方案中, R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起连接在一起以形成哌嗪基或哌啶基环, 更具体地是哌嗪基环。

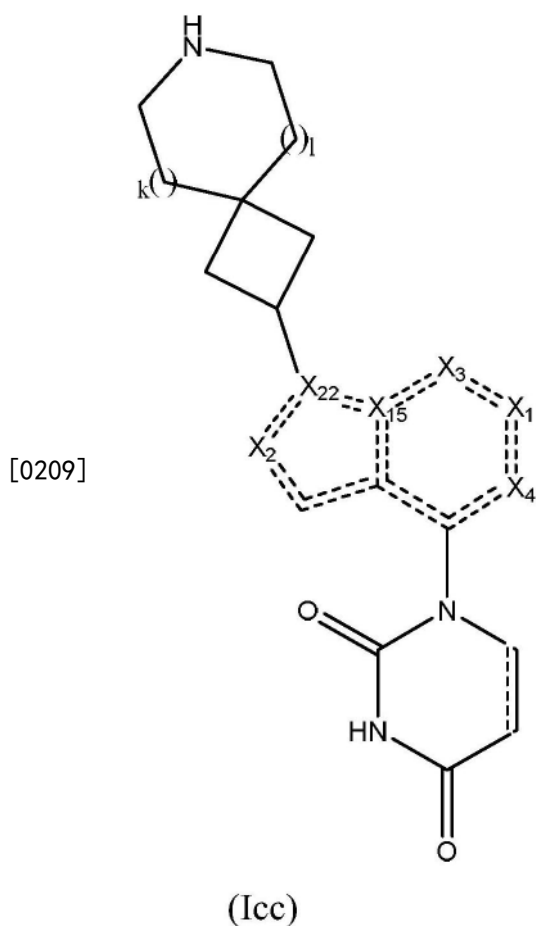
[0204] 在式 (Ibb) 或 (Ibbb) 化合物、其互变异构体或盐的某些实施方案中, R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起连接在一起以形成螺环含氮杂环。在一个实施方案中, R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起连接在一起以形成螺环10-11元含氮杂环。

[0205] 在式 (Ibb) 或 (Ibbb) 化合物、其互变异构体或盐的某些实施方案中, 基团 NR^3R^4 具有选自以下的结构:



[0207] 其中星号代表与羰基基团连接的位置,并且#代表与L连接的点。

[0208] 本发明提供了降解决定子,其为式(Icc)化合物、式(Icc)化合物的互变异构体、或其盐:



[0210] 其中:

[0211] X_1 为N或C- R^2 ,其中 R^2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和-CONR⁵R⁶;

[0212] X_4 为C- R^7 或N,其中 R^7 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

[0213] X_2 和 X_3 独立地选自N或CH;

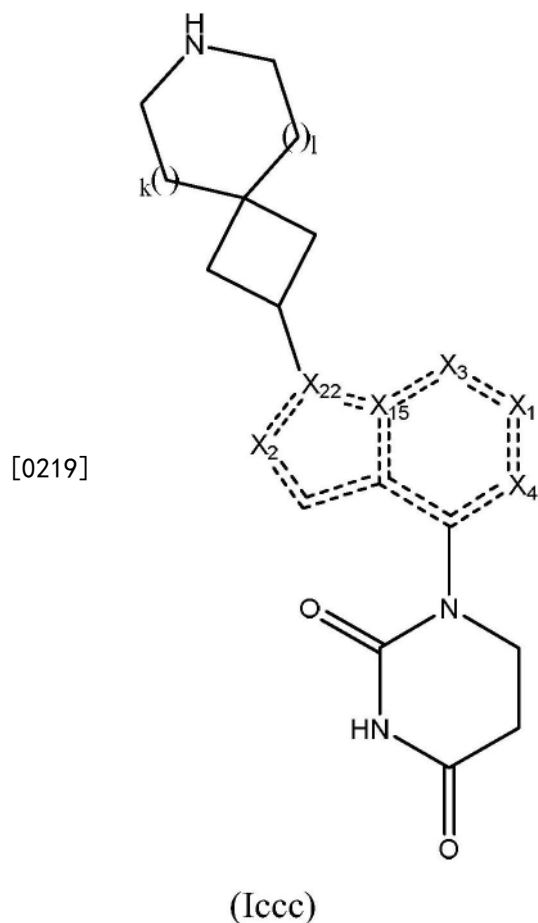
[0214] X_{15} 和 X_{22} 独立地选自N或C;

[0215] R^5 和 R^6 独立地选自H或 C_{1-4} 烷基;并且

[0216] k和l独立地选自0或1;

[0217] 其中当 X_{15} 为N时,则 X_{22} 为C。

[0218] 在一个实施方案中,本发明提供了降解决定子,其为式(Iccc)化合物、式(Icc)化合物的互变异构体、或其盐:



[0220] 其中:

[0221] X_1 为N或 $C-R^2$,其中 R^2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 $-CONR^5R^6$;

[0222] X_4 为 $C-R^7$ 或N,其中 R^7 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

[0223] X_2 和 X_3 独立地选自N或CH;

[0224] X_{15} 和 X_{22} 独立地选自N或C;

[0225] R^5 和 R^6 独立地选自H或 C_{1-4} 烷基;并且

[0226] k和l独立地选自0或1;

[0227] 其中当 X_{15} 为N时, X_{22} 为C。

[0228] 在式(Icc)或(Iccc)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中,k和l各自为1。

[0229] 在式(Icc)或(Iccc)化合物、其互变异构体或盐的另一个实施方案中,k和l各自为0。

[0230] 在式(Icc)或(Iccc)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_{22} 为N。在其中 X_{22} 为N的某些实施方案中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 中的一个或多个另外为N。

[0231] 在式(Icc)或(Iccc)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_{15} 为C。

[0232] 在式(Icc)或(Iccc)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_1 为N或CH。

[0233] 在式(Icc)或(Iccc)、其互变异构体或盐的另一个实施方案中, X_1 为 $C-R^2$,其中 R^2 选

自 CF_3 、F或Cl。在更具体的实施方案中, X_1 为 $\text{C}-\text{R}^2$,其中 R^2 选自F或Cl。

[0234] 在式(Icc)或(Iccc)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_4 为 $\text{C}-\text{R}^7$ 。在更具体的实施方案中, X_4 为 $\text{C}-\text{R}^7$,其中 R^7 为F、Cl或 CF_3 。在一个实施方案中, X_4 为 $\text{C}-\text{R}^7$,其中 R^7 为F。在另一个实施方案中, X_4 为CH。在替代实施方案中, X_4 为N。

[0235] 在式(Icc)或(Iccc)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, R^2 选自氢和卤素。

[0236] 在式(Icc)或(Iccc)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_1 为N或CH。

[0237] 在式(Icc)或(Iccc),其互变异构体或盐的另一个实施方案中, X_1 为 $\text{C}-\text{R}^2$,其中 R^2 选自 CF_3 、F或Cl。在更具体的实施方案中, X_1 为 $\text{C}-\text{R}^2$,其中 R^2 选自F或Cl。

[0238] 在式(Icc)或(Iccc)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_4 为 $\text{C}-\text{R}^7$ 。在更具体的实施方案中, X_4 为 $\text{C}-\text{R}^7$,其中 R^7 为F、Cl或 CF_3 。在一个实施方案中, X_4 为 $\text{C}-\text{R}^7$,其中 R^7 为F。在另一个实施方案中, X_4 为CH。在替代实施方案中, X_4 为N。

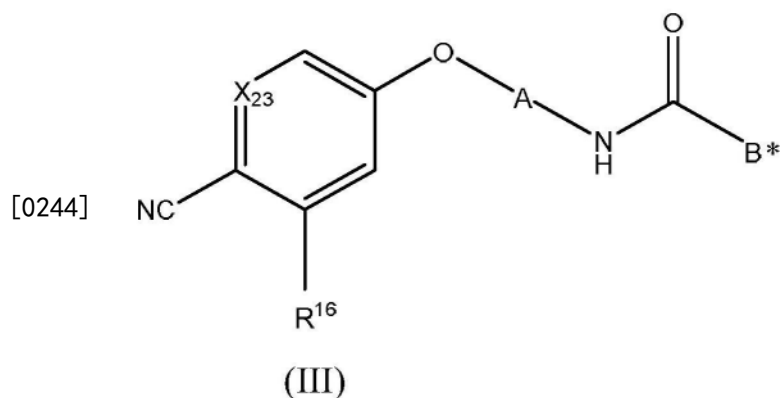
[0239] 在式(Icc)或(Iccc)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_{22} 为N, X_1 为 CR^2 (其中 R^2 为H、卤素或 C_{1-4} 卤代烷基), X_2 和 X_3 均为CH, X_4 为 CR^7 (其中 R^7 为氢或卤素),且 X_{15} 为C。在更具体的实施方案中, X_{22} 为N, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 各自为CH,且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 和 X_2 为N的另一个实施方案中, X_1 为 CR^2 (其中 R^2 为H、卤素或 C_{1-4} 卤代烷基), X_3 为CH, X_4 为 CR^7 (其中 R^7 为氢或卤素),且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 为N的另一个实施方案中, X_1 、 X_3 和 X_4 各自为CH, X_{15} 为C,且 X_2 为N。在其中 X_{22} 为N的进一步的实施方案中, X_1 为N,且 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为CH,且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 为N的替代实施方案中, X_1 和 X_2 各自为N,且 X_3 和 X_4 各自为CH,且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 为N的替代实施方案中, X_2 和 X_4 各自为N,且 X_1 和 X_3 各自为CH,且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 为N的一个实施方案中, X_3 和 X_4 各自为N,为 CR^2 (其中 R^2 为H、卤素), X_2 为CH并且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 为N替代实施方案中, X_3 和 X_4 各自为N, X_1 和 X_2 各自为CH,且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 为N的替代实施方案中, X_2 和 X_3 各自为N, X_1 和 X_4 各自为CH且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 为N的替代实施方案中, X_4 为N, X_1 、 X_2 和 X_3 各自为CH且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 为N的替代实施方案中, X_3 为N, X_1 、 X_2 和 X_4 各自为CH且 X_{15} 为C。

[0240] 在式(Icc)或(Iccc)化合物、其互变异构体或盐的替代实施方案中, X_2 和 X_{15} 为N, X_1 、 X_3 、 X_4 各自为CH且 X_{22} 为C。

[0241] 靶标结合部分

[0242] 在一个实施方案中,本发明涉及使用本发明的新型降解决定子的PROTAC,并且靶标的性质不受限制,除了它必须是细胞内蛋白质或至少是包含细胞内结构域的蛋白质这一事实。许多具有治疗重要性的蛋白质都得到了充分研究,已知有大量化合物能够与这些蛋白质结合。这些化合物可用作PROTAC化合物中的靶标结合部分。实施例包括其中靶标结合部分是雄激素受体结合部分、RIPK2结合部分和IRAK4结合部分的化合物。已经证实了这些靶标中的每一个的降解。这证明靶标的性质不受限制,并且本发明的降解决定子可用于介导各种各样的靶标的降解。

[0243] 在一个实施方案中,靶标是雄激素受体。结合雄激素受体的化合物是本领域众所周知的。在一个实施方案中,雄激素受体结合部分具有式(III)的结构



[0245] 其中与L的连接位置用星号表示；

[0246] A选自：环己基、环丁基或6元含氮杂环，其中所述环己基、环丁基或6元含氮杂环可任选地被最多4个C₁₋₄烷基基团取代；

[0247] B选自苯基、6元含氮杂芳基基团或稠合双环含氮杂环，其中B任选被一个或多个卤素基团取代；

[0248] X₂₃为CH或N，且

[0249] R¹⁶选自卤素或CF₃。

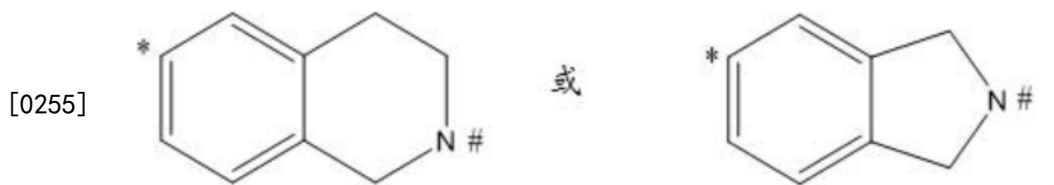
[0250] 在一个实施方案中，X₂₃是CH。

[0251] 在一个实施方案中，X₂₃是N。

[0252] 在其中具有式(III)结构的雄激素受体结合部分的一个实施方案中，A选自：环己基或环丁基，其中所述环己基或环丁基可任选地被最多4个C₁₋₄烷基基团取代。在其中具有式(III)结构的雄激素结合部分的一个实施方案中，A是未取代的环己基。在其中具有式(III)结构的雄激素结合部分的另一个实施方案中，A是被4个C₁₋₄烷基基团取代的环丁基。在其中具有式(III)结构的雄激素结合部分的另一个实施方案中，A是被4个甲基基团取代的环丁基。

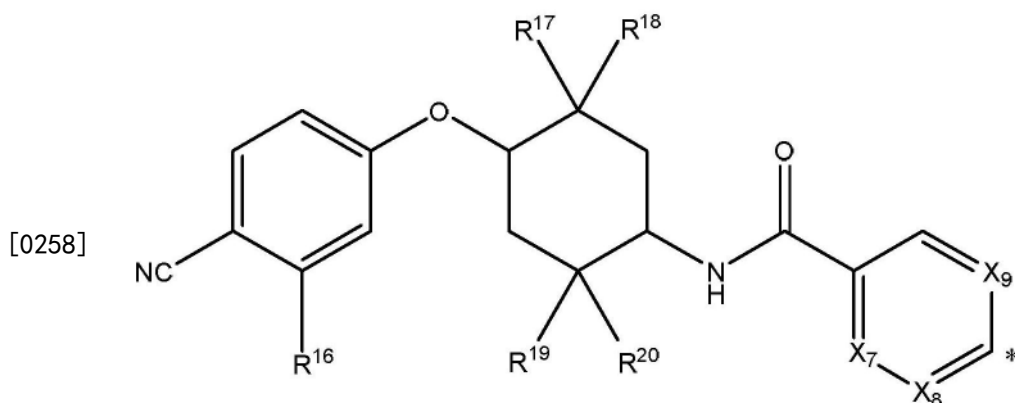
[0253] 在其中具有式(III)结构的雄激素受体结合部分的一个实施方案中，B选自苯基或6元含氮杂芳基基团，其中所述苯基或6元含氮杂芳基基团任选地被一个或多个卤素基团取代。在一个实施方案中，B选自苯基或6元含氮杂芳基基团，其中所述苯基或6元含氮杂芳基基团是未取代的。在一个实施方案中，B是苯基，其任选地被一个或多个卤素基团取代。在一个实施方案中，B是苯基，其被一个或多个氟基团取代。在一个实施方案中，B是未取代的苯基。在替代实施方案中，B选自6元含氮杂芳基基团，其任选地被一个或多个卤素基团取代。在一个实施方案中，B是未取代的6元含氮杂芳基基团。在更具体的实施方案中，B选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。在甚至更具体的实施方案中，B选自哒嗪-3-基、嘧啶-5-基、吡嗪-2-基和吡啶-3-基，其中编号代表与羰基连接的位置。

[0254] 在其中具有式(III)结构的雄激素受体结合部分的替代实施方案中，B是稠合双环含氮杂环，其任选地被一个或多个卤素基团取代。在更具体的实施方案中，B是9-10元稠合双环含氮杂环，其任选地被一个或多个卤素基团取代。在其中具有式(III)结构的雄激素受体结合部分的一个实施方案中，B是未取代的9-10元稠合双环含氮杂环。在具体实施方案中，B具有以下所示的结构(其中*代表与羰基基团的连接，并且#代表与连接基的连接)：



[0256] 在式(III)的雄激素受体结合部分的一个实施方案中, R^{16} 是氯或 CF_3 。

[0257] 在更具体的实施方案中, 雄激素受体结合部分具有式(IIIa)的结构



(IIIa)

[0259] 其中与L的连接位置用星号表示;

[0260] X_7 、 X_8 和 X_9 独立地为CH、C-F或N;

[0261] R^{16} 选自卤素或 CF_3 ;

[0262] R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 独立地为H或 C_{1-4} 烷基。

[0263] 在式(IIIa)的雄激素受体结合部分的具体实施方案中, R^{16} 为氯或 CF_3 。在式(IIIa)的雄激素受体结合部分的具体实施方案中, R^{16} 为氯。

[0264] 在式(IIIa)的雄激素受体结合部分的具体实施方案中, R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 为H或甲基。在一个实施方案中, R^{17} 和 R^{19} 为甲基, 且 R^{18} 和 R^{20} 为H。在一个实施方案中, R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 各自为H。

[0265] 在式(IIIa)的雄激素受体结合部分的具体实施方案中, 或者:

[0266] X_7 和 X_8 为N且 X_9 为CH; 或

[0267] X_8 和 X_9 为N且 X_7 为CH; 或

[0268] X_7 和 X_9 为N且 X_8 为CH; 或

[0269] X_7 为N且 X_8 和 X_9 为CH; 或

[0270] X_8 为N且 X_7 和 X_9 为CH; 或

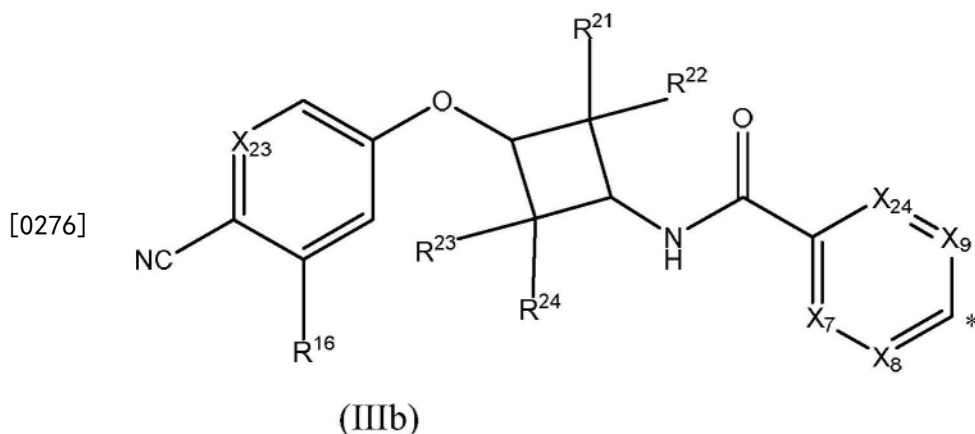
[0271] X_7 为C-F且 X_8 和 X_9 为CH; 或

[0272] X_7 、 X_8 和 X_9 各自为CH。

[0273] 式(IIIa)的雄激素受体结合部分的更具体的实施方案中, X_7 和 X_8 为N, 且 X_9 为 C_H 。在其中 X_7 和 X_8 为N且 X_9 为CH的具体实施方案中, R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 各自为H。

[0274] 在式(IIIa)的雄激素受体结合部分的更具体的实施方案中, X_7 和 X_9 为N, 且 X_8 为CH。在其中 X_7 和 X_9 为N且 X_8 为CH的具体实施方案中, R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 各自为H。

[0275] 在替代实施方案中, 雄激素受体结合部分具有式(IIIb)的结构:



[0277] 其中与L的连接位置用星号表示；

[0278] X_7 、 X_8 和 X_9 独立地为CH、C-F或N；

[0279] X_{23} 和 X_{24} 独立地为CH或N；

[0280] R^{16} 选自卤素或 CF_3 ；且

[0281] R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 独立地为H或 C_{1-4} 烷基。

[0282] 式(IIIb)的雄激素受体结合部分可以与某些突变版本的雄激素受体结合。含有式(IIIb)的雄激素受体结合部分的Protac在双重突变体(T878A/L702H)雄激素受体降解试验中表现出活性。此类蛋白质期望用于治疗去势抵抗性前列腺癌。

[0283] 在一个实施方案中, X_{23} 为CH。

[0284] 在一个实施方案中, X_{23} 为N。

[0285] 在式(IIIb)的雄激素受体结合部分的具体实施方案中, R^{16} 为氯或 CF_3 。在式(IIIb)的雄激素受体结合部分的具体实施方案中, R^{16} 为氯。

[0286] 在式(IIIb)的雄激素受体结合部分的具体实施方案中, R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 各自为甲基。

[0287] 在式(IIIb)的雄激素受体结合部分的具体实施方案中,

[0288] X_7 和 X_8 为N且 X_9 和 X_{24} 为CH；或

[0289] X_8 和 X_9 为N且 X_7 和 X_{24} 为CH；或

[0290] X_7 和 X_9 为N且 X_8 和 X_{24} 为CH；或

[0291] X_7 为N且 X_8 、 X_9 和 X_{24} 为CH；或

[0292] X_8 为N且 X_7 、 X_9 和 X_{24} 为CH；或

[0293] X_7 为C-F且 X_8 、 X_9 和 X_{24} 为CH；或

[0294] X_7 、 X_8 、 X_9 和 X_{24} 各自为CH；或

[0295] X_7 和 X_{24} 为N,且 X_8 和 X_9 为CH。

[0296] 在式(IIIb)的雄激素受体结合部分的更具体的实施方案中, X_{23} 为N,并且:

[0297] X_7 和 X_8 为N且 X_9 和 X_{24} 为CH；或

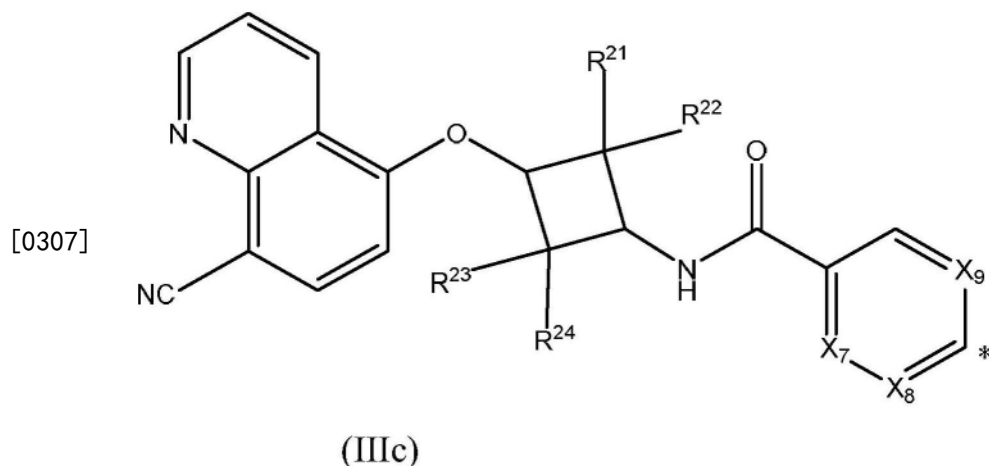
[0298] X_8 和 X_9 为N且 X_7 和 X_{24} 为CH；或

[0299] X_7 为N且 X_8 、 X_9 和 X_{24} 为CH；或

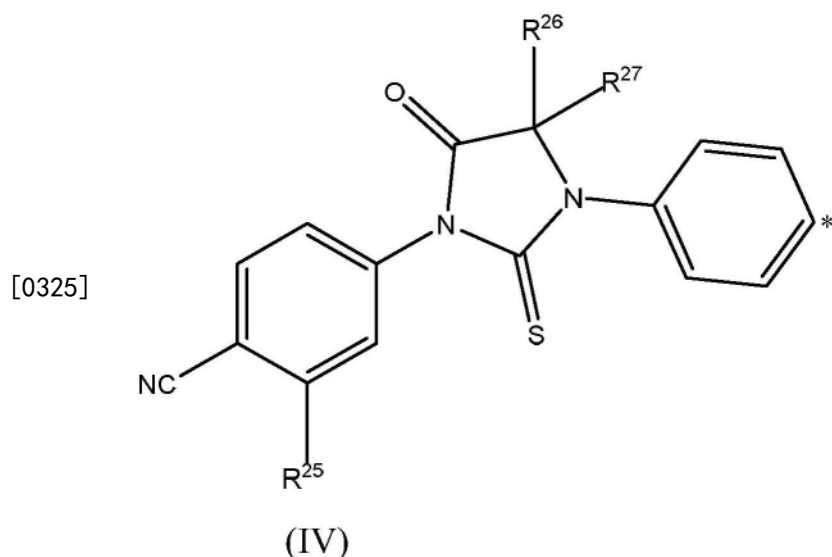
[0300] X_7 和 X_{24} 为N,且 X_8 和 X_9 为CH。

[0301] 在式(IIIb)的雄激素受体结合部分的甚至更具体的实施方案中, X_{23} 为N, R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 各自为甲基, R^{16} 为氯或 CF_3 并且:

- [0302] X_7 和 X_8 为N且 X_9 和 X_{24} 为CH;或
 [0303] X_8 和 X_9 为N且 X_7 和 X_{24} 为CH;或
 [0304] X_7 为N且 X_8 、 X_9 和 X_{24} 为CH;或
 [0305] X_7 和 X_{24} 为N,且 X_8 和 X_9 为CH。
 [0306] 在替代实施方案中,雄激素受体结合部分具有式(IIIc)的结构:



- [0308] 其中与L的连接位置用星号表示;
 [0309] X_7 、 X_8 和 X_9 独立地为CH、C-F或N;
 [0310] R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 独立地为H或 C_{1-4} 烷基。
 [0311] 在式(IIIc)的雄激素受体结合部分的具体实施方案中, R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 各自为甲基。
 [0312] 在式(IIIc)的雄激素受体结合部分的具体实施方案中,
 [0313] X_7 和 X_8 为N且 X_9 为CH;或
 [0314] X_8 和 X_9 为N且 X_7 为CH;或
 [0315] X_7 和 X_9 为N且 X_8 为CH;或
 [0316] X_7 为N且 X_8 和 X_9 为CH;或
 [0317] X_8 为N且 X_7 和 X_9 为CH;或
 [0318] X_7 为C-F且 X_8 和 X_9 为CH;或
 [0319] X_7 、 X_8 和 X_9 各自为CH。
 [0320] 在式(IIIc)的雄激素受体结合部分的更具体的实施方案中,
 [0321] X_7 和 X_8 为N且 X_9 为CH;或
 [0322] X_7 为N且 X_8 和 X_9 为CH;或
 [0323] X_8 为N且 X_7 和 X_9 为CH。
 [0324] 在替代实施方案中,雄激素受体结合部分具有式(IV)的结构:



[0326] 其中与L的连接位置用星号表示；

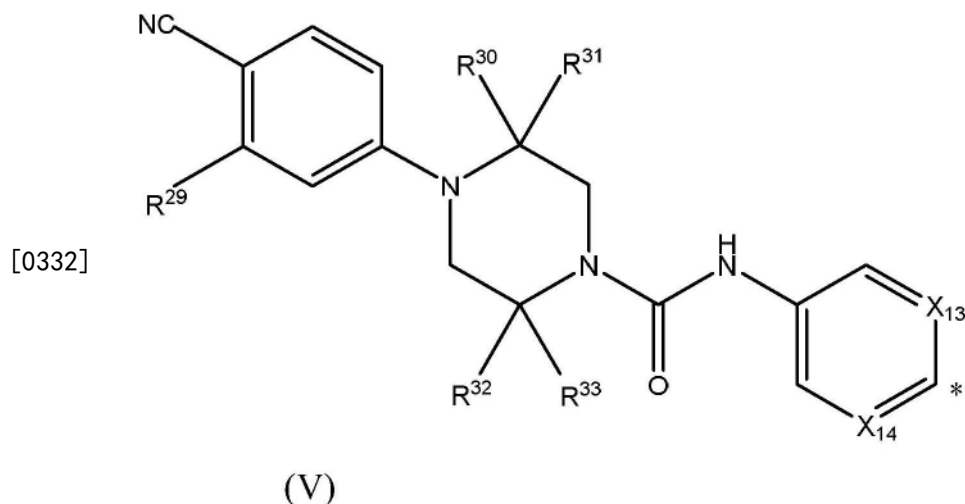
[0327] R^{25} 选自卤素或 CF_3 ；且

[0328] R^{26} 和 R^{27} 独立地为H或 C_{1-4} 烷基。

[0329] 在式(IV)的雄激素受体结合部分的具体实施方案中, R^{25} 为氯或 CF_3 。在更具体的实施方案中, R^{25} 为 CF_3 。

[0330] 在式(IV)的雄激素受体结合部分的具体实施方案中, R^{26} 和 R^{27} 各自为甲基。

[0331] 在替代实施方案中,雄激素受体结合部分具有式(V)的结构:



[0333] 其中与L的连接位置用星号表示；

[0334] X_{13} 和 X_{14} 独立地为CH或N；

[0335] R^{29} 选自卤素或 CF_3 ；

[0336] R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 独立地为H或 C_{1-4} 烷基。

[0337] 在式(V)的雄激素受体结合部分的具体实施方案中, R^{29} 为氯或 CF_3 。在式(VI)的雄激素受体结合部分的更具体的实施方案中, R^{29} 为氯。

[0338] 在式(V)的雄激素受体结合部分的具体实施方案中, R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 为H或甲基。在一个实施方案中, R^{30} 和 R^{32} 为甲基,且 R^{31} 和 R^{33} 为H。在一个实施方案中, R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 各自为H。

[0339] 在式(V)的雄激素受体结合部分的具体实施方案中,

[0340] X_{13} 和 X_{14} 为N;或

[0341] X_{13} 为N且 X_{14} 为CH。

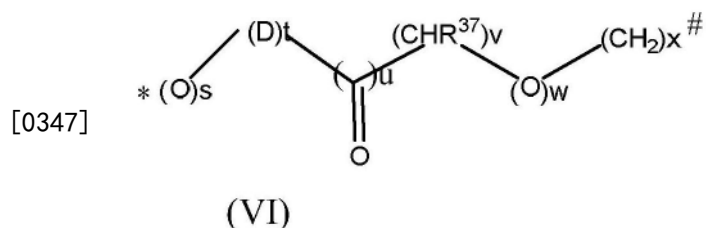
[0342] 连接基

[0343] L为化学连接基。PROTAC的连接基在本领域中是众所周知的,并且可以是化学上不同的。在一个实施方案中,L是总共含有1-50个原子的化学连接基基团。在更具体的实施方案中,L含有1至30个原子、1-20个原子和10至20个原子。在一个实施方案中,L为烃链,其中一个或多个碳原子被-O-、-NH-、-NCH₃-、-CO-、亚苯基、5-6元亚杂芳基、C₄₋₆亚环烷基和-4-6元亚杂环基替代,其中所述烃链中或所述苯基、5-6元杂芳基、C₄₋₆环烷基和-4-6元杂环中的碳原子任选地被选自氧代、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、OH、卤素、NH₂、NH(C₁₋₃烷基)、N(C₁₋₃烷基)₂或CN中的一个或多个取代基取代。

[0344] 合适的L基团是本领域众所周知的。合适的L基团包括在例如W02017197055、W02017007612、W02015160845、W02021077010、W02018071606、W02020211822、W02020198711、W02020160295和W02020214952中描述的那些。此外,适合用于PROTAC开发的各种各样的连接基可从包括Selleck Chemicals、BroadPharm和MedChemExpress.com的供应商处购买。

[0345] 虽然PROTAC方法是能够普遍应用的原理,使得可以使用本领域已知的连接基在没有过度负担的情况下找到能够使用经过验证的靶标结合部分降解特定靶标的PROTAC,但显然并非所有PROTAC在体外或体内都具有相同的活性。有几个造成这种情况的原因,包括通过肠道的差异吸收、进入细胞中的差异吸收、差异药代动力学以及PROTAC分子形成功能性三元复合物的差异能力(靶标泛素化和降解的先决条件)。可以通过选择不同的靶标结合部分、E3连接酶结合剂以及不同的连接基来优化PROTAC。虽然预期各种连接基至少会导致靶标的某种降解,但可以根据本领域已知的方法针对特定TBM优化L的长度和化学性质。在某些情况下,灵活的连接基可能是最佳的,而对于其他TBM,更刚性的连接基(其维持在靶标结合部分和降解决定子内的关键官能团的相对位置)是合适的。

[0346] 当靶标结合部分是式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)或(V)的雄激素受体结合部分时,L是式(VI)的基团:



[0348] 其中*代表与雄激素受体结合部分的连接,并且#代表与式(I)化合物的连接;

[0349] D为含氮杂环,该含氮杂环任选地被一个或多个选自甲基、卤素、CF₃和CN的取代基取代;

[0350] R³⁷为甲基或氢;

[0351] s为0或1;

[0352] t为0或1;

[0353] u为0或1;

[0354] v为0、1或2；

[0355] w为0或1；

[0356] x为0、1、2、3或4

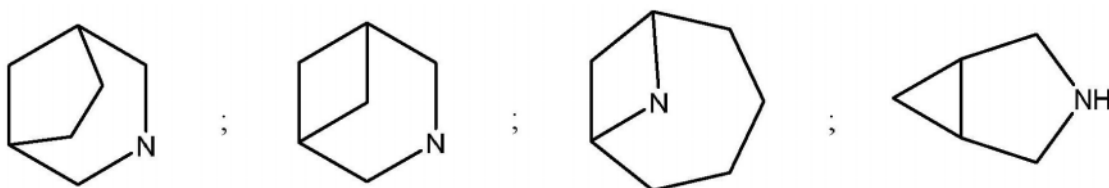
[0357] 其中当v为0时,u和w不都为1；

[0358] 其中当t为0时,s和u不都为1。

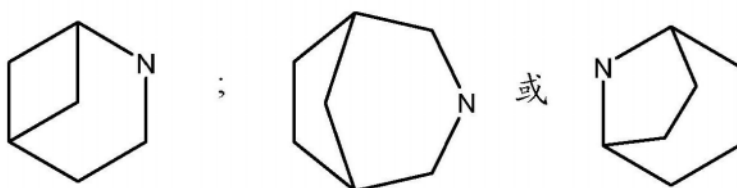
[0359] 在一个实施方案中,D为4-6元单环含氮杂环,该4-6元单环含氮杂环任选地被一个或多个选自甲基、卤素、 CF_3 和CN的取代基取代。

[0360] 在替代实施方案中,D为螺环含氮杂环,该螺环含氮杂环任选地被一个或多个选自甲基、卤素、 CF_3 和CN的取代基取代。

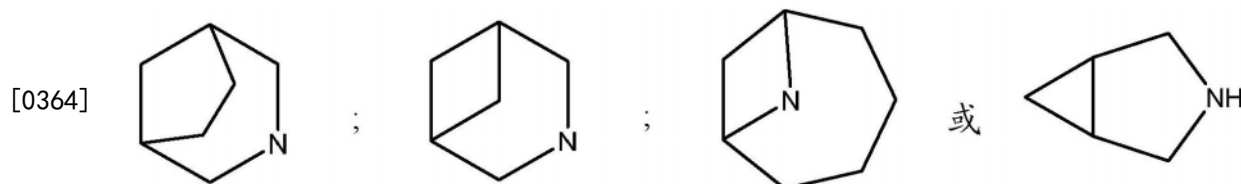
[0361] 在替代实施方案中,D为桥接或稠合的含氮杂环,该桥接或稠合的含氮杂环任选地被一个或多个选自甲基、卤素、 CF_3 和CN的取代基取代。在一个实施方案中,该桥接或稠合的杂环具有选自以下的结构:



[0362]

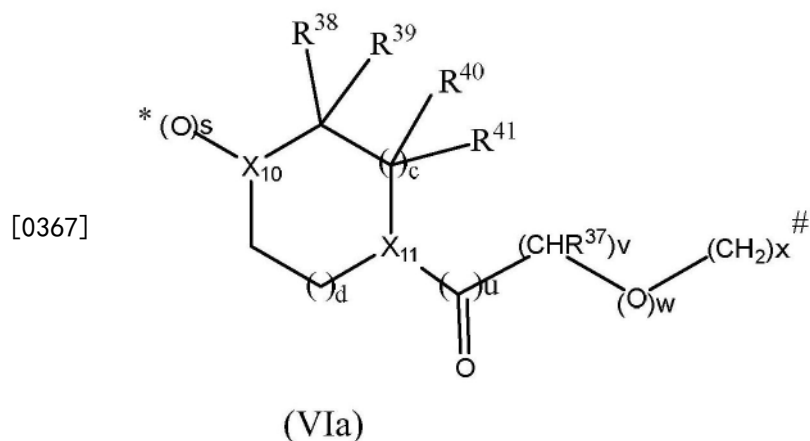


[0363] 在更具体的实施方案中,桥接或稠合的杂环具有选自以下的结构:



[0365] 在一个实施方案中, R^{37} 为氢。

[0366] 在具体实施方案中,L为式(VIa)的基团:



- [0368] 其中*代表与雄激素受体结合部分的连接,并且#代表与式(I)化合物的连接;
- [0369] X_{10} 为CH或N;
- [0370] X_{11} 为 CR^{42} 或N;
- [0371] c为0或1;
- [0372] d为0或1;
- [0373] s为0或1;
- [0374] u为0或1;
- [0375] v为0、1或2;
- [0376] w为0或1;
- [0377] x为0、1或2;
- [0378] R^{37} 为H或甲基;且
- [0379] R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 独立地选自H、卤素、甲基、 CF_3 和CN。
- [0380] 在式(VIa)的基团的具体实施方案中:
- [0381] c和d各自为0;或
- [0382] c为1且d为0;或
- [0383] c和d各为1。
- [0384] 在式(VIa)的基团的一个实施方案中, R^{37} 为H。在替代实施方案中, R^{37} 为甲基。
- [0385] 在式(VIa)的基团的一个实施方案中, R^{42} 为氢、甲基、氟或CN。在更具体的实施方案中, R^{42} 为氢。
- [0386] 在式(VIa)的基团的一个实施方案中, R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 和 R^{41} 独立地选自H、 CF_3 和甲基。在更具体的实施方案中, R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 和 R^{41} 独立地选自H和甲基。在更具体的实施方案中, R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 和 R^{41} 各自为H。
- [0387] 在式(VIa)的具体实施方案中:
- [0388] X_{10} 为N且 X_{11} 为 CR^{42} 或N;
- [0389] c为0或1;
- [0390] d为0或1;
- [0391] s为0;
- [0392] u为0或1;且
- [0393] v为0、1或2;
- [0394] w为0或1;
- [0395] x为0、1或2;并且
- [0396] R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 独立地选自H或甲基。
- [0397] 在式(VIa)的更具体的实施方案中:
- [0398] X_{10} 为N且 X_{11} 为 CR^{42} ;
- [0399] c为1;
- [0400] d为1;
- [0401] s为0;
- [0402] u为0或1;且
- [0403] v为0、1或2;

- [0404] w为0或1;
- [0405] x为在0和2之间的整数;并且
- [0406] R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 独立地选自H或甲基。
- [0407] 在式(VIa)的更具体的实施方案中:
- [0408] X_{10} 为N且 X_{11} 为 CR^{42} ;
- [0409] c为1;
- [0410] d为1;
- [0411] s为0;
- [0412] u为0或1;且
- [0413] v为0、1或2;
- [0414] w为0;
- [0415] x为0;并且
- [0416] R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 独立地选自H或甲基。
- [0417] 在其中 X_{10} 为N且 X_{11} 为 CR^{42} 的式(VIa)的更具体的实施方案中,c为1,d为1;s为0,u为1,v为0,w为0,x为0;且 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 独立地选自H或甲基。
- [0418] 在其中 X_{10} 为N且 X_{11} 为 CR^{42} 的式(VIa)的更具体的实施方案中,c为1,d为1,s为0,u为0,v为在0和2之间的整数,w为0,x为0,并且 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 独立地选自H或甲基。在一个实施方案中,v为0。在另一个实施方案中,v为1。在进一步的实施方案中,v为2。
- [0419] 在式(VIa)的更具体的实施方案中, X_{10} 为N且 X_{11} 为 CR^{42} ,c为1,d为1,s为0,u为0,v为1,w为0,x为0且 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 各自为H。
- [0420] 在式(VIa)的不同实施方案中:
- [0421] X_{10} 为CH且 X_{11} 为 CR^{42} 或N;
- [0422] c为1;
- [0423] d为1;
- [0424] s为0或1;
- [0425] u为0或1;
- [0426] v为0或1;
- [0427] w为0;
- [0428] x为0;并且
- [0429] R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 独立地选自H或甲基。
- [0430] 在更具体的实施方案中:
- [0431] X_{10} 为CH且 X_{11} 为N;
- [0432] c为1;
- [0433] d为1;
- [0434] s为0或1;并且
- [0435] u和v各自为1;
- [0436] w为0;
- [0437] x为0;并且
- [0438] R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 和 R^{41} 独立地选自H或甲基。

[0439] 在式(VIa)的替代实施方案中, X_{10} 和 X_{11} 各自为CH, c 和 d 各自为1, s 、 u 、 v 、 w 和 x 各自为0,且 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 和 R^{41} 独立地选自H或甲基。

[0440] 在式(VIa)的替代实施方案中:

[0441] X_{10} 为N且 X_{11} 为N;

[0442] c 为1;

[0443] d 为1;

[0444] s 为0;

[0445] u 为0;且

[0446] v 为1或2;

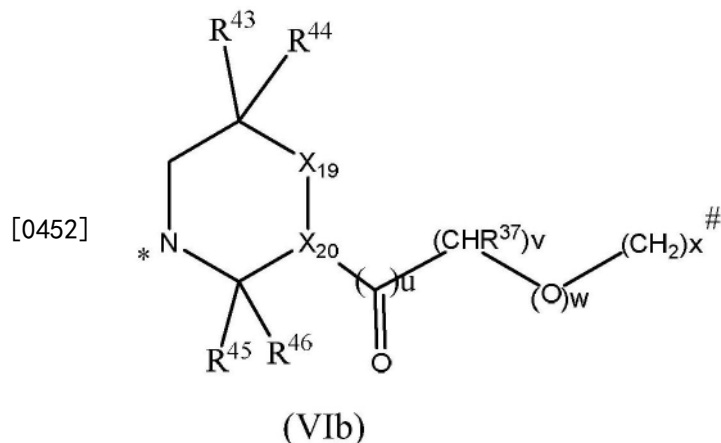
[0447] w 为1;并且

[0448] x 为1或2;并且

[0449] R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 和 R^{41} 独立地选自H或甲基。

[0450] 在其中 X_{10} 为N且 X_{11} 为N的更具体的实施方案中, c 和 d 为1, s 和 u 为0, v 为2, w 为1, x 为2,且 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 和 R^{41} 独立地选自H或甲基。

[0451] 在具体实施方案中, L 为式(VIb)的基团:



[0453] 其中*代表与雄激素受体结合部分的连接,并且#代表与式(I)化合物的连接;

[0454] X_{19} 为CH或0;

[0455] X_{20} 为 CR^{47} ;

[0456] u 为0或1;

[0457] v 为0、1或2;

[0458] w 为0或1;

[0459] x 为0、1或2;

[0460] R^{37} 为H或甲基;且

[0461] R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 和 R^{47} 独立地选自H、卤素、甲基、 CF_3 和CN。

[0462] 在式(VIb)的基团的一个实施方案中, R^{37} 为H。在替代实施方案中, R^{37} 为甲基。

[0463] 在式(VIb)的基团的一个实施方案中, R^{47} 为氢、甲基、氟或CN。在更具体的实施方案中, R^{47} 为氢。

[0464] 在式(VIb)的基团的一个实施方案中, R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 和 R^{46} 独立地选自H、 CF_3 和甲基。在更具体的实施方案中, R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 和 R^{46} 独立地选自H和甲基。在更具体的实施方案中, R^{43} 、

R^{44} 、 R^{45} 和 R^{46} 各自为H。

[0465] 在式(VIb)的具体实施方案中：

[0466] X_{19} 为CH或0；

[0467] X_{20} 为CH；

[0468] u为0；且

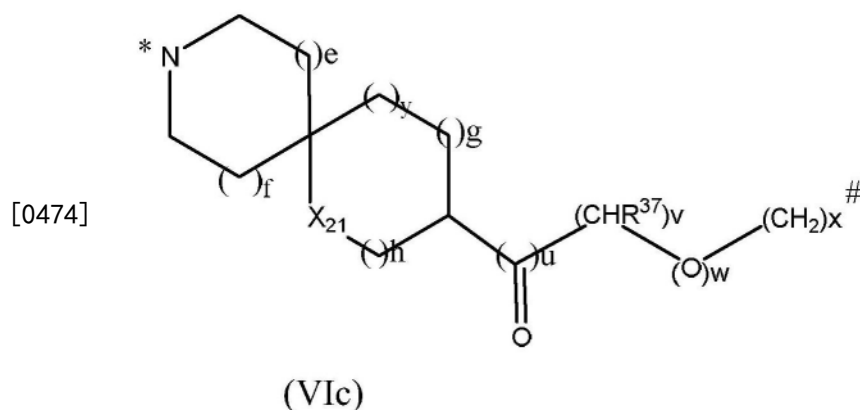
[0469] v为0、1或2；

[0470] w为0；

[0471] x为0；并且

[0472] R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 和 R^{46} 独立地选自H和甲基。

[0473] 在具体实施方案中,L为式(VIc)的基团：



[0475] 其中*代表与雄激素受体结合部分的连接,并且#代表与式(I)化合物的连接；

[0476] X_{21} 为 CH_2 或0；

[0477] e为0或1；

[0478] f为0或1；

[0479] g为0或1；

[0480] h为0或1；

[0481] u为0或1；

[0482] v为0、1或2；

[0483] w为0或1；

[0484] x为0、1或2；

[0485] y为0或1；并且

[0486] R^{37} 为H或甲基；且

[0487] 其中g、h和y中至少一个为1。

[0488] 在式(VIc)的基团的一个实施方案中, R^{37} 为H。在替代实施方案中, R^{37} 为甲基。

[0489] 在式(VIc)的基团的一个实施方案中, X_{21} 为 CH_2 。

[0490] 在式(VIc)的基团的具体实施方案中：

[0491] e、f、g、h和y各自为1；或

[0492] e和f为0且g、h和y为1；或

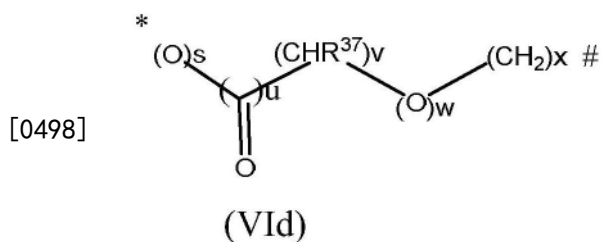
[0493] e、f、g和h为0,且y为；或

[0494] e、g和h为0且f和y为1；或

[0495] e、f、g和y为0且h为1。

[0496] 在式 (VIc) 的基团的一个实施方案中,u、w和x各自为0且v为0或1。

[0497] 在具体实施方案中,L为式 (VIId) 的基团:



[0499] 其中*代表与雄激素受体结合部分的连接,并且#代表与式 (I) 化合物的连接;

[0500] s为0或1;

[0501] u为0或1;

[0502] v为0、1或2;

[0503] x为0、1、2、3或4;并且

[0504] R³⁷为H或甲基;

[0505] 其中当u为1时,s为0;并且

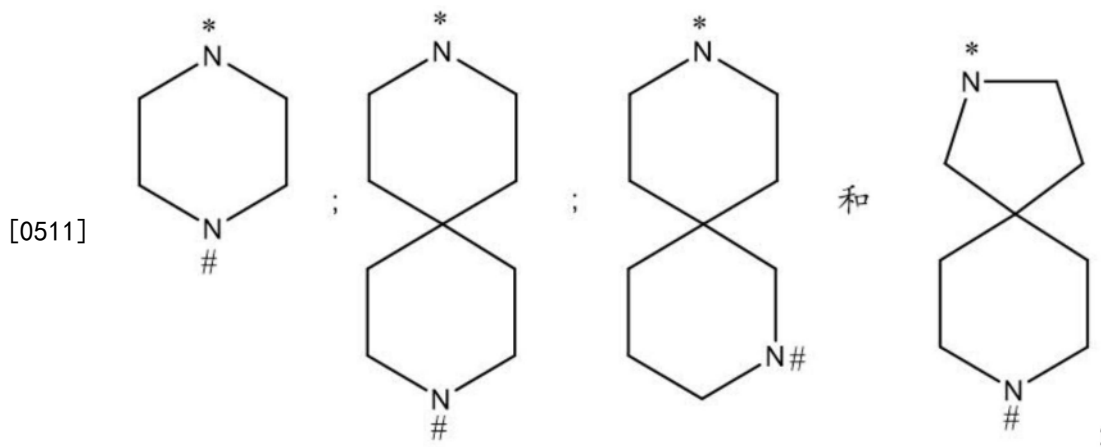
[0506] 其中当v为0时,u和w不都为1。

[0507] 在式 (VIId) 的具体实施方案中,s和w均为0,且u为1。在更具体的实施方案中,v和x之和介于1和4之间,使得L为*CO(CH₂)₁₋₄#。在更具体的实施方案中,L为*CO(CH₂)#。

[0508] 在式 (VIId) 的具体实施方案中,s为1且u和w均为0。在更具体的实施方案中,v和x之和为3或4,使得L为*O(CH₂)₃#或*O(CH₂)₄#。

[0509] 在式 (VIId) 的具体实施方案中,s、u和w各自为0。在更具体的实施方案中,v和x之和介于1和6之间,使得L为*(CH₂)₁₋₆#。在更具体的实施方案中,L为(CH₂)₄、(CH₂)₅或(CH₂)₆。

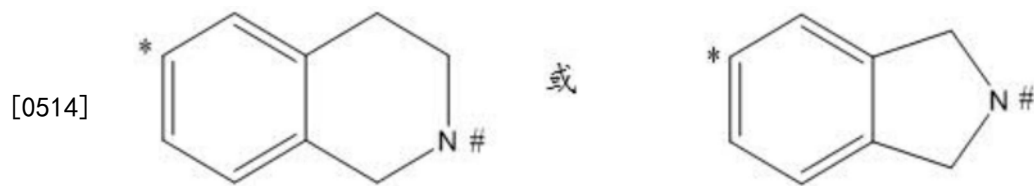
[0510] 在某些实施方案中,本文所描述的式 (VIId) 连接基可用于式 (Ib) 化合物中,其中R³和R⁴与它们所连接的氮原子一起连接在一起以形成螺环含氮杂环。更具体地,本文所描述的式 (VIId) 连接基可用于式 (Ib) 化合物中,其中R³和R⁴与它们所连接的氮原子一起连接在一起以形成具有选自以下结构的螺环含氮杂环:



[0512] 其中星号代表与羰基基团连接的位置,并且#代表与L连接的点。

[0513] 在某些实施方案中,本文所描述的式 (VIId) 连接基可用于式 (I)、(Ia) 和 (Ib) 化合物中,其中雄激素结合具有式 (III) 的结构,其中B是耦合双环含氮杂环。在具体实施方案

中,B具有以下所示的结构(其中*代表与羰基基团的连接,并且#代表与连接基的连接):



[0515] 当靶标结合部分是式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)或(V)的雄激素受体结合部分时,L可以是式 $*(CH_2)_zN(CH_3)\#$ 的基团,其中*代表与雄激素受体结合部分的连接,并且#代表与式(I)化合物的连接,并且其中z为1、2、3、4或5。

[0516] PROTAC

[0517] 其中q为1的式(I)、(Ia)和(Ib)化合物为“PROTAC”。PROTAC中存在的连接基的性质由p决定。当p为0时,没有连接基(或者,连接基可以被视为键)。当p为1时,连接基如本文中对L的定义。其中p为1但q为0的化合物是包含降解决定子 and 连接基的化合物。此类化合物可用作PROTAC制造中的中间体。

[0518] 虽然将本发明的PROTAC化合物在精神上划分为由靶标结合部分、连接基和cereblon结合部分或降解决定子组成是方便的,但可以理解的是,这些不是离散的部分,并且由于化合物整体所采用的构象而相互影响。例如,属于L定义的化合物的一部分实际上可能与靶标结合部分或cereblon结合,这取决于化合物整体的构象。相反,由于化合物整体的构象,cereblon结合部分的一部分实际上可能不参与结合cereblon。本领域技术人员将理解,将分子的一部分指定为连接基、cereblon结合剂或靶标结合剂(雄激素结合部分)只是为了方便,并不旨在限制化合物这些部分的功能。

[0519] 其中q为1的式(I)化合物、其互变异构体或其盐,并且靶标结合部分为式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)或(V)的雄激素结合部分,为雄激素受体PROTAC(或其盐)。在具体实施方案中,该化合物为式(Ia)化合物、其互变异构体或其盐。在更具体的实施方案中,该化合物为式(Ia)化合物、其互变异构体或其盐,且具有式(IIIa)的雄激素结合部分。

[0520] 在式(IIIa)的雄激素受体结合部分的具体实施方案中, R^{16} 为氯或 CF_3 。

[0521] 在式(IIIa)的雄激素受体结合部分的具体实施方案中, R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 为H或甲基。在一个实施方案中, R^{17} 和 R^{19} 为甲基,且 R^{18} 和 R^{20} 为H。在一个实施方案中, R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 各自为H。

[0522] 在式(IIIa)的雄激素受体结合部分的具体实施方案中,

[0523] X_7 和 X_8 为N且 X_9 为CH;或

[0524] X_8 和 X_9 为N且 X_7 为CH;或

[0525] X_7 和 X_9 为N且 X_8 为CH;或

[0526] X_7 为N且 X_8 和 X_9 为CH;或

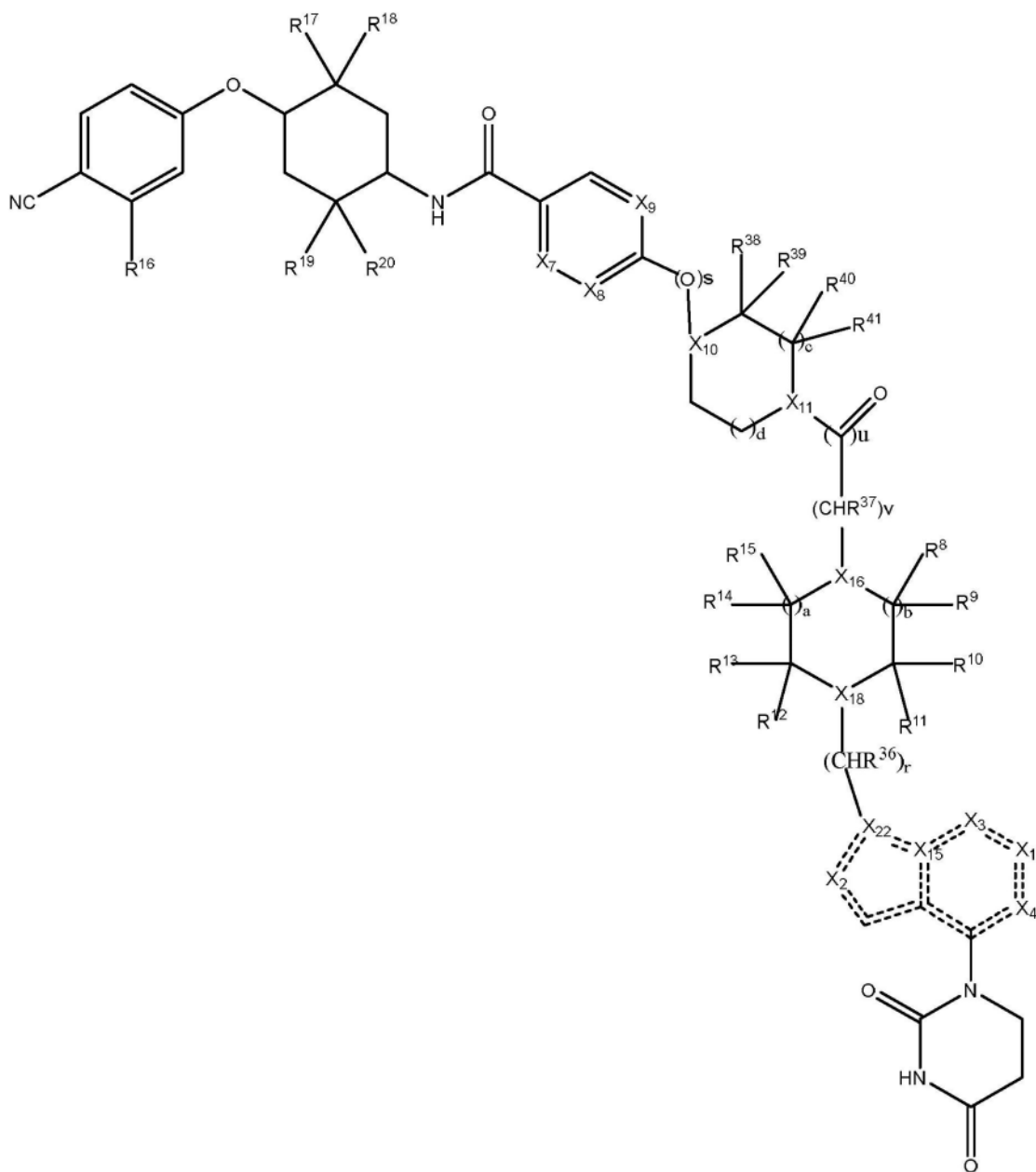
[0527] X_8 为N且 X_7 和 X_9 为CH;或

[0528] X_7 为C-F且 X_8 和 X_9 为CH;或

[0529] X_7 、 X_8 和 X_9 各自为CH。

[0530] 在式(IIIa)的雄激素受体结合部分的更具体的实施方案中, X_7 和 X_8 为N,且 X_9 为CH。在其中 X_7 和 X_8 为N且 X_9 为CH的具体实施方案中, R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 各自为H。

[0531] 在具体实施方案中,本发明提供了式 (VII) 化合物、式 (VII) 化合物的互变异构体、或其盐:



(VII)

[0533] 其中:

[0534] X_1 为 N 或 $C-R^2$, 其中 R^2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 $-CONR^5R^6$;

[0535] X_4 为 $C-R^7$ 或 N, 其中 R^7 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

[0536] X_2 和 X_3 独立地选自 N 或 CH;

[0537] X_{15} 和 X_{22} 独立地选自 N 或 C;

[0538] X_{16} 为 N 或 CH;

[0539] X_{18} 为 CR^{35} , 其中 R^{35} 为 H 或卤素;

[0540] a 和 b 独立地为 0 或 1;

[0541] r 为 0 或 1;

- [0542] R^5 和 R^6 独立地选自H或 C_{1-4} 烷基；
- [0543] R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{35} 独立地选自H或卤素；
- [0544] R^{36} 为氢或甲基。
- [0545] X_{10} 为CH或N；
- [0546] X_{11} 为 CR^{34} 或N，其中 R^{34} 为氢或卤素；
- [0547] c 为0或1；
- [0548] d 为0或1；
- [0549] R^{37} 为H或甲基；
- [0550] R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 独立地选自H、卤素、甲基、 CF_3 和CN；
- [0551] s 为0或1；
- [0552] u 为0或1；且
- [0553] v 为0、1或2；
- [0554] X_7 、 X_8 和 X_9 独立地为CH、C-F或N；
- [0555] R^{16} 选自卤素或 CF_3 ；
- [0556] R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 独立地为H或 C_{1-4} 烷基；且
- [0557] 其中当 X_{15} 为N时， X_{22} 为CH。
- [0558] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中， R^2 选自氢和卤素。
- [0559] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中， X_1 为N或CH。
- [0560] 在式(VII)、其互变异构体或盐的另一个实施方案中， X_1 为C- R^2 ，其中 R^2 选自 CF_3 、F或Cl。在更具体的实施方案中， X_1 为C- R^2 ，其中 R^2 选自F或Cl。
- [0561] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中， X_4 为C- R^7 。在更具体的实施方案中， X_4 为C- R^7 ，其中 R^7 为F、Cl或 CF_3 。在一个实施方案中， X_4 为C- R^7 ，其中 R^7 为F。在另一个实施方案中， X_4 为CH。在替代实施方案中， X_4 为N。
- [0562] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中， X_{22} 为N。
- [0563] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中， X_{15} 为C。
- [0564] 在其中 X_{22} 为N的具体实施方案中， X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为CH且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 为N的另一个实施方案中， X_1 、 X_3 和 X_4 各自为CH， X_{15} 为C且 X_2 为N。在其中 X_{22} 为N的进一步的实施方案中， X_1 为N且 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为CH且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 为N的替代实施方案中， X_1 和 X_2 各自为N且 X_3 和 X_4 各自为CH且 X_{15} 为C。在其中 X_{22} 为N的替代实施方案中， X_2 和 X_4 各自为N且 X_1 和 X_3 各自为CH且 X_{15} 为C。
- [0565] 在其中 X_2 和 X_{15} 为N的替代实施方案中， X_1 、 X_3 和 X_4 各自为CH且 X_{22} 为C。
- [0566] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中， R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{35} 独立地选自H或氟。在另一个实施方案中， R^8 、 R^9 和 R^{35} 独立地选自H或卤素，且 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自为H。在更具体的实施方案中， R^8 和 R^9 独立地选自H或氟，且 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{35} 各自为H。在更具体的实施方案中， R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自为H，且 R^{35} 为H或氟。
- [0567] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中， r 为0。在替代实施方案中， r 为1且 R^{36} 为H。在替代实施方案中， r 为1且 R^{36} 为甲基。
- [0568] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中， a 和 b 均为1且 X_{16} 为CH或

N。在更具体的实施方案中,a和b均为1且 X_{16} 为N。在替代实施方案中,a和b均为1且 X_{16} 为CH。

[0569] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中,a为0,b为1,且 X_{16} 为N。

[0570] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中,a和b均为0且 X_{16} 为CH。

[0571] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, R^{34} 为氢或氟。在更具体的实施方案中, R^{34} 为氢。

[0572] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中:

[0573] c和d各自为0;或

[0574] c为1且d为0;或

[0575] c和d各为1。

[0576] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, R^{37} 为H。在替代实施方案中, R^{37} 为甲基。

[0577] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, R^{42} 为氢、甲基、氟或CN。在更具体的实施方案中, R^{42} 为氢。

[0578] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 和 R^{41} 独立地选自H、 CF_3 和甲基。在更具体的实施方案中, R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 和 R^{41} 独立地选自H和甲基。在更具体的实施方案中, R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 和 R^{41} 各自为H。

[0579] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐的具体实施方案中:

[0580] X_{10} 为N且 X_{11} 为 CR^{34} ;

[0581] s为0;

[0582] u为0或1;

[0583] v为0、1或2;并且

[0584] R^{34} 为氢或卤素。

[0585] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐(其中 X_{10} 为N且 X_{11} 为 CR^{34})的更具体的实施方案中,s为0,u为1,v为0且 R^{34} 为氢或卤素。在具体实施方案中, R^{34} 为H。

[0586] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐(其中 X_{10} 为N且 X_{11} 为 CR^{34})的更具体的实施方案中,s为0,u为0,v为0和2之间的整数,且 R^{34} 为氢或卤素。在一个实施方案中,v为0。在另一个实施方案中,v为1。在进一步的实施方案中,v为2。在具体实施方案中, R^{34} 为H。

[0587] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐的不同实施方案中:

[0588] X_{10} 为CH且 X_{11} 为CH或N;

[0589] s为0或1;

[0590] u为0或1;且

[0591] v为0或1。

[0592] 在更具体的实施方案中:

[0593] X_{10} 是CH且 X_{11} 是N;

[0594] s为0或1;并且

[0595] u和v均为1。

[0596] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐的替代实施方案中, X_{10} 和 X_{11} 各自为CH,且s、u和v各自为0。

[0597] 在式(VII)化合物、其互变异构体或盐的具体实施方案中, R^{16} 为氯或 CF_3 。

[0598] 在式 (VII) 化合物、其互变异构体或盐的具体实施方案中, R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 为 H 或甲基。在一个实施方案中, R^{17} 和 R^{19} 为甲基, 且 R^{18} 和 R^{20} 为 H。在一个实施方案中, R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 各自为 H。

[0599] 在式 (VII) 化合物、其互变异构体或盐的具体实施方案中,

[0600] X_7 和 X_8 为 N 且 X_9 为 CH; 或

[0601] X_8 和 X_9 为 N 且 X_7 为 CH; 或

[0602] X_7 和 X_9 为 N 且 X_8 为 CH; 或

[0603] X_7 为 N 且 X_8 和 X_9 为 CH; 或

[0604] X_8 为 N 且 X_7 和 X_9 为 CH; 或

[0605] X_7 为 C-F 且 X_8 和 X_9 为 CH; 或

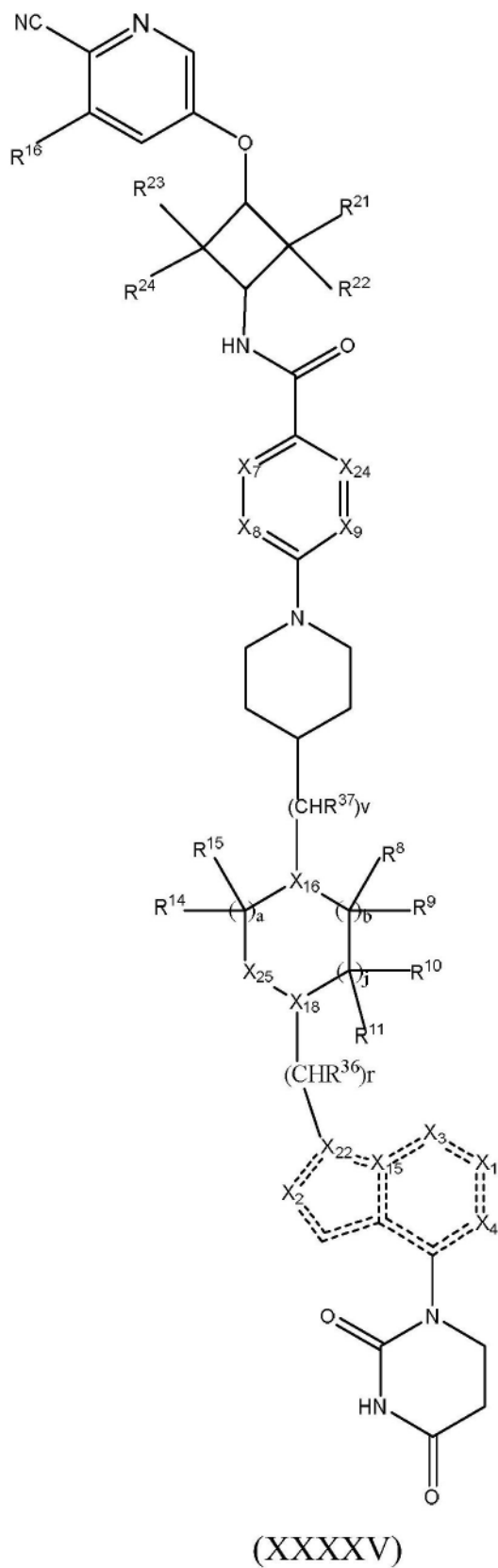
[0606] X_7 、 X_8 和 X_9 各自为 CH。

[0607] 在式 (VII) 化合物、其互变异构体或盐的更具体的实施方案中, X_7 和 X_8 为 N, 且 X_9 为 CH。在其中 X_7 和 X_8 为 N, 且 X_9 为 CH 的具体实施方案中, R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 各自为 H。

[0608] 在式 (VII) 化合物、其互变异构体或盐的更具体的实施方案中, X_7 和 X_9 为 N 且 X_8 为 CH。在其中 X_7 和 X_9 为 N 且 X_8 为 CH 的具体实施方案中, R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 各自为 H。

[0609] 在具体实施方案中, 本发明提供式 (XXXXV) 化合物、式 (XXXXV) 化合物的互变异构体、或其盐:

[0610]



[0611] 其中:

[0612] X_1 为 N 或 $C-R^2$, 其中 R^2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 $-CONR^5R^6$;[0613] X_4 为 $C-R^7$ 或 N, 其中 R^7 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基;[0614] X_2 和 X_3 独立地选自 N 或 CH;

- [0615] X_{15} 和 X_{22} 独立地选自N或C,其中当 X_{15} 为N时, X_{22} 为C;
- [0616] r 为0、1或2;
- [0617] a 为0、1或2,且 b 和 j 独立地为0或1,条件是 b 和 j 不能都为0;
- [0618] X_{16} 为N或CH;
- [0619] X_{18} 为 CR^{35} ,其中 R^{35} 为氢或卤素;
- [0620] X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 或0;
- [0621] R^5 和 R^6 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基;
- [0622] R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢或卤素;
- [0623] R^{36} 和 R^{37} 独立地为氢或甲基;
- [0624] v 为0、1或2;
- [0625] X_7 、 X_8 和 X_9 独立地为CH、C-F或N;
- [0626] X_{24} 是CH或N;
- [0627] R^{16} 为卤素或 CF_3 ;且
- [0628] R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 独立地为H或 C_{1-4} 烷基。
- [0629] 式(XXXXV)化合物、其互变异构体或盐包含式(IIIb)的雄激素受体结合部分。式(IIIb)的雄激素受体结合部分可结合某些突变版本的雄激素受体,包括双重突变体(T878A/L702H)雄激素受体。预期式(XXXXV)化合物、其互变异构体或盐可用于治疗去势抵抗性前列腺癌。
- [0630] 在式(XXXXV)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_{22} 为N。在其中 X_{22} 为N的某些实施方案中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 中的一个或多个另外为N。
- [0631] 在式(XXXXV)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_{15} 为C。
- [0632] 在式(XXXXV)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_1 为N或CH。
- [0633] 在式(XXXXV)、其互变异构体或盐的另一个实施方案中, X_1 为 $C-R^2$,其中 R^2 选自 CF_3 、F或Cl。在更具体的实施方案中, X_1 为 $C-R^2$,其中 R^2 选自F或Cl。
- [0634] 在式(XXXXV)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_4 为 $C-R^7$ 。在更具体的实施方案中, X_4 为 $C-R^7$,其中 R^7 为F、Cl或 CF_3 。在一个实施方案中, X_4 为 $C-R^7$,其中 R^7 为F。在另一个实施方案中, X_4 为CH。在替代实施方案中, X_4 为N。
- [0635] 在式(XXXXV)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中,
- [0636] X_{22} 和 X_2 为N,且 X_1 、 X_3 和 X_4 为CH,且 X_{15} 为C;或
- [0637] X_{22} 和 X_3 为N,且 X_1 、 X_2 和 X_4 为CH,且 X_{15} 为C;或
- [0638] X_{22} 和 X_4 为N,且 X_1 、 X_2 和 X_3 为CH,且 X_{15} 为C;或
- [0639] X_{22} 、 X_2 和 X_3 为N,且 X_1 和 X_4 为CH,且 X_{15} 为C;或
- [0640] X_{22} 、 X_3 和 X_4 为N,且 X_1 和 X_2 为CH,且 X_{15} 为C;或
- [0641] X_{22} 、 X_2 和 X_4 为N,且 X_1 和 X_3 为CH,且 X_{15} 为C。
- [0642] 在式(XXXXV)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_{18} 为CH。
- [0643] 在式(XXXXV)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, r 为0或1。在式(XXXXV)化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, r 为0。在替代实施方案中, r 为1且 R^{36} 为H。在替代实施方案中, r 为1且 R^{36} 为甲基。
- [0644] 在式(XXXXV)化合物、其互变异构体或盐的替代实施方案中, r 为2且每个 R^{36} 为H。

[0645] 在式 (XXXXV) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, R^{35} 为 H。

[0646] 在式 (XXXXV) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_{16} 为 N。

[0647] 在式 (XXXXV) 化合物、其互变异构体或盐、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 。

[0648] 在式 (XXXXV) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, j 为 1 且 a 和 b 独立地为 0 或 1。在更具体的实施方案中, X_{16} 为 N, X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$, j 为 1 且 a 和 b 独立地为 0 或 1。在更具体的实施方案中, X_{16} 为 N, X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$, 且 a、b 和 j 各自为 1。

[0649] 在式 (XXXXV) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, a 为 0 且 b 和 j 各自为 1, X_{16} 为 N 且 X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 。

[0650] 在式 (XXXXV) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自 H 或氟。在另一个实施方案中, R^8 和 R^9 独立地选自 H 或卤素, 且 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自为 H。在更具体的实施方案中, R^8 和 R^9 独立地选自 H 或氟, 且 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自为 H。在另一个实施方案中, R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 H 或卤素, 且 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自为 H。在更具体的实施方案中, R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 H 或氟, 且 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自为 H。在更具体的实施方案中, R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自为 H。

[0651] 在式 (XXXXV) 化合物、其互变异构体或盐的具体实施方案中, v 为 1。

[0652] 在式 (XXXXV) 化合物、其互变异构体或盐的具体实施方案中, R^{37} 是氢。

[0653] 在式 (XXXXV) 化合物、其互变异构体或盐的具体实施方案中, R^{16} 为氯或 CF_3 。在式 (XXXXV) 化合物、其互变异构体或盐的具体实施方案中, R^{16} 为氯。

[0654] 在式 (XXXXV) 化合物、其互变异构体或盐的具体实施方案中, R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 各自为甲基。

[0655] 在式 (XXXXV) 化合物、其互变异构体或盐的更具体的实施方案中,

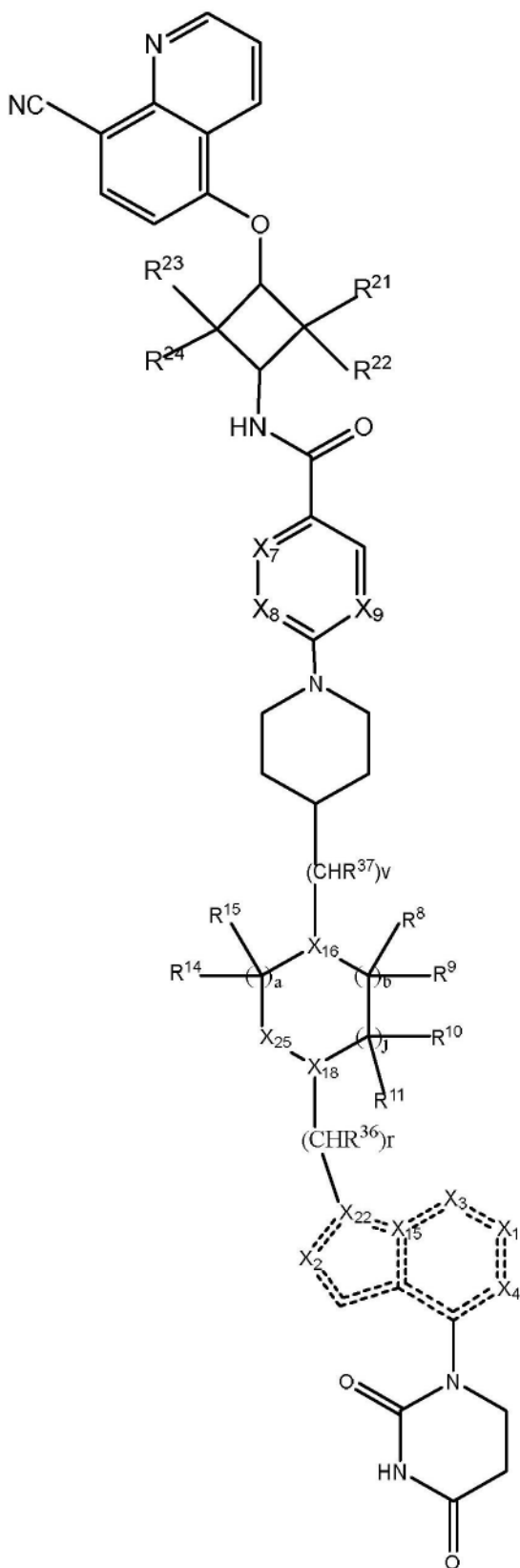
[0656] X_7 和 X_8 为 N, 且 X_9 和 X_{24} 为 CH; 或

[0657] X_8 和 X_9 为 N, 且 X_7 和 X_{24} 为 CH; 或

[0658] X_7 为 N, 且 X_8 、 X_9 和 X_{24} 为 CH; 或

[0659] X_7 和 X_{24} 为 N, 且 X_8 和 X_9 为 CH。

[0660] 在具体实施方案中, 本发明提供了式 (XXXXVI) 化合物、式 (XXXXVI) 化合物的互变异构体、或其盐:



(XXXVI)

[0662] 其中:

[0663] X_1 为 N 或 $C-R^2$, 其中 R^2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 $-CONR^5R^6$;

[0664] X_4 为C-R⁷或N,其中R⁷选自氢、卤素、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃烷氧基;

- [0665] X_2 和 X_3 独立地选自N或CH;
- [0666] X_{15} 和 X_{22} 独立地选自N或C,其中当 X_{15} 为N时, X_{22} 为C;
- [0667] r 为0、1或2;
- [0668] a 为0、1或2,且 b 和 j 独立地为0或1,条件是 b 和 j 不能都为0;
- [0669] X_{16} 为N或CH;
- [0670] X_{18} 为 CR^{35} ,其中 R^{35} 为氢或卤素;
- [0671] X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 或0;
- [0672] R^5 和 R^6 独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基;
- [0673] R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢或卤素;
- [0674] R^{36} 和 R^{37} 独立地为氢或甲基;
- [0675] v 为0、1或2;
- [0676] X_7 、 X_8 和 X_9 独立地为CH、C-F或N;
- [0677] R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 独立地为H或 C_{1-4} 烷基。
- [0678] 在式 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_{22} 为N。在其中 X_{22} 为N的某些实施方案中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 中的一个或多个另外为N。
- [0679] 在式 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_{15} 为C。
- [0680] 在式 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_1 为N或CH。
- [0681] 在式 (XXXXVI) 、其互变异构体或盐的另一个实施方案中, X_1 为 $C-R^2$,其中 R^2 选自 CF_3 、F或Cl。在更具体的实施方案中, X_1 为 $C-R^2$,其中 R^2 选自F或Cl。
- [0682] 在式 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_4 为 $C-R^7$ 。在更具体的实施方案中, X_4 为 $C-R^7$,其中 R^7 为F、Cl或 CF_3 。在一个实施方案中, X_4 为 $C-R^7$,其中 R^7 为F。在另一个实施方案中, X_4 为CH。在替代实施方案中, X_4 为N。
- [0683] 在式 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中,
- [0684] X_{22} 和 X_2 为N,且 X_1 、 X_3 和 X_4 为CH,且 X_{15} 为C;或
- [0685] X_{22} 和 X_3 为N,且 X_1 、 X_2 和 X_4 为CH,且 X_{15} 为C;或
- [0686] X_{22} 和 X_4 为N,且 X_1 、 X_2 和 X_3 为CH,且 X_{15} 为C;或
- [0687] X_{22} 、 X_2 和 X_3 为N,且 X 和 X_4 为CH,且 X_{15} 为C;或
- [0688] X_{22} 、 X_3 和 X_4 为N,且 X_1 和 X_2 为CH,且 X_{15} 为C;或
- [0689] X_{22} 、 X_2 和 X_4 为N,且 X_1 和 X_3 为CH,且 X_{15} 为C。
- [0690] 在式 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_{18} 为CH。
- [0691] 在式 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, r 为0或1。在式 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, r 为0。在替代实施方案中, r 为1且 R^{36} 为H。在替代实施方案中, r 为1且 R^{36} 为甲基。
- [0692] 在式 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐的替代实施方案中, r 为2且每个 R^{36} 为H。
- [0693] 在式 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_{16} 为N。
- [0694] 在式 (XXXXV) 化合物、其互变异构体或盐、其互变异构体或盐的一个实施方案中, X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 。
- [0695] 在式 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, j 为1且 a 和 b 独立地为0或1。在更具体的实施方案中, X_{16} 为N, X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$, j 为1且 a 和 b 独立地为0或1。在更具体

的实施方案中, X_{16} 为 N, X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 且 a、b 和 j 各自为 1。

[0696] 在式 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, a 为 0 且 b 和 j 各自为 1, X_{16} 为 N 且 X_{25} 为 $CR^{12}R^{13}$ 。

[0697] 在式 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐的一个实施方案中, R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自 H 或氟。在另一个实施方案中, R^8 和 R^9 独立地选自 H 或卤素, 且 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自为 H。在更具体的实施方案中, R^8 和 R^9 独立地选自 H 或氟, 且 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自为 H。在另一个实施方案中, R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 H 或卤素, 且 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自为 H。在更具体的实施方案中, R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 H 或氟, 且 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自为 H。在更具体的实施方案中, R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自为 H。

[0698] 在式 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐的具体实施方案中, v 为 1。

[0699] 在式 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐的具体实施方案中, R^{37} 是氢。

[0700] 在式 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐的具体实施方案中, R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 各自为甲基。

[0701] 在式 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐的具体实施方案中,

[0702] X_7 和 X_8 为 N 且 X_9 为 CH; 或

[0703] X_8 和 X_9 为 N 且 X_7 为 CH; 或

[0704] X_7 和 X_9 为 N 且 X_8 为 CH; 或

[0705] X_7 为 N 且 X_8 和 X_9 为 CH; 或

[0706] X_8 为 N 且 X_7 和 X_9 为 CH; 或

[0707] X_7 为 C-F 且 X_8 和 X_9 为 CH; 或

[0708] X_7 、 X_8 和 X_9 各自为 CH。

[0709] 在式 (XXXXVI) 化合物、其互变异构体或盐的更具体的实施方案中,

[0710] X_7 和 X_8 为 N 且 X_9 为 CH; 或

[0711] X_7 为 N 且 X_8 和 X_9 为 CH; 或

[0712] X_8 为 N 且 X_7 和 X_9 为 CH。

[0713] 式 (I)、(Iaa)、(Iaaa)、(Ibb)、(Ibbb)、(Ia)、(Ib)、(VII)、(XXXXV) 和 (XXXXVI) 化合物以互变异构的形式存在。这些化合物的主要形式是内酰胺形式(结构中所示)。应理解, 对命名化合物或在结构上描述的化合物的任何提及均旨在涵盖此类化合物的所有互变异构体。

[0714] 在一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐, 其选自 ECB1-53、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0715] 在一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐, 其选自 EAR1-273、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0716] 在一个实施方案中, 本发明提供了 N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中, 本发明提供了 N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺游离碱或其互变异构体。在另一个实施方案中, 本发明提供了 N-((1r, 4r)-4-(3-

氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐或其互变异构体。

[0717] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0718] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0719] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0720] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0721] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0722] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0723] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0724] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0725] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0726] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0727] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并

[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0728] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0729] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0730] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0731] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0732] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0733] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0734] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0735] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0736] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0737] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0738] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-

1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0739] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0740] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0741] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-((6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0742] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0743] 在一个实施方案中,本发明提供了N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺、其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0744] 在一个实施方案中,本发明提供了其互变异构体或药学上可接受的盐。

[0745] 由于它们在医药中的用途,包括式(VII)、(XXXXV)和(XXXXVI)的PROTAC的PROTAC的盐优选是药学上可接受的。

[0746] 药学上可接受的盐包括(除其他之外)在Berge,J.Pharm.Sci.,1977,66,1-19中描述的那些盐或在P H Stahl和C G Wermuth,editors,Handbook of Pharmaceutical Salts;Properties,Selection and Use,Second Edition Stahl/Wermuth:Wiley-VCH/VHCA,2011(参见<http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.html>)中列出的那些盐。

[0747] 合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐。这种酸加成盐可通过式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)(VII)、(XXXXV)或(XXXXVI)化合物(例如,其含有碱性胺或其他碱性官能团)与适当的酸,任选地在合适的溶剂(例如有机溶剂)中反应形成,得到可通过多种方法(包括结晶和过滤)分离的盐。

[0748] 盐可在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(VII)、(XXXXV)或(XXXXVI)化合物的最终分离和纯化期间原位制备。如果式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(VII)、(XXXXV)或(XXXXVI)的碱性化合物以盐的形式分离,则该化合物的相应游离碱形式可通过本领域已知的任何合适方法制备,包括用无机或有机碱处理该盐。类似地,如果含有羧酸或其他酸性官能团的式(I)化合物以盐的形式分离,则该化合物的相应游离酸形式可通过本领域已知的任何合适方法制备,包括用无机或有机酸处理该盐。

[0749] 代表性的药理学上可接受的酸加成盐包括但不限于4-乙酰氨基苯甲酸盐、乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐 (benzenesulfonate) (苯磺酸盐 (besylate))、苯甲酸盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、丁酸盐、乙二胺四乙酸盐、樟脑磺酸盐 (camphorsulfonate) (樟脑磺酸盐 (camsylate))、癸酸盐 (caprate) (癸酸盐 (decanoate))、己酸盐 (caproate) (己酸盐 (hexanoate))、辛酸盐 (caprylate) (辛酸盐 (octanoate))、肉桂酸盐、柠檬酸盐、环己基氨基磺酸盐、双葡萄糖酸盐、2,5-二羟基苯甲酸盐、丁二酸氢盐、十二烷基硫酸盐 (依托酸盐 (estolate))、依地酸盐 (乙二胺四乙酸盐)、依托酸盐 (estolate) (月桂烷硫酸酯)、乙烷-1,2-二磺酸盐 (乙二磺酸盐)、乙烷磺酸盐 (乙磺酸盐 (esylate))、甲酸盐、富马酸盐、半乳糖二酸盐 (galactarate) (粘酸盐)、龙胆酸盐 (2,5-二羟基苯甲酸盐)、葡萄糖酸盐 (葡庚糖酸盐)、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、己基间苯二酚酸盐、马尿酸盐、海巴明 (hydrabamine) (N,N'-二(去氢枞基)-乙二胺)、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、羟基萘甲酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲烷磺酸盐 (甲磺酸盐)、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘-1,5-二磺酸盐 (萘二磺酸盐)、萘-2-磺酸盐 (萘磺酸盐)、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、对氨基苯磺酸盐、对氨基水杨酸盐、双羟萘酸盐 (思波酸盐)、泛酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯乙酸盐、苯乙基巴比妥酸盐、磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐 (甲苯磺酸盐)、焦谷氨酸盐、丙酮酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、氨基磺酸盐、硫酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐 (teoclolate) (8-氯茶碱盐 (8-chlorotheophyllinate))、硫氰酸盐、三乙基碘、十一酸盐、十一碳烯酸盐和戊酸盐。应理解,如果式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(VII)、(XXXXV) 或 (XXXXVI) 的化合物含有两个或更多个碱性部分,则盐形成的化学计量可以包括1、2或更多个当量的酸。此类盐将含有1、2或更多个酸平衡离子,例如二盐酸盐。

[0750] 包含在本发明的范围内的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(VII)、(XXXXV) 或 (XXXXVI) 化合物的药理学上可接受的盐的化学计量和非化学计量形式,包括亚化学计量盐,例如其中平衡离子含有一个以上的酸性质子。

[0751] 制备化合物的方法

[0752] 制备本文所描述化合物所采用的方法取决于期望的化合物。诸如特定取代基的选择以及特定取代基的各种可能位置等因素均在制备本发明特定的化合物所要遵循的途径中发挥作用。本领域技术人员很容易认识到这些因素。

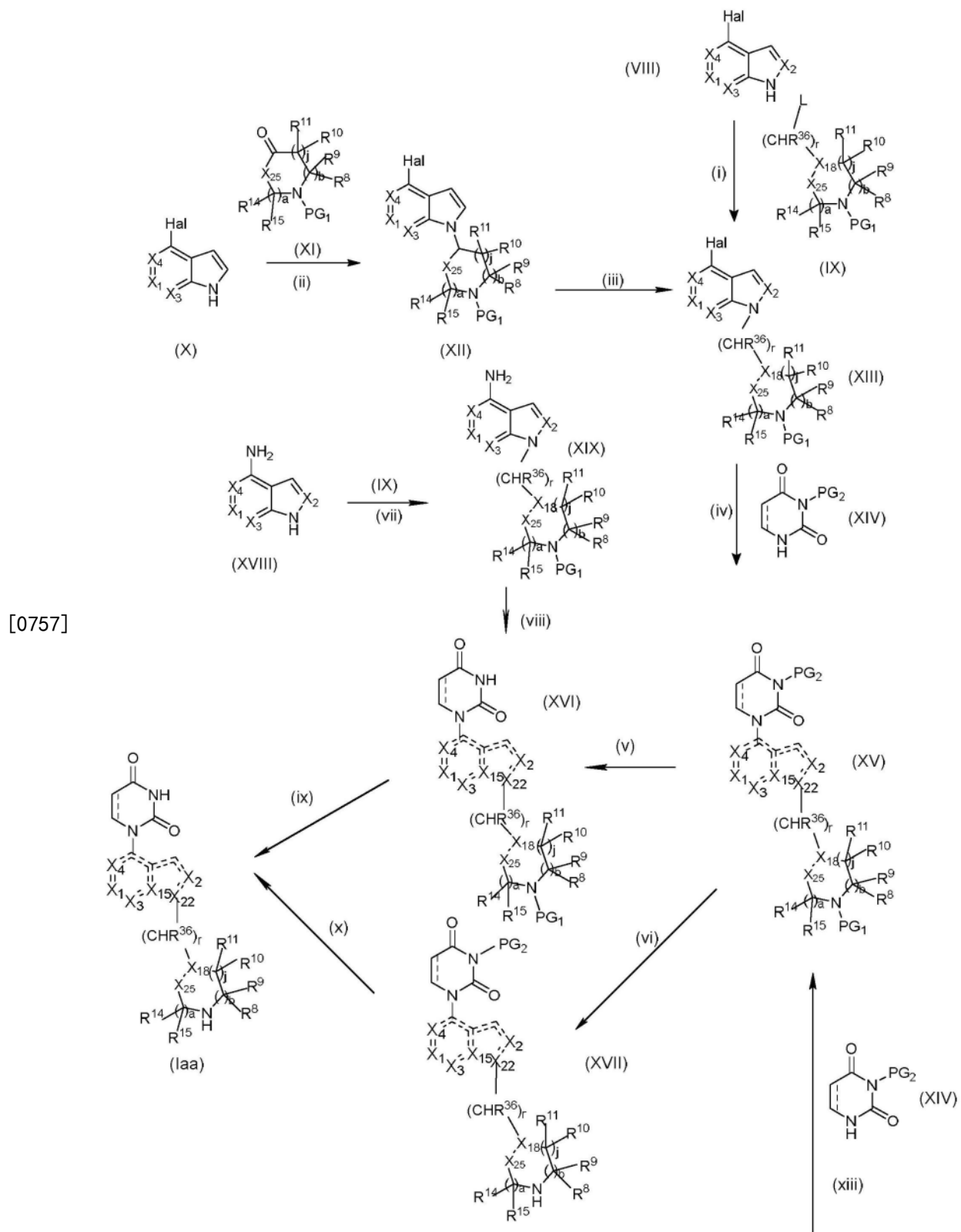
[0753] 一般而言,本发明的化合物可通过本领域已知的标准技术以及与其类似的已知方法制备。制备式 (Iaa)、(Ibb)、(III)、(IV) 和 (V) 化合物的一般方法如下所示。在以下一般实验方案中描述的所有起始材料和试剂都是市售的,或者可通过本领域技术人员已知的方法制备。为了完整起见,应注意,基团L通常不作为单独的中间体合成。相反,通过本领域的标准技术L可以与式 (Iaa) 或 (Ibb) 化合物或靶标结合部分连接合成,或者L的一部分可以与式 (Iaa) 或 (Ibb) 连接合成,并且L的另一部分与靶标结合部分连接合成。

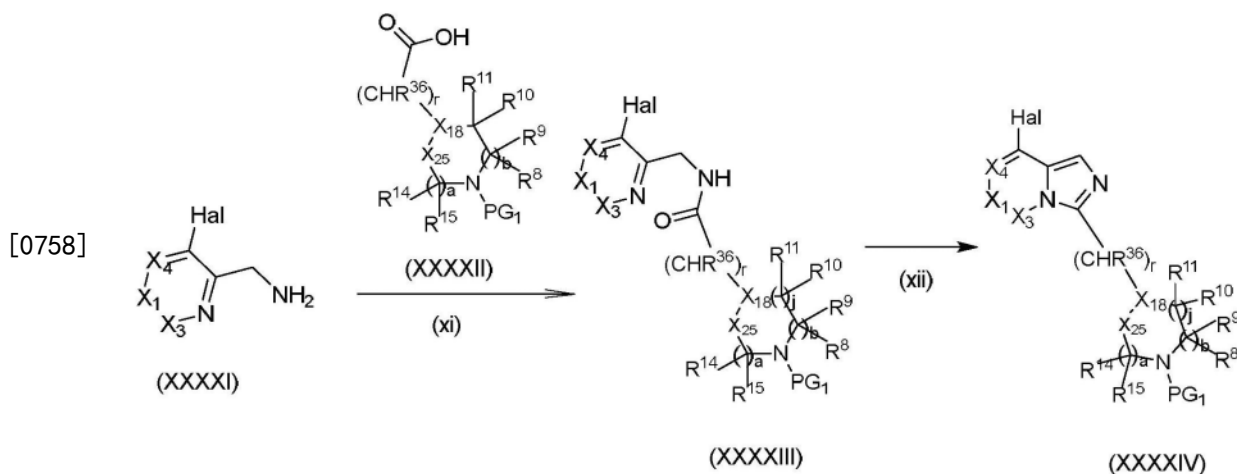
[0754] 本领域技术人员将理解,如果本文所描述的取代基与本文所描述的合成方法不相容,则可以用对反应条件稳定的合适保护基来保护取代基。可以在反应次序中合适的点去除保护基,以提供期望的中间体或目标化合物。合适的保护基以及使用此类合适保护基保护和脱保护不同取代基的方法是本领域技术人员众所周知的;其实例可以在T. Greene和

P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (第3版), John Wiley & Sons, NY (1999) 中找到。在一些情况下,取代基可能被特别选择为在所用的反应条件下具有反应性。在这些情况下,反应条件将所选取代基转化为另一种取代基,该取代基可用作中间化合物,或为目标化合物中所需的取代基。

[0755] 一般方案1提供了制备式 (Iaa) 化合物 (其中 X_{16} 为N) 的示例性合成方法。在一般方案1中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_{15} 、 X_{18} 、 X_{22} 、 X_{25} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{36} 、a、b和r如式 (Iaa) 所定义,PG₁和PG₂为合适的保护基,L为合适的离去基团,且Hal为Br或I。式 (XXXXI) 化合物可通过在Chemistry-A European Journal (2011), 17 (49), 13698-13705中所描述的方法制备。值得注意的是,当化合物 (XVIII) 的胺版本不易获得时,可通过在氯化铵存在下用铁还原化合物 (XIX) 的硝基版本来制备。本领域技术人员还认识到,式 (Iaa) 化合物 (其中 X_{16} 为CH) 可通过类似方法制备,而不需要保护氮。式 (Icc) 化合物可以以类似方式制备。

[0756] 一般方案1





[0759] 当L为溴或甲基磺酰氧基时,步骤(i)和(vii)可包括用氢化钠处理,随后与式(IX)化合物反应。当L为甲基磺酰氧基时,步骤(i)和(vii)可替代地包括在碱(例如碳酸铯)存在下与式(IX)化合物反应。

[0760] 步骤(ii)是利用合适的还原剂(例如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠)使用乙酸进行的还原胺化反应。该反应在合适的温度(例如0℃至室温)发生。

[0761] 步骤(iii)是与合适的氧化剂例如DDQ进行的脱氢反应。步骤(ii)在合适的溶剂例如THF的存在下在合适的温度(例如在0℃至室温之间)发生。

[0762] 步骤(iv)和(xiii)是胺化反应。该反应可在合适的碱(例如磷酸三钾)存在下由钯催化剂/配体系统(例如BrettPhos Pd G3预催化剂和BrettPhos配体)催化。或者,可在反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺和合适的碱(例如碳酸钾)存在下由碘化铜(I)催化。

[0763] 步骤(v)和(x)是脱保护反应。当PG₂是三甲基甲硅烷基乙氧基甲基基团时,可以通过用三氟乙酸处理来实现脱保护。

[0764] 步骤(vi)和(ix)也是脱保护反应。当PG₁为羧酸苄酯时,可通过Pd-C 10%于碳上来实现脱保护。当PG₁为叔丁氧羰基时,可通过用三氟乙酸处理实现脱保护。

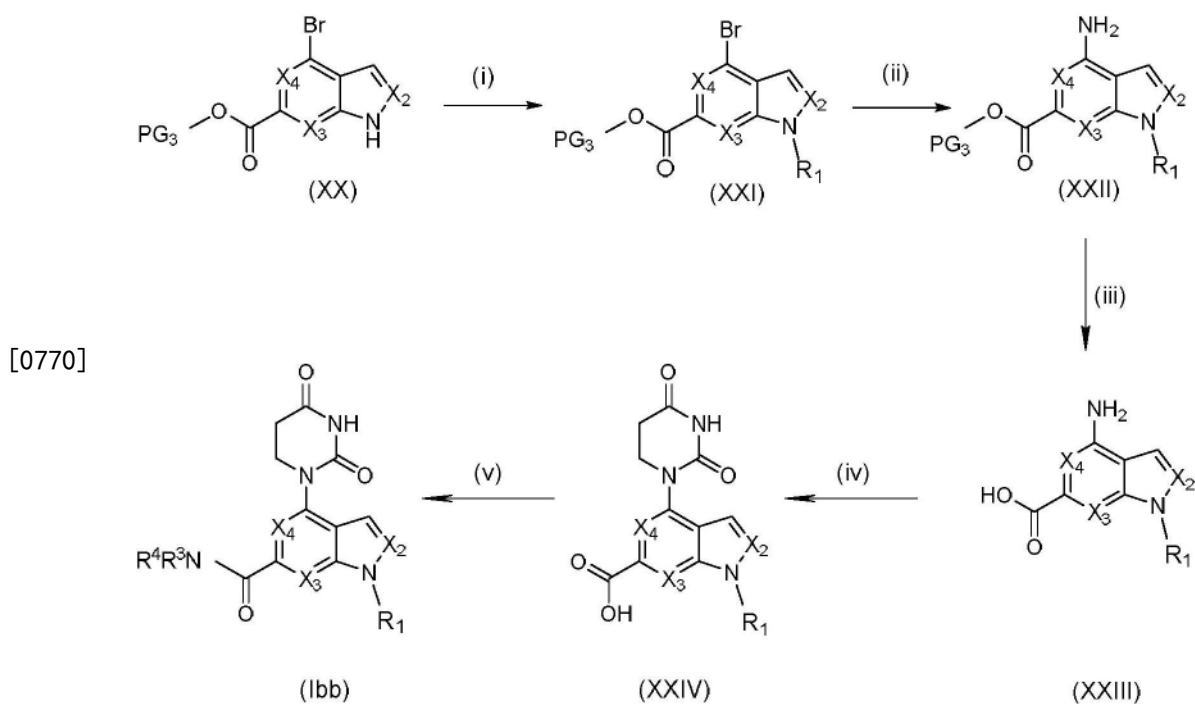
[0765] 步骤(viii)包括用丙烯酸,随后用尿素处理式(IX)化合物。

[0766] 步骤(xi)是在HATU和合适的碱(例如DIPEA或三乙胺)存在下与胺反应形成酰胺。

[0767] 步骤(xii)是两部分反应,其中将式(XXXIII)化合物用三氯氧磷处理,随后在合适的碱例如三乙胺的存在下用二叔丁基二碳酸酯处理。

[0768] 一般方案2提供了制备式(Ibbb)化合物(其中X₁₅为C且X₂₂为N)的示例性合成方法。在一般方案2中,X₂、X₃、X₄、R³和R⁴如式(Ibbb)所定义,且PG₃为合适的保护基。式(Ibbb)化合物(其中X₁₅为N且X₂₂为C)和式(Ibb)化合物可根据本领域技术人员已知的方法制备。

[0769] 一般方案2



[0771] 步骤 (i) 包括在合适的碱例如碳酸铯存在下与2-碘丙烷反应。

[0772] 步骤 (ii) 包括在BINAP、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和合适的碱 (例如碳酸铯) 存在下与二苯甲酮亚胺反应。

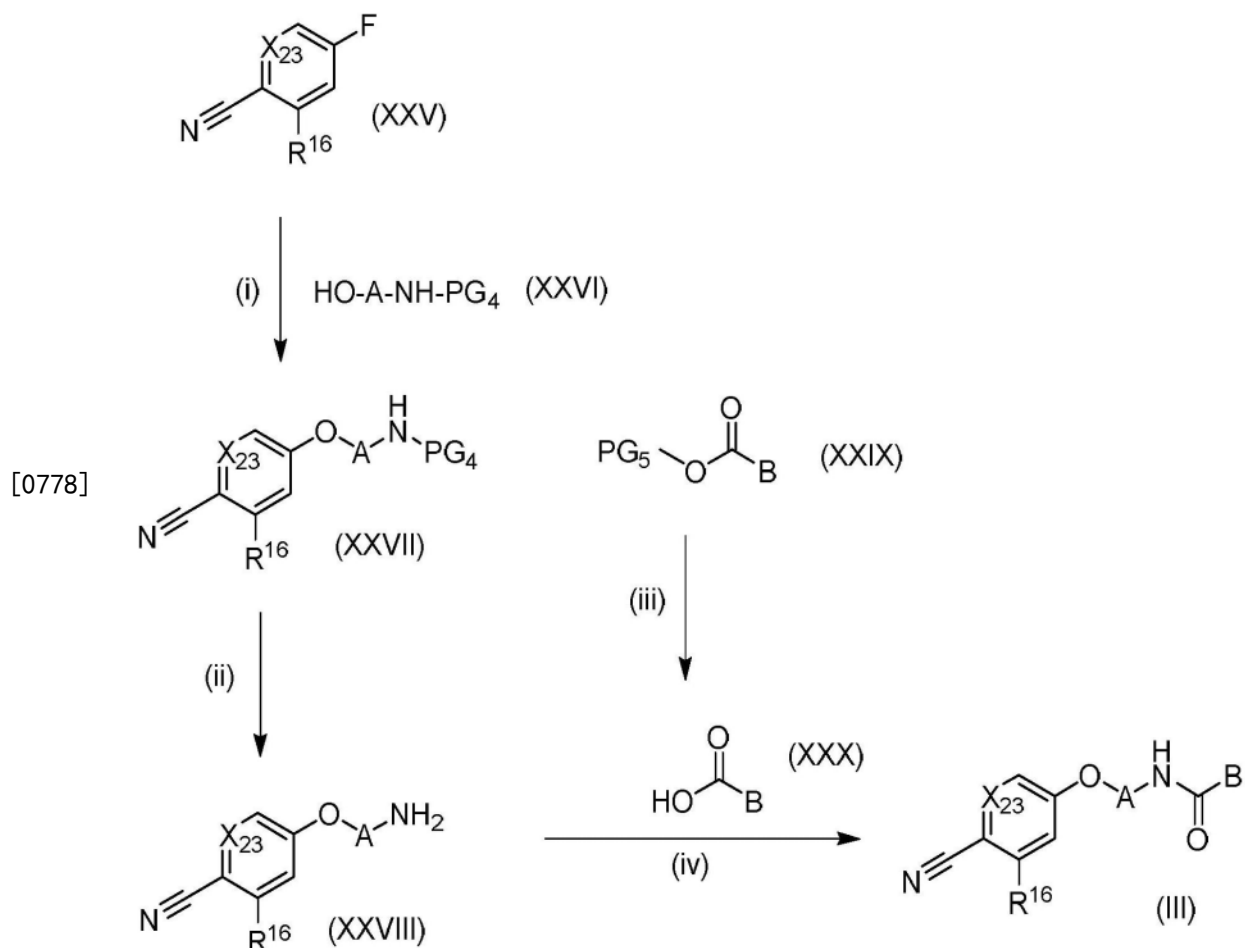
[0773] 步骤 (iii) 是脱保护反应, 其中 PG_3 是甲基基团, 这可以包括用氢氧化钠处理。

[0774] 步骤 (iv) 包括用丙烯酸, 随后用尿素处理式 (XXIII) 化合物。

[0775] 步骤 (v) 是通过在HATU和合适的碱 (例如三乙胺或DIPEA) 存在下与胺反应的酰胺形成步骤。

[0776] 一般方案3提供了制备式 (III) 化合物的示例性合成方法。在一般方案3中, A、B、 X_{23} 和 R^{16} 如式 (III) 所定义, PG_4 和 PG_5 是合适的保护基。

[0777] 一般方案3



[0779] 步骤(i)用氢化钠处理,随后与式(XXVI)化合物反应。

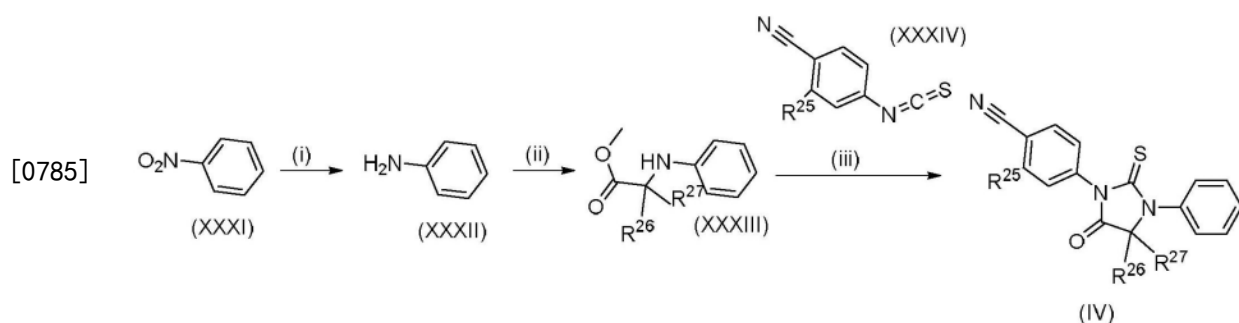
[0780] 步骤(ii)为脱保护反应,当 PG_4 为叔丁氧羰基时,可通过用酸例如HCl或TFA处理来实现脱保护。

[0781] 步骤(iii)也是脱保护反应,当 PG_5 为甲基或乙基时,可通过用碱例如氢氧化钠处理来实现脱保护。

[0782] 步骤(iv)是通过在HATU和适当的碱(例如DIPEA或三乙胺)存在下与胺反应形成酰胺。或者,在(E)-2-氰基-2-(羟基亚氨基)乙酸乙酯和N-甲基吗啉或OxymaPure和DIPEA存在下,可使用PyBOP作为试剂。

[0783] 一般方案4提供了制备式(IV)化合物的示例性合成方法。在一般方案4中, R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 如式(IV)中所定义。

[0784] 一般方案4



[0786] 步骤(i)为氢化反应。钯/碳(10wt%)可用作催化剂,其中反应在氢气气氛下进行。

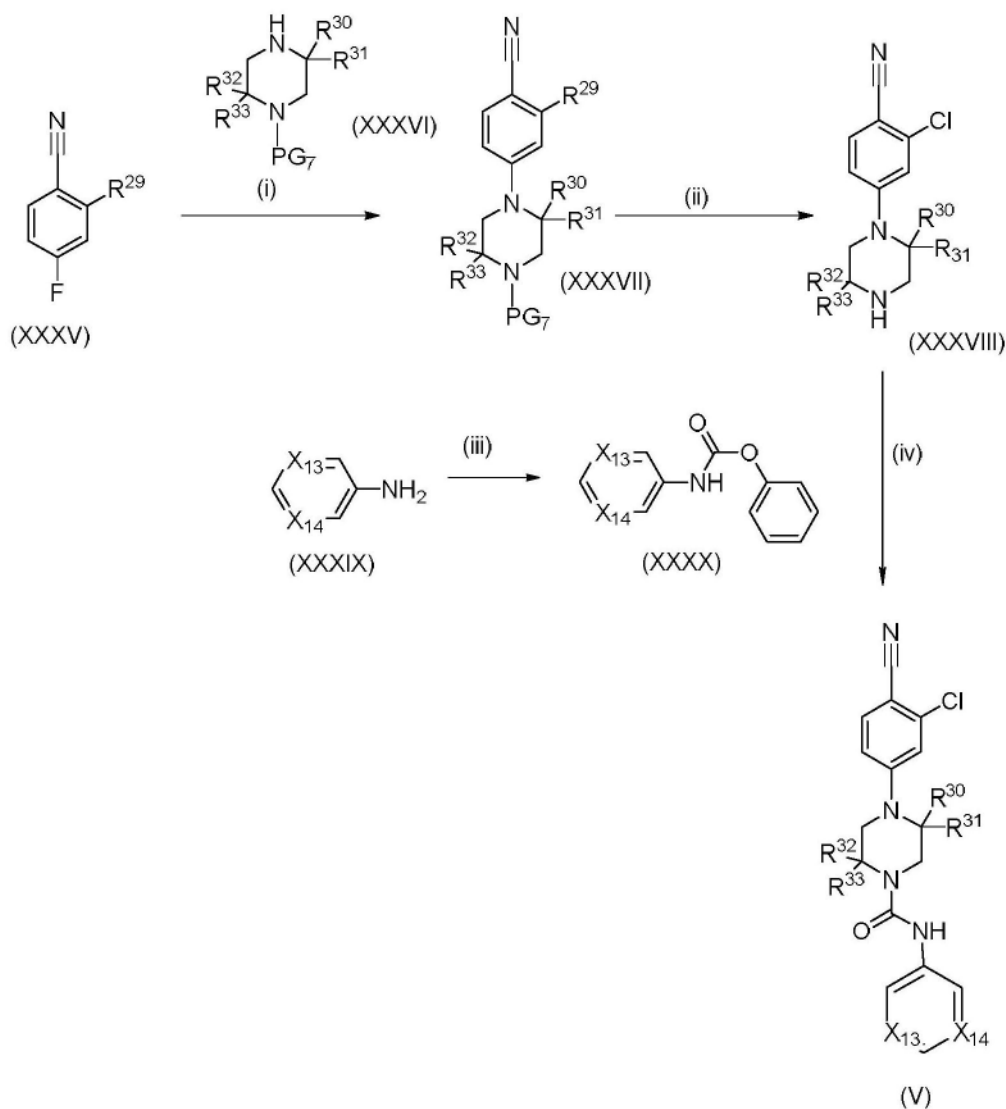
或者,反应可包括与氯化铵和铁反应。

[0787] 步骤(ii)是烷基化反应。当 R^{26} 和 R^{27} 为甲基时,该反应包括在合适的碱(例如DIPEA)存在下与2-溴-2-甲基丙酸甲酯反应。

[0788] 步骤(iii)是环化反应,其包括在合适溶剂(例如乙酸异丙酯和DMSO的混合物)存在下与式(XXXIV)化合物反应。

[0789] 一般方案5提供了制备式(V)化合物的示例性合成方法。在一般方案5中, R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 如式(V)所定义。

[0790] 一般方案5



[0791]

[0792] 步骤(i)通常在合适的碱(例如碳酸钾)存在下发生。

[0793] 步骤(ii)为脱保护反应,当 PG_7 为羧酸叔丁酯时,可通过用酸(例如盐酸)处理实现脱保护。

[0794] 步骤(iii)包括在合适的碱(例如DIPEA)存在下与氯甲酸苯酯进行反应。

[0795] 步骤(iv)在合适的溶剂(例如MeCN)中发生。

[0796] 药物组合物

[0797] 本发明的PROTAC或其药学上可接受的盐可通过任何方便的途径施用。在具体实施

方案中, PROTAC或其药学上可接受的盐可通过口服、肠胃外、鼻内或通过吸入施用。在一个实施方案中, PROTAC或其药学上可接受的盐以药物组合物施用。在一个实施方案中, PROTAC或其药学上可接受的盐配制在适合用于口服或肠胃外施用或适合用于鼻内或通过吸入施用的药物组合物中。本领域技术人员将容易地了解合适的剂量。

[0798] 根据一方面, 本发明提供了药物组合物, 其包含PROTAC或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。根据另一方面, 本发明提供了制备药物组合物的方法, 其包括将PROTAC或其药学上可接受的盐与药学上可接受的赋形剂混合。

[0799] 适合用于口服施用的药物制剂可以以离散单位呈现, 例如胶囊或片剂; 粉末或颗粒; 在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液; 可食用泡沫 (foam) 或甜品 (whip); 或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。

[0800] 适合用于鼻施用的药物制剂可以包括具有例如在20至500微米范围内的颗粒大小的粗粉末, 其以吸食鼻烟的方式施用, 即通过鼻腔从靠近鼻子的粉末容器中快速吸入。其中载体为液体的合适制剂, 用于作为鼻喷雾剂或作为滴鼻剂施用, 包括PROTAC或其药学上可接受的盐的水性或油溶液。

[0801] 适合用于通过吸入施用的药物制剂包括细颗粒粉尘或雾气, 其可通过各种类型的计量、剂量加压气雾剂、雾化器或吹入器的方式产生。

[0802] 适合用于肠胃外施用的药物制剂包括水性和非水性无菌注射溶液, 其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质; 以及水性和非水性无菌悬浮液, 其可包括悬浮剂和增稠剂。制剂可存在于单位剂量或多剂量容器中, 例如密封安瓿瓶和小瓶, 并可储存在冷冻干燥 (冻干) 条件下, 只需在使用前立即添加无菌液体载体, 例如注射用水。临时注射溶液和悬浮液可由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0803] 应当理解, 除了上面特别提到的成分之外, 本文描述的制剂还可以包括本领域中考虑到所讨论的制剂类型的其他常规药剂, 例如适合用于口服施用的那些制剂可以包括调味剂。

[0804] 本发明还提供了单一药物组合物, 其中PROTAC或其药学上可接受的盐和一种或多种其他治疗剂可以一起施用。当PROTAC或其药学上可接受的盐与第二种治疗剂组合使用时, 每种治疗剂的剂量可能与该治疗剂单独使用时的剂量不同。

[0805] 医学用途

[0806] 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐 (其中q为1) 可降解由TBM所靶向的蛋白质。当该蛋白质是潜在的治疗靶标时, 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐 (其中q为1) 可用于医药。

[0807] 因此, 在一个方面, 本发明提供了式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐 (其中q为1), 其用于疗法。

[0808] 当TBM为本文所描述的雄激素受体结合部分时, 式 (I)、(Ia)、(Ib) 或 (Ic) 化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐 (其中q为1) 可用于治疗癌症、良性前列腺增生、卵巢囊肿、多囊卵巢综合征或肯尼迪氏症 (Kennedy's Disease)。

[0809] 因此, 在一个方面, 本发明提供了式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐 (其中q为1且TBM为雄激素受体结合部分), 其用于治疗癌症、良性前列腺增生、卵巢囊肿、多囊卵巢综合征或肯尼迪氏症。

[0810] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐(其中q为1且TBM为雄激素受体结合部分)在制备用于治疗癌症、良性前列腺增生、卵巢囊肿、多囊卵巢综合征或肯尼迪氏症的药物中的用途。

[0811] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗癌症、良性前列腺增生、卵巢囊肿、多囊卵巢综合征或肯尼迪氏症的方法,该方法包括向所述受试者施用式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)的化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐(其中q为1且TBM是雄激素受体结合部分)。

[0812] 适当地,受试者是哺乳动物。在具体实施方案中,受试者是人类。

[0813] 在一个实施方案中,癌症选自前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌、膀胱癌、胰腺癌、肝细胞癌和唾液腺癌。在更具体的实施方案中,癌症选自前列腺癌或乳腺癌。

[0814] 在一个实施方案中,前列腺癌是雄激素依赖性前列腺癌。在另一个实施方案中,治疗继发于雄激素消融疗法。在一个实施方案中,治疗继发于用醋酸阿比特龙或羟基氟他胺治疗。

[0815] 在更具体的实施方案中,前列腺癌是去势抵抗性前列腺癌。在一个实施方案中,前列腺癌是转移性去势抵抗性前列腺癌。在另一个实施方案中,前列腺癌是非转移性去势抵抗性前列腺癌。在一个实施方案中,前列腺癌是局部晚期前列腺癌。

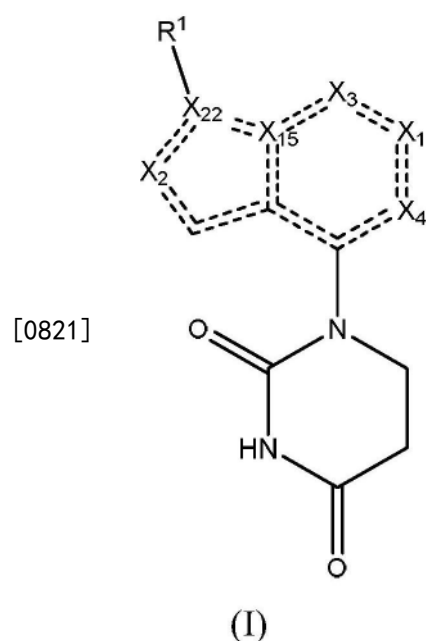
[0816] 在一个实施方案中,乳腺癌是三阴性乳腺癌。

[0817] 在一个具体实施方案中,所治疗的障碍是肯尼迪氏症。

[0818] 当式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐(其中q为1且TBM为雄激素受体结合部分)旨在用于治疗癌症时,其可与一种或多种另外的抗癌剂(例如PARP抑制剂)组合使用。因此,在一个实施方案中,本发明提供了式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐(其中q为1且TBM为雄激素受体结合部分)与活性药物成分的组合,该活性药物成分为抗癌剂,例如PARP抑制剂。

[0819] 编号的实施方案:组1

[0820] 实施方案1. 式(I)化合物、式(I)化合物的互变异构体、或其盐



[0822] 其中:

[0823] X_1 为 N 或 $C-R^2$, 其中 R^2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ 和 $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ (L)p (TBM)q;

[0824] X_4 为 $C-R^7$ 或 N, 其中 R^7 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

[0825] X_2 和 X_3 独立地选自 N 或 CH;

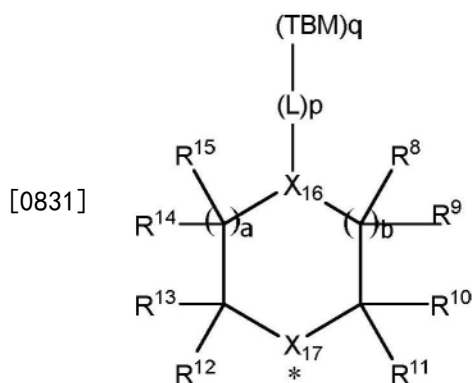
[0826] X_{15} 和 X_{22} 独立地选自 N 或 C;

[0827] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起连接在一起以形成单环或螺环含氮杂环, 或者 R^3 为 H 或 C_{1-4} 烷基且 R^4 为 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^{28}$, 其中 R^{28} 为单环或螺环含氮杂环;

[0828] n 为 0 或 1;

[0829] R^5 和 R^6 独立地选自 H 或 C_{1-4} 烷基;

[0830] R^1 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或式 (II) 的基团, 其中 * 代表与式 (I) 化合物连接的位置:



[0832] (II)

[0833] a 和 b 独立地为 0 或 1;

[0834] X_{16} 为 N 或 CH;

[0835] X_{17} 为 $\text{CR}^{34}\text{R}^{35}$, 其中 R^{34} 和 R^{35} 与它们所连接的碳原子一起连接在一起以形成环丁基环, 或者其中 R^{34} 为 $-(\text{CHR}^{36})-$ 或与式 (I) 化合物结合的键, 并且 R^{35} 为 H 或卤素;

[0836] R^{36} 为氢或甲基;

[0837] R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自 H 或卤素;

[0838] L 为化学连接基;

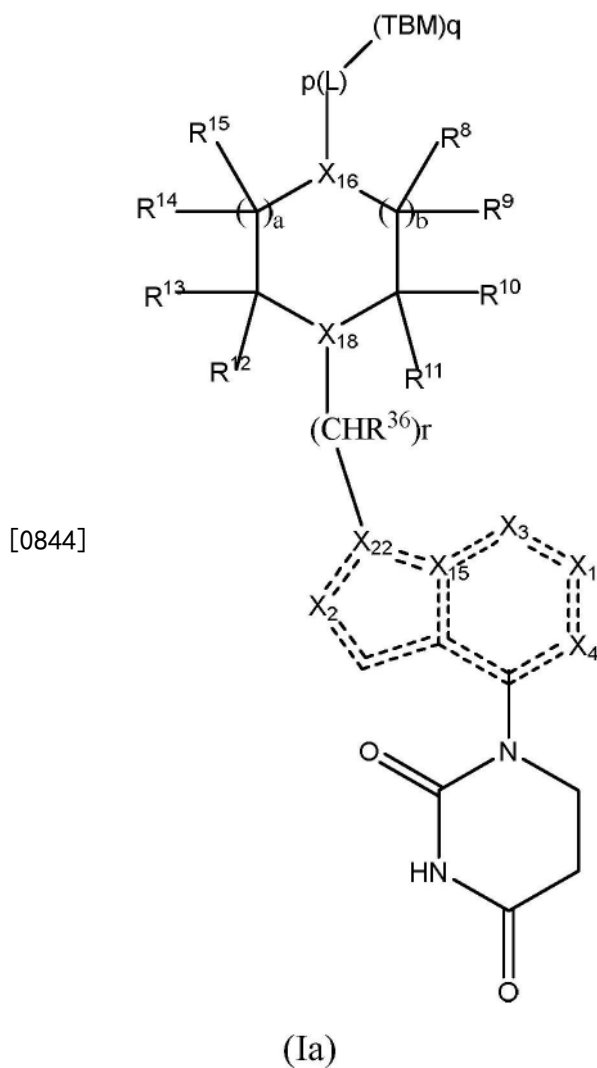
[0839] TBM 为靶标结合部分;

[0840] p 和 q 独立地为 0 和 1;

[0841] 其中当 X_{15} 为 N 时, X_{22} 为 CH; 且

[0842] 其中当 X_1 为 $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ (L)p (TBM)q 时, 则 R^1 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氧基。

[0843] 实施方案 2. 根据实施方案 1 的式 (I) 化合物、其互变异构体或盐, 其具有式 (Ia):



[0845] 其中:

[0846] X_1 为 N 或 $C-R^2$, 其中 R^2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 $-CONR^5R^6$;

[0847] X_4 为C-R⁷或N,其中R⁷选自氢、卤素、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃烷氧基;

[0848] X_2 和 X_3 独立地选自N或CH;

[0849] X_{15} 和 $X_{9,2}$ 独立地选自N或C;

[0850] X_{16} 为N或CH;

[0851] X_{18} 为 CR^{35} ,其中 R^{35} 为H或卤素;

[0852] r为0或1;

[0853] R^5 和 R^6 独立地选自H或 C_{1-4} 烷基;

[0854] R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{35} 独立地选自H或卤素；并且

[0855] R³⁶为氢或甲基。

[0856] L为化学连接基;

[0857] TBM为靶标结合部分;

[0858] p和q独立地为0和1;并且

[0859] 其中当 X_{15} 为N时, X_{22} 为CH。

[0860] 实施方案3.根据实施方案2的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中X₁为N或CH。

[0861] 实施方案4.根据实施方案2或实施方案3的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_4 为C- R^7 。

[0862] 实施方案5.根据实施方案2或实施方案3的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_4 为N。

[0863] 实施方案6.根据权利要求2至5中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_2 为CH。

[0864] 实施方案7.根据实施方案2至6中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_3 为CH。

[0865] 实施方案8.根据实施方案2至7中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_{15} 为C。

[0866] 实施方案9.根据实施方案2至8中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_{22} 为N。

[0867] 实施方案10.根据实施方案2至9中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中a和b均为1且 X_{16} 为N。

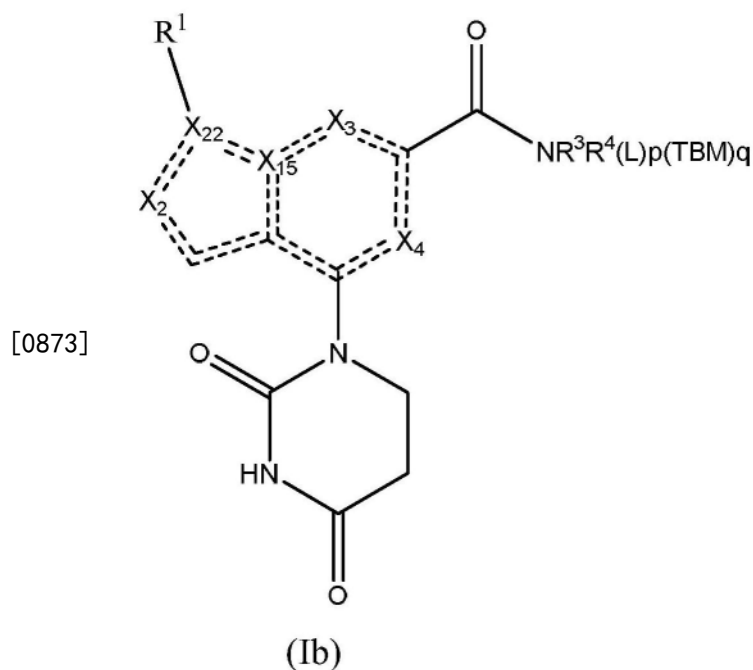
[0868] 实施方案11.根据实施方案2至10中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中r为0。

[0869] 实施方案12.根据实施方案2至11中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中:

[0870] R^8 、 R^9 和 R^{35} 独立地选自H或卤素;并且

[0871] R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自为H。

[0872] 实施方案13.根据实施方案1的式(I)化合物、其互变异构体或盐,其具有式(Ib)



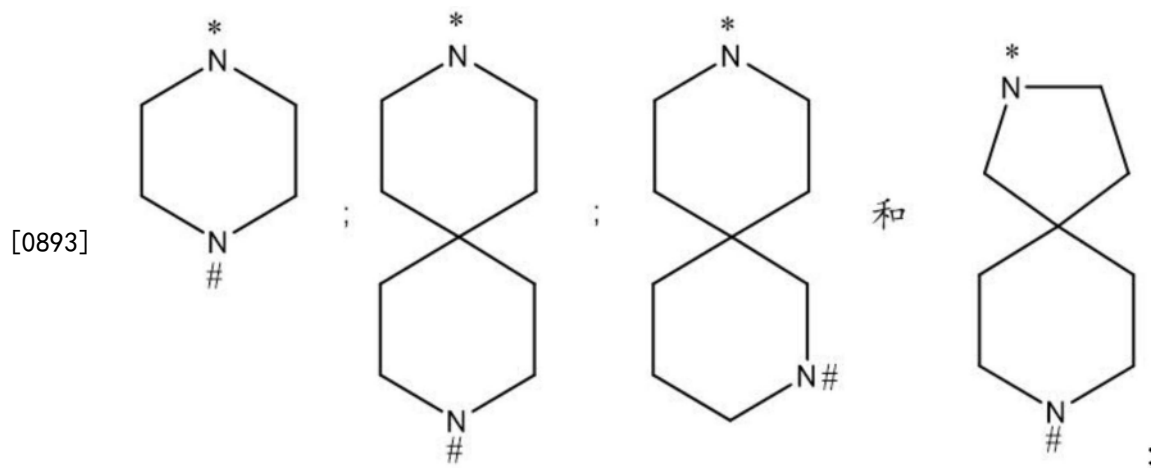
[0874] 其中:

[0875] R^1 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

[0876] X_2 和 X_3 独立地选自N或CH;

[0877] X_{15} 和 X_{22} 独立地选自N或C;

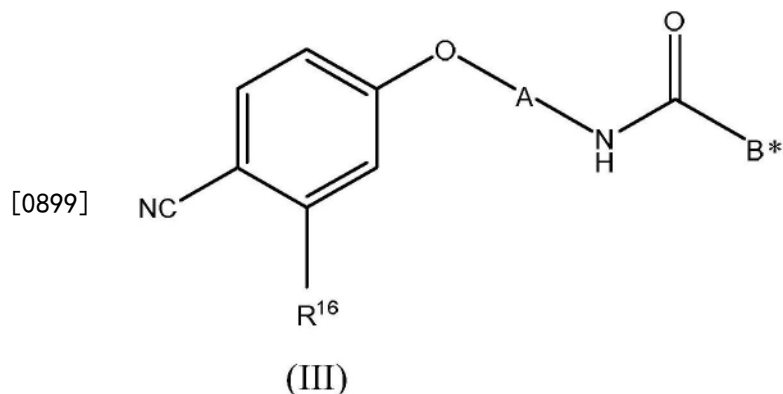
- [0878] X_4 为C- R^7 或N,其中 R^7 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基;
- [0879] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起连接在一起以形成单环或螺环含氮杂环,或者 R^3 为H或 C_{1-4} 烷基且 R^4 为 $-(CH_2)_n R^{28}$,其中 R^{28} 为单环或螺环含氮杂环;
- [0880] n 为0或1;
- [0881] L 为化学连接基;
- [0882] TBM为靶标结合部分;并且
- [0883] p 和 q 独立地为0和1;并且
- [0884] 其中当 X_{15} 为N时, X_{22} 为CH。
- [0885] 实施方案14.根据实施方案13的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_4 为N或CH。
- [0886] 实施方案15.根据实施方案14的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_4 为CH。
- [0887] 实施方案16.根据实施方案13至15中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_2 为CH。
- [0888] 实施方案17.根据实施方案13至16中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_3 为CH。
- [0889] 实施方案18.根据实施方案13至16中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_{15} 为C。
- [0890] 实施方案19.根据实施方案13至18中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_{22} 为N。
- [0891] 实施方案20.根据实施方案13至19中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 R^3 为H或 C_{1-4} 烷基且 R^4 为 $-(CH_2)_n R^{28}$,其中 R^{28} 为单环含氮杂环。
- [0892] 实施方案21.根据实施方案13至19中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中基团 NR^3R^4 具有选自以下的结构:



- [0894] 其中星号代表与羰基基团连接的位置,并且#代表与 L 连接的点。
- [0895] 实施方案22.根据实施方案13至21中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 R^1 为 C_{1-4} 烷基。
- [0896] 实施方案23.根据实施方案22的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 R^1 为异丙基。
- [0897] 实施方案24.根据任一前述实施方案的式(I)、(Ia)、(Ib)化合物、其互变异构体或

盐,其中q为1且TBM为雄激素受体结合部分。

[0898] 实施方案25.根据实施方案24的式(I)、(Ia)、(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中雄激素受体结合部分具有式(III)的结构



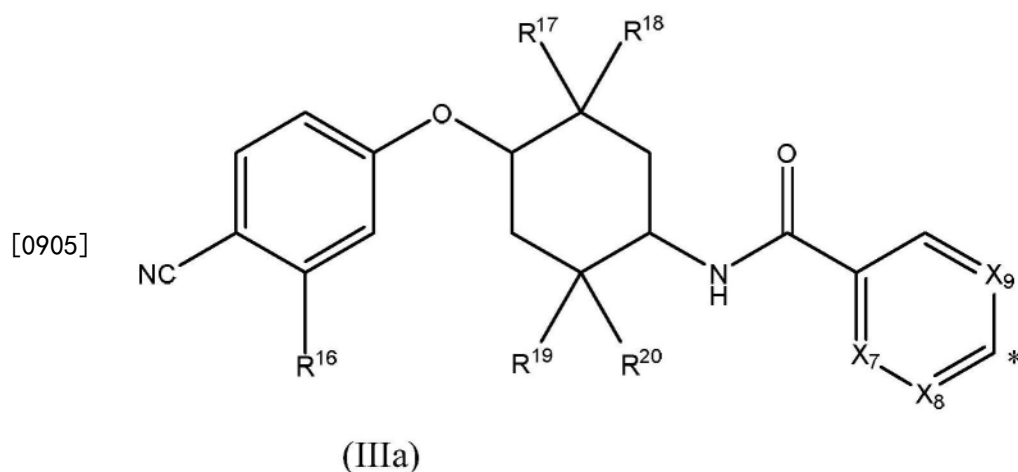
[0900] 其中与L的连接位置用星号表示;

[0901] A选自:环己基、环丁基或6元含氮杂环,其中所述环己基、环丁基或6元含氮杂环可任选地被最多4个C₁₋₄烷基基团取代;

[0902] B选自苯基、6元含氮杂芳基基团或稠合双环含氮杂环,其中B任选地被一个或多个卤素基团取代;并且

[0903] R¹⁶选自卤素或CF₃。

[0904] 实施方案26.根据实施方案25的式(I)、(Ia)、(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中雄激素受体结合部分具有式(IIIa)的结构



[0906] 其中与L的连接位置用星号表示;

[0907] X₇、X₈和X₉独立地为CH、C-F或N;

[0908] R¹⁶选自卤素或CF₃;

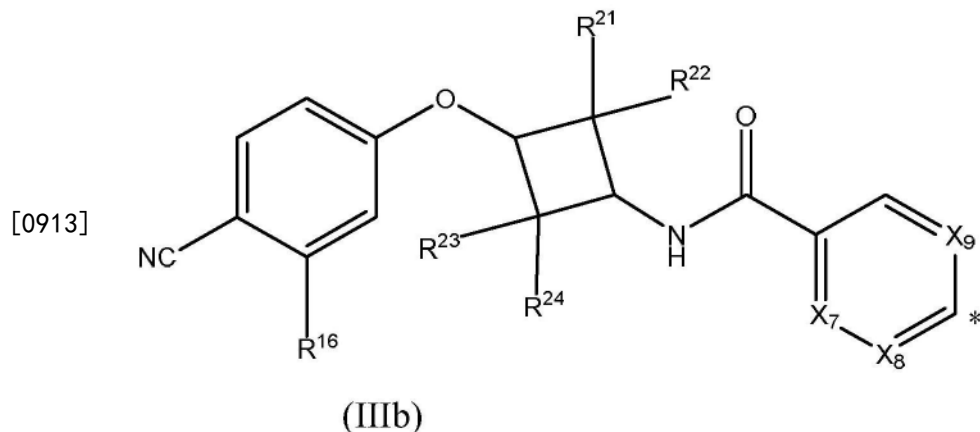
[0909] R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹和R²⁰独立地为H或C₁₋₄烷基。

[0910] 实施方案27.根据实施方案26的式(I)、(Ia)、(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中X₇和X₈为N且X₉为CH。

[0911] 实施方案28.根据实施方案26或实施方案27的式(I)、(Ia)、(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹和R²⁰各自为H。

[0912] 实施方案29.根据实施方案25的式(I)、(Ia)、(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其

中雄激素受体结合部分具有式 (IIIb) 的结构:



[0914] 其中与L的连接位置用星号表示;

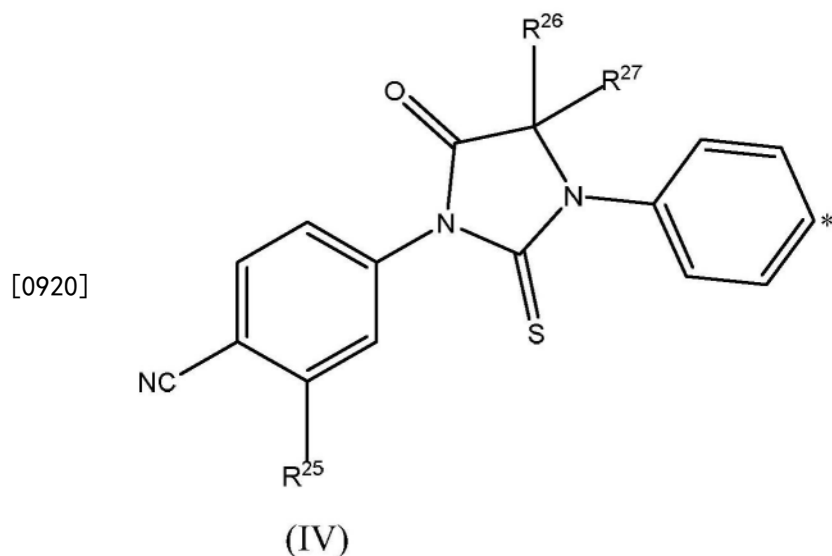
[0915] X_7 、 X_8 和 X_9 独立地为CH或N;

[0916] R^{16} 选自卤素或 CF_3 ;且

[0917] R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 独立地为H或 C_{1-4} 烷基。

[0918] 实施方案30.根据实施方案29的式(I)、(Ia)、(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 各自为甲基。

[0919] 实施方案31.根据实施方案24的式(I)、(Ia)、(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中雄激素受体结合部分具有式(IV)的结构:



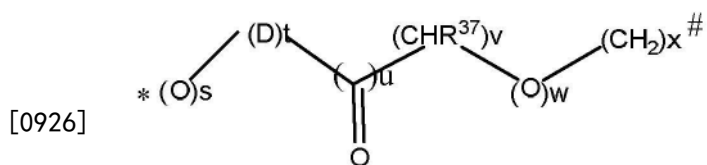
[0921] 其中与L的连接位置用星号表示;

[0922] R^{25} 选自卤素或 CF_3 ;且

[0923] R^{26} 和 R^{27} 独立地为H或 C_{1-4} 烷基。

[0924] 实施方案32.根据实施方案31的式(I)、(Ia)、(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 R^{26} 和 R^{27} 各自为甲基。

[0925] 实施方案33.根据实施方案24至32中任一项的式(I)、(Ia)、(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中p为1且L为式(VI)的基团:



(VI)

[0927] 其中*代表与雄激素受体结合部分的连接,并且#代表与式(I)化合物的连接;

[0928] D为含氮杂环,该含氮杂环任选地被一个或多个选自甲基、卤素、 CF_3 和CN的取代基取代;

[0929] R^{37} 为甲基或氢;

[0930] s为0或1;

[0931] t为0或1;

[0932] u为0或1;

[0933] v为0、1或2;

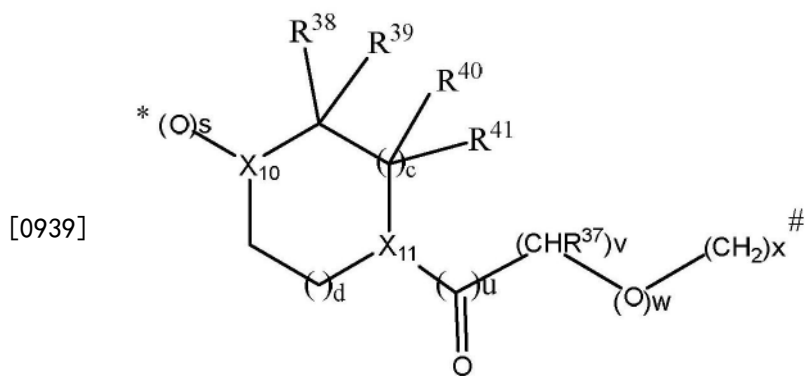
[0934] w为0或1;

[0935] x为0、1、2、3或4

[0936] 其中当v为0时,u和w不都为1;

[0937] 其中当t为0时,s和u不都为1。

[0938] 实施方案34.根据实施方案33的式(I)、(Ia)、(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中L是式(VIa)的基团:



(VIa)

[0940] 其中*代表与雄激素受体结合部分的连接,并且#代表与式(I)化合物的连接;

[0941] X_{10} 为CH或N;

[0942] X_{11} 为 CR^{42} 或N;

[0943] c为0或1;

[0944] d为0或1;

[0945] s为0或1;

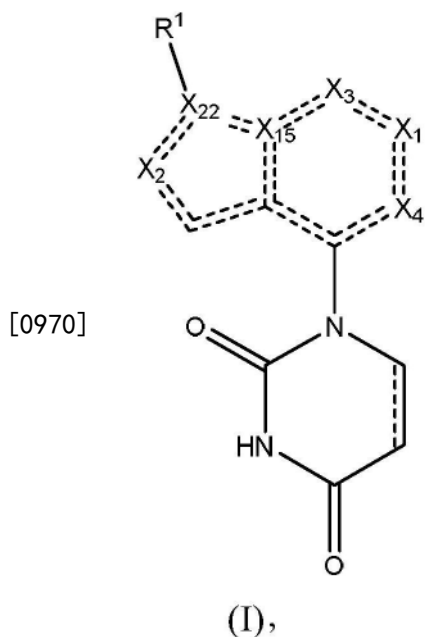
[0946] u为0或1;

[0947] v为0、1或2;

[0948] w为0或1;

[0949] x为0、1或2;

- [0950] R^{37} 为H或甲基;且
- [0951] R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 独立地选自H、卤素、甲基、 CF_3 和CN。
- [0952] 实施方案35.根据实施方案34的式(I)、(Ia)、(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中:
- [0953] X_{10} 为N且 X_{11} 为 CR^{42} 或N;
- [0954] c为0或1;
- [0955] d为0或1;
- [0956] s为0;
- [0957] u为0或1;且
- [0958] v为0、1或2;
- [0959] w为0或1;
- [0960] x为0、1或2;并且
- [0961] R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 独立地选自H或甲基。
- [0962] 实施方案36.药物组合物,其包含根据实施方案24-35中任一项的化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。
- [0963] 实施方案37.根据实施方案24至35中任一项的式(I)、(Ia)、(Ib)化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐,其用于治疗癌症、良性前列腺增生、卵巢囊肿、多囊卵巢综合征或肯尼迪氏症。
- [0964] 实施方案38.如实施方案24-35中任一项所定义的化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症、良性前列腺增生、卵巢囊肿、多囊卵巢综合征或肯尼迪氏症的药物中的用途。
- [0965] 实施方案39.治疗选自癌症、良性前列腺增生、卵巢囊肿、多囊卵巢综合征或肯尼迪氏症的障碍的方法,其包括向有需要的人施用治疗有效量的如实施方案24-35中任一项所定义的化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐或根据实施方案36的药物组合物。
- [0966] 实施方案40.根据实施方案1至23中任一项的式(I)、(Ia)、(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其不为1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4-(1H,3H)-二酮或1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4-(1H,3H)-二酮。
- [0967] 实施方案41.根据实施方案9的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其不为1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4-(1H,3H)-二酮。
- [0968] 编号的实施方案:组2
- [0969] 实施方案1.式(I)化合物、式(I)化合物的互变异构体、或其盐:



[0971] 其中:

[0972] X_1 为 N 或 $C-R^2$, 其中 R^2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CONR^5R^6$ 和 $(CONR^3R^4)_m(L)p(TBM)q$;

[0973] X_4 为 $C-R^7$ 或 N, 其中 R^7 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

[0974] X_2 和 X_3 独立地选自 N 或 CH;

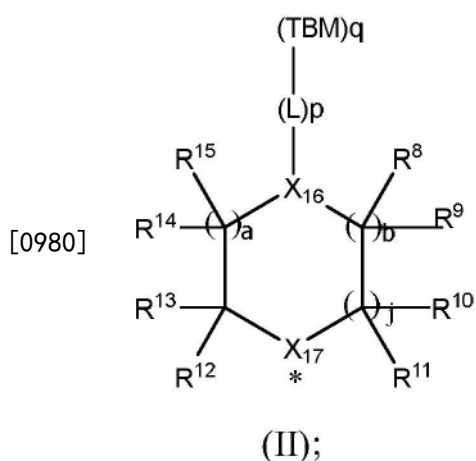
[0975] X_{15} 和 X_{22} 独立地选自 N 或 C;

[0976] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起连接在一起以形成单环或螺环含氮杂环, 或者 R^3 为 H 或 C_{1-4} 烷基且 R^4 为 $-(CH_2)_nR^{28}$, 其中 R^{28} 为单环或螺环含氮杂环;

[0977] n 为 0 或 1;

[0978] R^5 和 R^6 独立地选自 H 或 C_{1-4} 烷基;

[0979] R^1 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或式 (II) 的基团, 其中 * 代表与式 (I) 化合物连接的位置:



[0981] a 和 b 独立地为 0 或 1;

[0982] X_{16} 为 N 或 CH;

[0983] X_{17} 为 $CR^{34}R^{35}$, 其中 R^{34} 和 R^{35} 与它们所连接的碳原子一起连接在一起以形成环丁基

环,或者其中 R^{34} 为 $-(CHR^{36})_r-$ 或与式(I)化合物结合的键,并且 R^{35} 为H或卤素;

[0984] r 为0、1或2;

[0985] a 为0、1或2,且 b 和 j 独立地为0或1,条件是 b 和 j 不能都为0;

[0986] R^{36} 为氢或甲基;

[0987] R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自H或卤素;

[0988] L 为化学连接基;

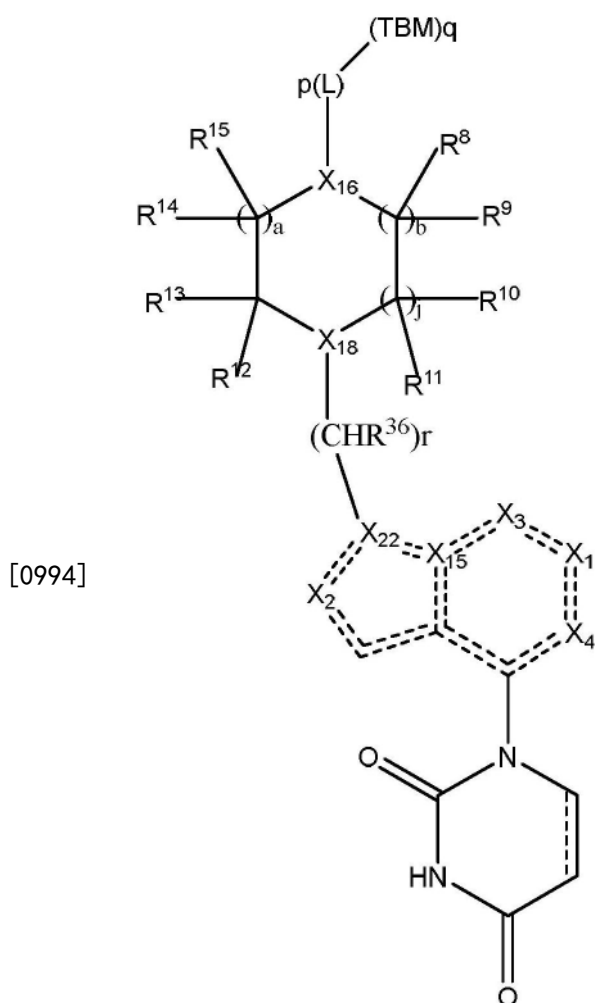
[0989] TBM为靶标结合部分;

[0990] m 、 p 和 q 独立地为0和1;

[0991] 其中当 X_{15} 为N时, X_{22} 为C;并且

[0992] 其中当 X_1 为 $-(CONR^{34})_m(L)_p(TBM)_q$ 时,则 R^1 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氧基。

[0993] 实施方案2. 根据实施方案1的式(I)化合物、其互变异构体或盐,其具有式(Ia):



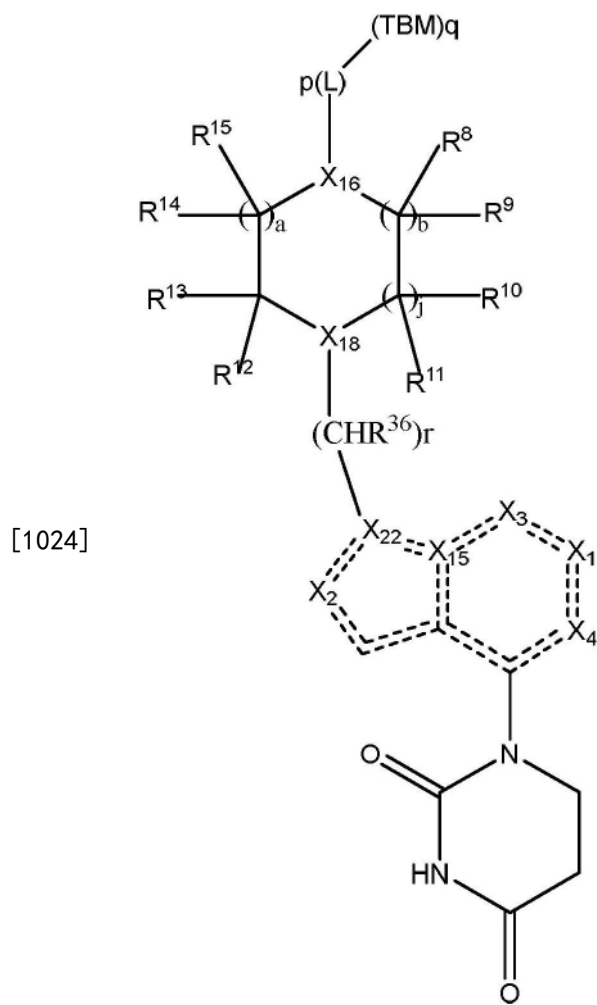
(Ia)

[0995] 其中:

[0996] X_1 为N或C- R^2 ,其中 R^2 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 $-CONR^5R^6$;

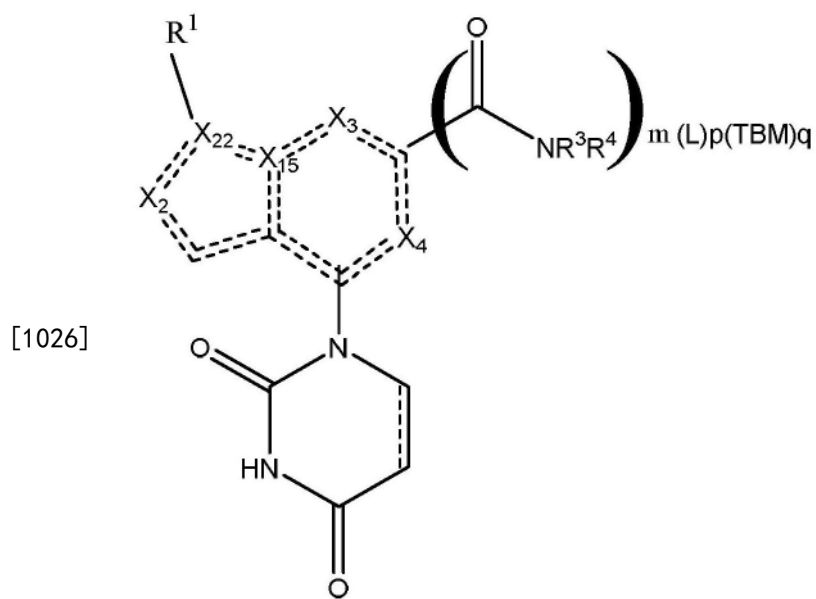
[0997] X_4 为C- R^7 或N,其中 R^7 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

- [0998] X_2 和 X_3 独立地选自N或CH;
- [0999] X_{15} 和 X_{22} 独立地选自N或C;
- [1000] r为0、1或2;
- [1001] a为0、1或2,且b和j独立地为0或1,条件是b和j不能都为0;
- [1002] X_{16} 为N或CH;
- [1003] X_{18} 为 CR^{35} ,其中 R^{35} 为H或卤素;
- [1004] R^5 和 R^6 独立地选自H或 C_{1-4} 烷基;
- [1005] R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{35} 独立地选自H或卤素;
- [1006] R^{36} 为氢或甲基;
- [1007] L为化学连接基;
- [1008] TBM为靶标结合部分;
- [1009] p和q独立地为0和1;并且
- [1010] 其中当 X_{15} 为N时, X_{22} 为CH。
- [1011] 实施方案3.根据实施方案2的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_1 为N或CH。
- [1012] 实施方案4.根据实施方案2或实施方案3的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_4 为C- R^7 。
- [1013] 实施方案5.根据实施方案2或实施方案3的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_4 为N。
- [1014] 实施方案6.根据权利要求2至5中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_2 为CH。
- [1015] 实施方案7.根据实施方案2至6中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_3 为CH。
- [1016] 实施方案8.根据实施方案2至7中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_{15} 为C。
- [1017] 实施方案9.根据实施方案2至8中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_{22} 为N。
- [1018] 实施方案10.根据实施方案2至9中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_{16} 为N,j为1,并且a和b独立地为0或1。
- [1019] 实施方案11.根据实施方案2至10中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中r为0。
- [1020] 实施方案12.根据实施方案2至11中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其中:
- [1021] R^8 、 R^9 和 R^{35} 独立地选自H或卤素;并且
- [1022] R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自为H。
- [1023] 实施方案13.根据实施方案2至12中任一项的式(Ia)化合物、其互变异构体或盐,其具有式(Iaaaa):



(Iaaaa)

[1025] 实施方案14. 根据实施方案1的式(I)化合物、其互变异构体或盐, 其具有式(Ib)



(Ib)

[1027] 其中:

[1028] R^1 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氧基,其中所述 C_{1-4} 烷基基团任选被一个 C_{1-4} 烷氧基基团取代;

[1029] X_2 和 X_3 独立地选自N或CH;

[1030] X_{15} 和 X_{22} 独立地选自N或C;

[1031] X_4 为C- R^7 或N,其中 R^7 选自氢、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

[1032] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的氮原子一起连接在一起以形成单环或螺环含氮杂环,或者 R^3 为H或 C_{1-4} 烷基且 R^4 为 $-(CH_2)_nR^{28}$,其中 R^{28} 为单环或螺环含氮杂环;

[1033] m 为1或1;

[1034] n 为0或1;

[1035] L 为化学连接基;

[1036] TBM为靶标结合部分;并且

[1037] p 和 q 独立地为0和1;并且

[1038] 其中当 X_{15} 为N时, X_{22} 为CH。

[1039] 实施方案15.根据实施方案14的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_4 为N或CH。

[1040] 实施方案16.根据实施方案15的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_4 为CH。

[1041] 实施方案17.根据实施方案14至16中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_2 为CH。

[1042] 实施方案18.根据实施方案14至17中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_3 为CH。

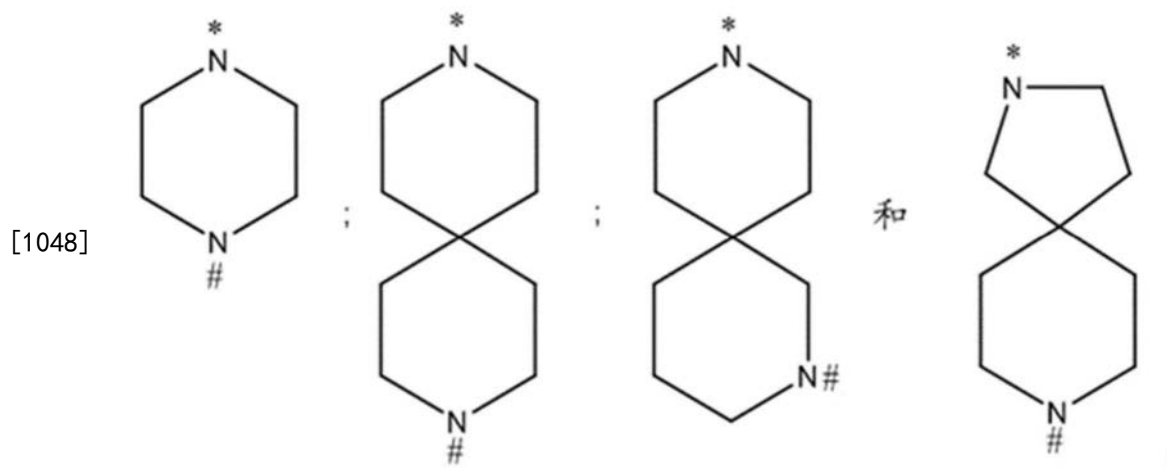
[1043] 实施方案19.根据实施方案14至18中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_{15} 为C。

[1044] 实施方案20.根据实施方案14至19中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 X_{22} 为N。

[1045] 实施方案21.根据实施方案14至20中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 m 为1。

[1046] 实施方案22.根据实施方案14至21中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 R^3 为H或 C_{1-4} 烷基且 R^4 为 $-(CH_2)_nR^{28}$,其中 R^{28} 为单环含氮杂环。

[1047] 实施方案23.根据实施方案14至21中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中基团 NR^3R^4 具有选自以下的结构:

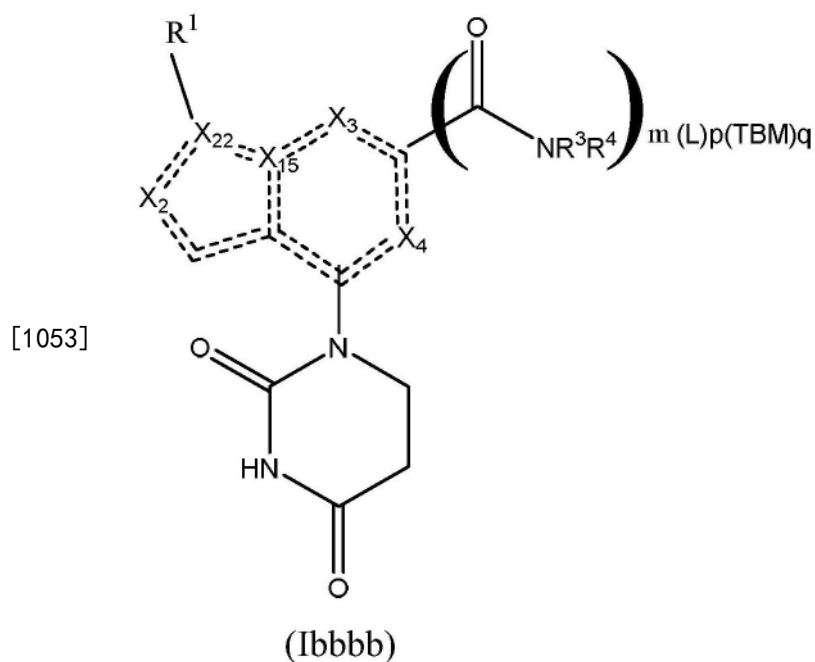


[1049] 其中星号代表与羰基基团连接的位置,并且#代表与L连接的点。

[1050] 实施方案24.根据实施方案14至23中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 R^1 为 C_{1-4} 烷基。

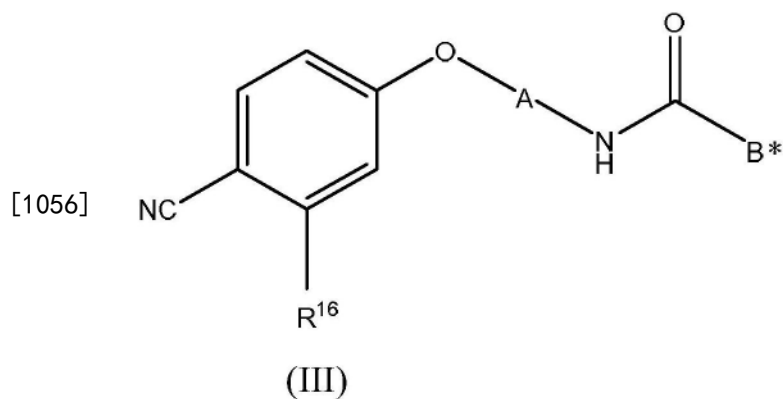
[1051] 实施方案25.根据实施方案24的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中 R^1 为异丙基。

[1052] 实施方案26.根据实施方案2至12中任一项的式(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其具有式(Ibbbb):



[1054] 实施方案27.根据任一前述实施方案的式(I)、(Ia)、(Iaaaa)、(Ib)、(Ibbbb)化合物、其互变异构体或盐,其中q为1且TBM为雄激素受体结合部分。

[1055] 实施方案28.根据实施方案27的式(I)、(Ia)、(Iaaaa)、(Ib)、(Ibbbb)化合物、其互变异构体或盐,其中雄激素受体结合部分具有式(III)的结构



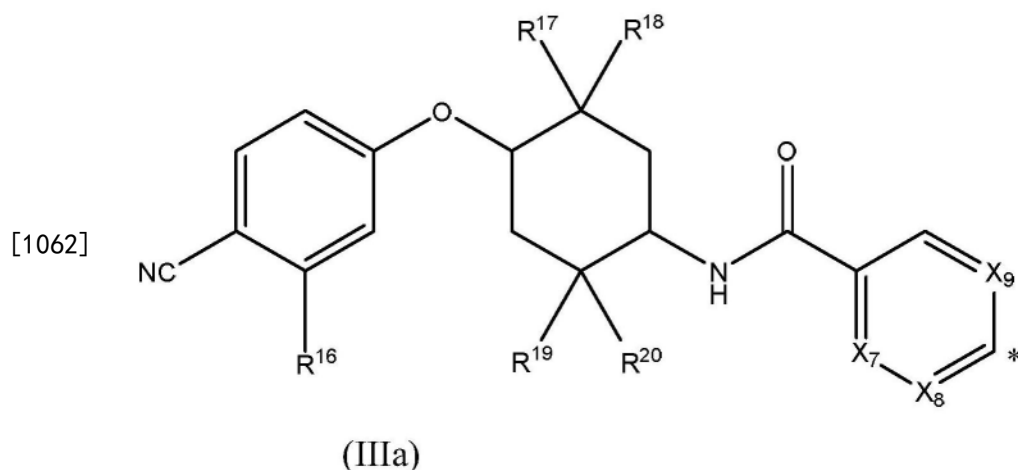
[1057] 其中与L的连接位置用星号表示；

[1058] A选自：环己基、环丁基或6元含氮杂环，其中所述环己基、环丁基或6元含氮杂环可任选地被最多4个C₁₋₄烷基基团取代；

[1059] B选自苯基、6元含氮杂芳基基团或稠合双环含氮杂环，其中B任选被一个或多个卤素基团取代；并且

[1060] R¹⁶选自卤素或CF₃。

[1061] 实施方案29.根据实施方案28的式(I)、(Ia)、(Iaaaa)、(Ib)、(Ibbbb)化合物、其互变异构体或盐，其中雄激素受体结合部分具有式(IIIa)的结构



[1063] 其中与L的连接位置用星号表示；

[1064] X₇、X₈和X₉独立地为CH、C-F或N；

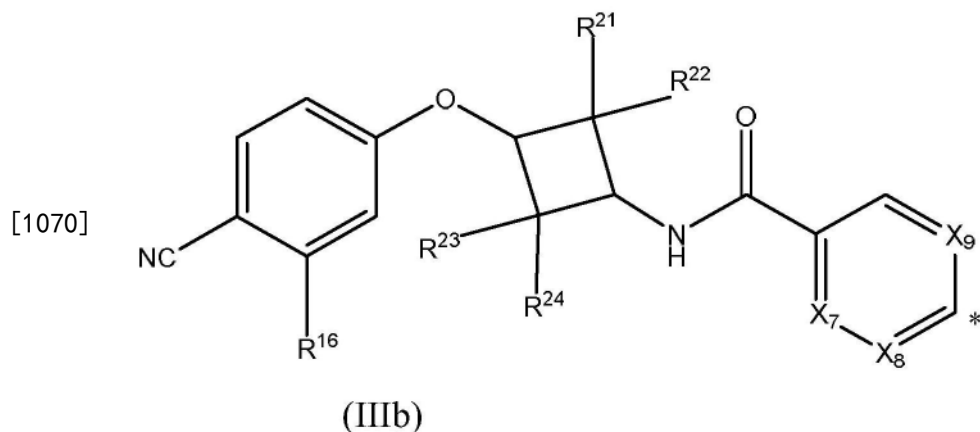
[1065] R¹⁶选自卤素或CF₃；

[1066] R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹和R²⁰独立地为H或C₁₋₄烷基。

[1067] 实施方案30.根据实施方案29的式(I)、(Ia)、(Iaaaa)、(Ib)、(Ibbbb)化合物、其互变异构体或盐，其中X₇和X₈为N且X₉为CH。

[1068] 实施方案31.根据实施方案29或实施方案30的式(I)、(Ia)、(Iaaaa)、(Ib)、(Ibbbb)化合物、其互变异构体或盐，其中R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹和R²⁰各自为H。

[1069] 实施方案32.根据实施方案28的式(I)、(Ia)、(Iaaaa)、(Ib)、(Ibbbb)化合物、其互变异构体或盐，其中雄激素受体结合部分具有式(IIIb)的结构：



[1071] 其中与L的连接位置用星号表示；

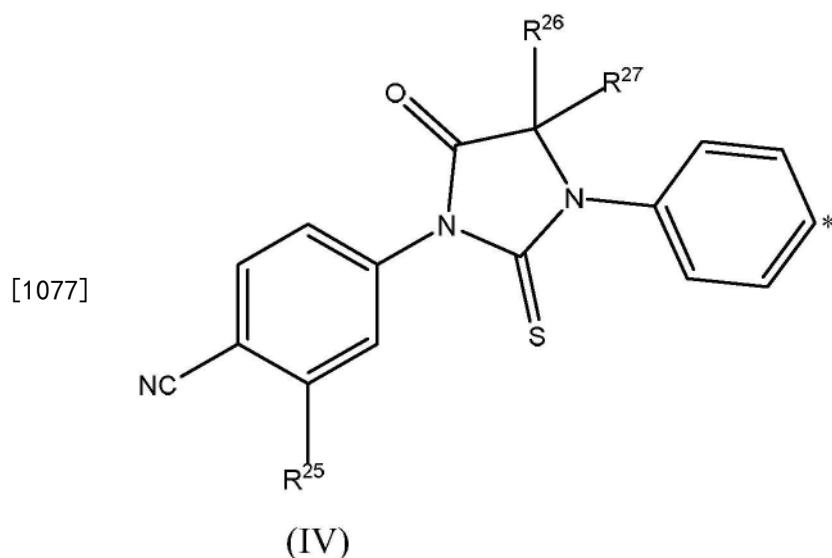
[1072] X_7 、 X_8 和 X_9 独立地为CH或N；

[1073] R^{16} 选自卤素或 CF_3 ；且

[1074] R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 独立地为H或 C_{1-4} 烷基。

[1075] 实施方案33. 根据实施方案32的式(I)、(Ia)、(Iaaaa)、(Ib)、(Ibbbb)化合物、其互变异构体或盐,其中 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 各自为甲基。

[1076] 实施方案34. 根据实施方案27的式(I)、(Ia)、(Iaaaa)、(Ib)、(Ibbbb)化合物、其互变异构体或盐,其中雄激素受体结合部分具有式(IV)的结构:



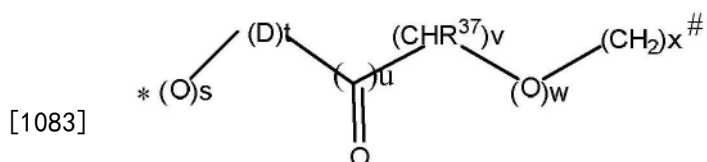
[1078] 其中与L的连接位置用星号表示；

[1079] R^{25} 选自卤素或 CF_3 ；且

[1080] R^{26} 和 R^{27} 独立地为H或 C_{1-4} 烷基。

[1081] 实施方案35. 根据实施方案34的式(I)、(Ia)、(Iaaaa)、(Ib)、(Ibbbb)化合物、其互变异构体或盐,其中 R^{26} 和 R^{27} 各自为甲基。

[1082] 实施方案36. 根据实施方案27至35中任一项的式(I)、(Ia)、(Iaaaa)、(Ib)、(Ibbbb)化合物、其互变异构体或盐,其中p为1且L为式(VI)的基团:



(VI)

[1084] 其中*代表与雄激素受体结合部分的连接,并且#代表与式(I)化合物的连接;

[1085] D为含氮杂环,该含氮杂环任选地被一个或多个选自甲基、卤素、 CF_3 和CN的取代基取代;

[1086] R^{37} 为甲基或氢;

[1087] s为0或1;

[1088] t为0或1;

[1089] u为0或1;

[1090] v为0、1或2;

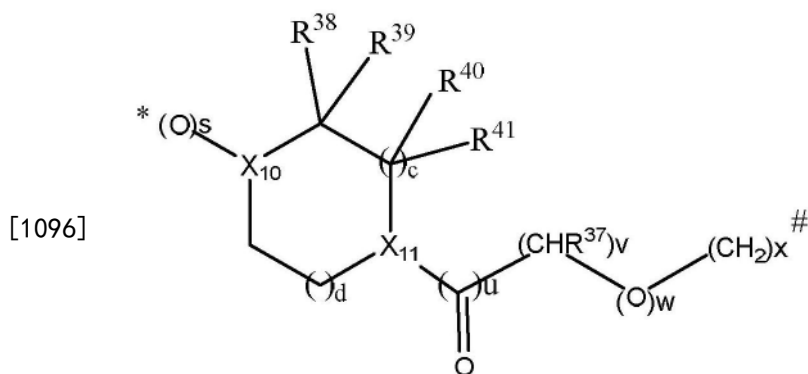
[1091] w为0或1;

[1092] x为0、1、2、3或4

[1093] 其中当v为0时,u和w不都为1;

[1094] 其中当t为0时,s和u不都为1。

[1095] 实施方案37.根据实施方案36的式(I)、(Ia)、(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中L是式(VIa)的基团:



(VIa)

[1097] 其中*代表与雄激素受体结合部分的连接,并且#代表与式(I)化合物的连接;

[1098] X_{10} 为CH或N;

[1099] X_{11} 为 CR^{42} 或N;

[1100] c为0或1;

[1101] d为0或1;

[1102] s为0或1;

[1103] u为0或1;

[1104] v为0、1或2;

[1105] w为0或1;

[1106] x为0、1或2;

- [1107] R^{37} 为H或甲基;且
- [1108] R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 独立地选自H、卤素、甲基、 CF_3 和CN。
- [1109] 实施方案38.根据实施方案37的式(I)、(Ia)、(Ib)化合物、其互变异构体或盐,其中:
- [1110] X_{10} 为N且 X_{11} 为 CR^{42} 或N;
- [1111] c为0或1;
- [1112] d为0或1;
- [1113] s为0;
- [1114] u为0或1;且
- [1115] v为0、1或2;
- [1116] w为0或1;
- [1117] x为0、1或2;并且
- [1118] R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 独立地选自H或甲基。
- [1119] 实施方案39.N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺、其互变异构体或盐。
- [1120] 实施方案40.药物组合物,其包含根据实施方案27-39中任一项的化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。
- [1121] 实施方案41.根据实施方案27至39中任一项的式(I)、(Ia)、(Ib)化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐,其用于治疗癌症、良性前列腺增生、卵巢囊肿、多囊卵巢综合征或肯尼迪氏症。
- [1122] 实施方案42.如实施方案27-39中任一项所定义的化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症、良性前列腺增生、卵巢囊肿、多囊卵巢综合征或肯尼迪氏症的药物中的用途。
- [1123] 实施方案43.治疗选自癌症、良性前列腺增生、卵巢囊肿、多囊卵巢综合征或肯尼迪氏症的障碍的方法,其包括向有需要的人施用治疗有效量的如实施方案27-39中任一项所定义的化合物、其互变异构体或药学上可接受的盐或根据实施方案40的药物组合物。

实施例

- [1124] 缩写
- [1125] aq 水溶液
- [1126] BINAP 2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘
- [1127] Boc 叔丁氧羰基
- [1128] BrettPhos 2-二环己基膦-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯
- [1129] DavePhos 2-二环己基膦-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯
- [1130] DCE 1,2-二氯乙烷
- [1131] DCM 二氯甲烷
- [1132] DIAD 偶氮二甲酸二异丙酯
- [1133] DIBAL-H 二异丁基氢化铝

- [1134] DIPEA N,N-二异丙基乙胺
- [1135] DDQ 2,3-二氯-5,6-二氰基-对苯醌
- [1136] DMA N,N-二甲基乙酰胺
- [1137] DMP 戴斯-马丁氧化剂(Dess-Martin Periodinane)
- [1138] DMAP 4-(二甲基氨基)吡啶
- [1139] DMF N,N-二甲基甲酰胺
- [1140] DMSO 二甲基亚砷
- [1141] EtOAc 乙酸乙酯
- [1142] EtOH 乙醇
- [1143] FHT 固定保持时间
- [1144] GCMS 气相色谱质谱法
- [1145] h 小时
- [1146] HATU 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐
- [1147] LCMS 液相色谱质谱法
- [1148] MDAP 质谱定向自动制备型HPLC
- [1149] MeCN 乙腈
- [1150] MeOH 甲醇
- [1151] min 分钟
- [1152] MsCl 甲烷磺酰氯
- [1153] MTBE 叔丁基甲基醚
- [1154] NMP N-甲基-2-吡咯烷酮
- [1155] NMR 核磁共振
- [1156] OxymaPure 2-氰基-2-(羟基亚氨基)乙酸乙酯
- [1157] PCC 氯铬酸吡啶
- [1158] $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 三(二苄叉丙酮)二钯
- [1159] PPh_3 三苯基膦
- [1160] PyBOP (苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷磷六氟磷酸盐
- [1161] Pd-PEPPSI-IPent 二氯[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)钯(II)
- [1162] R_t 保留时间
- [1163] RT 室温
- [1164] TBDMS 叔丁基二甲基甲硅烷基
- [1165] TBME 叔丁基甲基醚
- [1166] TEA 三甲胺
- [1167] TFA 三氟乙酸
- [1168] THF 四氢呋喃
- [1169] TMU 四甲基脒
- [1170] 甲苯磺酰基-Cl 4-甲苯磺酰氯

[1171] XantPhos 双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽

[1172] 纯化方法

[1173] GCMS用30mm×0.32mm、0.25μm HP5柱,使用Agilent 5977B MS检测器进行

[1174] LCMS使用下列方法之一进行:

[1175] 甲酸法A (“甲酸A”)

[1176] LC条件

[1177] 柱:30mm×2.1mm×1.7μm,或50mm×2.1mm,1.7μm CSH C18

[1178] 温度:40℃

[1179] 注射体积:0.2或0.3μL

[1180] 流动相:A=0.1%v/v甲酸在水中的溶液,和B=0.1%v/v甲酸在乙腈中的溶液

[1181] 流速=1mL/min

[1182] 梯度:

[1183]	时间 (min)	%A	%B
	0	97	3
	1.5	3	97
	1.9	3	97
	2.0	98	2

[1184] UV检测是波长为210nm至350nm的总信号。

[1185] MS条件

[1186] MS:Waters QDA

[1187] 电离模式:交替扫描正负电喷雾

[1188] 扫描范围:100至1000 AMU

[1189] 扫描频率:5赫兹

[1190] 甲酸法B (“甲酸B”)

[1191] LC条件

[1192] 柱:30mm×2.1mm×3.5μm Sunfire C18

[1193] 注射体积:0.4μL

[1194] 流动相:A=0.1%甲酸于水中,并且B=0.1%甲酸于MeCN中

[1195] 梯度:

[1196]	时间(min)	% B	流速 (mL/min)
	0	0	1.0
	0.1	0	1.0
	3.1	100	1.0
	3.8	100	1.0
	3.9	0	1.0
	4.0	0	2.0
	4.4	0	2.0
	4.5	0	2.0

[1197] 高pH方法A (“高pH A”)

[1198] LC条件

[1199] 柱:30mm×2.1mm×1.7μm,或50mm×2.1mm,1.7μm CSH C18

[1200] 温度:40℃

[1201] 注射体积:0.3μL

[1202] 流动相:A=10mM碳酸氢铵于水中(用氨水调节pH至10)和B=MeCN

[1203] 流速=1mL/min

[1204] 梯度:

时间 (min)	%A	%B
0	100	0
0.05	100	0
1.5	3	97
1.9	3	97
2	100	0

[1206] UV检测是波长为210nm至350nm的总信号。

[1207] MS条件

[1208] MS:Waters QDA

[1209] 电离模式:交替扫描正负电喷雾

[1210] 扫描范围:100至1000AMU

[1211] 扫描频率:5赫兹

[1212] 高pH方法B (“高pH B”)

[1213] LC条件

[1214] 柱:50mm×4.6mm×3.5μm Xbridge C8

[1215] 注射体积:0.2μL

[1216] 流动相:A=10mM碳酸氢铵于水中,并且B=MeCN

[1217] 流速=1.2mL/min

[1218] 梯度:

时间(min)	%B
0	10
4.0	95
5.0	95
5.5	10

6.5	10

[1221] TFA方法A (“TFA A”)

[1222] 柱:30mm×2.1mm,1.7μm CSH C18

[1223] 温度:45℃

[1224] 注射体积:0.5μL

[1225] 流动相:A=0.1%v/v TFA于水中的溶液,B=0.1%v/v TFA于MeCN中的溶液

[1226] 流速=1.3mL/min

[1227] 梯度:

[1228]	时间 (min)	%A	%B
	0	99	1
	1.85	0	100
	1.9	0	100
	2.0	99	1

[1229] UV检测是波长210nm至350nm的平均信号。

[1230] MS条件 (Waters SQD或QDa)

[1231] QDa设置:

[1232] MS:Waters Acquity QDa质谱检测器

[1233] 电离模式:交替扫描正负电喷雾

[1234] 扫描范围:100至1000AMU

[1235] 目标采样频率:8Hz

[1236] SQD设置:

[1237] MS:Waters Acquity SQD

[1238] 电离模式:交替扫描正负电喷雾

[1239] 扫描范围:100至1000AMU

[1240] 扫描时间:0.1秒

[1241] TFA方法B (“TFA B”)

[1242] 柱:50mm×4.6mm,5.0μm Atlantis C18

[1243] 注射体积:2.0μL

[1244] 流动相:A=0.1%v/v TFA于水中的溶液,B=MeOH

[1245] 流速=1.0mL/min

[1246] 梯度:

[1247]	时间 (min)	%B
	0	5
	5	95
	6.5	95
	6.8	5
	8.0	5

[1248] 质谱定向自动纯化 (MDAP) 使用以下这些方法的任一个进行:

[1249] MDAP甲酸

[1250] 柱:150mm×30mm,5μm或75mm×30mm,5μm Xselect CSH C18

[1251] 流动相A:0.1%v/v甲酸于水中的溶液

[1252] 流动相B:0.1%v/v甲酸于MeCN中的溶液。

[1253] 总流速:40mL/min

[1254] 温度:环境温度

[1255] 注射体积:不同

- [1256] 仪器名称:Waters MDAP
- [1257] UV检测参数:210-350nm
- [1258] 梯度:
- [1259] 梯度范围从100% A和0% B到0% A和100% B,跨越不同的时间长度,最长为32min。
- [1260] MDAP高pH
- [1261] 柱:150mm×30mm,5μm或100mm×19mm,5μm或75mm×30mm,5μm Xselect CSH C18
- [1262] 流动相A:10mM碳酸氢铵于水中,用氨水调节pH至10
- [1263] 流动相B:MeCN
- [1264] 总流速:40mL/min
- [1265] 温度:环境温度
- [1266] 注射体积:不同
- [1267] 仪器名称:Waters MDAP
- [1268] UV检测参数:210-350nm(1.2nm分辨率;1Hz)
- [1269] 梯度:
- [1270] 梯度范围从100% A和0% B到0% A和100% B,跨越不同的时间长度,最长为32min。
- [1271] MDAP TFA
- [1272] 柱:150mm×30mm,5μm Sunfire C18
- [1273] 流动相A:0.1% TFA于水中
- [1274] 流动相B:MeOH
- [1275] 总流速:40mL/min
- [1276] 温度:环境温度
- [1277] 注射体积:不同体积,通常为300-350μL
- [1278] 仪器名称:Waters MDAP
- [1279] UV检测参数:210-350nm(1.2nm分辨率;1Hz)
- [1280] MS检测参数:Waters QDa;ESI+/-;100-1000AMU;0.3s/扫描;0.1s扫描间延迟
- [1281] 收集模式:按UV(DAD)和MS(+/-)分级
- [1282] 梯度由两个泵递送,以便在注入样品时使用柱上稀释。用于纯化的梯度程序总结如下:

	色谱泵:			再生泵:		
	时间 (min)	%B	流速(mL/min)	时间 (min)	%B	流速(mL/min)
[1283]	0	35	4	0	25	36
	4	35	4	4	25	36
	4.5	35	20	4.5	35	20
	16	70	20	16	70	20
	16.5	100	20	16.5	100	20
	19	100	20	19	100	20

[1284] SFC1

[1285] 柱:150mm×30mm,5μm,Reprospher PEI

[1286] 流动相A:CO₂

[1287] 流动相B:0.5%v/v异丙胺于甲醇中

[1288] 总流速:120mL/min

[1289] 温度:55℃

[1290] 注射体积:每6.5min注射2000μL

[1291] 仪器:PIC Solutions'Sapphire(PIC-1)'制备型SFC

[1292] 出口压力:130bar

[1293] UV检测参数:220nm

[1294] MS检测参数:无

[1295] 收集模式:按时间和UV(DAD)分级

时间(min)	%B
0	35
0.25	35
3.75	50
4.1	35
4.5	35
5.5	35

[1297] SFC2

[1298] 柱:150mm×30mm,5μm,Reprospher PEI

[1299] 流动相A:CO₂

[1300] 流动相B:0.5%v/v异丙胺于MeOH中

[1301] 总流速:120mL/min

[1302] 温度:55℃

[1303] 注射体积:每6.5min注射400μL

[1304] 仪器:PIC Solutions'Sapphire(PIC-1)'制备型SFC

[1305] 出口压力:130bar

[1306] UV检测参数:220nm

[1307] MS检测参数:无

[1308] 收集模式:按时间和UV (DAD) 分级

[1309]	时间 (min)	%B
	0	35
	0.25	35
	3.75	50
	4.1	55
	5.49	55
	5.5	35
	5.9	35

[1310] 合并适当的级分,然后使用旋转蒸发仪蒸发至干燥。然后将干燥的样品转移到少量MeOH中,放入最终小瓶中。然后在25℃在氮气流下将样品吹干,得到标题化合物

[1311] 中间体

[1312] 描述1

[1313] 3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(D1)

[1314] 将二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(50gx2,438mmol)悬浮于DMF(500mL)中并加热至140℃直至溶液变澄清。将反应混合物冷却至室温并在30min的时期内分批添加Cs₂CO₃(214g,657mmol)。将反应混合物进一步冷却至10℃并逐滴添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(29.2g,175mmol),然后使反应在室温搅拌48h。在真空下过滤反应混合物。用水(2L)稀释滤液并用EtOAc(2x1L)萃取。在减压下蒸发合并的有机层以得到粗品化合物。将粗品分批纯化,溶解于DCM(200mL)中,并使用330g二氧化硅柱纯化,用50-100%EtOAc:石油醚洗脱,将期望的级分合并并在真空中浓缩,得到标题化合物,其为无色粘性固体(47g,187mmol,收率21%)。GCMS:Rt=4.94min,M-H⁻=243.1

[1315] 描述2

[1316] 4-(4-溴吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(D2)

[1317] 4-氧代哌啶-1-甲酸苄酯(8g,34.3mmol)和4-溴吡啶(6g,30.3mmol)溶解于乙酸(100mL)中并搅拌1h,然后在冰浴中冷却并添加三乙酰氧基硼氢化钠(12.84g,60.6mmol)。将混合物搅拌18h,然后蒸发至其原始体积的一半左右,用水(200mL)稀释并用EtOAc(2x200mL)萃取。将合并的有机物用水和碳酸氢钠溶液(各200mL)洗涤,然后干燥并在真空中蒸发,得到标题化合物,其为淡黄色胶状物(16.0g),其无需纯化即用于下一步。LCMS(高pH A):Rt=1.52min,MH⁺=415.1,417.1

[1318] 描述3

[1319] 4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(D3)

[1320] 将4-(4-溴吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述2所述制备;20g,38.5mmol)(粗品,假定为约80%纯)溶解于THF(60mL)中并在冰浴中冷却,然后添加DDQ(8.74g,38.5mmol),并搅拌混合物10min,然后温热至室温。用EtOAc(200mL)稀释混合物,并用碳酸氢钠溶液(200mL)洗涤,然后用1M NaOH(200mL)洗涤,并干燥有机层并在真空中蒸发,得到深棕色胶状物。将粗品产物溶解于DCM中并装载到330g二氧化硅柱上,然后用0-

50% MTBE/环己烷洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物(15.7g, 38.0mmol, 收率99%),其为淡黄色胶状物。LCMS (高pH A): $R_t=1.52\text{min}$, $MH^+=413.1$, 415.1。

[1321] 描述4

[1322] 4-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(D4)

[1323] 向BrettPhos Pd G3(1.162g, 1.282mmol)、BrettPhos(0.688g, 1.282mmol)、3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备; 4g, 16.37mmol)和磷酸三钾(6.80g, 32.1mmol)添加4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述3中所述制备; 5.3g, 12.82mmol)在1,4-二噁烷(100mL)中的溶液。将反应混合物脱气(真空/氮气x3),然后在氮气下加热至100℃持续18h。使反应混合物冷却。用EtOAc稀释混合物并通过硅藻土垫过滤。用EtOAc洗涤垫。在真空中蒸发合并的滤液和洗涤液。将残余物溶解在DCM中并应用到330g二氧化硅柱。用0-60% EtOAc的环己烷溶液的梯度洗脱30min。合并所需级分并在真空中蒸发,得到标题化合物(5.61g, 9.73mmol, 收率76%)。LCMS (高pH A): $R_t=1.44\text{min}$, $MH^+=577.1$

[1324] 描述5

[1325] 4-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(D5)

[1326] 4-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述4中所述制备; 7.6g, 13.18mmol)溶解在DCM(30mL)中并在冰浴中冷却至0℃,然后添加TFA(10mL, 130mmol)并将混合物搅拌2h,然后在真空中蒸发得到棕色油状物。将其悬浮于MeOH(30mL)中,并用SG0.88氢氧化铵(20mL)处理并搅拌10min,然后用DCM(100mL)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。将有机层干燥并在真空中蒸发以得到米色固体。将粗品溶解在DCM中并装载到120g二氧化硅柱上,然后用0-100% EtOAc/环己烷洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色固体(5.23g, 11.71mmol, 收率89%)。LCMS (高pH A): $R_t=1.07\text{min}$, $MH^+=447.2$ 。

[1327] 描述6

[1328] 4-((4-溴-1H-吡啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D6)

[1329] 在氮气下向搅拌的4-溴-1H-吡啶(0.3mL, 2.392mmol)在DMF(13mL)中的溶液分批添加60%氢化钠(0.124g, 3.11mmol)。将反应混合物在0℃搅拌5min。向反应混合物中添加4-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.8g, 2.88mmol)和碘化钾(0.476g, 2.87mmol)。将反应混合物在60℃搅拌1.5h,然后冷却至室温。通过添加饱和的水性氯化铵(50mL)淬灭反应,并用EtOAc(3x50mL)萃取混合物。合并有机物,用5%aq. LiCl(4x25mL)、盐水(40mL)洗涤,通过穿过疏水玻璃料干燥,并在真空中除去溶剂。将残余物溶解在DCM(1mL)中,并装载到环己烷预处理的80g Redisep二氧化硅柱上。通过Combiflash用100% EtOAc(用户错误)洗脱二氧化硅上的粗品物质。收集含有粗品产物的级分,并在真空中除去溶剂。将所得粗品胶状物溶解在DCM(1mL)中,并装载到环己烷预处理的80g Redisep二氧化硅柱上。二氧化硅上的粗品物质通过Combiflash使用0-20% TBME/环己烷的梯度经12个柱体积,然后使用20-30% TBME/环己烷的梯度经3个柱体积纯化。收集含有期望产物的级分,并在真空中除去溶剂,得到淡黄色胶状物(通过NMR测定,含有5%环己烷和8% TBME)。样品在真空烘箱中进一步干

燥,得到标题化合物,其为淡黄色固体(560mg,1.424mmol,收率60%)。LCMS(高pH A):Rt=1.52min,MH⁺=337,339。

[1330] 描述7:

[1331] 4-((4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D7)

[1332] 将3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备;383mg,1.566mmol)、碳酸钾(394mg,2.85mmol)、碘化铜(I)(40.7mg,0.214mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.067mL,0.427mmol)和4-((4-溴-1H-吡啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述6中所述制备;560mg,1.424mmol)在无水1,4-二噁烷(16.4mL)中在微波小瓶中混合,用氮气冲洗,密封并在140℃加热16h。在真空中蒸发反应混合物,用DCM(25mL)和水(25mL)稀释。分离各层,并用DCM(25mL)萃取水层。合并有机物,通过穿过疏水玻璃料干燥并在真空中浓缩。将粗品物质溶解在最少的DCM中并装载到环己烷预处理的40g Redisep二氧化硅柱上,并通过Combiflash使用0-60% EtOAc的环己烷溶液的梯度经15个柱体积纯化。收集含有期望产物的级分,在真空中和在高真空下除去溶剂,得到标题化合物,其为浅棕色泡沫(528mg,0.948mmol,收率67%)。LCMS(高pH A):Rt=1.47min,MNH₄⁺=574。

[1333] 描述8

[1334] 4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(D8)

[1335] 将4-溴吡啶(1g,5.05mmol)和3,3-二氟-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.425g,6.06mmol)在140℃加热40min,然后冷却至室温。添加乙酸(10mL)和氰基硼氢化钠(0.952g,15.15mmol),并将反应搅拌5h,然后过夜。用乙醚和1M NaOH溶液稀释反应。用盐水(两次)洗涤有机相,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中蒸发。将残余物溶于THF(10.00mL)中,冷却至0℃,用DDQ(1.719g,7.57mmol)处理并温热至室温。在1h后,用EtOAc稀释反应混合物并用NaOH溶液、碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中蒸发,得到棕色油状物。该物质通过快速色谱法(二氧化硅,120g,0-30% EtOAc/环己烷)纯化,得到标题化合物,其为淡黄色塌陷的泡沫(1.35g,3.09mmol,收率61%)。LCMS(高pH A):Rt=1.41min,MH⁺=415,417。

[1336] 描述9

[1337] 4-(4-溴-6-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(D9)

[1338] 将4-溴-6-氟-1H-吡啶(917mg,4.28mmol)、4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(2014mg,6.43mmol)和碳酸铯(2094mg,6.43mmol)在无水DMF(11mL)中的混合物在100℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并用EtOAc(50mL)稀释。将溶液依次用水(50mL)、5% LiCl(aq)(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层穿过疏水玻璃料,并将滤液在真空中蒸发。油状物(约1.8g)在100g C18柱上通过反相快速色谱法纯化,用30-95%梯度的MeCN和10mM碳酸铵于水中(用氨水调节至pH10)使用60mL/min的流速洗脱22min。合并适当的级分,并通过旋转蒸发除去溶剂,得到标题化合物,其为深棕色胶状物(267mg,0.619mmol,收率14%)。LCMS(高pH A):Rt=1.47min,MH⁺=431,433。

[1339] 描述10

[1340] 4-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-

基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(D10)

[1341] 碘化铜(I) (12mg, 0.063mmol)、碳酸钾(170mg, 1.228mmol)和3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备;150mg, 0.614mmol)的混合物用4-(4-溴-6-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述9中所述制备;264mg, 0.612mmol)在无水1,4-二噁烷(3.0mL)中的溶液稀释。添加反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.019mL, 0.123mmol),密封容器,抽真空并用氮气吹扫(x3)。将混合物在140℃搅拌4h。使反应冷却至室温,取下盖子,并进一步添加碘化铜(I) (24mg)和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.019mL, 0.123mmol)。将小瓶密封,抽真空并用氮气吹扫(x3)。将混合物在140℃搅拌16h。使反应冷却至室温,将悬浮液用DCM(5mL)稀释,并穿过疏水玻璃料。在真空中蒸发滤液,并将残余物装入DCM(3mL)中,并在24g二氧化硅柱上使用0-75% EtOAc的环己烷溶液的梯度经14个柱体积纯化。合并适当的级分并在真空中蒸发溶剂,得到标题化合物,其为浅棕色胶状物(270mg, 0.454mmol, 收率74%)。LCMS(高pH A):Rt=1.42min, M-C₂H₆⁺567。

[1342] 描述11

[1343] 1-(6-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(D11)

[1344] 将含有10wt.% 钨/碳(22mg, 0.021mmol)的烧瓶抽真空并用氮气吹扫(x3),并添加4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述10中所述制备;235mg, 0.395mmol)在乙醇(20mL)中的溶液。将混合物抽真空并用氮气吹扫(x3),并在室温在大气压氢气下搅拌16h。将混合物抽真空并用氮气吹扫(x3),然后并10wt.% 钨/碳(22mg, 0.021mmol)。将混合物抽真空并用氮气(x3)吹扫,并在室温和大气压氢气下搅拌24h。将反应混合物通过硅藻土过滤,并用乙醇(20mL)洗涤垫。将滤液在真空中蒸发,并将胶状物在高真空下干燥,得到标题化合物,其为浅绿色胶状物(155mg, 0.336mmol)。LCMS(高pH A):Rt=1.22min, MH⁺=461。

[1345] 描述12

[1346] 4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D12)

[1347] 将4-溴-1H-吡啶(38g, 193mmol)溶解于DMF(400mL)中。添加Cs₂CO₃(126g, 386mmol)和4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(81g, 289mmol),并将反应混合物在60℃加热16h。通过添加水(500mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(2×500mL)萃取。合并的有机层用水(250mL)洗涤,经无水硫酸钠(3g)干燥并在减压下浓缩。使用EtOAc的己烷溶液作为洗脱剂,在330g二氧化硅柱上纯化粗品物质,得到标题化合物,其为橙色粘性固体(29g, 76mmol, 收率40%)。LCMS(甲酸A):Rt=1.33min, M-^tBu⁺=324。

[1348] 描述13:

[1349] 4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D13)

[1350] 向4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述12中所述制备;1g, 2.63mmol)、3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备;0.643g, 2.63mmol)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.224g, 1.578mmol)和K₂CO₃(0.909g, 6.57mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的溶液用氮气吹扫5min。添

加碘化铜(I) (0.100g, 0.526mmol), 并用氮气吹扫混合物5min。将反应在微波炉中在120℃搅拌3h。此反应程序重复了另外5×批。将6×反应混合物通过硅藻土过滤, 并在减压下浓缩滤液。用水(100mL)洗涤物质并在真空下干燥。将物质溶解在DCM(20mL)中并装载到120g二氧化硅柱上, 并使用40% EtOAc的己烷溶液纯化, 得到标题化合物, 其为橙色粘性液体(4.7g, 8.46mmol, 收率54%)。LCMS(甲酸A): Rt=1.31min, $M-C_6H_{11}^+=460$ 。

[1351] 描述14

[1352] 4-(6-氯-4-碘-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D14)

[1353] 将6-氯-4-碘-1H-吡唑(216mg, 0.776mmol)、4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(260mg, 0.931mmol)和碳酸铯(379mg, 1.163mmol)在无水DMF(6.0mL)中的混合物在60℃搅拌5h。进一步添加4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(390mg), 并将混合物在60℃搅拌18h。将反应混合物冷却至室温, 用EtOAc(20mL)稀释。依次用水(20mL)、5% LiCl(aq)(20mL)和盐水(20mL)洗涤溶液。将有机层穿过疏水玻璃料, 并在真空中蒸发滤液。将所得油状物装入DCM(3mL)中, 并在24g二氧化硅柱上使用0-40% EtOAc的环己烷溶液的梯度经12个柱体积纯化。合并适当的级分, 并在真空中蒸发溶剂, 得到标题化合物, 其为淡黄色固体(172mg, 0.373mmol)。LCMS(甲酸A): Rt=1.59min, $M-tBu^+=406, 408$ 。

[1354] 描述15

[1355] 4-(6-氯-4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D15)

[1356] 将碘化铜(I)(10mg, 0.053mmol)、碳酸钾(96mg, 0.697mmol)和3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备; 102mg, 0.418mmol)的混合物悬浮于4-(6-氯-4-碘-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述14中所述制备; 161mg, 0.349mmol)在无水1,4-二噁烷(3.5mL)中的溶液。添加反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.016mL, 0.105mmol), 密封容器, 抽真空并用氮气吹扫(x3)。将混合物在密封容器中在120℃搅拌16h。使反应冷却至室温, 悬浮液通过硅藻土过滤, 并且硅藻土用EtOAc(10mL)洗涤。在真空中蒸发滤液, 并将残余物装入DCM(3mL)中, 并在24g二氧化硅柱上使用0-80% EtOAc的环己烷溶液的梯度经12个柱体积纯化。合并适当的级分, 并在真空中蒸发溶剂, 得到标题化合物, 其为白色固体(136mg, 0.235mmol, 收率68%)。LCMS(高pH A): Rt=1.47min, $M-H^-=576, 578$ 。

[1357] 描述16

[1358] 4-溴-N,N-二甲基-1H-吡唑-6-甲酰胺(D16)

[1359] 将4-溴-1H-吡唑-6-甲酸(900mg, 3.75mmol)和HATU(2138mg, 5.62mmol)在无水DMF(15mL)中的混合物用DIPEA(1.310mL, 7.50mmol)处理, 并将溶液置于带塞容器中在室温静置20min, 然后用2M二甲胺溶液于THF中(12mL, 24.00mmol)处理, 并静置16h。将反应混合物在真空下蒸发(不要蒸发至干), 并剩余溶液用EtOAc(30mL)稀释。依次用水(30mL)、1M HCl(aq)(30mL)、饱和NaHCO₃(aq)(30mL)和盐水(30mL)洗涤溶液, 并穿过疏水玻璃料。在玻璃料上收集固体, 将其悬浮于水(10mL)中, 过滤, 并用水(30mL)洗涤。将该固体添加到来自疏水玻璃料的EtOAc滤液中, 并在真空中蒸发。将固体溶解在MeOH(30mL)中, 并预吸附到Florisisil上。该物质在40g二氧化硅柱上使用0-90% EtOAc:乙醇(3:1)的TBME溶液的梯度, 经14个柱体积纯化。合并适当的级分, 并在真空中蒸发溶剂。将固体在高真空下干燥16h, 得

到标题化合物,其为灰白色固体(586mg, 2.194mmol, 收率59%)。LCMS (高pH A): $R_t = 0.90\text{min}$, $MH^+ = 267, 269$ 。

[1360] 描述17

[1361] 4-(4-溴-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(D17)

[1362] 将4-溴-N,N-二甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺(可按照描述16中所述制备; 584mg, 2.186mmol)、4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(1400mg, 4.47mmol)和碳酸铯(1400mg, 4.30mmol)在无水DMF(12mL)中的混合物抽真空并用氮气吹扫(x3)。将反应在氮气下于100℃搅拌74h。使反应混合物冷却至室温并用EtOAc(25mL)稀释。依次用水(30mL)、5% LiCl(aq)(30mL)和盐水(30mL)洗涤有机溶液,并穿过疏水玻璃料。在真空中蒸发滤液。将残余物装入DCM(10mL)中,并在80g二氧化硅柱上使用0-4% MeOH的DCM溶液的梯度经12个柱体积纯化。合并适当的级分,并在真空中蒸发溶剂,得到标题化合物,其为黄色胶状物(465mg, 0.960mmol, 收率44%)。LCMS (高pH A): $R_t = 1.28\text{min}$, $MH^+ = 484, 486$ 。

[1363] 描述18

[1364] 4-(6-(二甲基氨基甲酰基)-4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(D18)

[1365] 将碘化铜(I)(12mg, 0.063mmol)、碳酸钾(170mg, 1.228mmol)和3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备; 150mg, 0.614mmol)的混合物用4-(4-溴-6-(二甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述17中所述制备; 315mg, 0.650mmol)在无水1,4-二噁烷(4mL)中的溶液稀释。添加反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.019mL, 0.123mmol),密封容器,抽真空并用氮气吹扫(x3)。将混合物在140℃搅拌21h,然后冷却至室温。取下盖子,添加碘化铜(I)(12mg, 0.063mmol)和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.019mL, 0.123mmol)。密封容器,抽真空并用氮气吹扫(x3)。将混合物在140℃搅拌16h。将反应冷却至室温,将悬浮液通过硅藻土过滤,并用1:1MeOH:MeCN(10mL)洗涤硅藻土。在真空中蒸发滤液,将残余物装入DCM(3mL)中,在40g二氧化硅柱上使用0-5% MeOH的DCM溶液的梯度经14个柱体积纯化。合并适当的级分,并在真空中蒸发溶剂,得到标题化合物,其为灰白色胶状物(190mg, 0.293mmol, 收率48%)。LCMS (高pH A): $R_t = 1.31\text{min}$, $MH^+ = 648$ 。

[1366] 描述19

[1367] 4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-N,N-二甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺(D19)

[1368] 将含有10wt.% 钯/碳(20mg, 0.019mmol)的烧瓶抽真空并用氮气(x3)吹扫,并添加4-(6-(二甲基氨基甲酰基)-4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述18中所述制备; 148mg, 0.228mmol)在乙醇(12mL)中的溶液。将混合物抽真空并用氮气(x3)吹扫,并在室温在大气压氢气下搅拌3天。过滤反应混合物并在真空中蒸发滤液。将所得胶状物溶解于MeOH(4mL)中,并使用流动氢化器(设置:60℃、60bar压力、1mL/min)和10% Pd/C CatCart30作为催化剂对溶液进行氢化。将洗脱液在真空中蒸发,得到标题化合物,其为淡黄色胶状物(91mg, 0.177mmol)。LCMS (甲酸A): $R_t = 0.71\text{min}$; $MH^+ = 514$ 。

[1369] 描述20

[1370] 4-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D20)

[1371] 将4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(10g, 50.8mmol)、4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(28.4g, 102mmol)和碳酸铯(33.1g, 102mmol)在DMF(100mL)中的混合物在100℃加热16h,然后在室温放置2天。然后用4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(28.4g, 102mmol)和碳酸铯(33.1g, 102mmol)处理,并在100℃搅拌4h。将反应混合物在真空中蒸发,然后在水和EtOAc之间分配,用水和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发,得到棕色油状物。在330g二氧化硅上用50-100% EtOAc的环己烷溶液洗脱进行快速色谱法,蒸发级分后得到标题化合物,其为无色油状物,静置后固化为硬白色固体(15g, 35.5mmol, 收率70%)。LCMS (高pH A): Rt=1.24min, MH⁺=380, 382。

[1372] 描述21

[1373] 4-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(D21)

[1374] 将4-溴-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(2.16g, 10.91mmol)和DMF(30mL)混合并在室温搅拌,并用60% NaH(0.873g, 21.82mmol)处理。将混合物搅拌15min,用4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(3.14g, 10.9mmol)处理并加热至80℃。约1h后,添加4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(3.14g, 10.9mmol)。再过1h后,添加4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(3.14g, 10.9mmol),并将反应混合物在80℃搅拌3h。用EtOAc和NH₄Cl稀释反应混合物,用盐水洗涤(两次),干燥(MgSO₄),过滤并在真空中蒸发。通过快速柱色谱法(120g, 二氧化硅, 0-70% EtOAc/环己烷)纯化,蒸发级分后得到N1和N2烷基化区域异构体的混合物,其为棕色油状物(4.3g)。将其与3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮(可按照描述1中所述制备; 2.78g, 11.39mmol)、碳酸钾(2.86g, 20.71mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.490mL, 3.11mmol)、碘化铜(I)(0.296g, 1.553mmol)和无水1,4-二噁烷(45mL)混合,用真空/氮气脱气数次,然后在135℃加热36h。将反应混合物用水和EtOAc稀释,用盐水洗涤(两次),干燥(MgSO₄),过滤并在真空中蒸发,得到棕色油状物。经快速柱色谱法(二氧化硅, 120g, 50-100% EtOAc/环己烷)纯化,随后进行进一步色谱法(C18-二氧化硅, 150g 40-90% (10mM pH 10NH₄CO₂H/水-MeCN)),得到标题化合物,其为细白色粉末(600mg, 0.985mmol, 收率10%)。LCMS (高pH A): Rt=1.35min, MH⁺=579.4。

[1375] 描述22

[1376] 4-(4-溴-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D22)

[1377] 将4-溴-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶(7.17g, 36.2mmol)与DMF(100mL)混合并在室温搅拌,用60%NaH(2.90g, 72.4mmol)处理,搅拌15min,然后用三分之一的4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(30.3g, 109mmol)处理,加热至80℃,然后在约1h的间隔添加剩余的2/3。1h后,用EtOAc和NH₄Cl稀释反应混合物并分层。有机层用盐水洗涤,干燥,过滤,在真空中蒸发,并使用330g二氧化硅柱用0-100% EtOAc:环己烷洗脱纯化,将含有产物的级分合并并在真空中浓缩。将所得黄色油状物分成五份,用DMSO-MeOH(1:1, ca 20mL)稀释,每批使用150g C18柱进一步纯化,用30-85% MeCN:10mM碳酸氢铵水溶液洗脱,并将期望级分合并并在真空中浓缩,得到标题化合物(6.1g, 15.20mmol, 收率42%)。LCMS (高pH A): Rt=1.26min, MH⁺=381, 383。

[1378] 描述23

[1379] 4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D23)

[1380] 将3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备;3.91g,16.00mmol)、碳酸钾(4.42g,32.0mmol)、4-(4-溴-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述22中所述制备;6.1g,16.00mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.757mL,4.80mmol)、碘化铜(I)(0.457g,2.400mmol)和无水1,4-二噁烷(150mL)混合,用N₂脱气10min,然后在120℃(加热块温度)加热36h。将所得混合物通过硅藻土过滤,在真空中蒸发,溶于EtOAc,并用水和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中蒸发,得到绿色油状物。使用80g二氧化硅柱用0-8%4MNH₃-MeOH:DCM洗脱纯化粗品产物,合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物,其为淡黄色黏性胶状物(4.5g,7.43mmol,收率47%)。LCMS(高pH A):Rt=1.27min,MH⁺=545。

[1381] 描述24

[1382] 4-(6-氯-4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(D24)

[1383] 将6-氯-4-硝基-1H-吡唑(900mg,4.58mmol)、4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(2.15g,6.86mmol)和碳酸铯(2.25g,6.91mmol)在无水DMF(10mL)中的混合物抽真空并用氮气(x3)吹扫。将反应在氮气下于85℃搅拌40h。进一步添加4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(2.15g,6.86mmol)和碳酸铯(2.25g,6.91mmol),并将反应在氮气下于100℃搅拌3天。用EtOAc(50mL)稀释反应混合物,并依次用水(50mL)和盐水(25mL)洗涤。将有机相干燥(MgSO₄),过滤并蒸发至干。将所得残余物溶解在DCM中并通过快速柱色谱法纯化(二氧化硅,80g,用14个柱体积经0-80%环己烷/EtOAc的梯度洗脱)。将适当的级分合并并蒸发至干,得到标题化合物,其为棕色固体(1.15g,2.78mmol),将其粗品用于下一步。LCMS(高pH A):Rt=1.44min,MH⁺=414。

[1384] 描述25

[1385] 4-(4-氨基-6-氯-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(D25)

[1386] 将4-(6-氯-4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述24中所述制备;1.15g,2.78mmol)、铁(0.776g,13.89mmol)和氯化铵(1.189g,22.23mmol)在乙醇(12mL)和水(6.00mL)中的溶液,在90℃搅拌2h。将反应混合物冷却至室温,并通过10g硅藻土柱过滤,用乙醇洗涤。将滤液蒸发,用EtOAc(100mL)稀释,并依次用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。然后将有机层蒸发至干,得到标题化合物,其为深棕色胶状物(268mg,0.698mmol),将其粗品用于下一步。LCMS(高pH A):Rt=1.26min,MH⁺=384。

[1387] 描述26

[1388] 4-(6-氯-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(D26)

[1389] 将4-(4-氨基-6-氯-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述25中所述制备;268mg,0.698mmol)溶解于甲苯(1mL)中并用丙烯酸(0.144mL,2.094mmol)处理。将混合物在50℃搅拌2.5h,然后在70℃搅拌4h,然后在40℃搅拌24h。添加更多丙烯酸(0.048mL)并将混合物在70℃搅拌5h。将反应混合物蒸发,溶于乙酸(2.5mL)中,用尿素(189mg,3.14mmol)处理并在140℃加热24h。将反应混合物在真空中蒸发,并在饱和碳酸氢钠(10mL)和EtOAc(50mL)之间分配。有机相依次用水(50mL)和盐水(40mL)洗涤,并蒸发至干,得到深棕色胶状

物。将其溶解在DCM(3mL)中并通过快速柱色谱法(二氧化硅,40g,用14个柱体积使用0-80% 3:1EtOAc:乙醇的TBME溶液的梯度洗脱)纯化。将适当的级分合并并蒸发至干,得到标题化合物,其为橙色固体(98mg,0.137mmol,收率20%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.14\text{min}$, $MH^+=481$ 。

[1390] 描述27

[1391] 4-(4-氨基-6-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(D27)

[1392] 将6-氟-1H-吡唑-4-胺(3g,19.85mmol)和DMF(30mL)混合并在室温搅拌,用NaH(1.588g,39.7mmol)处理,搅拌15min,然后添加4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(6.22g,19.8mmol)并加热至80℃。约1h后,添加4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(6.22g,19.8mmol)。再过1h后,添加4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(6.22g,19.8mmol)并将反应混合物加热至80℃持续3h。将反应混合物用EtOAc和 NH_4Cl 稀释,用盐水洗涤(两次),干燥(MgSO_4),过滤,在真空中蒸发并通过快速柱色谱法(120g,二氧化硅,0-70% EtOAc/环己烷)纯化,蒸发级分后得到标题化合物,其为无色胶状物(2.1g,5.70mmol,收率29%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.11\text{min}$, $MH^+=369.2$ 。

[1393] 描述28

[1394] 4-氟-4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(D28)

[1395] 将戴斯-马丁氧化剂(635mg,1.498mmol)分批添加到4-氟-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可从Porse Fine Chemical Co.Ltd.获得;233mg,0.999mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液。添加完成后,将反应混合物在室温搅拌1.5h。添加饱和碳酸氢钠溶液(10mL),并将混合物搅拌10min。分离有机相。用DCM(2x5mL)萃取水相。将合并的有机物干燥并蒸发,得到标题化合物,其为无色固体(231mg,0.999mmol,收率100%)。

[1396] 描述29

[1397] 4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(D29)

[1398] 1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB6中所述制备;100mg,0.319mmol)和4-氟-4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述28中所述制备;148mg,0.638mmol)在DCM(5mL)中的混合物在室温搅拌1h。添加三乙胺(65mg,0.09mL,0.642mmol),然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(203mg,0.957mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h,然后静置16h。添加饱和碳酸氢钠溶液(10mL)。将混合物搅拌10min。分离有机相。用DCM(5mL)萃取水相。将合并的有机物干燥并蒸发。将残余物进行色谱分离[0-20%乙醇/EtOAc],得到标题化合物,其为无色固体(90mg,0.170mmol,收率53%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.04\text{min}$, $MH^+=529$

[1399] 描述30

[1400] 2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯(D30)

[1401] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;500mg,1.601mmol)、2-溴乙酸叔丁酯(0.25mL,1.693mmol)和三乙胺(0.45mL,3.23mmol)的混合物溶解于无水DMF(9mL)中。然后将反应容器密封,抽真空并用氮气吹扫(x3),然后在室温搅拌4h。用EtOAc(30mL)稀释混合物,并用盐水(2x20mL)洗涤。固体在分配之间形成,分离并干燥,得到标题化合物,其为白色粉末(433mg,1.015mmol,收率

63%)。LCMS (高pH A): $R_t = 1.04\text{min}$, $MH^+ = 427$

[1402] 描述31

[1403] 4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)苯甲酸叔丁酯(D31)

[1404] 将在2.0-5.0mL小瓶中的1-(1-(嘧啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB1中所述制备;150mg,0.480mmol)和4-氟苯甲酸叔丁酯(119mg,0.606mmol)在无水N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)(3500 μ L)中的混合物用DIPEA(210 μ L,1.200mmol)处理。将小瓶密封,搅拌并在140 $^{\circ}\text{C}$ 常规加热88h。然后将反应混合物稀释在水中(10mL),然后用EtOAc(50mL)萃取,并用盐水(30mL)洗涤。然后将有机层穿过疏水玻璃料,然后使用旋转蒸发仪蒸发滤液。将所得样品装入DCM(5mL)中,并在40g二氧化硅柱上使用0-100% EtOAc的环己烷溶液的梯度经14个柱体积纯化。合并适当的级分,并通过旋转蒸发去除溶剂,得到标题化合物,其为白色固体(60.8mg,0.124mmol,收率26%)。LCMS (高pH A): $R_t = 1.27\text{min}$, $MH^+ = 489$

[1405] 描述32

[1406] 4-溴-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(D32)

[1407] 将4-溴-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(30g,118mmol)和碳酸铯(115g,354mmol)在 CH_3CN (500mL)中的混合物用2-碘丙烷(23.61mL,236mmol)处理,并在80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌16h。将反应混合物过滤并浓缩。将棕色残余物在饱和 NaHCO_3 (aq)和EtOAc之间分配。用盐水洗涤有机层,经 MgSO_4 干燥并浓缩成棕色残余物。将其在300g二氧化硅柱上使用5-50% EtOAc的己烷溶液的梯度洗脱纯化,得到标题化合物,其为黄色固体(29.22g,99mmol,收率84%)。LCMS (TFA A): $R_t = 1.27\text{min}$, $MH^+ = 296, 298$

[1408] 描述33

[1409] 4-氨基-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(D33)

[1410] 将4-溴-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(可按照描述32中所述制备;15.3g,51.7mmol)、碳酸铯(42.1g,129mmol)、BINAP(6.43g,10.33mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.73g,5.17mmol)混合在甲苯(250mL)中,并添加二苯甲酮亚胺(10.40mL,62.0mmol)。将混合物在110 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌16h。将混合物冷却至室温并过滤。将滤液在饱和 NaHCO_3 (aq)和EtOAc之间分配。用盐水洗涤有机层,经 MgSO_4 干燥并浓缩为棕色残余物。将残余物溶解于THF(300mL)中,并添加3N HCl(aq)(34.4mL,103mmol)。将混合物在室温搅拌2h。将 Na_2CO_3 分批添加混合物中,直至pH~9。然后将混合物在饱和 NaHCO_3 (aq)和EtOAc之间分配。用盐水洗涤有机层,经 MgSO_4 干燥并浓缩成棕色残余物。将残余物在330g二氧化硅柱上使用5-50% 3:1EtOAc:乙醇的己烷溶液的梯度纯化,得到标题化合物,其为黄色油状物,其在高真空下固化成黄色泡沫(7.48g,32.2mmol,收率62%)。LCMS (甲酸A): $R_t = 0.68\text{min}$, $MH^+ = 233$

[1411] 描述34

[1412] 4-氨基-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酸(D34)

[1413] 将4-氨基-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(可按照描述33中所述制备;7.48g,32.2mmol)溶解于THF(50mL)中,然后添加NaOH(2.5M于水中)(38.6mL,97mmol),并在70 $^{\circ}\text{C}$ 加热16h。将混合物冷却至室温,并在水(100mL)和EtOAc(100mL)之间分配。有机层含有杂质,因此弃去。向水层中逐滴添加浓HCl(aq)(40mL)至pH~5。用EtOAc萃取所得黑色油状物。用

盐水洗涤有机层,经 MgSO_4 干燥,并浓缩,得到标题化合物,其为棕色残余物(6.23g, 28.5mmol, 收率89%)。LCMS(TFA A): $R_t=0.43\text{min}$, $\text{MH}^+=219$

[1414] 描述35

[1415] 4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酸(D35)

[1416] 将4-氨基-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酸(可按照描述34中所述制备;7.23g, 33.1mmol)悬浮于甲苯(100mL)中。添加丙烯酸(6.82mL, 99mmol)并在40℃加热16h。进一步添加丙烯酸(6.82mL, 99mmol)并在60℃加热48h。浓缩混合物,得到4-((2-羧基乙基)氨基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酸和3,3'-((6-羧基-1-异丙基-1H-吡啶-4-基)氮烷二基)二丙酸(9.62g)的混合物,其为黑色油状物。将混合物溶解在乙酸(50mL)中,并添加尿素(9.95g, 166mmol),在130℃加热16h。将混合物冷却至室温,并添加到快速搅拌的水(250mL)中。过滤所得灰白色沉淀物,并在真空下干燥,得到标题化合物,其为浅棕色固体(8.07g, 25.6mmol, 收率77%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.63\text{min}$, $\text{MH}^+=316$

[1417] 描述36

[1418] 4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D36)

[1419] 将4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酸(可按照描述35中所述制备;3.5g, 11.10mmol)、哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.89g, 15.54mmol)和三乙胺(7.74mL, 55.5mmol)在DMF(20mL)中的混合物用HATU(5.91g, 15.54mmol)处理并在环境温度搅拌2h。将混合物在EtOAc(120mL)和盐水(50mL)之间分配。将有机相用另外的盐水(3x50mL)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并蒸发至干。产物通过二氧化硅色谱使用0%至10% MeOH的DCM溶液的梯度洗脱纯化,得到标题化合物(4.3g, 8.89mmol, 收率80%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.96\text{min}$, $\text{M}^-\text{tBu}^+=428$

[1420] 描述37

[1421] 4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D37)

[1422] 将4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酸(可按照描述35中所述制备;2g, 6.34mmol)、4-(甲基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.903g, 8.88mmol)和三乙胺(4.42mL, 31.7mmol)在DMF(10mL)中的混合物用HATU(3.38g, 8.88mmol)处理并在环境温度搅拌2h。将混合物在EtOAc(120mL)和盐水(50mL)之间分配。将有机相用另外的盐水(3x50mL)洗涤,干燥,过滤并蒸发至干。产物通过C18二氧化硅色谱使用30%至70% MeCN的10mM碳酸氢铵水溶液(pH 10)的梯度洗脱纯化,得到标题化合物(2.6g, 5.08mmol, 收率80%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.98\text{min}$, $\text{M}+\text{Na}^+=534\text{M}-\text{Boc}+\text{H}^+=412$ 。

[1423] 描述38

[1424] 4-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D38)

[1425] 将4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酸(可按照描述35中所述制备;2g, 6.34mmol)、4-((甲基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.028g, 8.88mmol)和三乙胺(4.42mL, 31.7mmol)在DMF(10mL)中的混合物用HATU(3.38g, 8.88mmol)处理并在环境温度搅拌2h。将混合物在EtOAc(120mL)和盐水(50mL)之间分配。将有机相用

另外的盐水(3x50mL)洗涤,干燥,过滤并蒸发至干。产物通过二氧化硅色谱使用0%至10% MeOH的DCM溶液的梯度洗脱纯化,得到标题化合物(2.72g, 5.17mmol, 收率82%)。LCMS(甲酸 A): $R_t = 1.02\text{min}$, $M - \text{Boc} + \text{H}^+ = 426$ 。

[1426] 描述39

[1427] 9-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-甲酸叔丁酯(D39)

[1428] 将HATU(149mg, 0.392mmol)小心地添加到DIPEA(0.170mL, 0.980mmol)、4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酸(可按照描述35中所述制备; 103mg, 0.327mmol)和2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-甲酸叔丁酯(100mg, 0.392mmol)在DMF(5mL)中的混合物中。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物在EtOAc(20mL)中稀释并用碳酸氢钠溶液(15mL)淬灭。分离有机层并用1M盐酸(15mL)洗涤然后用盐水(15mL)洗涤。将有机层干燥并蒸发,得到标题化合物,其为棕色胶状物(204mg, 0.370mmol)。LCMS(高pH A): $R_t = 1.11\text{min}$, $M - \text{tBu}^+ = 496$

[1429] 描述40

[1430] 9-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁酯盐酸盐(D40)

[1431] 将HATU(145mg, 0.381mmol)小心地添加到DIPEA(0.165mL, 0.951mmol)、4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酸(可按照描述35中所述制备; 100mg, 0.317mmol)和3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁酯(97mg, 0.381mmol)在DMF(5mL)中的混合物中。将反应混合物在室温搅拌90min。将反应混合物在EtOAc(20mL)中稀释并用碳酸氢钠溶液(15mL)淬灭。分离有机层并用1M盐酸(15mL)洗涤然后用盐水(15mL)洗涤。将有机层干燥并蒸发,得到标题化合物,其为棕色胶状物(191mg, 0.346mmol)。LCMS(高pH A): $R_t = 0.68\text{min}$, $M\text{H}^+ = 452$

[1432] 描述41

[1433] 2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(D41)

[1434] 将HATU(145mg, 0.381mmol)小心地添加到DIPEA(0.165mL, 0.951mmol)、4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酸(可按照描述35中所述制备; 100mg, 0.317mmol)和2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(91mg, 0.381mmol)在DMF(5mL)中的混合物中。将反应混合物在RT搅拌90min。将反应混合物在EtOAc(20mL)中稀释并用碳酸氢钠溶液(15mL)淬灭。分离有机层并用1M盐酸(15mL)洗涤然后用盐水(15mL)洗涤。将有机层干燥并蒸发。将残余物进行色谱分离[0-100% EtOAc/环己烷, 0-10%乙醇/EtOAc],得到标题化合物,其为棕色固体(60mg, 0.112mmol, 收率35%)。LCMS(高pH A): $R_t = 1.05\text{min}$, $M - \text{tBu}^+ = 482$

[1435] 描述42

[1436] ((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(D42)

[1437] 向在冰水浴中冷却的((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基甲酸叔丁酯(15.3g, 71.1mmol)在DMF(100mL)中的搅拌溶液添加60% NaH于矿物油中(3.70g, 92mmol),并将反应混合物搅拌20min,然后以小份添加2-氯-4-氟苯甲腈(12.16g, 78mmol)(冒泡),并将混合

物搅拌2h,使其温热至室温。用水(100mL)淬灭混合物,并将所得悬浮液搅拌30min,然后通过过滤收集产物并用水洗涤,得到淡黄色固体。将粗品溶解于DCM(100mL)中并用水(100mL)洗涤,然后将有机物干燥并在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色固体(28.6g, 82mmol)。物质无需纯化即用于下一步。LCMS(甲酸A): $R_t=1.33\text{min}$, $M^{-t}\text{Bu}^+=295, 297$ 。

[1438] 描述43

[1439] ((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(D43)

[1440] 在冰浴中,向4-氟-2-(三氟甲基)苯甲腈(5.27g, 27.9mmol)和((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基甲酸叔丁酯(5g, 34.8mmol)在DMF(100mL)中的搅拌溶液添加60% NaH于矿物油中(1.393g, 34.8mmol),并在氮气气氛下搅拌反应混合物3h。用水(100mL)稀释反应混合物并用EtOAc(3x200mL)萃取。合并有机层,穿过疏水玻璃料,并在真空中除去溶剂。将残余物分成两批,均通过正相色谱法纯化(0-30%, EtOAc的环己烷溶液, 330g二氧化硅, 10个柱体积),然后合并得到标题化合物,其为白色固体(7.32g, 19.04mmol, 收率82%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.34\text{min}$, $M-\text{Boc}+285$ 。

[1441] 描述44

[1442] ((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(D44)

[1443] 向在冰水浴中冷却的((1r,3r)-3-羟基-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(1g, 4.11mmol)在DMF(100mL)中的搅拌溶液添加60% NaH于矿物油中(0.214g, 5.34mmol)并将反应混合物搅拌20min,然后分小份添加2-氯-4-氟苯甲腈(0.703g, 4.52mmol)(冒泡)并将混合物搅拌2h,使其温热至室温。用水(100mL)淬灭混合物并将所得悬浮液搅拌30min,然后过滤收集产物并用水洗涤,得到淡黄色固体。将粗品溶解于DCM中并装载到40g二氧化硅柱上,然后用0-50% EtOAc/环己烷洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色胶状物(1.58g, 4.17mmol, 收率101%)。LCMS(甲酸A): $R_t=1.49\text{min}$, $M^{-t}\text{Bu}^+=323, 325$ 。

[1444] 描述45

[1445] 4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈盐酸盐(D45)

[1446] 向((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(可按照描述42中所述制备; 7.1204g, 20.30mmol)中添加4M HCl的二噁烷溶液(25.4mL, 101mmol),并将反应混合物在室温搅拌35min。在真空中除去溶剂,得到标题化合物,其为白色固体(6.59g, 20.42mmol, 收率101%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.93\text{min}$, $M\text{H}^+=251, 253$ 。

[1447] 描述46

[1448] 4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈(D46)

[1449] 将((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(可按照描述42中所述制备; 24g, 68.4mmol)溶解于DCM(100mL)中,并添加TFA(26.4mL, 342mmol),然后将混合物在室温搅拌2h。在真空中蒸发溶剂,并将残余物在1M HCl和MTBE(各200mL)之间分配。用碳酸钾碱化水层,并用DCM(2x200mL)萃取,将有机物干燥并在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色液体(16.8g, 67.0mmol, 收率98%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.91\text{min}$, $M\text{H}^+=251, 253$

[1450] 描述47

[1451] 4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈2,2,2-三氟乙酸盐 (D47)

[1452] 将((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(可按照描述42中所述制备;20.0g,57.0mmol)在DCM(80mL)中的溶液冷却至0℃。缓慢添加TFA(20mL)在DCM(20mL)中的溶液。添加完成后,将反应混合物温热至室温并搅拌18h。缓慢添加TFA(20mL)并将反应混合物在RT搅拌2h。用二乙醚(200mL)稀释反应混合物并搅拌30min。滤出沉淀物,用二乙醚洗涤并干燥,得到标题化合物,其为灰白色固体(18.02g,49.4mmol,收率87%)。LCMS(高pH A):Rt=0.91min,MH⁺=251,253。

[1453] 描述48

[1454] 4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐 (D48)

[1455] 向((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(可按照描述43中所述制备;7.32g,19.04mmol)中添加4M HCl的二噁烷溶液(23.80mL,95mmol),并将反应混合物在室温搅拌10min。在真空中除去溶剂,得到标题化合物(6.67g,19.34mmol,收率102%),其为白色固体。无需纯化即进行下一步。LCMS(高pH A):Rt=0.99min,MH⁺=285。

[1456] 描述49

[1457] 4-((1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-2-氯苯甲腈 (D49)

[1458] 将TFA(3mL,38.9mmol)添加到((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(可按照描述44中所述制备;1.58g,4.17mmol)在DCM(10mL)中的溶液,并将混合物在室温搅拌2h,然后在真空中蒸发。将粘性残余物在水和1M HCl(各20mL)中搅拌,得到浓稠悬浮液。用固体碳酸钾碱化混合物并用DCM(3x20mL)萃取,将有机物干燥并在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色固体(1.05g,3.77mmol,收率90%)。无需纯化即进行下一步。LCMS(甲酸A):Rt=0.64min,MH⁺=279,281。

[1459] 描述50

[1460] 4-((1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐 (D50)

[1461] 将((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(可按照描述186中所述制备;1g,2.425mmol)在1,4-二噁烷(6mL)中的溶液用氯化氢(4M于1,4-二噁烷中)(6mL,24.00mmol)处理,并在环境温度搅拌6h。用氮气流将混合物吹干,得到标题化合物。LCMS(甲酸A):Rt=0.69min,MH⁺=313。

[1462] 描述51

[1463] 5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯 (D51)

[1464] 将5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯(5g,29.0mmol)和哌啶-4-基甲醇(4.00g,34.8mmol)在DCM(40mL)中的溶液用三乙胺(8.08mL,57.9mmol)处理,并在60℃搅拌4h。将混合物在DCM(50mL)和水(20mL)之间分配,将有机相蒸发至干,得到标题化合物(6.6g,26.3mmol,收率91%)。LCMS(甲酸A):Rt=0.62min,MH⁺=252

[1465] 描述52

[1466] 6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酸甲酯 (D52)

[1467] 将6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(6g,34.8mmol)和哌啶-4-基甲醇(5g,43.4mmol)在MeCN(100mL)中的溶液用三乙胺(5mL,35.9mmol)处理,并在环境温度搅拌18h。在真空中蒸发混

合物,并将残余物溶解在DCM中并用水洗涤。干燥溶剂并在真空中蒸发,得到标题化合物,其为灰色固体(5.4g,21.49mmol,收率62%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.50\text{min}$, $MH^+=252$ 。

[1468] 描述53

[1469] 2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酸乙酯(D53)

[1470] 将2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(5g,26.8mmol)和哌啶-4-基甲醇(3.70g,32.2mmol)在DCM(40mL)中的溶液用三乙胺(7.47mL,53.6mmol)处理,并在60℃搅拌4h。将混合物在DCM(50mL)和水(20mL)之间分配,将有机相蒸发至干,得到标题化合物(6.8g,25.6mmol,收率96%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.86\text{min}$, $MH^+=266$ 。

[1471] 描述54

[1472] 6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)烟酸甲酯(D54)

[1473] 将6-氯烟酸甲酯(5.5g,32.1mmol)和哌啶-4-基甲醇(4.43g,38.5mmol)在氯仿(60mL)中的溶液用DIPEA(11.20mL,64.1mmol)处理,并在60℃搅拌4h。将混合物在DCM(50mL)和水(20mL)之间分配,并将有机相蒸发至干,得到淡黄色固体。将粗品溶解在DCM中,并装载到120g二氧化硅柱上,然后用0-100% EtOAc/环己烷洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色固体(5.2g,20.78mmol,收率65%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.80\text{min}$, $MH^+=251$ 。

[1474] 描述55

[1475] 6-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)哒嗪-3-甲酸甲酯(D55)

[1476] 将6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(1.7g,9.85mmol)、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(1.25mL,9.75mmol)和DIPEA(3.5mL,20.04mmol)的混合物溶解在DMSO(13mL)中。然后将反应混合物密封在微波容器中,并在Biotage Initiator微波炉中使用高吸收设置在90℃加热45min。让反应混合物冷却至室温,然后用水(50mL)稀释,用EtOAc(100mL)萃取,然后用盐水(30mL)洗涤。然后将有机层穿过疏水玻璃料,并将滤液蒸发至干,得到标题化合物,其为灰白色粉末(2.2g,7.88mmol)。LCMS(甲酸A): $R_t=1.66\text{min}$, $MH^+=280$ 。

[1477] 描述56

[1478] 6-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酸甲酯(D56)

[1479] 将DIPEA(3.34mL,19.12mmol)添加到粗品4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)哌啶(2.54g,10.43mmol)和6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(1.5g,8.69mmol)在DMSO(11mL)中的混合物中。将混合物在Biotage微波炉中在90℃搅拌45min(冷却-关闭;FHT-开启;吸光度-高)。形成沉淀,将沉淀用水(20mL)稀释并过滤。用水(200mL)洗涤固体,过滤并在真空烘箱中干燥16h,得到标题化合物,其为棕褐色晶体(2.74g,7.22mmol,收率83%)。LCMS(甲酸A): $R_t=1.45\text{min}$, $MH^+=380$ 。

[1480] 描述57

[1481] 4-(3-羟基丙基)苯甲酸甲酯(D57)

[1482] 在氮气下将醋酸钨(II)(112mg,5mol%)添加到4-碘苯甲酸甲酯(2.62g,10.0mmol)、烯丙醇(1.162g,1.36mL,20mmol)、碳酸氢钠(2.52g,30.0mmol)和苄基三乙基氯化铵(2.278g,10mmol)在无水MeCN(40mL)中的搅拌混合物中。将反应混合物在40℃搅拌18h。将反应混合物冷却至0℃。在10min内分批添加硼氢化钠(1.135g,30mmol)。添加完成

后,将反应混合物在室温搅拌2h。缓慢添加饱和氯化铵溶液(50mL)。将混合物在室温搅拌10min。用EtOAc(3x25mL)萃取混合物。用盐水(30mL)洗涤合并的萃取物,干燥并蒸发。将残余物进行色谱分离[0-60% EtOAc/环己烷],得到标题化合物,其为黄色油状物(1.36g, 7.00mmol, 收率70%)。LCMS(甲酸A):Rt=0.80min, MH^+ =195。

[1483] 描述58

[1484] 4-(5-羟基戊基)苯甲酸甲酯(D58)

[1485] 在氮气下,将醋酸钨(II)(112mg, 5mol%)添加到4-碘苯甲酸甲酯(2.62g, 10.0mmol)、戊-4-烯-1-醇(1.723g, 2.039mL, 20mmol)、碳酸氢钠(2.52g, 30.0mmol)和苄基三乙基氯化铵(2.278g, 10mmol)在无水MeCN(40mL)中的搅拌混合物中。将反应混合物在40℃搅拌18h。将反应混合物冷却至0℃。在10min内分批添加硼氢化钠(1.135g, 30mmol)。添加完成后,将反应混合物在室温搅拌2h。缓慢添加饱和氯化铵溶液(50mL)。将混合物在室温搅拌10min。用EtOAc(3x25mL)萃取混合物。用盐水(30mL)洗涤合并的萃取物,干燥并蒸发。将残余物进行色谱分离[0-60% EtOAc/环己烷],得到标题化合物,其为无色油状物(1.69g, 7.60mmol, 收率76%)。LCMS(高pH A):Rt=1.01min, 较差的电离作用。

[1486] 描述59

[1487] 4-(6-羟基己-1-炔-1-基)苯甲酸甲酯(D59)

[1488] 将4-碘苯甲酸甲酯(3g, 11.45mmol)、己-5-炔-1-醇(1.515mL, 13.74mmol)和三乙胺(4.79mL, 34.3mmol)在无水THF(20mL)中的混合物,通过交替应用氮气和真空(重复4次)进行脱气,然后置于氮气气氛中。用双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.241g, 0.343mmol)和碘化铜(I)(0.131g, 0.687mmol)处理该混合物。然后在环境温度再搅拌2h。用氯化铵水溶液(10%, 50mL)处理该混合物并用甲基叔丁基醚(3x40mL)萃取。用盐水(40mL)洗涤合并的有机物,然后干燥($MgSO_4$),过滤并蒸发至干。产物通过二氧化硅色谱使用0%至50% EtOAc的DCM溶液的梯度洗脱纯化,得到标题化合物(2.43g, 10.46mmol, 收率91%)。LCMS(甲酸A):Rt=0.99min, MH^+ =233。

[1489] 描述60

[1490] 4-(6-羟基己基)苯甲酸甲酯(D60)

[1491] 在氮气气氛中将4-(6-羟基己-1-炔-1-基)苯甲酸甲酯(可按照描述59中所述制备; 2.5g, 10.76mmol)在MeOH(20mL)中的溶液添加到钯/碳(10% degussa类型)(100mg, 0.940mmol)中,然后在氢气的气氛下搅拌6h。将混合物通过硅酸镁床过滤,并将滤液蒸发至干,得到标题化合物(2.1g, 8.89mmol, 收率83%)。LCMS(甲酸A):Rt=1.04min, MH^+ =237(弱), $M-CH_3^+$ =223。

[1492] 描述61

[1493] 6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酸(D61)

[1494] 将6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酸甲酯(可按照描述52中所述制备; 17g, 67.7mmol)在MeOH(50mL)中的溶液用2M氢氧化钠水溶液(80mL, 160mmol)处理,并在60℃搅拌2h。将混合物蒸发至干并用水(50mL)处理。用添加浓HCl水溶液将混合物的pH调节至4,然后将混合物在室温静置历经周末,得到浓稠的悬浮液。通过过滤收集固体并用水洗涤,然后在真空中干燥,得到标题化合物,其为米色固体(14.4g, 60.7mmol, 收率90%)。LCMS(甲酸A):Rt=0.33min, MH^+ =238。

[1495] 描述62

[1496] 5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酸(D62)

[1497] 将5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(可按照描述51中所述制备; 7.2g, 28.7mmol)在MeOH(50mL)中的溶液用2M氢氧化钠水溶液(28.7mL, 57.3mmol)处理,并在60℃搅拌2h。将混合物蒸发至干并用水(50mL)处理。用添加6M HCl水溶液将混合物的pH调节至4,然后在冰水浴中冷却,并将沉淀的产物滤出,用最少的冰/水洗涤,然后用最少的二乙醚洗涤并在真空下干燥,得到标题化合物(3.9g, 16.44mmol, 收率57%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.51\text{min}$, $MH^+=238$ 。

[1498] 描述63

[1499] 2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酸(D63)

[1500] 将2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酸乙酯(可按照描述53中所述制备; 7.1g, 26.8mmol)在MeOH(50mL)中的溶液用2M氢氧化钠水溶液(26.8mL, 53.5mmol)处理,并在60℃搅拌2h。将混合物蒸发至干并用水(30mL)处理。用添加6M HCl水溶液将混合物的pH调节至4,然后在冰水浴中冷却,并将沉淀的产物滤出,用最少的冰/水洗涤,然后用最少的二乙醚洗涤,并在真空下干燥,得到标题化合物(2.95g, 12.43mmol, 收率46%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.59\text{min}$, $MH^+=238$ 。

[1501] 描述64

[1502] 6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)烟酸(D64)

[1503] 将6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)烟酸甲酯(可按照描述54中所述制备; 5.2g, 20.78mmol)在MeOH(50mL)中的溶液用2M氢氧化钠水溶液(20.78mL, 41.6mmol)处理,并在60℃搅拌2h。将混合物蒸发至干并用水(50mL)处理。用添加6M HCl水溶液将混合物的pH调节至4,然后在冰水浴中冷却,并将沉淀的产物滤出,用最少的冰/水洗涤,然后用最少的二乙醚洗涤并在真空下干燥,得到标题化合物(4.2g, 17.78mmol, 收率86%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.40\text{min}$, $MH^+=237$

[1504] 描述65

[1505] 6-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酸(D65)

[1506] 将6-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酸甲酯(可按照描述56中所述制备; 2.45g, 6.45mmol)在MeOH(20mL)中的悬浮液用2M氢氧化钠水溶液(4.84mL, 9.68mmol)处理,并在室温在带塞容器中搅拌22h。将反应混合物在真空中蒸发并添加水(5mL)。将混合物用2MHCl(aq)小心酸化至pH~6-7。将水相用EtOAc(2x25mL)萃取,将萃取物合并,并穿过疏水玻璃料。将滤液在真空中蒸发,得到标题化合物,其为灰白色固体(1.92g, 5.25mmol)。LCMS(高pH A): $R_t=0.95\text{min}$, $MH^+=366$ 。

[1507] 描述66

[1508] 6-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)哒嗪-3-甲酸钠(D66)

[1509] 将6-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)哒嗪-3-甲酸甲酯(可按照描述55中所述制备; 2.2g, 7.88mmol)和2M氢氧化钠水溶液(11.82mL, 23.63mmol)的混合物稀释在MeOH(15mL)和THF(15mL)中,并在45℃在带塞容器中搅拌2h。然后使用旋转蒸发仪蒸发反应混合物,然后用2M HCl水溶液将所得胶状物酸化至pH 5。然后用DCM(150mL)萃取该溶液,然后将有机层通过疏水玻璃料。然后使用旋转蒸发仪将滤液蒸发至干,得到6-(1,4-二氧杂-8-氮

杂螺[4.5]癸-8-基)哒嗪-3-甲酸,其为浅黄色粉末(450mg,1.696mmol)。然后使用旋转蒸发仪将水层蒸发至干,得到标题化合物,其为灰白色粉末(2.0g,6.94mmol),其无需纯化即用于下一步。LCMS(甲酸A): $R_t=0.43\text{min}$, $MH^+=266$ 。

[1510] 描述67

[1511] 4-(3-羟基丙基)苯甲酸(D67)

[1512] 将2M氢氧化钠(5mL,10mmol)添加到4-(3-羟基丙基)苯甲酸甲酯(可按照描述57中所述制备;1.36g,7.00mmol)在乙醇(5mL)中的搅拌溶液。将反应混合物在室温搅拌18h。蒸发乙醇。用水(20mL)稀释残余物。通过逐滴添加5M盐酸使混合物酸化。用EtOAc(3x25mL)萃取混合物。将合并的萃取物干燥并蒸发,得到标题化合物,其为黄色固体(1.20g,6.66mmol,收率95%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.60\text{min}$,弱电离作用。

[1513] 描述68

[1514] 4-(5-羟基戊基)苯甲酸(D68)

[1515] 将2M氢氧化钠(10mL,20mmol)添加到4-(5-羟基戊基)苯甲酸甲酯(可按照描述58中所述制备;1.60g,7.20mmol)在乙醇(10mL)中的搅拌溶液。将反应混合物在室温搅拌2h,然后静置18h。蒸发乙醇。用水(15mL)稀释残余物。通过逐滴添加5M盐酸使混合物酸化。用EtOAc(3x10mL)萃取混合物。将合并的萃取物干燥并蒸发,得到标题化合物,其为无色固体(1.31g,6.29mmol,收率87%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.78\text{min}$, $MH^+=209$ 。

[1516] 描述69

[1517] 4-(6-羟基己基)苯甲酸(D69)

[1518] 将4-(6-羟基己基)苯甲酸甲酯(可按照描述60中所述制备;2g,8.46mmol)在乙醇(10mL)中的溶液用氢氧化钠水溶液(2M)(6.35mL,12.70mmol)处理,并将混合物在50℃搅拌2h。将混合物的体积减少一半,然后用水(10mL)处理。将溶液用盐酸水溶液(2M)逐滴处理,直至pH达到4,并产生白色悬浮液。将悬浮液过滤,用水洗涤并在真空中干燥,得到标题化合物,其为白色固体(1.52g,6.84mmol,收率81%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.88\text{min}$,较差的电离作用。

[1519] 描述70

[1520] N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(D70)

[1521] 将4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述46中所述制备;2.8g,11.17mmol)、6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酸(可按照描述61中所述制备;2.8g,11.80mmol)、HATU(5.52g,14.52mmol)和DIPEA(5.85mL,33.5mmol)在室温在DCM(30mL)中搅拌4h,然后用水(40mL)洗涤该混合物,并将有机层干燥并在真空中蒸发,得到棕色胶状物。将粗品溶解于DCM中并装载到40g二氧化硅柱上,然后用0-100%(25%乙醇/EtOAc 1% NH_4OH)/环己烷洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色固体(3.8g,8.09mmol,收率72%)。LCMS(甲酸A): $R_t=1.08\text{min}$, $MH^+=470,472$

[1522] 描述71

[1523] N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)烟酰胺(D71)

[1524] 将4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述46中所述制备;

1g, 3.99mmol)、6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)烟酸(可按照描述64中所述制备; 0.942g, 3.99mmol)、HATU(1.971g, 5.18mmol)和DIPEA(2.090mL, 11.97mmol)在室温在DCM(30mL)中搅拌4h,然后用水(40mL)洗涤混合物并将有机层干燥并在真空中蒸发,得到标题化合物,其为淡黄色胶状物(3.4g),其含有残留的DCM和TMU。无需纯化即用于下一步。LCMS(高pH A): $R_t=1.07\text{min}$, $MH^+=469, 471$ 。

[1525] 描述72

[1526] N-((1r, 3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(D72)

[1527] 将4-((1r, 3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述49中所述制备; 1.02g, 3.66mmol)、6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酸(可按照描述61中所述制备; 0.868g, 3.66mmol)、HATU(1.809g, 4.76mmol)和DIPEA(1.917mL, 10.98mmol)在室温在DCM(30mL)中搅拌4h,然后用水(40mL)洗涤混合物,并将有机层干燥并在真空中蒸发以得到棕色胶状物。将粗品溶解在DCM中并装载到40g二氧化硅柱上,然后用0-100%(25%乙醇/EtOAc 1% NH_4OH)/环己烷洗脱,并在真空中蒸发含有产物的级分,得到标题化合物(1.42g, 2.85mmol, 收率78%),其为无色固体。LCMS(甲酸A): $R_t=1.23\text{min}$, $MH^+=498, 500$ 。

[1528] 描述73

[1529] N-((1r, 3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(D73)

[1530] 将4-((1r, 3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述49中所述制备; 0.59g, 2.116mmol)、5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酸(可按照描述62中所述制备; 0.502g, 2.116mmol)、HATU(1.046g, 2.75mmol)和DIPEA(1.109mL, 6.35mmol)在室温在DCM(30mL)中搅拌4h,然后用水(40mL)洗涤混合物,干燥有机层并在真空中蒸发,得到标题化合物,其为棕色胶状物。化合物无需纯化即进行下一步。LCMS(高pH A): $R_t=1.29\text{min}$, $MH^+=496, 498$ 。

[1531] 描述74

[1532] N-((1r, 3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(D74)

[1533] 将2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酸(可按照描述63中所述制备; 400mg, 1.686mmol)和HATU(800mg, 2.104mmol)在无水DMF(4mL)中的混合物用DIPEA(0.73mL, 4.18mmol)处理,并将悬浮液在室温在带塞容器中搅拌20min(在此时间内形成溶液)。添加4-((1r, 3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述49中所述制备; 470mg, 1.686mmol),并将混合物在室温在带塞容器中搅拌1h(在此时间内形成悬浮液)。用水(25mL)稀释反应混合物并过滤。依次用水(100mL)和二乙醚(25mL)洗涤固体,并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物,其为灰白色固体(648mg, 1.301mmol)。该化合物无需纯化即进行下一步。LCMS(高pH A): $R_t=1.24\text{min}$, $MH^+=498, 500$ 。

[1534] 描述75

[1535] N-((1r, 3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)烟酰胺(D75)

[1536] 将4-((1r, 3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述49制

备;0.5g,1.794mmol)、6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)烟酸(可按照描述64制备;0.424g,1.794mmol)、HATU(0.887g,2.332mmol)和DIPEA(0.940mL,5.38mmol)在室温在DCM(30mL)中搅拌4h,得到浓稠悬浮液。将其过滤并用DCM(10mL)洗涤固体并干燥,得到标题化合物,其为无色固体(0.72g,1.449mmol,收率81%)。化合物无需纯化即进行下一步。LCMS(甲酸A): $R_t=1.02\text{min}$, $MH^+=497,499$ 。

[1537] 描述76

[1538] N-(((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺(D76)

[1539] 向6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酸(可按照描述61中所述制备;0.814g,3.43mmol)、4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(可按照描述48中所述制备;1g,3.12mmol)、PyBOP(1.947g,3.74mmol)和(E)-2-氰基-2-(羟基亚氨基)乙酸乙酯(0.532g,3.74mmol)在DMF(37.1mL)中的悬浮液添加N-甲基吗啉(1.028mL,9.35mmol),将容器密封,然后将反应混合物在室温搅拌57h。添加另外的PyBOP(0.649g,1.25mmol)和N-甲基吗啉(0.34mL,3.12mmol),然后将反应混合物在室温搅拌4h。用EtOAc(80mL)稀释反应混合物并依次用水(70mL)、5% LiCl(aq)(70mL)和盐水(70mL)洗涤。用EtOAc(3x80mL)进一步萃取水层。合并有机层并用盐水(100mL)洗涤,然后将有机层穿过疏水玻璃料,并在真空中除去溶剂。通过正相柱色谱法(0-25%3:1EtOAc/乙醇于TBME中,120g二氧化硅,10个柱体积)纯化残余物,得到标题化合物,其为黄色油状物(1.547g,2.504mmol,收率77%)。LCMS(甲酸A): $R_t=1.06\text{min}$, $MH^+=504$ 。

[1540] 描述77

[1541] N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(D77)

[1542] 将4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述46中所述制备;0.5g,1.994mmol)、5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酸(可按照描述62中所述制备;0.473g,1.994mmol)、HATU(0.986g,2.59mmol)和DIPEA(1.045mL,5.98mmol)在室温于DCM(30mL)中搅拌4h,然后用水(40mL)洗涤混合物并将有机层干燥并在真空中蒸发,得到标题化合物,其为棕色胶状物,其含有约1当量的四甲基脒。无需纯化即用于下一步。LCMS(高pH A): $R_t=1.12\text{min}$, $MH^+=470,472$ 。

[1543] 描述78

[1544] N-(((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(D78)

[1545] 将2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酸(可按照描述63中所述制备;400mg,1.686mmol)和HATU(800mg,2.104mmol)在无水DMF(4mL)中的混合物用DIPEA(1.03mL)处理,并将悬浮液在带塞容器在室温搅拌20min(在此时间内形成溶液)。添加4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(可按照描述48中所述制备;541mg,1.686mmol),并将混合物在带塞容器在室温搅拌1h。用EtOAc(25mL)稀释反应混合物,并依次用水(25mL)、5% LiCl(aq)(25mL)和盐水(25mL)洗涤。将有机层穿过疏水玻璃料,并将滤液在真空中蒸发。将所得固体用石油醚(2x10mL)研磨,并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物,其为浅棕色固体(922mg,1.831mmol)。LCMS(高pH A): $R_t=1.12\text{min}$, $MH^+=504$ 。

[1546] 描述79

[1547] N-(((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (D79)

[1548] 将4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(可按照描述48中所述制备;0.52g,1.621mmol)、5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酸(可按照描述62中所述制备;0.385g,1.621mmol)、HATU(0.801g,2.108mmol)和DIPEA(0.849mL,4.86mmol)在室温于DCM(30mL)中搅拌4h,然后用水(40mL)洗涤混合物并将有机层干燥并在真空中蒸发,得到标题化合物,其为棕色胶状物。无需进一步纯化即进行下一步。LCMS(高pH A):Rt=1.15min,MH⁺=504。

[1549] 描述80

[1550] N-(((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)烟酰胺 (D80)

[1551] 将4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(可按照描述48中所述制备;0.52g,1.621mmol)、6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)烟酸(可按照描述64中所述制备;0.383g,1.621mmol)、HATU(0.801g,2.108mmol)和DIPEA(0.849mL,4.86mmol)在室温于DCM(30mL)中搅拌4h,然后用水(40mL)洗涤混合物,并将有机层干燥并在真空中蒸发以得到棕色胶状物。将粗品溶解在DCM中并装载到40g二氧化硅柱上,然后用0-100% EtOAc/环己烷洗脱并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物(750mg,1.492mmol,收率92%),其为无色泡沫。LCMS(高pH A):Rt=1.10min,MH⁺=503。

[1552] 描述81

[1553] N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺 (D81)

[1554] 将2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酸(可按照描述63中所述制备;400mg,1.686mmol)和HATU(800mg,2.104mmol)在无水DMF(4mL)中的混合物用DIPEA(0.73mL,4.18mmol)处理,并将悬浮液在带塞容器在室温搅拌20min(在此时间内形成溶液)。添加4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述46中所述制备;423mg,1.686mmol),并将混合物在带塞容器在室温搅拌1h。用EtOAc(25mL)稀释反应混合物,并依次用水(25mL)、5% LiCl(aq)(25mL)和盐水(25mL)洗涤。将有机层穿过疏水玻璃料,并将滤液在真空中蒸发。所得固体用二乙醚(2x10mL)研磨,并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物,其为浅棕色固体(879mg,1.870mmol)。LCMS(高pH A):Rt=1.08min,MH⁺=470,472

[1555] 描述82

[1556] N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(羟基甲基)苯甲酰胺 (D82)

[1557] 将4-(羟基甲基)苯甲酸(2g,13.15mmol)、4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述46中所述制备;3.30g,13.15mmol)、DIPEA(6.89mL,39.4mmol)和HATU(6.00g,15.77mmol)在DCM(50mL)中的混合物在室温搅拌1.5h。用水洗涤混合物,干燥并在真空中蒸发。将粗品溶解在EtOAc(50mL,回流)中,然后冷却至室温并通过过滤收集所得固体以得到标题化合物,其为无色固体(4.5g,11.69mmol,收率89%)。LCMS(高pH A):Rt=1.04min,MH⁺=385,387。

[1558] 描述83

[1559] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(3-羟基丙基)苯甲酰胺(D83)

[1560] 将4-(3-羟基丙基)苯甲酸(可按照描述67中所述制备;500mg,2.77mmol)、4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述46中所述制备;835mg,3.33mmol)、DIPEA(717mg,0.969mL,5.55mmol)和HATU(1266mg,3.33mmol)在DMF(5mL)中的混合物在室温搅拌1.5h。将反应混合物在EtOAc(25mL)和饱和碳酸氢钠溶液(25mL)之间分配。分离水相。用2M盐酸(10mL)、水(10mL)和盐水(10mL)洗涤有机相。将有机相干燥并蒸发。将残余物进行色谱分离[0-10%乙醇/DCM],得到标题化合物,其为灰白色固体(895mg,2.168mmol,收率78%)。LCMS(高pH A):Rt=1.07min,MH⁺=413,415。

[1561] 描述84

[1562] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(5-羟基戊基)苯甲酰胺(D84)

[1563] 将4-(5-羟基戊基)苯甲酸(可按照描述68中所述制备;500mg,2.401mmol)、4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述46中所述制备;722mg,2.88mmol)、DIPEA(621mg,0.839mL,4.80mmol)和HATU(1095mg,2.88mmol)在DMF(5mL)中的混合物在室温搅拌1.5h。将反应混合物在EtOAc(25mL)和饱和碳酸氢钠溶液(20mL)之间分配。分离水相。用2M盐酸(10mL)、水(10mL)和盐水(10mL)洗涤有机相。将有机相干燥并蒸发。将残余物进行色谱分离[0-10%乙醇/DCM],得到标题化合物,其为灰白色固体(0.97g,2.200mmol,收率92%)。LCMS(甲酸A):Rt=1.17min,MH⁺=441,443。

[1564] 描述85

[1565] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(6-羟基己基)苯甲酰胺(D85)

[1566] 将4-(6-羟基己基)苯甲酸(500mg,2.249mmol)、4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈盐酸盐(可按照描述45中所述制备;775mg,2.70mmol)、HATU(1026mg,2.70mmol)和DIPEA(1.179mL,6.75mmol)在DMF(7mL)中的混合物在室温搅拌2h。将反应混合物在EtOAc(15mL)和饱和碳酸氢钠溶液(15mL)之间分配。分离水相。用2M盐酸(10mL)、水(10mL)和盐水(10mL)洗涤有机相。将有机相干燥并蒸发。将残余物通过正相柱色谱法纯化(30-70% EtOAc的环己烷溶液,80g二氧化硅,12个柱体积),得到标题化合物,其为白色固体(863mg,1.897mmol,收率84%)。LCMS(甲酸A):Rt=1.22min,MH⁺=455。

[1567] 描述86

[1568] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(D86)

[1569] 将6-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酸(可按照描述65中所述制备;969mg,2.65mmol)、(羟基亚氨基)氰基乙酸乙酯(436mg,3.07mmol)、4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈盐酸盐(可按照描述45中所述制备;720mg,2.507mmol)和PyBOP(1610mg,3.09mmol)在无水DMF(15mL)中的悬浮液用N-甲基吗啉(0.83mL,7.55mmol)处理,并将混合物在带塞容器在室温搅拌22h。用EtOAc(30mL)稀释混合物,并依次用水(25mL)、5% LiCl(aq)(25mL)和盐水(25mL)洗涤。将有机层穿过疏水玻璃料,并在真空中蒸发滤液。将所得胶状物溶解在MeOH(15mL)中,并用2M HCl(aq)(5.0mL,10.00mmol)处理。将溶液在室温放入带塞容器中静置2h。用2M NaOH(aq)将混合物碱化至~pH=10左右,并在真空中部分蒸发。用EtOAc(25mL)萃取剩余的水溶液,并依次用饱和NaHCO₃(aq)(25mL)和盐水(25mL)洗涤有机层。将有机层穿过疏水玻璃料,并将滤液在真空

中蒸发。将残余物装入DCM(5mL)中,并在80g二氧化硅柱上使用0-75% EtOAc:乙醇(3:1)的TBME溶液的梯度经12个柱体积纯化。合并适当的级分,并在真空中蒸发溶剂。将固体在高真空中干燥16h,得到标题化合物,其为灰白色固体(835mg,1.725mmol)。LCMS(甲酸A):Rt=1.03min,MH⁺=484,486。

[1570] 描述87

[1571] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(3-羟基哌啶-1-基)苯甲酰胺(D87)

[1572] 将4-(3-羟基哌啶-1-基)苯甲酸(100mg,0.452mmol)、4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈三氟乙酸盐(可按照描述47中所述制备;198mg,0.542mmol)、DIPEA(117mg,0.158mL,0.904mmol)和HATU(206mg,0.542mmol)在DMF(3mL)中的混合物在室温搅拌1.5h。将反应混合物在EtOAc(15mL)和饱和碳酸氢钠溶液(15mL)之间分配。分离水相。用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤有机相。干燥并蒸发有机相。将残余物进行色谱分离[0-10%乙醇/EtOAc]得到标题化合物,其为灰白色固体(155mg,0.341mmol,收率76%)。LCMS(高pH A):Rt=1.10min,MH⁺=454,456。

[1573] 描述88

[1574] N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(6-羟基己基)苯甲酰胺(D88)

[1575] 将4-((1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-2-(三氟甲基)苯甲腈盐酸盐(可按照描述50中所述制备;300mg,0.860mmol)、4-(6-羟基己基)苯甲酸(191mg,0.860mmol)和三乙胺(0.480mL,3.44mmol)在DCM(10mL)中的混合物用HATU(425mg,1.118mmol)处理并在环境温度搅拌30min。将混合物用DCM(10mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)处理。用另外的DCM(10mL)萃取水相并将合并的有机物蒸发至干。产物通过二氧化硅色谱使用0%至100%EtOAc的环己烷溶液的梯度洗脱纯化,得到标题化合物(390mg,0.755mmol,收率88%)。LCMS(甲酸A):Rt=1.38min,MH⁺=517。

[1576] 描述89

[1577] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)哒嗪-3-甲酰胺(D89)

[1578] 将6-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)哒嗪-3-甲酸钠(可按照描述66中所述制备;1.45g,5.05mmol)、PyBop(3.15g,6.06mmol)、OxymaPure(0.85g,5.98mmol)和DIPEA(3.10mL,17.75mmol)的混合物悬浮于DMF(35mL)中,并在室温搅拌30min。然后将4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述46中所述制备;1.75g,6.09mmol)添加到混合物中,然后使其在室温搅拌16h。用水(30mL)稀释混合物,用EtOAc(100mL)萃取,并用5%aq LiCl溶液(20mL)洗涤。然后将有机层穿过疏水玻璃料,并将滤液蒸发至干。然后将所得残余物装入DCM(10mL)中,并在40g二氧化硅柱上使用0-60%EtOAc:乙醇(3:1)于TBME中的梯度经14个柱体积纯化。合并适当的级分,并通过旋转蒸发除去溶剂,得到标题化合物,其为橙色固体(700mg,1.406mmol)。LCMS(甲酸A):Rt=1.17min,MH⁺=498,500。

[1579] 描述90

[1580] 6-氯-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(D90)

[1581] 将6-氯哒嗪-3-甲酸(0.5g,3.15mmol)、4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯

苯甲腈三氟乙酸盐(可按照描述47中所述制备;1.380g,3.78mmol)、DIPEA(815mg,1.102mL,6.31mmol)和HATU(1.439g,3.78mmol)在DMF(10mL)中的混合物在室温搅拌1.5h。将反应混合物在EtOAc(50mL)和饱和碳酸氢钠溶液(50mL)之间分配。通过硅藻土过滤混合物。分离水相。用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤有机相。干燥并蒸发有机相。将残余物进行色谱分离[30-75% EtOAc/环己烷],得到标题化合物(640mg,1.636mmol,收率52%),其为灰白色固体。LCMS(高pH A):Rt=1.17min,MH⁺=389,391。

[1582] 描述91

[1583] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(3-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(D91)

[1584] 将6-氯-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述90中所述制备;200mg,0.511mmol)、哌啶-3-基甲醇(70.6mg,0.613mmol)和DIPEA(0.107mL,0.613mmol)添加到微波小瓶中,向其中添加DMSO(1mL),并将混合物在70℃加热2h,然后用水稀释混合物并用EtOAc萃取。用水洗涤有机物,干燥并在真空中蒸发,得到淡黄色胶状物。将其溶解于DCM中并装载到24g二氧化硅柱上,然后用0-100%(25%乙醇/EtOAc1%NH₄OH)/环己烷洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物(232mg,0.494mmol,97%收率),其为淡黄色胶状物。LCMS(高pH A):Rt=1.10min,MH⁺=470,472。

[1585] 描述92

[1586] N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(D92)

[1587] 将N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(可按照描述73中所述制备;1.52g,2.136mmol)溶解于DCM(20mL)中并在冰浴中冷却,并添加戴斯-马丁氧化剂(1.2g,2.83mmol),然后将混合物在室温搅拌2h,然后在真空中蒸发以得到黄色胶状物。将粗品悬浮于DCM中,过滤,并将滤液通过色谱法在12g二氧化硅柱上用0-100% EtOAc/环己烷洗脱纯化。将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为淡黄色固体(0.76g,1.532mmol,收率72%)。LCMS(甲酸A):Rt=1.35min,M+MeOH+528,530

[1588] 描述93

[1589] N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(D93)

[1590] 将N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(可按照描述74中所述制备;648mg,1.301mmol)溶解于DCM(8mL)中并添加戴斯-马丁氧化剂(1.2g,2.83mmol),然后将混合物在室温搅拌4h,悬浮于DCM(10mL)中并通过硅藻土过滤。将滤液在40g二氧化硅柱上使用0-100% EtOAc的环己烷溶液的梯度经12个柱体积纯化。将适当的级分合并并在真空中蒸发溶剂。将残余物悬浮于10% MeOH的DCM溶液(20mL)中,并用0.5M NaOH(aq)(2x10mL)洗涤(添加4mL盐水以帮助分离)。将有机层穿过疏水玻璃料,在氮气流下蒸发并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物,其为灰白色固体(132mg,0.266mmol)。LCMS(甲酸A):Rt=1.33min,MH⁺=496,498。

[1591] 描述94

[1592] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)烟酰胺(D94)

[1593] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)烟酰胺(可按照描述71中所述制备;3.4g,4.35mmol)溶解于DCM(20mL)中并在冰浴中冷却,并添加戴斯-马丁氧化剂(Des-Martin iodine) (2.398g,5.65mmol),然后将混合物在室温搅拌2h,然后在真空中蒸发以得到无色胶状物/固体。将粗品悬浮于DCM中,过滤,并将滤液通过色谱法在40g二氧化硅柱上用0-100% EtOAc/环己烷洗脱纯化。将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物(1.72g,3.68mmol,收率85%),含有~0.5eq来自早期HATU步骤的TMU。LCMS(高pH A):Rt=1.11min,MH⁺=467,469。

[1594] 描述95

[1595] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(D95)

[1596] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述70中所述制备;3.8g,8.09mmol)溶解于DCM(20mL)中,并在冰浴中冷却,并添加戴斯-马丁氧化剂(5.14g,12.13mmol),然后将混合物在室温搅拌2h,然后在真空中蒸发,得到粘性固体。将粗品悬浮于DCM中,并装载到24g二氧化硅柱中,然后用0-100% EtOAc/环己烷洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物(3.01g,6.43mmol,收率80%),其为无色泡沫。LCMS(甲酸A):Rt=1.11min,MH⁺=468,470。

[1597] 描述96

[1598] N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)烟酰胺(D96)

[1599] 将N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)烟酰胺(可按照描述75中所述制备;720mg,1.449mmol)溶解于DCM(20mL)中并在冰浴中冷却,并添加戴斯-马丁氧化剂(799mg,1.883mmol),然后将该混合物在室温搅拌2h,然后在真空中蒸发,得到无色胶状物/固体。将粗品悬浮于DCM中,过滤,并将滤液通过色谱法在12g二氧化硅柱上用0-100% EtOAc/环己烷洗脱来纯化。将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为米色固体(410mg,0.828mmol,收率57%)。LCMS(高pH A):Rt=1.35min,MH⁺=495,497。

[1600] 描述97

[1601] N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(D97)

[1602] 将N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述76中所述制备;700mg,1.112mmol)溶解于DCM(11.5mL)中并在冰浴中冷却。添加戴斯-马丁氧化剂(708mg,1.668mmol),然后将混合物在室温搅拌4.5h。将反应混合物在真空中浓缩。将所得黄色胶状物用DCM稀释,过滤并将滤液部分浓缩,然后装载到环己烷预处理的12g Redisepp二氧化硅柱上并通过Combiflash使用0-100% EtOAc的环己烷溶液的梯度经15柱体积纯化。收集含有期望产物的级分,并在真空中除去溶剂,得到标题化合物,其为黄色胶状物(495mg,0.592mmol,收率53%)。LCMS(高pH A):Rt=1.20min,MH⁺=502

[1603] 描述98

[1604] N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(D98)

[1605] 将N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(可按照描述79中所述制备;1.35g,1.877mmol)溶解于DCM(20mL)中并在冰浴中冷却,并添加戴斯-马丁氧化剂(1.2g,2.83mmol),然后将混合物在室温搅拌2h,然后在真空中蒸发以得到黄色胶状物。将粗品悬浮于DCM中,过滤,并将滤液通过色谱法在12g二氧化硅柱上用0-100% EtOAc/环己烷洗脱纯化。将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为淡黄色胶状物(0.68g,1.356mmol,收率72%)。LCMS(高pH A):Rt=1.20min,MH⁺=502。

[1606] 描述99

[1607] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(D99)

[1608] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(可按照描述77中所述制备;1.3g,1.936mmol)溶解于DCM(20mL)中并在冰浴中冷却,并添加戴斯-马丁氧化剂(1.2g,2.83mmol),然后将混合物在室温搅拌2h,然后在真空中蒸发以得到无色胶状物/固体。将粗品悬浮于DCM中,过滤,并将滤液通过色谱法在12g二氧化硅柱上用0-100%EtOAc/环己烷洗脱纯化。将含有产物的级分在真空中蒸发以得到标题化合物(0.72g,1.54mmol,收率79%)。LCMS(高pH A):Rt=1.15min,MH⁺=468,470。

[1609] 描述100

[1610] N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-2-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(D100)

[1611] 将N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(可按照描述78中所述制备;922mg,1.831mmol)溶解于DCM(12mL)中,并添加戴斯-马丁氧化剂(1100mg,2.59mmol),然后将混合物在室温搅拌4h,然后在真空中蒸发。将粗品悬浮于DCM(10mL)中,过滤,并将滤液通过色谱法在40g二氧化硅柱上用0-100% EtOAc/环己烷洗脱纯化。将含有产物的级分在真空中蒸发。将残余物悬浮于10% MeOH的DCM溶液(20mL)中,并用0.5M NaOH(aq)(2x10mL)洗涤(添加4mL盐水以帮助分离)。将有机层穿过疏水玻璃料,在氮气流下蒸发并在真空中干燥,得到标题化合物(142mg,0.283mmol)。LCMS(甲酸A):Rt=1.19min,MH⁺=502。

[1612] 描述101

[1613] N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)烟酰胺(D101)

[1614] 将N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)烟酰胺(可按照描述80中所述制备;750mg,1.492mmol)溶解于DCM(20mL)中并在冰浴中冷却,并添加戴斯-马丁氧化剂(760mg,1.791mmol),然后将混合物在室温搅拌2h,然后在真空中蒸发以得到无色胶状物/固体。将粗品悬浮于DCM中,过滤,并将滤液通过色谱法在24g二氧化硅柱上用0-100% EtOAc/环己烷洗脱纯化。将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为米色固体(680mg,1.359mmol,收率91%)。LCMS(高pH A):Rt=1.15min,

$MH^+ = 501$ 。

[1615] 描述102

[1616] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(3-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(D102)

[1617] 在室温将戴斯-马丁氧化剂(180mg,0.426mmol)添加到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(3-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述91中所述制备;200mg,0.426mmol)在DCM(20mL)中的溶液,并将混合物搅拌2h,然后用饱和碳酸氢钠溶液猝灭,并分离有机层,干燥并在真空中蒸发以得到白色粘性固体。将其与DCM(10mL)一起研磨并过滤;将滤液在真空中蒸发以得到标题化合物,其为淡黄色胶状物(183mg,0.391mmol,收率92%)。LCMS(高pH A): $R_t = 1.18\text{min}$, $MH^+ = 468, 470$ 。

[1618] 描述103

[1619] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(D103)

[1620] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(可按照描述81中所述制备;875mg,1.862mmol)溶解于DCM(12mL)中,并添加戴斯-马丁氧化剂(1100mg,2.59mmol),然后将混合物在室温搅拌4h,然后在真空中蒸发。将粗品悬浮于DCM(10mL)中,过滤,并将滤液通过色谱法在40g二氧化硅柱上用0-100% EtOAc/环己烷洗脱纯化。将含有产物的级分在真空中蒸发。将残余物悬浮于10% MeOH的DCM溶液(20mL)中,并用0.5M NaOH(aq)(2x10mL)洗涤(添加4mL盐水以帮助分离)。将有机层穿过疏水玻璃料,在氮气流下蒸发并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物(80mg,1.16mmol,9%收率)。LCMS(甲酸A): $R_t = 1.09\text{min}$, $MH^+ = 468, 470$ 。

[1621] 描述104

[1622] N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(D104)

[1623] 将N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述72中所述制备;90mg,0.181mmol)溶解于DCM(20mL)中并在冰浴中冷却,并添加戴斯-马丁氧化剂(115mg,0.271mmol),然后将混合物在室温搅拌2h,然后在真空中蒸发以得到无色胶状物/固体。将粗品悬浮于DCM中,过滤,并将滤液通过色谱法在12g二氧化硅柱上用0-100% EtOAc/环己烷洗脱纯化。将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物(55mg,0.111mmol,收率61%)。LCMS(高pH A): $R_t = 1.09\text{min}$, $MH^+ = 496, 498$ 。

[1624] 描述105

[1625] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-甲酰基苯甲酰胺(D105)

[1626] 将戴斯-马丁氧化剂(2.64g,6.24mmol)添加到在DCM(40mL)中的N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(羟基甲基)苯甲酰胺(可按照描述82中所述制备;2.0g,5.20mmol)中,并在室温搅拌2h。用aq硫代硫酸钠溶液(5%aq,40mL)猝灭混合物并搅拌30min,然后用碳酸氢钠溶液稀释并搅拌20min。分离有机层,干燥并在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色固体(1.85g,4.83mmol,收率93%)。LCMS(高pH A): $R_t = 1.16\text{min}$, $MH^+ = 383$ 。

[1627] 描述106

[1628] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(3-氧代丙基)苯甲酰胺 (D106)

[1629] 将戴斯-马丁氧化剂(61.6mg,0.145mmol)添加到在DCM(2mL)中的N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(3-羟基丙基)苯甲酰胺(可按照描述83中所述制备;50mg,0.121mmol)中,并在室温搅拌2h。添加另一部分戴斯-马丁氧化剂(61.6mg,0.145mmol),并在RT继续再搅拌3h。用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭反应混合物。分离有机层,并用DCM(3x10mL)萃取水层,然后干燥并蒸发。将残余物进行色谱分离[0-10% EtOAc/乙醇],得到标题化合物,其为灰白色固体(47mg,0.114mmol,收率94%)。LCMS(高pH A):Rt=1.16min,MH⁺=411,413。

[1630] 描述107

[1631] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(5-氧代戊基)苯甲酰胺 (D107)

[1632] 将戴斯-马丁氧化剂(57.7mg,0.136mmol)添加到在DCM(2mL)中的N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(5-羟基戊基)苯甲酰胺(可按照描述84中所述制备;50mg,0.113mmol)中,并在室温搅拌5h。用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭反应混合物。分离有机层,并用DCM(3x10mL)萃取水层。干燥合并的有机萃取物并蒸发。对残余物进行色谱分离[0-50% EtOAc/环己烷],得到标题化合物,其为灰白色固体(17mg,0.039mmol,收率34%)。LCMS(高pH A):Rt=1.25min,MH⁺=439。

[1633] 描述108

[1634] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(6-氧代己基)苯甲酰胺 (D108)

[1635] 将戴斯-马丁氧化剂(134mg,0.316mmol)添加到在DCM(4mL)中的N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(6-羟基己基)苯甲酰胺(可按照描述85中所述制备;120mg,0.264mmol)中,并在室温搅拌2h。添加另一部分戴斯-马丁氧化剂(134mg,0.316mmol),并继续搅拌30min。用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭反应混合物。分离有机层,并用DCM(3x10mL)萃取水层。干燥合并的有机萃取物并蒸发,得到粗品标题化合物,其为灰白色固体(126mg,0.278mmol),其无需纯化即用于进一步实验。LCMS(高pH A):Rt=1.28min,MH⁺=452。

[1636] 描述109

[1637] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-氧代哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (D109)

[1638] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述89中所述制备;700mg,1.406mmol)和aq 2M HCl(10mL,20.00mmol)的混合物在60℃在带塞容器中搅拌3h。然后将混合物冷却至室温,然后用2M aq NaOH溶液中和。然后用EtOAc(75mL)萃取混合物,并将有机层穿过疏水玻璃料。然后将滤液蒸发至干,得到标题化合物,其为黄色粉末(480mg,1.057mmol)。LCMS(甲酸A):Rt=1.07min,MH⁺=454,456。

[1639] 描述110

[1640] 甲磺酸(1-(6-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌啶-4-基)甲基酯 (D110)

[1641] 在0℃将Ms-Cl(0.052mL,0.663mmol)添加到N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基

基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述72中所述制备;220mg,0.442mmol)和DIPEA(0.154mL,0.883mmol)在DCM(20mL)中的溶液,并将混合物搅拌2h,使其温热至室温,然后用水(20mL)洗涤,并将有机层干燥并在真空中蒸发。将残余物溶解于DCM中并装载到24g二氧化硅柱上,然后用0-100% EtOAc/环己烷洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物(125mg,0.217mmol,收率49%),其为无色固体。LCMS(高pH A): $R_t=1.35\text{min}$, $MH^+=576,578$ 。

[1642] 描述111

[1643] 4-甲基苯磺酸6-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)己基酯(D111)

[1644] 将N-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(6-羟基己基)苯甲酰胺(可按照描述88中所述制备;390mg,0.755mmol)、甲苯磺酰基-C1(216mg,1.132mmol)、DMAP(9.22mg,0.075mmol)和三乙胺(0.316mL,2.265mmol)在DCM(10mL)中的混合物在环境温度搅拌20h。用5%氯化铵水溶液(10mL)处理混合物并分离。用另外的DCM(10mL)萃取水相并将合并的有机物蒸发至干。产物通过二氧化硅色谱法使用0%至100%甲基叔丁基醚的环己烷溶液的梯度洗脱纯化,得到标题化合物(354mg,0.528mmol,收率70%)。LCMS(甲酸A): $R_t=1.59\text{min}$, $MH^+=671$ 。

[1645] 描述112

[1646] 6-(4-(2-溴乙基)哌啶-1-基)-N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(D112)

[1647] 将N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述86中所述制备;200mg,0.413mmol)在无水DCM(4mL)中的溶液添加到四溴甲烷(206mg,0.620mmol)和三苯基膦(163mg,0.620mmol)中,并将混合物在带塞容器中在室温搅拌2h。将溶液在12g二氧化硅柱上使用0-100% EtOAc:乙醇(3:1)的TBME溶液的梯度经18个柱体积纯化。合并适当的级分,并在真空中蒸发溶剂。将固体在高真空中干燥16h,得到标题化合物,其为浅棕色固体(113mg,0.207mmol)。LCMS(甲酸A): $R_t=1.39\text{min}$, $MH^+=546,548,550$ 。

[1648] 描述113

[1649] N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-羟基吡啶甲酰胺(D113)

[1650] 将4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述46中所述制备;1g,3.99mmol)、5-羟基吡啶甲酸(0.694g,4.99mmol)和三乙胺(2.78mL,19.94mmol)在DMF(10mL)中的混合物用HATU(2.123g,5.58mmol)处理并在环境温度搅拌2h。将混合物在EtOAc(120mL)和盐水(50mL)之间分配。将有机相用另外的盐水(3x50mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并蒸发至干。将产物通过C18二氧化硅色谱法使用20%至80% MeCN的水溶液(0.1%甲酸)的梯度洗脱纯化,得到标题化合物(1.12g,3.01mmol,收率76%)。LCMS(甲酸A): $R_t=1.04\text{min}$, $MH^+=372,374$ 。

[1651] 描述114

[1652] 5-(3-溴丙氧基)-N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)吡啶甲酰胺(D114)

[1653] 将N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-羟基吡啶甲酰胺(可按照描述

113中所述制备;150mg,0.403mmol)、1,3-二溴丙烷(0.123mL,1.210mmol)和碳酸钾(112mg,0.807mmol)在MeCN(10mL)中的混合物在80℃搅拌2h。将产物直接通过MDAP(甲酸)进行纯化,得到标题化合物(105mg,0.213mmol,收率53%),其为白色固体。LCMS(甲酸A):Rt=1.32min,MH⁺=492,494,496。

[1654] 描述115

[1655] 5-(4-溴丁氧基)-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)吡啶甲酰胺(D115)

[1656] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-羟基吡啶甲酰胺(可按照描述113中所述制备;150mg,0.403mmol)和碳酸钾(112mg,0.807mmol)在MeCN(10mL)中的混合物用1,3-二溴丙烷(0.145mL,1.210mmol)处理,并将混合物在70℃加热18h。将混合物冷却,蒸发至干并在DCM(40mL)和水(20mL)之间分配。将有机相蒸发至干并将产物通过MDAP(甲酸)纯化,得到标题化合物(117mg,0.231mmol,收率57%)。LCMS(高pH A):Rt=1.37min,MH⁺=506,508,510。

[1657] 描述116

[1658] 4-甲基苯磺酸1-(4-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-3-基酯(D116)

[1659] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(3-羟基哌啶-1-基)苯甲酰胺(可按照描述87中所述制备;73.1mg,0.161mmol)和氢化钠(按wt.计60%)(26mg,0.650mmol)在THF(5mL)中的混合物在60℃搅拌15min。然后添加4-甲基苯磺酰氯(125mg,0.656mmol),并将混合物在60℃搅拌4h。进一步添加氢化钠(按重量计60%)(37.1mg,0.928mmol),并将反应混合物在60℃搅拌5min。然后添加4-甲基苯磺酰氯(168mg,0.881mmol),并将混合物在60℃搅拌1h。再次添加氢化钠(按重量计60%)(37.1mg,0.928mmol),并将反应混合物在60℃搅拌5min。然后添加4-甲基苯磺酰氯(165mg,0.866mmol),并将混合物在60℃搅拌1.5h。将反应混合物冷却16h。将反应混合物在EtOAc(15mL)和水(15mL)之间分配。分离水相。用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤有机相。干燥并蒸发有机相。将残余物进行色谱分离[0-50%环己烷/EtOAc],得到标题化合物,其为透明胶状物(22mg,0.036mmol,收率22%)。LCMS(甲酸A):Rt=1.38min,MH⁺=608,610。

[1660] 描述117

[1661] 1-(5-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸(D117)

[1662] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(可按照描述81中所述制备;875mg,1.862mmol)溶解于DCM(12mL)中,并添加戴斯-马丁氧化剂(1100mg,2.59mmol),然后将混合物在室温搅拌4h,然后在真空中蒸发。将粗品悬浮于DCM(10mL)中,过滤,并将滤液通过色谱法在40g二氧化硅柱上用0-100% EtOAc/环己烷洗脱纯化。将适当的级分合并,并在真空中蒸发溶剂。将残余物悬浮于10% MeOH的DCM溶液(20mL)中,并用0.5M NaOH(aq)(2x10mL)洗涤(添加4mL盐水以帮助分离)。用2M HCl(aq)将碱性洗涤液酸化至pH=2,并用DCM(2x10mL)萃取。将有机萃取物合并,并穿过疏水玻璃料,得到标题化合物,其为灰白色固体(37mg,0.076mmol收率4%)。LCMS(甲酸A):Rt=1.09min,MH⁺=484,486。

[1663] 描述118

[1664] 1-(5-(((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)氨基甲酰基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸(D118)

[1665] 将N-(((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(可按照描述78中所述制备;922mg,1.831mmol)溶解于DCM(12mL)中,并添加戴斯-马丁氧化剂(1100mg,2.59mmol),然后将混合物在室温搅拌4h,然后在真空中蒸发。将粗品悬浮于DCM(10mL)中,过滤,并将滤液通过色谱法在40g二氧化硅柱上用0-100% EtOAc/环己烷洗脱纯化。将适当的级分合并,并在真空中蒸发溶剂。将残余物悬浮于10% MeOH的DCM溶液(20mL)中,并用0.5M NaOH(aq)(2x10mL)洗涤(添加4mL盐水以帮助分离)。用2M HCl(aq)将碱性洗涤液酸化至pH=2,并用DCM(2x10mL)萃取。将有机萃取物合并,并穿过疏水玻璃料,得到标题化合物,其为灰白色固体(37mg,0.076mmol收率4%)。LCMS(甲酸A):Rt=1.13min,MH⁺=518。

[1666] 描述119

[1667] 1-(5-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸(D119)

[1668] 将N-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(可按照描述74中所述制备;648mg,1.301mmol)溶解于DCM(8mL)中并添加戴斯-马丁氧化剂(1.2g,2.83mmol),然后将混合物在室温搅拌4h,悬浮于DCM(10mL)中并通过硅藻土过滤。将滤液在40g二氧化硅柱上使用0-100% EtOAc的环己烷溶液的梯度经12个柱体积纯化。将适当的级分合并并在真空中蒸发溶剂。将残余物悬浮于10% MeOH的DCM溶液(20mL)中,并用0.5M NaOH(aq)(2x10mL)洗涤(添加4mL盐水以帮助分离)。用2M HCl(aq)将碱性洗涤液酸化至pH=2,并用DCM(2x10mL)萃取。将有机萃取物合并,并穿过疏水玻璃料,得到标题化合物,其为灰白色固体(25mg,0.049mmol收率3%)。LCMS(甲酸A):Rt=1.09min,MH⁺=512,514。

[1669] 描述120

[1670] 4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(D120)

[1671] 将6-氯-N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述90中所述制备;750mg,1.917mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(714mg,3.83mmol)和DIPEA(743mg,1.004mL,5.75mmol)在DMSO(10mL)中的混合物在60℃搅拌3h。将反应混合物在室温放置过夜。用水(25mL)稀释反应混合物并搅拌30min。滤出沉淀物,用水洗涤并干燥。将固体悬浮在二乙醚(25mL)中。将悬浮液搅拌10min。滤出固体并干燥,得到标题化合物,其为无色固体(600mg,1.109mmol,收率58%)。LCMS(高pH A):Rt=1.29min,MH⁺=541。

[1672] 描述121

[1673] N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(D121)

[1674] 将TFA(1mL)添加到4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(可按照描述120中所述制备;580mg,1.072mmol)在DCM(4mL)中的搅拌溶液。将反应混合物在室温搅拌1h。用二乙醚(25mL)稀释反应混合物并搅拌

30min。倾析出上清液。用二乙醚研磨残余物,得到标题化合物,其为无色固体(521mg, 0.939mmol,收率88%)。LCMS(高pH A):Rt=1.01min,MH⁺=441。

[1675] 描述122

[1676] (2-(2-(4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(D122)

[1677] 将N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺三氟乙酸盐(可按照描述121中所述制备;60mg,0.108mmol)、(2-(2-溴乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(31.9mg,0.119mmol)和碳酸氢钠(45.4mg,0.541mmol)在DMF(3mL)中的混合物在60℃加热2h。将冷却的混合物用DCM(20mL)处理并用水(10mL)洗涤。将有机相蒸发至干并将产物直接通过MDAP(甲酸)进行纯化,得到标题化合物(45mg,0.072mmol,收率66%)。LCMS(甲酸A):Rt=0.85min,MH⁺=628。

[1678] 描述123

[1679] 6-(4-(2-(2-氨基乙氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐(D123)

[1680] 将(2-(2-(4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(可按照描述122中所述制备;54mg, 0.086mmol)在DCM(5mL)中的溶液用TFA(5mL)处理并在环境温度搅拌1h。将混合物蒸发至干以得到标题化合物(36mg,0.056mmol,收率65%),其无需进一步纯化即使用。LCMS(高pH A):Rt=1.02min,MH⁺=528,530。

[1681] 描述124

[1682] 1-(4-硝基苯基)哌啶-4-醇(D124)

[1683] 将1-氟-4-硝基苯(1.4g,1.053mL,9.92mmol)、三乙胺(1.004g,1.383mL, 9.92mmol)和哌啶-4-醇(1.004g,9.92mmol)在DMSO(20mL)中的搅拌溶液加热至80℃持续3h,然后冷却至室温。用EtOAc(100mL)和水(100mL)稀释黄色溶液。分离各层,并用水(100mL)洗涤有机层,通过疏水玻璃料过滤,并在真空中浓缩,得到标题化合物,其为黄色固体(2.08g,9.36mmol,收率94%)。LCMS(高pH A):Rt=0.81min,MH⁺=223。

[1684] 描述125

[1685] (1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲醇(D125)

[1686] 将1-氟-4-硝基苯(1.4g,1.053mL,9.92mmol)和哌啶-4-基甲醇(2.5g,21.71mmol)在DMSO(20mL)中的搅拌溶液加热至80℃持续45min,然后冷却至室温。将黄色溶液倒入200mL水中,此时形成沉淀。过滤混合物,用水(30mL)洗涤,并将固体(使用MeOH洗涤到新烧瓶中)在真空中浓缩,得到标题化合物,其为亮黄色固体(2.14g,9.06mmol,收率91%)。LCMS(高pH A):Rt=0.90min,MH⁺=237。

[1687] 描述126

[1688] 2-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)乙-1-醇(D126)

[1689] 将1-氟-4-硝基苯(1.4g,1.053mL,9.92mmol)、三乙胺(1.004g,1.383mL, 9.92mmol)和2-(哌啶-4-基)乙-1-醇(1.282g,9.92mmol)在DMSO(20mL)中的搅拌溶液加热至80℃持续16h。将橙色溶液冷却至RT并用EtOAc(100mL)和水(100mL)稀释。分离各层,并用水(100mL)洗涤有机层,通过疏水玻璃料过滤,并在真空中浓缩,得到标题化合物,其为黄色

固体 (2.60g, 10.39mmol, 收率105%)。LCMS (高pH A): Rt=0.97min, MH^+ =251。

[1690] 描述127

[1691] 1-(4-氨基苯基)哌啶-4-醇 (D127)

[1692] 在氮气下将1-(4-硝基苯基)哌啶-4-醇(可按照描述124中所述制备; 2.08g, 9.36mmol)在乙醇(100mL)中的溶液添加到含有钨/碳(10wt%) (0.996g, 0.936mmol)的烧瓶中, 并将烧瓶充满氢气并在氢气下搅拌22h。将黑色混合物通过硅藻土过滤, 用乙醇(200mL)洗涤过滤器, 并将滤液在真空中浓缩, 得到标题化合物, 其为极浅的粉色固体(1.73g, 9.00mmol, 收率96%)。LCMS (高pH A): Rt=0.48min, MH^+ =193。

[1693] 描述128

[1694] (1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)甲醇 (D128)

[1695] 将(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)甲醇(可按照描述125中所述制备; 2.14g, 9.06mmol)、氯化铵(1.453g, 27.2mmol)和铁(1.517g, 27.2mmol)在水(15.10mL)和乙醇(75mL)中的搅拌混合物在回流下加热24h。将混合物通过硅藻土过滤, 用乙醇(100mL)洗涤。在真空中除去乙醇, 然后用EtOAc (200mL)和水(200mL)稀释残余物, 并将各层分离, 并弃去有机层。用饱和aq. 碳酸氢钠(100mL)稀释水层, 然后用EtOAc (2x200mL)萃取, 然后用DCM (2x200mL)萃取。将这些合并的有机级分干燥、过滤并在真空中浓缩, 得到标题化合物, 其为黑色固体(981mg, 4.76mmol, 收率53%)。LCMS (高pH A): Rt=0.56min, MH^+ =207。

[1696] 描述129

[1697] 2-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)乙-1-醇 (D129)

[1698] 在氮气下将2-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)乙-1-醇(可按照描述126中所述制备; 2.6g, 10.39mmol)在乙醇(100mL)中的溶液添加到含有钨/碳(10重量%) (1.105g, 1.039mmol)的烧瓶中, 并使烧瓶充满氢气并搅拌24h。将黑色混合物通过硅藻土过滤, 用乙醇(200mL)洗涤过滤器, 将滤液在真空中浓缩, 得到标题化合物, 其为淡粉色固体(2.01g, 9.12mmol, 收率88%)。LCMS (高pH A): Rt=0.62min, MH^+ =221。

[1699] 描述130

[1700] 2-((4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)氨基)-2-甲基丙酸甲酯 (D130)

[1701] 向1-(4-氨基苯基)哌啶-4-醇(可按照描述127中所述制备; 1.37g, 7.13mmol)和2-溴-2-甲基丙酸甲酯(2.305mL, 17.81mmol)中添加DIPEA(3.68g, 4.98mL, 28.5mmol), 并将混合物在120℃搅拌1h, 然后冷却至室温。将混合物溶解在MeOH(5mL)、EtOAc(120mL)和水(120mL)中, 并分离各层。用EtOAc(120mL)萃取水层, 并将合并的有机层干燥, 通过疏水玻璃料过滤, 并在真空中浓缩。残余物使用80g二氧化硅柱用0-100% EtOAc:环己烷洗脱纯化, 并合并期望的级分并在真空中浓缩, 得到标题化合物, 其为棕色油状物(1.83g, 6.26mmol, 收率88%)。LCMS (高pH A): Rt=0.77min, MH^+ =293。

[1702] 描述131

[1703] 2-((4-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-2-甲基丙酸甲酯。(D131)

[1704] 向(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)甲醇(可按照描述128中所述制备; 747mg, 3.62mmol)和2-溴-2-甲基丙酸甲酯(1.639g, 1171μl, 9.05mmol)中添加DIPEA(1.872g, 2530μl, 14.48mmol), 并将混合物在120℃搅拌1h, 然后冷却至室温。将混合物溶解在MeOH(5mL)、EtOAc(75mL)和水(75mL)中, 并分离各层。用EtOAc(75mL)萃取水层, 并将合并的有机层通过

疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩。残余物使用40g二氧化硅柱用0-100% EtOAc:环己烷洗脱纯化,并合并期望的级分,并在真空中浓缩,得到标题化合物,其为棕色油状物(683mg, 2.229mmol,收率62%)。LCMS(高pH A):Rt=0.82min,MH⁺=307。

[1705] 描述132

[1706] 2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-2-甲基丙酸甲酯(D132)

[1707] 向2-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)乙-1-醇(可按照描述129中所述制备;1.77g, 8.03mmol)和2-溴-2-甲基丙酸甲酯(3.64g, 2.60mL, 20.08mmol)中添加DIPEA(4.15g, 5.61mL, 32.1mmol),并将混合物在120℃搅拌1h,然后冷却至室温。将混合物溶解在MeOH(10mL)、EtOAc(120mL)和水(120mL)中,并分离各层。用EtOAc(120mL)萃取水层,并将合并的有机层通过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩。残余物使用80g二氧化硅柱用0-100% EtOAc:环己烷洗脱纯化,并合并期望的级分,并在真空中浓缩,得到标题化合物,其为静置后固化的棕色油状物(2.58g, 8.05mmol,收率100%)。LCMS(高pH A):Rt=0.89min,MH⁺=321。

[1708] 描述133

[1709] 4-(3-(4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(D133)

[1710] 将2-((4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)氨基)-2-甲基丙酸甲酯(可按照描述130中所述制备;0.819g, 2.80mmol)和4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.639g, 2.80mmol)在乙酸异丙酯(10.00mL)和DMSO(5mL)中的搅拌溶液加热至80℃持续2h,然后冷却至室温。用EtOAc(50mL)和水(50mL)稀释金色溶液,并分离各层。将有机层通过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩。残余物使用40g二氧化硅柱用0-100% EtOAc:环己烷洗脱纯化,合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物,其为黄色胶状物(1.33g, 2.72mmol,收率97%)。LCMS(高pH A):Rt=1.15min,MH⁺=489。

[1711] 描述134

[1712] 4-(3-(4-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(D134)

[1713] 将2-((4-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-2-甲基丙酸甲酯(可按照描述131中所述制备;584mg, 1.906mmol)和4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(435mg, 1.906mmol)在乙酸异丙酯(10.00mL)和DMSO(5mL)中的搅拌溶液加热至80℃持续2h,然后冷却至室温。用EtOAc(40mL)和水(40mL)稀释金色溶液,并分离各层。有机层穿过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩。残余物使用40g二氧化硅柱用0-100% EtOAc:环己烷洗脱纯化,并合并期望的级分,并在真空中浓缩,得到标题化合物,其为黄色胶状物(906mg, 1.803mmol,收率95%)。LCMS(高pH A):Rt=1.20min,MH⁺=503。

[1714] 描述135

[1715] 4-(3-(4-(4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(D135)

[1716] 将2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-2-甲基丙酸甲酯(可按照描述132中所述制备;0.974g, 3.04mmol)和4-异硫氰酸基-2-(三氟甲基)苯甲腈(0.694g, 3.04mmol)在乙酸异丙酯(10.00mL)和DMSO(5mL)中的搅拌溶液加热至80℃持续2h,然后冷

却至室温。用EtOAc (40mL) 和水 (40mL) 稀释金色溶液,并分离各层。将有机层穿过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩。残余物使用40g二氧化硅柱用0-100% EtOAc:环己烷洗脱纯化,合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物,其为黄色固体泡沫(1.20g,2.323mmol,收率76%)。LCMS(高pH A):Rt=1.26min,MH⁺=517。

[1717] 描述136

[1718] 4-甲基苯磺酸1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯基)哌啶-4-基酯(D136)

[1719] 向4-(3-(4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(可按照描述133中所述制备;1.33g,2.72mmol)和4-甲基苯磺酰氯(1.557g,8.17mmol)在DCM(20mL)中的搅拌溶液添加三乙胺(1.102g,1.518mL,10.89mmol),然后搅拌18h。用EtOAc(100mL)和水(50mL)稀释淡黄色混合物。分离各层,并用EtOAc(50mL)萃取水层。将合并的有机层穿过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩。粗品产物使用40g二氧化硅柱用0-100% EtOAc:环己烷洗脱纯化,合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物,其为在静置后固化的橙色胶状物(750mg,1.167mmol,收率43%)。LCMS(高pH A):Rt=1.43min,MH⁺=643。

[1720] 描述137

[1721] 4-甲基苯磺酸(1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基酯(D137)

[1722] 向4-(3-(4-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(可按照描述134中所述制备;906mg,1.803mmol)和4-甲基苯磺酰氯(1031mg,5.41mmol)在DCM(20mL)中的搅拌溶液添加三乙胺(730mg,1.005mL,7.21mmol),然后搅拌16h。用EtOAc(70mL)和水(70mL)以及盐水(30mL)稀释淡棕色溶液。分离各层,并用EtOAc(50mL)萃取水层。干燥合并的有机层,穿过疏水玻璃料过滤,并在真空中浓缩。粗品产物使用40g二氧化硅柱用0-70% EtOAc:环己烷洗脱纯化,合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物,其为黄色胶状物(904mg,1.376mmol,收率76%)。LCMS(高pH A):Rt=1.46min,MH⁺=657。

[1723] 描述138

[1724] 4-甲基苯磺酸2-(1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯基)哌啶-4-基)乙基酯(D138)

[1725] 向4-(3-(4-(4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(可按照描述135中所述制备;1.20g,2.323mmol)和4-甲基苯磺酰氯(1.329g,6.97mmol)在DCM(20mL)中的搅拌溶液添加三乙胺(0.94g,1.295mL,9.29mmol),然后搅拌18h。用EtOAc(100mL)和水(50mL)稀释淡黄色混合物。分离各层,并用EtOAc(50mL)萃取水层。将合并的有机层穿过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩。粗品产物使用40g二氧化硅柱用0-70% EtOAc:环己烷洗脱纯化,合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物,其为淡黄色固体泡沫(1.39g,2.072mmol,收率89%)。LCMS(高pH A):Rt=1.49min,MH⁺=671。

[1726] 描述139

[1727] 4-(3-(4-(3-羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-

(三氟甲基) 苯甲腈 (D139)

[1728] 向4-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基) 苯甲腈(可从例如Ambeed商购;200mg,0.493mmol)和碳酸钾(170mg,1.233mmol)在DMF(5mL)中的搅拌悬浮液添加3-溴丙-1-醇(137mg,0.089mL,0.987mmol),然后搅拌64h。用EtOAc(20mL)和水(20mL)稀释混合物。分离各层,用EtOAc(30mL)萃取水层。将合并的有机层穿过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩。将粗品产物装载到24g二氧化硅柱上并用0-100% EtOAc:环己烷洗脱,合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物,其为无色油状物(262mg,0.565mmol,收率115%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.16\text{min}$, $MH^+=464$ 。

[1729] 描述140

[1730] 4-(3-(4-(4-羟基丁氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基) 苯甲腈 (D140)

[1731] 向4-(3-(4-羟基苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基) 苯甲腈(可从例如Ambeed商购;200mg,0.493mmol)和碳酸钾(170mg,1.233mmol)在DMF(5mL)中的搅拌悬浮液添加4-溴丁-1-醇(0.104mL,0.987mmol),然后搅拌64h。添加另一部分的4-溴丁-1-醇(0.104mL,0.987mmol),然后添加另一部分的碳酸钾(170mg,1.233mmol),搅拌24h。将淡黄色混合物加热至60℃持续5h,然后冷却至室温。添加最后部分的碳酸钾(170mg,1.233mmol)和4-溴丁-1-醇(0.104mL,0.987mmol),然后搅拌16h。用EtOAc(20mL)和水(20mL)稀释淡黄色溶液。分离各层,并用EtOAc(20mL)萃取水层。将合并的有机层穿过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩。使用最少的DCM将粗品产物装载到24g二氧化硅柱上,并用0-100% EtOAc:环己烷洗脱,合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物,其为无色油状物(151mg,0.316mmol,收率64%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.20\text{min}$, $MH^+=478$ 。

[1732] 描述141

[1733] 4-甲基苯磺酸3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯氧基)丙基酯(D141)

[1734] 向4-(3-(4-(3-羟基丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基) 苯甲腈(可按照描述139中所述制备;210mg,0.453mmol)和4-甲基苯磺酰氯(259mg,1.359mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液添加三乙胺(183mg,0.253mL,1.812mmol),然后搅拌5h。用EtOAc(15mL)和水(15mL)稀释淡黄色混合物。分离各层,并用EtOAc(15mL)萃取水层。将合并的有机层穿过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩。粗品产物使用12g二氧化硅柱用0-70% EtOAc:环己烷洗脱纯化,合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物,其为无色胶状物(238mg,0.385mmol,收率85%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.43\text{min}$, $MH^+=618$ 。

[1735] 描述142

[1736] 4-甲基苯磺酸4-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯氧基)丁基酯(D142)

[1737] 向4-(3-(4-(4-羟基丁氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基) 苯甲腈(可按照描述140中所述制备;151mg,0.316mmol)和4-甲基苯磺酰氯(181mg,0.949mmol)在DCM(3mL)中的搅拌溶液添加三乙胺(128mg,0.176mL,1.265mmol),然后搅拌5h。用EtOAc(15mL)和水(15mL)稀释淡黄色混合物。分离各层,并用EtOAc(15mL)萃取水层。将合并的有机层穿过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩。粗品产物使用12g二氧化硅柱

用0-70% EtOAc:环己烷洗脱纯化,合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物,其为无色胶状物(154mg, 0.244mmol, 收率77%)。LCMS (高pH A): $R_t=1.46\text{min}$, $MH^+=632$ 。

[1738] 描述143

[1739] (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(D143)

[1740] 将2-氯-4-氟苯甲腈(5g, 32.1mmol)、碳酸钾(8.88g, 64.3mmol)和(2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(6g, 28.0mmol)在DMSO(40mL)和水(4mL)中的混合物在60℃搅拌46h。让混合物冷却至室温,用水(40mL)稀释,然后用EtOAc(2x40mL)萃取。合并有机萃取物,用盐水(50mL)洗涤,并穿过疏水玻璃料。将滤液在真空下浓缩,并将胶状物装入CHCl₃(10mL)中,并在120g二氧化硅柱上使用0-50% EtOAc的环己烷溶液的梯度经10个柱体积纯化。合并适当的级分,并在真空中蒸发溶剂,得到标题化合物,其为淡黄色固体(7.2g, 20.58mmol, 收率64%)。该物质无需进一步纯化即用于下一步。LCMS (高pH A): $R_t=1.36\text{min}$, $M^+ - t\text{Bu}^+ 294.0, 296.0$ 。

[1741] 描述142

[1742] 2-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(D142)

[1743] 将4M HCl的二噁烷溶液(20mL, 80mmol)添加到(2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(可按照描述143中所述制备; 7.2g, 20.58mmol)在DCM(40mL)中的溶液并将混合物在室温搅拌过夜。将所得悬浮液用MTBE(50mL)稀释并过滤,得到吸湿性固体。将固体溶解在水(50mL)中,用固体碳酸钾(10g)碱化,然后用EtOAc(2x50mL)萃取,将有机物干燥并在真空中蒸发,得到标题化合物,其为淡黄色胶状物(4.7g, 18.82mmol, 收率91%)。LCMS (高pH A): $R_t=0.95\text{min}$, $MH^+=250, 252$ 。

[1744] 描述143

[1745] 2-氯-4-((2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(D143)

[1746] 物质以类似于D142的方式由(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(6.89g)制备,得到标题化合物,其为黄色胶状物(3.5g)。

[1747] LCMS (高pH A): $R_t=0.96\text{min}$, $MH^+=250.0, 252.0$ 。

[1748] 描述144

[1749] 4-((5-硝基吡啶-2-基)氧基)丁-1-醇(D144)

[1750] 将氢化钠(0.631g, 15.77mmol)添加到丁烷-1,4-二醇(1.137g, 12.62mmol)在THF(10mL)中的溶液,并搅拌混合物10min,然后添加2-氯-5-硝基吡啶(1g, 6.31mmol),并将混合物在室温搅拌1h。用水淬灭混合物,并用EtOAc萃取,干燥有机物,并在真空中蒸发,得到淡黄色液体。将其溶解在DCM中,并装载到40g二氧化硅柱上,然后用0-100% EtOAc/环己烷洗脱,并在真空中蒸发含有产物的级分,得到标题化合物,其为淡黄色油状物(1.04g, 4.90mmol, 收率78%)。LCMS (高pH A): $R_t=0.77\text{min}$, $MH^+=213.0$ 。

[1751] 描述145

[1752] 2-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁氧基)-5-硝基吡啶(D145)

[1753] 在室温将TBDMS-Cl(0.813g, 5.39mmol)添加到4-((5-硝基吡啶-2-基)氧基)丁-1-醇(可按照描述144中所述制备; 1.04g, 4.90mmol)和咪唑(0.434g, 6.37mmol)在DCM(20mL)中的溶液,并将混合物搅拌1h,然后用水洗涤,并将有机层干燥并在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色液体(1.61g, 4.93mmol),其无需纯化即用于下一步。LCMS (高pH A): $R_t=$

1.62min, $MH^+ = 326.9$ 。

[1754] 描述146

[1755] 6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁氧基)吡啶-3-胺 (D146)

[1756] 将2-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁氧基)-5-硝基吡啶(可按照描述146中所述制备;1.6g,4.90mmol)溶解于MeOH(50mL)中,并添加到含有Pd-C 5%于碳上(0.5g,4.70mmol)的吹扫氢化烧瓶中,然后在氢气气氛下在室温搅拌2h。在氮气下通过硅藻土过滤混合物,并在真空中蒸发溶剂,得到标题化合物,其为淡黄色油状物(1.51g,5.09mmol),其无需纯化即用于下一步骤。LCMS(高pH A): $R_t = 1.18\text{min}$, $MH^+ = 297.0$ 。

[1757] 描述147

[1758] (6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁氧基)吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯 (D147)

[1759] 将6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁氧基)吡啶-3-胺(可按照描述146中所述制备;1.51g,5.09mmol)溶解于DCM(30mL)中并在冰浴中冷却,然后逐滴添加氯甲酸苯酯(1.037g,6.62mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.317g,10.19mmol)并将该混合物搅拌1h,然后用水洗涤并将有机物干燥并在真空中蒸发。将粗品溶解于DCM中并装载到40g二氧化硅柱上并用0-50% EtOAc/环己烷洗脱并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为淡黄色固体(1.48g,3.55mmol,收率70%)。LCMS(高pH A): $R_t = 1.58\text{min}$, $MH^+ = 417.1$ 。

[1760] 描述148

[1761] (2R,5S)-N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁氧基)吡啶-3-基)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 (D148)

[1762] 将2-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述142中所述制备;210mg,0.840mmol)和(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁氧基)吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯(可按照描述147中所述制备;350mg,0.840mmol)溶解在MeCN(10mL)中,并在60℃加热2h,然后在真空中蒸发溶剂,得到棕色胶状物。将粗品溶解于DCM中并装载到24g二氧化硅柱上,然后用0-100% EtOAc/环己烷洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色胶状物(0.35g,0.612mmol,收率73%)。LCMS(高pH A): $R_t = 1.60\text{min}$, $MH^+ = 572.1, 574.1$ 。

[1763] 描述149

[1764] (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-羟基丁氧基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 (D149)

[1765] 在室温,将4M HCl的二噁烷溶液(2mL,8.00mmol)添加到(2R,5S)-N-(6-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁氧基)吡啶-3-基)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述148中所述制备;350mg,0.612mmol)在DCM(10mL)中的溶液,并将混合物搅拌30min,然后在真空中蒸发,得到淡黄色泡沫。将其在aq碳酸钾(10%aq,10mL)和EtOAc(20mL)之间分配。将有机层干燥并在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色泡沫(275mg,0.600mmol,收率98%),其无需纯化即用于下一步。LCMS(高pH A): $R_t = 1.02\text{min}$, $MH^+ = 458.0, 460.0$ 。

[1766] 描述150

[1767] (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基-N-(6-(4-氧代丁氧基)吡啶-3-基)

哌嗪-1-甲酰胺 (D150)

[1768] 将(2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-羟基丁氧基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述149中所述制备;275mg,0.600mmol)溶解于DCM(20mL)中并在冰浴中冷却,并添加戴斯-马丁氧化剂(331mg,0.781mmol),然后将混合物在室温搅拌2h,然后在真空中蒸发,得到粘性固体。将粗品悬浮于DCM中并装载到24g二氧化硅柱上,然后用0-100% EtOAc/环己烷洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色泡沫(210mg,0.461mmol,收率77%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.09\text{min}$, $MH^+=456.0, 458.0$ 。

[1769] 描述151

[1770] 4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶 (D151)

[1771] 将TBDMS-Cl(7.85g,52.1mmol)在0℃添加到哌啶-4-基甲醇(3g,26.0mmol)和咪唑(3.90g,57.3mmol)在DCM(50mL)中的溶液,并将混合物搅拌1h,然后用水洗涤并将有机层干燥并在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色液体(10.1g,44.0mmol),其无需纯化即用于下一步。

[1772] 描述152

[1773] 2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-硝基吡啶 (D152)

[1774] 将2-氯-5-硝基吡啶(0.7g,4.42mmol)溶解于DCM(20mL)中,并添加DIPEA(2.313mL,13.25mmol),然后添加4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶(可按照描述151中所述制备;2.026g,8.83mmol)。将混合物在室温搅拌30min,然后用EtOAc(30mL)稀释,并用水(3x30mL)和盐水(30mL)洗涤。将有机层干燥并在真空中蒸发,得到橙色固体。将粗品溶解于DCM中并装载到40g二氧化硅柱上,并用0-50% EtOAc/环己烷洗脱。将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为淡黄色固体(1.55g,4.41mmol,收率100%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.65\text{min}$, $MH^+=352.0$ 。

[1775] 描述153

[1776] 6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺 (D153)

[1777] 将2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-硝基吡啶(可按照描述152中所述制备;1.55g,4.41mmol)溶解于乙醇(100mL)中,并添加到含有Pd-C 10%(100mg,0.940mmol)的吹扫氢化烧瓶中,然后在氢气气氛下搅拌2h。在氮气下过滤混合物,并在真空中蒸发滤液,得到标题化合物,其为淡黄色胶状物(1.45g,4.51mmol,收率102%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.84\text{min}$, $MH^+=322.1$ 。

[1778] 描述154

[1779] (6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯 (D154)

[1780] 将6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺(可按照描述153中所述制备;1.4g,4.37mmol)溶解于DCM(30mL)中并在冰浴中冷却,然后逐滴添加氯甲酸苯酯(0.712mL,5.68mmol)和DIPEA(1.526mL,8.73mmol)并将该混合物搅拌1h,然后用水洗涤并将有机物干燥并在真空中蒸发。将粗品溶解于DCM中并装载到40g二氧化硅柱上并用0-50% EtOAc/环己烷洗脱并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为淡粉色固体(1.58g,3.58mmol,收率82%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.27\text{min}$, $MH^+=442.1$ 。

[1781] 描述155

[1782] (2R,5S)-N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 (D155)

[1783] 将2-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述142中所述制备; 0.187g, 0.747mmol)和(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯(可按照描述154中所述制备; 0.33g, 0.747mmol)溶解在MeCN(10mL)中,并在60℃加热2h,然后在真空中蒸发溶剂,得到棕色胶状物。将粗品溶解于DCM中并装载到24g二氧化硅柱上,然后用0-100% EtOAc/环己烷洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色胶状物(321mg, 0.537mmol, 收率72%)。LCMS (高pH A): Rt = 1.62min, MH⁺ = 597.2, 599.2。

[1784] 描述156

[1785] (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 (D156)

[1786] 在室温将4M HCl的二噁烷溶液(2mL, 8.00mmol)添加到(2R,5S)-N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述155中所述制备; 320mg, 0.536mmol)在DCM(10mL)中的溶液,并搅拌混合物30min,然后在真空中蒸发,得到淡黄色泡沫。将其在aq碳酸钾(10%aq, 10mL)和EtOAc(20mL)之间分配。将有机层干燥并在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色泡沫(230mg, 0.476mmol, 收率89%),其无需纯化即用于下一步。

[1787] 描述157

[1788] (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 (D157)

[1789] 将(2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述156中所述制备; 230mg, 0.476mmol)溶解于DCM(20mL)中并在冰浴中冷却,并添加戴斯-马丁氧化剂(263mg, 0.619mmol),然后将混合物在室温搅拌2h,然后在真空中蒸发,得到粘性固体。将粗品悬浮于DCM中并装载到24g二氧化硅柱上,然后用0-100%EtOAc/环己烷洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色泡沫(105mg, 0.218mmol, 收率46%)。LCMS (高pH A): Rt = 1.09min, MH⁺ = 597.2, 599.2。

[1790] 描述158

[1791] 2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-硝基嘧啶 (D158)

[1792] 将4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶(可按照描述151中所述制备; 3.2g, 13.95mmol)和DIPEA(3.65mL, 20.92mmol)溶解于DCM(50mL)中,并将溶液在冰浴中冷却,然后添加2-氯-5-硝基嘧啶(2.002g, 12.55mmol),并将混合物在0℃搅拌1h,然后用水洗涤,将有机层干燥并在真空中蒸发,得到淡黄色固体。将粗品溶解于DCM中并装载到80g二氧化硅柱上并用0-20% EtOAc/环己烷洗脱。将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色固体(2.48g, 7.04mmol, 收率50%)。LCMS (高pH A): Rt = 1.69min, MH⁺ = 353.1

[1793] 描述159

[1794] 2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-胺 (D159)

[1795] 将2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)-5-硝基嘧啶(可按照

描述158中所述制备; 2.48g, 7.04mmol) 溶解于乙醇(100mL)中, 并添加到含有Pd-C 10% (100mg, 0.940mmol) 的吹扫氢化烧瓶中, 然后在氢气气氛下搅拌2h。在氮气下过滤混合物, 并在真空中蒸发滤液, 得到标题化合物, 其为淡黄色胶状物(2.32g, 7.19mmol, 收率102%)。LCMS (高pH A): Rt=1.38min, MH⁺=323.2。

[1796] 描述160

[1797] (2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)氨基甲酸苯酯(D160)

[1798] 将2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-胺(可按照描述159中所述制备; 1.76g, 5.46mmol) 和DIPEA(1.906mL, 10.91mmol) 溶解于DCM(20mL)中, 将溶液在冰浴中冷却, 然后添加氯甲酸苯酯(0.822mL, 6.55mmol), 并将混合物搅拌1h, 使其温热至室温。将溶液用水洗涤, 并将有机层干燥并在真空中蒸发, 得到棕色胶状物。将粗品产物溶解于DCM中并装载到24g二氧化硅柱上, 并用0-30% EtOAc/环己烷洗脱, 将含有产物的级分在真空中蒸发, 得到标题化合物, 其为淡黄色固体(1.98g, 4.47mmol, 收率82%)。LCMS (高pH A): Rt=1.64min, MH⁺=443.1。

[1799] 描述161

[1800] (2R,5S)-N-(2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(D161)

[1801] 将2-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述142中所述制备; 254mg, 1.017mmol) 和(2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)氨基甲酸苯酯(可按照描述160中所述制备; 450mg, 1.017mmol) 溶解在MeCN(10mL)中, 并在60℃加热2h, 然后在真空中蒸发溶剂, 得到棕色胶状物。将粗品溶解于DCM中并装载到24g二氧化硅柱上, 然后用0-100% EtOAc/环己烷洗脱, 并将含有产物的级分在真空中蒸发, 得到标题化合物, 其为无色胶状物(0.54g, 0.903mmol, 收率89%)。LCMS (高pH A): Rt=1.62min, MH⁺=598.2, 600.2。

[1802] 描述162

[1803] (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(D162)

[1804] 在室温将4M HCl的二噁烷溶液(2mL, 8.00mmol) 添加到(2R,5S)-N-(2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述161中所述制备; 0.51g, 0.852mmol) 在DCM(10mL)中的溶液, 并将混合物搅拌30min, 然后在真空中蒸发, 得到淡黄色泡沫。将其在aq碳酸钾(10%aq, 10mL) 和EtOAc(20mL) 之间分配。将有机层干燥并在真空中蒸发, 得到标题化合物(430mg, 0.888mmol, 收率104%), 其为无色泡沫, 其无需纯化即用于下一步。LCMS (高pH A): Rt=1.00min, MH⁺=484.1, 486.1。

[1805] 描述163

[1806] (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(2-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(D163)

[1807] 将(2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述162中所述制备; 400mg, 0.826mmol) 溶解于DCM

(20mL) 中并在冰浴中冷却, 并添加戴斯-马丁氧化剂 (456mg, 1.074mmol), 然后将混合物在室温搅拌 2h, 然后在真空中蒸发, 得到粘性固体。将粗品悬浮于 DCM 中并装载到 24g 二氧化硅柱上, 然后用 0-100% EtOAc/环己烷洗脱, 并将含有产物的级分在真空中蒸发, 得到标题化合物, 其为无色泡沫 (210mg, 0.436mmol, 收率 53%)。LCMS (高 pH A): $R_t = 1.09\text{min}$, $MH^+ = 482.1, 484.1$ 。

[1808] 描述 164

[1809] (2S, 5R) -4- (3-氯-4-氰基苯基) -N- (2- (4-甲酰基哌啶-1-基) 嘧啶-5-基) -2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 (D164)

[1810] (2S, 5R) -4- (3-氯-4-氰基苯基) -N- (2- (4-甲酰基哌啶-1-基) 嘧啶-5-基) -2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺以类似于描述 163 的方式由 2-氯-4- ((2R, 5S) -2,5-二甲基哌嗪-1-基) 苯甲腈制备, 得到标题化合物, 其为棕色固体 176mg。LCMS (高 pH A): $R_t = 1.08\text{min}$, $MH^+ = 482.1, 484.1$ 。

[1811] 描述 164

[1812] 4- (2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 乙基) 哌啶 (D164)

[1813] 在 0℃ 将 TBDMS-Cl (4.20g, 27.9mmol) 添加到 2- (哌啶-4-基) 乙-1-醇 (1.8g, 13.93mmol) 和咪唑 (2.087g, 30.6mmol) 在 DCM (50mL) 中的溶液, 并搅拌混合物 1h, 然后用水洗涤, 并干燥有机层并在真空中蒸发, 得到无色液体。将粗品溶解在 DCM 中并装载到 80g 二氧化硅柱上, 然后用 0-20% 2M MeOH 氨/DCM 洗脱, 并在真空中蒸发含有产物的级分, 得到标题化合物, 其为无色粘性固体 (2.78g, 11.42mmol, 收率 82%)。

[1814] 描述 165

[1815] 2- (4- (2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 乙基) 哌啶-1-基) -5-硝基吡啶 (D165)

[1816] 将 4- (2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 乙基) 哌啶 (可按照描述 164 中所述制备; 2.8g, 11.50mmol) 和 DIPEA (3.01mL, 17.25mmol) 溶解于 DCM (50mL) 中, 并将溶液在冰浴中冷却, 然后添加 2-氯-5-硝基吡啶 (2.006g, 12.65mmol), 并将混合物在 0℃ 搅拌 1h, 然后用水洗涤, 将有机层干燥并在真空中蒸发, 得到淡黄色固体。将粗品溶解于 DCM 中并装载到 80g 二氧化硅柱上并用 0-20% EtOAc/环己烷洗脱。将含有产物的级分在真空中蒸发, 得到标题化合物, 其为无色固体 (4.6g, 12.58mmol)。LCMS (高 pH A): $R_t = 1.69\text{min}$, $MH^+ = 366.2$ 。

[1817] 描述 166

[1818] 6- (4- (2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 乙基) 哌啶-1-基) 吡啶-3-胺 (D166)

[1819] 将 2- (4- (2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 乙基) 哌啶-1-基) -5-硝基吡啶 (可按照描述 165 中所述制备; 4.6g, 12.58mmol) 溶解于乙醇 (100mL) 中, 并添加到含有 Pd-C 10% (100mg, 0.940mmol) 的吹扫氢化烧瓶中, 然后在氢气气氛下搅拌 2h。在氮气下过滤混合物, 并在真空中蒸发滤液。将粗品溶解于 DCM 中并装载到 80g 二氧化硅柱上, 然后用 0-100% EtOAc/环己烷洗脱, 并在真空中蒸发含有产物的级分, 得到标题化合物, 其为棕色胶状物 (2.56g, 7.63mmol, 收率 61%)。LCMS (高 pH A): $R_t = 1.45\text{min}$, $MH^+ = 336.2$ 。

[1820] 描述 167

[1821] (6- (4- (2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 乙基) 哌啶-1-基) 吡啶-3-基) 氨基甲酸苯酯 (D167)

[1822] 将 6- (4- (2- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 乙基) 哌啶-1-基) 吡啶-3-胺 (可按照

描述166中所述制备;1.75g,5.22mmol)溶解于DCM(30mL)中并在冰浴中冷却,然后逐滴添加氯甲酸苯酯(0.851mL,6.78mmol)和DIPEA(1.822mL,10.43mmol)并将混合物搅拌1h,然后用水洗涤并将有机物干燥并在真空中蒸发,将粗品溶解于DCM中并装载到40g二氧化硅柱上并用0-50%EtOAc/环己烷洗脱并将含有产物的级分在真空中蒸发以得到标题化合物,其为淡粉色固体(1.51g,3.31mmol,收率64%)。LCMS(高pH A):Rt=1.31min,MH⁺=456.1。

[1823] 描述168

[1824] (2R,5S)-N-(6-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(D168)

[1825] 将2-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述142中所述制备)(247mg,0.988mmol)和6-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺(可按照描述166中所述制备;450mg,0.988mmol)溶解在MeCN(10mL)中,并在60℃加热2h,然后在真空中蒸发溶剂,得到棕色胶状物。将粗品溶解于DCM中并装载到24g二氧化硅柱上,然后用0-100%EtOAc/环己烷洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色胶状物(0.51g,0.834mmol,收率84%)。LCMS(高pH A):Rt=1.65min,MH⁺=611.2,613.2。

[1826] 描述169

[1827] (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(D169)

[1828] 在室温将4M HCl的二噁烷溶液(2mL,8.00mmol)添加到(2R,5S)-N-(6-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述168中所述制备;0.51g,0.834mmol)在DCM(10mL)中的溶液,搅拌混合物30min,然后在真空中蒸发,得到淡黄色泡沫。固体在aq碳酸钾和EtOAc之间分配,有机层干燥,在真空中蒸发,得到标题化合物,其为淡黄色胶状物(0.35g,0.704mmol,收率84%)。LCMS(高pH A):Rt=1.04min,MH⁺=497.3,499.3。

[1829] 描述170

[1830] (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基-N-(6-(4-(2-氧代乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺(D170)

[1831] 将(2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述169中所述制备;0.35g,0.704mmol)溶解于DCM(20mL)中并在冰浴中冷却,并添加戴斯-马丁氧化剂(0.388g,0.915mmol),然后将混合物在室温搅拌2h,然后在真空中蒸发,得到粘性固体。将粗品悬浮于DCM中并装载到24g二氧化硅柱上,然后用0-100%EtOAc/环己烷洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色泡沫(161mg,0.325mmol,收率46%)。LCMS(高pH A):Rt=1.12min,MH⁺=495.3,497.3。

[1832] 描述171

[1833] 1-(1-(((1-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-N,N-二甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺(D171)

[1834] 将4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-

N,N-二甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺(可按照描述19中所述制备;65mg, 0.127mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;71mg,0.152mmol)在DCM(1.0mL)中的混合物在带塞容器中在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(80mg,0.380mmol),并将反应混合物在带塞容器中在室温搅拌5h。依次用饱和NaHCO₃(aq)(1.0mL)和盐水(1.0mL)洗涤反应混合物,并将有机层通过疏水玻璃料。在真空中蒸发滤液,将残余物装入DCM(2mL)中,并在12g二氧化硅柱上使用0-12.5% MeOH的DCM溶液的梯度经14个柱体积纯化。合并适当的级分,并在真空中蒸发溶剂。通过MDAP(高pH)纯化残余物。合并适当的级分,并在真空中蒸发溶剂。在真空烘箱中干燥固体,得到标题化合物,其为无色胶状物(41mg,0.042mmol)。LCMS(高pH A):Rt=1.43min;MH⁺=965,966,967。

[1835] 描述172

[1836] 4-(4-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D172)

[1837] 将4-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2g,10.10mmol)、Ph₃P(5.30g,20.20mmol)、4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.10g,30.3mmol)和THF(50mL)冷却至0℃,并用在THF(10mL)中的偶氮二甲酸二异丙酯(3.93mL,20.20mmol)逐滴处理。使混合物温热至室温过夜。将反应混合物在真空中蒸发,并在330g二氧化硅上通过快速色谱以0-100% EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化。蒸发级分得到标题化合物,其为粘稠的无色胶状物(3.5g,8.26mmol,82%收率)。LCMS(高pH A):Rt=1.24min, MH⁺=381,383。

[1838] 描述173

[1839] 4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D173)

[1840] 将3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备;1.666g,6.82mmol)、4-(4-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述172中所述制备;2g,5.25mmol)、碳酸钾(1.450g,10.49mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.248mL,1.574mmol)、碘化铜(I)(0.150g,0.787mmol)和无水1,4-二噁烷(12mL)混合,用真空/N₂脱气数次,然后在密封管中在135℃加热过夜(ca 16h)。冷却反应混合物,用水稀释并用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机相两次,干燥,过滤并在真空中蒸发。将物质在80g二氧化硅柱上通过快速色谱法用20-100% EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化。蒸发级分得到标题化合物,其为白色塌陷泡沫(1.08g,1.884mmol,收率36%)。LCMS(高pH A):Rt=1.37min, MH⁺=545。

[1841] 描述174

[1842] 8-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(叔丁基磺酰基)喹啉-7-基)氧基)辛酸甲酯(D174)

[1843] 向在0℃在氮气下搅拌的4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(叔丁基磺酰基)喹啉-7-醇(可按照W02016172134中所述制备;8g,18.77mmol)和K₂CO₃(3.89g,28.1mmol)在DMF(120mL)中的悬浮液逐滴添加8-溴辛酸甲酯(4.45g,18.77mmol)在DMF(10mL)中的溶液,历时5min。将反应混合物在50℃搅拌32h。用水(300mL)稀释反应混合物,并用乙酸乙酯(2x250mL)萃取。用盐水(2x200mL)洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠(15g)干燥,过滤并在真空下浓缩,得到38g粗品,其为黄色油状物。将粗品残余物溶解在DCM(200mL)中并用硅胶

(60-120目, 300g) 吸附。将其通过快速柱色谱法 (Biotage Isolera, 330g 硅胶柱, 流速: 50mL/min) 使用 0-10% 甲醇的 DCM 溶液作为洗脱剂在 2h 的时期内纯化。在减压下浓缩适当的级分, 得到 12g 淡黄色胶状物。将其与二乙醚和正己烷 (2x200mL) 一起研磨, 得到固体。将其通过布氏漏斗过滤, 用正己烷 (100mL) 洗涤并在真空下干燥, 得到标题化合物, 其为淡黄色固体 (7.1g, 12.31mmol, 收率 66%)。LCMS (甲酸B): Rt=1.69min, MH+=570。

[1844] 描述175

[1845] 8-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(叔丁基磺酰基)喹啉-7-基)氧基)辛酸 (D175)

[1846] 向在 20℃ 搅拌的 8-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(叔丁基磺酰基)喹啉-7-基)氧基)辛酸甲酯 (可按照描述 175 中所述制备; 7.1g, 12.31mmol) 在 MeOH (70mL)、THF (46.7mL) 和水 (23.33mL) 中的悬浮液一次性添加固体氢氧化锂水合物 (1.033g, 24.62mmol)。将反应混合物在室温搅拌 16h。将反应混合物在真空下蒸馏出以获得粗品残余物。用冷水 (100mL) 稀释粗品残余物, 用 EtOAc (100mL) 萃取, 分离并弃去有机层。用 1N HCl 中和水层以获得固体。将所得固体通过布氏漏斗过滤, 用水 (100mL) 洗涤, 然后用二乙醚 (100mL) 洗涤, 并在真空下干燥, 得到标题化合物, 其为灰白色固体 (6.455g, 11.60mmol, 收率 94%)。LCMS (甲酸A): Rt=0.76min, MH+=556。

[1847] 描述176

[1848] 5-(1-(3-羟基丙基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯 (D176)

[1849] 向在 0℃ 在氮气下搅拌的 5-(哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯 (可按照 W02008075068 中所述制备; 20.0g, 90mmol) 在乙腈 (200mL) 中的悬浮液逐滴添加三乙胺 (37.8mL, 271mmol), 然后添加 3-溴丙-1-醇 (12.56g, 90mmol)。将反应混合物在 80℃ 搅拌 16h, 然后在减压下浓缩。向残余物中添加水 (150mL), 用 10% 甲醇的 DCM 溶液 (2X 200mL) 萃取。将合并的有机层用盐水溶液 (2X 150mL) 洗涤, 并将有机层经无水 Na₂SO₄ (40.0g) 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到粗品产物, 其为棕色固体。将粗品物质吸附到 60-120 硅胶 (50.0g) 上, 并在 340g 二氧化硅柱上用 0-14% 甲醇的 DCM 溶液洗脱使用 50mL/min 的流速纯化。收集级分并在减压下浓缩, 得到标题化合物, 其为灰白色固体 (16g, 55.6mmol, 收率 62%)。LCMS (甲酸B): Rt=0.70min, MH+=280

[1850] 描述177

[1851] 5-(1-(3-((甲基磺酰基)氧基)丙基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯 (D177)

[1852] 在氮气下在 -30℃ 向 5-(1-(3-羟基丙基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯 (可按照描述 176 中所述制备; 10g, 35.8mmol) 在 DCM (100mL) 中的搅拌溶液添加三乙胺 (14.97mL, 107mmol), 并将混合物搅拌 10min。逐滴添加甲磺酰氯 (3.35mL, 43.0mmol)。将反应混合物在相同温度搅拌 30min。将反应混合物在减压下浓缩。向该粗品中添加 DMF (100mL), 过滤固体, 并将滤液立即用于下一步。LCMS (甲酸B) Rt=0.88min, MH+=358

[1853] 描述178

[1854] 5-(1-(3-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(叔丁基磺酰基)喹啉-7-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯 (D178)

[1855] 将 4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(叔丁基磺酰基)喹啉-7-醇 (可按照 W02016172134 中所述制备; 12.18g, 88mmol) 在 DMF (80mL) 中的悬浮液在 70℃ 搅拌 30min 并冷

却至室温。在0℃在15min内逐滴添加5-(1-(3-((甲基磺酰基)氧基)丙基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(可按照描述177中所述制备;10.5g,29.4mmol)在DMF(100mL)中的溶液。将反应混合物在70℃搅拌1.5h。用冰水(100mL)稀释反应混合物并用EtOAc(2X 150mL)萃取。用冰水(2X 100mL)、饱和氯化钠溶液(2X 120mL)洗涤EtOAc层,经无水硫酸钠(15.0g)干燥,并在减压下浓缩,得到淡黄色固体。将粗品物质吸附到60-120硅胶(1.0g)上,并在340g二氧化硅柱上以0-15%甲醇的DCM溶液使用40mL/min流速洗脱纯化。收集适当的级分,并在减压下浓缩,得到标题化合物,其为黄色固体(5.7g,8.21mmol,收率28%)。LCMS(TFA B):Rt=3.86min,MH+=675

[1856] 描述179

[1857] 5-(1-(3-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(叔丁基磺酰基)喹啉-7-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酸二盐酸盐(D179)

[1858] 向在0℃搅拌的5-(1-(3-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(叔丁基磺酰基)喹啉-7-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)吡嗪-2-甲酸甲酯(可按照描述178中所述制备;16.0g,23.71mmol)在THF(500mL)和MeOH(55mL)中的溶液逐滴添加LiOH·H₂O(2.98g,71.1mmol)在水(250mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌3h。将反应混合物在真空下浓缩。将所得溶液用水(500mL)稀释并用二乙醚(2x300mL)和乙酸乙酯(2x200mL)洗涤。在-10℃用1.5N HCl溶液将水相酸化至pH~4,并将形成的固体通过漏斗过滤,并用水、二乙醚和正己烷洗涤。在高真空下干燥该物质,得到黄色固体(14.0g)。将其放入乙腈(500mL)中并在70℃搅拌40min。在冷却至室温后,将固体通过漏斗过滤并用乙腈(2x100mL)洗涤。在高真空下干燥该物质,溶解在乙腈:水(1:2)中并冷冻干燥20h,得到标题化合物,其为黄色固体(13.2g,17.46mmol,收率74%)。LCMS(甲酸B):Rt=1.14min.MH+=661

[1859] 描述180

[1860] 2-(2-(2-(2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(叔丁基磺酰基)喹啉-7-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(D180)

[1861] 在室温向4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(叔丁基磺酰基)喹啉-7-醇(可按照W02016172134中所述制备;5.00g,12.09mmol)在DMF(80mL)中的搅拌溶液添加2-(2-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(合成描述于Lukyanenko,N.G.等人.Journal of the Chemical Society,Perkin Transactions 1,2002,21,2347-2351;5.40g,18.14mmol)和碳酸钾(5.01g,36.3mmol)。将反应混合物加热至90℃持续16h。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释并通过硅藻土床过滤。用乙酸乙酯(3x100mL)洗涤硅藻土床,并在减压下浓缩。将粗品吸附到硅胶2g(230-400目)中,并在40g二氧化硅柱上使用6% MeOH的DCM溶液作为洗脱剂纯化,得到标题化合物,其为黄色固体(6.0g,3.54mmol,收率29%)。LCMS(甲酸B):Rt=1.55min,MH+=675

[1862] 描述181

[1863] N-(7-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-6-(叔丁基磺酰基)喹啉-4-基)苯并[d]噻唑-5-胺(D181)

[1864] 向2-(2-(2-(2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(叔丁基磺酰基)喹啉-7-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(可按照描述180中所述制备;6g,8.89mmol)在乙醇(50mL)中的搅拌溶液添加水合肼(0.524mL,10.67mmol)。将反应混合物在室温搅拌

16h。将反应混合物在减压下浓缩。将粗品用水 (50mL) 稀释并用 10 % 甲醇的 DCM 溶液 (3x100mL) 萃取有机层。将合并的有机层用水 (50mL) 和盐水溶液 (50mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 (1g) 干燥并在减压下浓缩。将粗品吸附到硅胶 2g (230-400目) 中, 并在 40g 二氧化硅柱上使用 15 % MeOH 的 DCM 溶液 (具有三乙胺) 纯化, 得到标题化合物, 其为黄色固体 (700mg, 1.285mmol, 收率 14%)。LCMS (高 pH B): $R_t = 2.41\text{min}$, $MH^+ = 545.2$

[1865] 描述 182

[1866] (4-(4-((1-(4-((2-(2-(2-叠氨基乙氧基)乙氧基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)噁唑-2-基)吡啶-2-基)(环丙基甲基)氨基甲酸叔丁酯 (D182)

[1867] 向 4-(4-(2-(2-((叔丁氧羰基)(环丙基甲基)氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯甲酸 (可按照 US20190192668 中所述制备; 798mg, 1.342mmol) 在无水 DCM (10mL) 和 DIPEA (0.740mL, 4.24mmol) 中的悬浮液添加 HATU (806mg, 2.120mmol)。将悬浮液在环境温度搅拌 5min, 并添加 2-(2-(2-(甲基氨基)乙氧基)乙氧基)乙-1-醇 (266mg, 1.413mmol) 在无水 DCM (3mL) 中的溶液。将反应混合物在环境温度搅拌 18h 20min。将反应混合物在 DCM (10mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 之间分配。将有机层穿过疏水玻璃料并在真空中蒸发, 得到橙色油状物, 将其在环境温度放置 19 天 (方便)。将其溶解在 DCM (10mL) 中, 应用到 80g 二氧化硅柱上, 并在 60min 内用环己烷中的 3:1 乙酸乙酯:乙醇 (0-100%) 梯度洗脱 (流速 = 60mL/min)。合并适当的级分并在真空中蒸发, 得到标题化合物, 其为淡黄色油状物 (823mg, 1.076mmol, 收率 76%)。LCMS (高 pH A): $R_t = 1.50\text{min}$ $MH^+ = 765/766$

[1868] 描述 183

[1869] (4-(4-((1-(4-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)噁唑-2-基)吡啶-2-基)(环丙基甲基)氨基甲酸叔丁酯 (D183)

[1870] 将 (4-(4-((1-(4-((2-(2-(2-叠氨基乙氧基)乙氧基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)噁唑-2-基)吡啶-2-基)(环丙基甲基)氨基甲酸叔丁酯 (可按照描述 182 中所述制备; 60mg, 0.078mmol) 溶解在 THF (0.5mL) 和水 (0.1mL) 中, 用 PPh_3 (61.7mg, 0.235mmol) 处理, 并在 55°C 加热过夜 (约 18h)。将反应混合物吹干, 并在 12g 二氧化硅上通过快速色谱用 0-7 % 4M NH_3 -MeOH 的 DCM 溶液洗脱纯化, 在真空中蒸发后得到标题化合物, 其为无色粘稠塌陷泡沫 (46mg, 0.059mmol, 收率 75%)。LCMS (甲酸 A): $R_t = 0.98\text{min}$, $MH^+ = 739$

[1871] 描述 184

[1872] 4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯 (D184)

[1873] 将 4-溴-1H-吡唑 (2g, 10.15mmol) 和 DMF (20mL) 混合, 在室温搅拌并用 60 % NaH (0.812g, 20.30mmol) 处理。搅拌 15min, 然后以每 1 小时的间隔在约 3 批中用 4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯 (9.54g, 30.5mmol) 处理。将反应混合物用乙醚和 NH_4Cl 稀释, 用盐水洗涤, 干燥, 过滤并在真空中蒸发。在二氧化硅 (120g) 上用 0-50 % EtOAc/环己烷洗脱进行快速色谱法, 在真空中蒸发得到标题化合物, 其为无色油状物 (1.04g, 2.385mmol, 收率 23%)。LCMS (高 pH): $R_t = 1.40\text{min}$, $MH^+ = 414, 416$ 。

[1874] 描述185

[1875] 4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(D185)

[1876] 将碘化铜(I) (41mg, 0.215mmol)、碳酸钾(588mg, 4.26mmol)和3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(598mg, 2.447mmol)的混合物用4-(4-溴-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述184中所述制备; 882mg, 2.129mmol)在无水1,4-二噁烷(11mL)中的溶液稀释。添加反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.067mL, 0.426mmol), 并将容器抽真空并用氮气吹扫(x3)。将混合物在氮气下于140℃搅拌6h。添加碘化铜(I) (41mg)和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.067mL), 并将混合物在140℃搅拌16h。使反应冷却至室温, 将悬浮液通过硅藻土过滤, 并用EtOAc(20mL)洗涤硅藻土。在真空中蒸发滤液, 将残余物装入DCM(3mL)中, 并在40g二氧化硅柱上使用0-5% MeOH的DCM溶液的梯度经14个柱体积纯化。合并适当的级分, 并在真空中蒸发溶剂, 得到标题化合物, 其为灰白色胶状物(1.35g, 2.337mmol), 通过¹H NMR测定其含有EtOAc。LCMS(高pH): Rt=1.31min, MH⁺=578。

[1877] 描述186

[1878] ((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(D186)

[1879] 在氮气气氛下, 将((1r,3r)-3-羟基-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(620mg, 2.55mmol)在无水DMF(10mL)中的冰冷溶液用60%氢化钠(153mg, 3.82mmol)处理, 并冷却搅拌15min。添加4-氟-2-(三氟甲基)苯甲腈(530mg, 2.80mmol), 并将混合物冷却搅拌1h, 然后小心用10%氯化铵水溶液(20mL)处理。将混合物用EtOAc(2x40mL)萃取, 合并的有机物用5%氯化锂水溶液(3x40mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发至干。产物通过二氧化硅色谱使用0%至50%乙酸乙酯的环己烷溶液的梯度洗脱纯化, 得到标题化合物(1.01g, 2.449mmol, 收率96%)。LCMS(甲酸A): Rt=1.47min, M^{-t}Bu⁺=357。

[1880] 描述187

[1881] (环丙基甲基)(4-(4-((3-(二氟甲基)-1-(4-((2-(2-(2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡唑-6-甲酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)苯基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)噁唑-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(D187)

[1882] 将4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡唑-6-甲酸(可按照描述35中所述制备; 15mg, 0.048mmol)、HATU(23.51mg, 0.062mmol)、DMF(0.5mL)和DIPEA(0.025mL, 0.143mmol)混合并搅拌10min, 然后用(4-(4-((1-(4-((2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)噁唑-2-基)吡啶-2-基)(环丙基甲基)氨基甲酸叔丁酯(可按照描述183中所述制备; 35.1mg, 0.048mmol)处理并搅拌过夜(约18h)。将反应混合物稍微吹干, 然后用DMSO-甲醇稀释至1mL, 并通过MDAP(高pH)纯化。冷冻干燥过夜(约20h), 得到标题化合物, 其为蓬松的白色粉末(25mg, 0.023mmol, 收率48%)。LCMS(高pH A): Rt=1.15min, MH⁺=936

[1883] 描述188

[1884] 4-(4-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(D188)

[1885] 将在DMF(30mL)中的4-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(3g, 15.15mmol)在室温搅拌, 用

NaH(1.212g, 30.3mmol)处理,搅拌15min,用三分之一部分的4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(14.24g, 45.4mmol)处理,并加热至80℃。在约1h间隔,添加剩余的2/3 4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯。4h后,让反应冷却过夜(约16h),并静置约两周。将反应用乙酸乙酯和NH₄Cl稀释,用盐水(x2)洗涤,干燥,过滤,在真空中蒸发并通过快速色谱法(120g, 二氧化硅, 0-70%乙酸乙酯的环己烷溶液)纯化,得到4-(4-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(1.3g, 2.82mmol, 收率18.60%)。LCMS(高pH A):Rt=1.34min, MH⁺=417

[1886] 描述189

[1887] 4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(D189)

[1888] 将3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备;0.994g, 4.07mmol)、4-(4-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述188中所述制备;1.3g, 3.13mmol)、碳酸钾(0.865g, 6.26mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.148mL, 0.939mmol)和碘化铜(I)(0.089g, 0.470mmol)在二噁烷(13mL)中混合,用真空/N₂脱气数次,然后在135℃在密封管中加热过夜(约16h)。冷却反应,用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤两次,干燥,过滤并在真空中蒸发,得到淡棕色油状物,将其溶于DCM(5.00mL)中,用TFA(10mL, 130mmol)处理并搅拌2h。将反应在氮气下吹干,溶于4M NH₃-甲醇中,搅拌1h,吹干并静置过夜,得到白色固体。混合物用水和乙酸乙酯稀释(固体未溶解)。蒸发掉乙酸乙酯,并将化合物从水中滤出,并通过抽吸干燥,得到粗品4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(1.2g, 2.408mmol, 收率77%)。LCMS(高pH A):Rt=0.94min, MH⁺=449.2

[1889] 描述190

[1890] N-((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((S)-2-(羟基甲基)吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(D190)

[1891] 将6-氯-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述90中所述制备;199mg, 0.509mmol)、(S)-吗啉-2-基甲醇盐酸盐(94mg, 0.610mmol)和DIPEA(0.222mL, 1.272mmol)添加到微波小瓶中,向其中添加DMSO(2mL),并将混合物在70℃加热16h,用水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(20mL)萃取。用水(20mL)洗涤有机物,穿过疏水玻璃料过滤,并在真空中浓缩,得到橙色胶状物。将其溶解于最少的DCM中并装载到24g二氧化硅柱上,然后用0-20%乙醇的乙酸乙酯溶液洗脱,得到N-((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((S)-2-(羟基甲基)吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(204mg, 0.432mmol, 收率85%)。LCMS(高pH A):Rt=1.01min, MH⁺=472, 474

[1892] 描述191

[1893] N-((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((S)-2-甲酰基吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(D191)

[1894] 将戴斯-马丁氧化剂(220mg, 0.519mmol)添加到N-((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((S)-2-(羟基甲基)吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述190中所述制备;200mg, 0.424mmol)在DCM(20mL)中的溶液,并将混合物在室温搅拌2h,用饱和aq硫代硫酸钠(2mL)淬灭,搅拌10min,然后用饱和碳酸氢钠(10mL)搅拌10min。分离有机层,干燥并在真空

中蒸发,得到N-((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((S)-2-甲酰基吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(185mg,0.394mmol,收率93%)。LCMS(高pH A):Rt=0.96min,M+H₂O⁺=488,490

[1895] 描述192

[1896] N-((1r,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((R)-2-(羟基甲基)吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(D192)

[1897] 将6-氯-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述90中所述制备;208mg,0.532mmol)、(R)-吗啉-2-基甲醇盐酸盐(98mg,0.638mmol)和DIPEA(0.232ml,1.329mmol)添加到微波小瓶中,向其中添加DMSO(2ml),并将混合物在70℃加热16h。用水(20mL)稀释混合物并用乙酸乙酯(20mL)萃取。用水(20mL)洗涤有机物,穿过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩,得到橙色胶状物。将其溶解在最少的DCM中并装载到24g二氧化硅柱上,然后用0-20%乙醇的乙酸乙酯溶液洗脱,得到N-((1r,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((R)-2-(羟基甲基)吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(257mg,0.545mmol,收率102%)。LCMS(高pH A):Rt=1.02min,MH⁺=472,474

[1898] 描述193

[1899] N-((1r,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((R)-2-甲酰基吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(D193)

[1900] 将戴斯-马丁氧化剂(300mg,0.707mmol)添加到N-((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((S)-2-(羟基甲基)吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述192中所述制备;250mg,0.530mmol)在DCM(20mL)中的溶液,并将混合物在室温搅拌2h,用饱和aq硫代硫酸钠(2ml)淬灭,搅拌10min,然后用饱和碳酸氢钠(10ml)搅拌10min。分离有机层,干燥并在真空中蒸发,得到N-((1r,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((R)-2-甲酰基吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(251mg,0.534mmol,收率101%)。LCMS(高pH A):Rt=0.96min,M+H₂O⁺=488,490

[1901] 描述194

[1902] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(2-羟基乙基)苯甲酰胺(D194)

[1903] 向4-(2-羟基乙基)苯甲酸(100mg,0.602mmol)、4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述46中所述制备;226mg,0.903mmol)和HATU(275mg,0.722mmol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液添加DIPEA(0.314mL,1.805mmol)。在17h后,将溶液用乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)稀释,并分离各层。将有机层穿过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩。将粗品产物溶解在乙酸乙酯中并使用24g二氧化硅柱纯化,用0-10%乙醇的乙酸乙酯溶液洗脱,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(2-羟基乙基)苯甲酰胺(194mg,0.486mmol,收率81%)。LCMS(高pH A):Rt=1.05min,MH⁺=399,401

[1904] 描述195

[1905] 4-甲基苯磺酸4-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)苯乙基酯(D195)

[1906] 向N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(2-羟基乙基)苯甲酰胺(可按照描述D194中所述制备;194mg,0.486mmol)和甲苯磺酰基-Cl(278mg,1.459mmol)在DCM(4864μL)中的搅拌溶液添加三乙胺(271μL,1.945mmol),然后搅拌16h。然后将其静置10天。将淡黄色混合物用EtOAc(100mL)和水(50mL)稀释。分离各层,并用EtOAc(50mL)萃取水层。

将合并的有机层穿过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩。粗品产物使用24g二氧化硅柱用0-70% EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化,得到4-甲基苯磺酸4-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)苯乙基酯(135mg,0.244mmol,收率50.2%)。LCMS(高pH A):Rt=1.33min,MH⁺=554

[1907] 描述196

[1908] 3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(D196)

[1909] 向在0℃在氮气下搅拌的4-溴-1H-吡啶(0.26ml,2.073mmol)在DMF(11ml)中的溶液分批添加氢化钠(0.108g,2.69mmol)。将反应混合物在0℃搅拌5min。向反应混合物添加3-碘氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.7g,2.473mmol)。将反应混合物在60℃搅拌1.5h,并冷却至室温。反应通过添加饱和氯化铵水溶液(50mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3x50mL)萃取混合物。将有机物合并,用5% LiCl水溶液(4x25mL)、盐水(40mL)洗涤,穿过疏水玻璃料干燥,并在真空中除去溶剂,得到粗品产物,将其溶解在DCM(1mL)中并装载到环己烷预处理的40g Rediseq二氧化硅柱上。将在二氧化硅上的粗品物质通过Combiflash使用0-30% TBME的环己烷溶液的梯度纯化,得到3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(364mg,1.036mmol,收率50.0%)。LCMS(高pH A):Rt=1.37min,MH⁺=350,352

[1910] 描述197

[1911] 3-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(D197)

[1912] 将3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述D1中所述制备;288mg,1.179mmol)、碳酸钾(307mg,2.218mmol)、碘化铜(I)(30.9mg,0.162mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.051mL,0.325mmol)以及3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(可按照描述196中所述制备;380mg,1.082mmol)在无水1,4-二噁烷(12.5mL)中的溶液在微波小瓶中混合,用氮气冲洗,密封并在140℃加热23hr。将反应冷却至室温。反应混合物在真空中蒸发,用DCM(15mL)和水(15mL)稀释。分离各层,并用DCM(15mL)萃取水层。合并有机物,通过穿过疏水玻璃料干燥,并在真空中除去溶剂得到粗品物质,将其溶解在最少的DCM中并装载到环己烷预处理的40g Rediseq二氧化硅柱上,并通过Combiflash使用0-50% EtOAc的环己烷溶液的梯度纯化,得到3-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(430mg,0.835mmol,收率77%)。LCMS(高pH A):Rt=1.36min,MH⁺=产品未充分电离。

[1913] 描述198

[1914] (2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(D198)

[1915] 将2-氯-4-氟苯甲腈(5g,32.1mmol)、碳酸钾(8.88g,64.3mmol)和(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(6.89g,32.1mmol)在DMSO(40mL)和水(4mL)中的混合物在60℃搅拌46h。让混合物冷却至室温,用水(100mL)稀释,然后用EtOAc(2x100mL)萃取。将有机萃取物合并,用水洗涤并经硫酸钠干燥。将有机物在真空中浓缩,得到(2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7.2g,20.58mmol,收率64.0%)。LCMS(高pH A):Rt=1.34min,MH⁺=349.9

[1916] 描述199

[1917] 2-氯-4-((2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(D199)

[1918] 将4M HCl的二噁烷溶液(20mL,80mmol)添加到(2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(可按照描述198中所述制备;7.2g,20.58mmol)在DCM(40ml)中的溶液,并将混合物在室温搅拌过夜。所得悬浮液用TBME(50ml)稀释并过滤,得到吸湿性固体。将固体溶解在水(50ml)中,并用固体碳酸钾(10g)碱化,然后用EtOAc(2x50ml)萃取。将有机物干燥并在真空中蒸发,得到淡黄色胶状物,将其溶解在DCM中并装载到120g二氧化硅柱上,用0-10%2M甲醇氨的DCM溶液洗脱,得到2-氯-4-((2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(3.5g,14.01mmol,收率68.1%)。LCMS(高pH A):Rt=0.96min,MH⁺=250.0,252.0

[1919] 描述200

[1920] (2S,5R)-N-(6-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(D200)

[1921] 将2-氯-4-((2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述199中所述制备;278mg,1.113mmol)和(6-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯(可按照描述D167中所述制备;461mg,1.012mmol)溶解于乙腈(10mL)中,并在70℃搅拌2.5h。将温度升至80℃,并将反应再搅拌21.5h。将反应混合物静置16h。蒸发溶剂,并将粗品残余物溶解于DCM中并进行色谱分离(0-100%乙酸乙酯的环己烷溶液),得到(2S,5R)-N-(6-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(567mg,0.928mmol,收率92%)。LCMS(高pH A):Rt=1.64min,MH⁺=611.2

[1922] 描述201

[1923] (2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(D201)

[1924] 将(2S,5R)-N-(6-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述200中所述制备;528mg,0.864mmol)和氯化氢于1,4-二噁烷中(2.160mL,8.64mmol,4M)在室温在DCM(5mL)中搅拌10min。蒸发溶剂,并将粗品残余物在饱和碳酸氢钠(10mLx2)和乙酸乙酯(25mLx2)之间分配。分离水相。将有机相用水(20mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥并蒸发,得到(2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(390mg,0.785mmol,收率91%)。LCMS(高pH A):Rt=1.05min,MH⁺=497.3,499.2

[1925] 描述202

[1926] (2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基-N-(6-(4-(2-氧代乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺(D15)

[1927] 在氮气下在-78℃将二甲基亚砜(0.415mL,5.85mmol)添加到在DCM(3mL)中的草酰氯(0.248mL,2.93mmol)和3 Å分子筛。30min后,将(2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述201中所述制备;291mg,0.585mmol)在DCM(6mL)中的溶液缓慢添加到反应混合物中。15min后,逐滴添加在DCM(6mL)中的三乙胺(1.224mL,8.78mmol)。将反应再搅拌15min,然后慢慢温热至室温,同时在氮气下搅拌2小时。用水(10mL)稀释反应混合物,分离有机层。然后用DCM(2x5mL)萃取水层。合并的有机萃取物用水(15mLx2)和盐水(15mL)洗涤。蒸发有机层并干燥,得到

(2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基-N-(6-(4-(2-氧代乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺(189mg,0.382mmol,收率65.2%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.12\text{min}$, $MH^+=495.3,497.2$

[1928] 描述203

[1929] 2-(4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(D203)

[1930] 将N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺,三氟乙酸盐(可按照描述121中所述制备;210mg,0.378mmol)和碳酸钾(131mg,0.946mmol)悬浮于DMF(2mL)中。向该混合物中添加2-溴乙酸叔丁酯(0.067mL,0.454mmol),然后搅拌16h。用水(20mL)和EtOAc(20mL)稀释混合物,并分离各层。将有机层用水(20mL)洗涤,穿过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩以得到2-(4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(203mg,0.366mmol,收率97%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.29\text{min}$, $MH^+=555.0,557.0$

[1931] 描述204

[1932] 2-(4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙酸,三氟乙酸盐(D204)

[1933] 向2-(4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙酸叔丁酯(可按照描述203中所述制备;203mg,0.366mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液添加三氟乙酸(0.564mL,7.31mmol),然后搅拌4h。添加另一部分的三氟乙酸(41.7mg,0.366mmol),然后搅拌18h。使用氮气流浓缩反应,得到2-(4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙酸,三氟乙酸盐(435mg,0.710mmol,收率194%[存在残余TFA])。LCMS(高pH A): $R_t=0.82\text{min}$, $MH^+=499.0,501.0$

[1934] 描述205

[1935] N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(1-羟基乙基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(D205)

[1936] 向6-氯-N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述90中所述制备;300mg,0.767mmol)和1-(哌啶-4-基)乙-1-醇(119mg,0.920mmol)在DMSO(1501 μL)中的搅拌溶液添加DIPEA(161 μL ,0.920mmol),并将混合物在70 $^{\circ}\text{C}$ 加热3h。用水(30mL)和EtOAc(30mL)稀释混合物,并分离各层。用EtOAc(2x20mL)萃取水层,并将合并的有机层穿过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩,得到淡黄色胶状物。将粗品产物溶解于DCM中并装载到24g二氧化硅柱上,用0-100%(25%乙醇/乙酸乙酯1% NH_4OH)的环己烷溶液,得到N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(1-羟基乙基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(189mg,0.390mmol,收率50.9%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.12\text{min}$, $MH^+=484.0,486.0$

[1937] 描述206

[1938] 6-(4-乙酰基哌啶-1-基)-N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(D206)

[1939] 将N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(1-羟基乙基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述205中所述制备;87mg,0.180mmol)和戴斯-马丁氧化剂(159mg,0.375mmol)在DCM(3900 μL)中的混合物在室温搅拌1h。添加硫代硫酸钠溶液(3mL),并将反

应混合物搅拌10min。用碳酸氢钠溶液(10mL)和DCM(10mL)稀释溶液,并分离各层。将有机层穿过疏水玻璃料过滤并在空气中蒸发至干。将粗品产物溶解于最小体积的DCM中,并使用12g二氧化硅柱纯化,用0-100% EtOAc的环己烷溶液洗脱,得到6-(4-乙酰基哌啶-1-基)-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)吡啶-3-甲酰胺(60mg,0.124mmol,收率69.3%)。LCMS(高pH A):Rt=1.15min,MH⁺=482.0,484.0

[1940] 描述207

[1941] (2S,5R)-N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(D207)

[1942] 将2-氯-4-((2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述143中所述制备;266mg,1.065mmol)和(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基甲酸苯酯(可按照描述154中所述制备;461mg,1.044mmol)溶解于乙腈(10mL)中,并在70℃搅拌2.5h。将混合物进一步在80℃加热21.5h,然后静置16h。蒸发溶剂,并将粗品残余物溶解于DCM中并进行色谱分离(0-100%环己烷的乙酸乙酯溶液),得到(2S,5R)-N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(524mg,0.877mmol,收率84%)。LCMS(高pH A):Rt=1.61min,MH⁺=595.5

[1943] 描述208

[1944] (2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(D208)

[1945] 将(2S,5R)-N-(6-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述207中所述制备;509mg,0.852mmol)和氯化氢于1,4-二噁烷中(2.130mL,8.52mmol,4M)在室温在DCM(5mL)中搅拌30min。蒸发溶剂,并将粗品残余物在饱和碳酸氢钠(20mL)和乙酸乙酯(40mL)之间分配。分离有机相并用水(10mLx2)和盐水(10mLx3)洗涤,然后干燥并蒸发,得到(2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(353mg,0.731mmol,收率86%)。LCMS(高pH A):Rt=1.01min,MH⁺=483.3,485.2

[1946] 描述209

[1947] (2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(D209)

[1948] 在氮气下在-78℃将二甲基亚砜(0.370mL,5.22mmol)添加到在DCM(3mL)中的草酰氯(0.221mL,2.61mmol)和3 Å分子筛中。15min后,缓慢添加(2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述208中所述制备;252mg,0.522mmol)在DCM(6mL)中的溶液。15min后,逐滴添加在DCM(6mL)中的三乙胺(1.091mL,7.83mmol)。将反应再搅拌15min,然后慢慢温热至室温,同时在氮气下搅拌2h。用水(5mL)稀释反应混合物,并分离有机层。然后用二氯甲烷(2x5mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用水(5mLx2)和盐水(5mLx2)洗涤,蒸发,溶解在DCM中并进行色谱分离(0-10%乙醇的乙酸乙酯溶液),得到(2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(181mg,0.376mmol,收率72.1%)。LCMS(高pH A):Rt=1.09min,MH⁺=481.3,483.2

[1949] 描述210

[1950] 2-氯-4-((2S,5R)-4-(2-氯嘧啶-5-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(D210)

[1951] 将2-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述142中所述制备; 350mg, 1.401mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸(200mg, 1.262mmol)、二异丙基乙胺(218mg, 0.294mL, 1.686mmol)和HATU(580mg, 1.525mmol)在DMF(6mL)中的混合物在室温搅拌2.5h。将反应混合物在乙酸乙酯(15mL)和饱和碳酸氢钠溶液(15mL)之间分配,并分离水相。将有机相用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,干燥,蒸发并溶解在DCM中。将溶液进行色谱分离,得到2-氯-4-((2S,5R)-4-(2-氯嘧啶-5-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(164mg, 0.420mmol, 收率33.3%)。LCMS(高pH A):Rt=1.09min, MH⁺=无分子离子。

[1952] 描述211

[1953] 2-氯-4-((2S,5R)-4-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(D211)

[1954] 将2-氯-4-((2S,5R)-4-(2-氯嘧啶-5-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述210中所述制备; 164mg, 0.420mmol)、哌啶-4-基甲醇(101mg, 0.877mmol)和DIPEA(163mg, 0.220mL, 1.261mmol)的混合物在DMF(4mL)中在室温搅拌0.5h。然后将反应混合物加热至60℃并保持16h,然后在水(20mL)、乙酸乙酯(20mL)和盐水(10mL)之间分配。将有机相用水(15mL)和盐水(15mL)洗涤,干燥并蒸发,得到2-氯-4-((2S,5R)-4-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(78mg, 0.166mmol, 收率39.6%)。LCMS(高pH A):Rt=1.04min, MH⁺=469.2, 471.2

[1955] 描述212

[1956] 2-氯-4-((2S,5R)-4-(2-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-5-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(D212)

[1957] 将2-氯-4-((2S,5R)-4-(2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述211中所述制备; 75mg, 0.160mmol)和戴斯-马丁氧化剂(102mg, 0.240mmol)在室温溶解于DCM(3mL)中0.5h。将反应混合物在DCM(10mL)和碳酸氢钠(10mL)之间分配,过滤并分离有机相。用DCM(10mLx2)洗涤水相。将合并的有机相用水(15mL)和盐水(15mL)洗涤,干燥并蒸发,得到2-氯-4-((2S,5R)-4-(2-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-5-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(59.3mg, 0.127mmol, 收率79%)。LCMS(高pH A):Rt=1.13min, MH⁺=467.2, 469.2

[1958] 描述213

[1959] 4-(4-溴-1H-吡啶-7-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(D213)

[1960] 将4-溴-1H-吡啶-7-甲酸(330mg, 1.375mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(307mg, 1.650mmol)、HATU(627mg, 1.650mmol)和DIPEA(0.480mL, 2.75mmol)在DMF(2.5mL)中搅拌1h。用乙酸乙酯稀释反应,用水和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中蒸发,得到粗品油状物。将该物质通过快速色谱法(二氧化硅, 40g, 0-80% EtOAc的环己烷溶液)纯化,得到4-(4-溴-1H-吡啶-7-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(550mg, 1.280mmol, 收率93%)。LCMS(高pH A):Rt=1.21min, MH⁺=408.1

[1961] 描述214

[1962] 4-(4-溴-5-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D214)

[1963] 将4-溴-5-氟-1H-吡唑(1.5g, 6.98mmol)、4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.4g, 8.59mmol)和碳酸铯(3.41g, 10.46mmol)在无水DMF(30mL)中的混合物在60℃搅拌5h。添加更多4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.6g),并将混合物在氮气下在60℃搅拌18h。将反应冷却至rt并用EtOAc(50mL)稀释。依次用5% LiCl(aq)(2x50mL)和盐水(50mL)洗涤溶液。将有机层穿过疏水玻璃料,并将滤液在真空中蒸发。将所得油状物装入DCM(5mL)中,并在120g二氧化硅柱上使用0-60% EtOAc的环己烷溶液的梯度洗脱纯化,得到4-(4-溴-5-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.47g, 3.69mmol, 收率52.9%)。LCMS(甲酸A): $R_t=1.41\text{min}$, $M-tBu^+=342, 344$

[1964] 描述215

[1965] 4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-5-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D215)

[1966] 将碘化铜(I)(0.105g, 0.554mmol)、碳酸钾(1.02g, 7.38mmol)、3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述D1中所述制备; 1.13g, 4.62mmol)和4-(4-溴-5-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述214中所述制备; 1.47g, 3.69mmol)的混合物悬浮于无水1,4-二噁烷(20mL)中。添加反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.175mL, 1.107mmol),并密封容器,抽真空并用氮气吹扫(x3)。将混合物在140℃搅拌23h。将反应冷却至rt,悬浮液通过硅藻土过滤,并用EtOAc(10mL)洗涤硅藻土。将滤液在真空中蒸发,并将残余物装入DCM(5mL)中,并在80g二氧化硅柱上使用0-80% EtOAc的环己烷溶液的梯度洗脱纯化,得到4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-5-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(961mg, 1.711mmol, 收率46.4%)。LCMS(甲酸A): $R_t=1.39\text{min}$, $M-C_6H_{12}^+=478$

[1967] 描述216

[1968] 1-(4-氯苯甲酰基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(D216)

[1969] 在室温向在DMF(500mL)中的嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(37g, 330mmol)添加吡啶(56.1mL, 693mmol)和4-氯苯甲酰氯(63.5g, 363mmol)。16h后,用10%碳酸氢钠溶液(1L)淬灭反应并搅拌30min。过滤反应并用水(1L)洗涤。浓缩有机层,得到1-(4-氯苯甲酰基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(85.1g, 263mmol, 收率80%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.735\text{min}$, $MH^+=249.0$

[1970] 描述217

[1971] 3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(D217)

[1972] 在0℃,向在DMF(1L)中的1-(4-氯苯甲酰基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述216中所述制备; 85g, 339mmol)添加NaH(16.28g, 407mmol),然后添加SEM-Cl(0.078L, 441mmol)。室温2hr后,用水(1.5L)淬灭反应,并用EtOAc(2x1L)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,分离,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物溶解在甲醇(1.5L)中,并添加 K_2CO_3 (70.3g, 509mmol)。32h后,将反应浓缩。添加水(1L)并用EtOAc(2x1L)萃取。合并的有机层用盐水(500mL)洗涤。经无水硫酸钠干燥有机层,浓缩,溶于DCM(150mL)中,注射到750g二氧化硅柱中,用石油醚/EtOAc作为流动相洗脱,得到3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(35g, 129mmol, 收率37.9%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.847\text{min}$, $MH^+=241.2$

[1973] 描述218

[1974] 1-(1H-吡啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(D218)

[1975] 向在1,4-二噁烷(500mL)中的4-溴-1H-吡啶(20.0g,102mmol)添加3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述217中所述制备;24.72g,102mmol)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(4.35g,30.6mmol)和K₂CO₃(28.2g,204mmol)。在用氮气脱气5min后,添加碘化铜(I)(2.91g,15.30mmol),并将混合物加热至120℃并搅拌16hr。将反应通过硅藻土床过滤并浓缩。添加水(200mL),并用EtOAc(2x250mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠(10g)干燥,浓缩并经二氧化硅纯化,用石油醚/EtOAc和石油醚洗脱,得到1-(1H-吡啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(15g,35.9mmol,收率35.2%)。LCMS(甲酸A):Rt=1.095min,MH⁺=356.2

[1976] 描述219

[1977] 4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D219)

[1978] 在室温向在DMF(30mL)中的1-(1H-吡啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述218中所述制备;5.0g,13.99mmol)添加4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.86g,20.98mmol)和碳酸铯(11.39g,35.0mmol)。将反应加热至120℃并搅拌16h。添加水(200mL),并用EtOAc(2x250mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠(10g)干燥,浓缩并经二氧化硅纯化,用石油醚/EtOAc和石油醚洗脱,得到4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.3g,2.279mmol,收率16.29%)。LCMS(甲酸A):Rt=1.356min,MH⁺=483.2

[1979] 描述220

[1980] (3R,4S)-3-氟-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D220)

[1981] 向DCM(19.5mL)中的(3R,4S)-3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.977g,4.46mmol)添加吡啶(0.901mL,11.14mmol)。将反应冷却至-25℃(MeCN干冰浴)并逐滴添加三氟乙酸酐(0.944mL,6.68mmol)(放热至-15℃)。将混合物在-20℃搅拌30min,并用DCM(40mL)和sat.aq.NaHCO₃(40mL)稀释。分离各层,并将有机物穿过疏水玻璃料干燥。在真空中除去溶剂,并将粗品物质在40g Redisepp二氧化硅柱上用2-16% EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化,得到(3R,4S)-3-氟-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.20g,3.42mmol,收率77%)。LCMS(高pH A):Rt=1.24min,M-tBu⁺=251.9

[1982] 描述221

[1983] (3R,4R)-4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(D221)

[1984] 在0℃向在DMF(6.6mL)中的4-溴-1H-吡啶(200μL,1.595mmol)添加氢化钠(0.096g,2.392mmol)。反应在0℃搅拌5min,并分3份添加(3R,4S)-3-氟-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述220中所述制备;1.17g,3.33mmol)。5min后,将反应温热至室温并继续搅拌1h。将反应用EtOAc(80mL)稀释并用sat.aq.NaHCO₃(40mL)、5% aq.LiCl(4x20mL)和盐水(40mL)洗涤,然后通过疏水玻璃料干燥。在真空中除去溶剂并将残余物通过Combiflash用0-10% EtOAc洗脱纯化,得到被三氟甲磺酸盐起始材料污染的产

物。将粗品物质通过Combiflash用0-15% EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化,得到(3R,4R)-4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(364mg,0.916mmol,收率57.5%)。LCMS(高pH A):Rt=1.40min,M-tBu⁺=341.1,343.1

[1985] 描述222

[1986] (3R,4R)-4-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(D222)

[1987] 将3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述D1中所述制备;240mg,0.982mmol)、碳酸钾(255mg,1.847mmol)、碘化铜(I)(25.7mg,0.135mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.043mL,0.270mmol)以及(3R,4R)-4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述221中所述制备;358mg,0.901mmol)在无水1,4-二噁烷(10mL)中的溶液在微波小瓶中混合、密封、用氮气鼓泡并在140℃加热15.5h。将反应冷却至室温。将混合物通过滤纸过滤,并将滤液在真空中蒸发并用DCM(15mL)和水(15mL)稀释。分离各层,并用DCM(15mL)萃取水层。将有机物合并,通过穿过疏水玻璃料干燥,浓缩并通过24g Gold Redisep二氧化硅柱用0-50% EtOAc的环己烷溶液洗脱,得到(3R,4R)-4-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(355mg,0.538mmol,收率59.7%)。LCMS(高pH A):Rt=1.39min,MNa⁺=583.3

[1988] 描述223

[1989] (3S,4R)-3-氟-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D223)

[1990] 向在DCM(20mL)中的(3S,4R)-3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,4.56mmol)添加吡啶(0.922mL,11.40mmol)。将反应冷却至-30℃(MeCN干冰浴)并逐滴添加三氟乙酸酐(0.966mL,6.84mmol)(放热至-20℃)。将混合物在-20℃搅拌30min,并用DCM(50mL)和sat.aq.NaHCO₃(50mL)稀释。分离各层,并将有机物穿过疏水玻璃料干燥。在真空中除去溶剂,并将粗品物质在40g Redisep二氧化硅柱上纯化,用2-16% EtOAc的环己烷溶液洗脱,得到(3S,4R)-3-氟-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.32g,3.76mmol,82%)。LCMS(高pH A):Rt=1.23min,M-tBu⁺=252.0

[1991] 描述224

[1992] (3S,4S)-4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(D224)

[1993] 在0℃向在DMF(7.5mL)中的4-溴-1H-吡啶(227μL,1.811mmol)添加氢化钠(0.109g,2.72mmol)。将反应在0℃搅拌30min,并添加(3S,4R)-3-氟-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述223中所述制备;1.285g,3.66mmol)。5min后,反应温热至室温并再搅拌1h。将反应用EtOAc(80mL)稀释并用饱和NaHCO₃水溶液(40mL)、5% aq.LiCl(4x20mL)和盐水(40mL)洗涤,然后通过穿过疏水玻璃料干燥。在真空中除去溶剂并将残余物通过Combiflash用0-15% EtOAc洗脱纯化,得到被三氟甲磺酸盐起始材料污染的产物。将粗品物质通过Combiflash用0-12% EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化,得到(3S,4S)-4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(428mg,1.077mmol,收率59.5%)。LCMS(高pH A):Rt=1.41min,M-tBu⁺=341.1,343.0

[1994] 描述225

[1995] (3S,4S)-4-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1

(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(D225)

[1996] 3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述D1中所述制备;365mg,1.494mmol)、碳酸钾(386mg,2.79mmol)、碘化铜(I)(39mg,0.205mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.064mL,0.409mmol)以及(3S,4S)-4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述224中所述制备;541mg,1.362mmol)在无水1,4-二噁烷(15mL)中的溶液在微波小瓶中混合、密封、用氮气鼓泡并在140℃加热15hr。将反应冷却至室温。将混合物通过滤纸过滤,并将滤液在真空中蒸发并用DCM(20mL)和水(20mL)稀释。分离各层,并用DCM(20mL)萃取水层。合并有机物,通过穿过疏水玻璃料干燥,浓缩并通过40g Redisepe二氧化硅柱用0-50%EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化,得到(3S,4S)-4-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(501mg,0.893mmol,收率65.6%)。LCMS(高pH A):Rt=1.42min,MH⁺=561.2

[1997] 描述226

[1998] 2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(D226)

[1999] 将6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酸(可按照描述61中所述制备;200mg,0.843mmol)、二异丙基乙胺(218mg,0.294mL,1.686mmol)和HATU(385mg,1.012mmol)在DMF(6mL)中的混合物在室温搅拌3h。将2-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述142中所述制备;253mg,1.012mmol)在DMF(3mL)中的溶液添加到反应混合物中。将混合物搅拌2h,然后在乙酸乙酯(15mL)和饱和碳酸氢钠溶液(15mL)之间分配。分离水相。用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤有机相,然后浓缩。将残余物溶解在DCM中并进行色谱分离,用0-10%乙醇的乙酸乙酯溶液洗脱,得到2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(93.5mg,0.199mmol,收率23.65%)。LCMS(高pH A):Rt=0.98min,MH⁺=469,471

[2000] 描述227

[2001] 2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(D227)

[2002] 将在DCM(5mL)中的2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述226中所述制备;79mg,0.168mmol)和戴斯-马丁氧化剂(143mg,0.337mmol)在室温搅拌0.5h。将反应混合物在DCM(10mL)和碳酸氢钠(10mL)之间分配。过滤混合物,并分离有机相。用DCM(10mLx2)洗涤水相。用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤有机相,干燥并蒸发有机相,得到2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(79mg,0.169mmol,收率100%)。LCMS(高pH A):Rt=1.06min,MH⁺=467.2,469.2

[2003] 描述228

[2004] 2-氯-4-((2S,5R)-4-(5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(D228)

[2005] 将2-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述142中所述制备;284mg,1.137mmol)、5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酸(可按照描述62中所述制备;

200mg, 0.843mmol)、二异丙基乙胺(218mg, 0.294mL, 1.686mmol)和HATU(424mg, 1.115mmol)在DMF(9mL)中的混合物在室温搅拌5h。将混合物在乙酸乙酯(15mL)和饱和碳酸氢钠溶液(15mL)之间分配,并分离水相。用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤有机相并浓缩。将残余物经二氧化硅进行色谱分离,用0-10%乙醇的乙酸乙酯溶液洗脱,得到2-氯-4-((2S,5R)-4-(5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(258mg, 0.550mmol, 收率65.3%)。LCMS(高pH A):Rt=1.05min, MH⁺=469.2, 471.2

[2006] 描述229

[2007] 2-氯-4-((2S,5R)-4-(5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-2-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(D229)

[2008] 将2-氯-4-((2S,5R)-4-(5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述228中所述制备;258mg, 0.550mmol)和戴斯-马丁氧化剂(474mg, 1.118mmol)在DCM(4mL)中搅拌0.5h。将反应在DCM(20mL)和碳酸氢钠(10mL)之间分配,过滤,并分离有机相。水相用DCM(10mLx2)萃取,并将合并的有机相用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤,然后蒸发,得到2-氯-4-((2S,5R)-4-(5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-2-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(373mg, 0.799mmol, 收率145%)。LCMS(高pH A):Rt=1.13min, MH⁺=467.2, 469.2

[2009] 描述230

[2010] 4-(4-溴-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D230)

[2011] 向在DMF(30mL)中的4-溴-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(2g, 10.15mmol)添加NaH(0.812g, 20.30mmol)。15min后,添加三分之一的4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(8.51g, 30.5mmol),并将反应加热至80℃。在约1h的间隔,添加剩余的2/3 4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,并将混合物搅拌3h,然后历经周末(约60h)冷却。反应用NH₄Cl溶液和乙酸乙酯稀释,用盐水(x2)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中蒸发,得到浓稠油状物。将该物质经220g二氧化硅柱用0-100% EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化,得到部分纯的产物。将该物质经220g二氧化硅柱用0-30%二乙醚的DCM溶液洗脱进行再纯化,得到4-(4-溴-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.1g, 7.74mmol, 收率76%)。LCMS(高pH A):Rt=1.21min, MH⁺=381.9

[2012] 描述231

[2013] 4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D231)

[2014] 3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述D1中所述制备;1.671g, 6.84mmol)、4-(4-溴-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述230中所述制备;2g, 5.26mmol)、碳酸钾(2.181g, 15.78mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.249mL, 1.578mmol)和碘化铜(I)(0.150g, 0.789mmol)在无水1,4-二噁烷(12mL)中的混合物用真空/N₂脱气数次,然后在密封管中于135℃加热过夜(ca 16h)。将反应冷却,用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤两次,干燥,过滤并在真空中蒸发以得到浅棕色油状物,将其经二氧化硅120g柱用50-100% EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化,得到4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.8g, 3.14mmol, 收率59.8%)。LCMS(高

pH A): $R_t = 1.34 \text{ min}$, $MH^+ = 544.3$

[2015] 描述232

[2016] 4-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (D232)

[2017] 在0℃向在THF (30mL) 中的4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3.89g, 19.34mmol)、 PPh_3 (3.38g, 12.89mmol) 和4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1.27g, 6.45mmol) 在约10min内逐滴添加DIAD (2.506mL, 12.89mmol), 并将反应剧烈搅拌, 同时温热至室温过夜 (约16h)。将混合物在真空中蒸发, 并经二氧化硅用0-30% EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化, 得到4-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.3g, 3.25mmol, 收率50.4%)。LCMS (高pH A): $R_t = 1.39 \text{ min}$, $MH^+ = 382.0$

[2018] 描述233

[2019] 4-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (D233)

[2020] 将3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (可按照描述D1中所述制备; 1.086g, 4.44mmol)、4-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (可按照描述232中所述制备; 1.3g, 3.42mmol)、碳酸钾 (0.945g, 6.84mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (0.162mL, 1.026mmol) 和碘化铜(I) (0.098g, 0.513mmol) 在无水土1,4-二噁烷 (13mL) 中的混合物用真空/ N_2 脱气数次, 然后在密封管中于135℃加热过夜 (ca 16h)。将反应冷却, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤两次, 干燥, 过滤并在真空中蒸发, 得到浅棕色油状物, 将其经二氧化硅80g柱用50-100% EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化, 得到4-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.4g, 2.446mmol, 收率71.6%)。LCMS (高pH A): $R_t = 1.36 \text{ min}$, $MH^+ = 544.4$

[2021] 描述234

[2022] (3S,4S)-3-氟-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (D234)

[2023] 向在DCM (17mL) 中的(3S,4S)-3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.855g, 3.90mmol) 添加吡啶 (0.789mL, 9.75mmol)。将反应冷却至-20℃ (MeCN干冰浴) 并逐滴添加三氟甲磺酸酐 (0.826mL, 5.85mmol) (放热至-10℃)。将混合物在-10℃搅拌30min, 并用DCM (40mL) 和sat. aq. $NaHCO_3$ (40mL) 稀释。分离各层, 并将有机物通过穿过疏水玻璃料干燥。在真空中除去溶剂, 并将粗品物质在40g Redisepp二氧化硅柱上用2-18% EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化, 得到(3S,4S)-3-氟-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.32g, 3.76mmol, 96%)。LCMS (高pH A): $R_t = 1.26 \text{ min}$, $M-tBu^+ = 252.1$

[2024] 描述235

[2025] (3S,4R)-4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (D235)

[2026] 在0℃向在DMF (7.6mL) 中的4-溴-1H-吡啶 (230μL, 1.834mmol) 添加氢化钠 (0.110g, 2.75mmol)。反应在0℃搅拌30min, 并添加(3S,4S)-3-氟-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (可按照描述234中所述制备; 1.26g, 3.59mmol)。5min后, 反应温热至室温并再搅拌1h。用EtOAc (80mL) 稀释反应并用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (40mL) 洗涤。用EtOAc (25mL) 萃取水相。合并有机物, 用5% aq. LiCl (4x20mL) 和盐水 (40mL) 洗涤, 通过穿过疏水玻璃料干燥。在真空中除去溶剂并将残余物通过Combiflash用0-15% EtOAc洗脱纯化,

得到部分纯的产品。将粗品物质溶解于最少的1:1DMSO:甲醇中,装载到预处理的60g SNAP C18柱上,并通过Biotage Isolera使用50-80%乙腈的水溶液(具有碳酸铵改性剂)的梯度纯化,得到(3S,4R)-4-(4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(392mg,0.987mmol,收率53.8%)。LCMS(高pH A):Rt=1.40min,M-tBu⁺=341.0,342.9

[2027] 描述236

[2028] (3S,4R)-4-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(D236)

[2029] 将3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述D1中所述制备;263mg,1.075mmol)、碳酸钾(280mg,2.023mmol)、碘化铜(I)(28.2mg,0.148mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.047mL,0.296mmol)以及(3S,4R)-4-(4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述235中所述制备;392mg,0.987mmol)在无水1,4-二噁烷(11.3mL)中的溶液在微波小瓶中混合、密封、用氮气鼓泡并在140℃加热21h。将反应冷却至室温。将混合物通过滤纸过滤,并在真空中蒸发滤液并用DCM(15mL)和水(15mL)稀释。分离各层,并用DCM(15mL)萃取水层。合并有机物,通过穿过疏水玻璃料干燥,浓缩并通过40g Rediseq二氧化硅柱用0-50% EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化,得到(3S,4R)-4-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(416mg,0.742mmol,收率75%)。LCMS(高pH A):Rt=1.38min,MH⁺=578.2

[2030] 描述237

[2031] (3R,4R)-3-氟-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D237)

[2032] 向在DCM(19.5mL)中的(3R,4R)-3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.989g,4.51mmol)添加吡啶(0.912mL,11.28mmol)。将反应冷却至-25℃(MeCN干冰浴)并逐滴添加三氟乙酸酐(0.956mL,6.77mmol)(放热至-15℃)。将混合物在-20℃搅拌30min,并用DCM(40mL)和饱和NaHCO₃水溶液(40mL)稀释。分离各层,并将有机物通过穿过疏水玻璃料干燥。在真空中除去溶剂,并将粗品物质在40g Rediseq二氧化硅柱上用2-16% EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化,得到(3R,4R)-3-氟-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.50g,4.27mmol,收率95%)。LCMS(高pH A):Rt=1.27min,M-tBu⁺=251.9

[2033] 描述238

[2034] (3R,4S)-4-(4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(D238)

[2035] 在0℃向在DMF(8.5mL)中的4-溴-1H-吡啶(250μL,1.993mmol)添加氢化钠(0.120g,2.99mmol)。将反应在0℃搅拌5min,并添加(3R,4R)-3-氟-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述237中所述制备;1.44g,4.10mmol)。5min后,反应温热至室温并再搅拌1h。反应用EtOAc(80mL)稀释并用饱和NaHCO₃水溶液(40mL)、5% LiCl水溶液(4x20mL)和盐水(40mL)洗涤。有机层通过穿过疏水玻璃料干燥。在真空中除去溶剂并将残余物溶解在最少的1:1DMSO:甲醇中,装载到预处理的60g SNAP C18柱上,并通过Biotage Isolera使用50-75%乙腈的水溶液(具有碳酸铵改性剂)的梯度纯化,得到(3R,4S)-4-(4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(429mg,1.080mmol,收率54.2%)。LCMS(高pH A):Rt=1.40min,MH⁺=397.1,399.0

[2036] 描述239

[2037] (3R,4S)-4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(D239)

[2038] 3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述D1中所述制备;288mg,1.177mmol)、碳酸钾(306mg,2.214mmol)、碘化铜(I)(30.8mg,0.162mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.051mL,0.324mmol)以及(3R,4S)-4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述238中所述制备;429mg,1.080mmol)在无水1,4-二噁烷(12.4mL)中的溶液在微波小瓶中混合,密封,用氮气鼓泡并在140℃加热21hr。将反应冷却至室温。将混合物通过滤纸过滤,并将滤液在真空中蒸发并用DCM(15mL)和水(15mL)稀释。分离各层,并用DCM(15mL)萃取水层。将有机物合并,通过穿过疏水玻璃料干燥,浓缩并通过40g Redisep二氧化硅柱用0-50%EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化,得到(3R,4S)-4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(409mg,0.729mmol,收率67.5%)。LCMS(高pH A):Rt=1.38min,M-tBu⁺=505.3

[2039] 描述240

[2040] ((1r,4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(D240)

[2041] 将2-氯-4-氟苯甲腈(600mg,3.86mmol)、((1r,4r)-4-(甲基氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(969mg,4.24mmol)和DIPEA(1.347mL,7.71mmol)在DMSO(5mL)中的混合物加热至70℃持续24h。用水(30mL)稀释混合物并用EtOAc(2x30mL)萃取。用水洗涤合并的有机物,干燥并在真空中蒸发,得到黄色粘性固体。将其与乙醚(30mL)一起研磨,搅拌20分钟,然后通过过滤收集固体,得到((1r,4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.97g,2.67mmol,收率69.1%)。LCMS(高pH A):Rt=1.32min,MH⁺=364.0,365.9

[2042] 描述241

[2043] 4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-2-氯苯甲腈(D241)

[2044] 将TFA(3mL,38.9mmol)添加到((1r,4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(可按照描述240中所述制备;0.97g,2.67mmol)在DCM(20mL)中的溶液。将反应在室温搅拌2h,然后在真空中蒸发。将残余物在水(20mL)中搅拌,用固体碳酸钾碱化并用DCM(3x10mL)萃取。将有机物干燥并在真空中蒸发,得到4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-2-氯苯甲腈(605mg,2.294mmol,收率86%)。LCMS(高pH A):Rt=0.96min,MH⁺=264.0,265.9

[2045] 描述242

[2046] 6-氯哒嗪-3-碳酰氯(D242)

[2047] 将DMF(0.05mL,0.646mmol)添加6-氯哒嗪-3-甲酸(1.6g,10.09mmol)和草酰氯(2mL,22.85mmol)在DCM(20mL)中的悬浮液中,并搅拌混合物1h。在真空中蒸发溶剂,并将反应重新溶解在DCM(20mL)中并蒸发至干,得到6-氯哒嗪-3-碳酰氯(1.83g,10.34mmol,收率102%)。LCMS(高pH A):Rt=0.53min,M-Cl+MeO⁺=172.9,174.9

[2048] 描述243

[2049] 6-氯-N-(((1r,4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)氨基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(D243)

[2050] 将4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-2-氯苯甲腈(可按照描述241中所述

制备;300mg,1.137mmol)和DIPEA(0.596mL,3.41mmol)溶解于DCM(10ml)中并在冰浴中冷却。添加6-氯哒嗪-3-碳酰氯(可按照描述242中所述制备;242mg,1.365mmol),并将混合物搅拌2h,使其温热至室温。用水洗涤溶液,干燥并在真空中蒸发,得到灰色固体。将粗品用EtOAc(10ml)研磨,然后过滤,得到6-氯-N-((1r,4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)氨基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(280mg,0.693mmol,收率60.9%)。LCMS(高pH A):Rt=1.19min,MH⁺=403.9

[2051] 描述244

[2052] 4-((4-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D244)

[2053] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB1中所述制备;425mg,1.361mmol)和4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(435mg,2.041mmol)在DCM(8mL)中的悬浮液用三乙酰氧基硼氢化钠(721mg,3.40mmol)处理,并将混合物在带塞容器中在室温搅拌5h。将反应混合物用DCM(10mL)稀释,并依次用饱和NaHCO₃(水溶液)(2x15mL)和盐水(15mL)洗涤。将有机层穿过疏水玻璃料,并将滤液在真空中蒸发,得到4-((4-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(776mg,1.523mmol)。LCMS(高pH A):Rt=1.21min,MH⁺=510

[2054] 描述245

[2055] (R)-3-((4-溴-1H-吡啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(D245)

[2056] 在0℃将三氟甲磺酸酐(5.50mL,5.50mmol)添加到(S)-3-氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.07g,4.59mmol)和DIPEA(0.961mL,5.50mmol)在DCM(30mL)中的溶液。20min后,将反应用水洗涤,干燥并在真空中蒸发,得到淡黄色油状物。将该物质溶解在DMF中并添加到4-溴吡啶(0.65g,3.32mmol)和Cs₂CO₃(2.242g,6.88mmol)在DMF(10ml)中的悬浮液,并将混合物在室温搅拌过夜,用水(30ml)淬灭并用EtOAc(2x30ml)萃取。将合并的有机物用水洗涤,干燥,蒸发,并经40g二氧化硅柱用0-40% EtOAc/环己烷洗脱纯化,得到(R)-3-((4-溴-1H-吡啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.04g,2.53mmol,收率55.1%)。LCMS(高pH A):Rt=1.44min,MH⁺=413.1

[2057] 描述246

[2058] (R)-3-((4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(D246)

[2059] 向BrettPhos Pd G3(0.198g,0.219mmol)、3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备;0.642g,2.63mmol)和磷酸三钾(1.161g,5.47mmol)添加(R)-3-((4-溴-1H-吡啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述245中所述制备;0.9g,2.188mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的溶液。将反应脱气(真空/氮气x3),然后在氮气下加热至100℃持续18h(过夜)。混合物用水(50ml)稀释并用EtOAc(2x50ml)萃取。合并的有机物用盐水洗涤,干燥,蒸发并经40g二氧化硅柱用0-100%EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化,得到(R)-3-((4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.61g,1.061mmol,收率48.5%)。LCMS(高pH A):Rt=1.42min,MH⁺=未观察到离子

[2060] 描述247

[2061] 2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-氯烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(D247)

[2062] 将2-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述142所述制备; 630mg, 2.52mmol)、6-氯烟酸(399mg, 2.53mmol)、DIPEA(0.881mL, 5.05mmol)和HATU(1067mg, 2.81mmol)在DMF(5mL)中的混合物在室温搅拌1.5h,将混合物在乙酸乙酯(25mL)和饱和碳酸氢钠溶液(25mL)之间分配,分离水相。将有机相用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,干燥,蒸发并进行色谱分离,用0-50%环己烷的乙酸乙酯溶液洗脱,得到2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-氯烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(651mg, 1.672mmol, 收率66.3%)。LCMS(高pH A):Rt=1.12min, MH⁺=389.1

[2063] 描述248

[2064] 2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-(4-羟基丁氧基)烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(D248)

[2065] 将丁烷-1,4-二醇(0.227mL, 2.57mmol)和氢化钠(60重量%于矿物油中)(104mg, 2.60mmol)在室温于四氢呋喃(3mL)中搅拌10min。将2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-氯烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述247中所述制备; 101mg, 0.259mmol)添加到反应中,并将混合物在60℃搅拌24h。将反应冷却至室温并静置24h。用水(10mL)稀释混合物,并用5%柠檬酸溶液(pH~5)酸化,并用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的萃取物干燥、蒸发并进行色谱分离,用50-100%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱,得到2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-(4-羟基丁氧基)烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(71mg, 0.160mmol, 收率61.8%)。LCMS(高pH A):Rt=1.04min, MH⁺=443.0, 445.0

[2066] 描述249

[2067] 2-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(6-(4-氧代丁氧基)烟酰基)哌嗪-1-基)苯甲腈(D249)

[2068] 将2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-(4-羟基丁氧基)烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述248中所述制备; 76mg, 0.172mmol)和戴斯-马丁氧化剂(191mg, 1.118mmol)溶解于DCM(3mL)中。0.5h后,将混合物在DCM(10mL)和碳酸氢钠(10mL)之间分配,过滤并分离有机相。水相用DCM(5mLx2)萃取,并将合并的有机相用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤,干燥并蒸发,得到2-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(6-(4-氧代丁氧基)烟酰基)哌嗪-1-基)苯甲腈(66mg, 0.150mmol, 收率87%)。LCMS(高pH A):Rt=1.11min, MH⁺=441.0, 443.0

[2069] 描述250

[2070] 4-(4-溴-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D250)

[2071] 向在DMF(20mL)中的4-溴-6-(三氟甲基)-1H-吡啶(2g, 7.55mmol)添加NaH(0.604g, 15.09mmol)。15min后,添加三分之一的4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.32g, 22.64mmol)。在1h后,添加另外三分之一的甲磺酸酯,并将反应在80℃加热。在约另一小时后添加剩余的甲磺酸酯,并将反应在80℃加热过夜。将反应用乙酸乙酯和NH₄Cl稀释,用盐水洗涤,干燥,过滤,在真空中蒸发并经二氧化硅纯化(120g),用0-30% EtOAc的环己烷溶液洗脱,得到作为第一洗脱异构体的4-(4-溴-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.2g, 2.54mmol, 收率33.7%)。LCMS(高pH A):Rt=1.56min, M⁺-tBu⁺=392.0

[2072] 描述251

[2073] 4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-

基)-6-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D251)

[2074] 将3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备;500mg,2.046mmol)、碳酸钾(435mg,3.15mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.074mL,0.472mmol)、碘化铜(I)(45.0mg,0.236mmol)、无水1,4-二噁烷(6mL)和4-(4-溴-6-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述250中所述制备;706mg,1.574mmol)混合,用真空/ N_2 脱气数次,然后在135℃在密封管中反应过夜(约16h)。冷却反应,用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤两次,干燥,过滤,在真空中蒸发,并经二氧化硅(80g)用0-50% EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化,得到4-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(600mg,0.932mmol,收率59.2%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.49\text{min}$, $MH^+=610.3$

[2075] 描述252

[2076] 2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-((5-羟基戊基)氧基)烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(D252)

[2077] 将戊烷-1,5-二醇(817mg,7.84mmol)和氢化钠(60重量%于矿物油中)(317mg,7.93mmol)在室温在四氢呋喃(5mL)中搅拌10min。添加2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-氯烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述247中所述制备;300mg,0.771mmol),并将混合物在60℃搅拌16.5h。混合物用水(10mL)稀释,用5%柠檬酸溶液(pH~5)酸化,并用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的萃取物干燥、浓缩并进行色谱分离,用50-100%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱,得到2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-((5-羟基戊基)氧基)烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(137mg,0.300mmol,收率38.9%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.08\text{min}$, $MH^+=457.0$,459.0

[2078] 描述253

[2079] 2-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(6-((5-氧代戊基)氧基)烟酰基)哌嗪-1-基)苯甲腈(D253)

[2080] 将2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-((5-羟基戊基)氧基)烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述252中所述制备;140.5mg,0.307mmol)和戴斯-马丁氧化剂(197mg,0.464mmol)在DCM(3mL)中搅拌。1.5h后,将混合物在DCM(10mL)和碳酸氢钠(10mL)之间分配,并用DCM(5mLx2)萃取水相。将合并的有机相用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤,干燥并蒸发,得到2-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(6-((5-氧代戊基)氧基)烟酰基)哌嗪-1-基)苯甲腈(185mg,0.407mmol,收率132%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.16\text{min}$, $MH^+=455.0$,457.0

[2081] 描述254

[2082] (1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)溴化锌(II)(D254)

[2083] 将锌(1.308g,20.00mmol)和氯化锂(0.848g,20.00mmol)混合在含有搅拌棒的烧瓶中,并将烧瓶抽真空并用热风枪加热5min,然后用氮气吹扫并重复此过程。添加无水THF(9mL)和1,2-二溴乙烷(0.043mL,0.500mmol),并将灰色混合物加热至60℃并搅拌20min,然后冷却至rt。添加TMS-Cl(0.013mL,0.100mmol)以及碘(0.013g,0.050mmol)在无水THF(1mL)中的溶液,并将混合物加热至60℃同时搅拌20min,然后冷却至室温。在2min内逐滴添加4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.971mL,10mmol)在THF(3mL)中的溶液,然后添加回流冷凝器,真空/ N_2 吹扫(x3),并加热至50℃持续17h。所得混合物用THF(10mL)稀释并静置,使大块固

体沉淀。将锌酸盐溶液用碘溶液滴定以确定浓度。在1mL THF中的I₂ (8.9mg) 被0.12mL的溶液脱色(得到0.29M锌酸盐), 并且在1mL THF中的17.5mg的I₂被0.25mL的溶液脱色(得到0.28M锌酸盐)。取浓度为0.28M, 并且此溶液无需进一步处理即使用。无法对该不稳定且无发色团的物质进行LCMS或NMR, 但该物质成功地用于下一步, 表明其完整性。

[2084] 描述255

[2085] 6-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)哒嗪-3-甲酸甲酯(D255)

[2086] 将6-氯哒嗪-3-甲酸甲酯(650mg, 3.77mmol)和Pd-PEPPSI-IPent(149mg, 0.188mmol)混合于烧瓶中, 并用N₂/真空(x3)吹扫烧瓶。添加无水甲苯(15mL), 搅拌混合物并在冰水浴中冷却5min。在2min内逐滴添加(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)溴化锌(II)(可按照描述254中所述制备; 0.28M于THF中, 15.5mL, 4.34mmol), 然后温热至rt。4.5h后, 反应用水(100mL)、EtOAc(100mL)和HCl(2M aq, 10mL)稀释, 并分离各层。穿过疏水玻璃料过滤有机层并浓缩。将粗品产物溶解在最少的DCM(4mL)中, 并经40g二氧化硅柱用0-100%EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化, 得到6-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)哒嗪-3-甲酸甲酯(482mg, 1.500mmol, 收率39.8%)。LCMS(高pH A): Rt=0.94min, M-BOC⁺=222.0

[2087] 描述256

[2088] 6-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)哒嗪-3-甲酸(D256)

[2089] 向6-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)哒嗪-3-甲酸甲酯(可按照描述255中所述制备; 413mg, 1.285mmol)在二噁烷(10mL)中的搅拌溶液添加氢氧化钠(2M水溶液, 3.21mL, 6.43mmol)。将溶液加热至60℃持续4h, 然后冷却至室温。溶液用EtOAc(50mL)和水(50mL)稀释, 并用逐渐添加乙酸将水层酸化至pH 4。分离各层, 并用EtOAc(50mL)和DCM(2x75mL)萃取水层。将合并的有机层穿过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩, 然后添加EtOAc(20mL), 然后添加环己烷(50mL)并在真空中浓缩(以共沸除去残留的乙酸), 然后重复此过程。另外, 一些产物残留在水层中, 因此通过添加5%柠檬酸溶液(10mL)将水层酸化至pH 2-3并用EtOAc(2x50mL)萃取。有机相用水(20mL)洗涤, 穿过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩。然后将两种残余物合并, 得到6-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)哒嗪-3-甲酸(372mg, 1.210mmol, 收率94%)。LCMS(高pH A): Rt=0.62min, M-BOC⁺=208.0

[2090] 描述257

[2091] 4-(6-(((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D257)

[2092] 向6-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)哒嗪-3-甲酸(可按照描述256中所述制备; 371mg, 1.207mmol)、4-(((1r, 4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述46中所述制备; 393mg, 1.569mmol)和HATU(551mg, 1.449mmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液添加DIPEA(0.632mL, 3.62mmol)。1h后, 混合物用EtOAc(50mL)和水(50mL)稀释, 并分离各层。用水(50mL)洗涤有机层, 干燥(Na₂SO₄), 穿过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩。将粗品产物溶解于最少的DCM中, 并使用24g二氧化硅柱用0-100% EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化, 得到4-(6-(((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(554mg, 1.026mmol, 收率85%)。LCMS(高pH A): Rt=1.34min, M-BOC⁺=440.0, 442.0

[2093] 描述258

[2094] N-(((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(哌啶-4-基)哒嗪-3-甲酰胺

(D258)

[2095] 向在DCM(10mL)中的4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述257中所述制备;554mg,1.026mmol)添加TFA(2.371mL,30.8mmol)。4h后,将溶液浓缩并溶解于EtOAc(30mL)中,并用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)洗涤。水层用EtOAc(30mL)萃取,并将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,穿过疏水玻璃料过滤并浓缩,得到N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(哌啶-4-基)哒嗪-3-基)甲酰胺(462mg,1.050mmol,收率102%)。LCMS(高pH A):Rt=1.08min,MH⁺=440.0,442.0

[2096] 描述259

[2097] 2-(4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯(D259)

[2098] 向悬浮于DMF(3mL)中的N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(哌啶-4-基)哒嗪-3-基)甲酰胺(可按照描述258中所述制备;229mg,0.521mmol)和碳酸钾(180mg,1.301mmol)添加2-溴乙酸叔丁酯(0.085mL,0.573mmol)。1h后,用EtOAc(50mL)和水(50mL)稀释混合物,并分离各层。用水(50mL)和盐水(25mL)洗涤有机层,穿过疏水玻璃料过滤并浓缩得到2-(4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯(273mg,0.493mmol,收率95%)。LCMS(高pH A):Rt=1.31min,MH⁺=554.0,556.0

[2099] 描述260

[2100] 2-(4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌啶-1-基)乙酸,三氟乙酸盐(D260)

[2101] 向在DCM(5mL)中的2-(4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯(可按照描述259中所述制备;273mg,0.493mmol)添加TFA(1.139mL,14.78mmol)。24h后,浓缩溶液,得到2-(4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌啶-1-基)乙酸,三氟乙酸盐(531mg,0.868mmol,收率176%)。LCMS(高pH A):Rt=0.84min,MH⁺=498.0,500.0

[2102] 描述261

[2103] 4-氟-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D261)

[2104] 在0℃向在二氯甲烷(8mL)中的4-氟-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g,4.29mmol)和吡啶(1.695g,1.734mL,21.43mmol)逐滴添加三氟甲磺酸酐(1.33g,0.797mL,4.72mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液。45min后。混合物用二氯甲烷(10mL)稀释并用水(3x5mL)洗涤。将有机相干燥、蒸发并与甲苯共沸,得到4-氟-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.566g,4.29mmol,收率100%),其无需进一步纯化即使用。

[2105] 描述262

[2106] 4-((4-溴-1H-吡啶-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(D262)

[2107] 在0℃向在无水DMF(2mL)中的4-溴-1H-吡啶(392mg,2.00mmol)分批添加氢化钠(60%wt.于油中)(96mg,2.4mmol)。15min后,缓慢添加4-氟-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述261中所述制备;1.56g,4.27mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液,并将混合物温热至室温。18h后,混合物用水(20mL)稀释并用二乙醚

(2x20mL) 萃取。将合并的萃取物用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 干燥, 浓缩并进行色谱分离, 用 0-50% 乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱], 得到 4-((4-溴-1H-吡啶-1-基) 甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (630mg, 1.532mmol, 收率 77%)。LCMS (高 pH A): $R_t = 1.47\text{min}$, $M-tBu^+ = 354.7$

[2108] 描述 263

[2109] 4-((4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基) 甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (D263)

[2110] 将微波小瓶用 3-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (可按照描述 1 中所述制备; 468mg, 1.915mmol)、碳酸钾 (423mg, 3.06mmol)、碘化铜 (I) (44mg, 15mol%) 和 (1S,2S)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺 (33mg, 15mol%) 填充。添加 4-((4-溴-1H-吡啶-1-基) 甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (可按照描述 262 中所述制备; 630mg, 1.532mmol) 在无水二噁烷 (10mL) 中的溶液。用氮气冲洗小瓶, 密封并在 140℃ 搅拌 18h。将反应冷却至室温, 过滤并浓缩。将残余物在水 (15mL) 和二氯甲烷 (15mL) 之间分配, 并分离有机相。用二氯甲烷 (10mL) 萃取水相。将合并的有机物干燥、蒸发并进行色谱分离, 用 0-50% 乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱, 得到 4-((4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基) 甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (210mg, 0.365mmol, 收率 23.85%)。LCMS (高 pH A): $R_t = 1.43\text{min}$, 无 MH^+ 峰。

[2111] 描述 264

[2112] 4-(4-(羟基甲基) 哌啶-1-基) 苯甲酸 (D264)

[2113] 将 4-碘苯甲酸甲酯 (500mg, 1.908mmol)、哌啶-4-基甲醇 (330mg, 2.86mmol)、叔丁醇钠 (367mg, 3.82mmol)、DavePhos (150mg, 20mol%) 和三(二苄叉丙酮) 二钯 (0) (175mg, 10mol%) 在无水二噁烷 (10mL) 中的混合物在 100℃ 搅拌。4h 后, 将混合物冷却至室温, 通过硅藻土过滤, 蒸发并在乙酸乙酯 (10mL) 和水 (15mL) 之间分配。分离水相并通过逐滴添加乙酸 (pH ~ 5) 进行酸化。水相用乙酸乙酯 (3x10mL) 萃取, 并将合并的萃取物干燥并蒸发, 得到 4-(4-(羟基甲基) 哌啶-1-基) 苯甲酸 (300mg, 1.275mmol, 收率 66.8%)。LCMS (高 pH A): $R_t = 0.38\text{min}$, $MH^+ = 236.0$

[2114] 描述 265

[2115] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基)-4-(4-(羟基甲基) 哌啶-1-基) 苯甲酰胺 (D265)

[2116] 将 4-(4-(羟基甲基) 哌啶-1-基) 苯甲酸 (可按照描述 264 中所述制备; 300mg, 1.275mmol)、4-(((1r,4r)-4-氨基环己基) 氧基)-2-氯苯甲腈 (可按照描述 46 中所述制备; 384mg, 1.530mmol)、二异丙基乙胺 (330mg, 0.445mL, 2.55mmol) 和 HATU (582mg, 1.530mmol) 在 DMF (3mL) 中的混合物在室温搅拌。1h 后, 添加饱和碳酸氢钠溶液 (15mL), 并将混合物搅拌 10min。用乙酸乙酯 (3x10mL) 萃取反应。将合并的萃取物用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 干燥, 蒸发并进行色谱分离, 用 50-100% 乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱, 然后用 0-30% 乙醇的乙酸乙酯溶液洗脱, 得到 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基)-4-(4-(羟基甲基) 哌啶-1-基) 苯甲酰胺 (230mg, 0.491mmol, 收率 38.5%)。LCMS (高 pH A): $R_t = 1.11\text{min}$, $MH^+ = 468.0, 470.0$

[2117] 描述 266

[2118] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-甲酰基哌啶-1-基)苯甲酰胺 (D266)

[2119] 将戴斯-马丁氧化剂(95mg,0.224mmol)添加到在二氯甲烷(3mL)中的N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(可按照描述265中所述制备;70mg,0.150mmol)。2h后,用二氯甲烷(5mL)稀释混合物,并添加饱和碳酸氢钠溶液(5mL)。5min后,分离有机相。用二氯甲烷(2x5mL)萃取水相,并将合并的有机物干燥并蒸发,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-甲酰基哌啶-1-基)苯甲酰胺(69mg,0.148mmol,收率99%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.19\text{min}$, $MH^+=466.0,468.0$

[2120] 描述267

[2121] 4-(5-氟-4-碘-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D267)

[2122] 将在甲苯(30mL)中的5-氟-4-碘-1H-吡啶(2.7g,10.34mmol)、4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.16g,20.69mmol)和(三苯基膦亚基)乙腈(6.23g,20.69mmol)在110℃搅拌64h。使反应冷却至室温,并在真空中蒸发。将残余物装入DCM(10mL)中,并在120g二氧化硅柱上使用0-60% EtOAc的环己烷溶液的梯度洗脱纯化,得到黄色胶状物。将该物质装入DCM(6mL)中,并在55g氨基丙基(NH_2)柱上使用0-50% EtOAc的环己烷溶液的梯度洗脱纯化,得到4-(5-氟-4-碘-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.16g,2.61mmol,收率25.2%)。LCMS(甲酸A): $R_t=1.50\text{min}$, $M-tBu^+=399$

[2123] 描述268

[2124] 4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-5-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D268)

[2125] 将碘化铜(I)(0.075g,0.392mmol)、碳酸钾(0.722g,5.22mmol)、3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备;0.766g,3.13mmol)和4-(5-氟-4-碘-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述267中所述制备;1.16g,2.61mmol)的混合物悬浮于无水1,4-二噁烷(15mL)中。添加反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.124mL,0.783mmol),并将烧瓶抽真空并用氮气吹扫(x3)。将混合物在140℃搅拌。18h后,让反应冷却至室温,并添加另外的碘化铜(I)(0.075g,0.392mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.124mL,0.783mmol)和3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.2g)。将烧瓶抽真空并用氮气吹扫(x3),将混合物在140℃搅拌。24h后,使反应冷却至RT并用EtOAc(25mL)稀释。依次用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤有机物,然后穿过疏水玻璃料。在真空中蒸发滤液,并将残余物装入DCM(5mL)中,并在80g二氧化硅柱上使用0-80% EtOAc的环己烷溶液的梯度洗脱纯化,得到4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-5-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(96mg,0.171mmol,收率6.56%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.45\text{min}$, $MH^+=561$

[2126] 描述269

[2127] (R)-3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(D269)

[2128] 将在甲苯(5mL)中的4-溴-1H-吡啶(0.3mL,2.392mmol)、(S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.34g,7.16mmol)和2-(三苯基-15-亚膦基)乙腈(1.44g,4.78mmol)在110℃加热64h。将反应在真空中浓缩,溶于DCM(1.5mL)中,并装载到环己烷预处理的120g Redisep二氧化硅柱上,用0-45% TBME的环己烷溶液洗脱,得到(R)-3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)吡咯烷-

1-甲酸叔丁酯(278mg, 0.761mmol, 收率31.8%)。LCMS (高pH A): $R_t = 1.44\text{min}$, $M - t\text{Bu}^+ = 308.9, 310.9$

[2129] 描述270

[2130] (R)-3-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(D270)

[2131] 将3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备; 203mg, 0.831mmol)、碳酸钾(215mg, 1.556mmol)、碘化铜(I)(22mg, 0.116mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.036mL, 0.228mmol)以及(R)-3-(4-溴-1H-吡咯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(可按照描述269中所述制备; 278mg, 0.761mmol)在无水1,4-二噁烷(8.8mL)中的溶液在微波小瓶中混合, 用氮气冲洗, 密封并在140℃加热。20h后, 将反应冷却至室温, 在真空中蒸发并用DCM(15mL)和水(15mL)稀释。分离各层, 并用DCM(15mL)萃取水层。将有机物合并, 通过穿过疏水玻璃料干燥, 浓缩, 溶解在最少的DCM中并装载到环己烷预处理的24g Rediseop二氧化硅柱上, 用0-50% EtOAc的环己烷溶液洗脱, 得到(R)-3-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(221mg, 0.418mmol, 收率54.9%)。LCMS (高pH A): $R_t = 1.38\text{min}$, $M + \text{Na}^+ = 551.3$

[2132] 描述271

[2133] (S)-3-(4-溴-1H-吡咯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(D271)

[2134] 将在甲苯(3.4mL)中的4-溴-1H-吡咯(0.2mL, 1.595mmol)、(R)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(910mg, 4.86mmol)和2-(三苯基-15-亚膦基)乙腈(961mg, 3.19mmol)在110℃加热68h。将反应在真空中浓缩, 溶解于最少的DCM中, 并装载到环己烷预处理的80g Rediseop二氧化硅柱上, 用0-40% TBME的环己烷溶液洗脱, 得到(S)-3-(4-溴-1H-吡咯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(297mg, 0.813mmol, 收率51.0%)。LCMS (高pH A): $R_t = 1.44\text{min}$, $M - t\text{Bu}^+ = 308.9, 310.9$

[2135] 描述272

[2136] (S)-3-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(D272)

[2137] 将3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备; 217mg, 0.886mmol)、碳酸钾(230mg, 1.667mmol)、碘化铜(I)(23.23mg, 0.122mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.038mL, 0.244mmol)以及(S)-3-(4-溴-1H-吡咯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(可按照描述271中所述制备; 297mg, 0.813mmol)在无水1,4-二噁烷(9.5mL)中的溶液在微波小瓶中混合, 用氮气冲洗, 密封并在140℃加热。17hr后, 将反应冷却至室温, 在真空中蒸发并用DCM(15mL)和水(15mL)稀释。分离各层, 并用DCM(15mL)萃取水层。合并有机物, 通过穿过疏水玻璃料干燥, 浓缩, 溶解在最少的DCM中并装载到环己烷预处理的24g Rediseop二氧化硅柱上, 用0-50% EtOAc的环己烷溶液洗脱, 得到(S)-3-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(243mg, 0.460mmol, 收率56.5%)。LCMS (高pH A): $R_t = 1.38\text{min}$, $M\text{NH}_4^+ = 546.3$

[2138] 描述273

[2139] 6-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(D273)

[2140] 将在甲苯(1441mg, 4.78mmol)中的4-溴-1H-吡啶(0.3mL, 2.392mmol)、6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1530mg, 7.18mmol)和2-(三苯基-15-亚膦基)乙腈(961mg, 3.19mmol)在110℃加热67h。将反应在真空中浓缩, 溶解于最少的DCM中并装载到环己烷预处理的110g SNAP氨基D二氧化硅柱上, 用0-30% EtOAc的环己烷溶液洗脱, 得到6-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(642mg, 1.641mmol, 收率68.6%)。LCMS(高pH A): Rt=1.47min, MH⁺=391.1, 393.1

[2141] 描述274

[2142] 6-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(D274)

[2143] 将3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备; 274mg, 1.120mmol)、碳酸钾(291mg, 2.106mmol)、碘化铜(I)(29.3mg, 0.154mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.049mL, 0.308mmol)以及6-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(可按照描述273中所述制备; 402mg, 1.027mmol)在无水1,4-二噁烷(11.5mL)中的溶液在微波小瓶中混合, 用氮气冲洗, 密封并在140℃加热。18h后, 将反应冷却至室温, 在真空中蒸发并用DCM(15mL)和水(15mL)稀释。分离各层, 并用DCM(15mL)萃取水层。将有机物合并, 通过穿过疏水玻璃料干燥, 浓缩, 溶解在最少的DCM中并装载到环己烷预处理的24g Redisep二氧化硅柱上, 用0-50% EtOAc的环己烷溶液洗脱, 得到6-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(422mg, 0.761mmol, 收率74.0%)。LCMS(高pH A): Rt=1.43min, MNH₄⁺=572.2

[2144] 描述275

[2145] 2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-(2,2-二乙氧基乙氧基)烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(D275)

[2146] 将2,2-二乙氧基乙-1-醇(172mg, 1.282mmol)和氢化钠(按wt.计60%于矿物油中)(51mg, 1.275mmol)搅拌20min。添加2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-氯烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述247中所述制备; 162mg, 0.416mmol)在四氢呋喃(8mL)中的溶液, 并将混合物在60℃搅拌16.5h。将反应在乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)之间分配, 并用乙酸乙酯(10mLx1)萃取水相。将合并的有机相用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤, 干燥, 蒸发并进行色谱分离, 用0-100%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱, 得到2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-(2,2-二乙氧基乙氧基)烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(146mg, 0.300mmol, 收率72.0%)。LCMS(高pH A): Rt=1.26min, MH⁺=441.0, 443.0

[2147] 描述276

[2148] 2-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(6-(2-氧代乙氧基)烟酰基)哌嗪-1-基)苯甲腈(D276)

[2149] 将2M盐酸(3mL, 6.00mmol)添加到在四氢呋喃(3mL)中的2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-(2,2-二乙氧基乙氧基)烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述275中所述制备; 100mg, 0.205mmol)。3h后, 将反应加热至60℃。1.5h后, 将混合物在饱和碳酸氢钠(10mL)和乙酸乙酯(10mL)之间分配, 并用乙酸乙酯(10mL)萃取水相。将合并的有机相用水(25mL)

和盐水 (25mL) 洗涤,干燥并蒸发,得到2-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(6-(2-氧代乙氧基)烟酰基)哌啶-1-基)苯甲腈 (40mg, 0.097mmol, 收率47.2%)。LCMS (甲酸A): Rt = 0.89min, MH^+ = 413.1, 415.1

[2150] 描述277

[2151] 4-(2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸苄酯 (D277)

[2152] 将冷却至0℃的在THF (75mL) 中的2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (3g, 15.96mmol)、三苯基磷 (8.37g, 31.9mmol) 和4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯 (11.26g, 47.9mmol) 用在10mL THF的偶氮二甲酸二异丙酯 (6.20mL, 31.9mmol) 逐滴处理。将反应温热至室温。3h后,将混合物在真空中浓缩,并经二氧化硅330g柱用0-40% EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化,得到4-(2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸苄酯 (6g, 14.06mmol, 收率88%)。LCMS (高pH A): Rt = 1.38min, MH^+ = 405.1

[2153] 描述278

[2154] 4-(2-氯-4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸苄酯 (D278)

[2155] 将3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (可按照描述1中所述制备; 1.013g, 4.15mmol)、4-(2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸苄酯 (可按照描述277中所述制备; 1.4g, 3.45mmol)、无水1,4-二噁烷 (14mL)、Xantphos (0.400g, 0.691mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (0.316g, 0.345mmol) 和 Cs_2CO_3 (2.251g, 6.91mmol) 混合,用真空/ N_2 脱气数次,并在110℃在微波管中加热1h。过滤反应,并用乙酸乙酯和水稀释滤液。有机层用盐水洗涤,干燥 ($MgSO_4$),过滤,在真空中浓缩,经二氧化硅 (80g) 用0-40% EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化,得到4-(2-氯-4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸苄酯 (1.2g, 1.859mmol, 收率53.8%)。LCMS (高pH A): Rt = 1.49min, MH^+ = 613.1, 615.1

[2156] 描述279

[2157] 1-(2-氯-7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (D279)

[2158] 将4-(2-氯-4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸苄酯 (可按照描述278中所述制备; 1150mg, 1.875mmol) 和氧化铂 (IV) (85mg, 0.375mmol) 在异丙醇 (12mL) 和HCl (1.0M aq, 2mL, 2.000mmol) 中在滴定管压力氢化。2h后,将混合物过滤;浓缩;溶于DCM;用水、碳酸氢钠和盐水洗涤;干燥 ($MgSO_4$);过滤;浓缩并经C18二氧化硅 (100g) 用30-80% MeCN于10mM pH 10 NH_4CO_2H (aq) 中洗脱纯化,得到1-(2-氯-7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (400mg, 0.793mmol, 收率42.3%)。LCMS (高pH A): Rt = 1.24min, MH^+ = 479.1, 481.1

[2159] 描述280

[2160] 2-甲基-1,3-二硝基-5-(三氟甲基)苯 (D280)

[2161] 在防爆罩后向浸入水浴中的500mL三颈圆底烧瓶中的浓硫酸 (250mL, 4690mmol) 分批缓慢添加硝酸 (29.9mL, 468mmol),保持温度低于50℃。添加1-甲基-4-(三氟甲基)苯 (30g, 187mmol)。40h后,将混合物小心倒入0.5kg的冰中,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,干

干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。将残余物重新溶解在乙酸乙酯中, 并用碳酸氢钠溶液洗涤, 此时混合物的水层和有机层均变成鲜红色。分离水层并用乙酸乙酯萃取直至大部分橙色被萃取出来, 然后将合并的有机层用盐水 (2X) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并在真空中蒸发, 得到 2-甲基-1,3-二硝基-5-(三氟甲基) 苯 (44g, 0.176mol, 收率 89%)。LCMS (甲酸 A): $R_t = 1.15\text{min}$, $\text{MH}^+ = 250.1$

[2162] 描述 281

[2163] 6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-胺 (D281)

[2164] 向在乙腈 (160mL) 中的 2-甲基-1,3-二硝基-5-(三氟甲基) 苯 (可按照描述 280 中所述制备; 40g, 160mmol) 添加 DMF-DMA (64.2mL, 480mmol), 并将反应加热至 80°C 。0.5h 后, 将反应在真空中浓缩, 得到粉末 (E)-2-(2,6-二硝基-4-(三氟甲基) 苯基)-N,N-二甲基乙烯-1-胺 (约 50g), 将其悬浮于乙酸 (400mL) 中。另外, 铁 (73.2g, 1311mmol) 在三颈烧瓶中在乙酸 (400mL) 中用机械搅拌器剧烈搅拌, 并温热至 50°C 。停止加热, 并在 1h 内分五批添加 (E)-2-(2,6-二硝基-4-(三氟甲基) 苯基)-N,N-二甲基乙烯-1-胺在乙酸中的悬浮液, 保持温度低于 100°C 。将温度保持在 90°C 持续 1h, 然后将反应稍微冷却并通过硅藻土垫过滤, 用乙腈洗涤。将滤液在真空中蒸发, 溶于乙酸乙酯中并用水/盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 浓缩并经二氧化硅 (330g) 用 0-30% EtOAc 于 (1:1 DCM/环己烷) 中洗脱纯化, 得到棕黑色固体, 将其从热乙酸乙酯/环己烷中重结晶, 得到 6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-胺 (6.5g, 30.8mmol, 收率 18.83%)。LCMS (高 pH A): $R_t = 0.90\text{min}$, $\text{MH}^+ = 201.1$

[2165] 描述 282

[2166] 4-(4-氨基-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基) 哌啶-1-甲酸苄酯 (D282)

[2167] 将 NaH (0.899g, 22.48mmol) 和 6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-胺 (可按照描述 281 中所述制备; 1.5g, 7.49mmol) 在室温搅拌 15min, 然后用三分之一的 4-((甲基磺酰基) 氧基) 哌啶-1-甲酸苄酯 (7.04g, 22.48mmol) 处理, 并在 90°C 加热。1h 后, 将反应冷却至 0°C , 并用更多的 NaH (0.899g, 22.48mmol) 处理, 加热至 90°C , 并用剩余的甲磺酸酯 (以每小时的间隔以两次大致相等的量) 处理。将混合物冷却, 用乙酸乙酯和 NH_4Cl 稀释, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 浓缩, 并经二氧化硅 (120g) 纯化, 用 0-40% EtOAc 的环己烷溶液洗脱, 得到 4-(4-氨基-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基) 哌啶-1-甲酸苄酯 (1.7g, 3.71mmol, 收率 49.5%)。LCMS (高 pH A): $R_t = 1.30\text{min}$, $\text{MH}^+ = 418.2$

[2168] 描述 283

[2169] 4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基) 哌啶-1-甲酸苄酯 (D283)

[2170] 将 4-(4-氨基-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基) 哌啶-1-甲酸苄酯 (可按照描述 282 中所述制备; 1.7g, 4.07mmol) 和丙烯酸 (0.839mL, 12.22mmol) 搅拌 24h, 然后静置 8h。反应用乙酸 (5mL) 和尿素 (1.223g, 20.36mmol) 处理, 并在 130°C 加热过夜 (约 16h)。浓缩反应; 溶于乙基乙酸酯; 用水、碳酸氢钠和盐水洗涤; 干燥 (MgSO_4); 过滤; 浓缩并经二氧化硅 (120g) 用 50-100% EtOAc 的环己烷溶液洗脱纯化, 得到 4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基) 哌啶-1-甲酸苄酯 (1.6g, 2.95mmol, 收率 72.5%)。LCMS (高 pH A): $R_t = 1.19\text{min}$, $\text{MH}^+ = 532.1$

[2171] 描述 284

[2172] (3-溴吡啶-2-基)甲胺(D284)

[2173] 在0℃向在无水甲苯(30mL)中的3-溴吡啶甲腈(3.25g,17.76mmol)在15min内逐滴添加三氯化铝-N,N-二甲基乙胺复合物(0.5M于甲苯中,71.0mL,35.5mmol)。在添加完成后,让混合物温热至室温。2h后,将反应冷却至0℃,并逐滴添加甲醇(15mL)(剧烈反应)。添加酒石酸钠钾的饱和溶液(罗谢尔盐(Rochelle's salt))(100mL),并将混合物在室温搅拌15分钟。分离有机相,并用二氯甲烷(2x50mL)萃取水相。将合并的有机物干燥并蒸发,得到(3-溴吡啶-2-基)甲胺(2.11g,11.28mmol,收率63.5%)。LCMS(高pH A):Rt=0.58min,MH⁺=186.9,188.9

[2174] 描述285

[2175] 4-(((3-溴吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D285)

[2176] 将1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-甲酸(2.155g,9.4mmol)、(3-溴吡啶-2-基)甲胺(可按照描述284中所述制备;2.11g,11.28mmol)、二异丙基乙胺(2.43g,3.28mL,18.80mmol)和HATU(4.29g,11.28mmol)在DMF(15mL)中的混合物在室温搅拌2小时。添加饱和的碳酸氢钠溶液(50mL),并将混合物搅拌10分钟。用乙酸乙酯(3x50mL)萃取混合物。用5%柠檬酸水溶液(30mL)、水(30mL)和盐水(30mL)洗涤合并的萃取物。将有机相干燥、蒸发并进行色谱分离,用0-100%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱,得到4-(((3-溴吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.64g,4.12mmol,收率43.8%)。LCMS(高pH A):Rt=1.00min,MH⁺=399.9

[2177] 描述286

[2178] 4-(8-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D286)

[2179] 将三氯化磷(3.08g,1.872mL,20.09mmol)缓慢添加到4-(((3-溴吡啶-2-基)甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述285中所述制备;1.6g,4.02mmol)在甲苯(50mL)中的搅拌悬浮液,并将反应加热至120℃。3h后,将混合物冷却至室温,并通过逐滴添加饱和碳酸氢钠溶液进行碱化。将混合物蒸发至干,并将得到的产物悬浮于四氢呋喃(50mL)和甲醇(5mL)中。15min后,过滤混合物,滤液用三乙胺(0.406g,0.560mL,4.02mmol)和二碳酸二叔丁酯(0.877g,4.02mmol)处理。2h后,蒸发溶剂,并将残余物进行色谱分离,用10-70%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱,得到4-(8-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(425mg,1.118mmol,收率27.8%)。LCMS(甲酸A):Rt=0.98min,MH⁺=381.9

[2180] 描述287

[2181] 4-(8-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D287)

[2182] 将4-(8-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述286中所述制备;405mg,1.657mmol)、碳酸钾(305mg,2.209mmol)、碘化铜(I)(43mg,20mol%)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(32mg,0.035mL,20mol%)以及3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备;185mg,0.486mmol)在无水1,4-二噁烷(10mL)中的溶液在微波小瓶中混合,用氮气冲洗,密封并在140℃加热。18hr后,添加另外部分的碘化铜(I)(43mg,20mol%)和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(32mg,0.035mL,20mol%),并将反应混合物在140℃搅拌。24h后,将反应冷却至室温,静置5天,通过硅藻土过滤,在真空中蒸发,并用DCM(15mL)和水(15mL)稀释。分离各层,并用DCM(10mL)

萃取水层。将有机物合并、干燥、浓缩并进行色谱分离,用50-100% EtOAc的环己烷溶液洗脱,然后用0-20% EtOH的EtOAc溶液洗脱,得到4-(8-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(287mg,0.528mmol,收率47.8%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.25\text{min}$, $MH^+=544.1$

[2183] 描述288

[2184] 3-((6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(D288)

[2185] 向在冰水浴中的3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(131mg,0.755mmol)和60% NaH于矿物油中(32.1mg,0.802mmol)添加DMF(3ml)。20min后,添加6-氯-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述90中所述制备;196mg,0.501mmol)。90min后,在温热至室温的同时,用水(10ml)和EtOAc(10ml)稀释混合物,并分离各层。将有机层用水(10ml)洗涤,穿过疏水玻璃料并在真空中浓缩,并经二氧化硅(24g)柱用0-100% EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化,得到3-((6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(307mg,0.581mmol,收率116%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.33\text{min}$, $M-tBu^+=472.0,473.9$

[2186] 描述289

[2187] 6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(D289)

[2188] 向在DCM(5mL)中的3-((6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(可按照描述288中所述制备;306mg,0.580mmol)添加TFA(1.786mL,23.18mmol)。5h后,将反应浓缩,溶解于DCM(20mL)中并稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)洗涤。将水层用DCM(20mL)萃取,并将合并的有机层穿过疏水玻璃料过滤并在真空中浓缩,得到6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(210mg,0.491mmol,收率85%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.01\text{min}$, $MH^+=428.1,430.1$

[2189] 描述290

[2190] 1-(1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(D290)

[2191] 将在甲苯(100mL)中的1H-吡啶-4-胺(25g,189mmol)和丙烯酸(38.9mL,567mmol)在50℃搅拌。2h后,在真空中除去甲苯,并用AcOH(150mL)和尿素(68.2g,1135mmol)处理混合物,并在140℃加热。18h后,用水(150mL)处理冷却的混合物以沉淀产物,但此方法失败(留下深色、水不混溶的粘稠油状物)。将混合物蒸发至干,并将残余物用甲醇(60mL)处理,搅拌以形成溶液,然后用水(200mL)处理。通过过滤收集所得沉淀物。将滤液进一步浓缩,得到另外两批沉淀,得到1-(1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(19.2g,83.8mmol,收率44.28%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.52\text{min}$, $MH^+=230.1$

[2192] 描述291

[2193] 1-(1H-吡啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(D291)

[2194] 向1-(1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述290中所述制备;2.85g,12.43mmol)在DIPEA(8.6ml,49.2mmol)中的悬浮液添加在DCM(8.6ml)中的SEM-Cl

(6.3ml, 35.5mmol)。20h后,用DCM(150mL)和sat.aq.NaHCO₃(150mL)稀释反应。分离各层,并将有机物穿过疏水玻璃料干燥,浓缩并装载到环己烷预处理的330g Redisep二氧化硅柱上,用0-50%EtOAc的环己烷溶液洗脱,得到1-(1H-吡啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.25g,6.26mmol,收率50.3%)。LCMS(高pH A): Rt=1.14min, MH⁻=358.3

[2195] 描述292

[2196] 4-(2-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D292)

[2197] 将在甲苯(6.40ml)中的4-(2-羟基乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.048g,8.93mmol)、2-(三苯基-15-亚膦基)乙腈(1.794g,5.95mmol)和1-(1H-吡啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述291中所述制备;1.070g,2.98mmol)加热至110℃。18h后,让混合物冷却至室温。将反应浓缩,溶解于最少的DCM中并装载到环己烷预处理的80gRedisep二氧化硅柱上,用0-50% EtOAc的环己烷溶液洗脱,得到4-(2-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.6209g,2.84mmol,收率95%)。LCMS(甲酸A):Rt=1.49min,M-BOC⁺=471.3

[2198] 描述293

[2199] (R)-3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D293)

[2200] 将在甲苯(7.16mL)中的4-溴-1H-吡啶(0.422mL,3.36mmol)、(S)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2031mg,10.09mmol)和2-(三苯基-15-亚膦基)乙腈(2534mg,8.41mmol)加热至110℃。67h后,使反应冷却至室温,浓缩,溶解于最少的DCM中并装载到环己烷预处理的110g SNAP氨基D二氧化硅柱上,并用0-15% EtOAc的环己烷溶液洗脱,得到(R)-3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(206mg,0.407mmol,收率12.11%)。LCMS(高pH A):Rt=1.51min,MH⁺=381.1

[2201] 描述294

[2202] (R)-3-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D294)

[2203] 将(R)-3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述293中所述制备;238mg,0.627mmol)、碳酸钾(178mg,1.286mmol)、碘化铜(I)(18mg,0.095mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.030mL,0.19mmol)以及3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备;167mg,0.684mmol)在无水1,4-二噁烷(7mL)中的溶液在微波小瓶中混合,用氮气冲洗,密封并在140℃加热。18hr后,将反应冷却至室温,静置5天,通过滤纸过滤,在真空中蒸发并用DCM(10mL)和水(10mL)稀释。分离各层,并用DCM(10mL)萃取水层。将有机物合并、干燥、浓缩、溶解在最少的DCM中并装载到环己烷预处理的12g Redisep二氧化硅柱上,用0-50% EtOAc的环己烷溶液洗脱,得到(R)-3-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(168mg,0.310mmol,收率49.3%)。LCMS(高pH A):Rt=1.46min,MNH₄⁺=560.2

[2204] 描述295

[2205] (S)-3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (D295)

[2206] 将在甲苯 (7.16mL) 中的 4-溴-1H-吡啶 (0.422mL, 3.36mmol)、(R)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.03g, 10.09mmol) 和 2-(三苯基-15-亚磷基)乙腈 (2.53g, 8.41mmol) 加热至 110℃。67h 后, 使反应冷却至室温, 浓缩, 溶解于最少的 DCM 中并装载到环己烷预处理的 110g SNAP 氨基 D 二氧化硅柱上, 并用 0-15% EtOAc 的环己烷溶液洗脱, 得到 (S)-3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (265mg, 0.524mmol, 收率 15.57%)。LCMS (高 pH A): Rt = 1.51min, $M-tBu^+ = 323.0, 325.0$

[2207] 描述 296

[2208] (S)-3-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (D296)

[2209] 将 (S)-3-(4-溴-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (可按照描述 295 中所述制备; 260mg, 0.685mmol)、碳酸钾 (194mg, 1.405mmol)、碘化铜 (I) (19.6mg, 0.103mmol)、反式-N, N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (0.032mL, 0.206mmol) 以及 3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (可按照描述 1 中所述制备; 183mg, 0.747mmol) 在无水 1,4-二噁烷 (7.7mL) 中的溶液在微波小瓶中混合, 用氮气冲洗, 密封并在 140℃ 加热。18h 后, 将反应冷却至室温, 通过滤纸过滤, 在真空中蒸发并用 DCM (10mL) 和水 (10mL) 稀释。分离各层, 并用 DCM (10mL) 萃取水层。将有机物合并、干燥、浓缩、溶解在最小的 DCM 中并装载到环己烷预处理的 12g Rediseq 二氧化硅柱上, 用 0-50% EtOAc 的环己烷溶液洗脱, 得到 (S)-3-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (184mg, 0.339mmol, 收率 49.5%)。LCMS (高 pH A): Rt = 1.46min, $MNH_4^+ = 560.2$

[2210] 描述 297

[2211] 2-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (D297)

[2212] 将在甲苯 (5.1mL) 中的 4-溴-1H-吡啶 (0.3mL, 2.392mmol)、2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (1732mg, 7.18mmol) 和 2-(三苯基-15-亚磷基)乙腈 (1441mg, 4.78mmol) 加热至 110℃。66h 后, 使反应冷却至室温, 浓缩, 溶解于最少的 DCM 中并装载到环己烷预处理的 110g SNAP 氨基 D 二氧化硅柱上, 并用 0-20% EtOAc 的环己烷溶液洗脱, 得到 2-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (642mg, 1.531mmol, 收率 64.0%)。LCMS (高 pH A): Rt = 1.60min, $MH^+ = 419.1, 421.1$

[2213] 描述 298

[2214] 2-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (D298)

[2215] 将在无水 1,4-二噁烷 (17mL) 中的 2-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (可按照描述 297 中所述制备; 636mg, 1.587mmol)、碳酸钾 (430mg, 3.11mmol)、碘化铜 (I) (43.3mg, 0.227mmol)、反式-N, N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (71.7μL, 0.455mmol) 和 3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (可按照描述 1 中所述制备; 404mg, 1.653mmol) 在微波小瓶中混合, 用氮气冲洗, 密封并在 140℃ 加热。18h 后, 将反应冷却至室温, 通过滤纸过滤, 在真空中蒸发并用 DCM (20mL) 和水 (20mL) 稀释。分离各层, 并用 DCM (20mL) 萃取水层。将有机物合并、干燥、浓缩、溶解在最小的 DCM 中并装载到环己烷

预处理的40g Redisep二氧化硅柱上,用0-40% EtOAc的环己烷溶液洗脱,得到2-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(663mg,1.138mmol,收率75%)。LCMS(高pH A):Rt=1.53min,MH⁺=583.2

[2216] 描述299

[2217] 5-溴-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)吡啶甲酰胺(D299)

[2218] 将5-溴吡啶甲酸(250mg,1.238mmol)、4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述46中所述制备;372mg,1.485mmol)、二异丙基乙胺(320mg,0.432mL,2.475mmol)和HATU(565mg,1.485mmol)在DMF(5mL)中的混合物在室温搅拌65h。添加饱和碳酸氢钠溶液(15mL),并用二氯甲烷(3x10mL)萃取混合物。将合并的萃取物用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机相干燥、浓缩并进行色谱分离,用0-60%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱,得到5-溴-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)吡啶甲酰胺(344mg,0.791mmol,收率63.9%)。LCMS(高pH A):Rt=1.31min,MH⁻=434.1

[2219] 描述300

[2220] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺(D300)

[2221] 将5-溴-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)吡啶甲酰胺(可按照描述299中所述制备;250mg,0.575mmol)、哌啶-4-基甲醇(132mg,1.150mmol)、叔丁醇钠(111mg,1.150mmol)、DavePhos(45mg,20mol%)和三(二苄叉丙酮)二钯(0)(57mg,10mol%)在无水二噁烷(5mL)中的混合物在80℃在氮气下搅拌。18h后,将混合物冷却至室温,在水(15mL)和二氯甲烷(20mL)之间分配,并通过硅藻土过滤。将有机相分离、干燥、浓缩并进行色谱分离,用50-100%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱,然后用0-10%乙醇的乙酸乙酯溶液洗脱,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺(59mg,0.126mmol,收率21.9%)。LCMS(高pH A):Rt=1.13min,MH⁺=469.1

[2222] 描述301

[2223] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶甲酰胺(D301)

[2224] 将戴斯-马丁氧化剂(109mg,0.256mmol)添加到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺(可按照描述300中所述制备;80mg,0.171mmol)在二氯甲烷(5mL)溶液中。将反应在室温搅拌2h,用二氯甲烷(5mL)稀释,并用饱和碳酸氢钠溶液(10mL)洗涤。将水相用二氯甲烷(5mL)萃取,并将合并的有机物干燥并蒸发,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶甲酰胺(80mg,0.171mmol,收率100%)。LCMS(高pH A):Rt=1.20min,MH⁺=467.1

[2225] 描述302

[2226] 4-溴-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-氟苯甲酰胺(D302)

[2227] 将5-溴吡啶甲酸(4-溴-2-氟苯甲酸(250mg,1.142mmol)、4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈(描述46;343mg,1.370mmol)、二异丙基乙胺(295mg,0.399mL,2.283mmol)和HATU(521mg,1.370mmol)在DMF(3mL)中的混合物在室温搅拌1h。添加饱和碳酸氢钠溶液(10mL),并用EtOAc(2x10mL)萃取混合物。将合并的萃取物用2M盐酸(5mL)、水

(5mL)和盐水(5mL)洗涤。将有机相干燥、浓缩并进行色谱分离,用0-60%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱,得到4-溴-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-氟苯甲酰胺(465mg, 1.029mmol,收率90%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.32\text{min}$, $MH^+=452.8$

[2228] 描述303

[2229] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-氟-4-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(D303)

[2230] 将4-溴-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-氟苯甲酰胺(可按照描述302中所述制备;250mg,0.553mmol)、哌啶-4-基甲醇(127mg,1.107mmol)、叔丁醇钠(106mg,1.107mmol)、DavePhos(45mg,20mol%)和三(二苄叉丙酮)二钯(0)(54mg,10mol%)在水(10mL)和二氯甲烷(10mL)之间分配,并通过硅藻土过滤。分离有机相,干燥,浓缩并进行色谱分离,用50-100%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱,然后用0-10%乙醇的乙酸乙酯溶液洗脱,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-氟-4-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(66mg,0.136mmol,收率24.54%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.19\text{min}$, $MH^+=486.1, 488.0$

[2231] 描述304

[2232] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-氟-4-(4-甲酰基哌啶-1-基)苯甲酰胺(D304)

[2233] 将戴斯-马丁氧化剂(85mg,0.201mmol)添加到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-氟-4-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(可按照描述303中所述制备;65mg,0.134mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将反应在室温搅拌2h,用二氯甲烷(5mL)稀释,并用饱和碳酸氢钠溶液(10mL)洗涤。用二氯甲烷(5mL)萃取水相,将合并的有机物干燥并蒸发,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-氟-4-(4-甲酰基哌啶-1-基)苯甲酰胺(64mg,0.132mmol,收率99%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.26\text{min}$, $MH^+=484.0, 486.0$

[2234] 描述305

[2235] (S)-3-((6-(((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(D305)

[2236] 向在冰水浴中冷却的(S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(141mg,0.755mmol)和60%NaH于矿物油中(32.1mg,0.802mmol)添加DMF(3ml)。20min后,添加6-氯-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述90中所述制备;196mg,0.501mmol),并将反应持续20h,同时温热至室温。用水(10ml)和EtOAc(10ml)稀释反应混合物,并分离各层。将有机层用水(10ml)洗涤,穿过疏水玻璃料,在真空中浓缩,溶解在最小体积的DCM中并装载到24g二氧化硅柱上,用0-80% EtOAc的环己烷溶液洗脱,得到(S)-3-((6-(((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(267mg,0.493mmol,收率98%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.35\text{min}$, $M-BOC^+=442.0, 444.0$

[2237] 描述306

[2238] N-((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(((S)-吡咯烷-3-基)氧基)哒嗪-3-甲酰胺(D306)

[2239] 向在DCM(5mL)中的(S)-3-((6-(((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基

甲酰基) 哒嗪-3-基) 氧基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(可按照描述305中所述制备; 267mg, 0.493mmol) 中添加TFA(1.518mL, 19.70mmol)。6h后, 将反应浓缩, 溶解于DCM(20mL) 中, 并用 sat.aq. 碳酸氢钠溶液(20mL) 稀释。将分离的水层用DCM(20mL) 萃取, 并将合并的有机层穿过疏水玻璃料过滤并浓缩, 得到N-((1r, 4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基)-6-((S)-吡咯烷-3-基) 氧基) 哒嗪-3-甲酰胺(198mg, 0.448mmol, 收率91%)。LCMS(高pH A): Rt=1.06min, MH⁺=442.0, 444.0

[2240] 描述307

[2241] 4-(1-(4-溴-1H-吡啶-1-基) 乙基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯(D307)

[2242] 将4-溴-1H-吡啶(0.30mL, 2.392mmol)、4-(1-羟基乙基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.55g, 6.76mmol) 和2-(三苯基-15-亚膦基) 乙腈(1.441g, 4.78mmol) 在甲苯(5.10mL) 中的混合物加热至110℃。18h后, 使反应冷却至室温, 浓缩, 溶解于DCM(5mL) 中并装载到环己烷预处理的110g SNAP氨基D二氧化硅柱上, 用0-15% EtOAc的环己烷溶液洗脱, 得到4-(1-(4-溴-1H-吡啶-1-基) 乙基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯(177mg, 0.435mmol, 收率18.17%)。LCMS(高pH A): Rt=1.56min, M-tBu⁺=351.1, 353.0

[2243] 描述308

[2244] 4-(1-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基) 乙基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯(D308)

[2245] 将3-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备; 130mg, 0.532mmol)、碳酸钾(138mg, 1.001mmol)、碘化铜(I)(13.96mg, 0.073mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.023mL, 0.147mmol) 以及4-(1-(4-溴-1H-吡啶-1-基) 乙基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述307中所述制备; 199mg, 0.489mmol) 在无水1,4-二噁烷(5.5mL) 中的溶液在微波小瓶中混合、密封、用氮气鼓泡并在140℃加热。18h后, 将反应冷却至室温, 通过滤纸过滤, 在真空中浓缩, 并用DCM(15mL) 和水(15mL) 稀释。分离各层, 并用DCM(15mL) 萃取水层。合并有机物, 通过穿过疏水玻璃料干燥, 浓缩, 溶解在最少量的DCM中, 并装载到环己烷预处理的12g RediseP二氧化硅柱上, 用0-50% EtOAc的环己烷溶液洗脱, 得到4-(1-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基) 乙基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯(164mg, 0.287mmol, 收率58.8%)。LCMS(高pH A): Rt=1.50min, MNH₄⁺=588.2

[2246] 描述309

[2247] N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基)-6-(2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基) 哒嗪-3-甲酰胺(D309)

[2248] 将6-氯-N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基) 哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述90中所述制备; 200mg, 0.511mmol)、7-氮杂螺[3.5]壬-2-醇盐酸盐(109mg, 0.613mmol) 和二异丙基乙胺(198mg, 0.268mL, 1.534mmol) 在二甲基亚砜(3mL) 中在80℃加热。20h后, 将混合物冷却至室温并在乙酸乙酯(15mL) 和水(15mL) 之间分配。分离有机相, 并用乙酸乙酯(2x5mL) 萃取水相。将合并的有机物用盐水(10mL) 洗涤, 干燥, 浓缩并进行色谱分离, 用50-100% 乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱, 然后用0-10% 乙醇的乙酸乙酯溶液洗脱, 得到N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基)-6-(2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基) 哒嗪-3-甲酰胺(225mg, 0.454mmol, 收率89%)。LCMS(高pH A): Rt=1.12min, MH⁺=496.1, 498.0

[2249] 描述310

[2250] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)哒嗪-3-甲酰胺(D310)

[2251] 将在二氯甲烷(2mL)中的戴斯-马丁氧化剂(141mg,0.333mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述309中所述制备;110mg,0.222mmol)搅拌1h。添加饱和碳酸氢钠溶液(2mL),并搅拌混合物5min。分离有机层,并用二氯甲烷(2x2mL)萃取水相。将合并的有机物干燥并蒸发,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)哒嗪-3-甲酰胺(110mg,0.222mmol,收率100%)。LCMS(高pH A):Rt=1.20min,MH⁺=494.1,496.1

[2252] 描述311

[2253] (1s,4s)-4-(甲苯磺酰基氧基)环己烷-1-甲酸甲酯(D311)

[2254] 向在DCM(150mL)中的DMAP(0.382g,3.12mmol)、(1s,4s)-4-羟基环己烷-1-甲酸甲酯(4.94g,31.2mmol)和甲苯磺酰基-Cl(17.86g,94mmol)添加三乙胺(15.23mL,109mmol)。17h后,用水(150mL)稀释混合物,分离各层,并用EtOAc(150mL)萃取水层。将合并的有机层穿过疏水玻璃料过滤,浓缩并通过120g二氧化硅柱纯化,用0-50% EtOAc的环己烷溶液洗脱。将含有产物的级分合并并浓缩,将残余物吸附到硅藻土上并使用相同条件重新纯化,得到(1s,4s)-4-(甲苯磺酰基氧基)环己烷-1-甲酸甲酯(5.02g,16.07mmol,收率51.5%)。LCMS(高pH A):Rt=1.14min,MH₂O⁺=329.9

[2255] 描述312

[2256] (1r,4r)-4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)环己烷-1-甲酸甲酯(D312)

[2257] 向在NMP(15mL)中的4-溴-1H-吡啶(0.952mL,7.59mmol)和碳酸铯(4.94g,15.17mmol)添加(1s,4s)-4-(甲苯磺酰基氧基)环己烷-1-甲酸甲酯(可按照描述311中所述制备;2.37g,7.59mmol)。将反应加热至100℃持续3h,冷却至室温,并用水(75mL)和EtOAc(75mL)稀释。分离各层。将有机层用水(75mL)洗涤,穿过疏水玻璃料过滤,并使用120g二氧化硅柱纯化,用0-100% EtOAc的环己烷溶液洗脱,得到部分纯的(1r,4r)-4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)环己烷-1-甲酸甲酯(2.00g,5.95mmol,收率78%)。LCMS(高pH A):Rt=1.39min,MH⁺=337.8

[2258] 描述313

[2259] (1r,4r)-4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)环己基)甲醇(D313)

[2260] 在0℃向在无水THF(100mL)中的(1r,4r)-4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)环己烷-1-甲酸甲酯(可按照描述312中所述制备;2.59g,7.70mmol)添加DIBAL-H(25重量%于甲苯中)(12.95mL,19.26mmol),然后搅拌4h,同时温热至室温。将反应在冰水浴中冷却,并小心地加水(100mL)。在真空中除去THF,并用水(50mL)和EtOAc(150mL)稀释混合物,并分离各层。水层用EtOAc(150mL)萃取,并将合并的有机层穿过疏水玻璃料过滤,浓缩,溶解在最少的DCM中,并装载到80g二氧化硅柱上,用0-100% EtOAc的环己烷溶液洗脱,得到((1r,4r)-4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)环己基)甲醇(288mg,0.934mmol,收率12.13%)。LCMS(高pH A):Rt=1.23min,MH⁺=309.9

[2261] 描述314

[2262] 1-(1-((1r,4r)-4-(羟基甲基)环己基)-1H-吡啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷

基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(D314)

[2263] 在氮气下在密封小瓶中向碘化铜(I) (71.2mg, 0.374mmol)、碳酸钾(258mg, 1.869mmol)、3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备;274mg, 1.121mmol)、((1r,4r)-4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)环己基)甲醇(可按照描述313中所述制备;288mg, 0.934mmol)和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.059mL, 0.374mmol)添加无水1,4-二噁烷(5mL)。将混合物在密封容器在140℃搅拌18h,冷却至室温,通过硅藻土过滤,浓缩,溶于最少的DCM中,并使用24g二氧化硅柱纯化,用0-100%EtOAc的环己烷溶液洗脱,得到1-(1-((1r,4r)-4-(羟基甲基)环己基)-1H-吡啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(258mg, 0.547mmol, 收率58.5%)。LCMS(高pH A):Rt=1.22min, MH⁺=472.1

[2264] 描述315

[2265] (1r,4r)-4-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)环己烷-1-甲醛(D315)

[2266] 将戴斯-马丁氧化剂(348mg, 0.820mmol)添加到DCM(6mL)中的1-(1-((1r,4r)-4-(羟基甲基)环己基)-1H-吡啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述314中所述制备;258mg, 0.547mmol)中。3h后,用DCM(5mL)、10% aq. 硫代硫酸钠溶液(5mL)和sat. aq. 碳酸氢钠溶液(5mL)稀释混合物,并将混合物剧烈搅拌5min。分离各层,并将有机层穿过疏水玻璃料过滤浓缩,溶解在最小的DCM中并装载到24g二氧化硅柱上,用0-100%EtOAc的环己烷溶液洗脱,得到(1r,4r)-4-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)环己烷-1-甲醛(115mg, 0.245mmol, 收率44.8%)。LCMS(高pH A):Rt=1.29min, MH⁺=470.1

[2267] 描述316

[2268] N-((1r,4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)氨基)环己基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(D316)

[2269] 将6-氯-N-((1r,4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)氨基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述243中所述制备;200mg, 0.495mmol)、4-羟基甲基哌啶(85mg, 0.742mmol)和DIPEA(0.259mL, 1.484mmol)在DMSO(5mL)中在100℃加热。2h后,将混合物冷却,用水(20mL)稀释,并用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机物用水洗涤,干燥并在真空中蒸发,得到N-((1r,4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)氨基)环己基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(230mg, 0.476mmol, 收率96%)。LCMS(高pH A):Rt=1.10min, MH⁺=483.2, 485.1

[2270] 描述317

[2271] N-((1r,4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)氨基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(D317)

[2272] 将戴斯-马丁氧化剂(274mg, 0.646mmol)添加到在DCM(20mL)中的N-((1r,4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)氨基)环己基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述316中所述制备;240mg, 0.497mmol)。1h后,用10%硫代硫酸钠溶液(20mL)淬灭反应,并搅拌10min。添加碳酸氢钠(饱和水溶液20mL),并搅拌混合物20min。分离各相,并将有机层通过疏水玻璃料干燥,并在真空中蒸发,得到N-((1r,4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)

(甲基)氨基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(210mg,0.437mmol,收率88%)。LCMS(高pH A):Rt=1.18min,MH⁺=481.1,483.1

[2273] 描述318

[2274] 4-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(D318)

[2275] 向在DCM(50mL)中的4-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述10中所述制备;5.28g,8.88mmol)添加三氟乙酸(10.26mL,133mmol)。3h后,将反应浓缩并溶解于甲醇(20mL)中,然后添加氨(7M于甲醇中)(25.4mL,178mmol)。1.5h后,添加DCM(100mL),并用饱和碳酸氢钠水溶液(75mL)稀释混合物。分离各层,并用DCM(75mL)萃取水层。将合并的有机层穿过疏水玻璃料过滤,浓缩,吸附在Florisil上,并使用120g二氧化硅柱用50-100% EtOAc的环己烷溶液洗脱(产物在60-70%处洗脱)纯化,得到4-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(2.63g,5.66mmol,收率63.8%)。LCMS(高pH A):Rt=1.11min,MH⁺=482.2

[2276] 描述319

[2277] 4-溴-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-3-氟苯甲酰胺(D319)

[2278] 将在DMF(3mL)中的4-溴-3-氟苯甲酸(1.141g,5.21mmol)、4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述46中所述制备;1.306g,5.21mmol)、二异丙基乙胺(1.820mL,10.42mmol)和HATU(2.377g,6.25mmol)搅拌。3h后,添加饱和碳酸氢钠溶液(10mL),并用乙酸乙酯(2x10mL)萃取混合物。将合并的萃取物用2M盐酸(5mL)、水(5mL)和盐水(5mL)洗涤。将有机相干燥、浓缩并经二氧化硅纯化,用0-50%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱,得到4-溴-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-3-氟苯甲酰胺(444mg,0.983mmol,收率18.87%)。LCMS(高pH A):Rt=1.31min,M-H=451.1

[2279] 描述320

[2280] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-3-氟-4-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(D320)

[2281] 向在无水1,4-二噁烷(5mL)中的4-溴-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-3-氟苯甲酰胺(可按照描述319中所述制备;437mg,0.967mmol)、哌啶-4-基甲醇(229mg,1.988mmol)和叔丁醇钠(189mg,1.967mmol)添加三(二苄叉丙酮)二钨(0)(91mg,0.099mmol)和DavePhos(77mg,0.196mmol),并将反应加热至80℃。在22.25h后,将混合物冷却至室温,在水(10mL)和二氯甲烷(10mL)之间分配,并穿过硅藻土过滤。将有机相干燥、浓缩并进行色谱分离,用50-100%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱,然后用0-10%乙醇的乙酸乙酯溶液洗脱。对不纯的产物进行重新设计,用0-5% EtOH的DCM溶液洗脱,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-3-氟-4-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(82mg,0.169mmol,收率17.44%)。LCMS(高pH A):Rt=1.16min,MH⁺=486.1,488.1

[2282] 描述321

[2283] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-3-氟-4-(4-甲酰基哌啶-1-基)苯甲酰胺(D321)

[2284] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-3-氟-4-(4-(羟基甲基)哌啶-1-

基) 苯甲酰胺 (可按照描述320中所述制备; 49mg, 0.101mmol) 和戴斯-马丁氧化剂 (62mg, 0.146mmol) 在DCM (3mL) 中搅拌。在1h 40min后, 将反应在DCM (10mL) 和碳酸氢钠 (10mL) 之间分配。用DCM (5mLx1) 萃取水相, 并用水 (5mL) 和盐水 (5mL) 洗涤合并的有机相。将有机相干燥并蒸发, 得到N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基)-3-氟-4-(4-甲酰基哌啶-1-基) 苯甲酰胺 (55mg, 0.114mmol, 收率113%)。LCMS (高pH A): Rt=1.24min, MH⁺=484.1, 486.1

[2285] 描述322

[2286] (3-(4-溴吡啶-1-基) 环丁基) 甲醇 (D322)

[2287] 向冷却在冰水浴中的乙酸 (30mL) 中的3-(羟基甲基) 环丁-1-酮 (1.668g, 16.66mmol) 和4-溴吡啶 (3.0g, 15.15mmol) 添加三乙酰氧基硼氢化钠 (3.85g, 18.18mmol)。将反应在室温搅拌7h, 然后添加到剧烈搅拌的冰冷饱和NaHCO₃ (aq) (150mL) 中。将混合物用2M NaOH (aq) 碱化至pH~7, 并用EtOAc (2x100mL) 萃取。将有机萃取物合并, 用盐水 (100mL) 洗涤, 穿过疏水玻璃料, 浓缩, 并在DCM (6mL) 中装载到120g二氧化硅柱上, 用0-70% 3:1 EtOAc: 乙醇于TBME中洗脱, 得到(3-(4-溴吡啶-1-基) 环丁基) 甲醇 (0.562g, 1.992mmol)。LCMS (甲酸A): Rt=1.11min, MH⁺=282, 284

[2288] 描述323

[2289] (3-(4-溴-1H-吡啶-1-基) 环丁基) 甲醇 (D323)

[2290] 在冰水浴中向在无水1, 4-二噁烷 (12mL) 中的顺式/反式混合物(3-(4-溴吡啶-1-基) 环丁基) 甲醇 (可按照描述322中所述制备; 0.56g, 1.985mmol) 添加DDQ (0.676g, 2.98mmol)。将混合物在5min内温热至室温并搅拌22h。添加另外的DDQ (300mg), 并在6h后, 用sat. NaHCO₃ (aq) (40mL) 和EtOAc (40mL) 稀释反应。分离有机层, 用盐水 (40mL) 洗涤, 穿过疏水玻璃料, 浓缩, 并预吸附在Florisil上 (从甲醇中) 装载到80g二氧化硅柱上, 用0-100% EtOAc洗脱, 得到(3-(4-溴-1H-吡啶-1-基) 环丁基) 甲醇 (187mg, 0.667mmol, 收率33.6%)。LCMS (甲酸A): Rt=1.51min, MH⁺=280, 282

[2291] 描述324

[2292] 1-(1-(3-(羟基甲基) 环丁基)-1H-吡啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 二氢嘧啶-2, 4(1H, 3H)-二酮 (D324)

[2293] 将碘化铜(I) (19mg, 0.100mmol)、碳酸钾 (184mg, 1.335mmol) 和3-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 二氢嘧啶-2, 4(1H, 3H)-二酮 (可按照描述1中所述制备; 196mg, 0.801mmol) 的混合物悬浮在(3-(4-溴-1H-吡啶-1-基) 环丁基) 甲醇 (可按照描述323中所述制备; 187mg, 0.667mmol) (顺式和反式异构体的混合物) 在无水1, 4-二噁烷 (3.0mL) 中的溶液中。添加反式-N, N'-二甲基环己烷-1, 2-二胺 (0.032mL, 0.200mmol), 并将容器抽真空并用氮气吹扫(x3)。将混合物在120℃搅拌27h, 冷却至室温, 并添加碘化铜(I) (40mg) 和反式-N, N'-二甲基环己烷-1, 2-二胺 (0.064mL)。将容器抽真空并用氮气吹扫(x3)。将混合物在密封容器中在140℃搅拌18h。将反应冷却至室温, 通过硅藻土过滤 (用EtOAc [8mL] 洗涤), 浓缩, 并在DCM (2mL) 中装载到40g二氧化硅柱上, 用0-100% EtOAc的环己烷溶液洗脱, 得到1-(1-(3-(羟基甲基) 环丁基)-1H-吡啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) 二氢嘧啶-2, 4(1H, 3H)-二酮 (166mg, 0.374mmol, 收率56.1%)。LCMS (甲酸A): Rt=1.15min, MH⁺=444

[2294] 描述325

[2295] 3-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)环丁烷-1-甲醛(D325)

[2296] 向在DCM(2mL)中的1-(1-(3-(羟基甲基)环丁基)-1H-吡啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述324中所述制备;166mg,0.374mmol)(顺式和反式异构体的混合物)添加DMP(190mg,0.449mmol)。1h后,将混合物用DCM(5mL)稀释,并与sat.硫代硫酸钠(aq)(5mL)一起搅拌。5min后,分离有机层,用饱和NaHCO₃(aq)(5mL)洗涤,穿过疏水玻璃料,浓缩,并在DCM(3mL)中装载到24g二氧化硅柱上,用0-100% EtOAc的环己烷溶液洗脱,得到3-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)环丁烷-1-甲醛(81mg,0.183mmol,收率49.0%)。LCMS(甲酸A):Rt=1.22min,M-C₂H₄⁺=414

[2297] 描述326

[2298] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(羟基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(D326)

[2299] 在60℃向在DMSO(3mL)中的6-氯-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述90中所述制备;250mg,0.639mmol)和(4-甲基哌啶-4-基)甲醇盐酸盐(127mg,0.767mmol)添加DIPEA(0.335mL,1.917mmol)。在4天17.5h后,将混合物在乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)之间分配。分离水层,并用水(15mL)和盐水(15mL)洗涤有机层。将有机层干燥、蒸发并进行色谱分离,用20-100%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(羟基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(146mg,0.302mmol,收率47.2%)。LCMS(高pH A):Rt=1.14min,MH⁺=484.2,486.1

[2300] 描述327

[2301] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基-4-甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(D327)

[2302] 在-78℃将二甲基亚砷(0.293mL,4.13mmol)添加到在DCM(1mL)中的草酰氯(0.033mL,2.061mmol)和3Å分子筛中。30分钟后,缓慢添加N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(羟基甲基)-4-甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述326中所述制备;69mg,0.143mmol)在DCM(1mL)中的溶液。20min后,逐滴添加DCM(1mL)中的三乙胺(0.744mL,6.20mmol)。将反应再搅拌15分钟,然后在25分钟内缓慢温热至室温。用水(10mL)稀释混合物,并分离有机层。用DCM(2x5mL)萃取水层。将合并的有机层用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基-4-甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(46mg,0.095mmol,收率66.9%)。LCMS(高pH A):Rt=1.21min,MH⁺=482.1,484.1

[2303] 描述328

[2304] 4-甲基苯磺酸((1r,4r)-4-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)环己基)甲基酯(D328)

[2305] 向在DCM(5mL)中的1-(1-((1r,4r)-4-(羟基甲基)环己基)-1H-吡啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述314中所述制备;300mg,0.636mmol)和甲苯磺酰基-C1(364mg,1.908mmol)添加三乙胺(0.355mL,2.54mmol)。在18h后,用水(5mL)和DCM(5mL)稀释反应,并分离各层。用DCM(5mL)萃取水层,

并将合并的有机层穿过疏水玻璃料过滤,浓缩,溶于最少的DCM中,并经24g二氧化硅柱用0-50%EtOAc的环己烷溶液洗脱纯化,得到4-甲基苯磺酸((1r,4r)-4-(4-(2,4-二氧化代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)环己基)甲基酯(269mg,0.430mmol,收率67.6%)。LCMS(高pH A):Rt=1.47min,M-Et⁺=598.1

[2306] 描述329

[2307] 3-(2,4,6-三甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(D329)

[2308] 将2,4,6-三甲氧基苄胺盐酸盐(10.2g,43.6mmol)溶解在DCM(40mL)中,并用2M NaOH中和。分离有机层,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中蒸发,得到8.8g游离碱,将其溶解在DMF(100mL)中,并用3-异氰酸基丙酸乙酯(5.75mL,43.6mmol)处理。发生适度放热,并且反应混合物凝固。将反应温热以形成溶液,并用NaH(3.49g,87mmol)处理混合物并搅拌60min。将反应在100℃加热30min,蒸发得到浓稠糖浆状物,将其溶解在水中并用乙醚洗涤。用NaCl饱和水层并用乙酸乙酯(3X)萃取。合并有机萃取物,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发,得到白色固体。将该物质与乙醚一起研磨,并在真空烘箱中在40℃干燥过夜(ca 18h),得到3-(2,4,6-三甲氧基苄基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(8.6g,27.8mmol,收率63.6%)。LCMS(高pH A):Rt=0.72min,MH⁺=295.1

[2309] 描述330

[2310] 4-溴-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(D330)

[2311] 向冷却在冰水浴中的无水NMP(3.0mL)中4-溴-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(295mg,1.497mmol)添加氢化钠(60%于矿物油中)(71.9mg,1.797mmol)。在10min后,用碘甲烷(0.117mL,1.871mmol)处理反应。将混合物在冰浴中搅拌10min,然后温热至rt并搅拌3h。将氢化钠(60%于矿物油中)(71.9mg,1.797mmol)添加反应中,并使混合物在氮气下搅拌10min。添加碘甲烷(0.060mL),并搅拌反应1h。将反应用水(3mL)淬灭,用盐水(3mL)稀释并用EtOAc(2x15mL)萃取。将有机萃取物合并,并穿过疏水玻璃料,蒸发并通过MDAP(高pH)纯化,得到4-溴-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(236mg,1.118mmol,74.7%)。LCMS(高pH A):Rt=0.85min,MH⁺=211,213

[2312] 描述D331

[2313] 1-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-1H-吡啶(D331)

[2314] 向在DMF(10mL)中的4-硝基-1H-吡啶(1g,6.17mmol)分批添加1-溴-2-甲氧基乙烷(1.159mL,12.33mmol)和Cs₂CO₃(5.02g,15.42mmol)。将反应在80℃搅拌16h,在真空中蒸发,用水(5mL)稀释,并用乙酸乙酯(3X 15mL)萃取。用盐水溶液(5mL)洗涤有机层,经硫酸钠干燥,并在真空中蒸发,得到1-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-1H-吡啶(1.38g,6.13mmol,97.9%)。LCMS(甲酸A):Rt=0.97min,MH⁺=221.2

[2315] 描述D332

[2316] 1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-胺(D332)

[2317] 将在甲醇(20mL)中的1-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-1H-吡啶(可按照描述331中所述制备;1.3g,5.90mmol)用氮气吹扫。在氮气下添加Pd-C(0.628g,0.590mmol),并将所得悬浮液在30℃在氢气气氛(囊式)下搅拌16h。将混合物穿过硅藻土垫过滤,用甲醇(3X 5mL)洗涤。将滤液浓缩,得到1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-胺(1.1g,5.67mmol,96%)。LCMS(甲酸A):Rt=0.405min,MH⁺=191.2

[2318] 描述D333

[2319] 3,3'-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)氮烷二基)二丙酸(D333)

[2320] 将在丙烯酸(0.794mL, 11.56mmol)中的1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-胺(可按照描述332中所述制备; 1.1g, 5.78mmol)在27℃搅拌8h, 然后浓缩, 得到3,3'-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)氮烷二基)二丙酸(1.6g, 5.67mmol, 96%)。LCMS(甲酸A): $R_t = 0.473\text{min}$, $MH^+ = 335.0$

[2321] 描述334

[2322] N-(2,6-二甲基-3-硝基苯基)甲亚胺甲酯(D334)

[2323] 向在原甲酸三甲酯(20.25mL, 183mmol)中的2,6-二甲基-3-硝基苯胺(3.1g, 18.65mmol)添加对甲苯磺酸一水合物(0.192g, 1.007mmol), 并将反应加热至120℃。1h后, 将混合物浓缩, 并经RediSep C-18柱(120g)纯化, 用MeCN的H₂O溶液(0.1% NaHCO₃)洗脱, 得到N-(2,6-二甲基-3-硝基苯基)甲亚胺甲酯(2.34g, 10.46mmol, 收率56.1%)。LCMS(甲酸A): $R_t = 0.84\text{min}$, $MH^+ = 209.1$

[2324] 描述335

[2325] 7-甲基-4-硝基-1H-吡啶(D335)

[2326] 在0℃向在DMF(25mL)中的草酸二乙酯(1.901mL, 13.92mmol)逐滴添加在乙醇中的20%乙醇钾(5.86g, 13.92mmol)。将反应升至室温, 并添加在DMF(25mL)中的N-(2,6-二甲基-3-硝基苯基)甲亚胺甲酯(可按照描述334中所述制备; 2.1g, 10.09mmol)。16h后, 将反应混合物用冰水(200mL)处理, 并用EtOAc(2X 150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤, 经Na₂SO₄(4g)干燥, 过滤并浓缩。将粗品产物溶解于DCM(7mL)中, 吸附于硅胶(1.5g)上并经二氧化硅(100g)纯化, 用0-100% EtOAc的石油醚溶液洗脱, 得到7-甲基-4-硝基-1H-吡啶(840mg, 3.58mmol, 收率35.5%)。LCMS(甲酸A): $R_t = 0.87\text{min}$, $MH^+ = 175.0$

[2327] 描述336

[2328] 1,7-二甲基-4-硝基-1H-吡啶(D336)

[2329] 向在DMF(15mL)中的7-甲基-4-硝基-1H-吡啶(可按照描述335中所述制备; 540mg, 2.304mmol)添加氢化钠(92mg, 2.304mmol), 30min后添加碘甲烷(0.158mL, 2.53mmol)。4h后添加冰水(50mL), 并通过过滤收集所得固体, 得到1,7-二甲基-4-硝基-1H-吡啶(500mg, 2.018mmol, 收率88%)。LCMS(甲酸A): $R_t = 0.97\text{min}$, $MH^+ = 191.2$

[2330] 描述337

[2331] 1,7-二甲基-1H-吡啶-4-胺(D337)

[2332] 将在乙酸乙酯(20mL)中的1,7-二甲基-4-硝基-1H-吡啶(可按照描述336中所述制备; 500mg, 2.63mmol)用氮气吹扫, 并在氮气下用10% Pd-C(168mg, 0.158mmol)处理。将所得悬浮液在氢气气氛(囊式)下搅拌16h, 通过硅藻土过滤, 浓缩, 溶于DCM(4mL), 吸附在硅胶(1.3g)上并经二氧化硅(50g)纯化, 用0-100% EtOAc的石油醚溶液洗脱, 得到1,7-二甲基-1H-吡啶-4-胺(250mg, 1.482mmol, 收率56.4%)。LCMS(甲酸A): $R_t = 0.35\text{min}$, $MH^+ = 161.2$

[2333] 描述338

[2334] 1-乙基-4-硝基-1H-吡啶(D338)

[2335] 向在DMF(10mL)中的4-硝基-1H-吡啶(1.5g, 9.25mmol)添加碘乙烷(1.495mL, 18.50mmol)和Cs₂CO₃(7.54g, 23.13mmol)。将反应在80℃搅拌16h, 在真空中蒸发, 用水

(15ml) 稀释并用乙酸乙酯 (3X15ml) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10ml) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在真空中蒸发, 得到 1-乙基-4-硝基-1H-吡啶 (1.78g, 9.17mmol, 收率 99%)。LCMS (甲酸 A): $R_t = 0.96\text{min}$, $MH^+ = 191.2$

[2336] 描述 339

[2337] 1-乙基-1H-吡啶-4-胺 (D339)

[2338] 将在甲醇 (20mL) 中的 1-乙基-4-硝基-1H-吡啶 (可按照描述 338 中所述制备; 1.78g, 9.26mmol) 用氮气吹扫, 在氮气下用 Pd-C (0.986g, 0.926mmol) 处理并在 30°C 在氢气气氛 (囊式) 下搅拌。16h 后, 将反应通过硅藻土过滤, 浓缩并经二氧化硅 (40g) 纯化, 用 0-100% EtOAc 的石油醚溶液洗脱, 得到 1-乙基-1H-吡啶-4-胺 (695mg, 4.33mmol, 收率 46.8%)。LCMS (甲酸 A): $R_t = 0.37\text{min}$, $MH^+ = 161.2$

[2339] 描述 340

[2340] 4-溴-1-乙基-1H-吡咯并 [2,3-c] 吡啶 (D340)

[2341] 在 0°C 向在 HMPA (8mL) 中的 4-溴-1H-吡咯并 [2,3-c] 吡啶 (1g, 5.08mmol) 添加 NaH (60%) (0.244g, 6.09mmol)。1h 后, 添加碘乙烷 (0.615mL, 7.61mmol), 并将反应温度升至室温。1h 后, 用冰淬灭混合物并用 EtOAc (80mL) 萃取。分离有机层, 用盐水 (15mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 溶于 DCM (10mL), 吸附在硅胶 (6g) 上并经二氧化硅 (25g) 用 0-100% EtOAc 的石油醚溶液洗脱纯化, 得到 4-溴-1-乙基-1H-吡咯并 [2,3-c] 吡啶 (900mg, 3.96mmol, 收率 78%)。LCMS (甲酸 A): $R_t = 0.38\text{min}$, $MH^+ = 225$

[2342] 描述 341

[2343] 1-(1-乙基-1H-吡咯并 [2,3-c] 吡啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (D341)

[2344] 在 25°C 向在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的 4-溴-1-乙基-1H-吡咯并 [2,3-c] 吡啶 (可按照描述 340 中所述制备; 750mg, 3.14mmol)、3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (可按照描述 1 中所述制备; 1150mg, 4.70mmol) 和 (1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺 (446mg, 3.14mmol) 添加 Cs_2CO_3 (2044mg, 6.27mmol), 并用氮气对混合物脱气 5min。添加碘化铜 (I) (299mg, 1.568mmol), 并将反应加热至 100°C。16h 后, 混合物通过硅藻土过滤, 用 EtOAc (50mL) 冲洗。添加水 (20mL), 并分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 溶于 DCM (10mL) 中, 吸附在硅胶 (10g) 上, 并经二氧化硅 (40g) 用 0-10% MeOH 的 DCM 溶液洗脱纯化, 得到 1-(1-乙基-1H-吡咯并 [2,3-c] 吡啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (1g, 2.291mmol, 收率 64.4%)。LCMS (甲酸 A): $R_t = 0.698\text{min}$, $MH^+ = 388.8$

[2345] 描述 342

[2346] ((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (D342)

[2347] 向反式-3-羟基-2,2,4,4-(四甲基)环丁基氨基甲酸叔丁酯 (1.00g, 1.00Eq, 4.11mmol) 和 5-氟喹啉-8-甲腈 (707mg, 1.00 当量, 4.11mmol) 在 MeCN (20mL) 中的搅拌溶液添加碳酸铯 (3.35g, 2.50eq., 10.3mmol), 然后将混合物在 100°C 加热 5h。添加 DMF (10mL) 以帮助溶解, 然后将混合物在 100°C 再加热 20h。将混合物添加到水 (200mL) 中, 然后用乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取溶液。合并有机层, 用盐水洗涤, 使用疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发。将样

品装载到硅酸镁上,在Si (80g) 上使用0-50%乙酸乙酯-环己烷梯度经12个柱体积纯化。将适当的级分合并,并在真空中蒸发,得到期望的产物(682mg,收率42%),其为灰白色固体。LCMS(高pH A):Rt=1.33min,MH⁺=396。

[2348] 描述343

[2349] 5-((1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)喹啉-8-甲腈,二盐酸盐(D343)

[2350] 向((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(可按照描述342中所述制备;680mg,1.72mmol)在DCM(15mL)中的搅拌溶液添加HCl(4M于二噁烷中,4.30mL,17.2mmol),然后将混合物在rt搅拌66h。将反应混合物在真空中浓缩并干燥,得到期望的产物(640mg,定量收率),其为白色固体。LCMS(高pH A):Rt=0.97min,MH⁺=296。

[2351] 描述344

[2352] N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(D344)

[2353] 向5-((1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)喹啉-8-甲腈,二盐酸盐(可按照描述343中所述制备;200mg,543μmol)和6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酸(可按照描述61中所述制备,279mg,1.06mmol)在DCM(7.00mL)中的搅拌溶液添加HATU(310mg,814μmol)和DIPEA(473μL,2.72mmol),然后将混合物在室温搅拌2h。用饱和NaHCO₃淬灭混合物,用乙酸乙酯稀释,并分离有机层。除去溶剂,并将样品通过二氧化硅柱色谱法(4g)使用0-100%乙酸乙酯-环己烷梯度纯化。合并适当的级分,并在真空中蒸发,得到期望的产物(175mg,收率59%),其为白色固体。LCMS(甲酸A):Rt=1.19min,MH⁺=515。

[2354] 描述345

[2355] N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(D345)

[2356] 将N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述344中所述制备;157mg,305μmol)溶解于DCM(6.0mL)中并在冰浴中冷却,然后添加戴斯-马丁氧化剂(168mg,397μmol),然后将混合物在室温搅拌1h。浓缩反应混合物并添加DCM,并过滤悬浮液。浓缩有机层并通过二氧化硅色谱法(4g)使用0-75%乙酸乙酯-环己烷梯度纯化。合并适当的级分并蒸发,得到期望的产物(130mg,收率79%),其为白色固体。LCMS(甲酸A):Rt=1.29min,MH⁺=513。

[2357] 描述346

[2358] N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(D346)

[2359] 向6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酸(可按照描述61中所述制备;500mg,2.11mmol)和4-((1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述49中所述制备;664mg,2.11mmol)在DCM(20mL)中的搅拌悬浮液添加DIPEA(1.09g,1.47mL,4.00当量,8.43mmol),随后添加HATU(841mg,1.05当量,2.21mmol),然后将混合物在室温搅拌30min。混合物用DCM(30mL)和水(50mL)稀释,用HCl(2M aq.)将pH调节至4,然后分离各相。用DCM(2x50mL)反萃取水层,然后合并有机层,使用疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发。样品使用0-100%乙酸乙酯-环己烷梯度经12个柱体积纯化。合并适当的级分并在真空中蒸

发,得到期望的产物(1.24g,纯度85%,收率83%),其为无色胶状物,其无需进一步纯化即使用。LCMS(高pH A): $R_t=1.28\text{min}$, $MH^+=498$ 。

[2360] 描述347

[2361] N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(D347)

[2362] 向N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述346中所述制备;1.24g,85%纯度,1.74mmol)在DCM(20.0mL)中的搅拌溶液添加DMP(1.11g,1.5当量,2.61mmol),然后将混合物在室温搅拌1h。将反应混合物在真空中浓缩,然后将样品通过二氧化硅色谱法(40g)使用0-100%乙酸乙酯-环己烷梯度经14个柱体积纯化。将适当的级分合并并在真空中蒸发,得到期望的产物(677mg,收率78%),其为固化的黄色胶状物。LCMS(高pH A): $R_t=1.36\text{min}$, $MH^+=496$ 。

[2363] 描述348

[2364] ((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(D348)

[2365] ((1r,3r)-3-羟基-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(3.00g,12.3mmol)在DMF(41mL)中的搅拌溶液在冰水浴中冷却,然后添加氢化钠(592mg,60%w/w,14.8mmol),然后将反应混合物在室温搅拌40min。将混合物冷却至0℃,然后添加3-氯-5-氟吡啶甲腈(2.12g,13.6mmol),然后移除冰浴,并将混合物在室温搅拌22.5h。将溶液在真空中部分浓缩至其初始体积的三分之一。添加 NH_4Cl (饱和水溶液,50ml)并用乙酸乙酯(3x70ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下除去溶剂。样品通过Si(120g)色谱法使用15-100%乙酸乙酯-环己烷梯度纯化。合并适当的级分并在真空中蒸发,得到期望的产物(2.90g,收率59%),其为白色固体。LCMS(甲酸A): $R_t=0.91\text{min}$, $MH^+=380$ 。

[2366] 描述349

[2367] 5-((1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-3-氯吡啶甲腈,二盐酸盐(D349)

[2368] 在0℃向((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(可按照描述348中所述制备;2.88g,7.58mmol)在DCM(75mL)中的搅拌溶液添加HCl(4M于二噁烷中,19.0mL,75.8mmol),然后将混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物在真空中浓缩,得到期望的产物(2.40g,收率85%),其为白色固体。LCMS(甲酸A): $R_t=0.76\text{min}$, $MH^+=280$ 。

[2369] 描述350

[2370] N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(D350)

[2371] 向5-((1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-3-氯吡啶甲腈,二盐酸盐(可按照描述349中所述制备;400mg,1.13mmol)和6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述61中所述制备,323mg,1.36mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液添加HATU(647mg,1.70mmol)和DIPEA(1.09mL,6.24mmol),然后将混合物在室温搅拌18小时。将混合物用 NH_4Cl (1N)淬灭,用乙酸乙酯稀释,然后分离有机层。有机层用 NH_4Cl (1N)洗涤两次,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。样品通过Si(12g)色谱法使用0-60%[3:1乙酸乙酯:乙醇]-环己烷梯度纯化。合并适当的级分并在真空中蒸发,得到期望的产物(358mg,收率63%),其为

白色固体。LCMS (甲酸A) : $R_t = 1.26\text{min}$, $MH^+ = 500$ 。

[2372] 描述351

[2373] N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺 (D351)

[2374] 向2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酸(可按照描述63中所述制备,80.0mg,337 μmol)、DIPEA(294 μL ,5当量,1.69mmol)和5-((1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-3-氯吡啶甲腈,二盐酸盐(可按照描述349中所述制备,125mg,354 μmol)在DMF(6.00mL)中的搅拌溶液添加HATU,然后搅拌该混合物(153.85mg,1.2Eq,404.62 μmol),并将得到的混合物在室温搅拌14.5h。用 NH_4Cl (sat.aq.,10mL)处理混合物并用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。合并有机层,依次用 NH_4Cl (sat.aq.,10mL)和盐水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。样品通过Si(10g)色谱法使用0-100%乙酸乙酯-环己烷梯度纯化。合并适当的级分并在真空中蒸发,得到期望的产物(164mg,收率93%),其为淡黄色固体。LCMS (甲酸A) : $R_t = 1.28\text{min}$, $MH^+ = 499$ 。

[2375] 描述352

[2376] N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)烟酰胺 (D352)

[2377] 向5-((1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-3-氯吡啶甲腈,二盐酸盐(可按照描述349中所述制备,985.21mg,1.1当量,2.7934mmol)和6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)烟酸(可按照描述64中所述制备,600mg,2.54mmol)在DMF(26mL)中的搅拌溶液添加HATU(1.26g,3.30mmol)和DIPEA(2.21mL,12.7mmol),然后将混合物在室温搅拌2h。用 NaHCO_3 (饱和水溶液)淬灭混合物,用乙酸乙酯稀释,然后分离各相。将有机层在真空中蒸发,并将所得固体用甲醇研磨,过滤并用另外的甲醇冲洗,得到期望的产物(1.10g,收率83%),其为白色固体。LCMS (甲酸A) : $R_t = 1.10\text{min}$, $MH^+ = 498$ 。

[2378] 描述353

[2379] N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)烟酰胺 (D353)

[2380] N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)烟酰胺(可按照描述352中所述制备;1.10g,2.21mmol)溶解于DCM(50mL)中并在冰浴中冷却,然后添加DMP(1.22g,2.87mmol),然后将混合物在室温搅拌3h。将反应混合物在真空中浓缩,然后通过Si(25g)色谱法使用0-100%乙酸乙酯-环己烷梯度直接纯化。将适当的级分合并并在真空中蒸发,得到期望的产物(911mg,收率79%),其为白色固体。LCMS (甲酸A) : $R_t = 1.20\text{min}$, $MH^+ = 496$ 。

[2381] 描述354

[2382] N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺 (D354)

[2383] 向5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酸盐(102mg,80%wt,0.299mmol)、DIPEA(236 μL ,1.36mmol)和5-((1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)喹啉-8-甲腈,二盐酸盐(可按照描述343中所述制备,100mg,0.272mmol)在DMF(3mL)中的混合物添加HATU(124mg,0.326mmol),然后将混合物在室温搅拌14.5h。将混合物用 NH_4Cl (饱和水溶液,

10mL) 处理并用乙酸乙酯 (2x30mL) 萃取。合并有机层, 依次用 NH_4Cl (饱和水溶液, 10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。样品通过Si (10g) 色谱法使用0-100% 乙酸乙酯-环己烷梯度纯化, 然后合并适当的级分并在真空中蒸发, 得到期望的产物 (108mg, 收率70%), 其为白色固体。LCMS (甲酸A): $R_t=1.26\text{min}$, $\text{MH}^+=514$ 。

[2384] 描述355

[2385] N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)烟酰胺 (D355)

[2386] 向6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)烟酸 (可按照描述64中所述制备, 100mg, 423 μmol)、5-((1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)喹啉-8-甲腈, 二盐酸盐 (可按照描述343中所述制备, 187mg, 508 μmol) 和DIPEA (274mg, 0.369mL, 5.01当量, 2.12mmol) 在DMF (4.0mL) 中的搅拌溶液添加HATU (193mg, 508 μmol), 然后将混合物在室温搅拌15h。将反应混合物用 NaHCO_3 (饱和水溶液) 淬灭并用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。样品通过Si (40g) 色谱法使用0-100% 乙酸乙酯-环己烷经16个柱体积纯化。合并适当的级分并在真空中蒸发, 得到期望的产物 (238mg, 定量收率), 其为白色固体。LCMS (高pH B): $R_t=3.12\text{min}$, $\text{MH}^+=514$ 。

[2387] 描述356

[2388] (S)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯 (D356)

[2389] 向在-30℃在氮气下搅拌的(S)-2-(羟基甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯 (8.50g, 39.1mmol) 在二氯甲烷 (DCM) (100mL) 中的溶液添加TEA (16.4mL, 117mmol), 随后添加Ms-Cl (3.66mL, 46.9mmol)。将反应混合物在-30℃搅拌30min。将反应混合物用冰水 (500mL) 淬灭并用DCM (2x500mL) 萃取, 然后用盐水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到期望的产物 (11.5g, 38.9mmol, 收率99%), 其为淡黄色胶状物。LCMS (甲酸A): $R_t=0.88\text{min}$, $\text{M-Boc}+\text{H}^+=196$ 。

[2390] 描述357

[2391] (R)-2-((4-溴-1H-吡啶-1-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯 (D357)

[2392] 向在室温在氮气下搅拌的4-溴-1H-吡啶 (5.08g, 25.9mmol) 和叔丁醇钾 (7.27g, 64.8mmol) 在DMF (150mL) 中的溶液添加(S)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯 (可按照描述356中所述制备; 11.5g, 38.9mmol), 然后添加分子筛。将反应混合物在60℃搅拌16h。用冰水 (300mL) 淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯 (2x300mL) 萃取, 并用盐水洗涤。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。重复该过程 (使用25.5mmol 4-溴-1H-吡啶), 然后将两批合并, 装载到二氧化硅上, 并通过二氧化硅色谱法 (330g) 使用0-20% 乙酸乙酯-环己烷梯度纯化。将适当的级分合并并在真空中蒸发, 得到期望的产物 (12.5g, 收率51% 基于合并的批次), 其为无色液体。LCMS (甲酸A): $R_t=1.34\text{min}$, $\text{M}^-\text{tBu}+\text{H}^+=399, 341$ 。

[2393] 描述358

[2394] (R)-2-((4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯 (D358)

[2395] 在氮气吹扫下向(R)-2-((4-溴-1H-吡啶-1-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯 (可按照描述357中所述制备; 5.00g, 12.7mmol) 在1,4-二噁烷 (50mL) 中的搅拌溶液添加碳酸钾

(5.24g, 37.9mmol), 随后添加3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮(可按照描述1中所述制备; 3.40g, 13.91mmol)和分子筛(1.0g), 随后在氮气气氛下在室温添加CuI (0.361g, 1.897mmol)并脱气5min。然后添加(1R, 2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.540g, 3.79mmol), 并将混合物在密封管中在110℃加热16h。用冰水(300mL)淬灭反应混合物并用乙酸乙酯(2x300mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。重复该过程(使用12.7mmol (R)-2-((4-溴-1H-吡啶-1-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯), 然后将两批合并, 装载到二氧化硅上并通过二氧化硅(330g)色谱法使用0-50%乙酸乙酯-环己烷梯度纯化。将适当的级分合并并在真空中蒸发, 得到期望的产物(9.9g, 收率70%基于合并的批次), 其为淡黄色胶状物。LCMS(甲酸A): Rt=1.31min, M-^tBu+H⁺=503。

[2396] 描述359

[2397] (R)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(D359)

[2398] 向在-30℃在氮气下搅拌的(R)-2-(羟基甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(1.10g, 5.06mmol)在DCM(5.0mL)中的溶液添加TEA(2.112mL, 15.2mmol), 随后添加Ms-Cl(0.473mL, 6.08mmol), 然后将混合物在-30℃搅拌20min。将反应混合物用冰水(50mL)淬灭并用DCM(2x50mL)萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到期望的产物(1.50g, 收率99%), 其为无色胶状物。LCMS(甲酸A): Rt=0.76min, M-Boc+H⁺=196。

[2399] 描述360

[2400] (S)-2-((4-溴-1H-吡啶-1-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(D360)

[2401] 向4-溴-1H-吡啶(0.65g, 3.32mmol)和碳酸铯(3.24g, 9.95mmol)在DMF(15mL)中的搅拌溶液添加(R)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(可按照描述359中所述制备; 1.47g, 4.97mmol)。将反应混合物在60℃搅拌16h。用水(70mL)淬灭反应混合物并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将样品吸附在二氧化硅上, 并通过二氧化硅(25g)色谱法使用0-10%乙酸乙酯-环己烷梯度纯化。将适当的级分合并并在真空中蒸发, 得到期望的产物(900mg, 收率68%), 其为淡黄色液体。LCMS(甲酸A): Rt=1.33min, M-^tBu+H⁺=399, 341。

[2402] 描述361

[2403] (S)-2-((4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(D361)

[2404] 向(S)-2-((4-溴-1H-吡啶-1-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(可按照描述360中所述制备; 1.5g, 3.79mmol)在DMF(15mL)中的搅拌溶液添加碳酸钾(1.57g, 11.4mmol), 随后添加3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮(可按照描述1中所述制备; 1.02g, 4.17mmol), 并在氮气吹扫下添加分子筛(500mg), 随后添加CuI(0.108g, 0.569mmol), 然后添加(1R, 2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.162g, 1.14mmol)并将混合物在110℃加热32h。用冰水(100mL)淬灭反应混合物, 并用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。重复该过程(使用3.79mmol (S)-2-((4-溴-1H-吡啶-1-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯), 然后将两批合并, 装载到二氧化硅上并通过二氧化硅色谱法(110g)使用0-50%乙酸乙酯-环己烷梯度纯化。合并适当的级分并

在真空中蒸发,得到期望的产物(2.60g,收率59%基于合并批次),其为淡黄色胶状物。LCMS(甲酸A): $R_t=1.30\text{min}$, $M+\text{Na}+\text{H}^+=581$ 。

[2405] 描述362

[2406] N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)烟酰胺(D362)

[2407] 将DMP(297mg,701 μmol)添加到N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)烟酰胺(可按照描述355中所述制备,300mg,584 μmol)在DCM(6mL)中的搅拌溶液,然后将混合物搅拌3h。用乙酸乙酯、 NaHCO_3 (饱和水溶液)和 Na_2CO_3 (10%aq.)稀释混合物,然后分离各相。水层用乙酸乙酯反萃取,然后合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。样品通过二氧化硅(10g)色谱法使用0-100%乙酸乙酯-环己烷梯度纯化。将适当的级分合并并在真空中蒸发,得到期望的产物(238mg,收率80%),其为黄色泡沫。LCMS(甲酸A): $R_t=1.16\text{min}$, $\text{MH}^+=512$ 。

[2408] 描述363

[2409] 5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酸甲酯(D363)

[2410] 向5-氟吡啶-2-甲酸甲酯(335mg,2.16mmol)在DMSO(1mL)中的溶液添加 K_2CO_3 (358mg,2.59mmol)和4-哌啶甲醇(298mg,2.59mmol)。将所得混合物在110 $^\circ\text{C}$ 搅拌75min。用水稀释混合物,然后用DCM(3x25mL)萃取。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中蒸发,得到期望的产物(479mg,收率84%),其为白色固体。LCMS(高pH B): $R_t=1.76\text{min}$, $\text{MH}^+=251$ 。

[2411] 描述364

[2412] 5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酸盐盐酸盐(D364)

[2413] 向5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酸甲酯(可按照描述363中所述制备;430mg,1.72mmol)在THF(4mL)中的搅拌悬浮液添加 NaOH (2M aq.,1.00mL,2.00mmol),并将混合物搅拌22.5h,此后形成沉淀。通过过滤分离沉淀并用THF洗涤。将固体溶解在水(10mL)中,并用 HCl (2M水溶液)将pH调节至0。将反应混合物在真空中浓缩,然后将样品与甲苯(3x25mL)和二乙醚(3x10mL)共沸,然后在真空下干燥,得到期望的产物(539mg,80%w/w,收率94%),其为黄色固体。LCMS(高pH B): $R_t=1.68\text{min}$, $\text{MH}^+=237$ 。

[2414] 描述365

[2415] N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺(D365)

[2416] 向5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酸盐盐酸盐(可按照描述364中所述制备;102mg,80%w/w,0.299mmol)、DIPEA(236 μL ,1.36mmol)和5-((1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)喹啉-8-甲腈二盐酸盐(可按照描述343中所述制备,100mg,0.272mmol)在DMF(3mL)中的混合物添加HATU(124mg,0.326mmol),然后将混合物在室温搅拌14.5h。用 NH_4Cl (饱和水溶液,10mL)处理混合物并用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。合并有机层,依次用 NH_4Cl (饱和水溶液,10mL)和盐水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,在减压下浓缩。样品通过Si(10g)色谱法使用0-100%乙酸乙酯-环己烷梯度纯化,然后合并适当的级分,并在真空中蒸发,得到期望的产物(108mg,收率70%),其为白色固体。LCMS(甲酸A): $R_t=1.26\text{min}$, $\text{MH}^+=514$ 。

[2417] 描述366

[2418] 5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酸甲酯(D366)

[2419] 向5-氯嘧啶-2-甲酸甲酯(1.00g, 5.79mmol)、4-哌啶甲醇(801mg, 6.95mmol)在DMSO(12mL)中的溶液添加DIPEA(5.05mL, 29.0mmol),并在微波中以120℃加热3h。将反应混合物在真空中浓缩,然后通过制备型HPLC(Xbridge 50mmx100mm)使用0-100%乙腈-水(+0.1%碳酸氢铵改性剂,用氨水调节至pH10)梯度在15min内(流速40mL/min)纯化,然后将适当的级分合并,并在真空中蒸发,得到期望的产物(697mg,收率45%),其为白色固体。LCMS(甲酸A):Rt=0.66min, MH⁺=252。

[2420] 描述367

[2421] 5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酸(D367)

[2422] 向在甲醇(7.5mL)中的5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酸甲酯(可按照描述366中所述制备;943.00mg,1当量,3.75mmol)添加NaOH(2M aq., 2.06mL, 4.13mmol),然后将混合物在60℃搅拌1h。将混合物冷却至室温,然后分离所得沉淀。将固体直接溶解在HCl(2M aq.)中直至pH=0,然后将混合物在真空中浓缩,与甲苯(3x30mL)和二乙醚(2x15mL)共沸,然后在真空下干燥,得到期望的产物(1.06g, 80%w/w,收率95%),其为黄色固体。LCMS(甲酸A):Rt=0.41min, MH⁺=238。

[2423] 描述368

[2424] N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(D368)

[2425] 向5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酸(可按照描述367中所述制备;252mg, 56%重量, 595μmol)在DMF(2.1mL)中的搅拌溶液添加HATU(243mg, 638μmol)和5-((1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-3-氯吡啶甲腈二盐酸盐(可按照描述349中所述制备, 150mg, 425μmol)。添加DIPEA(482μL, 2.76mmol),然后将混合物在室温搅拌2.5h。用乙酸乙酯和NH₄Cl(饱和水溶液)稀释混合物,然后分离各相。水相用乙酸乙酯萃取三次,然后合并有机相,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下除去溶剂。通过二氧化硅(12g)快速柱色谱法使用0-100%[乙酸乙酯:乙醇(3:1)]-环己烷梯度纯化,然后合并适当的级分,并在真空中蒸发,得到期望的产物(173mg,收率74%),其为白色固体。LCMS(高pH B):Rt=2.92min, MH⁺=499。

[2426] 描述369

[2427] N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(D369)

[2428] 在0℃向N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(可按照描述368中所述制备;277mg, 555μmol)在DCM(7mL)中的搅拌溶液添加DMP(283mg, 666μmol),然后将混合物在室温搅拌75min。用DCM稀释混合物并依次用NaHCO₃(饱和水溶液)和Na₂CO₃(10%aq.)洗涤。将合并的水相用DCM反萃取两次,然后合并有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下除去溶剂。样品通过二氧化硅(25g)色谱法使用0-100%[乙酸乙酯:乙醇(3:1)]-环己烷梯度纯化,然后合并适当的级分并在真空中蒸发,得到期望的产物(158mg,收率51%),其为黄色泡沫。LCMS(高pH B):Rt=2.20min, MH⁺=497。

[2429] 描述370

[2430] ((1r,3r)-3-((6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(D370)

[2431] 将((1r,3r)-3-羟基-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,2.05mmol)在THF(4mL)中的搅拌溶液冷却至0℃,然后添加NaH(107mg,60%w/w,2.67mmol),并将反应混合物在室温搅拌10min,然后分批添加5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-甲腈(567mg,1.1当量,2.26mmol),并将混合物在室温搅拌18h。混合物用NH₄Cl(sat.aq.)淬灭,并将溶液用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。合并有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下除去溶剂。样品通过二氧化硅(10g)色谱法使用0-15%乙酸乙酯-环己烷梯度经16个柱体积纯化。合并适当的级分,并在真空中蒸发,得到期望的产物(491mg,收率55%),其为白色固体。LCMS(高pH B):Rt=3.04min,MH⁺=未电离。

[2432] 描述371

[2433] 5-((1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈二盐酸盐(D371)

[2434] 在0℃向((1r,3r)-3-((6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯(可按照描述370中所述制备;487mg,1.18mmol)在DCM(11mL)中的搅拌溶液添加HCl(4M于二噁烷中,2.95mL,11.8mmol),然后将混合物在室温搅拌21h。将反应混合物在真空中浓缩并干燥,得到期望的产物(411mg,收率86%),其为白色固体。LCMS(甲酸A):Rt=0.83min,MH⁺=314。

[2435] 描述372

[2436] N-((1r,3r)-3-((6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(D372)

[2437] 向5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酸(可按照描述367中所述制备;345mg,56%w/w,816μmol和92mg,80%w/w,311μmol)在DMF(3.9mL)中的溶液添加5-((1r,3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-3-(三氟甲基)吡啶甲腈二盐酸盐(可按照描述371中所述制备;300mg,777μmol)和HATU(443mg,1.17mmol),随后添加DIPEA(879μL,5.05mmol),然后将混合物在室温搅拌90min。将混合物用乙酸乙酯和NH₄Cl(饱和水溶液)稀释,然后分离各相。水层用乙酸乙酯反萃取三次,然后合并有机层,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空中蒸发。样品通过二氧化硅(25g)色谱法使用0-100%[乙酸乙酯:乙醇(3:1)]-环己烷梯度纯化,然后合并适当的级分并在真空中蒸发。样品溶于DCM₂,用水洗涤,b2在真空中浓缩,得到期望的产物(324mg,收率71%),其为白色固体。LCMS(高pH B):Rt=2.14min,MH⁺=533。

[2438] 描述373

[2439] N-((1r,3r)-3-((6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(D373)

[2440] 在0℃向N-((1r,3r)-3-((6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(可按照描述372中所述制备;312mg,586μmol)在DCM(7.5mL)中的搅拌溶液添加DMP(298mg,703μmol),然后将混合物在室温搅拌75min。用DCM稀释混合物,并依次用NaHCO₃(饱和水溶液)和Na₂CO₃(10%水溶液)洗

涤。将合并的水相用DCM反萃取两次,然后合并有机层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下除去溶剂。样品通过二氧化硅(25g)色谱法使用0-100% [乙酸乙酯:乙醇(3:1)]-环己烷梯度纯化,然后合并适当的级分并在真空中蒸发,得到期望的产物(228mg, 收率67%),其为黄色泡沫。LCMS(高pH B): $R_t=2.25\text{min}$, $\text{MH}^+=531$ 。

[2441] 描述374

[2442] N-((1r, 3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(D374)

[2443] 向5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酸(可按照描述367中所述制备;415mg, 80%重量, 1.3当量, 1.40mmol)在DMF(5.4mL)中的溶液添加4-((1r, 3r)-3-氨基-2,2,4,4-四甲基环丁氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述49中所述制备, 300mg, 1.0761mmol)和HATU(614mg, 1.61mmol),随后添加DIPEA(656 μL , 3.77mmol),然后将混合物在室温搅拌3h。用乙酸乙酯和 NH_4Cl (饱和水溶液)稀释混合物,然后分离各相。水层用乙酸乙酯反萃取三次,然后合并有机层,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。样品通过二氧化硅(25g)色谱法使用0-100% [乙酸乙酯:乙醇(3:1)]-环己烷梯度纯化,然后合并适当的级分并在真空中蒸发,得到期望的产物(316mg, 收率51%),其为淡黄色泡沫。LCMS(高pH B): $R_t=2.18\text{min}$, $\text{MH}^+=498$ 。

[2444] 描述375

[2445] N-((1r, 3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(D375)

[2446] 向N-((1r, 3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(可按照描述374中所述制备;312mg, 570 μmol)在DCM(7.2mL)中的搅拌溶液添加DMP(290mg, 684 μmol),然后将混合物在室温搅拌75min。用DCM稀释混合物,并依次用 NaHCO_3 (饱和水溶液)和 Na_2CO_3 (10%水溶液)洗涤。合并的水相用DCM反萃取两次,然后合并有机层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下除去溶剂。样品通过二氧化硅(25g)色谱法使用0-100% [乙酸乙酯:乙醇(3:1)]-环己烷梯度纯化,然后合并适当的级分并在真空中蒸发,得到期望的产物(127mg, 收率40%),其为黄色泡沫。LCMS(高pH B): $R_t=2.30\text{min}$, $\text{MH}^+=496$ 。

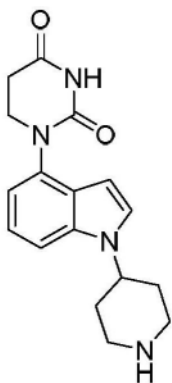
[2447] (Cereblon结合剂)降解决定子实施例

[2448] 以下化合物是式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物,其中p和q均为0。它们也落入式(Iaa)或(Ibb)的范围。

[2449] 实施例CB1

[2450] 1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮(ECB1)

[2451]



[2452] 第1批

[2453] 将4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述5中所述制备;2.75g,6.16mmol)溶解于MeOH(50mL)和EtOAc(50.0mL)的混合物中,然后添加甲酸铵(0.388g,6.16mmol)和Pd-C 10%于碳上(0.655g,6.16mmol),并将混合物加热回流1h。将混合物冷却并通过硅藻土过滤,硅藻土垫用1:1DCM/MeOH(50mL)洗涤,并将滤液在真空中蒸发,得到第1批标题化合物(1.67g)。

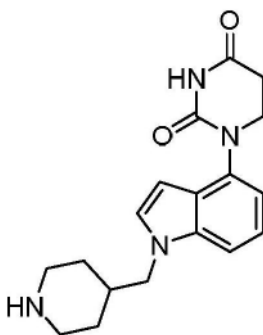
[2454] 第2批

[2455] 将4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述5中所述制备;5.2g,11.65mmol)溶解于MeOH(200mL)和EtOAc(50mL)的混合物中,并添加Pd-C 10%于碳上(1.239g,11.65mmol)和甲酸铵(3.67g,58.2mmol),然后将混合物加热回流30min,冷却并通过硅藻土过滤。用1:1DCM/MeOH(50mL)洗涤硅藻土垫,并在真空中蒸发滤液,得到第2批标题化合物(3.35g)。将两批合并,并用MTBE(30mL)研磨,然后过滤,得到标题化合物,其为无色固体(4.48g,14.34mmol,总收率80%)。

[2456] 实施例CB2

[2457] 1-(1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB2)

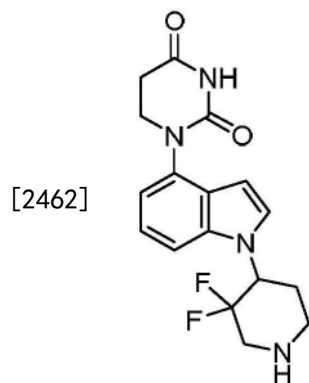
[2458]



[2459] 向4-((4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述7中所述制备;528mg,0.948mmol)添加TFA(1.6mL,20.77mmol),并将反应混合物在室温搅拌1h。在真空中除去溶剂,通过溶解在DCM中转移到小瓶中,并在氮气吹除下除去溶剂。将粗品物质溶解在1:1DMSO:MeOH(3mL)中,并通过MDAP(高pH)分3部分纯化。收集含有期望产物的级分,并在真空中除去溶剂,得到标题化合物,其为浅棕色泡沫(167mg,0.384mmol,收率41%)。LCMS(高pH A):Rt=0.64min,MH⁺=327。

[2460] 实施例CB3

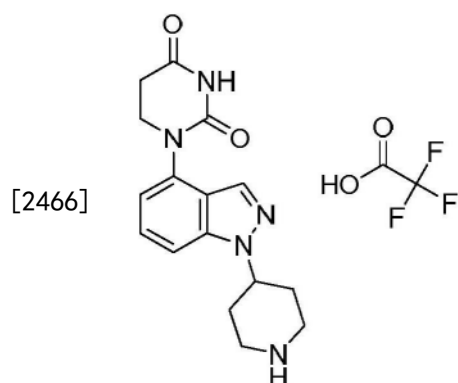
[2461] 1-(1-(3,3-二氟哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB3)



[2463] 将3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备;0.647g,2.65mmol)、4-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述8中所述制备;1g,2.408mmol)、碳酸钾(0.666g,4.82mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.114mL,0.722mmol)和碘化铜(I)(0.069g,0.361mmol)在无水1,4-二噁烷(10mL)中混合,用真空/ N_2 脱气数次,然后在135℃在密封管中过夜(ca 19h)。冷却反应,用水稀释,用EtOAc萃取,用盐水洗涤两次,干燥,过滤并在真空中蒸发,得到淡棕色油状物。将其溶于DCM(10.00mL)中,用TFA(10mL,130mmol)处理并搅拌1h,吹干,溶于4M NH_3 -MeOH中,搅拌1h,并吹干得到粗品固体。用乙醚稀释该物质,过滤,用乙醚和水洗涤并再次用乙醚洗涤,然后在40℃真空干燥50h。对物质进行快速色谱分离(C18,150g,10-30% pH 10 NH_4CO_2 Haq, MeCN),得到标题化合物,其为白色塌陷泡沫(220mg,0.600mmol,收率25%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.66$ min, $MH^+=349$ 。

[2464] 实施例CB4

[2465] 1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮2,2,2-三氟乙酸盐(ECB4)



[2467] 第1批

[2468] 将4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述13中所述制备;12g,22.07mmol)溶解于DCM(15.00mL)中。添加TFA(15mL),并将反应混合物在室温搅拌16h。将反应物料在减压下蒸发。将物质溶解于MeOH(50mL)中,然后缓慢添加到4M氨的MeOH溶液(30mL),并搅拌60min。形成白色沉淀,浓缩后得到灰白色固体。将固体溶解于热EtOAc(200mL)中并用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到固体。

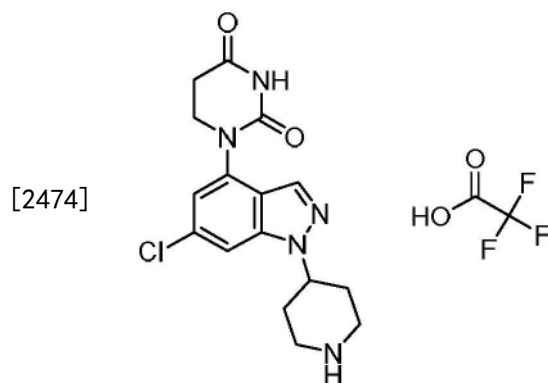
[2469] 第2批

[2470] 将4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述13中所述制备;13g,23.91mmol)溶解于DCM(20.00mL)中。添加TFA(20mL),并将反应混合物在室温搅拌16h。将反应物料在减压下蒸发。将物质溶解于MeOH(50mL)中,然后缓慢添加到4M氨的MeOH溶液(30mL),并搅拌60min。形成白色沉淀,浓缩后得到灰白色固体。将固体溶解于热EtOAc(200mL)中并用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩,得到灰白色固体。

[2471] 将第1批和第2批合并,并在MeOH(150mL)中搅拌3h。将其过滤,用水(2×100mL)洗涤,并干燥,得到标题化合物(10.5g,24.52mmol),其为灰白色固体。LCMS(甲酸A):Rt=0.28min $MH^+=314$

[2472] 实施例CB5

[2473] 1-(6-氯-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮三氟乙酸盐(ECB5)

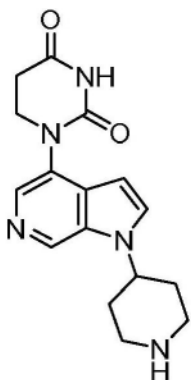


[2475] 将4-(6-氯-4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述15中所述制备;131mg,0.227mmol)在DCM(1mL)中的溶液用TFA(0.250mL,3.24mmol)处理,并在带塞容器中静置4h。在氮气流下蒸发混合物,并将残余物溶解在MeOH(1mL)中,并用在MeOH中的4M氨(1.699mL,6.80mmol)处理。将溶液在带塞容器中在室温搅拌1h,并在氮气流下蒸发。将固体用EtOAc(2x2mL)研磨并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物,其为白色固体(108mg,0.234mmol),其无需纯化即用于下一步。LCMS(高pH A):Rt=0.70min, $MH^+=347,349$ 。

[2476] 实施例CB6

[2477] 1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB6)

[2478]

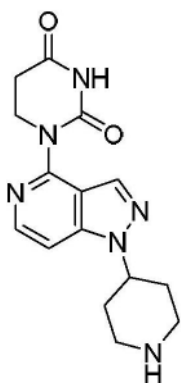


[2479] 将碳酸钾 (5.09g, 36.8mmol)、碘化铜(I) (0.526g, 2.76mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (0.871mL, 5.52mmol)、3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述1中所述制备; 4.95g, 20.25mmol)、4-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述20中所述制备; 7g, 18.41mmol)、无水1,4-二噁烷 (150mL) 用 N_2 脱气10min, 然后在120℃加热28h, 然后冷却至室温并保持2天。倾析反应混合物, 通过硅藻土用更多二噁烷洗涤沉淀物(sludge), 并在真空中蒸发。将其溶于EtOAc中并用水洗涤, 干燥($MgSO_4$), 过滤并在真空中蒸发。在330g二氧化硅上用0-5% MeOH的DCM溶液洗脱进行快速色谱法, 得到绿色塌陷泡沫 (5.2g)。将其溶于DCM (10mL) 中并用TFA (30mL, 389mmol) 处理并搅拌1h, 然后吹干并保持在真空下。反应混合物用在MeOH中的4M NH_3 处理并搅拌。将反应混合物吹干并溶于水中。在150g C18介质上用0-25% MeCN于10mM NH_4CO_2H 水溶液中分两批洗脱进行快速色谱法。蒸发级分并在40℃在真空中干燥过夜, 得到标题化合物, 其为白色粉末 (2.2g, 6.67mmol, 收率36%)。LCMS (高pH A): $R_t=0.51min$, $MH^+=314$

[2480] 实施例CB7

[2481] 1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (ECB7)

[2482]

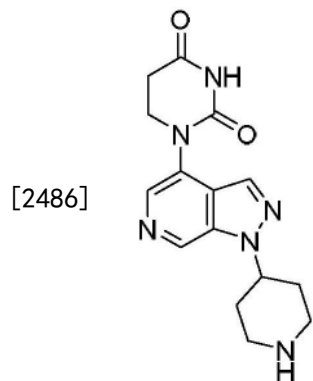


[2483] 将4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述21中所述制备; 600mg, 1.037mmol)、Pd-C (10% w/w) (110mg, 1.037mmol)、甲酸铵 (654mg, 10.37mmol) 溶解于乙醇 (10mL) 中并在90℃加热1h。将反应混合物过滤, 在真空中蒸发, 溶于DCM (1mL) 中, 用TFA (2mL) 处理, 搅拌1h, 在氮气流下浓缩, 溶于4M NH_3 -MeOH中并搅拌1h。将反应混合物在氮气流下浓缩。通过快速柱色谱法 (C18-二氧化硅, 100g, 10-25% 10mM pH 10 NH_4CO_2H /aq-MeCN)

进行纯化,得到标题化合物,其为白色粉末(270mg,0.816mmol,收率79%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.51\text{min}$, $MH^+=315.1$ 。

[2484] 实施例CB8

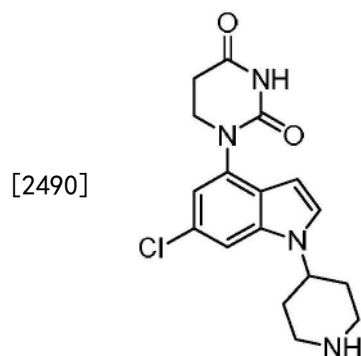
[2485] 1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB8)



[2487] 将4-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述23中所述制备;5g,9.18mmol)和TFA(15mL,195mmol)在DCM(15mL)中混合并搅拌1h。使用氮气流浓缩反应混合物,与甲苯共蒸发(两次),用4N $NH_3 \cdot MeOH$ 处理并蒸发,得到浑浊的白色糖浆状物。粗品产物分两批使用150gC18二氧化硅柱用0-20% MeCN:10mM碳酸铵水溶液洗脱纯化,并合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物,其为白色粉末(1.8g,5.44mmol,收率59%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.49\text{min}$, $MH^+=315$ 。

[2488] 实施例CB9

[2489] 1-(6-氯-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB9)

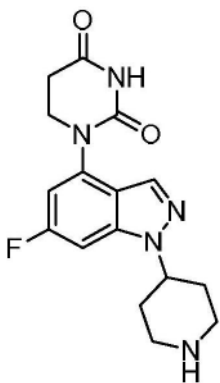


[2491] 将含有10wt.% 钯/碳(8mg,7.52 μmol)的烧瓶抽真空并用氮气吹扫(x3)。将4-(6-氯-4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述26中所述制备;66mg,0.137mmol)在乙醇(10mL)中的溶液用Pd/C(10%) (8mg,7.52 μmol)处理并在室温在大气压的氢气下氢化16h。将反应混合物通过硅藻土过滤并用乙醇(20mL)洗涤并在真空中蒸发。将物质溶解在MeOH(5mL)中并通过MeOH预处理的1g磺酸(SCX-2)柱进行纯化。将所得胶状物通过MDAP(高pH)纯化,在真空蒸发级分后得到标题化合物,其为灰白色固体(16mg,0.046mmol)。LCMS(高pH A): $R_t=0.78\text{min}$; $MH^+=347$ 。

[2492] 实施例CB10

[2493] 1-(6-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB10)

[2494]

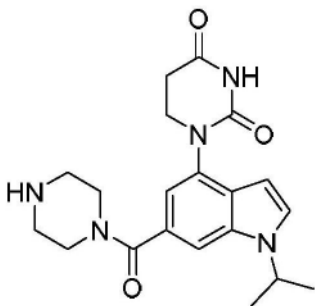


[2495] 将4-(4-氨基-6-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述27中所述制备; 2.1g, 5.70mmol)和丙烯酸(1.174mL, 17.10mmol)在60℃搅拌过夜(约16h)。再添加1当量的丙烯酸,并将反应混合物在80℃加热2h。将反应混合物在氮气流下浓缩,然后溶于乙酸(10mL),用尿素(1.712g, 28.5mmol)处理,并在135℃加热过夜(约16h)。将反应混合物浓缩,在EtOAc和水之间分配。将有机相用水、碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中蒸发,得到淡棕色油状物。通过快速柱色谱法(二氧化硅, 120g, 30-90% EtOAc/环己烷)纯化,在蒸发级分后得到4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯,其为不纯的灰白色固体。将其溶解在乙醇(20mL)中,用甲酸铵(0.813g, 12.89mmol)和Pd-C(10%) (0.137g, 1.289mmol)处理,并在氮气下回流40min。将反应混合物冷却,通过硅藻土过滤,用MeOH和MeCN洗涤,并在真空中蒸发,得到粉色塌陷泡沫。通过快速柱色谱法(C18二氧化硅, 100g, 0-25% (10mM pH 10NH₄CO₂Haq/MeCN))纯化,得到标题化合物,其为塌陷的白色泡沫(220mg, 0.63mmol, 收率49%)。LCMS(高pH): Rt=0.63min, MH⁺=332.1。

[2496] 实施例CB11

[2497] 1-(1-异丙基-6-(哌嗪-1-羰基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB11)

[2498]

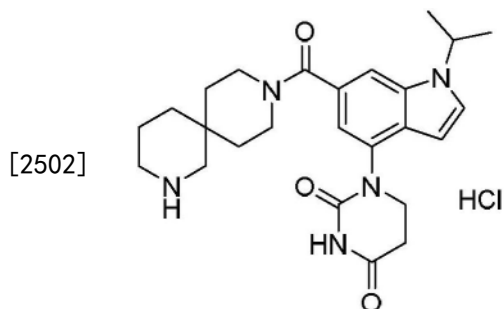


[2499] 将4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡唑-6-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(可按照描述36中所述制备; 5.3g, 10.96mmol)在DCM(10mL)中的溶液用TFA(10mL)处理,并在环境温度搅拌1h。将混合物蒸发至干,然后通过50g SCX2柱洗脱(用MeOH预处理,用2个柱体积的MeOH洗脱,然后用4个柱体积的5%三乙胺的MeOH溶液洗脱)。将含有产物的级分合并并蒸发至干,得到标题化合物,其为淡棕色固体(3.80g, 9.91mmol, 收率90%)。LCMS(高pH A): Rt=0.64min, MH⁺=384。

[2500] 实施例CB12

[2501] 1-(1-异丙基-6-(2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-

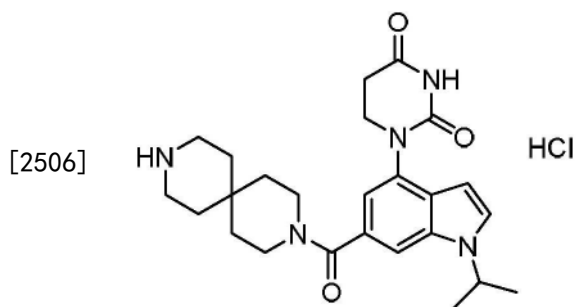
2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐 (ECB12)



[2503] 将在EtOAc中的1M HCl (4mL, 4.00mmol) 添加到9-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-甲酸叔丁酯(可按照描述39中所述制备; 204mg, 0.370mmol) 在EtOAc (1.5mL) 中的搅拌溶液。将反应混合物在室温搅拌4h。添加二乙醚 (15mL) 并将混合物搅拌15min。倾析出溶剂, 并在真空中干燥残余物, 得到标题化合物, 其为棕色固体 (136mg, 0.279mmol, 收率75%)。LCMS (高pH A): Rt = 0.76min, MH⁺ = 452。

[2504] 实施例CB13

[2505] 1-(1-异丙基-6-(3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐 (ECB13)

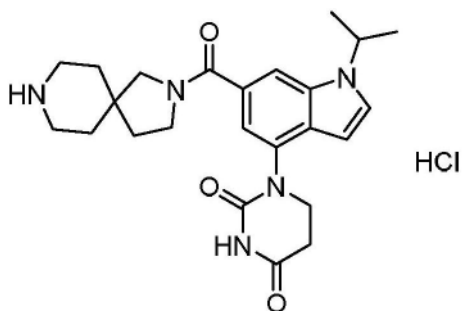


[2507] 将在EtOAc中的1M HCl (4mL, 4.00mmol) 添加到9-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁酯(可按照描述40中所述制备; 188mg, 0.341mmol) 在EtOAc (2mL) 中的搅拌溶液。将反应混合物在室温搅拌2h。添加二乙醚 (15mL) 并将混合物搅拌30min。倾析出溶剂, 并将残余物在真空中干燥, 得到标题化合物, 其为棕色固体 (142mg, 0.291mmol, 收率85%)。LCMS (高pH A): Rt = 0.68min, MH⁺ = 452。

[2508] 实施例CB14

[2509] 1-(1-异丙基-6-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羰基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐 (ECB14)

[2510]

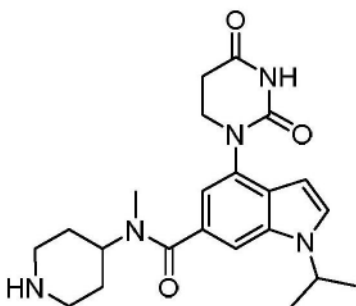


[2511] 将在EtOAc中的1M HCl (4mL, 4.00mmol) 添加到2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(可按照描述41中所述制备; 49mg, 0.091mmol) 在EtOAc (1mL) 中的搅拌溶液。将反应混合物在室温搅拌6h。添加二乙醚 (15mL) 并将混合物搅拌15min。倾析出溶剂, 并将残余物在真空中干燥, 得到标题化合物, 其为紫色固体 (34mg, 0.072mmol, 收率79%)。LCMS (高pH A): $R_t = 0.67\text{min}$, $MH^+ = 438$ 。

[2512] 实施例CB15

[2513] 4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-N-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-甲酰胺 (ECB15)

[2514]

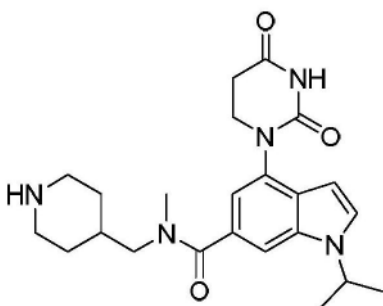


[2515] 将4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述37中所述制备; 2.5g, 4.89mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液用TFA (5mL) 处理并在环境温度搅拌2h。将混合物蒸发至干, 并将残余物溶解在MeOH (10mL) 中并添加到已用MeOH预处理的20g氨基丙基固相萃取柱中。将柱用MeOH (3个柱体积) 洗脱, 并合并含有产物的级分并蒸发至干, 得到标题化合物 (1.87g, 4.54mmol, 收率93%)。LCMS (高pH A): $R_t = 0.69\text{min}$, $MH^+ = 412$ 。

[2516] 实施例CB16

[2517] 4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-N-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶-6-甲酰胺 (ECB16)

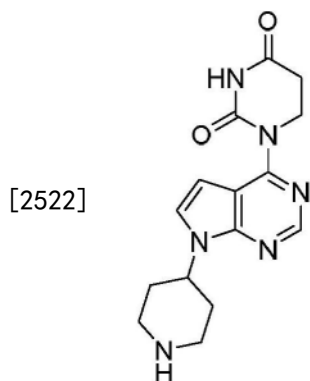
[2518]



[2519] 将4-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述38中所述制备;2.5g,4.76mmol)在DCM(10mL)中的溶液用TFA(5mL)处理并在环境温度搅拌2h。将混合物蒸发至干,并将残余物溶解在MeOH(10mL)中并添加到已用MeOH预处理的20g氨基丙基固相萃取柱中。将柱用MeOH(3个柱体积)洗脱,并合并含有产物的级分并蒸发至干,得到标题化合物(1.62g,3.81mmol,收率80%)。LCMS(高pH A):Rt=0.70min,MH⁺=426。

[2520] 实施例CB17

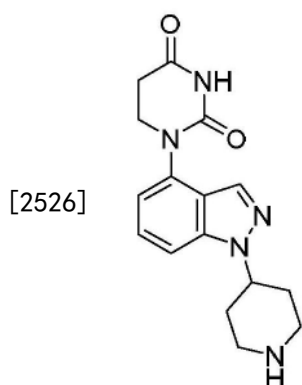
[2521] 1-(7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB17)



[2523] 将在DCM(1mL)中的4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述173中所述制备;1.04g,1.909mmol)用TFA(2.94mL,38.2mmol)处理并搅拌,使起始材料溶解。1h后,将反应混合物吹干并保持在高真空下。该物质用4M NH₃的MeOH溶液(10mL)处理并搅拌1h。将混合物吹干并静置过周末(约60h)。将所得白色固体溶解于温热的DMSO(4mL)中,并通过快速色谱法在100g C18-二氧化硅柱上用0-25% MeCN于10mM NH₄CO₂H(aq)(pH10)中洗脱纯化。蒸发级分,得到标题化合物(520mg,1.572mmol,收率82%)。LCMS(高pH A):Rt=0.52min,MH⁺=315。

[2524] 实施例CB18

[2525] 1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB18)

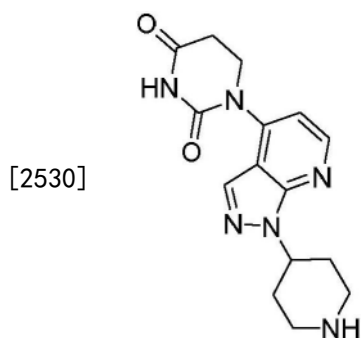


[2527] 将含有10wt.% 钨/碳(0.25g,0.235mmol)的烧瓶抽真空并用氮气(x3)吹扫,并添加4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述185中所述制备;1.35g,2.337mmol)在乙醇(30mL)

中的溶液。将混合物抽真空并用氮气(x3)吹扫,并在室温在大气压的氢气下搅拌17h。将混合物通过硅藻土过滤,并用乙醇(100mL)洗涤硅藻土。将滤液在真空中蒸发,得到浅黄色胶状物(978mg)。将胶状物溶解在DCM(10mL)中,并用TFA(3mL,38.9mmol)处理,并在RT搅拌6h。在真空中蒸发混合物,并将残余物溶解在MeOH(5mL)中。将溶液用4M氨的MeOH溶液(10mL,40.0mmol)处理,并在室温在带塞容器中搅拌3h。在真空中蒸发混合物,并在高真空下干燥16h。将灰白色固体(1.4g)溶解在DMSO(5mL)中,并通过反相快速色谱在60g C18柱上用5-50%梯度的MeCN和10mM碳酸铵于水中(用氨水调节至pH10)经10个柱体积洗脱纯化。合并适当的级分,并在真空中蒸发溶剂。在真空烘箱中干燥固体,得到标题化合物,其为白色固体(407mg,1.299mmol)。LCMS(高pH):Rt=0.57min,MH⁺=314。

[2528] 实施例CB19

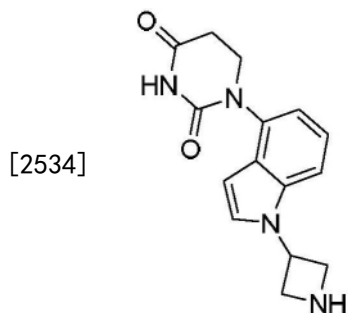
[2529] 1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB19)



[2531] 将4-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述189中所述制备;1g,2.230mmol)、乙醇(20mL)、甲酸铵(1.406g,22.30mmol)和Pd-C,10%(0.237g,2.230mmol)在氮气下回流40min。将反应混合物冷却并并通过硅藻土过滤,用DCM和乙醇洗涤。将流出物在真空中蒸发,得到非常不溶的白色粉末。使用非常热的DMSO将大部分物质溶解在溶液中,其使用MDAP(高pH)纯化,得到1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(345mg,1.010mmol,收率45.3%)。LCMS(高pH A):Rt=0.51min,MH⁺=315.1

[2532] 实施例CB20

[2533] 1-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB20)

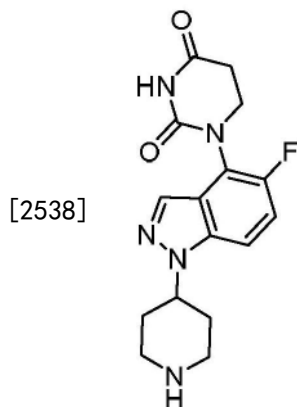


[2535] 向3-(4-(2,4-二氧化-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(可按照描述197中所述制备;430mg,0.835mmol)添加TFA(1.3mL,16.87mmol),并将反应混合物在室温搅拌1.5h。在真空中除去溶剂,并将残余物在冰水浴中冷却。添加氨(4M于MeOH中)(5.9mL,23.60mmol),并将溶液在

敞口容器中在冰水浴中搅拌5min。使混合物温热至室温并搅拌1h。将混合物在真空中浓缩,得到粗品物质,将其溶解于1:1DMSO:甲醇(3mL)中,并通过MDAP(高pH)纯化,得到1-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(78.4mg,0.276mmol,收率33.0%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.51\text{min}$, $MH^+=285.1$

[2536] 实施例CB21

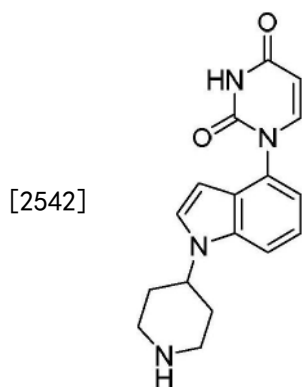
[2537] 1-(5-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB21)



[2539] 将4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-5-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述215中所述制备;957mg,1.704mmol)在DCM(8mL)中的溶液用TFA(2.0mL,26.0mmol)处理,并在带塞容器中静置3h。将混合物在真空中蒸发,并将残余物溶解在甲醇(8.00mL)中,并用4M氨的甲醇溶液(12mL,48.0mmol)处理。将溶液在带塞容器中在室温搅拌1h,并在真空中蒸发。将胶状物装载并预吸附在Florisil上(从甲醇中),并在24g二氧化硅柱上使用0-20%甲醇的DCM溶液(含有1% NEt_3)的梯度纯化,得到部分纯的产物。通过MDAP(高pH)纯化该物质,得到1-(5-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(62mg,0.187mmol,收率11%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.63\text{min}$, $MH^+=332$

[2540] 实施例CB22

[2541] 1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB22)

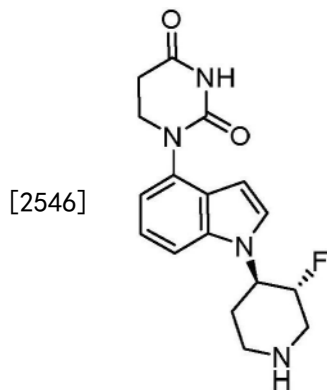


[2543] 向在0℃在DCM(15mL)中4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述219中所述制备;1.2g,2.219mmol)添加到TFA(6mL,78mmol)中。1h后,浓缩反应,用7M氨的甲醇溶液(5mL)淬灭并浓缩。残余物通过反相色谱用9:1 10mM碳酸氢铵于水中:MeCN洗脱纯化。分离产物并用水(50mL)处理,并用20%甲醇的DCM溶液(2X 100mL)萃取。将合并的有机物经硫酸

钠干燥并浓缩,得到1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯-4-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(201mg, 0.634mmol, 收率28.6%)。LCMS(高甲酸A): $R_t=0.318\text{min}$, $MH^+=311.0$

[2544] 实施例CB23

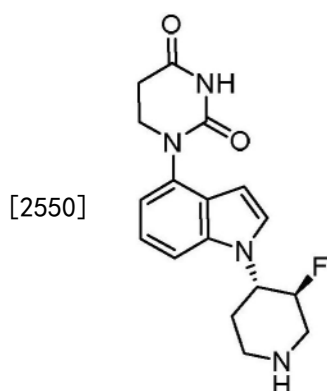
[2545] 1-(1-((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (ECB23)



[2547] 向DCM(20mL)中的(3R,4R)-4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述222中所述制备;350mg,0.531mmol)添加TFA(817 μL ,10.61mmol),并将反应混合物在室温搅拌1.5h。在真空中除去溶剂,并将残余物在冰水浴中冷却。添加氨(4M于甲醇中)(3714 μL ,14.86mmol),将溶液在冰水浴中在敞口容器中搅拌5min。将混合物温热至室温并搅拌1.5h。将混合物在真空中浓缩,并将粗品溶解于1:1DMSO:甲醇(3mL)中,并通过MDAP(高pH)纯化,得到浅棕色固体。该物质在12g Redisep二氧化硅柱上用0-75%(20%甲醇于DCM中)的DCM溶液洗脱进一步纯化,得到1-(1-((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(87.5mg,0.225mmol,收率42.4%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.67\text{min}$, $MH^+=331.1$

[2548] 实施例CB24

[2549] 1-(1-((3S,4S)-3-氟哌啶-4-基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (ECB24)

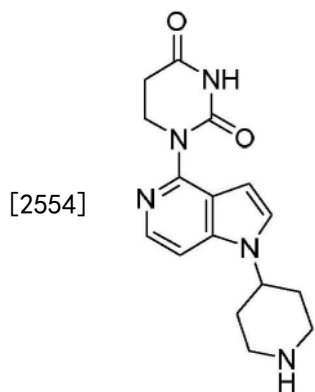


[2551] 向(3S,4S)-4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述225中所述制备;500mg,0.892mmol)添加TFA(1400 μL ,18.17mmol),并将反应混合物在室温搅拌1h。在真空中除去溶剂,并将残余物在冰水浴中冷却。添加氨(4M于甲醇中)(6.24ml,24.97mmol),并将溶液在冰水浴中在敞口容器中搅拌5min。将混合物温热至室温并搅拌40min。将混合物在真空

中浓缩,并将粗品溶解于1:1DMSO:甲醇(5mL)中,并通过MDAP(高pH)纯化,得到浅棕色固体。该物质在12g RediseP二氧化硅柱上用0-75%(20%甲醇于DCM中)在DCM中洗脱来进一步纯化,得到1-(1-((3S,4S)-3-氟哌啶-4-基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(213mg,0.645mmol,收率81.5%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.67\text{min}$, $MH^+=331.1$

[2552] 实施例CB25

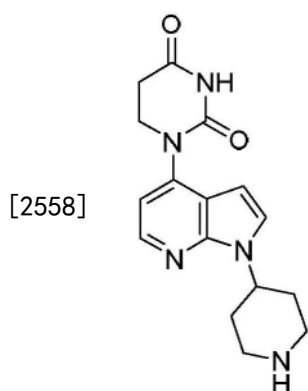
[2553] 1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB25)



[2555] 向在DCM(1mL)中的4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述231中所述制备;1.8g,3.31mmol)添加TFA(5.10mL,66.2mmol)。1h后,将反应吹干并保持在高真空下,然后用4M NH_3 于甲醇(10mL)中处理。1h后,将混合物吹干,并将得到的白色固体溶解在温热的DMSO(4mL)中,并通过快速色谱法(C18-二氧化硅,100g)用0-25%10mM pH10 $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ /aq于MeCN中洗脱纯化,得到1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶2,4(1H,3H)-二酮(0.9g,2.73mmol,收率82%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.54\text{min}$, $MH^+=314.1$

[2556] 实施例CB26

[2557] 1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB26)

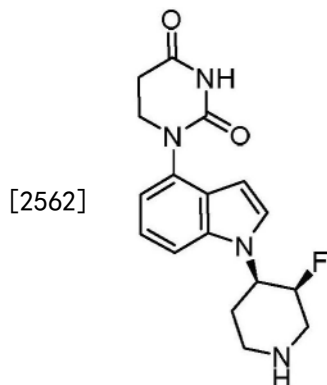


[2559] 向在DCM(1mL)中的4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述233中所述制备;1.4g,2.57mmol)添加TFA(3.97mL,51.5mmol)。1h后,将反应吹干并保持在高真空下,然后用4M NH_3 于甲醇中(10mL)处理。1h后,将混合物吹干,然后用4M NH_3 于甲醇中(10mL)处理并搅拌1h。通过过滤收集所得白色固体,并用少量甲醇和乙醚洗涤,然后在真空中干

燥,得到1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.7g,2.122mmol,收率82%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.54\text{min}$, $MH^+=314.1$

[2560] 实施例CB27

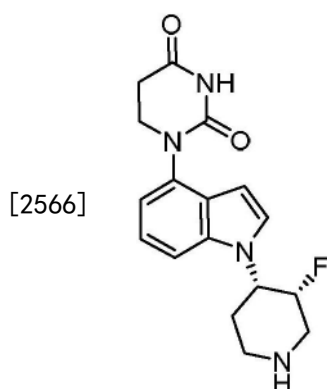
[2561] 1-(1-((3S,4R)-3-氟哌啶-4-基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB27)



[2563] 向(3S,4R)-4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述236中所述制备;414mg,0.738mmol)添加TFA(1140 μL ,14.80mmol),并将反应混合物在室温搅拌1.5h。在真空中除去溶剂,并将残余物在冰水浴中冷却。添加氨(4M于甲醇中)(5.17ml,20.67mmol),并将溶液在冰水浴中在敞口容器中搅拌5min。将混合物温热至室温并搅拌2.5h。将混合物在真空中浓缩,并将粗品溶解于1:1DMSO:甲醇(3mL)中,并通过MDAP(高pH)纯化,得到浅棕色固体。该物质在12g Rediseop二氧化硅柱上用0-75%(20%甲醇的DCM溶液)于DCM中洗脱来进一步纯化,得到1-(1-((3S,4R)-3-氟哌啶-4-基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(151mg,0.457mmol,收率61.9%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.63\text{min}$, $MH^+=331.1$

[2564] 实施例CB28

[2565] 1-(1-((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB28)

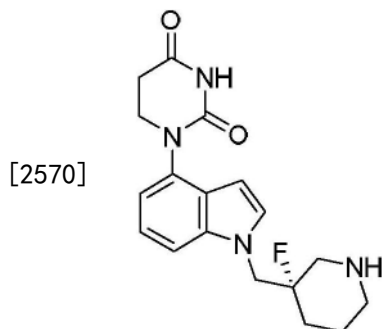


[2567] 向(3R,4S)-4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述239中所述制备;407mg,0.726mmol)添加TFA(1.12ml,14.54mmol),并将反应混合物在室温搅拌1.5h。在真空中除去溶剂,并将残余物在冰水浴中冷却。添加氨(4M于甲醇中)(5.08mL,20.32mmol),将溶液在冰水浴中在敞口容器中搅拌5min。将混合物温热至室温并搅拌3h。将混合物在真空中

浓缩,并将粗品溶解于1:1DMSO:甲醇(3mL)中并通过MDAP(高pH)纯化,得到1-(1-((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(141mg,0.427mmol,收率58.8%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.62\text{min}$, $MH^+=331.1$

[2568] 实施例CB29

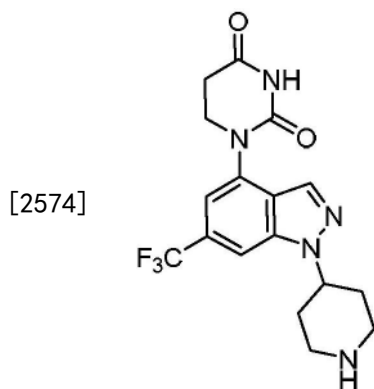
[2569] (S)-1-(1-((3-氟哌啶-3-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB29)



[2571] 向在DCM中的(R)-3-((4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述246中所述制备;0.60g,1.044mmol)添加TFA(0.080mL,1.044mmol)。2h后,在真空中蒸发溶剂,并将残余物溶解在甲醇氨(2M,20mL)中。2h后,在真空中蒸发溶剂。将该物质溶解在水(10mL)中,并将混合物用碳酸氢钠饱和,然后用10%甲醇的DCM溶液(3x10mL)萃取。将合并的有机物干燥,并在真空中蒸发,并经40g二氧化硅柱用0-20%2M甲醇氨的环己烷溶液洗脱纯化,得到(S)-1-(1-((3-氟哌啶-3-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(120mg,0.348mmol,收率33.4%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.71\text{min}$, $MH^+=345.1$

[2572] 实施例CB30

[2573] 1-(1-(哌啶-4-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB30)

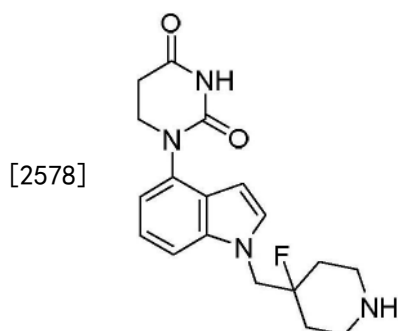


[2575] 向在DCM(1mL)中的4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述251中所述制备;600mg,0.981mmol)添加TFA(2mL,26.0mmol),并将该反应混合物在室温搅拌1h。在真空中除去溶剂,并将残余物用氨(4M于甲醇中)(2mL)处理。将溶液搅拌1h,浓缩,并通过反相色谱法用10-50%10mM pH10 NH_4CO_2 (aq)于MeCN中洗脱纯化,得到1-(1-(哌啶-4-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(300mg,0.747mmol,收率76%)。

LCMS (高pH A): $R_t = 0.79 \text{ min}$, $MH^+ = 382.2$

[2576] 实施例CB31

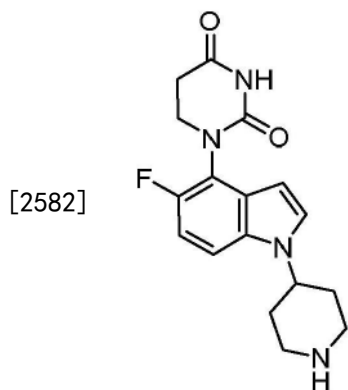
[2577] 1-(1-((4-氟哌啶-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (ECB31)



[2579] 将4M氯化氢的二噁烷溶液 (2mL) 添加到4-((4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (可按照描述263中所述制备; 135mg, 0.235mmol) 中。2小时后, 蒸发溶剂, 并将残余物与甲苯共沸。添加7M氨于甲醇 (1mL) 中, 并将混合物在室温搅拌2小时。蒸发溶剂, 并将残余物悬浮在乙醇 (2mL) 中并搅拌5分钟。过滤混合物, 并蒸发溶剂, 得到1-(1-((4-氟哌啶-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (68mg, 0.197mmol, 收率84%)。LCMS (甲酸 A): $R_t = 0.38 \text{ min}$, $MH^+ = 345.0$

[2580] 实施例CB32

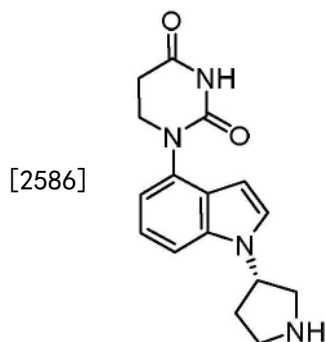
[2581] 1-(5-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (ECB32)



[2583] 将在DCM (0.50mL) 中的4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-5-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (可按照描述268中所述制备; 96mg, 0.171mmol) 用TFA (0.20mL, 2.60mmol) 处理。3h后, 将反应在氮气流下蒸发, 并将残余物溶解在甲醇 (0.50mL) 中。添加4M氨的甲醇溶液 (0.111mL, 5.14mmol), 在1h后, 将反应在氮气流下蒸发。将残余物通过反相快速色谱法在30g C18柱上用0-55%梯度的乙腈 (含有1% 0.88NH_{3(aq)}) 和10mM碳酸铵于水中 (用氨水调节至pH 10) 洗脱纯化, 得到1-(5-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (30mg, 0.091mmol)。LCMS (高pH A): $R_t = 0.70 \text{ min}$, $MH^+ = 331$

[2584] 实施例CB33

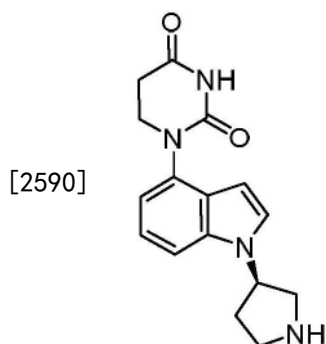
[2585] (R)-1-(1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (ECB33)



[2587] 向(R)-3-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(可按照描述270中所述制备;211mg, 0.399mmol)添加TFA(0.631mL, 8.18mmol)。40min后,将反应在真空中浓缩,在冰水浴中冷却,并添加氨(4M于甲醇中)(2.8mL, 11.20mmol)。5min后,将混合物温热至室温。1h后,将混合物在真空中浓缩,溶解于1:1DMSO:甲醇(2mL)中,装载到预处理的Redisepgold 50g HP C18柱上,用5-35% MeCN于10mM碳酸铵中(pH10)洗脱,得到(R)-1-(1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(113mg, 0.379mmol, 95%)。LCMS(高pH A):Rt=0.60min, MH⁺=299.1

[2588] 实施例CB34

[2589] (S)-1-(1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB34)

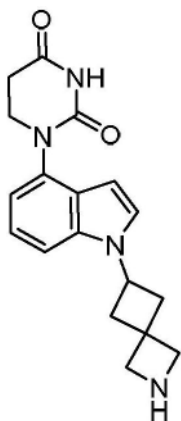


[2591] 向(S)-3-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(可按照描述272中所述制备;243mg, 0.460mmol)添加TFA(0.726mL, 9.43mmol)。50min后,将反应在真空中浓缩,在冰水浴中冷却,并添加氨(4M于甲醇中)(3.2mL, 12.80mmol)。5min后,将混合物温热至室温。1h后,将混合物在真空中浓缩,溶解于1:1DMSO:甲醇(2mL)中,装载到预处理的Redisep gold 50g HP C18柱上,用5-35% MeCN于10mM碳酸铵中(pH10)洗脱,得到(S)-1-(1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(94mg, 0.315mmol, 68.6%)。LCMS(高pH A):Rt=0.60min, MH⁺=299.0

[2592] 实施例CB35

[2593] 1-(1-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB35)

[2594]

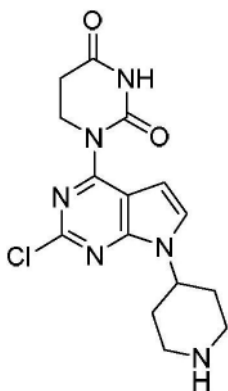


[2595] 向6-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(可按照描述274中所述制备; 422mg, 0.761mmol)添加TFA(1.2mL, 15.58mmol)。1.5h后,将反应在真空中浓缩,在冰水浴中冷却,添加氨(4M于甲醇中)(5.32mL, 21.30mmol)。5min后,将混合物温热至室温。1h后,将混合物在真空中浓缩,溶于1:1DMSO:甲醇(4mL)中,装载到预处理的Redisep gold 100g HP C18 Aq柱上,用5-40% MeCN于10mM碳酸铵中(pH10)洗脱,得到1-(1-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(83mg, 0.128mmol, 收率16.82%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.62\text{min}$, $MH^+=325.1$

[2596] 实施例CB36

[2597] 1-(2-氯-7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB36)

[2598]

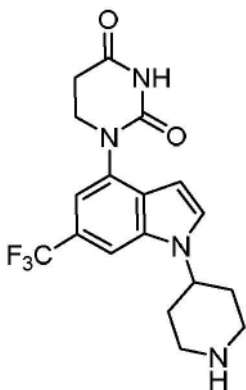


[2599] 将在DCM(1mL)中的1-(2-氯-7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述279中所述制备; 400mg, 0.835mmol)用TFA(1.287mL, 16.70mmol)处理。1h后,将反应浓缩并用4M NH_3 的甲醇溶液(10mL)处理。1h后,将反应浓缩,溶解在温热的DMSO(2mL)中,并经C18-二氧化硅(50g)用0-25% 10mM pH10 $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ (aq)于MeCN中洗脱纯化,得到1-(2-氯-7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(200mg, 0.545mmol, 收率65.2%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.69\text{min}$, $MH^+=349.1, 351.1$

[2600] 实施例CB37

[2601] 1-(1-(哌啶-4-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB37)

[2602]

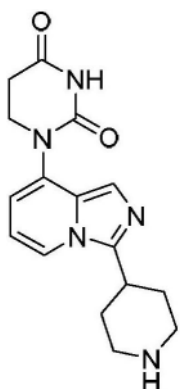


[2603] 将4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)吡咯-1-甲酸苄酯(可按照描述283中所述制备;1.6g,3.11mmol)、Pd/C(0.331g,3.11mmol)和甲酸铵(1.961g,31.1mmol)在乙醇(20mL)中在90℃加热1h,过滤,浓缩,并经C18二氧化硅(100g)用10-50% MeCN于10mM pH10NH₄CO₂H(aq)中洗脱纯化,得到1-(1-(吡咯-4-基)-6-(三氟甲基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.7g,1.748mmol,收率56.2%)。LCMS(高pH A):Rt=0.83min,MH⁺=381.1

[2604] 实施例CB38

[2605] 1-(3-(吡咯-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB38)

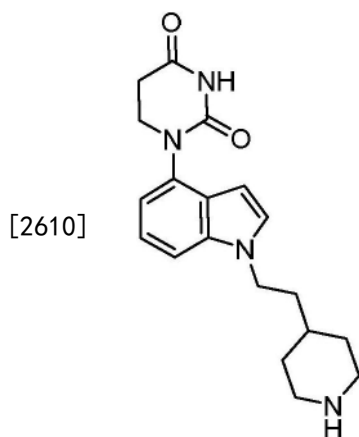
[2606]



[2607] 将4M氯化氢的二噁烷溶液(4mL,16mmol)添加到在二噁烷(1mL)中的4-(8-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡咯-1-甲酸叔丁酯(可按照描述287中所述制备;310mg,0.57mmol)。2小时后,将反应悬浮在甲醇(1mL)中,并逐滴添加7M氨的甲醇溶液(4mL)(烟雾)。3小时后,蒸发溶剂,并将残余物与二乙醚(x2)一起研磨,得到1-(3-(吡咯-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(179mg,0.570mmol,收率100%)。LCMS(高pH A):Rt=0.50min,MH⁺=313.9

[2608] 实施例CB39

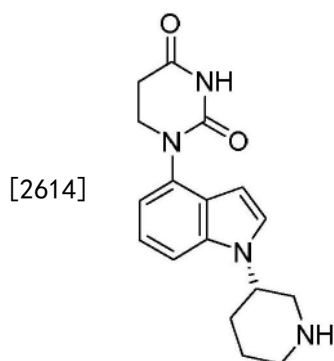
[2609] 1-(1-(2-(吡咯-4-基)乙基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB39)



[2611] 将TFA(4.459mL, 57.9mmol)添加到4-(2-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述292中所述制备; 1620.9mg, 2.84mmol)中。1h后, 在真空中除去溶剂, 并将残余物在冰水浴中冷却。添加氨(4M于甲醇中, 1.721mL, 80mmol), 并将反应搅拌5min。将混合物温热至室温。40min后, 将反应在真空中浓缩, 溶解于1:1DMSO:甲醇(4mL)中并装载到Redisep C18aq金柱上, 用0-15% MeCN于10mM碳酸氢铵中洗脱, 然后增加到40% MeCN和95% MeCN以产生不纯的产品。将该物质溶解于1:1甲醇:DMSO 0.5mL中并在Waters Xselect CSH C18 30x150mm 5um柱上用MeCN的水溶液(具有碳酸铵改性剂)洗脱纯化, 得到1-(1-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(37.8mg, 0.111mmol, 收率3.91%)。LCMS(高pH A): Rt=0.71min, MH⁺=341.15

[2612] 实施例CB40

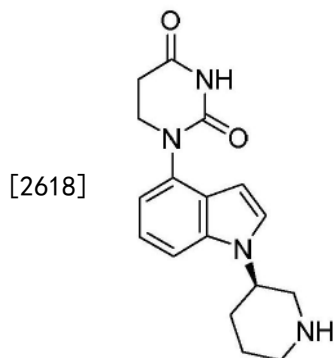
[2613] (R)-1-(1-(哌啶-3-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB40)



[2615] 将TFA(480μL, 6.23mmol)添加到(R)-3-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述294中所述制备; 164mg, 0.302mmol)。1h后, 在真空中除去溶剂, 并将残余物在冰水浴中冷却。添加氨(4M于甲醇中, 2.1mL, 8.40mmol), 并将反应搅拌5min。将混合物温热至室温。2h后, 将反应在真空中浓缩, 溶于1:1DMSO:甲醇(1.25mL)中并装载到预处理的Redisep gold 30g HP C18柱上, 用5-10% MeCN于10mM碳酸氢铵中洗脱, 得到(R)-1-(1-(哌啶-3-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(73mg, 0.234mmol, 收率77%)。LCMS(高pH A): Rt=0.69min, MH⁺=313.1

[2616] 实施例CB41

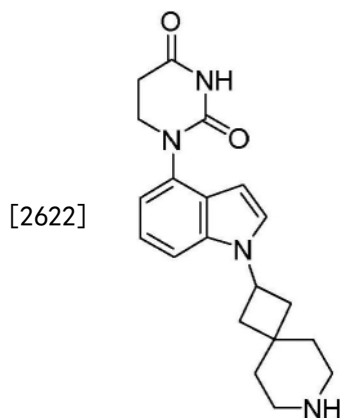
[2617] (S)-1-(1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB41)



[2619] 将TFA(520 μ L, 6.75mmol)添加到(S)-3-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述296中所述制备;179mg, 0.330mmol)。1h后,在真空中除去溶剂,并将残余物在冰水浴中冷却。添加氨(4M于甲醇中,2.3mL, 9.20mmol),并将反应搅拌5min。将混合物温热至室温。2h后,将反应在真空中浓缩,溶于1:1DMSO:甲醇(2mL)中,并装载到预处理的Redisep gold 30g HP C18柱上,用5-40% MeCN于10mM碳酸氢铵中洗脱,得到(S)-1-(1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(87mg, 0.279mmol, 收率84%)。LCMS(高pH A):Rt=0.69min, MH⁺=313.1

[2620] 实施例CB42

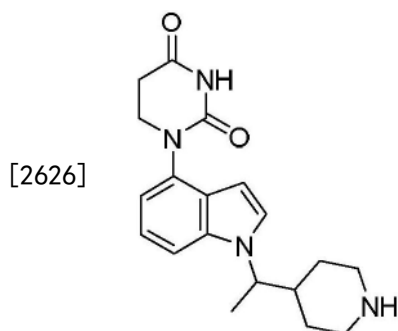
[2621] 1-(1-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB42)



[2623] 将TFA(0.90ml, 11.68mmol)添加到2-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(可按照描述298中所述制备;333mg, 0.571mmol)。1h后,在真空中除去溶剂,并将残余物在冰水浴中冷却。添加氨(4M于甲醇中,4.0ml, 16.00mmol),并搅拌反应5min。将混合物温热至室温。2h后,将反应在真空中浓缩,溶于1:1DMSO:甲醇(2.5mL)中,并装载到预处理的Redisep gold100g HP C18柱上,用15-50% MeCN于10mM碳酸氢铵(pH10)中洗脱,得到1-(1-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(123mg, 0.297mmol, 收率51.9%)。LCMS(高pH A):Rt=0.76min, MH⁺=353.2

[2624] 实施例CB43

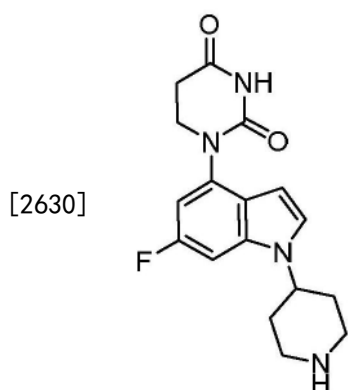
[2625] 1-(1-(1-(哌啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB43)



[2627] 向4-(1-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述308中所述制备;160mg, 0.280mmol)添加三氟乙酸(443 μ L, 5.75mmol)。50min后,将反应浓缩,在冰水浴中冷却,并用氨(4M于甲醇中)(1962 μ L, 7.85mmol)处理。5min后,将混合物温热至室温,搅拌1h,浓缩,溶于1:1DMSO:甲醇(2ML)中,并装载到预处理的Redisep gold 30g HP C18柱上,用5-40% MeCN于10mM碳酸铵(pH10)中洗脱,得到1-(1-(1-(哌啶-4-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(63mg, 0.185mmol, 收率66.0%)。LCMS(高pH A):Rt=0.70min, MH⁺=341.1

[2628] 实施例CB44

[2629] 1-(6-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB44)

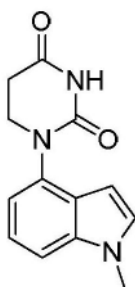


[2631] 将4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(可按照描述318中所述制备;2.63g, 5.66mmol)溶解于乙醇(40mL)和乙酸乙酯(10.00mL)的混合物中,并添加Pd-C 10%(0.603g, 0.566mmol)和甲酸铵(1.785g, 28.3mmol)。将混合物加热回流4h,冷却并通过硅藻土过滤。用DCM:乙醇(1:1, 1L)洗涤硅藻土垫,并在真空中蒸发滤液,得到1-(6-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.78g, 5.39mmol, 收率95%)。LCMS(高pH A):Rt=0.69min, MH⁺=331.1

[2632] 实施例CB45

[2633] 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB45)

[2634]

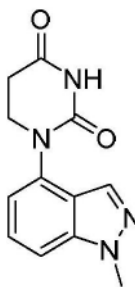


[2635] 将1-甲基-1H-吡啶-4-胺 (58mg, 0.4mmol) 在甲苯 (0.75mL) 和丙烯酸 (0.082mL, 1.20mmol) 中的混合物在密封容器在 45℃ 搅拌 6h。添加乙酸 (1.0mL) 和尿素 (0.108g, 1.80mmol), 并将反应加热至 130℃。15h 后, 让反应冷却至室温, 用 2M Na_2CO_3 (aq) (1mL) 稀释, 并用 DCM (3x1mL) 萃取。合并有机萃取物, 穿过疏水玻璃料, 在氮气流下蒸发并通过 MDAP (高 pH) 纯化, 得到 1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基) 二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (25mg, 0.103mmol, 收率 23.12%)。LCMS (高 pH A): $R_t = 0.71\text{min}$, $\text{MH}^+ = 244$

[2636] 实施例 CB46

[2637] 1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基) 二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (ECB46)

[2638]

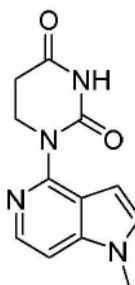


[2639] 将1-甲基-1H-吡啶-4-胺 (74mg, 0.500mmol) 悬浮于甲苯 (0.50mL) 中, 并用丙烯酸 (0.103mL, 1.500mmol) 处理。将混合物在带塞的容器在 70℃ 搅拌 6h。将反应冷却至 rt, 并用尿素 (0.135g, 2.250mmol) 和乙酸 (0.75mL) 处理。将混合物在带塞容器在 125℃ 搅拌 15h, 冷却至室温, 用 CHCl_3 (1mL) 稀释, 并用 2M Na_2CO_3 (水溶液) 洗涤。将有机层穿过疏水玻璃料。水层用 CHCl_3 (2x1mL) 萃取, 并将有机萃取物穿过疏水玻璃料。将滤液置于氮气流下并通过 MDAP (高 pH) 纯化, 得到 1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基) 二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (33mg, 0.135mmol, 收率 25.7%)。LCMS (高 pH A): $R_t = 0.59\text{min}$, $\text{MH}^+ = 245$

[2640] 实施例 CB47

[2641] 1-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基) 二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (ECB47)

[2642]

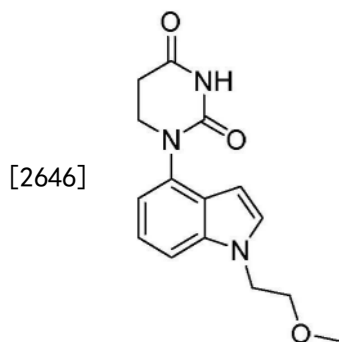


[2643] 将碘化铜(I) (7.77mg, 0.041mmol)、碳酸钾 (113mg, 0.815mmol)、3-(2,4,6-三甲氧基苄基) 二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (可按照描述 329 中所述制备; 120mg, 0.408mmol)、4-溴-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 (可按照描述 330 中所述制备; 112mg, 0.530mmol)、反式-

N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.013mL,0.082mmol)和无水1,4-二噁烷(2mL)在密封容器中的混合物抽真空并用氮气吹扫(x3)。将混合物在140℃搅拌3h,并通过用MeCN(4mL)预处理的C18柱(1g)过滤。蒸发滤液并用三氟乙酸(0.80mL,10.38mmol)和Tf-OH(0.130mL,1.464mmol)处理。16h后,将反应加热至80℃持续8h,在氮气流下蒸发并通过MDAP(高pH)纯化,得到1-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(45mg,0.184mmol,45.2%)。LCMS(高pH A):Rt=0.55min,MH⁺=245

[2644] 实施例CB48

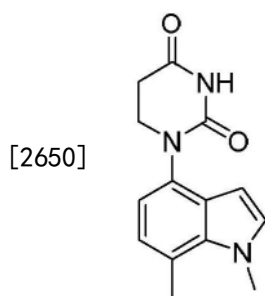
[2645] 1-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB48)



[2647] 将3,3'-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯-4-基)氮烷二基)二丙酸(可按照描述333中所述制备;240mg,0.718mmol)、尿素(43.1mg,0.718mmol)和乙酸(3mL,52.4mmol)装入8mL微波小瓶中。将反应容器密封,并用微波加热至145℃持续1h,浓缩,并经RediSep C-18柱(30g)用MeCN于H₂O中(0.1%甲酸)洗脱纯化,得到粗品产物。将该物质溶于水(0.5mL),搅拌5min并过滤,得到1-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(15mg,0.052mmol,7.20%)。LCMS(高pH A):Rt=0.633min,MH⁺=288.2

[2648] 实施例CB49

[2649] 1-(1,7-二甲基-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB49)

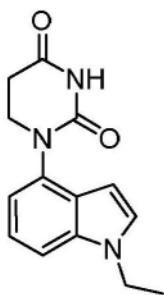


[2651] 将1,7-二甲基-1H-吡咯-4-胺(可按照描述337中所述制备;250mg,1.560mmol)和丙烯酸(214μL,3.12mmol)搅拌3h,然后放入10mL微波小瓶中。添加乙酸(5mL)和尿素(199mg,3.31mmol),并将反应容器密封并加热至140℃持续1hr。浓缩反应并经RediSep C-18柱(40g)用MeCN于H₂O中(0.1%甲酸)洗脱纯化,得到1-(1,7-二甲基-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(125mg,0.486mmol,收率31.2%)。LCMS(甲酸A):Rt=0.68min,MH⁺=258.2

[2652] 实施例CB50

[2653] 1-(1-乙基-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB50)

[2654]

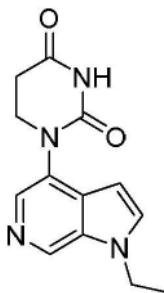


[2655] 将1-乙基-1H-吲哚-4-胺(可按照描述339中所述制备;695mg,4.34mmol)和丙烯酸(595 μ L,8.68mmol)在27 $^{\circ}$ C搅拌3h并浓缩。将该物质的40%放入10mL微波小瓶中。添加乙酸(3mL)和尿素(39.5mg,0.657mmol),并将反应容器密封并加热至145 $^{\circ}$ C持续1hr。将反应浓缩并经RediSep C-18柱(30g)用MeCN于H₂O中(0.1%甲酸)洗脱纯化,得到1-(1-乙基-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(7.5mg,0.029mmol,收率1.68%)。LCMS(甲酸A):Rt=0.698min,MH⁺=258.2

[2656] 实施例CB51

[2657] 1-(1-乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECB51)

[2658]



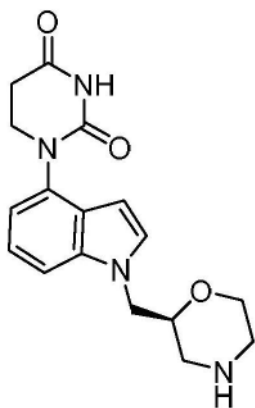
[2659] 向在1,4-二噁烷(2.5mL)中的1-(1-乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述341中所述制备;500mg,1.287mmol)添加在1,4-二噁烷(2.5mL)中的HCl(4M于二噁烷中)(2.5mL,82mmol)。将反应在25 $^{\circ}$ C搅拌3h。在减压下除去溶剂,并将残余物溶解于1,4-二噁烷(2.500mL)中。添加HCl(4M于二噁烷中)(6mL,197mmol),并将反应搅拌3h,浓缩,并使用反相色谱法用5-100% MeCN于0.1%碳酸铵(水溶液)中洗脱纯化,得到1-(1-乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(100mg,0.386mmol,收率30.0%)。LCMS(高pH B):Rt=1.32min,MH⁺=259.1

[2660] 实施例CB52

[2661] (S)-1-(1-(吗啉-2-基甲基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(ECB52)

[2662]

HCl



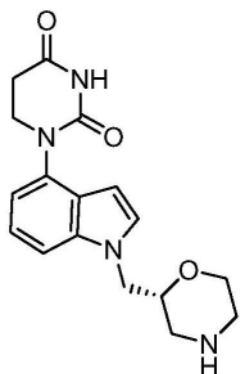
[2663] 向(R)-2-((4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(可按照描述358中所述制备;6.20g, 11.1mmol)在DCM(50.0mL)中的溶液添加TFA(15.0mL, 195mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩,并依次用石油醚和甲苯洗涤。将样品溶解在甲醇(50mL)中,并用氨(7N于MeOH中,10.0mL, 462mmol)处理,并将混合物在室温搅拌1h。样品通过制备型HPLC(X-Select C18 20mmx150mm)使用0-40%乙腈-水(+0.1% HCl)梯度在14min内(流速20mL/min)纯化。合并适当的级分并冻干,得到期望的产物(1.60g,收率39%),其为淡粉色固体。LCMS(甲酸B): $R_t=0.99\text{min}$, $MH^+=329$ 。

[2664] 实施例CB53

[2665] (R)-1-(1-(吗啉-2-基甲基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(ECB53)

[2666]

HCl



[2667] 在0℃向(S)-2-((4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(可按照描述361中所述制备;2.60g, 4.65mmol)在DCM(25mL)中的溶液添加TFA(10.0mL, 130mmol),然后将该混合物在室温搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩并用石油醚和甲苯洗涤。将样品溶解在甲醇(25mL)中并添加氨(7N于甲醇中,0.101mL, 4.65mmol),将混合物在室温搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩并用石油醚洗涤。样品通过制备型HPLC(X-Select C18 20mmx150mm)使用0-40%乙腈-水(+0.1% HCl)梯度在12min内(流速12mL/min)纯化。合并适当的级分并冻干,得到期望的产物(0.861g,收率55%),其为灰白色固体。LCMS(甲酸B): $R_t=0.99\text{min}$, $MH^+=329$ 。

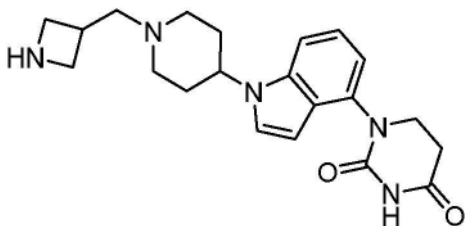
[2668] 降解决定子+连接基实施例

[2669] 以下化合物是式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物,其中p为1且q为0。需要注意的是,描述5、9、26、29-31、36-41、189、245、292和318中所述的化合物也可被认为是式(I)、(Ia)或(Ib)

的化合物,其中p为1且q为0。

[2670] 实施例CBL1

[2671] 1-(1-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECBL1)

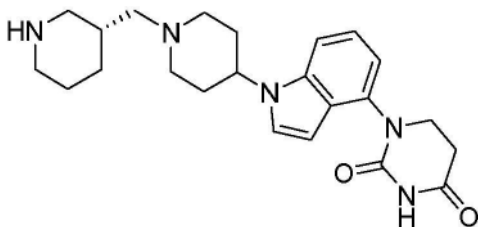


[2672]

[2673] 将溶解在THF (0.5mL) 中的3-甲酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (0.020g, 0.110mmol)、1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;0.031g,0.1mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.106g,0.500mmol)在20℃搅拌114h。将溶剂弄干并重新溶解在DCM (1mL) 中,并添加水 (1mL)。用移液器吸出有机相并通过疏水柱过滤。再次用DCM (2mL) 洗涤水相,并通过疏水柱过滤有机相。在氮气流下除去溶剂,得到粗品产物,添加DCM (500μL),然后添加TFA (500μL)。2h后,在氮气流下干燥溶剂,得到粗品产物,其为TFA盐。将其溶解在DCM (1.5mL) 中,然后通过预处理的Agilent StratoSpheres PL-HC03 MP SPE柱 (200mg, MeOH 1mL)。然后用另外的MeOH (1.5mL) 清洗柱,并在氮气流下除去溶剂,得到标题化合物,将其进行下一步反应。LCMS (甲酸A): $R_t = 0.65\text{min}$, $MH^+ = 382$

[2674] 实施例CBL2

[2675] (R)-1-(1-(1-(哌啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ECBL2)



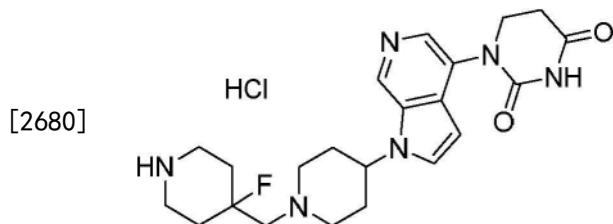
[2676]

[2677] 将溶解在THF (0.5mL) 中的(R)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.023g, 0.110mmol)、1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;0.031g,0.1mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.106g,0.500mmol)在20℃搅拌114h。将溶剂弄干并重新溶解在DCM (1mL) 中,并添加水 (1mL)。用移液器吸出有机相并通过疏水柱过滤。再次用DCM (2mL) 洗涤水相,并通过疏水柱过滤有机相。在氮气流下除去溶剂,得到粗品产物,添加DCM (500μL),然后添加TFA (500μL)。2h后,在氮气流下干燥溶剂,得到粗品产物,其为TFA盐。将其溶解在DCM (1.5mL) 中,然后通过预处理的Agilent StratoSpheres PL-HC03 MP SPE柱 (200mg, MeOH 1mL)。然后用另外的MeOH 1.5mL清洗柱,并在氮气流下除去溶剂,得到标题化合物,将其进行下一步反应。LCMS (甲酸A): $R_t = 0.80\text{min}$, $MH^+ = 410$ 。

[2678] 实施例CBL3

[2679] 1-(1-(1-((4-氟哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二

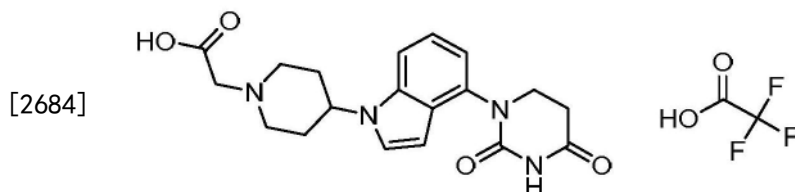
氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐 (ECBL3)



[2681] 将4M氯化氢的二噁烷溶液(2mL,4mmol)添加到4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述29中所述制备;90mg,0.170mmol)在二噁烷(1mL)中的搅拌溶液。将反应混合物在室温搅拌1.5h。添加二乙醚(25mL)并将混合物搅拌10min。倾析出溶剂。将残余物与二乙醚一起研磨,得到标题化合物,其为无色固体(74mg,0.159mmol,收率93%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.66\text{min}$, $MH^+=429$ 。

[2682] 实施例CBL4

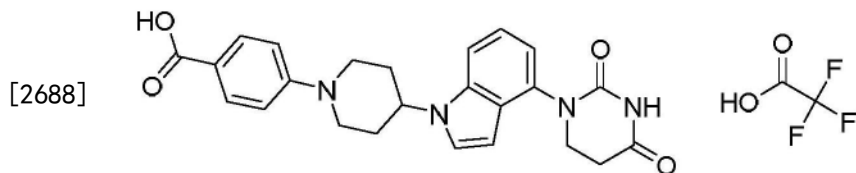
[2683] 2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)乙酸三氟乙酸盐 (ECBL4)



[2685] 将2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯(可按照描述30中所述制备;430mg,1.008mmol)在DCM(10mL)中的溶液,用TFA(500 μ l,6.49mmol)处理,并在室温在带塞容器中搅拌4h。然后将混合物加热至45 $^{\circ}\text{C}$ 并搅拌16h。然后将反应混合物在氮气流下蒸发,并在40 $^{\circ}\text{C}$ 在真空烘箱中干燥。这得到标题化合物,其为灰白色粉末(666mg,1.375mmol),并且其无需纯化即用于下一步。LCMS(高pH A): $R_t=0.52\text{min}$, $MH^+=371$ 。

[2686] 实施例CBL5

[2687] 4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)苯甲酸三氟乙酸盐 (ECBL5)

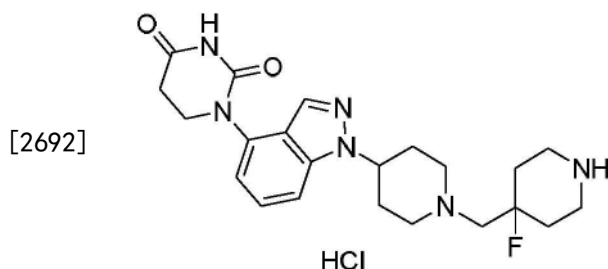


[2689] 将4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)苯甲酸叔丁酯(可按照描述31中所述制备;61mg,0.125mmol)溶解于1,4-二噁烷(0.5mL)中。添加4M HCl的二噁烷溶液(0.030mL,0.987mmol),并将溶液在室温放置16h。然后通过旋转蒸发除去溶剂,并将所得固体溶解于无水DCM(0.500mL)中,然后添加TFA(0.1mL,1.298mmol)。将混合物在室温放置64h,然后加热并在40 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌4h。添加另外的TFA(0.1mL,1.298mmol),并将混合物在40 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌1.5h。然后将反应混合物在氮气流下蒸发,得到标题化合物,其为紫色粉末

(54mg, 0.099mmol, 收率79%)。LCMS (高pH A): Rt=0.61min, MH^+ =433

[2690] 实施例CBL6

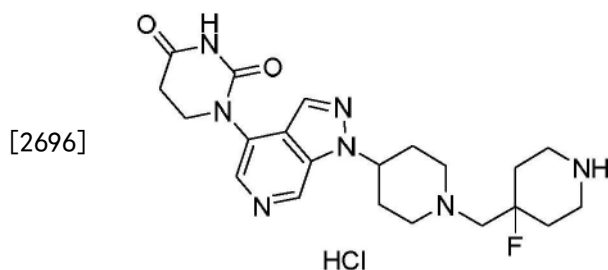
[2691] 1-(1-(1-((4-氟哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮盐酸盐 (ECBL6)



[2693] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮, 三氟乙酸盐 (可按照实施例ECB4中所述制备; 214mg, 0.500mmol) 和4-氟-4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (可按照描述D28中所述制备; 231mg, 1.000mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的混合物在室温搅拌1h。添加三乙胺 (101mg, 0.139mL, 1.000mmol), 然后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (318mg, 1.500mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h, 然后静置16h。添加饱和碳酸氢钠溶液 (10mL), 并搅拌混合物10min。分离有机相, 并用二氯甲烷 (2x5mL) 萃取水相。将合并的有机物干燥并蒸发。将残余物进行色谱分离 [0-20% 乙醇于乙酸乙酯中], 得到中间体4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯, 其溶于二噁烷 (2mL) 中。添加4M氯化氢的二噁烷溶液 (4mL, 8mmol), 在室温搅拌反应2小时。添加二乙醚 (50mL), 并将混合物在室温搅拌15分钟。倾析出上清液, 并干燥残余物, 得到1-(1-(1-((4-氟哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮盐酸盐 (86mg, 0.185mmol, 收率93%)。LCMS (高pH A): Rt=0.78min, MH^+ =429.1

[2694] 实施例CBL7

[2695] 1-(1-(1-((4-氟哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮盐酸盐 (ECBL7)



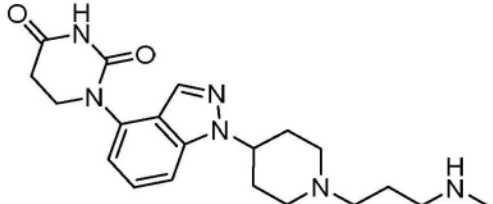
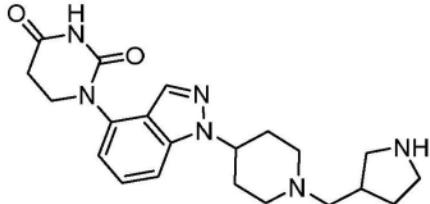
[2697] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮 (可按照实施例ECB8中所述制备; 150mg, 0.477mmol) 和4-氟-4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (可按照描述D28中所述制备; 221mg, 0.954mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的混合物在室温搅拌1小时。添加三乙胺 (101mg, 0.133mL, 0.954mmol), 然后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (303mg, 0.954mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时, 然后静置16小时。添加饱和碳酸氢钠溶液 (10mL), 并搅拌混合物10分钟。分离有机相, 并用二氯甲烷 (2x5mL) 萃取水相。将合并的有机物干燥并蒸发。将残余物进行色谱分离 [0-20% 乙醇于乙酸乙酯中], 得到中间体4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟

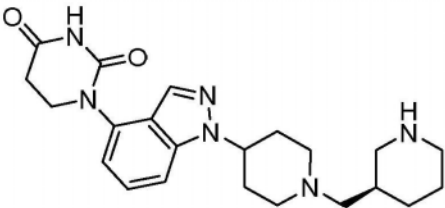
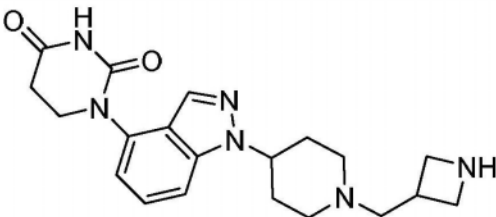
哌啶-1-甲酸叔丁酯,其溶解于二噁烷(4mL)中。添加4M氯化氢的二噁烷溶液(4mL,8mmol),将反应在室温搅拌2小时。添加二乙醚(50mL),并将混合物在室温搅拌15分钟。倾析出上清液,并干燥残余物,得到1-(1-(1-((4-氟哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(94mg,0.202mmol,收率89%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.65\text{min}$, $MH^+=430.1$

[2698] 实施例CBL8-CBL11

[2699] 将四个微波小瓶在室温搅拌18h,该四个微波小瓶含有溶解在甲醇(1mL)中的来自下表中之一的醛单体(0.220mmol)、1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,三氟乙酸盐(可按照实施例ECB4中所述制备;0.085g,0.2mmol)、甲基吡啶-硼烷复合物(0.032g,0.300mmol)和乙酸(0.034mL,0.600mmol)。在氮气流下干燥溶剂,得到粗品产物。(未完成的反应用醛、硼烷和 AcCO_2H 重新处理)。将样品溶解在1:1甲醇:DMSO(1mL)中,并通过MDAP(甲酸)纯化。将每种产物溶解在二噁烷(600 μl)中,并用4M HCl的二噁烷溶液(400 μl)处理。1h后,在氮气流下浓缩反应。所有反应均未完成,并重新溶解在二噁烷(600 μl)中,并用4M HCl的二噁烷溶液(300 μl)处理。1小时后,将反应在氮气流下浓缩,得到以下化合物:

[2700]

实施例	产品结构及名称 分析	醛单体	质量, 收率
CBL8	 1-(1-(1-(3-(甲基氨基)丙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 LCMS(甲酸 A): $R_t=0.69\text{ min}$, $MH^+=385$	甲基(3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯	64.4 mg, 75%
CBL9		3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	72.8 mg, 83%

	1-(1-(1-(吡咯烷-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 LCMS(甲酸 A): Rt=0.68 min, $MH^+=397$		
[2701]	CBL10  (R)-1-(1-(1-(哌啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 LCMS(甲酸 A): Rt=0.77 min, $MH^+=411$	(R)-3-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯	77.5 mg, 85%
	CBL11  1-(1-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 LCMS(甲酸 A): Rt=0.62 min, $MH^+=383$	3-甲酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯	78.3 mg, 55%

[2702] 实施例CBL12

[2703] 1-(1-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐 (ECBL12)



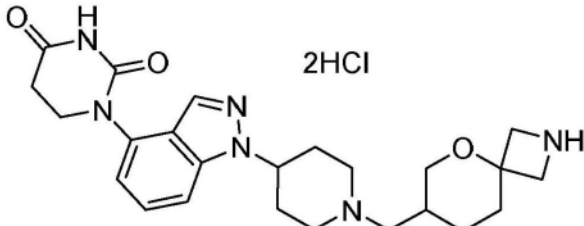
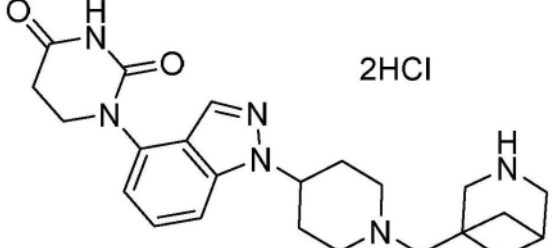
[2705] 将4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(可按照描述244中所述制备;774mg,1.519mmol)在DCM(20mL)中的溶液用4M HCl的1,4-二噁烷溶液(5.0mL,20.00mmol)处理。将反应混合物在室温在松散地塞住的容器中搅拌2h(在此时间内形成沉淀)。将反应混合物过滤,用二乙醚(20mL)洗涤固体并在真空烘箱中干燥,得到1-(1-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(448mg,0.929mmol)。LCMS(高pH A):Rt=0.82min, $MH^+=410$

[2706] 实施例CBL13-CBL23

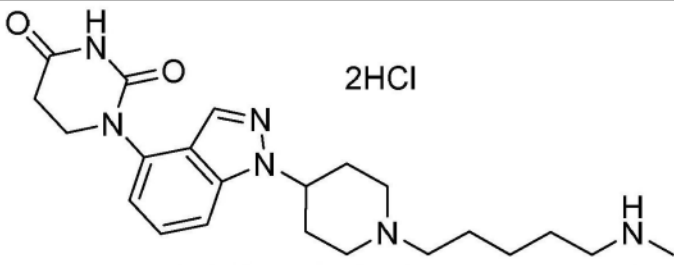
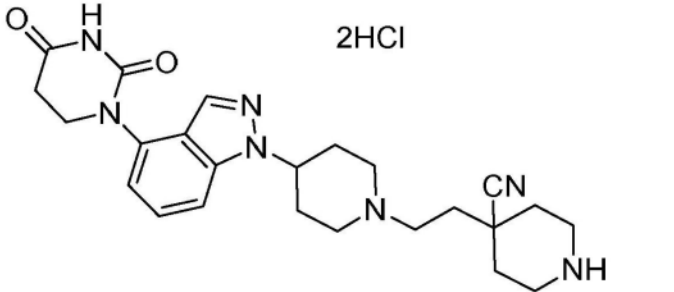
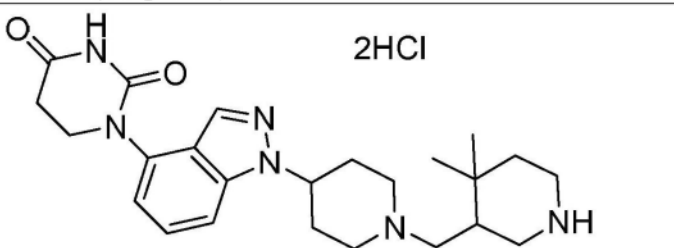
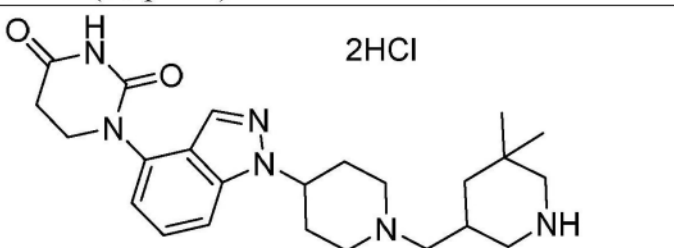
[2707] 向在甲醇(24mL)中的1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮2,2,2-三氟乙酸盐(可按照实施例ECB4中所述制备;1.539g,3.60mmol)添加DIPEA(624μL,3.60mmol)。30min后,在氮气流下除去溶剂持续5h。将胺重新溶解在甲醇(24mL)中,并将该溶液的1mL等分试样添加到配备搅拌棒的小瓶中,并且该小瓶含有来自下表之一的醛单体(0.20mmol)、乙酸(0.026mL,0.45mmol)和2-甲基吡啶-硼烷复合物(0.024g,

0.225mmol)。将反应在室温搅拌22h(未完成的反应则加热至50℃并再搅拌3h)。将反应使用40℃的氮气流吹扫,然后重新溶解在DMSO(0.8mL)中,使用超声处理以促进溶解。过滤样品,然后通过MDAP(甲酸)纯化,并将纯的级分在40℃使用氮气流吹扫。对于BOC脱保护,将1,4-二噁烷(0.6mL)添加到每个纯化的还原胺化产物的小瓶中,然后添加300uL的4M HCl于二噁烷溶液中。将小瓶密封并在室温搅拌1h,放入冰箱中持续16h,在室温静置4h并在40℃在氮气流下吹扫3h,得到以下粗品化合物:

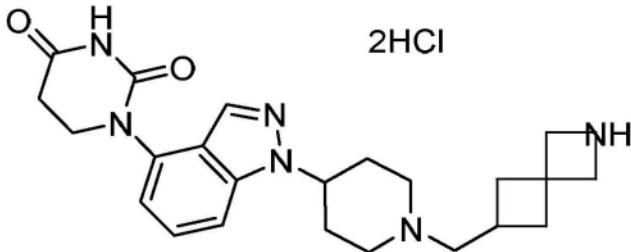
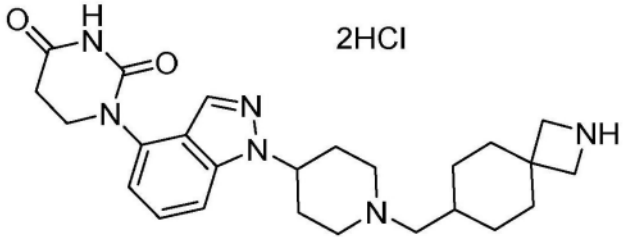
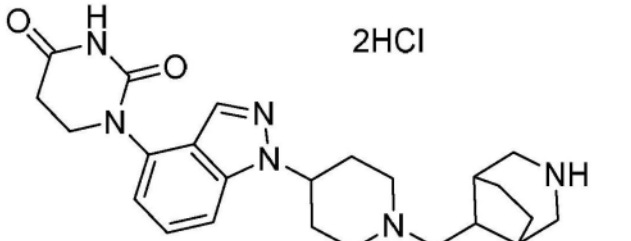
[2708]

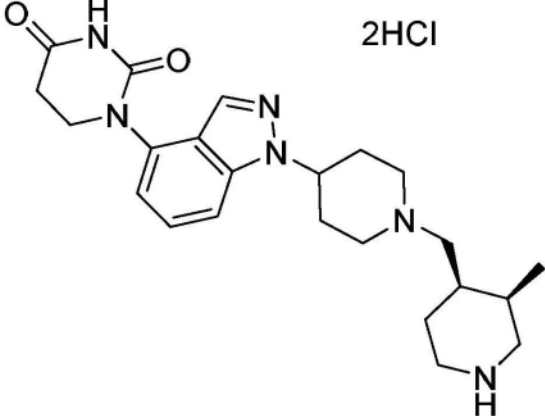
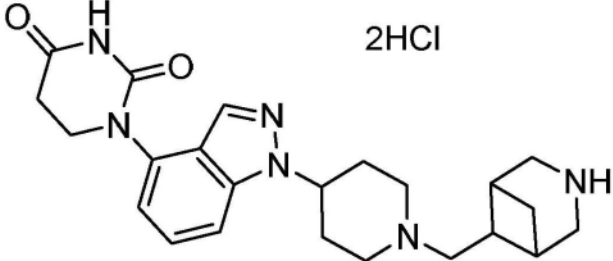
实施例	产品结构及名称 分析	醛单体
CBL13	 1-(1-(1-((5-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.70 min, MH⁺=453.2	7-甲酰基-5-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯
CBL14		1-甲酰基-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯

[2709]

	1-(1-(1-((3-氮杂双环[3.1.1]庚-1-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.75 min, $MH^+=423.2$	
CBL15	 1-(1-(1-(5-(叔丁基氨基)戊基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.77 min, $MH^+=413.5$	甲基(5-氧代戊基)氨基甲酸叔丁酯
CBL16	 4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-4-甲腈二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.73 min, $MH^+=450.1$	4-氰基-4-(2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯
CBL17	 1-(1-(1-((4,4-二甲基哌啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.89 min, $MH^+=439.1$	3-甲酰基-4,4-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯
CBL18	 3-甲酰基-5,5-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯	

[2710]

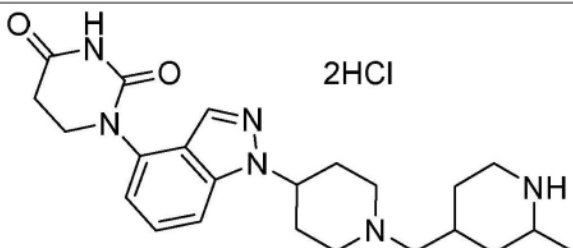
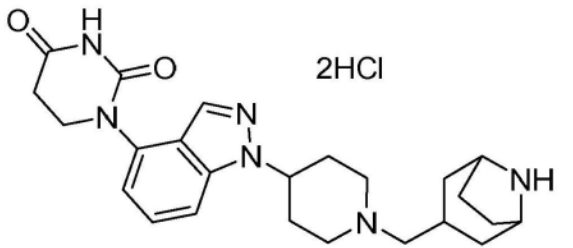
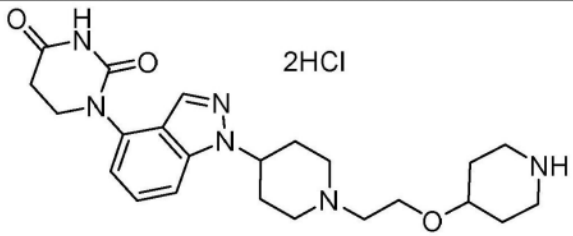
	1-(1-(1-((5,5-二甲基哌啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.90 min, $MH^+=439.1$	
CBL19	 1-(1-(1-((5,5-二甲基哌啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.71 min, $MH^+=423.2$	6-甲酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯
CBL20	 1-(1-(1-((2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.80 min, $MH^+=451.3$	7-甲酰基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯
CBL21	 1-(1-(1-((3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.78 min, $MH^+=437.2$	8-甲酰基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯

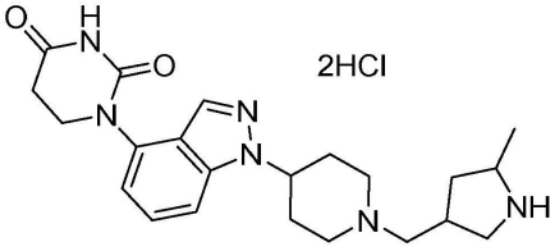
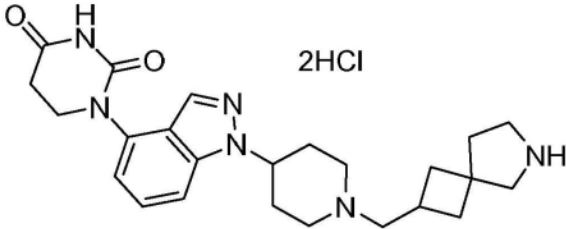
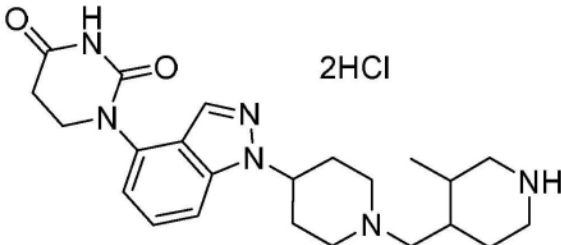
CBL22	 2HCl 1-(1-(1-(((3R,4R)-3-甲基哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.77 min, MH⁺=425.3	(3R,4R)-4-甲酰基-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯
CBL23	 2HCl 1-(1-(1-((3-氮杂双环[3.1.1]庚-6-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.59 min, MH⁺=423.2	6-甲酰基-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-甲酸叔丁酯

[2712] 实施例CBL24-CBL39

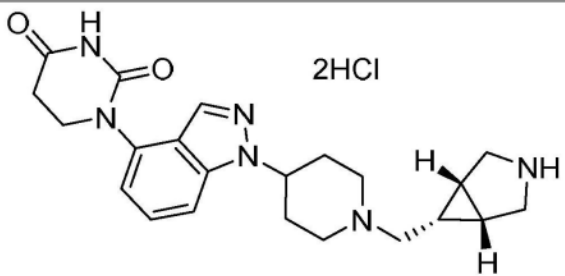
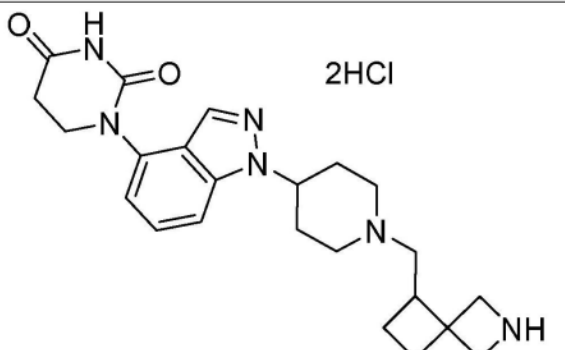
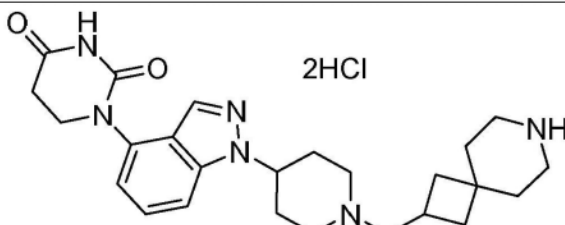
[2713] 向在甲醇(24mL)中的1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮2,2,2-三氟乙酸盐(可按照实施例ECB4中所述制备;1.603g,3.75mmol)添加DIPEA(875uL,5.04mmol)。30min后,浓缩反应。将胺重新溶解在甲醇(37.5mL)中,并将该溶液的1.5mL等分试样添加到配备搅拌棒的小瓶中,该小瓶含有来自下表之一的醛单体(0.18mmol)、乙酸(0.026mL,0.45mmol)和2-甲基吡啶-硼烷复合物(0.024g,0.225mmol)。将反应在38℃搅拌18h。未完成的反应用另外的乙酸(0.026mL,0.45mmol)和2-甲基吡啶-硼烷复合物(0.024g,0.225mmol)处理,加热至80℃并再搅拌30min。仍未完成的反应加热至90℃持续1h。使用氮气流吹灭反应,然后通过MDAP(甲酸)纯化以得到BOC保护的产物。对于BOC脱保护,将1,4-二噁烷(0.3mL)添加到纯化的还原胺化产物的每个小瓶中,然后添加200uL的4M HCl于二噁烷溶液中。将小瓶密封并在室温搅拌2h,然后在氮气流下吹灭以得到以下化合物:

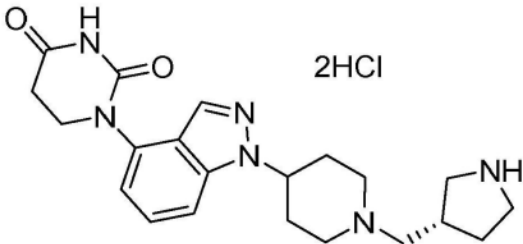
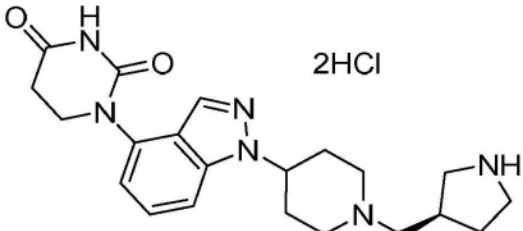
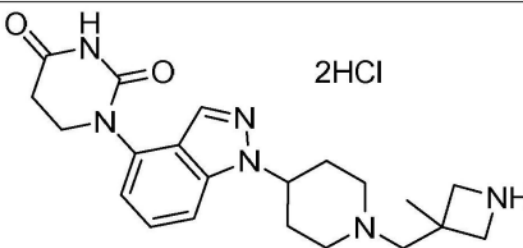
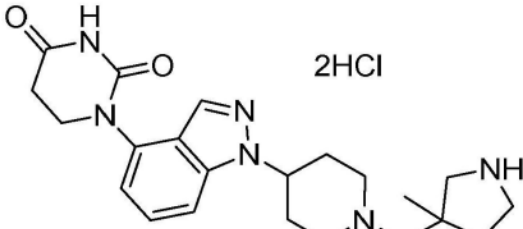
[2714]

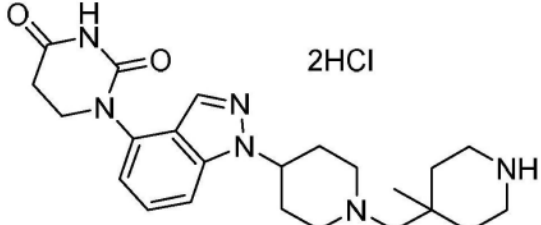
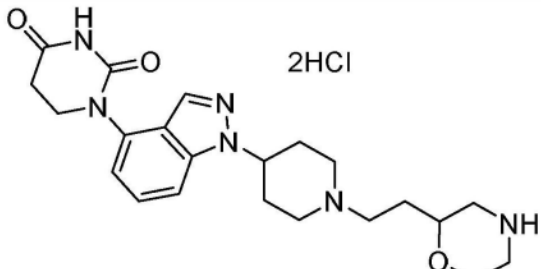
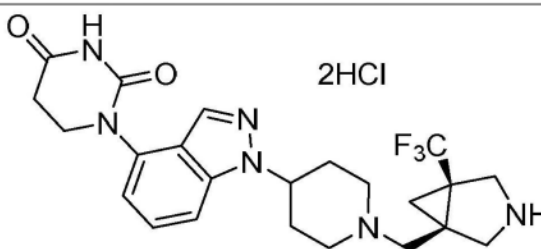
实施例	产品结构及名称 分析	醛单体	质量， 收率
CBL24	 1-(1-(1-((2-甲基哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吲唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.73 min, MH⁺=425	4-甲酰基-2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯	61.9 mg, 90 %
CBL25	 1-(1-(1-((8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吲唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.75 min, MH⁺=437	3-甲酰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯	63.8 mg, 90 %
CBL26	 1-(1-(1-(2-(哌啶-4-基氧基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吲唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 二盐酸盐	4-(2-氧代乙氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯	56.1 mg, 78 %

	LCMS(高 pH A) : Rt=0.70 min , MH ⁺ =441		
CBL27	 1-(1-(1-((5-甲基吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,4(1H,3H)-二酮 二盐酸盐 LCMS(高 pH A) : Rt=0.71 min , MH⁺=411	4-甲酰基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	49.5 mg, 73.8 %
CBL28	 1-(1-(1-((6-氮杂螺[3.4]辛-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,4(1H,3H)-二酮 二盐酸盐 LCMS(高 pH A) : Rt=0.59 min , MH⁺=409	2-甲酰基-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-甲酸叔丁酯	59 mg, 83 %
CBL29	 1-(1-(1-((3-甲基哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-2,4(1H,3H)-二酮 二盐酸盐 LCMS(高 pH A) : Rt=0.77 min , MH⁺=425	4-甲酰基-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯	54.1 mg, 78 %

[2716]

CBL30	 2HCl 1-(1-(1-(((1R,5S,6s)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.59 min, MH⁺=409	(1R,5S,6s)-6-甲酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯	49.1 mg, 73.6 %
CBL31	 2HCl 1-(1-(1-((2-氮杂螺[3.3]庚-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.76 min, MH⁺=423	5-甲酰基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯	56.9 mg, 83 %
CBL32	 2HCl 1-(1-(1-((7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.81 min, MH⁺=451	2-甲酰基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯	8.2 mg, 11.2 %

CBL33	 (S)-1-(1-(1-(吡咯烷-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮二盐酸盐 LCMS(高 pH A): $R_t=0.68$ min, $MH^+=397$	(S)-3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	43.1 mg, 66.4 %
CBL34	 (R)-1-(1-(1-(吡咯烷-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮二盐酸盐 LCMS(高 pH A): $R_t=0.67$ min, $MH^+=397$	(R)-3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	47.2 mg, 72.7 %
CBL35	 1-(1-(1-((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮二盐酸盐 LCMS(高 pH A): $R_t=0.66$ min, $MH^+=397$	3-甲酰基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯	52.9 mg, 81 %
CBL36	 1-(1-(1-((3-甲基吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮二盐酸盐 LCMS(高 pH A): $R_t=0.66$ min, $MH^+=397$	3-甲酰基-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	32.3 mg, 48.2 %

	1-(1-(1-((3-甲基吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.76 min, MH⁺=411		
CBL37	 1-(1-(1-((4-甲基哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.85 min, MH⁺=425	4-甲酰基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯	9.3 mg, 13.45 %
CBL38	 1-(1-(1-(2-(吗啉-2-基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.66 min, MH⁺=427	2-(2-氧代乙基)吗啉-4-甲酸叔丁酯	55.7 mg, 80 %
CBL39	 1-(1-(1-(((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 二盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=0.88 min, MH⁺=477	(1S,5R)-1-甲酰基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯	47.1 mg, 61.2 %

[2719] 雄激素PROTAC实施例

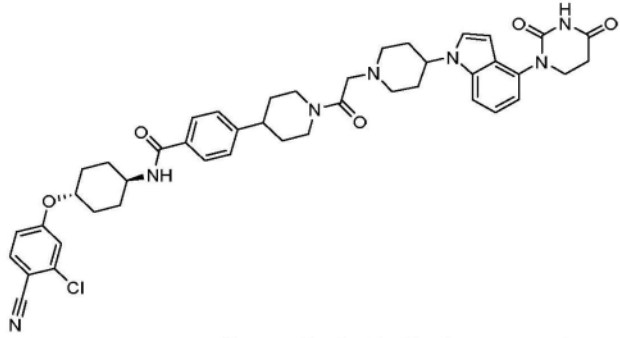
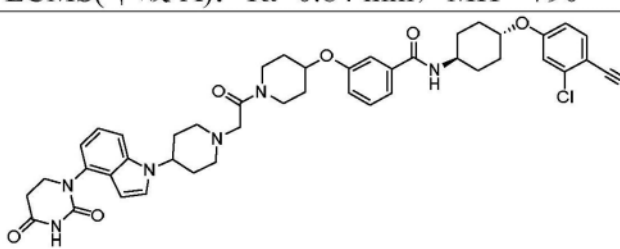
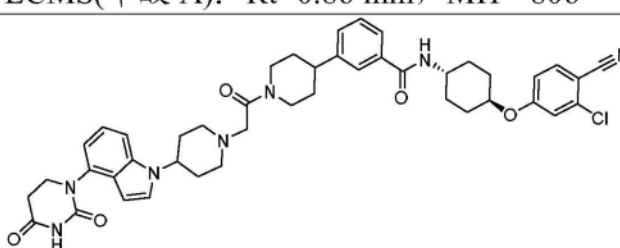
[2720] 以下化合物是式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物,其中p和q均为1,并且TBM是雄激素受体结合部分。

[2721] 实施例AR1-6

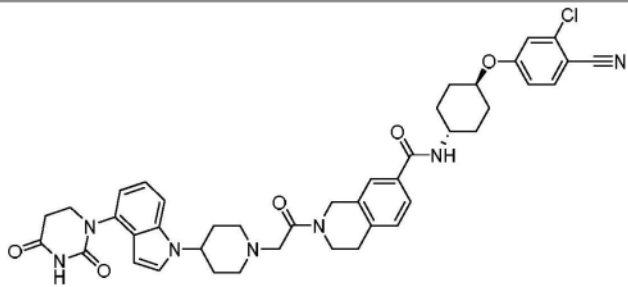
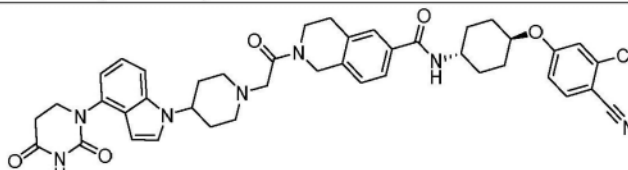
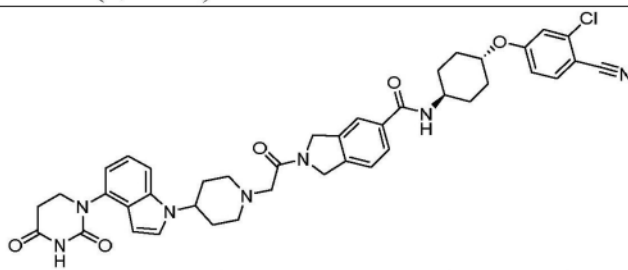
[2722] 将各羧酸底物、HATU (227mg, 0.598mmol) 和DIPEA (0.14mL, 0.802mmol) 的混合物溶解于DMF (1mL) 中,并在室温搅拌30min。向各混合物添加4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述46中所述制备;100mg,0.399mmol),然后使其在带塞容器中在室温搅拌5h。在氮气流下从反应中除去溶剂,然后用乙酸乙酯 (2mL) 稀释所得残余物,并用NaHCO₃ (aq) (1mL) 和盐水 (1mL) 洗涤。将有机层通过疏水玻璃料,并在氮气流下蒸发滤液。然后将残余物溶解在DCM (1.0mL) 中,并向每个容器添加TFA (0.15mL, 1.947mmol)。将反应在室温搅拌2h,然后添加另外的TFA (0.15mL, 1.947mmol),并搅拌反应72h。将反应混合物在氮气流下吹干,并将残余物在40℃在真空烘箱中干燥。然后将所得固体溶解在MeOH (4mL) 中,并应用于预处理(用MeOH)的2g SCX柱。将两个柱体积的MeOH (20mL) 穿过柱,然后用4M NH₃的MeOH溶液 (20mL) 洗脱产物并收集。然后将所得样品在氮气流下干燥。将2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酸三氟乙酸盐(可按照实施例ECBL4中所述制备;111mg,0.229mmol)、HATU (303mg,0.798mmol) 和DIPEA (0.21mL, 1.202mmol) 的六种混合物溶解在DMF (1mL) 中并在室温搅拌30min。向这些混合物中添加各自的每种底物,并在室温搅拌16h。然后在氮气流下从反应中除去溶剂,然后用EtOAc (2mL) 稀释所得残余物并用NaHCO₃ (aq) (1mL) 和盐水 (1mL) 洗涤。将有机层穿过疏水玻璃料,并在氮气流下蒸发滤液。通过适当的方法纯化粗品样品,得到以下化合物:

[2723]	例如。	名称; 分析	酸单体	纯化方法; 质量; 收率

[2724]

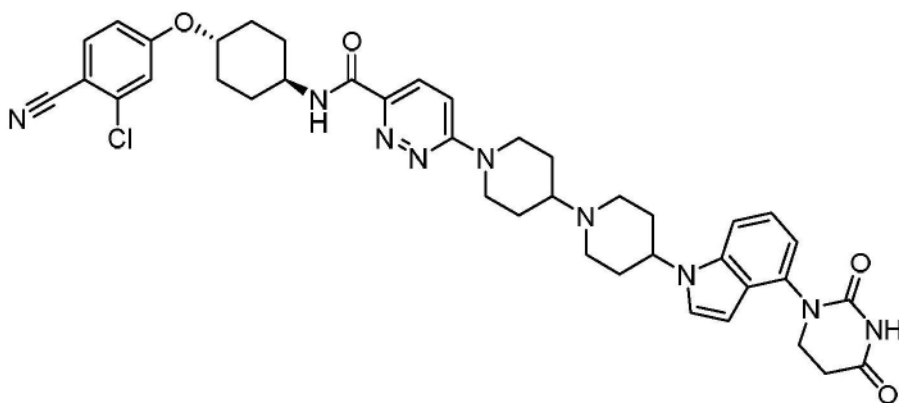
AR 1	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(1-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)苯甲酰胺 LCMS(甲酸 A): $R_t=0.84$ min, $MH^+=790$	4-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)苯甲酸	MDAP(高 pH) 44.7 mg, 14%
AR 2	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-3-((1-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)氧基)苯甲酰胺 LCMS(甲酸 A): $R_t=0.86$ min, $MH^+=806$	3-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)氧基)苯甲酸	2xMDAP(高 pH)运行 22.9 mg, 7%
AR 3	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-3-(1-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-基)苯甲酰胺 LCMS(甲酸 A): $R_t=0.84$ min, $MH^+=790$	3-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)苯甲酸	MDAP(高 pH) 然后 SFC 126.1 mg, 8%

[2725]

AR 4	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.81 min, MH⁺=762	2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲酸	MDAP (TFA) 50.1 mg, 16%
AR 5	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.80 min, MH⁺=762	2-(叔丁氧羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲酸	SFC2 34.7 mg, 11%
AR 6	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)乙酰基)异喹啉-5-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.79 min, MH⁺=748	2-(叔丁氧羰基)异喹啉-5-甲酸	MDAP (TFA) 29.1 mg, 10%

[2726] 实施例AR7

[2727] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)哒嗪-3-甲酰胺 (AR7)



[2728]

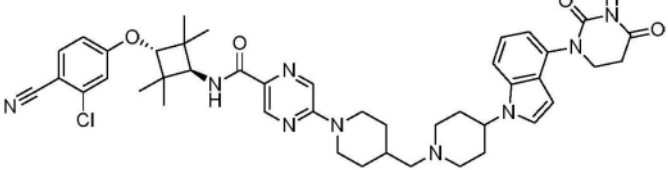
[2729] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB1中所述制备;41mg,0.131mmol)、N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-氧代哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述109中所述制备;60mg,0.132mmol)、2-甲基吡啶硼烷(28mg,0.262mmol)和乙酸(7.6 μ L,0.133mmol)的混合物悬浮于DCM(1mL)中。然后将该混合物在50℃搅拌24h。然后将反应混合物蒸发至干,并溶解于2mL DMSO,并在Xbridge Prep C18(150x30mm,5 μ m)柱上用40-100% MeCN于10mM NH_4HCO_3 的水溶液中(用 NH_3 水溶液调节至pH 10)洗脱纯化,得到标题化合物,其为白色固体(16mg,0.021mmol)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.81\text{min}$, $\text{MH}^+=750,752$ 。

[2730] 实施例AR8-AR13

[2731] 一般程序

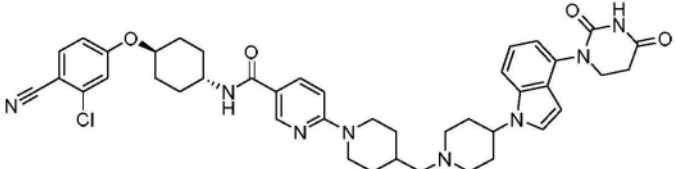
[2732] 向含有适当醛(0.085mmol)的玻璃小瓶添加1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB1中所述制备;27mg,0.085mmol)在无水DCM(0.5mL)中的溶液和2-甲基吡啶硼烷(0.027g,0.255mmol)在无水DCM(0.5mL)中的溶液。盖上小瓶,并在室温搅拌反应混合物18h。添加乙酸(0.100mL)并蒸发溶剂。将物质溶解在DMSO(0.5mL)中并通过MDAP(高pH)纯化。在真空离心机中蒸发溶剂以得到以下化合物:

[2733]

实施例	名称 分析	醛	质量, 收率
AR8	 N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-	D92	14.1 mg, 19%

	基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.94 min, MH ⁺ =792, 794		
AR9	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-(((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.84 min, MH ⁺ =764, 766	D99	8.1 mg, 11%
AR10	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-(((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)咪唑-5-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.82 min, MH ⁺ =764, 766	D103	6.5 mg, 9%
AR11	 N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)咪唑-5-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.92 min, MH ⁺ =792, 794	D93	5.9 mg, 8%
AR12	 N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-(((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.80 min, MH ⁺ =797	D101	13.8 mg, 18%

[2735]

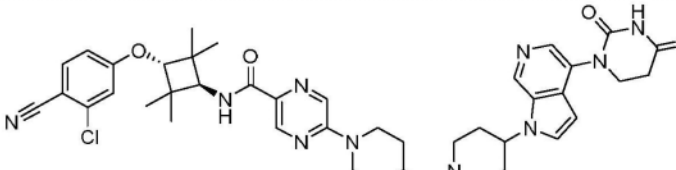
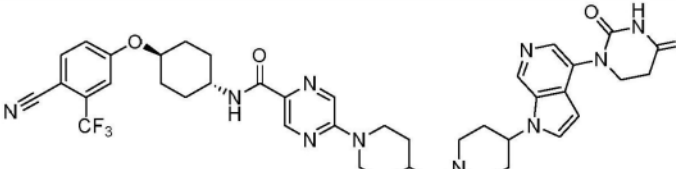
AR13	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-1-基)甲基)吡啶-1-基)烟酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.76 min, MH⁺=763, 765	D142	8 mg, 11%

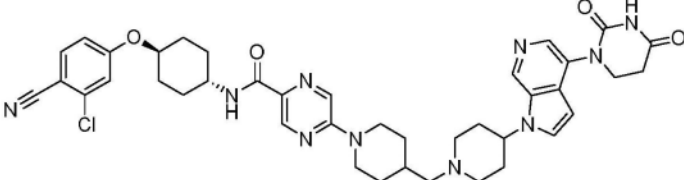
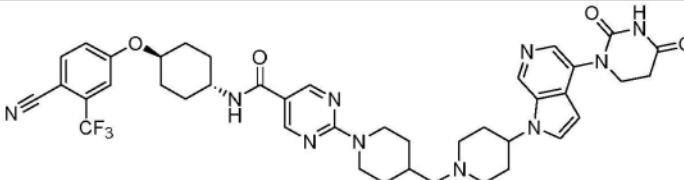
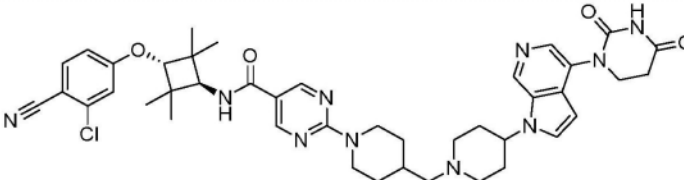
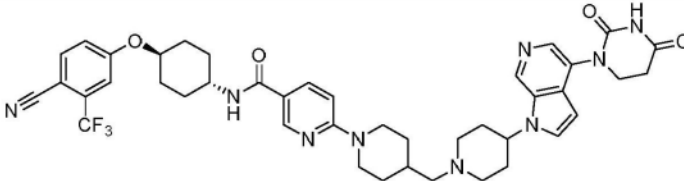
[2736] 实施例AR14-AR20

[2737] 一般程序

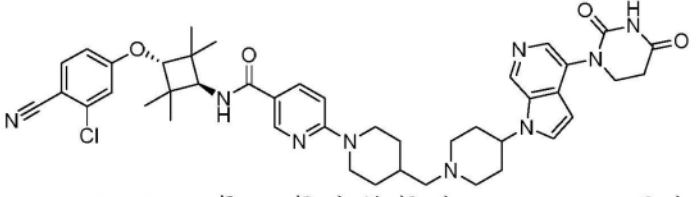
[2738] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB6中所述制备;0.031g,0.1mmol) x7=219mg于THF (2.8mL) 中的储备悬浮液的等分试样(0.4mL) 分配至适当的醛(0.100mmol) 中。添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.106g,0.500mmol) 和THF (0.2mL)。将混合物盖上盖子并在室温搅拌18h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.106g,0.500mmol) 并在室温搅拌18h。用MeOH (0.5mL) 淬灭反应,并除去溶剂至干。将残余物溶解在DMSO (0.6mL) 中,并通过MDAP(高pH) 纯化。使用真空离心机蒸发溶剂,得到以下化合物:

[2739]

实施例	名称 分析	醛	质量, 收率
AR14	 N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.75 min, MH⁺=793, 795	D92	3.5 mg, 5%
AR15		D98	9.8 mg, 11%

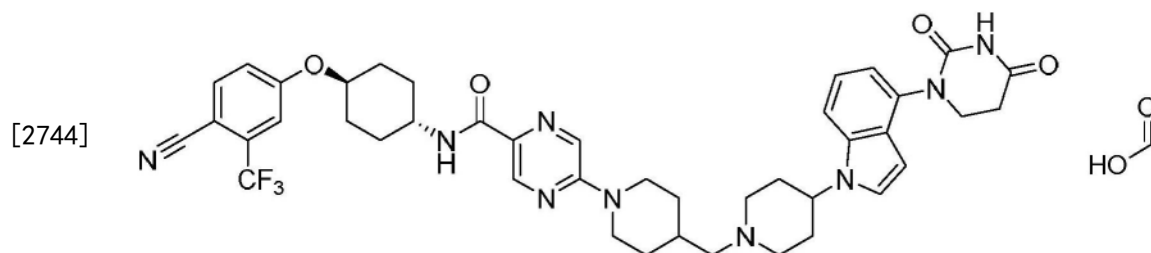
	N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.69 min, $MH^+=798$		
AR16	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.65 min, $MH^+=766$	D99	7.7 mg, 9%
AR17	 N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-2-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.67 min, $MH^+=799$	D100	21.9 mg, 25%
AR18	 N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.74 min, $MH^+=793, 795$	D93	18.5 mg, 21%。
AR19	 N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺	D101	25.4 mg, 29%

[2740]

	1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.62 min, $MH^+=798$		
[2741]	 N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.69 min, $MH^+=792$	D96	21.2 mg, 24%

[2742] 实施例AR21

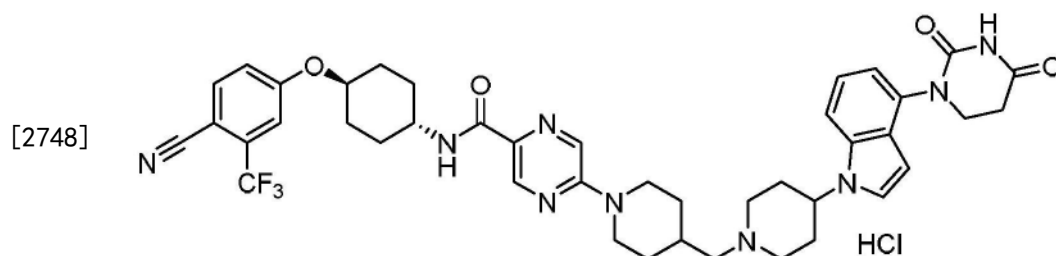
[2743] N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺甲酸盐 (EAR21)



[2745] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;50mg,0.160mmol)、N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(可按照描述98中所述制备;80mg,0.160mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(100mg,0.472mmol)的混合物悬浮于DCM(2mL)中,然后在密封容器中在室温搅拌16h。然后用aq饱和 $NaHCO_3$ (4mL)和盐水(4mL)洗涤反应,然后将有机层穿过疏水玻璃料,并使用旋转蒸发将滤液蒸发至干。粗品样品通过MDAP(甲酸)纯化。合并适当的级分并在 N_2 流下蒸发溶剂,得到标题化合物,其为灰白色固体(49mg,0.058mmol)。LCMS(甲酸A):Rt=0.83min, $MH^+=798$ 。

[2746] 实施例AR22

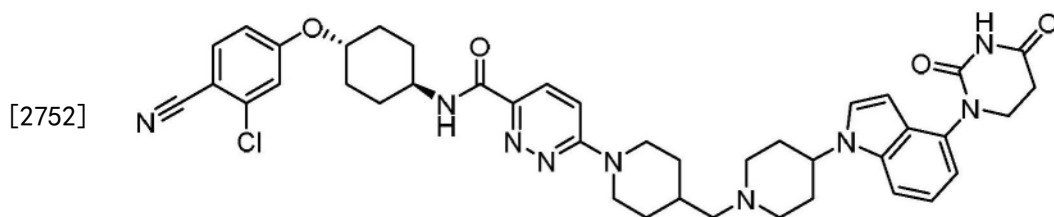
[2747] N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐 (EAR22)



[2749] 将N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺甲酸盐(可按照实施例AR21中所述制备;42mg,0.050mmol)的溶液溶解于DCM(1.0mL)中,并用饱和NaHCO₃(aq)(2x1.0mL)洗涤。使有机层通过疏水玻璃料,并在氮气流下蒸发滤液。在高真空烘箱中干燥固体,得到假定的游离碱(36mg,0.045mmol)。将其溶解于1,4-二噁烷(0.50mL)中,用4M HCl的二噁烷溶液(17μL,0.067mmol)处理,并在室温在带塞容器中搅拌2h。在氮气流下蒸发混合物,并将固体在真空烘箱中干燥16h,得到标题化合物,其为灰白色固体(34mg,0.041mmol)。LCMS(高pH A):Rt=1.33min,MH⁺=798。

[2750] 实施例AR23

[2751] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺(EAR23)

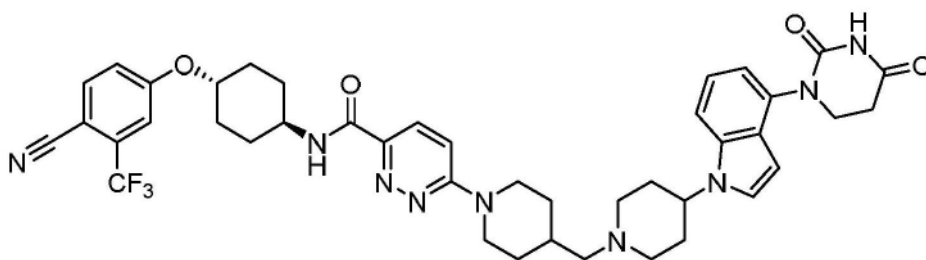


[2753] 向N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;65mg,0.139mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;43.4mg,0.139mmol)在DCM(1500μL)和(DMF)(500μL)中的搅拌溶液添加三乙酰氧基硼氢化钠(88mg,0.417mmol),并将该反应混合物在室温搅拌30min。用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)稀释反应混合物并用DCM(3x10mL)萃取。合并有机层,穿过疏水玻璃料并在真空中除去溶剂。残余物通过MDAP(高pH)纯化,得到标题化合物(50mg,0.065mmol,收率47%),其为白色固体。LCMS(高pH A):Rt=1.27min,MH⁺=764,766。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 10.31(s,1H),8.56(d,J=7.9Hz,1H),7.86(d,J=8.4Hz,1H),7.81(d,J=9.4Hz,1H),7.54(d,J=3.0Hz,1H),7.51(d,J=8.4Hz,1H),7.39(d,J=2.5Hz,1H),7.34(d,J=9.8Hz,1H),7.12-7.18(m,2H),6.97(d,J=7.4Hz,1H),6.42(d,J=3.0Hz,1H),4.44-4.60(m,3H),4.31-4.44(m,1H),3.83-3.93(m,1H),3.79(t,J=6.6Hz,2H),2.96-3.11(m,4H),2.77(t,J=6.6Hz,2H),2.25(br d,J=6.9Hz,2H),2.07-2.22(m,4H),1.82-2.07(m,9H),1.59-1.73(m,2H),1.44-1.59(m,2H),1.08-1.22(m,2H)。

[2754] 实施例AR24

[2755] N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺(EAR24)

[2756]

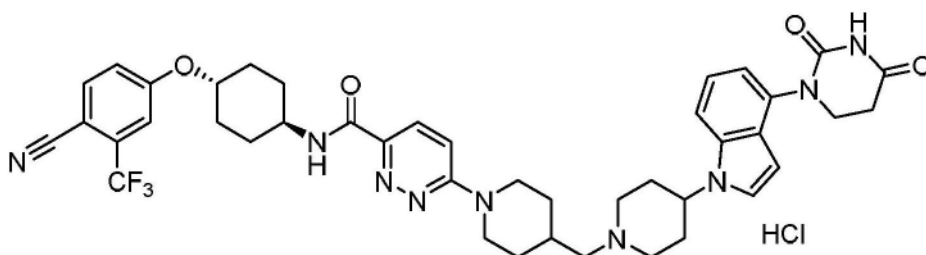


[2757] 将N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺(可按照描述97中所述制备;100mg,0.120mmol)、1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;37.7mg,0.121mmol)和DCM(1424 μ L)装入微波小瓶中。向搅拌的混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(76mg,0.359mmol),并将混合物在室温搅拌30min,然后在室温静置1h。用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)淬灭反应混合物,并用DCM(3x25mL)萃取。合并的有机萃取物通过穿过疏水玻璃料干燥,并在真空中除去溶剂,得到黄色固体,将其溶于1:1DMSO:MeOH(1mL)中,并通过MDAP(高pH)纯化。收集适当的级分,并在氮气流下除去溶剂,得到标题化合物(50.7mg,0.064mmol,收率53%),其为浅棕色固体。LCMS(高pH A):Rt=1.29min,MH⁺=798。

[2758] 实施例AR25

[2759] N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺盐酸盐(EAR25)

[2760]

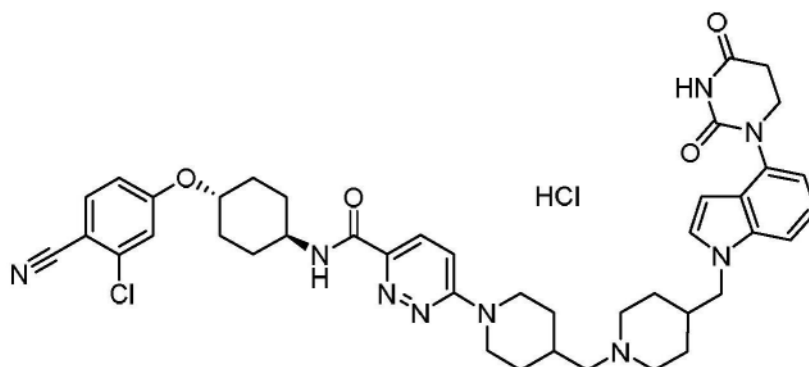


[2761] 向悬浮于1,4-二噁烷(200 μ L)中并在室温搅拌的N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺(可按照实施例EAR24中所述制备;36.88mg,0.047mmol)添加HCl(4M于二噁烷中)(45.4 μ L,0.182mmol)。将反应混合物在室温搅拌4h,然后在氮气流下干燥4h,然后在真空烘箱中进一步干燥过夜,得到标题化合物(35.6mg,0.044mmol,收率90%),其为淡黄色固体。LCMS(高pH A):Rt=1.30min,MH⁺=798。

[2762] 实施例AR26

[2763] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺盐酸盐(EAR26)

[2764]

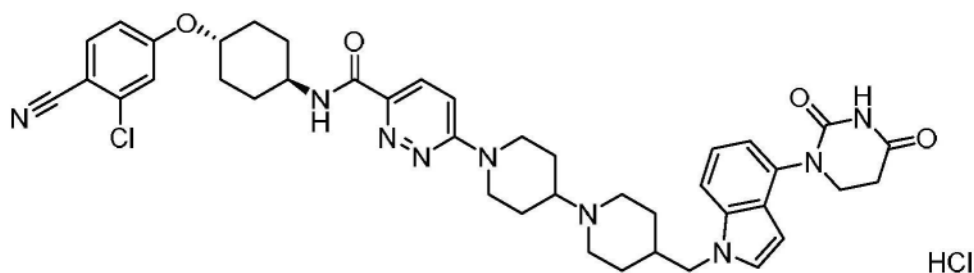


[2765] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;85mg,0.182mmol)、DCM(0.7mL)以及1-(1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB2中所述制备;59.9mg,0.183mmol)在DCM(1.4mL)中的溶液装入微波小瓶中。向搅拌的混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(115mg,0.545mmol),并将混合物在室温搅拌2.5h。反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)淬灭并用DCM(3x25mL)萃取。将合并的有机萃取物通过穿过疏水玻璃料干燥,并在真空中除去溶剂。向该物质中添加1:1DMSO:MeOH(2mL),并将混合物分2部分通过MDAP(高pH)纯化。收集适当的级分并在氮气流下除去溶剂,得到产物,其为灰白色固体。向在室温搅拌的该物质在1,4-二噁烷(100 μ L)中的溶液添加HCl(4M于二噁烷中)(15 μ L,0.058mmol)。将所得悬浮液在室温搅拌2h。在氮气流下除去溶剂,然后在真空烘箱中进一步干燥,得到标题化合物(17.8mg,0.022mmol,收率12%),其为黄色固体。LCMS(高pH A):Rt=1.28min,MH⁺=778,780。

[2766] 实施例AR27

[2767] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(EAR27)

[2768]



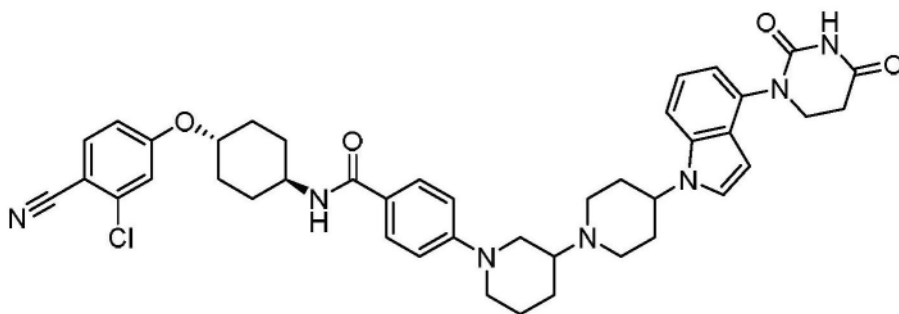
[2769] 向微波小瓶中的N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-氧代哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述109中所述制备;140mg,0.308mmol)添加1-(1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB2中所述制备;100mg,0.306mmol)在DCM中的溶液,随后添加2-甲基吡啶硼烷(65.3mg,0.611mmol)和乙酸(0.018mL,0.310mmol)。将小瓶密封,并在50℃搅拌混合物21.5h。在氮气流下除去溶剂,然后溶于最少量的DMSO:MeOH 1:1中,并通过MDAP(高pH)纯化。收集适当的级分,并在真空中除去溶剂。将所得固体溶解在最少量的DCM中,并转移到称重的小瓶中,并在氮气流下除去溶剂。向室温搅拌的在1,4-二噁烷(300 μ L)中的该物质添加HCl(4M二噁烷中)(53.8 μ L,0.215mmol)。将所得悬浮液在室温搅拌2h。在氮气流下除去溶剂,并在真空烘箱中进一步干燥,得到标题化合物(57.2mg,0.071mmol,收率23%),其为黄色固体。LCMS(高pH A):Rt=

1.20min, $MH^+ = 764, 766$ 。

[2770] 实施例AR28

[2771] N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-[1,3'-联吡啶]-1'-基)苯甲酰胺 (EAR28)

[2772]

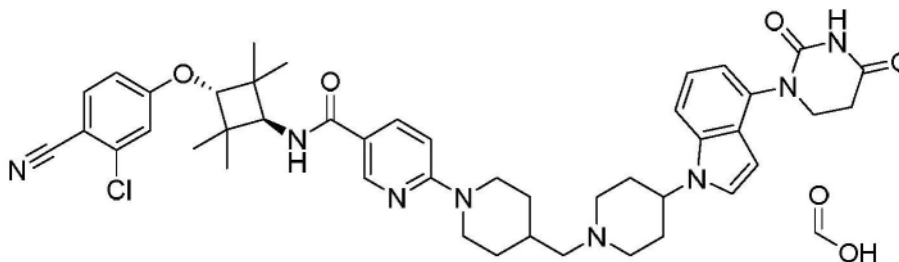


[2773] 将4-甲基苯磺酸1-(4-(((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)苯基)哌啶-3-基酯(可按照描述116中所述制备; 36mg, 0.059mmol)、1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备; 23.5mg, 0.075mmol)和DIPEA(0.021mL, 0.120mmol)的混合物在DMSO(3mL)中在室温搅拌17h。将反应混合物在60℃加热2h。将反应混合物在EtOAc(15mL)和水(15mL)之间分配。分离水相。用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤有机相。干燥并蒸发有机相。残余物通过MDAP(甲酸)纯化, 得到标题化合物(6.4mg, 8.55μmol, 收率14%), 其为白色固体。LCMS(甲酸A): $R_t = 1.23\text{min}$, $MH^+ = 747, 750$ 。

[2774] 实施例AR29

[2775] N-((1r, 3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺甲酸盐 (EAR29)

[2776]

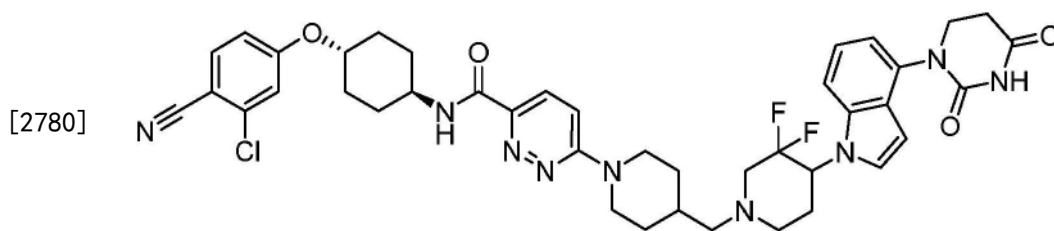


[2777] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备; 50mg, 0.160mmol)、N-((1r, 3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)烟酰胺(可按照描述96中所述制备; 80mg, 0.162mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(100mg, 0.472mmol)的混合物悬浮于DCM(2mL)中, 然后在密封容器在室温搅拌16h。然后用aq饱和和 NaHCO_3 (4mL)和盐水(4mL)洗涤反应, 然后将有机层穿过疏水玻璃料并使用旋转蒸发将滤液蒸发至干。粗品样品通过MDAP(甲酸)纯化。合并适当的级分并将溶剂在 N_2 流下蒸发, 得到标题化合物, 其为灰白色固体(45.6mg, 0.054mmol, 34%)。LCMS(甲酸A): $R_t = 0.85\text{min}$, $MH^+ = 791, 793$ 。

[2778] 实施例AR30

[2779] N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧

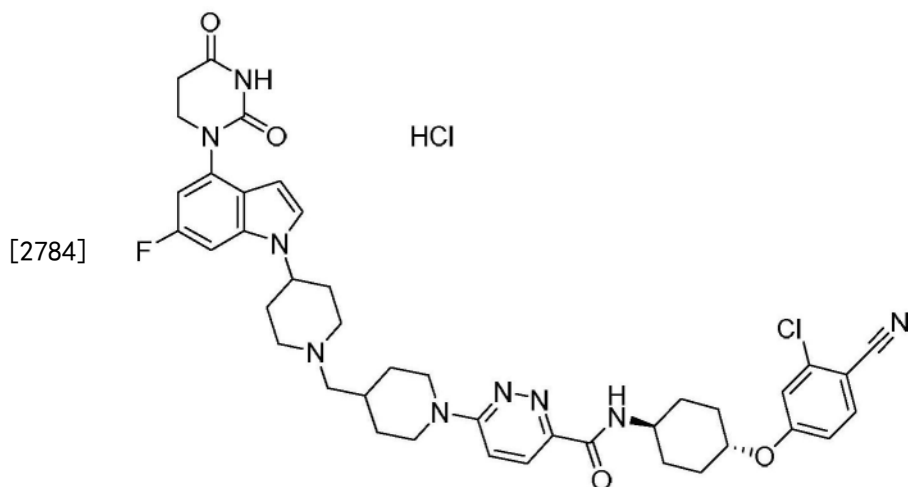
啉-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3,3-二氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (EAR30)



[2781] 将在DCM(2mL)中的N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;81mg,0.172mmol)和1-(1-(3,3-二氟哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB3中所述制备;50mg,0.144mmol)在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(91mg,0.431mmol),并将反应在室温搅拌过夜。用DCM稀释反应混合物,添加NaHCO₃和盐水并剧烈摇晃。将有机层穿过疏水玻璃料并吹干。残余物分两批通过MDAP(高pH)纯化,并浓缩含有产物的级分,并将残余物在40℃在真空烘箱中干燥过夜,得到标题化合物(62mg,0.074mmol,收率51%),其为白色粉末。LCMS(高pH A):Rt=1.28min,MH⁺=800,802。

[2782] 实施例AR31

[2783] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐 (EAR31)

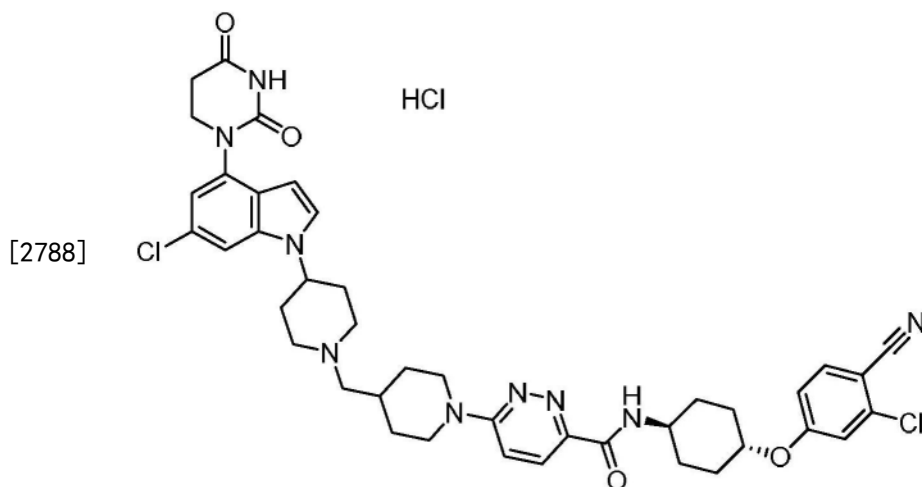


[2785] 将1-(6-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照描述11中所述制备;112mg,0.243mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;95mg,0.203mmol)在DCM(2.0mL)中的混合物在带塞容器中在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(129mg,0.609mmol),并将反应混合物在带塞容器中在室温搅拌3h。依次用饱和NaHCO₃(aq)(2.0mL)和盐水(2.0mL)洗涤反应混合物,并将有机层穿过疏水玻璃料。在真空中蒸发滤液,并将残余物装入DCM(2mL)中,并在12g二氧化硅柱上使用0-100% EtOAc:乙醇(3:1)于MTBE中的梯度经12个柱体积纯化。合并适当的级分,并在真空中蒸发溶剂,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二

氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺,其为灰白色固体(154mg,0.169mmol)。将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(154mg,0.169mmol)在DCM(2.0mL)中的溶液用TFA(0.390mL,5.06mmol)处理,并将溶液在室温在带塞容器中静置1.5h。在氮气流下蒸发混合物,并将残余物溶解在MeOH(1.0mL)和DCM(2.0mL)中。用4M氨的MeOH溶液(4.0mL,16.00mmol)处理该溶液,并在室温在带塞容器中搅拌1h。在真空中蒸发混合物,并将残余物悬浮在DCM(5mL)中。依次用饱和NaHCO₃(aq)(5mL)和盐水(5mL)洗涤混合物。有机层穿过疏水玻璃料,并将滤液蒸发到Florisil上。Florisil吸附的物质在12g二氧化硅柱上使用0-7.5%MeOH的DCM溶液(具有1%三乙胺)的梯度经14个柱体积纯化。合并适当的级分,并在真空中蒸发溶剂。在真空烘箱中干燥该物质以得到游离碱(约87mg)。将其溶解于1,4-二噁烷(1.0mL)中,并用4M HCl的1,4-二噁烷溶液(0.042mL,0.167mmol)处理。将混合物在带塞容器中在室温搅拌2h,然后在氮气流下蒸发。将固体在真空烘箱中干燥,得到标题化合物,其为米色固体(100mg,0.122mmol)。LCMS(高pH A):Rt=1.30min;MH⁺=782,783,784。

[2786] 实施例AR32

[2787] 6-(4-((4-(6-氯-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(EAR32)

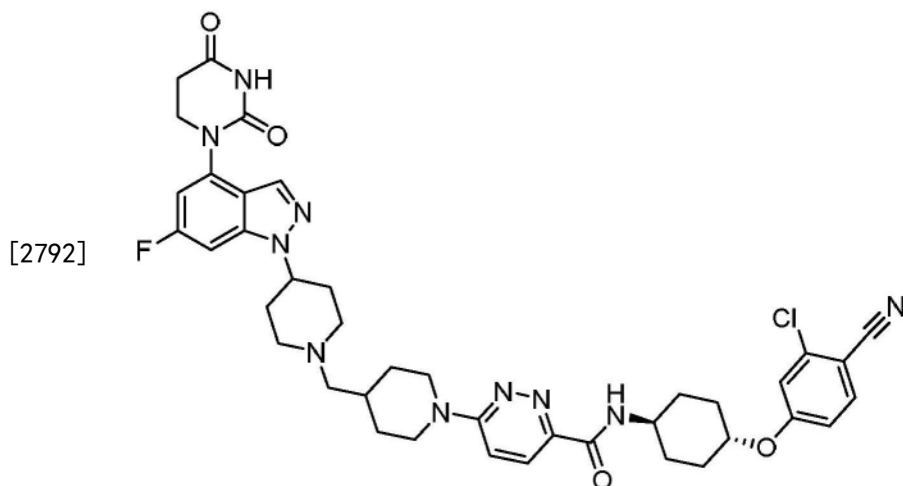


[2789] 向1-(6-氯-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(12mg,0.035mmol)(可按照实施例CB9中所述制备)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;20mg,0.043mmol)在无水DCM(1.0mL)中的混合物添加三乙酰氧基硼氢化钠(22.00mg,0.104mmol),并将反应混合物在带塞容器中在室温搅拌15h。依次用饱和NaHCO₃(aq)(2mL)和盐水(2mL)洗涤反应混合物。通过MDAP(高pH)纯化残余物。合并适当的级分,并在真空中蒸发溶剂,得到6-(4-((4-(6-氯-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(16mg,0.020mmol)。将固体溶解于1,4-二噁烷(0.4mL)中,并用4M HCl的1,4-二噁烷溶液(7.50μl,0.030mmol)处理。将混

合物在室温搅拌2h。将混合物在氮气流下蒸发,并将固体在真空烘箱中干燥18h,得到标题化合物,其为灰白色固体(17mg,0.020mmol)。LCMS(高pH A):Rt=1.35min,MH⁺=798,799,800,801。

[2790] 实施例AR33

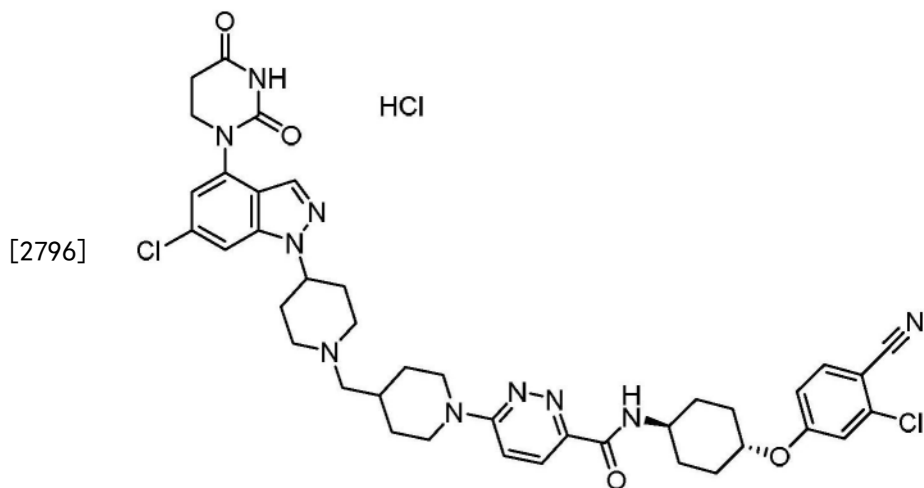
[2791] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR33)



[2793] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;85mg,0.181mmol)、1-(6-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB10中所述制备;50mg,0.151mmol)和DCM(2mL)混合并在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(96mg,0.453mmol)并将反应混合物在室温搅拌过夜(约16h)。反应混合物用DCM、NaHCO₃溶液和盐水稀释,剧烈摇晃,穿过疏水玻璃料,并蒸发有机相。通过MDAP(高pH)纯化,蒸发级分并在40℃在真空烘箱中干燥ca 24h,得到标题化合物,其为白色粉末(72mg,0.087mmol,收率58%)。LCMS(高pH A):Rt=1.25min,MH⁺=783.4。

[2794] 实施例AR34

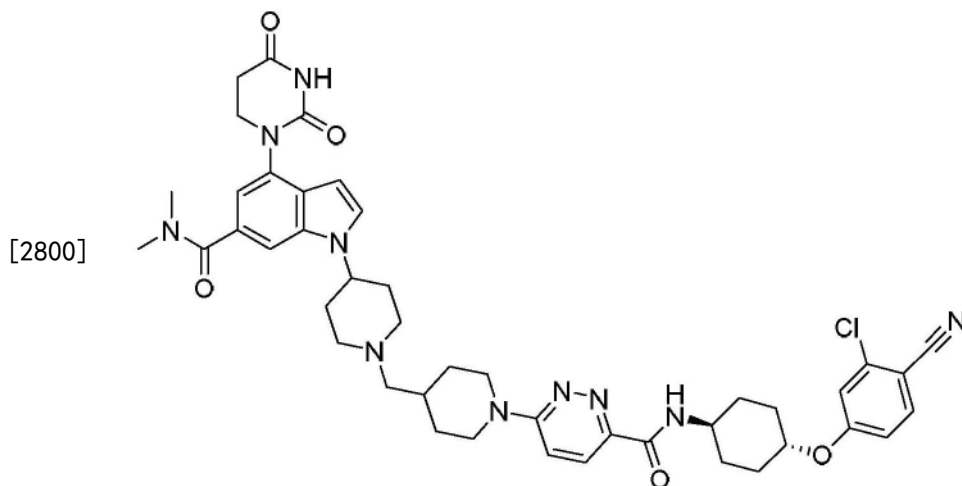
[2795] 6-(4-((4-(6-氯-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(EAR34)



[2797] 将1-(6-氯-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮2,2,2-三氟乙酸盐(可按照实施例CB5中所述制备;52mg,0.113mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;63mg,0.135mmol)在无水DCM(1.0mL)中的混合物用三乙胺(18μL,0.129mmol)处理,并在室温在带塞容器中搅拌10min。添加三乙氧基硼氢化钠(72mg,0.340mmol),并将反应混合物在带塞容器中在室温搅拌4h。再添加N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(32mg),并将反应混合物在带塞容器中在室温搅拌18h。依次用饱和NaHCO₃(aq)(1.0mL)和盐水(1.0mL)洗涤反应混合物,并将有机层穿过疏水玻璃料。在氮气流下蒸发滤液,并通过MDAP(高pH)纯化残余物。在真空中蒸发适当的级分,得到游离碱(15.4mg,0.019mmol)。将固体溶解于1,4-二噁烷(0.4mL)中,并用4M HCl的1,4-二噁烷溶液(8μL,0.032mmol)处理。将混合物在室温用塞子搅拌2h。在氮气流下蒸发混合物,并将固体在真空烘箱中干燥,得到标题化合物,其为灰白色固体(17mg,0.020mmol)。LCMS(高pH A):Rt=1.30min,MH⁺=799,801。

[2798] 实施例AR35

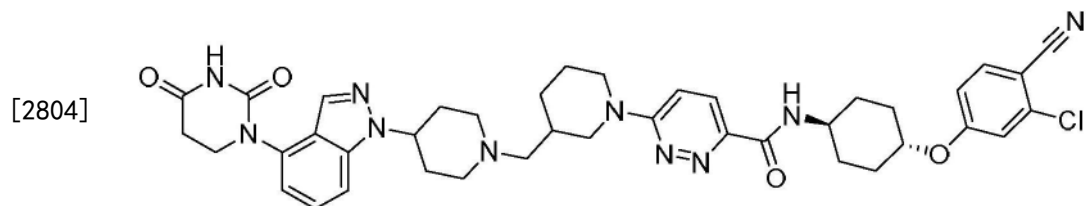
[2799] 1-(1-((1-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-6-甲酰胺(EAR35)



[2801] 将1-(1-((1-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-6-甲酰胺(可按照描述171中所述制备;41mg,0.042mmol)在DCM(0.50mL)中的溶液用TFA(0.100mL,1.298mmol)处理,并将该溶液在带塞容器中在室温静置1.5h。在氮气流下蒸发混合物并将残余物溶解在MeOH(0.50mL)和DCM(0.50mL)中。用4M氨的MeOH溶液(1.2mL,4.80mmol)处理溶液并在室温在带塞容器中搅拌1.5h。在氮气流下蒸发混合物并将残余物在DCM(5mL)和水(5mL)之间分配。将有机层穿过疏水玻璃料并将滤液蒸发到Florisil上。Florisil吸附的物质在12g二氧化硅柱上使用0-12.5%2M NH₃/MeOH的DCM溶液的梯度经14个柱体积纯化。合并适当的级分并在真空中蒸发溶剂。将该物质在真空烘箱中干燥,得到标题化合物,其为白色固体(22mg,0.026mmol)。LCMS(高pH A):Rt=1.17min,MH⁺=835,836,837。

[2802] 实施例AR36

[2803] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (EAR36)



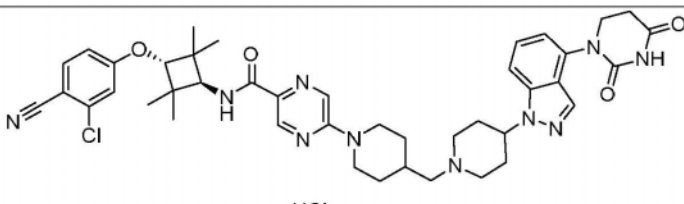
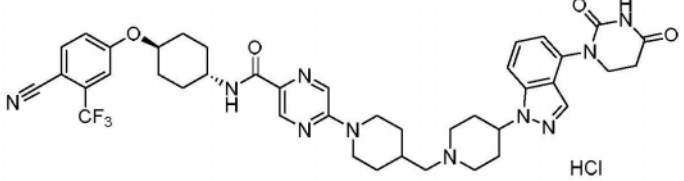
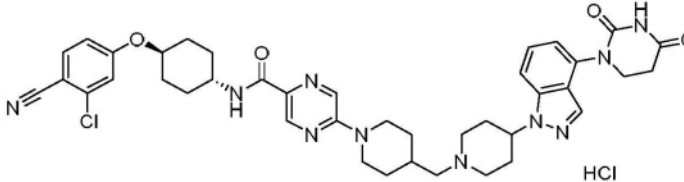
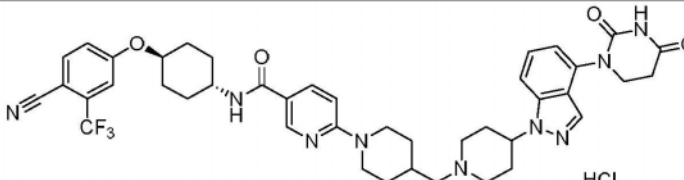
[2805] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮2,2,2-三氟乙酸盐(可按照实施例CB4中所述制备;90mg,0.211mmol)在室温悬浮于DCM(20mL)中,然后添加DIPEA(0.037mL,0.211mmol),随后添加N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(3-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述102中所述制备;90mg,0.192mmol),并将该混合物搅拌1h。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(89mg,0.421mmol),并搅拌混合物2h。添加碳酸氢钠溶液(20mL),并搅拌混合物20min,然后分离各相,并干燥有机层,并在真空中蒸发,得到无色固体。将粗品化合物溶解于DCM中,并装载到24g二氧化硅柱上,然后用0-20% 2M MeOH氨/DCM洗脱,并在真空中蒸发含有产物的级分,得到标题化合物,其为无色固体(108mg,0.141mmol,收率67%)。LCMS(高pH A):Rt=1.27min,MH⁺=765,767。

[2806] 实施例AR37-AR42

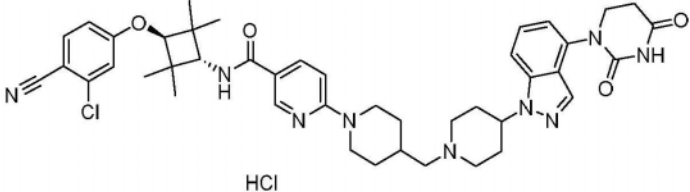
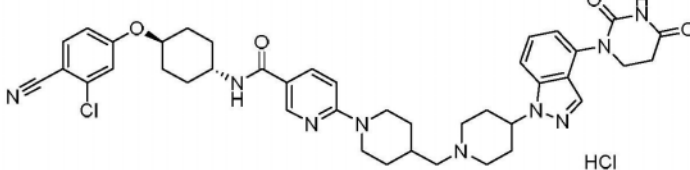
[2807] 一般程序

[2808] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮2,2,2-三氟乙酸盐(可按照实施例CB4中所述制备;50mg,0.117mmol)和适当的醛(0.117mmol)在DCM(1.0mL)中的混合物用三乙胺(0.018mL,0.129mmol)处理,并在室温在带塞容器中搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(74mg,0.349mmol),并将混合物在室温在带塞容器中搅拌18h。再添加三乙酰氧基硼氢化钠(74mg,0.349mmol),并将混合物在室温在带塞容器中搅拌24h。用饱和NaHCO₃(aq)(2.0mL)处理反应并用DCM(2.0mL)萃取。将有机萃取物穿过疏水玻璃料,并将滤液在氮气流下蒸发。残余物使用MDAP(高pH)纯化。将固体溶解在1,4-二噁烷(0.50mL)中,并用适量的4M HCl的二噁烷溶液处理。将混合物在室温在带塞容器中搅拌3h,然后在氮气流下蒸发。将固体在真空烘箱中干燥,得到以下化合物:

实施例	名称 分析	醛	体积 4 M HCl 的 二 噁 烷 溶 液 (μL);
[2809]			

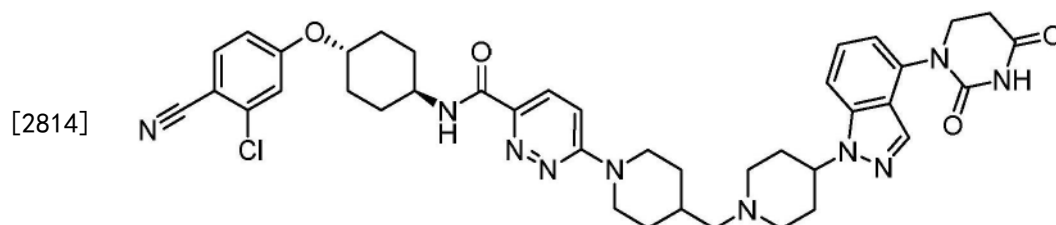
			质量; 收率
AR37	 HCl N-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=1.41 min, MH^+=793	D92	20 μ L 41.1 mg, 40%
AR38	 HCl N-(((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=1.28 min, MH^+=799	D98	19 μ L 35.8 mg, 35%
AR39	 HCl N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 盐酸盐 LCMS(高 pH A): Rt=1.26 min, MH^+=765	D99	8 μ L 19.9 mg, 20%
AR40	 HCl N-(((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺 盐酸盐	D101	22 μ L 46.5 mg, 45%

[2810]

[2811]	LCMS(高 pH A): $R_t=1.23$ min, $MH^+=798$  HCl N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺 盐酸盐 LCMS(高 pH A): $R_t=1.35$ min, $MH^+=792$	D96	18 μ L 37.4 mg, 37%
[2812]	AR42  HCl N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺 盐酸盐 LCMS(高 pH A): $R_t=1.21$ min, $MH^+=764$	D94	21 μ L 29 mg, 29%

[2812] 实施例AR43

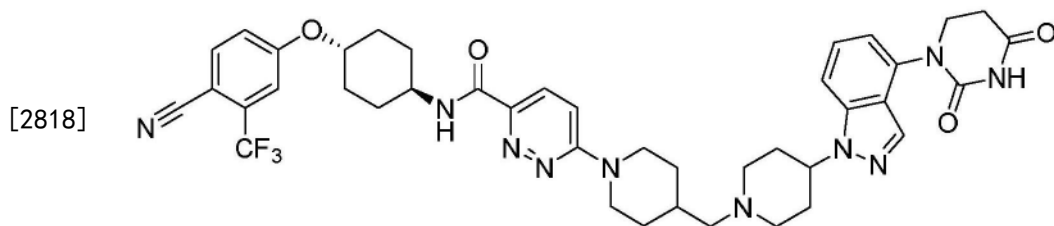
[2813] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺 (EAR43)



[2815] 将在THF(1mL)中的N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;50mg,0.107mmol)、1-(1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB18中所述制备;34mg,0.109mmol)、2-甲基吡啶硼烷(23mg,0.215mmol)和异丙醇钛(IV)(0.032mL,0.109mmol)装入微波小瓶并密封。将反应混合物用氮气吹扫10min,然后在50℃搅拌1h。反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(7mL)稀释并用EtOAc(3x10mL)萃取。将有机层合并,穿过疏水玻璃料,并在真空中除去溶剂。残余物通过正相柱色谱法(0-25%乙醇在DCM中,24g二氧化硅,14个柱体积)纯化,得到标题化合物,其为白色粉末(32mg,0.042mmol,收率39%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.82$ min, $MH^+=765,767$

[2816] 实施例AR44

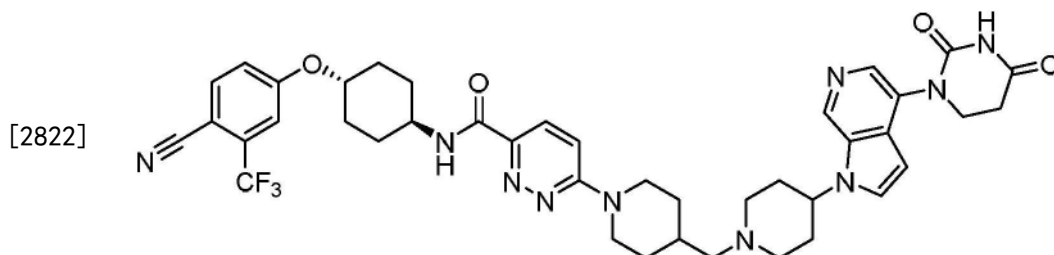
[2817] N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺 (EAR44)



[2819] 将N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述97中所述制备;100mg,0.120mmol)、1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB18中所述制备;37.9mg,0.121mmol)和DCM(1424 μ L)装入微波小瓶中。向搅拌的混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(76mg,0.359mmol),并将混合物在室温搅拌30min,并静置1h。反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)淬灭,并用DCM(3x25mL)萃取。将合并的有机萃取物通过穿过疏水玻璃料干燥,并在真空中除去溶剂,得到粘性黄色固体,将其溶解在1:1DMSO:MeOH(1mL)中,并分2部分通过MDAP(高pH)纯化。收集适当的级分,并在氮气流下除去溶剂,得到标题化合物,其为白色固体(59mg,0.074mmol,收率62%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.24\text{min}$, $MH^+=799$

[2820] 实施例AR45

[2821] N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR45)

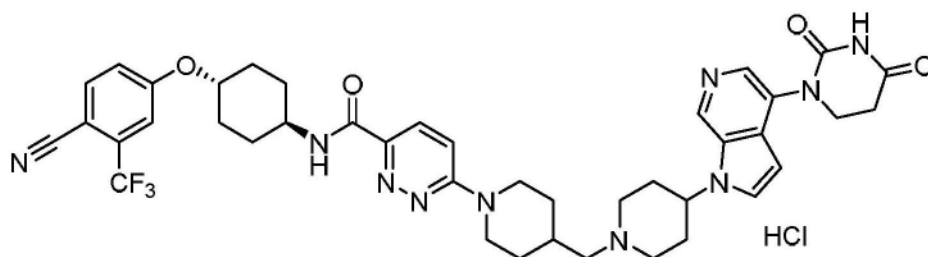


[2823] 将N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述97中所述制备;100mg,0.120mmol)、1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB6中所述制备;37.9mg,0.121mmol)和DCM(1424 μ L)装入微波小瓶中。向搅拌的混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(76mg,0.359mmol),并将混合物在室温搅拌30min,并静置1h。反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)淬灭,并用DCM(3x25mL)萃取。合并的有机萃取物通过穿过疏水玻璃料干燥,并在真空中除去溶剂,得到粘性黄色固体,将其溶解在1:1DMSO:MeOH(1mL)中,并分2批通过MDAP(高pH)纯化。收集适当的级分,并在氮气流下除去溶剂,得到标题化合物,其为白色固体(52.6mg,0.066mmol,收率55%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.16\text{min}$, $MH^+=799$ 。

[2824] 实施例AR46

[2825] N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(EAR46)

[2826]

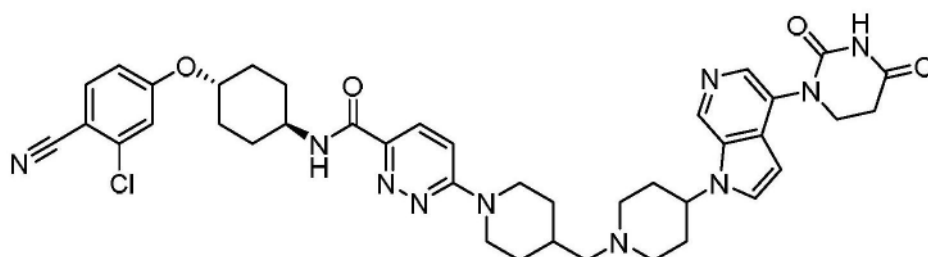


[2827] 将悬浮于1,4-二噁烷(200 μ L)中并在室温搅拌的N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照实施例AR45中所述制备;37.68mg,0.047mmol)添加HCl(4M于二噁烷中)(45.4 μ L,0.182mmol)。将反应混合物在室温搅拌4h,然后在氮气流下干燥4h,然后在真空烘箱中进一步干燥过夜,得到标题化合物,其为淡黄色固体(37mg,0.044mmol,收率94%)。LCMS(高pH A):Rt=1.16min,MH⁺=799。

[2828] 实施例AR47

[2829] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR47)

[2830]

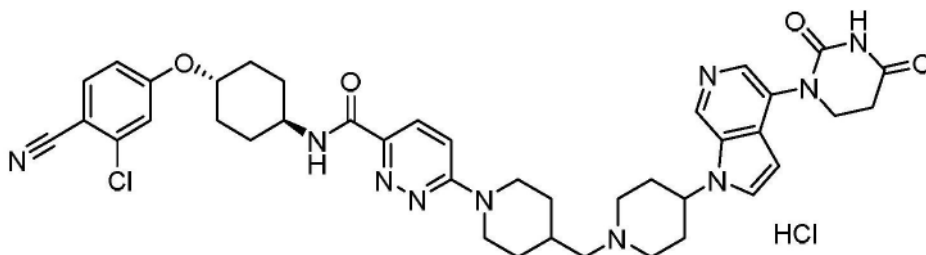


[2831] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;101.9mg,0.218mmol)、1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB6中所述制备;69mg,0.220mmol)和DCM(2.6mL)装入微波小瓶中。向搅拌的混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(138mg,0.653mmol),并将混合物在室温搅拌30min。用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)淬灭反应混合物,并用DCM(3x25mL)萃取。合并的有机萃取物通过穿过疏水玻璃料干燥,并在真空中除去溶剂,得到粘性黄色固体。添加1:1DMSO:MeOH(1mL),形成悬浮液。将混合物静置1.5h,过滤,并用MeOH(2mL)洗涤固体,并在真空下干燥,得到标题化合物,其为白色固体(103mg,0.135mmol,收率62%)。LCMS(高pH A):Rt=1.14min,MH⁺=765,767。

[2832] 实施例AR48

[2833] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(EAR48)

[2834]

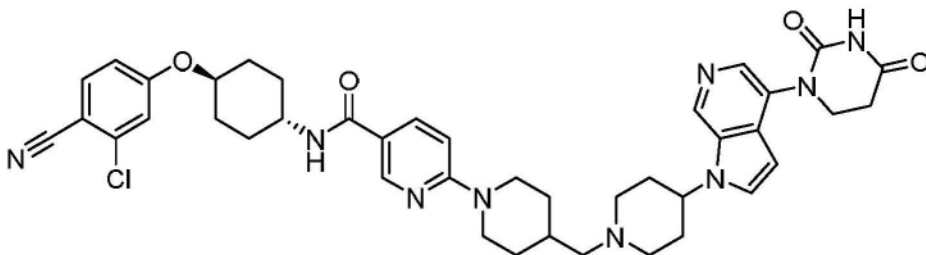


[2835] 向在室温搅拌的N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照实施例AR47中所述制备;49.93mg,0.065mmol)在1,4-二噁烷(200 μ L)中的悬浮液添加HCl(4M于二噁烷中)(16.31 μ L,0.065mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。在氮气流下除去溶剂,得到白色固体。将该物质重新悬浮于1,4-二噁烷(500 μ L)中,并添加HCl(4M于二噁烷中)(24.47 μ L,0.098mmol),并搅拌2h。在氮气流下除去溶剂,得到标题化合物,其为白色固体(52.7mg,0.066mmol,收率101%)。LCMS(高pH A):Rt=1.15min,MH⁺=765,767。

[2836] 实施例AR49

[2837] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺(AR49)

[2838]

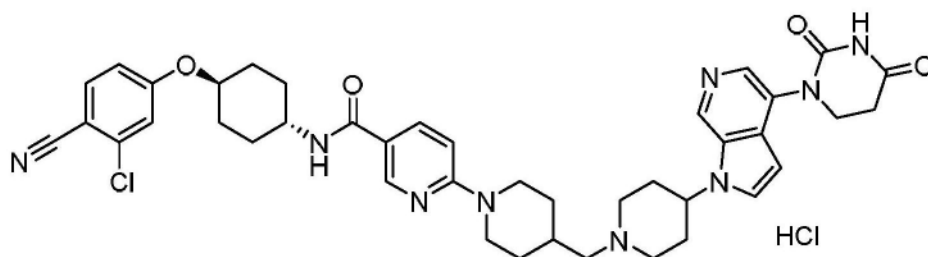


[2839] 向1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB6中所述制备;50mg,0.160mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)烟酰胺(可按照描述94中所述制备;76mg,0.163mmol)在无水DCM(2mL)中的混合物添加三乙氧基硼氢化钠(101mg,0.479mmol),并将反应混合物在带塞容器中在室温搅拌15h。依次用饱和NaHCO₃(aq(2mL)和盐水(2mL)洗涤反应混合物-形成一些粘性固体,并将其保留在有机层中,然后在真空中蒸发。将残余物悬浮在DMSO(2mL)中并过滤。将滤液分成两批,每批通过MDAP(高pH)纯化。合并适当的级分,并在真空中蒸发溶剂,得到标题化合物,其为白色固体(42mg,0.055mmol)。LCMS(高pH A):Rt=1.13min,MH⁺=764,765,766。

[2840] 实施例AR50

[2841] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺盐酸盐(EAR50)

[2842]

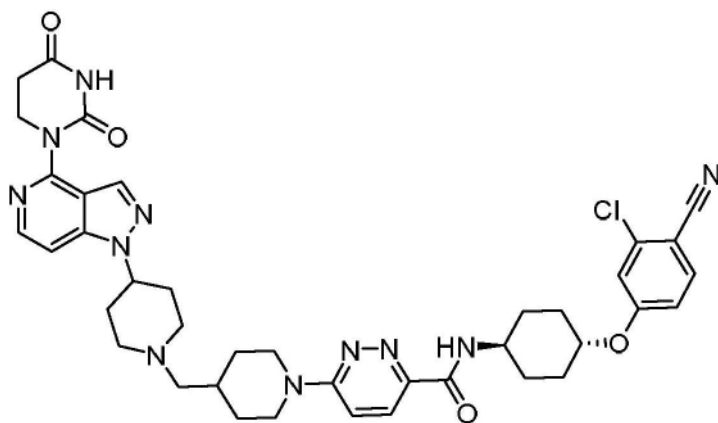


[2843] 将N-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺(可按照实施例AR49中所述制备;27mg,0.035mmol)在1,4-二噁烷(0.50mL)中的溶液用4*M* HCl的二噁烷溶液(13μL,0.053mmol)处理,并将混合物在带塞容器中在室温搅拌2h。将混合物在氮气流下蒸发,并将固体在真空烘箱中干燥16h,得到标题化合物,其为白色固体(26mg,0.032mmol)。LCMS(高pH A):*R*_t=1.12min,*M**H*⁺=764,765,766。

[2844] 实施例AR51

[2845] N-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR51)

[2846]

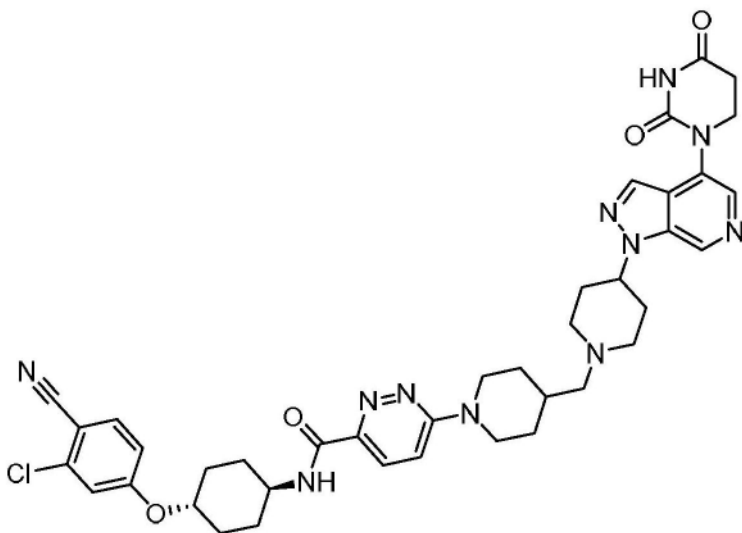


[2847] 将N-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;89mg,0.191mmol)、1-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(可按照实施例CB7中所述制备;50mg,0.159mmol)和DCM(2mL)混合并在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(101mg,0.477mmol)并将反应混合物搅拌过夜(约16h)。反应混合物用DCM和NaHCO₃和盐水稀释,剧烈摇晃,并穿过疏水玻璃料并在氮气流下浓缩。通过MDAP(高pH)纯化,得到标题化合物,其为浅白色粉末(75mg,0.093mmol,收率59%)。LCMS(高pH A):*R*_t=1.19min,*M**H*⁺=766.4。

[2848] 实施例AR52

[2849] N-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR52)

[2850]

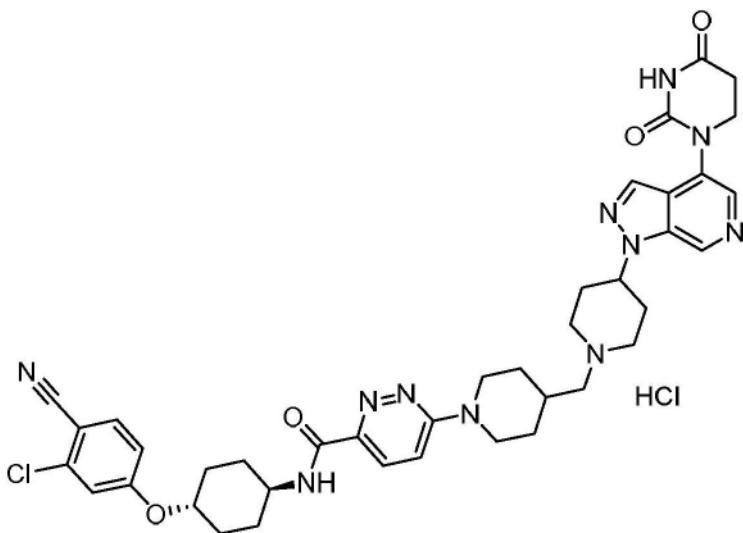


[2851] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;60mg,0.128mmol)、1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB8中所述制备;40.7mg,0.129mmol)和DCM(1.5mL)装入微波小瓶中。向搅拌的混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(82mg,0.385mmol),并将混合物在室温搅拌30min。反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)淬灭,并用DCM(3x25mL)萃取。将合并的有机萃取物通过穿过疏水玻璃料干燥,并在真空中除去溶剂,得到粘性黄色固体。将其用1:1DMSO:MeOH(0.5mL)处理,形成悬浮液。过滤混合物,并用MeOH(2mL)洗涤固体,并在真空下干燥。将其用MeOH(0.5mL)处理,并对悬浮液进行超声处理。通过过滤收集固体,用MeOH(2mL)洗涤,并在真空下干燥,得到白色固体。用最少的MeOH稀释第一次过滤的滤液,并对所得混合物进行超声处理,得到细固体悬浮液。通过过滤收集固体,并在真空下干燥,得到白色固体。将两种白色固体合并,得到标题化合物,其为白色固体(39.6mg,0.052mmol,收率40%)。LCMS:(高pH) $R_t = 1.14\text{min}$, $MH^+ = 766.3$, 768.3。

[2852] 实施例AR53

[2853] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(EAR53)

[2854]

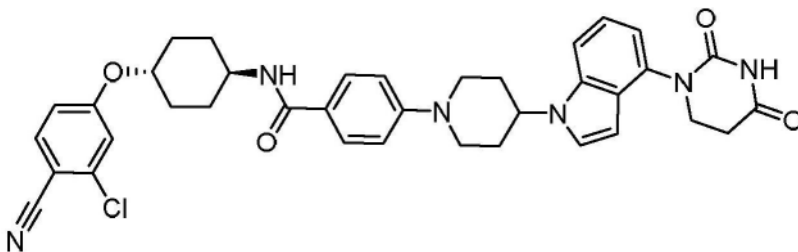


[2855] 向在室温搅拌的N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照实施例AR52中所述制备;32.52mg,0.042mmol)在1,4-二噁烷(200 μ L)中的悬浮液添加HCl(4M于二噁烷中)(40.7 μ L,0.163mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。在氮气流下除去溶剂,并在真空烘箱中进一步干燥,得到标题化合物,其为黄色固体。(31.4mg,0.039mmol,收率92%)。LCMS:(高pH) R_t =1.14min, MH^+ =766.2,768.2。

[2856] 实施例AR54

[2857] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(EAR54)

[2858]



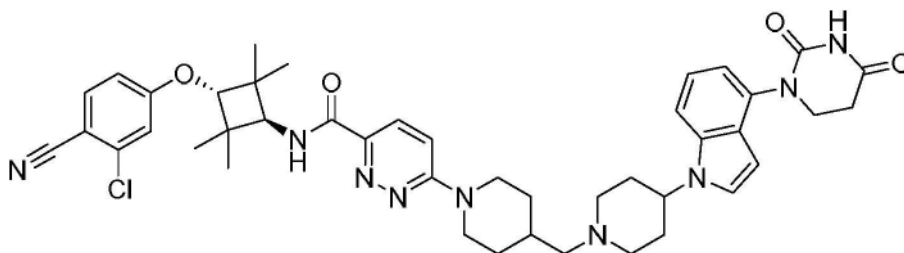
[2859] 将4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)苯甲酸三氟乙酸盐(可按照实施例CBL5中所述制备;24mg,0.044mmol)、HATU(37mg,0.097mmol)和DIPEA(0.025mL,0.143mmol)的混合物溶解于DMF(0.5mL)中并在室温搅拌15min。然后向其中添加4-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氧基)-2-氯苯甲腈(可按照描述46中所述制备;24mg,0.096mmol)并将混合物在带塞容器中在室温继续搅拌3.5h。然后将反应混合物用水(10mL)稀释,然后用EtOAc(30mLx2)萃取,并用盐水(20mL)洗涤。然后使有机层穿过疏水玻璃料,然后在真空下蒸发。所得固体通过MDAP(高pH)纯化。合并适当的级分,并通过旋转蒸发除去溶剂,得到部分纯的白色固体,其通过MDAP(甲酸)再次纯化。合并适当的级分,并通过旋转蒸发除去溶剂,得到标题化合物,其为白色固体(3.6mg,5.41 μ mol)。LCMS(甲酸A): R_t =1.20min, MH^+ =665。

[2860] 实施例AR55

[2861] N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲

酰胺 (EAR55)

[2862]

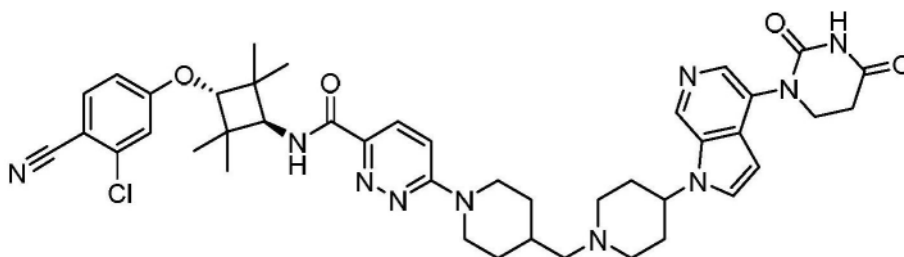


[2863] 将甲磺酸(1-(6-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌啶-4-基)甲基酯(可按照描述110中所述制备;40mg,0.069mmol)、1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;21.69mg,0.069mmol)和DIPEA(0.036mL,0.208mmol)溶解于DMF(1mL)中,并将混合物在室温搅拌2h,然后加热至100℃持续2h。反应通过MDAP(高pH)纯化,得到标题化合物,其为无色固体(2.45mg,3.09μmol,收率4%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.44\text{min}$, $MH^+=790,792$ 。

[2864] 实施例AR56

[2865] N-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR56)

[2866]

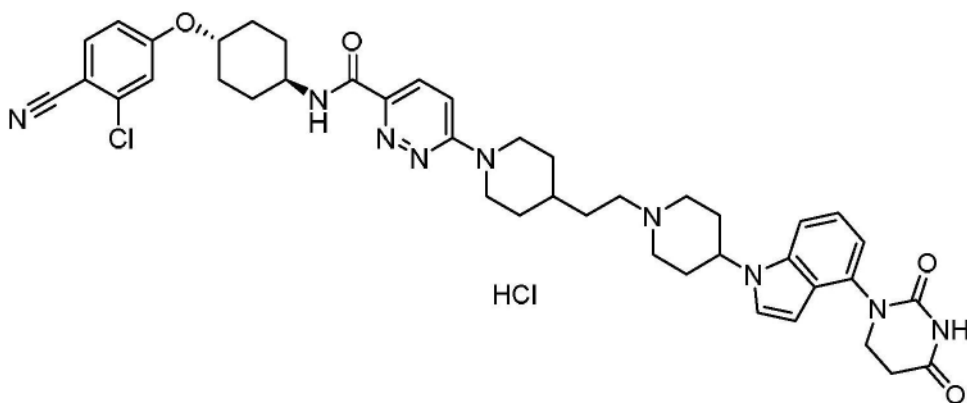


[2867] 将甲磺酸(1-(6-(((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌啶-4-基)甲基酯(可按照描述110中所述制备;40mg,0.069mmol)、1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB6中所述制备;21.76mg,0.069mmol)和DIPEA(0.036mL,0.208mmol)溶解于DMF(1mL)中,并将混合物在室温搅拌2h,然后加热至100℃持续2h。反应经MDAP纯化(高pH),得到标题化合物,其为棕色固体(5.12mg,6.45μmol,收率9%)。LCMS(高pHA): $R_t=1.30\text{min}$, $MH^+=791,793$ 。

[2868] 实施例AR57

[2869] N-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(EAR57)

[2870]

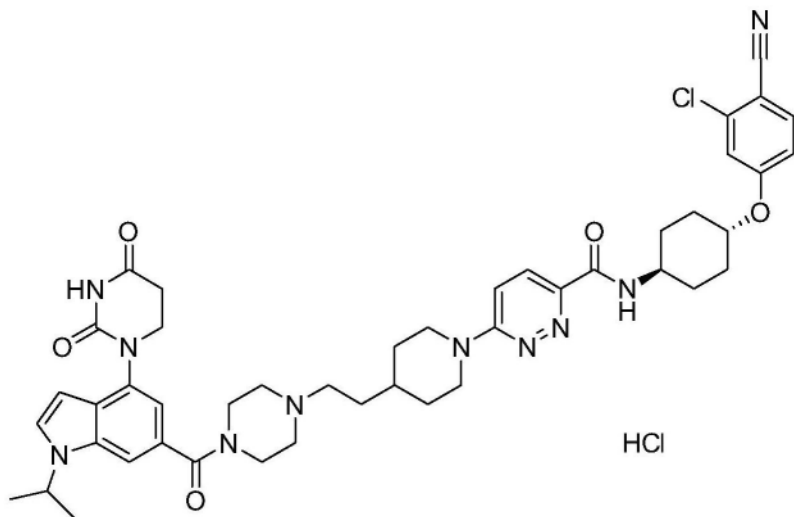


[2871] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;30mg,0.096mmol)在无水DMF(0.7mL)中的溶液添加到6-(4-(2-溴乙基)哌啶-1-基)-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述112中所述制备;55mg,0.101mmol)中,并添加三乙胺(26.8 μ L,0.192mmol)。将容器密封并将混合物在室温搅拌22h。将密封容器在50℃搅拌3h。使混合物冷却至室温,并通过MDAP(高pH)纯化。在氮气流下蒸发级分,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(9.2mg,0.012mmol),将其4.2mg用于制备10mM于DMSO储备溶液中进行测试。在DMSO中的溶解度较差,因此在氮气流下蒸发悬浮液并与4.8mg储备固体合并。将固体悬浮于MeOH(0.5mL)中,并用2MHCl水溶液(7.0 μ L,0.014mmol)处理。将混合物在室温搅拌1h,过滤,并在氮气流下蒸发滤液,得到标题化合物,其为灰白色固体(4.5mg,5.52 μ mol)。LCMS(高pH A): $R_t=1.28\text{min}$, $MH^+=778,780$ 。

[2872] 实施例AR58

[2873] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(EAR58)

[2874]



[2875] 将1-(1-异丙基-6-(哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB11中所述制备;37mg,0.096mmol)在无水DMF(0.7mL)中的溶液添加到6-(4-(2-溴乙基)哌啶-1-基)-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺

(可按照描述112中所述制备;55mg,0.101mmol),并添加三乙胺(26.8 μ L,0.192mmol)。密封容器,并将混合物在室温搅拌22h。将密封容器在50℃搅拌3h。使混合物冷却至室温,并通过MDAP(高pH)纯化。在氮气流下蒸发级分,得到产物,其为游离碱(36mg,0.042mmol)。将游离碱(23mg,0.027mmol)在1,4-二噁烷(0.50mL)中的溶液用4M HCl的二噁烷溶液(10 μ L,0.040mmol)处理,并将混合物在带塞容器在室温搅拌2h。混合物在氮气流下蒸发,并将固体在真空烘箱中干燥16h,得到标题化合物,其为白色固体(16.9mg,0.019mmol)。LCMS(高pH A):Rt=1.20min,MH⁺=849,850,851。

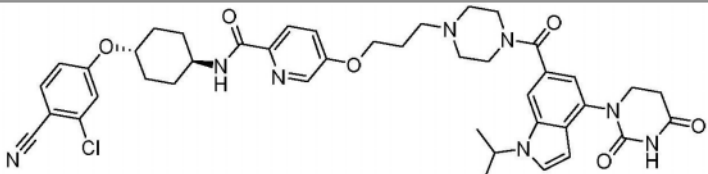
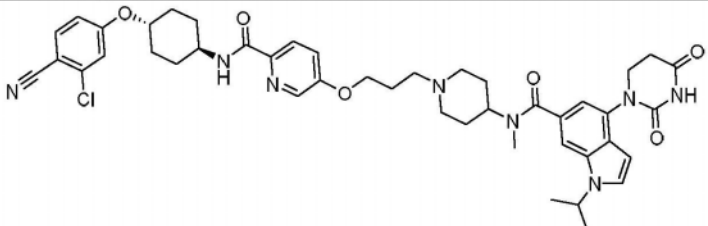
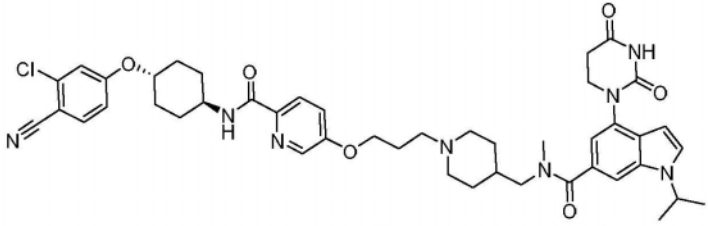
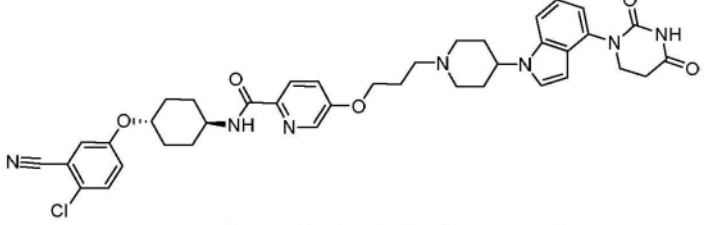
[2876] 实施例AR59-AR66

[2877] 一般程序

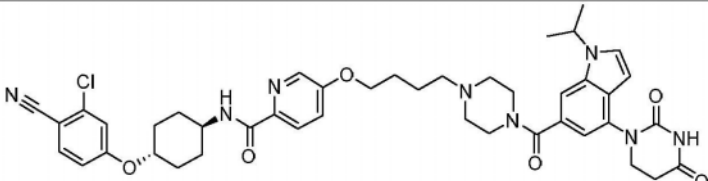
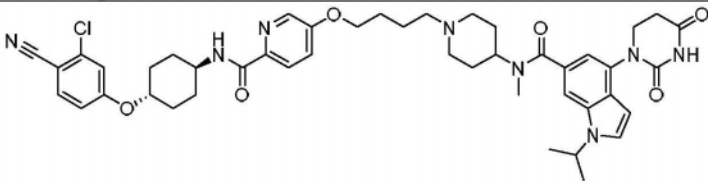
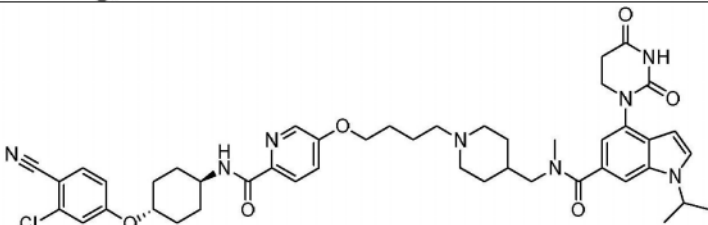
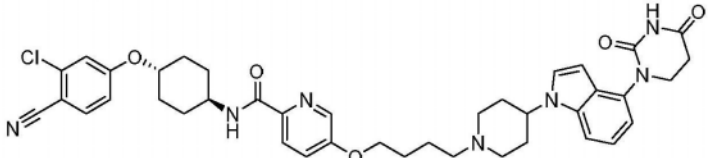
[2878] 将适当的溴化物(0.051mmol)、适当的胺(0.056mmol)和碳酸氢钠(8.52mg,0.101mmol)在DMF(0.8mL)中的混合物在60℃加热持续3h。将产物混合物冷却并直接通过MDAP(高pH)进行纯化,得到以下化合物:

[2879]	实施例	名称	溴化物	胺
		分析 质量; 产量		

[2880]

AR59	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(3-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-基)哌嗪-1-基)丙氧基)吡啶甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.85 min, MH⁺=795 15.4 mg, 38%	D114	ECB 11
AR60	 N-(1-(3-(((6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.84 min, MH⁺=823 17.9 mg, 43%	D114	ECB 15
AR61	 N-((1-(3-(((6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)甲基)-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.86 min, MH⁺=837 24.8 mg, 58%	D114	ECB 16
AR62	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(3-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)	D114	ECB 1

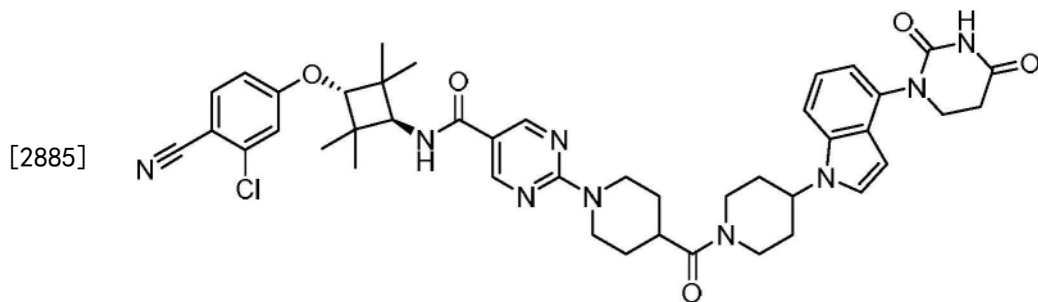
[2881]

	哌啶-1-基)丙氧基)吡啶甲酰胺 LCMS(甲酸 A): $R_t=0.83$ min, $MH^+=724$ 25.4 mg, 69%		
AR63	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)哌嗪-1-基)丁氧基)吡啶甲酰胺 LCMS(甲酸 A): $R_t=0.82$ min, $MH^+=809$ 17.9 mg, 44%	D115	ECB 11
AR64	 N-(1-(4-(((6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)氧基)丁基)哌啶-4-基)-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): $R_t=0.87$ min, $MH^+=837$ 19.4 mg, 46%	D115	ECB 15
AR65	 N-((1-(4-(((6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)氧基)丁基)哌啶-4-基)甲基)-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): $R_t=0.87$ min, $MH^+=851$ 24.5 mg, 57%	D115	ECB 16
AR66	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)哌嗪-1-基)丁氧基)吡啶甲酰胺	D115	ECB 1

[2882]	(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)丁氧基)吡啶甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.84 min, MH⁺=738, 740 12.8 mg, 34%	

[2883] 实施例AR67

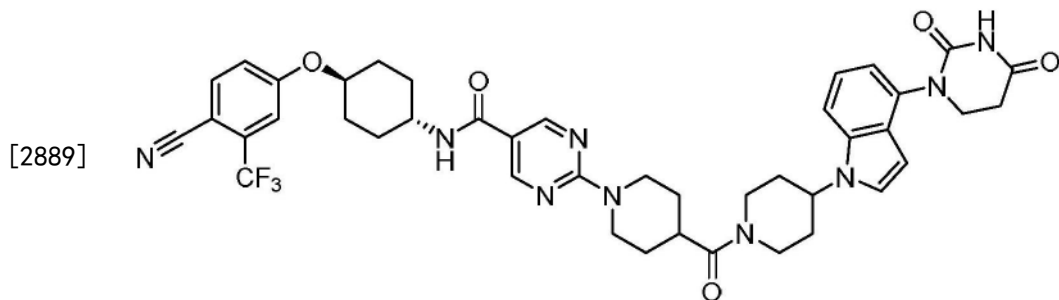
[2884] N-((1*r*,3*r*)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*))-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺 (EAR67)



[2886] 将1-(5-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸(可按照描述119中所述制备;25mg,0.049mmol)和HATU(27mg,0.071mmol)在无水DMF(0.5mL)中的混合物用DIPEA(0.017mL,0.096mmol)处理,并将该溶液在带塞容器中在室温搅拌20min。添加1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;15mg,0.048mmol),并将混合物在带塞容器中在室温搅拌3h。反应混合物用EtOAc(2mL)稀释,并依次用饱和NaHCO₃(aq)(1mL)和盐水(1mL)洗涤。使有机层穿过疏水玻璃料,并在真空中蒸发滤液。将所得固体溶解于2.01mL DMSO中,并通过MDAP(高pH)纯化,得到标题化合物,其为白色固体(11.7mg,0.015mmol)。LCMS(甲酸A):Rt=1.26min,MH⁺=806.808。

[2887] 实施例AR68

[2888] N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-2-(4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺 (EAR68)

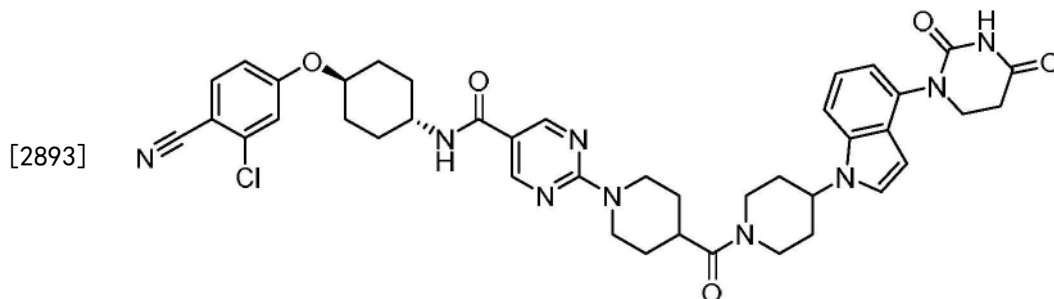


[2890] 将1-(5-(((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)氨基甲酰基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸(可按照描述118中所述制备;33mg,0.064mmol)和HATU(36mg,0.095mmol)在无水DMF(0.5mL)中的混合物用DIPEA(0.022mL,0.128mmol)处理,并将该溶液在带塞容器中在室温搅拌20min。添加1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;20mg,0.064mmol),并将混合物在带塞容器中

在室温搅拌3h。反应混合物用EtOAc (2mL) 稀释,并依次用饱和NaHCO₃ (aq) (1mL) 和盐水 (1mL) 洗涤。使有机层穿过疏水玻璃料,并在真空中蒸发滤液。将所得固体溶解于3mL MeOH中,并在Torus DIOL (150x30mm, 5 μ m) 柱上以超临界CO₂用25-55% 0.5% v/v 异丙胺的MeOH溶液洗脱纯化,得到标题化合物。LCMS (甲酸A) :Rt=1.15min, MH⁺=812。

[2891] 实施例AR69

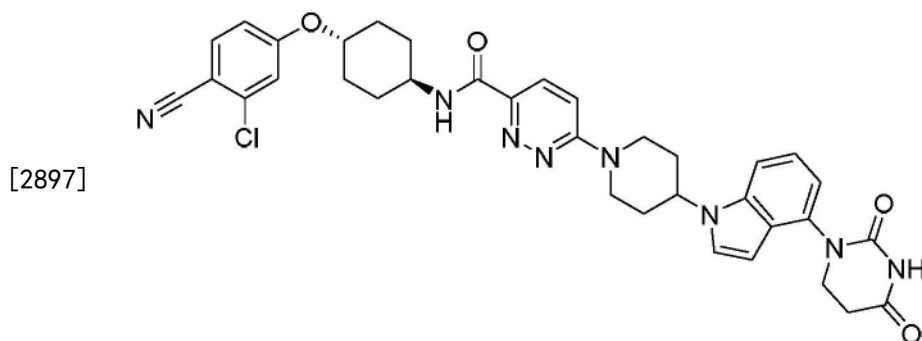
[2892] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺 (EAR69)



[2894] 将1-(5-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸(可按照描述117中所述制备;37mg,0.076mmol)和HATU(42.0mg,0.110mmol)在无水的DMF(0.5mL)中的混合物用DIPEA(0.026mL,0.147mmol)处理,并将该溶液在带塞容器中在室温搅拌20min。添加1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;23mg,0.074mmol),并将混合物在室温在带塞容器中搅拌3h。反应混合物用EtOAc (2mL) 稀释,并依次用饱和NaHCO₃ (aq) (1mL) 和盐水 (1mL) 洗涤。将有机层穿过疏水玻璃料,并将滤液在真空中蒸发。将所得固体溶于1.9mL DMSO中,并在Xbridge Prep Shield C18 (150x30mm, 5 μ m) 柱上用35-100% 10mM NH₄HCO₃的水溶液(用NH₃水溶液调节至pH 10)在MeCN中洗脱纯化,得到标题化合物,其为白色固体(24mg,0.031mmol,收率42%)。LCMS (甲酸A) :Rt=1.12min, MH⁺=778,780。

[2895] 实施例AR70

[2896] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (EAR70)

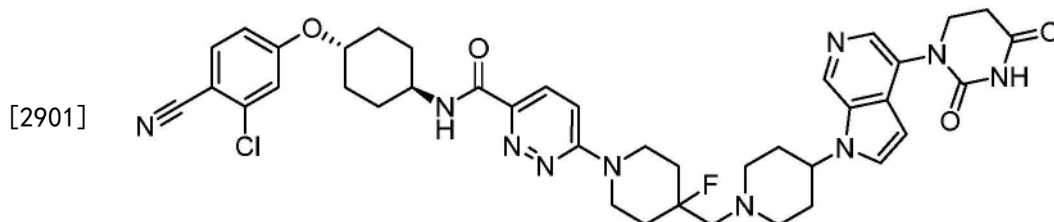


[2898] 将6-氯-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述90中所述制备;20mg,0.051mmol) (15.97mg,0.051mmol) 和DIPEA(0.018mL,0.102mmol)在微波小瓶中在DMSO(0.4mL)中合并,并将混合物在70℃加热1h,然后冷却至室温并经周末陈化成浓稠悬浮液。用MeOH(0.5mL) 稀释并过滤。在真空中蒸发滤液,并将残余物溶解在DMSO(1mL)中,然后通过MDAP(甲酸)纯化,得到标题化合物,其为无色固体(9mg,0.013mmol,收率

26%)。LCMS(甲酸A): $R_t=1.14\text{min}$, $MH^+=667,669$ 。

[2899] 实施例AR71

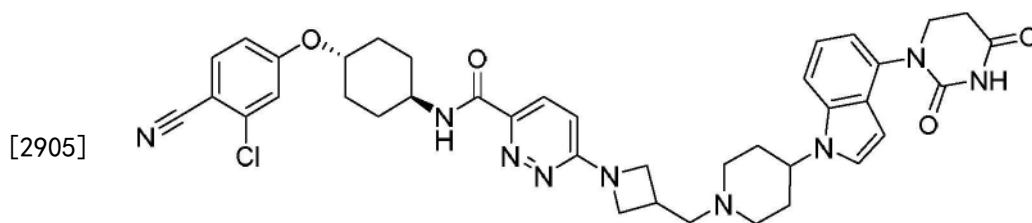
[2900] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR71)



[2902] 将1-(1-(1-((4-氟哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(可按照实施例CBL3中所述制备;70mg,0.151mmol)、6-氯-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述90中所述制备;64mg,0.164mmol)和DIPEA(64mg,0.086mL)在N-甲基-2-吡咯烷酮(2mL)中的混合物在100℃加热16h。将反应混合物冷却至室温。将混合物在EtOAc(10mL)和水(10mL)之间分配。分离有机相。用EtOAc(3x5mL)萃取水相。合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,干燥并蒸发。将残余物进行色谱分离[50-100% EtOAc/环己烷,0-30%乙醇/EtOAc],得到标题化合物,其为灰白色固体(24mg,0.031mmol,收率20%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.87\text{min}$, $MH^+=783,785$ 。

[2903] 实施例AR72

[2904] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(EAR72)



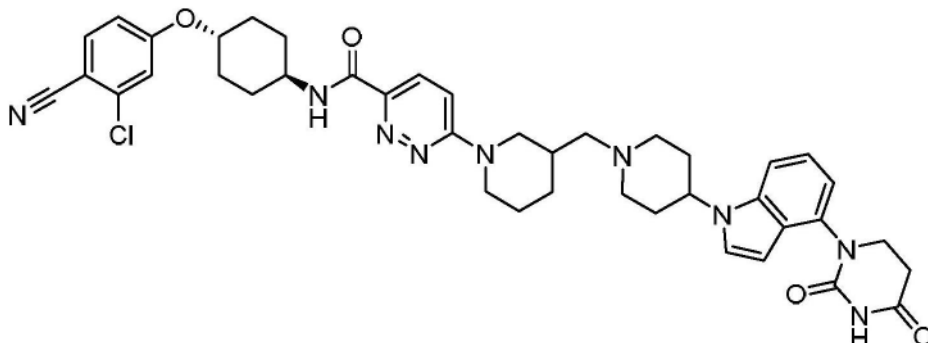
HCl

[2906] 向1-(1-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CBL1中所述制备;57mg,0.15mmol)添加溶解在DMSO(0.5mL)中的6-氯-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述90中所述制备;0.059g,0.150mmol)和DIPEA(0.079mL,0.450mmol)。将反应在60℃搅拌18h。通过MDAP(甲酸)纯化反应。在氮气流下干燥溶剂,得到期望的产物,将其溶解在1mL的1:1DCM:MeOH中,然后通过预处理的Agilent StratoSpheres PL-HC03 MP SPE柱(200mg,MeOH 1mL)。然后用另外的2mL MeOH清洗柱,并在氮气流下干燥溶剂。向该物质中添加250μL的4M HCl的1,4-二噁烷溶液,并将反应在室温搅拌2h。在氮气流下干燥溶剂,得到产物,其为HCl盐。将该物质溶解在1mL 1:1MeOH:DMSO中,并通过MDAP(甲酸)纯化。然后将产物通过预处理的Agilent StratoSpheres PL-HC03 MP SPE柱(200mg,MeOH 1mL),然后用另外的3mL MeOH洗涤。将溶剂在氮气流下干燥,得到标题化合物(16.2mg,0.021mmol,11.18%)。LCMS(高pH

A): $R_t = 0.78 \text{ min}$, $MH^+ = 736, 738$ 。

[2907] 实施例AR73

[2908] 外消旋-N-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (EAR73)

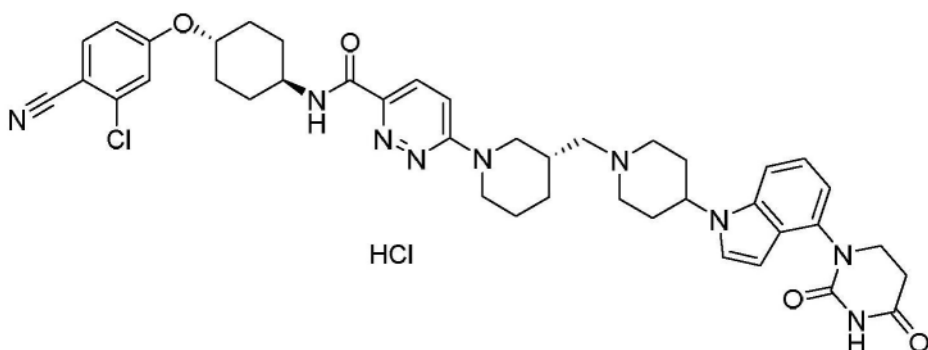


[2909]

[2910] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;80mg,0.256mmol)和N-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(3-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述102中所述制备;90mg,0.192mmol)在室温悬浮于DCM(20mL)中,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(109mg,0.512mmol),并将混合物搅拌1h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(109mg,0.512mmol),并将混合物搅拌2h。添加碳酸氢钠溶液(20mL),并搅拌混合物20min,然后分离各相,干燥有机层并在真空中蒸发,得到淡黄色胶状物。将粗品物质溶解在DCM中并装载到24g二氧化硅柱上,然后用0-20%2*M* MeOH氨/DCM洗脱,并在真空中蒸发含有产物的级分,得到标题化合物(110mg,0.144mmol,收率56%),其为无色固体。LCMS(高pH A): $R_t = 1.32 \text{ min}$, $MH^+ = 764, 766$ 。

[2911] 实施例AR74

[2912] N-((1*r*,4*S*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((*S*)-3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐 (EAR74)



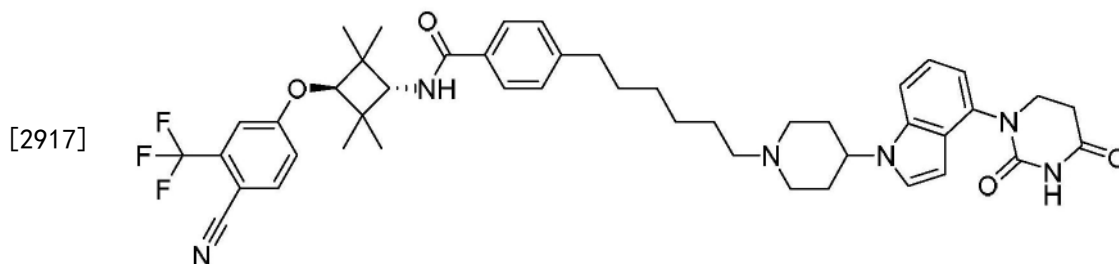
[2913]

[2914] 向(R)-1-(1-(1-(哌啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮(可按照实施例CBL2中所述制备;61mg,0.15mmol)添加溶解在DMSO(0.5mL)中的6-氯-N-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述90中所述制备;0.059g,0.150mmol)和DIPEA(0.079mL,0.450mmol)。将反应在60℃搅拌18h。反应通过MDAP(甲酸)纯化。在氮气流下干燥溶剂,得到期望的产物,将其溶解在1mL的1:1DCM:MeOH中,然后通过预处理的Agilent StratoSpheres PL-HC03 MP SPE柱(200mg,MeOH 1mL)。然

后将柱用另外的MeOH (2mL) 清洗,并在氮气流下干燥溶剂。向该物质添加250 μ L的4M HCl的1,4-二噁烷溶液,并在室温搅拌反应2h。在氮气流下干燥溶剂,得到产物,其为HCl盐。将该物质溶解在1:1MeOH:DMSO (1mL) 中,并通过MDAP (甲酸) 纯化。然后将产物通过预处理的Agilent StratoSpheres PL-HC03 MP SPE柱 (200mg, MeOH 1mL), 然后用另外的3mL MeOH清洗。将溶剂在氮气流下干燥,得到标题化合物 (12.5mg, 0.016mmol, 8.33%)。LCMS (高pH A): $R_t=0.82\text{min}$, $MH^+=764,766$ 。

[2915] 实施例AR75

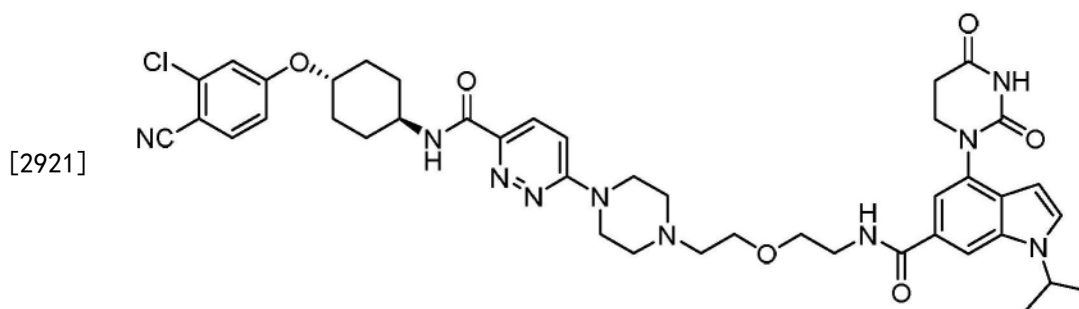
[2916] N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(6-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)己基)苯甲酰胺 (EAR75)



[2918] 将4-甲基苯磺酸6-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)己基酯(可按照描述111中所述制备;100mg,0.149mmol)、1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;51.2mg,0.164mmol)、N-甲基吗啉(0.049mL,0.447mmol)和碘化钠(2.235mg,0.015mmol)在DMF (2mL) 中的混合物在80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌2h。产物直接通过MDAP (甲酸) 纯化,得到标题化合物,其为白色固体 (42mg,0.052mmol,收率35%)。LCMS (甲酸A): $R_t=1.01\text{min}$, $MH^+=811$ 。

[2919] 实施例AR76

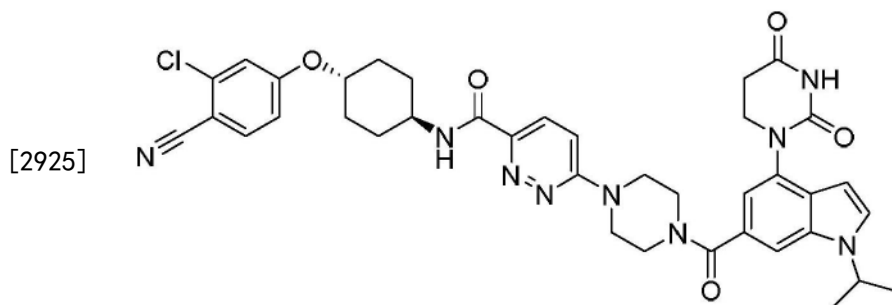
[2920] N-(2-(2-(4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙基)-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺 (EAR76)



[2922] 将4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酸(可按照描述35中所述制备;16.21mg,0.051mmol)、6-(4-(2-(2-氨基乙氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺三氟乙酸盐(可按照描述123中所述制备;30mg,0.047mmol)和三乙胺(0.033mL,0.234mmol)在DMF (0.8mL) 中的混合物用HATU (24.87mg,0.065mmol) 处理并在环境温度搅拌2h。直接通过MDAP (高pH) 纯化,得到标题化合物 (8.1mg,9.81 μ mol,收率21%)。LCMS (甲酸A): $R_t=0.83\text{min}$, $MH^+=825,827$ 。

[2923] 实施例AR77

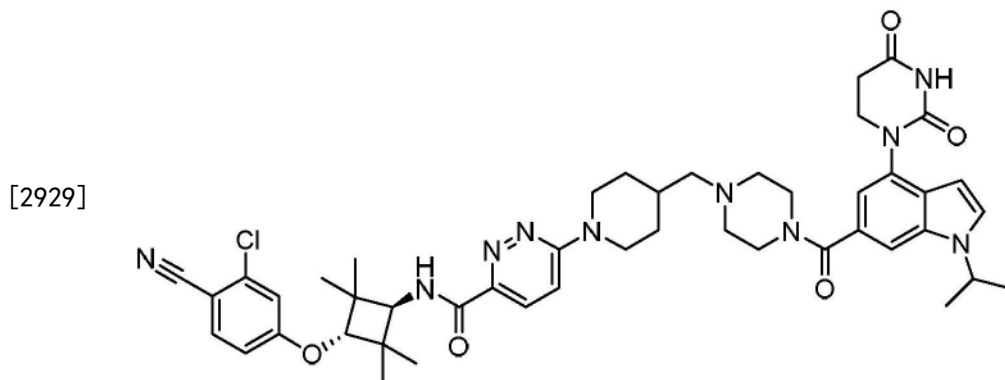
[2924] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (EAR77)



[2926] 将6-氯-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述90中所述制备;10mg,0.026mmol)、1-(1-异丙基-6-(哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB11中所述制备;9.80mg,0.026mmol)和N-甲基吗啉(8.43 μ l,0.077mmol)在DMSO(85 μ l)中的混合物在60℃搅拌4h。将反应在60℃搅拌过夜。将反应在60℃再搅拌48h。将反应混合物在DMSO(0.5mL)中稀释,并通过MDAP(高pH)纯化。溶剂在氮气流下干燥,得到标题化合物(5.4mg,7.31 μ mol,收率29%)。LCMS(高pH A):Rt=1.13min,MH⁺=739。

[2927] 实施例AR78

[2928] N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (EAR78)

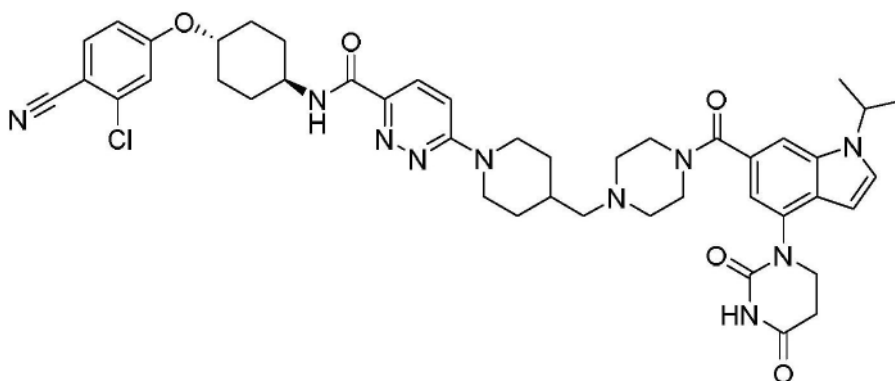


[2930] 将N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述104中所述制备;52mg,0.105mmol)、1-(1-异丙基-6-(哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB11中所述制备;40mg,0.104mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(66.7mg,0.315mmol)溶解于DCM(5mL)中,并将混合物在室温搅拌2h,然后用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,并将有机层干燥并在真空中蒸发,得到无色胶状物。将其溶解于DCM中并装载到12g二氧化硅柱上,然后用0-100%(25%乙醇/EtOAc 1% NH₄OH)洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色固体(67mg,0.078mmol,收率74%)。LCMS(高pH A):Rt=1.37min,MH⁺=863,865。

[2931] 实施例AR79

[2932] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧

啉-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-甲酰胺 (EAR79)

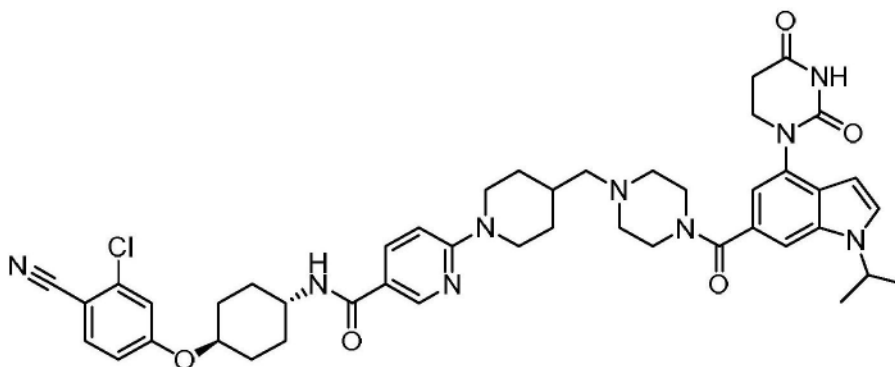


[2933]

[2934] 向N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;66mg,0.141mmol)和1-(1-异丙基-6-(哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB11中所述制备;54.1mg,0.141mmol)在DCM(1500 μ l)和DMF(500 μ l)中的搅拌溶液添加三乙氧基硼氢化钠(90mg,0.423mmol),并将该反应混合物在室温搅拌30分钟。反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)稀释并用DCM(3x10mL)萃取。合并有机层,穿过疏水玻璃料并在真空中除去溶剂。残余物通过MDAP(高pH)纯化,得到标题化合物,其为白色固体(70mg,0.084mmol,收率59%)。LCMS(高pH A):Rt=1.20min,MH⁺=835,837。

[2935] 实施例AR80

[2936] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺 (EAR80)



[2937]

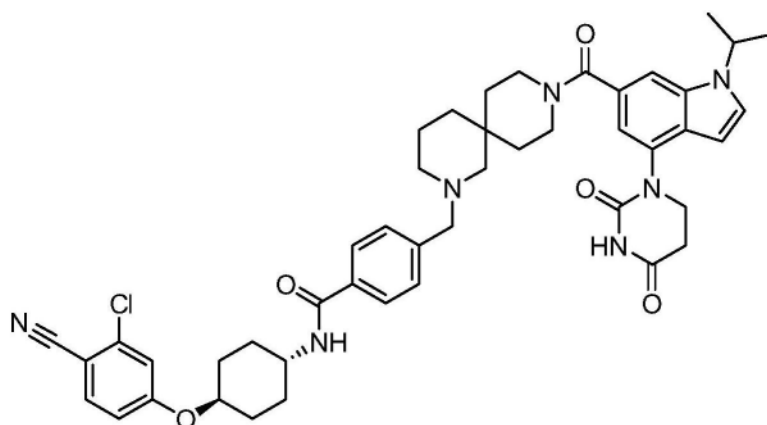
[2938] 将2-甲基吡啶硼烷(20mg,0.187mmol)添加到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)烟酰胺(可按照描述94中所述制备;30mg,0.064mmol)和1-(1-异丙基-6-(哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB11中所述制备;24.63mg,0.064mmol)在DCM(1mL)中的混合物,并将该混合物在室温搅拌1h。将溶液装载到21g二氧化硅柱上并用0-100%(25%乙醇/EtOAc 1% NH₄OH)洗脱。含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为无色固体(23mg,0.028mmol,收率43%)。LCMS(甲酸A):Rt=0.78min,MH⁺=834。

[2939] 实施例AR81

[2940] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-((9-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-

1-(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)甲基)苯甲酰胺 (EAR81)

[2941]

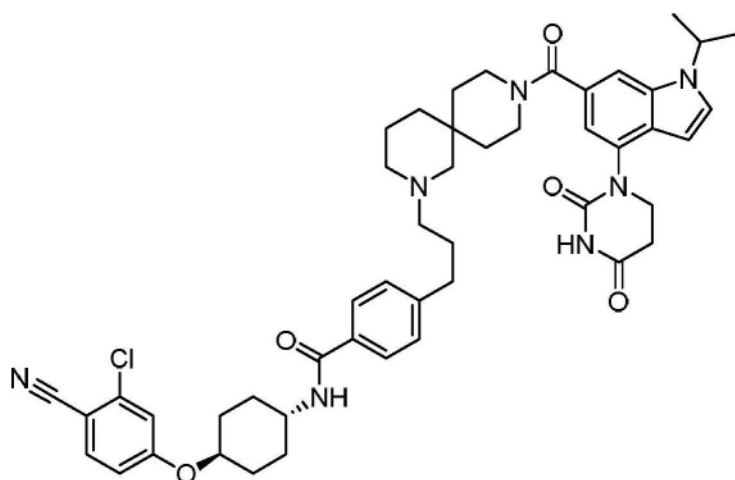


[2942] 将1-(1-异丙基-6-(2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB12中所述制备;56.6mg,0.125mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-甲酰基苯甲酰胺(可按照描述105中所述制备;48mg,0.125mmol)溶解于DCM(3mL)中并在室温搅拌10min。然后将三乙胺(0.035mL,0.251mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(80mg,0.376mmol)添加到反应混合物中并在室温继续搅拌3h。反应混合物用碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭并用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥并蒸发。对残余物进行色谱分离[0-15%乙醇/EtOAc]。将合并的级分蒸发并通过高pH MDAP纯化残余物,得到标题化合物,其为灰白色固体(39mg,0.048mmol,收率38%)。LCMS(高pH A): Rt=1.33min, MH⁺=818。

[2943] 实施例AR82

[2944] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(3-(9-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)丙基)苯甲酰胺 (EAR82)

[2945]



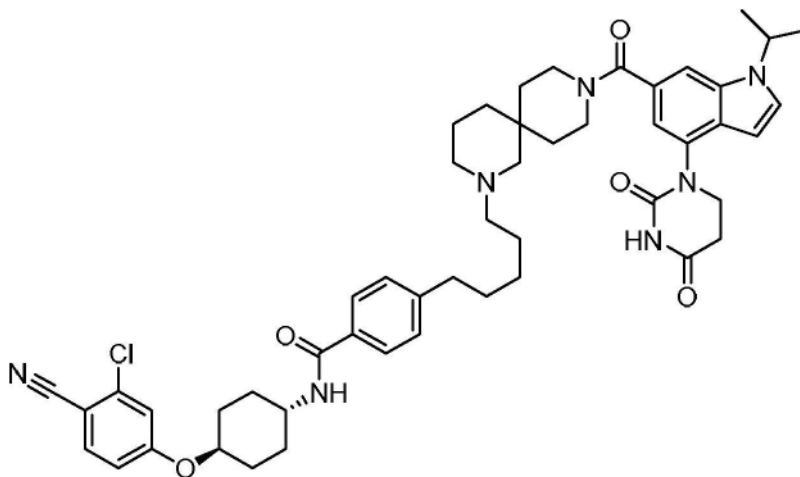
[2946] 将1-(1-异丙基-6-(2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB12中所述制备;47.3mg,0.105mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(3-氧代丙基)苯甲酰胺(可按照描述106中所述制备;43mg,0.105mmol)溶解于DCM(3mL)中并在室温搅拌10min。然后将三乙胺(0.029mL,

0.209mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(66.5mg,0.314mmol)添加到反应混合物中,并在室温继续搅拌4h。反应混合物用碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭并用DCM(3x10mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥并蒸发。将残余物进行色谱分离[0-10%乙醇/DCM],然后通过MDAP(高pH)纯化,得到标题化合物,其为灰白色固体(17mg,0.020mmol,收率19%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.36\text{min}$, $MH^+=846$ 。

[2947] 实施例AR83

[2948] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(5-(9-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)-2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基)戊基)苯甲酰胺(EAR83)

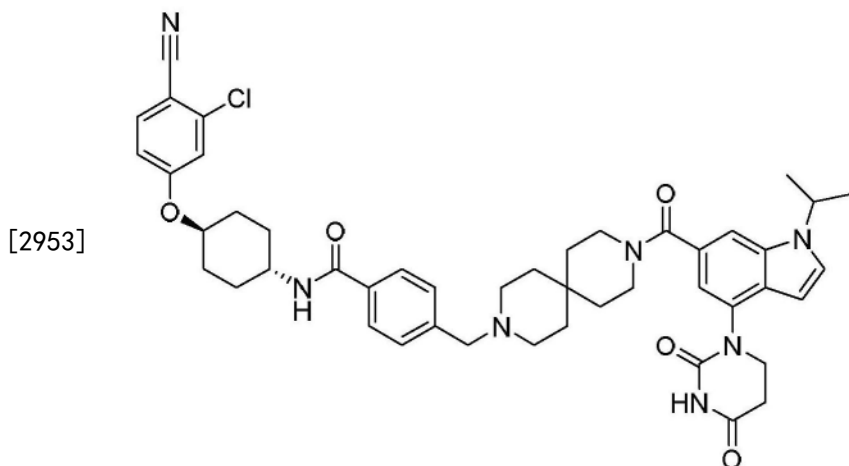
[2949]



[2950] 将1-(1-异丙基-6-(2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-9-羰基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB12中所述制备;15.43mg,0.034mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(5-氧代戊基)苯甲酰胺(可按照描述107中所述制备;15mg,0.034mmol)溶解于DCM(3mL)中并在室温搅拌10min。然后将三乙胺(0.014mL,0.103mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(15mg,0.071mmol)添加到反应混合物中,并在室温继续搅拌4h。反应混合物用碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭并用DCM(3x10mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥并蒸发。将残余物进行色谱分离[0-10%乙醇/DCM],得到标题化合物,其为灰白色固体(20mg,0.023mmol,收率67%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.43\text{min}$, $MH^+=874$ 。

[2951] 实施例AR84

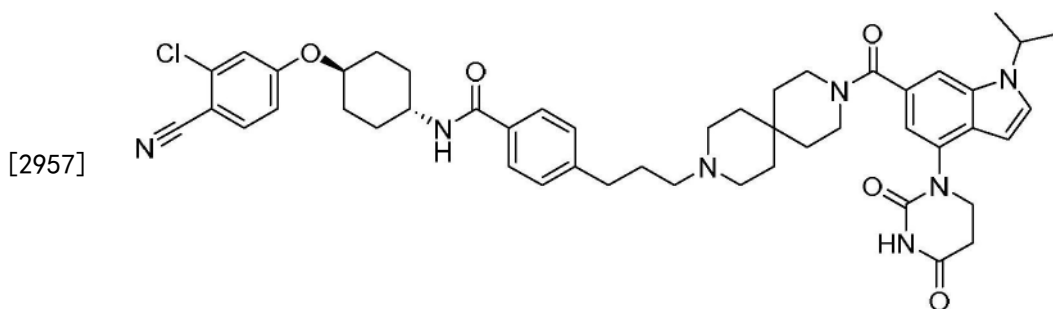
[2952] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-((9-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)苯甲酰胺(EAR84)



[2954] 将1-(1-异丙基-6-(3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB13中所述制备;41mg,0.091mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-甲酰基苯甲酰胺(可按照描述105中所述制备;34.8mg,0.091mmol)溶解于DCM(3mL)中并在室温搅拌10min。然后将三乙胺(0.025mL,0.182mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(57.7mg,0.272mmol)添加到反应混合物中并在室温继续搅拌2h。添加另一份的三乙酰氧基硼氢化钠(57.7mg,0.272mmol),继续再搅拌一小时。重复此步骤一次。反应混合物用碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭,并用DCM(3x10mL)萃取。干燥合并的有机萃取物并蒸发。将残余物进行色谱分离[0-20%乙醇/DCM]。蒸发合并的级分,并通过MDAP(高pH)纯化残余物,得到标题化合物,其为灰白色固体(25mg,0.031mmol,收率34%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.20\text{min}$, $MH^+=818$ 。

[2955] 实施例AR85

[2956] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(3-(9-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)丙基)苯甲酰胺(EAR85)

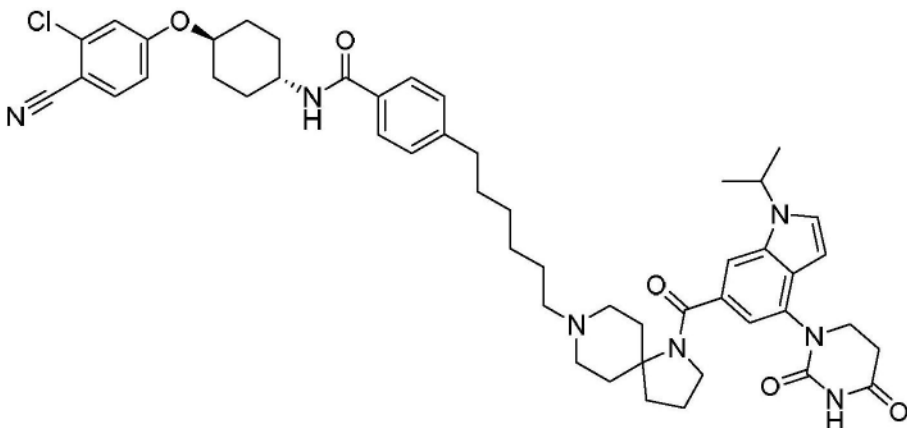


[2958] 将1-(1-异丙基-6-(3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB13中所述制备;41mg,0.091mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(3-(9-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)丙基)苯甲酰胺(可按照描述106中所述制备;37.3mg,0.091mmol)溶解于DCM(3mL)中并在室温搅拌10min。然后将三乙胺(0.025mL,0.182mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(57.7mg,0.272mmol)添加到反应混合物中,并在室温继续搅拌3h。反应混合物用碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭并用DCM(3x10mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥并蒸发。将残余物进行色谱分离[0-100%乙醇/DCM],然后通过高pH MDAP纯化,得到标题化合物,其为灰白色固体(21mg,0.025mmol,收率27%)。LCMS(高pH A): $R_t=$

1.23min, $MH^+ = 846$ 。

[2959] 实施例AR86

[2960] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(6-(1-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡咯-6-羰基)-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)己基)苯甲酰胺 (EAR86)

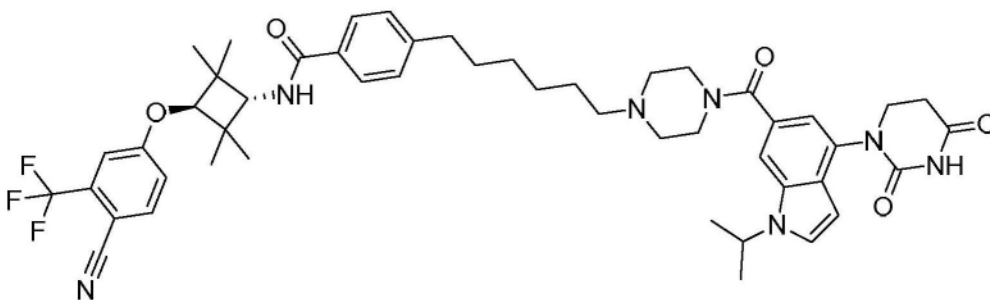


[2961]

[2962] 将1-(1-异丙基-6-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羰基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB14中所述制备;35mg,0.080mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(6-氧代己基)苯甲酰胺(可按照描述108中所述制备;36.2mg,0.080mmol)溶解于DCM(3mL)中并在室温搅拌10min。然后将三乙胺(0.022mL,0.160mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(50.9mg,0.240mmol)添加到反应混合物中,并在室温继续搅拌3h。反应混合物用碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭并用DCM(3x10mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥并蒸发。将残余物进行色谱分离[0-100%乙醇/DCM],然后通过MDAP(高pH)纯化,得到标题化合物,其为灰白色固体(21mg,0.024mmol,收率30%)。LCMS(高pH A): $R_t = 1.32$ min, $MH^+ = 874$ 。

[2963] 实施例AR87

[2964] N-((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-4-(6-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡咯-6-羰基)哌嗪-1-基)己基)苯甲酰胺 (EAR87)



[2965]

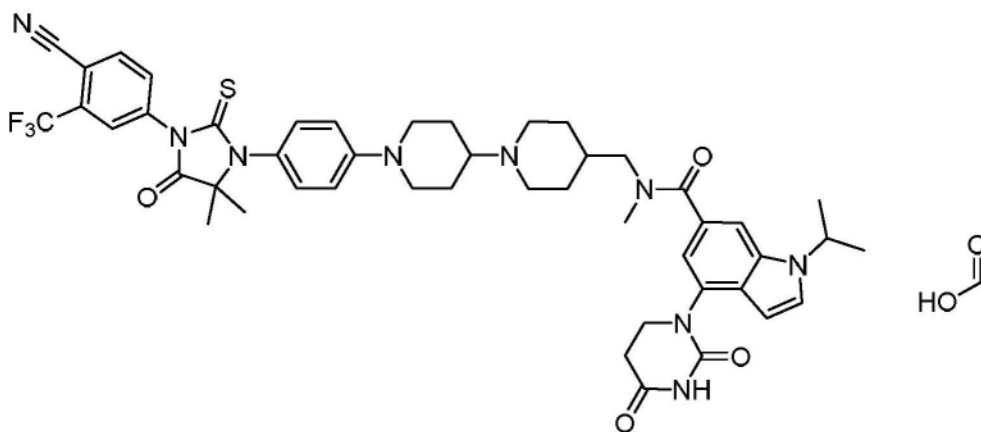
[2966] 将4-甲基苯磺酸6-(4-(((1r,3r)-3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)氨基甲酰基)苯基)己基酯(可按照描述111中所述制备;75mg,0.112mmol)、1-(1-异丙基-6-(哌嗪-1-羰基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB11中所述制备;42.9mg,0.112mmol)、N-甲基吗啉(0.037mL,0.335mmol)和碘化钠(1.676mg,0.011mmol)在DMF(2mL)中的混合物在80℃搅拌2h。反应通过MDAP(甲酸)纯化,得

到标题化合物 (29mg, 0.033mmol, 收率29%), 其为白色固体。LCMS (甲酸A): $R_t = 1.02\text{min}$, $MH^+ = 882$ 。

[2967] 实施例AR88

[2968] N-((1'-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯基)-[1,4'-联哌啶]-4-基)甲基)-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-1H-吡咯-6-甲酰胺甲酸盐 (EAR88)

[2969]

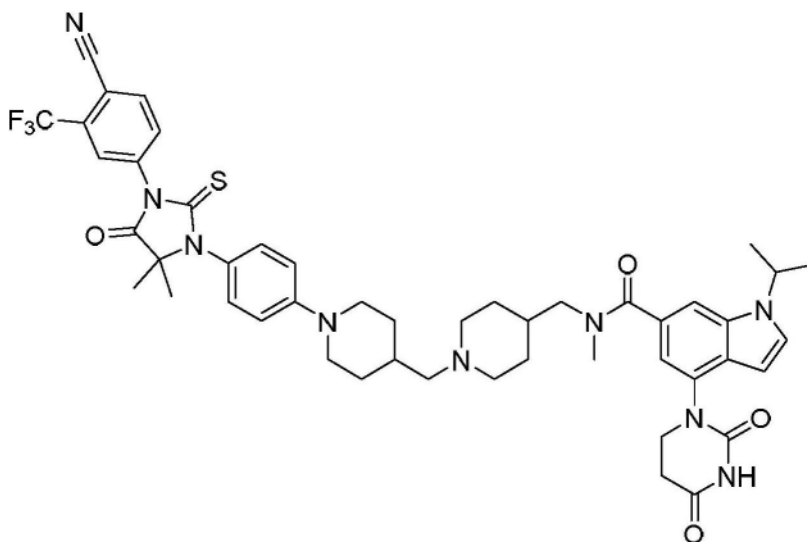


[2970] 向4-甲基苯磺酸1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯基)哌啶-4-基酯(可按照描述136中所述制备; 93mg, 0.145mmol)和碳酸氢钠(36.5mg, 0.434mmol)在DMF (0.8mL)中的搅拌溶液添加4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-N-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡咯-6-甲酰胺(可按照实施例CBL7中所述制备) (61.6mg, 0.145mmol), 随后搅拌同时加热至80℃持续40h。将冷却的混合物通过脱脂棉(cotton wool)过滤, 滤液通过MDAP(甲酸)纯化, 并将期望的级分合并并在真空中浓缩, 得到标题化合物 (12.9mg, 0.014mmol, 收率9%), 其为淡黄色固体。LCMS (甲酸A): $R_t = 1.33\text{min}$, $MH^+ = 896$ 。

[2971] 实施例AR89

[2972] N-((1-((1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)甲基)-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-1H-吡咯-6-甲酰胺 (EAR89)

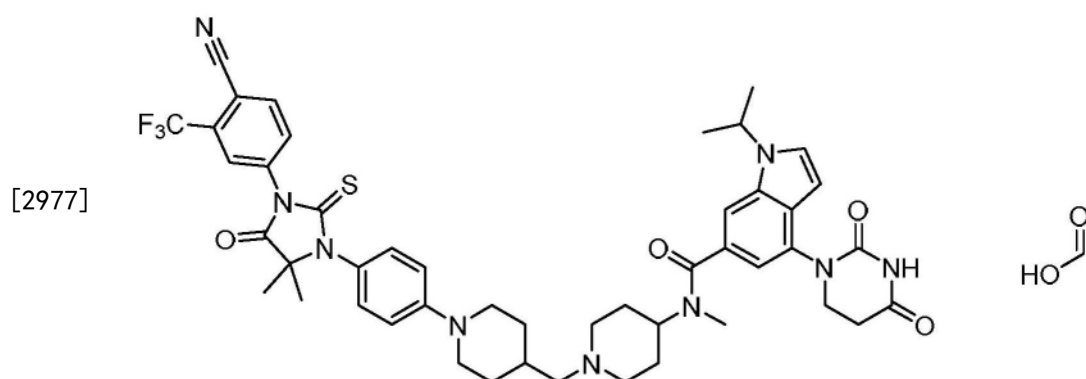
[2973]



[2974] 向4-甲基苯磺酸(1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基酯(可按照描述137中所述制备;55mg,0.084mmol)和碳酸氢钠(21.11mg,0.251mmol)在DMF(0.8mL)中的搅拌溶液添加4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-N-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡咯-6-甲酰胺(可按照实施例CBL7中所述制备;35.6mg,0.084mmol),随后搅拌同时加热至60℃持续18h。将溶液冷却至室温,通过脱脂棉过滤,溶液直接通过MDAP(高pH)纯化,然后使用MDAP(高pH)再纯化,并合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物(9.4mg,10.33μmol,收率12%)。LCMS(甲酸A):Rt=1.36min,MH⁺=910。

[2975] 实施例AR90

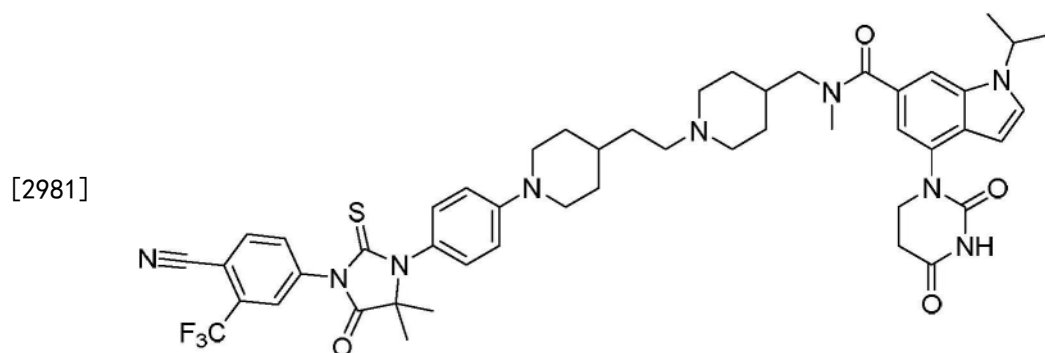
[2976] N-(1-((1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-1H-吡咯-6-甲酰胺甲酸盐(EAR90)



[2978] 向4-甲基苯磺酸(1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基酯(可按照描述137中所述制备;47mg,0.072mmol)和碳酸氢钠(18.04mg,0.215mmol)在DMF(0.8mL)中的搅拌溶液添加4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-N-(哌啶-4-基)-1H-吡咯-6-甲酰胺(可按照实施例CBL6中所述制备;29.4mg,0.072mmol),随后搅拌同时加热至60℃持续18h。将溶液冷却至室温,通过脱脂棉过滤,溶液直接通过MDAP(甲酸)纯化,并合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物(9.6mg,10.19μmol,收率14%)。LCMS(高pH A):Rt=0.93min,MH⁺=896。

[2979] 实施例AR91

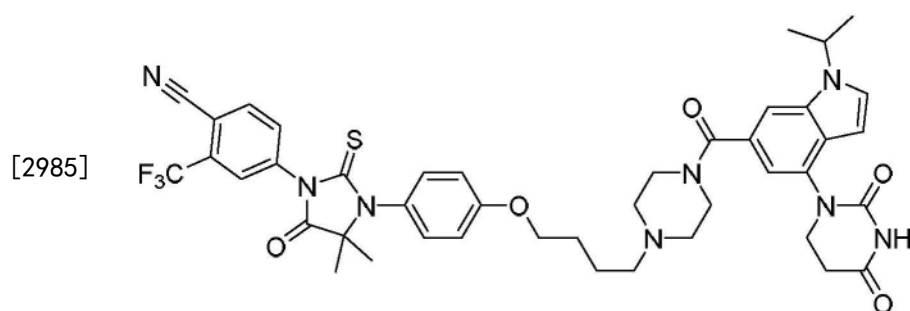
[2980] N-((1-(2-(1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯基)哌啶-4-基)乙基)哌啶-4-基)甲基)-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-1H-吡咯-6-甲酰胺(EAR91)



[2982] 向4-甲基苯磺酸2-(1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯基)哌啶-4-基)乙基酯(可按照描述138中所述制备;45mg, 0.067mmol)和碳酸氢钠(16.91mg, 0.201mmol)在DMF(0.8mL)中的搅拌溶液添加4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-N-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶-6-甲酰胺(可按照实施例CBL7中所述制备;28.5mg, 0.067mmol),随后搅拌同时加热至60℃持续16h。将溶液冷却至室温,通过脱脂棉过滤,溶液直接通过MDAP(高pH)纯化,并合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物(16.1mg, 0.017mmol, 收率26%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.34\text{min}$, $MH^+=924$ 。

[2983] 实施例AR92

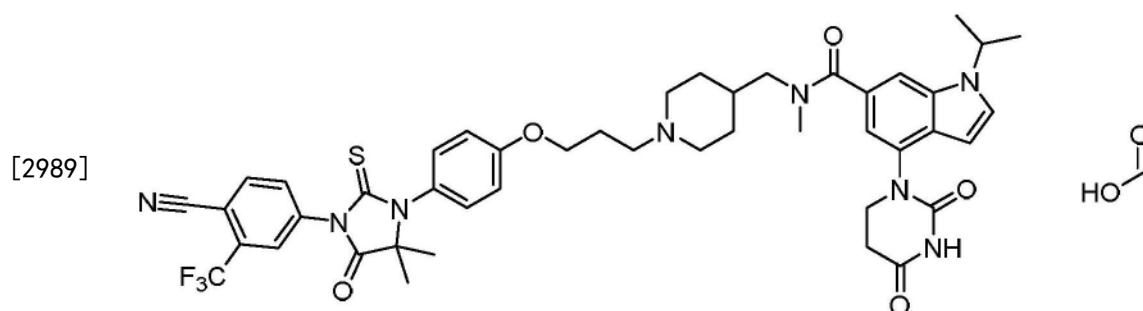
[2984] 4-(3-(4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)哌啶-1-基)丁氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(EAR92)



[2986] 向4-甲基苯磺酸4-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯氧基)丁基酯(可按照描述142中所述制备;41mg, 0.065mmol)和碳酸氢钠(16.36mg, 0.195mmol)在DMF(0.8mL)中的搅拌溶液添加1-(1-异丙基-6-(哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB11中所述制备;24.89mg, 0.065mmol),随后搅拌同时加热至60℃持续16h。将溶液冷却至室温,溶液直接通过MDAP(高pH)纯化,合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物(10.3mg, 0.012mmol, 收率19%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.24\text{min}$, $MH^+=843$ 。

[2987] 实施例AR93

[2988] N-((1-(3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯氧基)丙基)哌啶-4-基)甲基)-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-1H-吡啶-6-甲酰胺甲酸盐(EAR93)



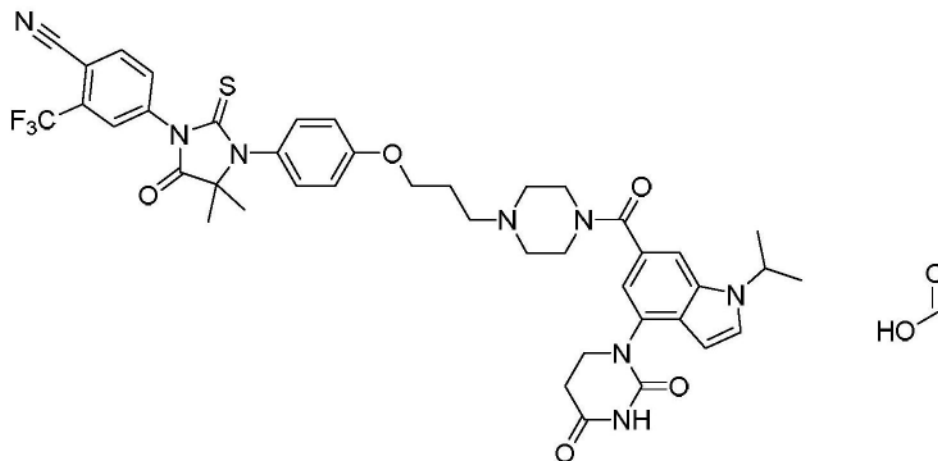
[2990] 向4-甲基苯磺酸3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯氧基)丙基酯(可按照描述141中所述制备;41mg, 0.066mmol)和碳酸氢

钠(16.73mg, 0.199mmol)在DMF(0.8mL)中的搅拌溶液添加4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-N-甲基-N-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶-6-甲酰胺(可按照实施例CBL7中所述制备; 28.2mg, 0.066mmol), 随后搅拌同时加热至60℃持续16h。将溶液冷却至室温, 溶液直接通过MDAP(甲酸)纯化, 合并期望的级分并在真空中浓缩, 得到标题化合物(15.9mg, 0.017mmol, 收率26%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.88\text{min}$, $MH^+=871$ 。

[2991] 实施例AR94

[2992] 4-(3-(4-(3-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羰基)哌啶-1-基)丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈甲酸盐(EAR94)

[2993]

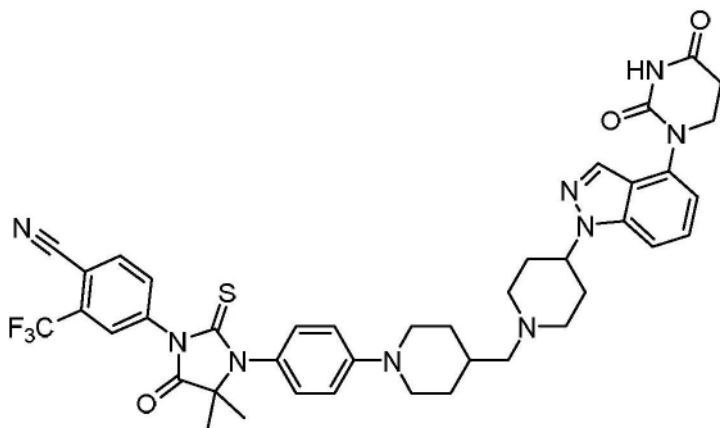


[2994] 向4-甲基苯磺酸3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯氧基)丙基酯(可按照描述141中所述制备; 41mg, 0.066mmol)和碳酸氢钠(16.73mg, 0.199mmol)在DMF(0.8mL)中的搅拌溶液添加1-(1-异丙基-6-(哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB11中所述制备; 25.5mg, 0.066mmol), 随后搅拌同时加热至60℃持续16h。将溶液冷却至室温, 溶液直接通过MDAP(甲酸)纯化, 合并期望的级分并在真空中浓缩, 得到标题化合物(13.5mg, 0.015mmol, 收率23%)。LCMS(高pH A): $R_t=0.86\text{min}$, $MH^+=829$ 。

[2995] 实施例AR95

[2996] 4-(3-(4-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(EAR95)

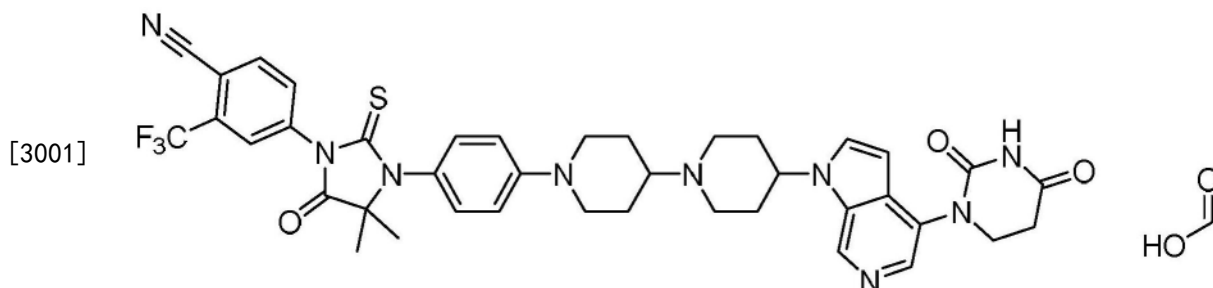
[2997]



[2998] 向4-甲基苯磺酸(1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基酯(可按照描述137中所述制备;51mg,0.078mmol)和碳酸氢钠(19.6mg,0.233mmol)在DMF(0.8mL)中的搅拌混合物添加1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮三氟乙酸盐(可按照实施例CB4中所述制备;24.3mg,0.078mmol),随后搅拌同时加热至60℃持续18h。将溶液冷却至室温,通过脱脂棉过滤,溶液直接通过MDAP(甲酸)纯化,然后通过MDAP(高pH)再纯化,得到标题化合物(5.6mg,7.02μmol,收率94%)。LCMS(高pH A):Rt=1.34min,MH⁻=798

[2999] 实施例AR96

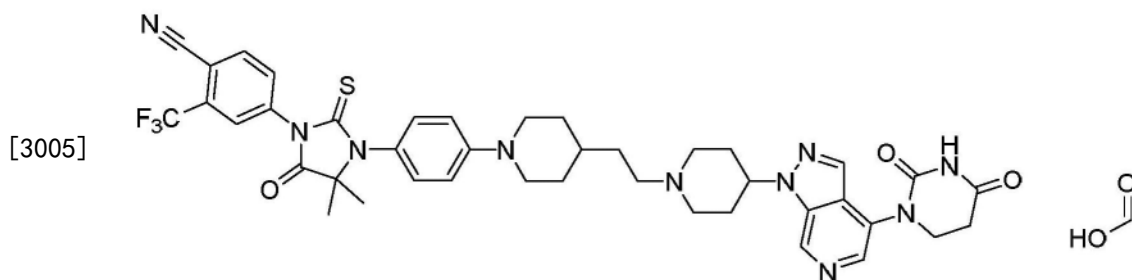
[3000] 4-(3-(4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈甲酸盐(EAR96)



[3002] 向4-甲基苯磺酸1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯基)哌啶-4-基酯(可按照描述136中所述制备;120mg,0.187mmol)和碳酸氢钠(47.1mg,0.560mmol)在DMF(0.8mL)中的搅拌混合物添加1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB6中所述制备;58.5mg,0.187mmol),随后搅拌同时加热至80℃持续40h。将冷却的混合物用DMSO(1mL)和MeOH(1mL)稀释,并通过脱脂棉过滤,滤液通过甲酸HPLC用0-30%(MeCN+1%甲酸):(水+1%甲酸)洗脱纯化,合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物,其为白色固体(8.9mg,10.72μmol,收率6%)。LCMS(甲酸A):Rt=0.66min,MH⁺=784。

[3003] 实施例AR97

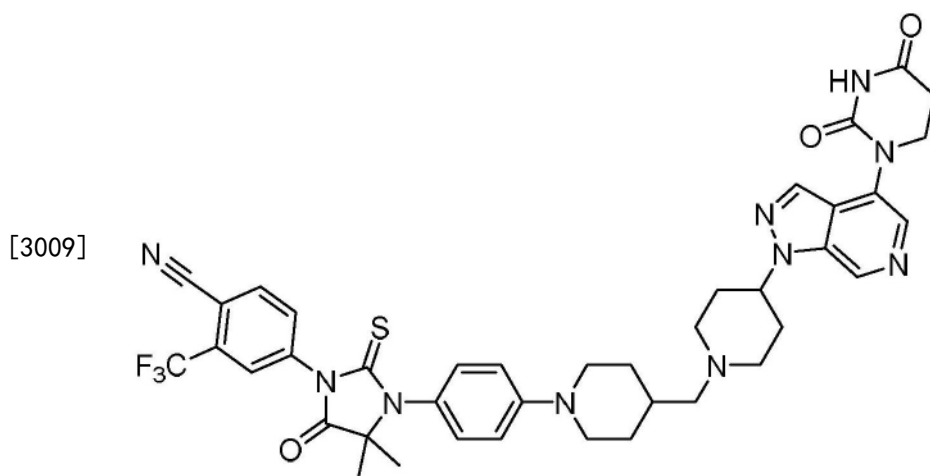
[3004] 4-(3-(4-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈甲酸盐(EAR97)



[3006] 向4-甲基苯磺酸2-(1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯基)哌啶-4-基)乙基酯(可按照描述138中所述制备;47mg, 0.070mmol)和碳酸氢钠(17.66mg,0.210mmol)在DMF(0.8mL)中的搅拌混合物添加1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB8中所述制备;22.0mg,0.070mmol),随后搅拌同时加热至60℃持续16h。将溶液冷却至室温,通过脱脂棉过滤,溶液直接通过MDAP(甲酸)纯化,然后使用相同条件再纯化,合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物(7.0mg,8.15μmol,收率12%)。LCMS(甲酸A):Rt=0.95min,MH⁺=813

[3007] 实施例AR98

[3008] 4-(3-(4-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(EAR98)



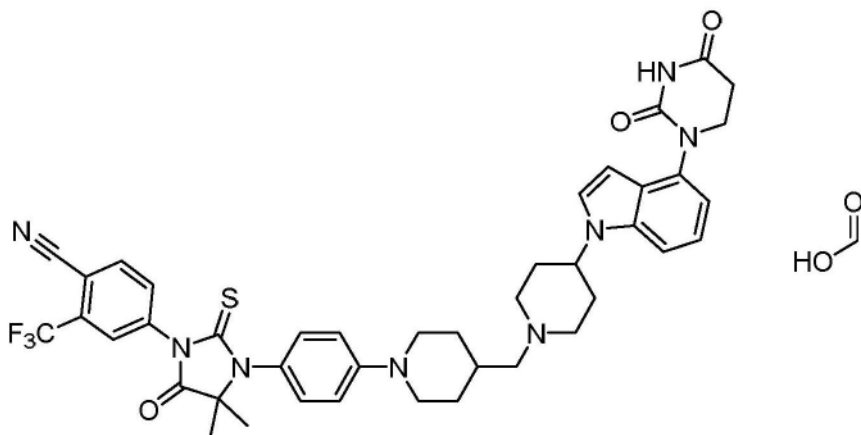
[3010] 向4-甲基苯磺酸(1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基酯(可按照描述137中所述制备;53mg,0.081mmol)和碳酸氢钠(20.3mg,0.242mmol)在DMF(0.8mL)中的搅拌混合物添加1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB8中所述制备;25.4mg,0.081mmol),然后搅拌同时加热至60℃持续18h。将溶液冷却至室温,通过脱脂棉过滤,溶液直接通过MDAP(高pH)纯化,合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物(17.2mg,0.022mmol,收率27%)。LCMS(高pH A):Rt=1.25min,MH⁺=799

[3011] 实施例AR99

[3012] 4-(3-(4-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲

腈甲酸盐。(EAR99)

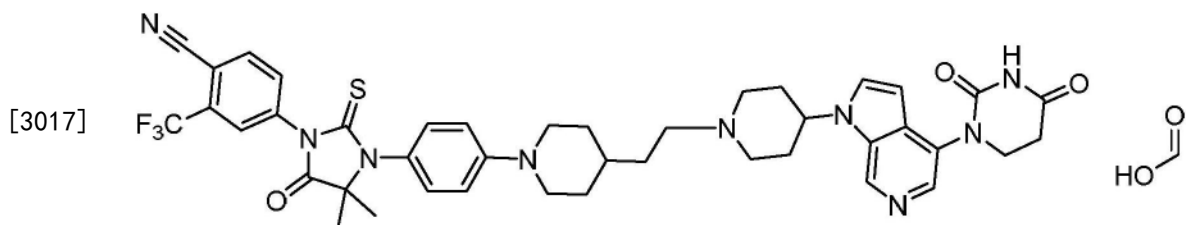
[3013]



[3014] 向4-甲基苯磺酸(1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基酯(可按照描述137中所述制备;49mg,0.075mmol)和碳酸氢钠(18.8mg,0.224mmol)在DMF(0.8mL)中的搅拌混合物添加1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;23.3mg,0.075mmol),随后搅拌同时加热至60℃持续16h。将溶液冷却至室温,通过脱脂棉过滤,溶液直接通过MDAP(高pH)纯化,然后通过MDAP(甲酸)再纯化,合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物(9.4mg,0.011mmol,收率15%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.91\text{min}$, $MH^+=797$

[3015] 实施例AR100

[3016] 4-(3-(4-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈甲酸盐(EAR100)

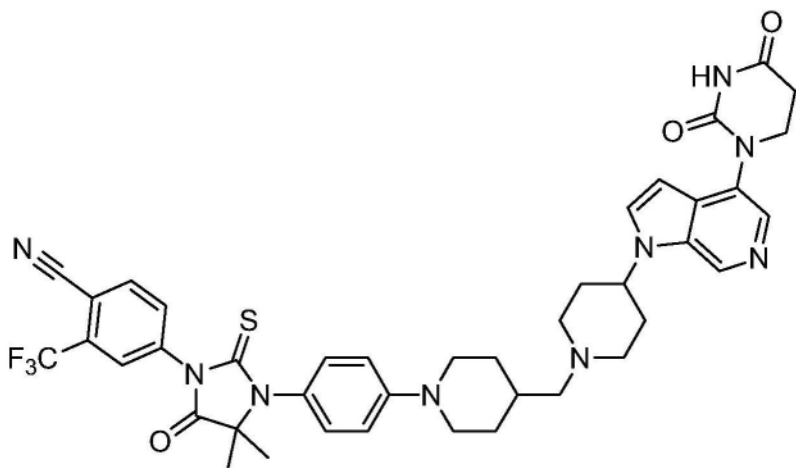


[3018] 向4-甲基苯磺酸2-(1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯基)哌啶-4-基)乙基酯(可按照描述138中所述制备;45mg,0.067mmol)和碳酸氢钠(16.9mg,0.201mmol)在DMF(0.8mL)中的搅拌混合物添加1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB6中所述制备;21.0mg,0.067mmol),随后搅拌同时加热至60℃持续16h。将溶液冷却至室温,通过脱脂棉过滤,溶液直接通过MDAP(高pH)纯化,然后使用MDAP(甲酸pH)再纯化,得到标题化合物(5.8mg,6.76 μmol ,收率10%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.68\text{min}$, $MH^+=812$

[3019] 实施例AR101

[3020] 4-(3-(4-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(EAR101)

[3021]

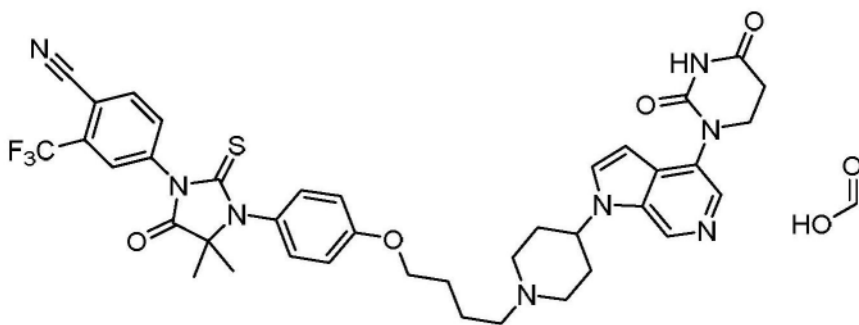


[3022] 向4-甲基苯磺酸(1-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基酯(可按照描述137中所述制备;49mg,0.075mmol)和碳酸氢钠(18.8mg,0.224mmol)在DMF(0.8mL)中的搅拌混合物添加1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB6中所述制备;23.4mg,0.075mmol),随后搅拌同时加热至60℃,持续16h。将溶液冷却至室温,通过脱脂棉过滤,溶液直接通过MDAP(高pH)纯化,合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物(19.9mg,0.025mmol,收率33%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.25\text{min}$, $MH^+=798$

[3023] 实施例AR102

[3024] 4-(3-(4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)丁氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈甲酸盐(EAR102)

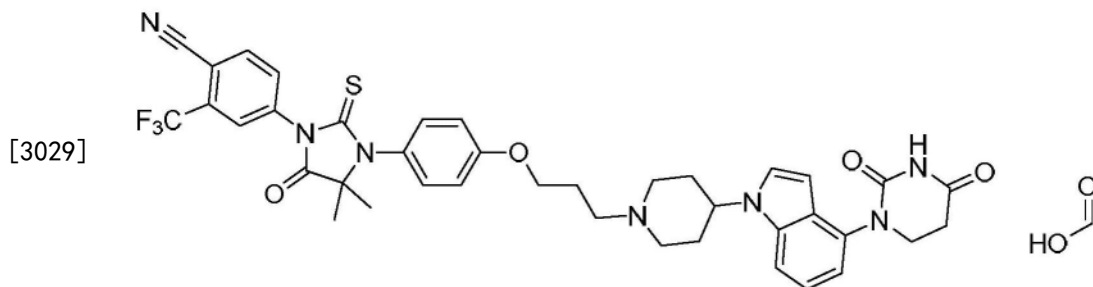
[3025]



[3026] 向4-甲基苯磺酸4-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯氧基)丁基酯(可按照描述142中所述制备;40mg,0.063mmol)和碳酸氢钠(16.0mg,0.190mmol)在DMF(0.8mL)中的搅拌混合物添加1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB6中所述制备;19.8mg,0.063mmol),随后搅拌同时加热至60℃持续16h。将溶液冷却至室温,溶液直接通过MDAP(甲酸)纯化,合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物(14.3mg,0.017mmol,收率28%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.66\text{min}$, $MH^+=773$

[3027] 实施例AR103

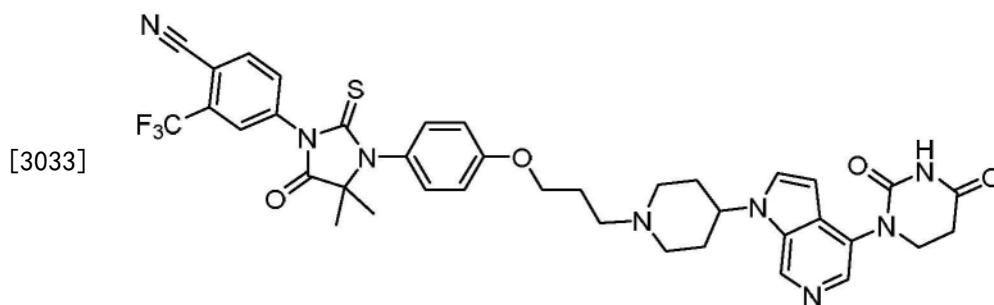
[3028] 4-(3-(4-(3-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈甲酸盐(EAR103)



[3030] 向4-甲基苯磺酸3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯氧基)丙基酯(可按照描述141中所述制备;42mg,0.068mmol)和碳酸氢钠(17.1mg,0.204mmol)在DMF(0.8mL)中的搅拌混合物添加1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;21.2mg,0.068mmol),随后搅拌同时加热至60℃持续16h。将溶液冷却至室温,溶液直接通过MDAP(甲酸)纯化,合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物(14.2mg,0.018mmol,收率26%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.86\text{min}$, $MH^+=758$

[3031] 实施例AR104

[3032] 4-(3-(4-(3-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)丙氧基)苯基)-4,4-二甲基-5-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈(EAR104)



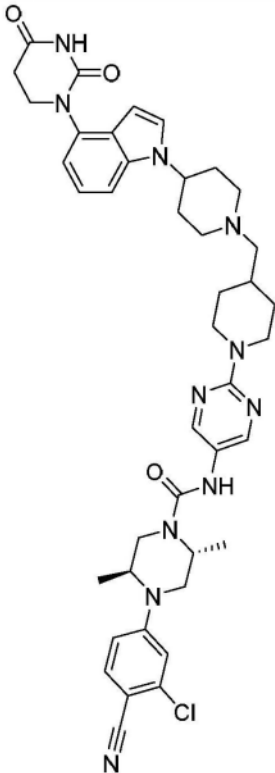
[3034] 向4-甲基苯磺酸3-(4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)苯氧基)丙基酯(可按照描述141中所述制备;87mg,0.141mmol)和碳酸氢钠(35.5mg,0.423mmol)在DMF(0.8mL)中的搅拌混合物添加1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB6中所述制备;44.1mg,0.141mmol),随后搅拌同时加热至60℃持续16h。粗品产物直接通过MDAP(高pH)纯化,合并期望的级分并在真空中浓缩,得到标题化合物(20.7mg,0.027mmol,收率19%),其为白色固体。LCMS(高pH): $R_t=1.17\text{min}$, $MH^+=759$

[3035] 实施例AR105-AR107

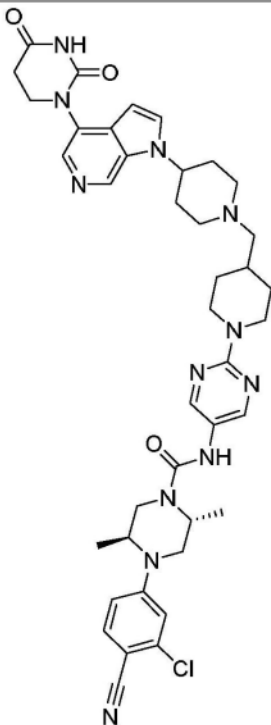
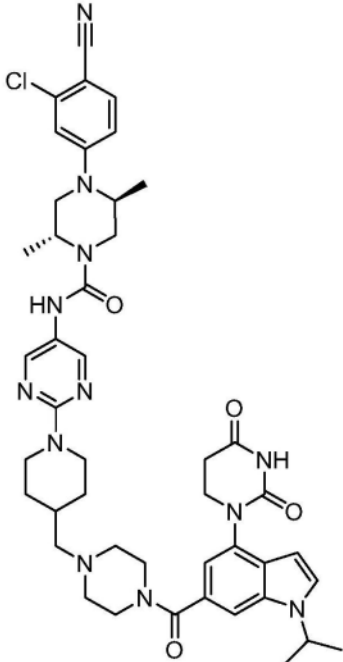
[3036] 一般程序

[3037] 将(2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(2-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述163中所述制备;70mg,0.145mmol)和适当的胺(0.145mmol)悬浮于DCM(5mL)中并在室温搅拌30min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(61.6mg,0.290mmol)并将混合物在室温搅拌1h。溶液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤并用疏水玻璃料分离有机层。在真空中蒸发溶剂,得到期望的产物,其为淡黄色固体。

[3038]

实施例	名称	中间体	质量 , 收率	分析
AR105	 (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(2-(4-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)吡咯啉-1-基)甲基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-基)-2,5-二甲基吡咯啉-1-甲酰胺	ECB1	52 mg, 46%	LCMS (高 pH A): Rt = 1.22 min, MH ⁺ = 778.2/78 0.2 (1 Cl)

[3039]

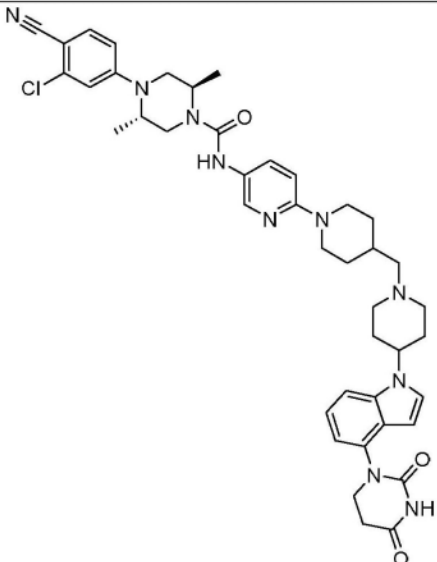
AR106	 (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(2-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺	ECB6	58 mg, 51%	LCMS (高 pH A): Rt = 1.07 min, MH ⁺ = 779.3/78 1.3 (1 Cl)
AR107	 (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(2-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-	ECB11	65 mg, 53%	LCMS (高 pH A) Rt = 1.14 min, MH ⁺ = 849.3. 851.3

[3040]	1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-羧基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺			

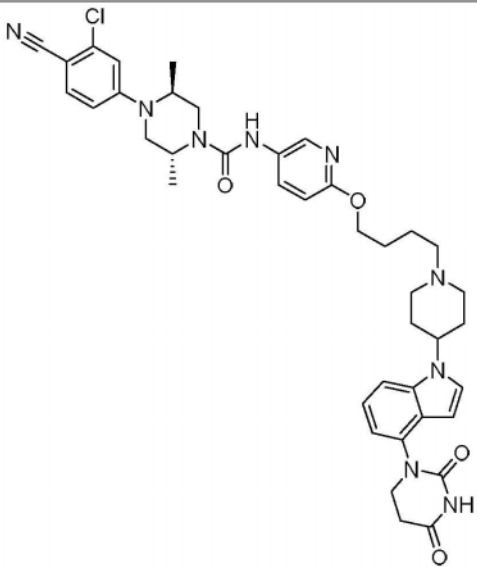
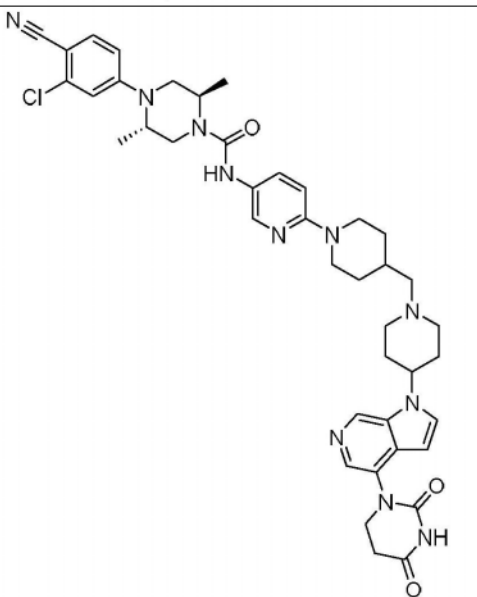
[3041] 实施例AR108-AR113

[3042] 一般程序

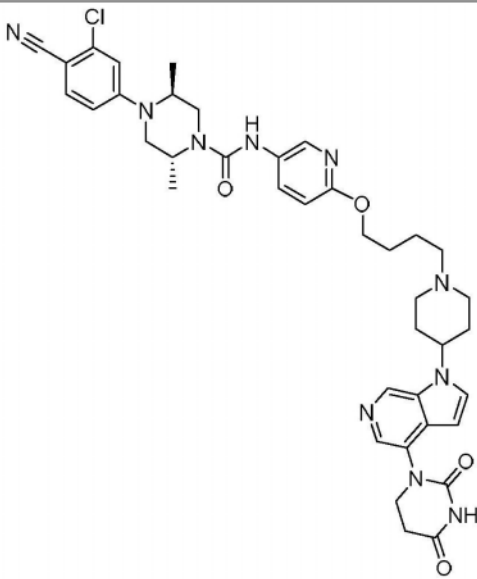
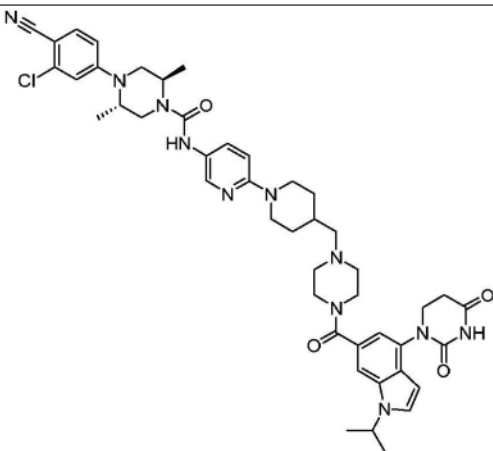
[3043] 将适当的醛 (0.1mmol) 和胺 (0.100mmol) 混合并溶解于DCM (3mL) 中。将混合物搅拌 1h, 然后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (0.042g, 0.200mmol)。混合物在室温搅拌过夜, 并用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。混合物用DCM (5mL) 和MeOH (2mL) 稀释并搅拌10min。使用疏水玻璃料分离各层, 干燥有机物并在真空中蒸发。通过所述方法纯化物质。

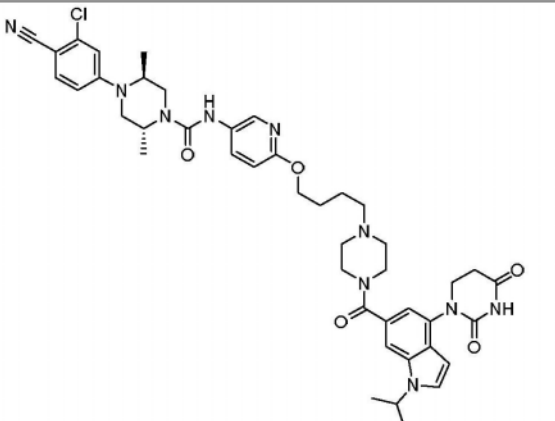
[3044]	实施例 名称 分析	醛	胺	纯化方法 质量 量, 收率
	 (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 LCMS(高 pH A): Rt=1.22 min, MH⁺=777.3, 779.3	D157	ECB 1	MDAP(高 pH) 9 mg, 10%

[3045]

AR109	 (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)丁氧基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 LCMS(高 pH A): $R_t=1.19$ min , $MH^+=752.2$, 754.2	D150	ECB 1	在 12 g 二氧化硅柱上进行柱色谱法, 用 0-10% 2 M MeOH 氨/DCM 洗脱 18 mg, 22%
AR110	 (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)丁氧基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 LCMS(高 pH A): $R_t=1.08$ min , $MH^+=788.2$, 780.2	D157	ECB 6	MDAP(高 pH) 12 mg, 15%

[3046]

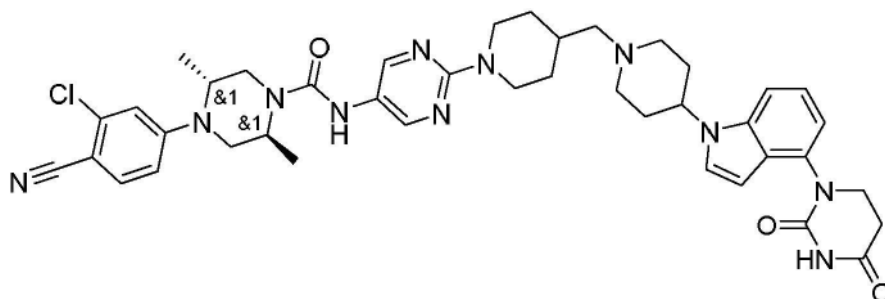
AR111	 (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)丁氧基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 LCMS(高 pH A): $R_t=1.06$ min , $MH^+=753.3$, 755.3	D150	ECB 6	在 12 g 二氧化硅柱上进行柱色谱法, 用 0-10% 2 M MeOH 氨/DCM 洗脱 35 mg, 44%
AR112	 (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-羰基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 LCMS(高 pH A): $R_t=1.14$ min , $MH^+=848.2$, 850.2	D157	ECB 11	MDAP(高 pH)25 mg, 28%

[3047]	AR113  (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-咪唑-6-羰基)哌嗪-1-基)丁氧基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 LCMS(高 pH A): $R_t=1.12$ min, $MH^+=823.2, 825.2$	D150	ECB 11	在 12 g 二氧化硅柱上进行柱色谱法, 用 0-10% 2 M MeOH 氨/DCM 洗脱 46 mg, 53%

[3048] 实施例AR114

[3049] 外消旋-(反式)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 (EAR114)

[3050]



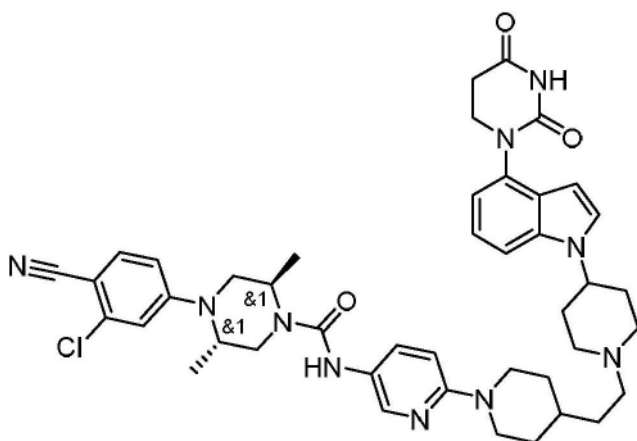
[3051] 将外消旋-(反式)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(2-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述163中所述制备;150mg,0.311mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;97mg,0.311mmol)悬浮于DCM(20mL)中并在室温搅拌30min,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(198mg,0.934mmol)和MeOH(0.5mL)。将所得溶液在室温搅拌过夜。添加来自新瓶的新鲜三乙酰氧基硼氢化钠(200mg,0.944mmol),然后将混合物在室温搅拌2h。混合物用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,干燥溶剂并在真空中蒸发,得到淡黄色胶状物。将粗品物质溶解在DCM中并装载到24g二氧化硅柱上,然后用0-100%(25%乙醇/EtOAc1% NH_4OH)洗脱,并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物(85mg,0.109mmol,收率35%),其为无色固体。LCMS(高 pH A): $R_t=1.22$ min, $MH^+=778.2, 780.2$

[3052] 实施例AR115

[3053] 外消旋-(反式)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧

啉-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(EAR115)

[3054]

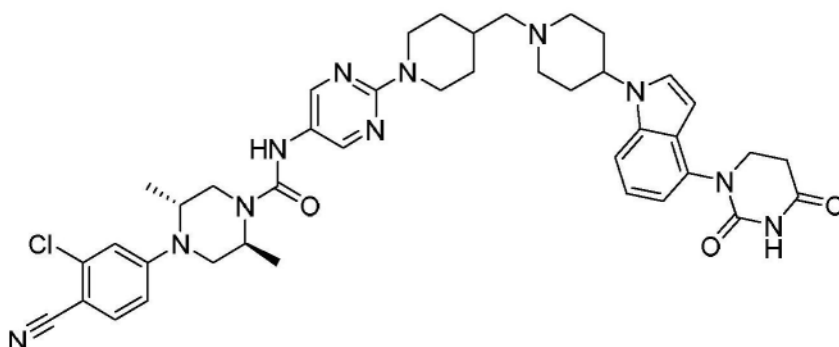


[3055] 将外消旋-(反式)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基-N-(6-(4-(2-氧代乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述170中所述制备;160mg,0.323mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;101mg,0.323mmol)悬浮于DCM(20mL)中,并在室温搅拌30min,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(206mg,0.970mmol),并在室温搅拌该混合物1h。混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭并搅拌20min,然后分离有机层,干燥并在真空中蒸发,并将残余物通过色谱法在24g二氧化硅柱上用0-100%(25%乙醇/EtOAc 1% NH₄OH)/环己烷洗脱纯化。含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,其为黄色固体(172mg,0.217mmol,收率67%)。LCMS(高pH A):Rt=1.22min,MH⁺=791.5,793.5

[3056] 实施例AR116

[3057] (2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(2-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(EAR116)

[3058]



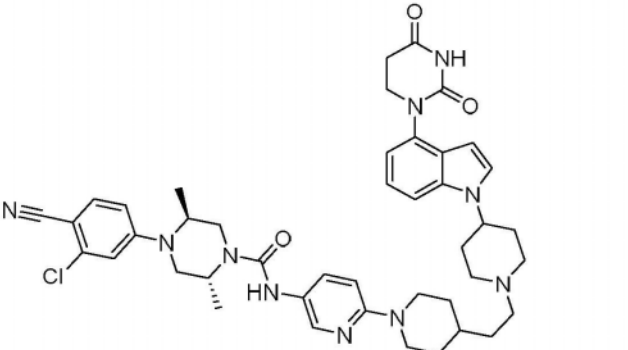
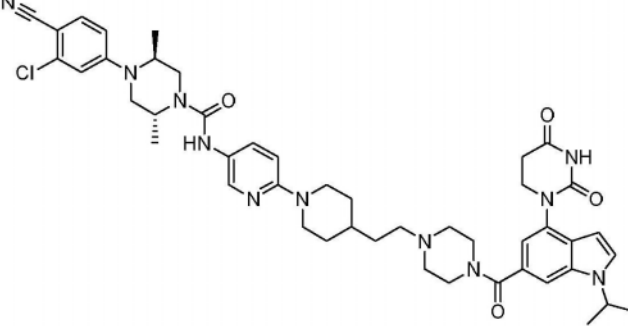
[3059] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;123mg,0.394mmol)和(2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(2-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(176mg,0.365mmol)在DCM(5mL)中的混合物在室温搅拌30min。将三乙酰氧基硼氢化钠(232mg,1.095mmol)添加到反应混合物中并在室温搅拌17h。将反应混合物在DCM(15mL)和饱和碳酸氢钠(15mL)之间分配。分离水相。有机相用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。干燥并蒸发有机相。残余物通过MDAP(甲酸)纯化,得到标题化合物(86mg,0.110mmol,收率30%),其为灰白色固体。LCMS(高pH A):Rt=1.22min,MH⁺

=778.4, 780.4

[3060] 实施例AR117-AR118

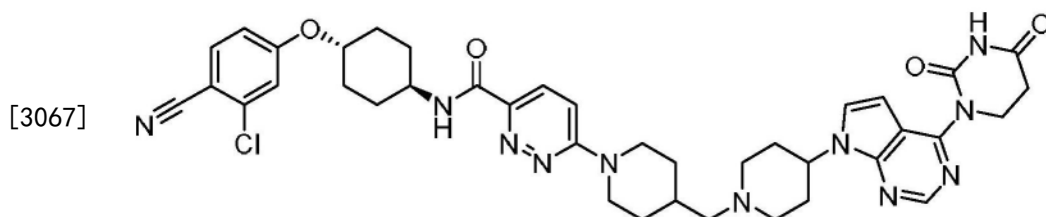
[3061] 一般程序

[3062] 将(2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基-N-(6-(4-(2-氧代乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述170中所述制备;80mg,0.162mmol)和适当的胺(0.162mmol)悬浮于DCM(5mL)中并在室温搅拌30min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(68.5mg,0.323mmol)并将混合物在室温搅拌1h。反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭并搅拌20min。分离各相并将溶液吹干,得到粗品化合物,其为棕色胶状物,将其使用指定方法纯化。

[3063] 实施例	名称 分析	中间 体	纯化方法; 质量; 收率
[3064] AR117	 (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)乙基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 LCMS(高 pH A): Rt=1.21 min, MH⁺=791.3, 793.3	ECB1	MDAP (高 pH) 33 mg, 26%
[3065] AR118	 (2R,5S)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-咪唑-6-羰基)哌嗪-1-基)乙基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 LCMS(高 pH A): Rt=1.14 min, MH⁺=862.4, 864.4	ECB1 1	MDAP (高 pH) 41 mg, 29%

[3065] 实施例AR119

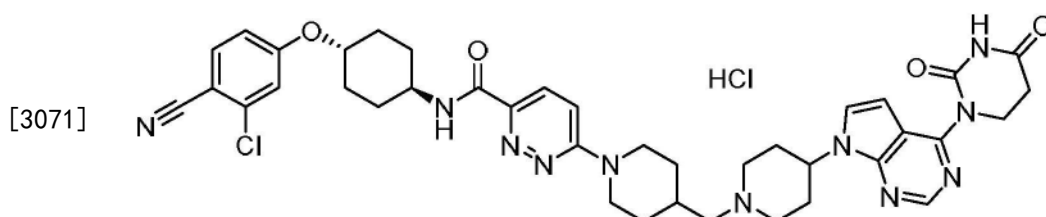
[3066] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (EAR119)



[3068] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;71.5mg,0.153mmol)、1-(7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB17中所述制备;40mg,0.127mmol)和DCM(2mL)混合并在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(81mg,0.382mmol)并将反应混合物在室温搅拌过夜。反应混合物用DCM稀释。添加NaHCO₃和盐水,并剧烈摇晃混合物,穿过疏水玻璃料并吹干。该物质通过MDAP(高pH)纯化,并蒸发级分。在40℃在真空烘箱中干燥过夜(约16h),得到标题化合物,其为略微灰白色的粉末(40mg,0.050mmol,收率39%)。LCMS(高pH A):Rt=1.21min,MH⁺=766。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm)10.69(s,1H),8.64(s,1H),8.55(d,J=8.1Hz,1H),7.86(d,J=8.8Hz,1H),7.81(d,J=9.8Hz,1H),7.68(d,J=3.7Hz,1H),7.38(d,J=2.4Hz,1H),7.34(d,J=9.8Hz,1H),7.14(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),6.42(d,J=3.7Hz,1H),4.59-4.73(m,1H),4.43-4.59(m,3H),4.08(t,J=6.5Hz,2H),3.81-3.93(m,1H),2.97-3.10(m,4H),2.74(t,J=6.5Hz,2H),2.20-2.30(m,2H),2.04-2.19(m,6H),1.81-1.97(m,7H),1.42-1.75(m,4H),1.04-1.24(m,2H)

[3069] 实施例AR120

[3070] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(EAR120)

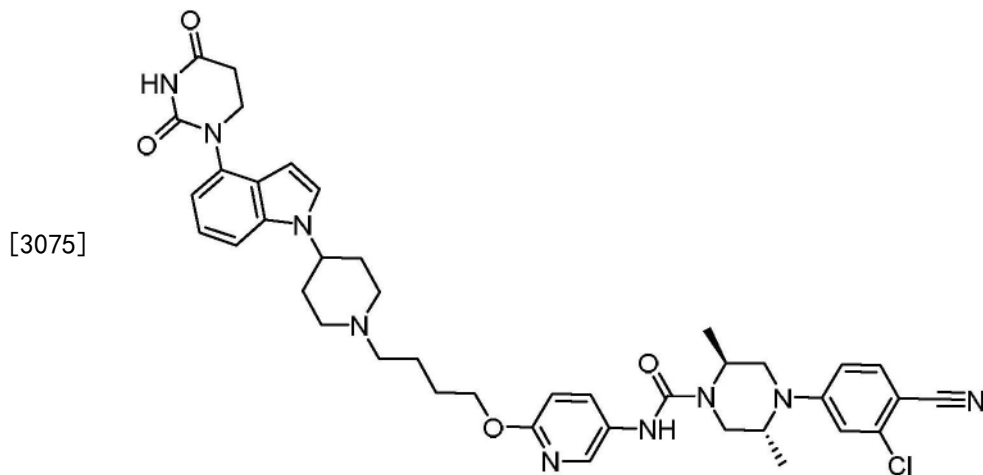


[3072] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;182mg,0.389mmol)和1-(7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB17中所述制备;102mg,0.324mmol)在DCM(10mL)中的混合物混合并在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(206mg,0.973mmol)并将反应混合物在室温搅拌15h。反应混合物用NaHCO₃(10mL)和盐水(5mL)稀释并分离各层。用DCM(4mL)萃取水层,并将合并的有机层穿过疏水玻璃料并使用氮气流浓缩。将所得无色胶状物溶解于DMSO(2mL)中并使用C18 Xbridge OBD柱用30-90% MeCN于10mM碳酸铵溶液中洗脱纯化。合并期望的级分并在真空中除去MeCN。向所得混合物中添加DCM(20mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(4mL),并分离各层。用DCM(2x6mL)萃取水层,并将

合并的有机层穿过疏水玻璃料并在真空中浓缩。将残余物溶解于DCM(2mL)中并向淡黄色溶液中添加4M HCl的1,4-二噁烷溶液(77 μ L)。沉淀出白色固体,并将混合物搅拌30min,然后移除搅拌棒并在氮气流下除去溶剂。将所得白色固体在真空烘箱中干燥16h,得到标题化合物,其为白色固体(167mg,0.208mmol,收率64%)。LCMS(高pH A):Rt=1.20min,MH⁺=766。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆): δ (ppm)10.73(s,1H),10.24-10.34(m,1H),8.67(s,1H),8.59(d,J=8.1Hz,1H),7.86(d,J=8.8Hz,1H),7.83(d,J=9.6Hz,1H),7.51(d,J=3.6Hz,1H),7.42(d,J=9.6Hz,1H),7.39(d,J=2.3Hz,1H),7.13(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),6.50(d,J=3.6Hz,1H),5.00-5.07(m,1H),4.51-4.56(m,1H),4.49-4.54(m,2H),4.09(t,J=6.5Hz,2H),3.83-3.90(m,1H),3.66-3.72(m,2H),3.21-3.30(m,2H),3.05-3.11(m,2H),3.02-3.06(m,2H),2.74(t,J=6.5Hz,2H),2.65-2.72(m,2H),2.22-2.30(m,1H),2.13-2.18(m,2H),2.08-2.13(m,2H),1.96-2.03(m,2H),1.87-1.93(m,2H),1.60-1.68(m,2H),1.48-1.56(m,2H),1.25-1.32(m,2H)。

[3073] 实施例AR121

[3074] (2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)丁氧基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(EAR121)

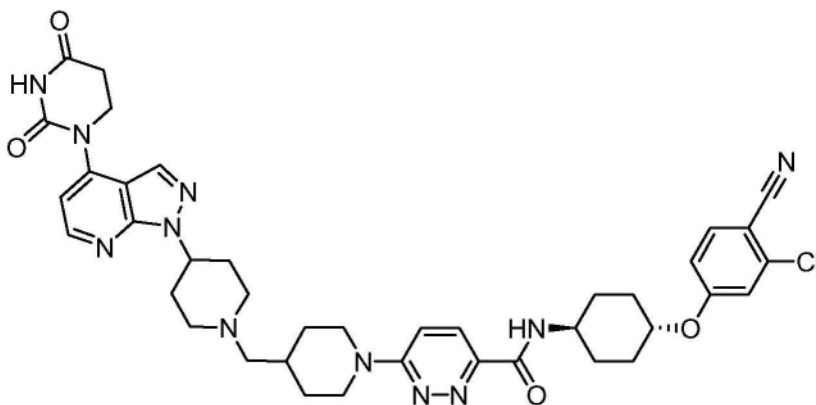


[3076] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB1中所述制备;234mg,0.749mmol)和(2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(2-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述164中所述制备;318mg,0.697mmol)的混合物在DCM(6mL)中在室温搅拌30分钟。添加三乙氧基硼氢化钠(451mg,2.128mmol),并将反应混合物在室温搅拌4h。将反应混合物在DCM(25mL)和饱和碳酸氢钠(25mL)之间分配。分离有机相,并用DCM(10mL)萃取水相。合并的有机相用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,干燥并蒸发。残余物通过甲酸MDAP纯化,得到(2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)丁氧基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(63mg,0.084mmol,收率12.01%)。LCMS(甲酸A):Rt=0.78min,MH⁺=752,754。

[3077] 实施例AR122

[3078] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR122)

[3079]

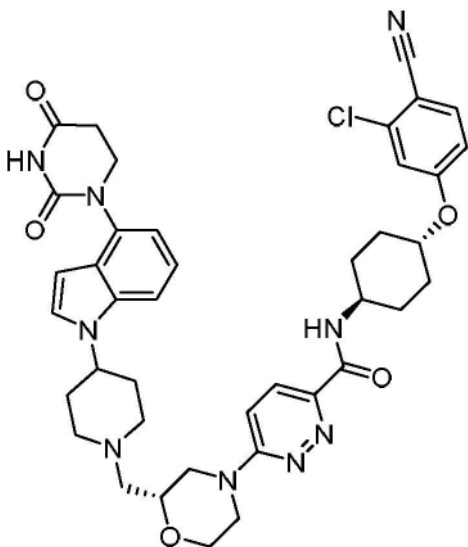


[3080] 向在DCM(2mL)中的N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;71.5mg,0.153mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB19中所述制备;40mg,0.127mmol)添加三乙酰氧基硼氢化钠(81mg,0.382mmol)。搅拌过夜后,用DCM稀释反应,并添加NaHCO₃和盐水。剧烈摇动混合物,穿过疏水玻璃料并吹干。通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(40mg,0.050mmol,收率39.0%)。LCMS(高pH A):Rt=1.19min,MH⁺=766.5,768.5。

[3081] 实施例AR123

[3082] N-((1r,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((R)-2-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(EAR123)

[3083]

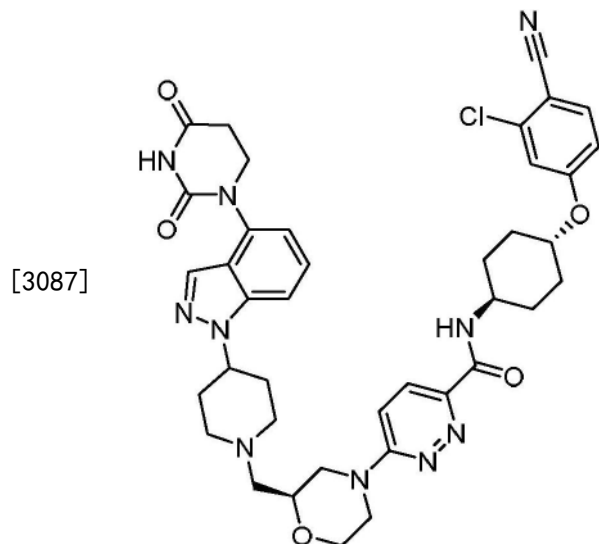


[3084] 向在室温悬浮于DCM(20ml)中的1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB1中所述制备;40mg,0.128mmol)和N-((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((S)-2-甲酰基吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述191中所述制备;50mg,0.106mmol)添加三乙酰氧基硼氢化钠(54.3mg,0.256mmol)。1h后,添加更多三乙酰氧基硼氢化钠(54.3mg,0.256mmol),搅拌混合物2h。添加碳酸氢钠溶液(20ml),并搅拌混合物20min,分离各相,并将有机层干燥并在真空中蒸发,得到淡黄色胶状物,其通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((R)-2-((4-(4-(2,4-

二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(41.9mg, 0.055mmol, 收率42.7%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.18\text{min}$, $MH^+=766$ 。

[3085] 实施例AR124

[3086] N-((1r, 4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((S)-2-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(EAR124)

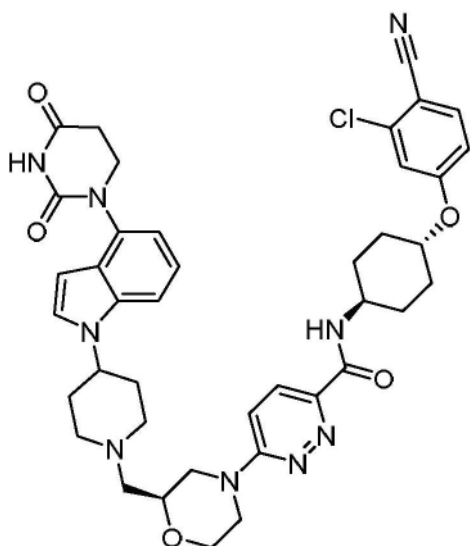


[3088] 向在室温悬浮于DCM(20ml)中的1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮, 三氟乙酸盐(可按照实施例ECB4中所述制备; 50mg, 0.117mmol)和N-((1r, 4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((R)-2-甲酰基吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述193中所述制备; 50mg, 0.117mmol)添加DIPEA(0.020mL, 0.117mmol), 并将混合物搅拌1h, 添加三乙酰氧基硼氢化钠(49.6mg, 0.234mmol), 并将混合物搅拌2h。添加碳酸氢钠溶液(20ml), 并将混合物搅拌20min, 分离各相, 干燥有机层并在真空中蒸发, 得到淡黄色胶状物, 其通过MDAP(高pH)纯化, 得到N-((1r, 4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((S)-2-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(18.5mg, 0.024mmol, 收率20.61%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.14\text{min}$, $MH^+=767$ 。

[3089] 实施例AR125

[3090] N-((1r, 4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((S)-2-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(EAR125)

[3091]

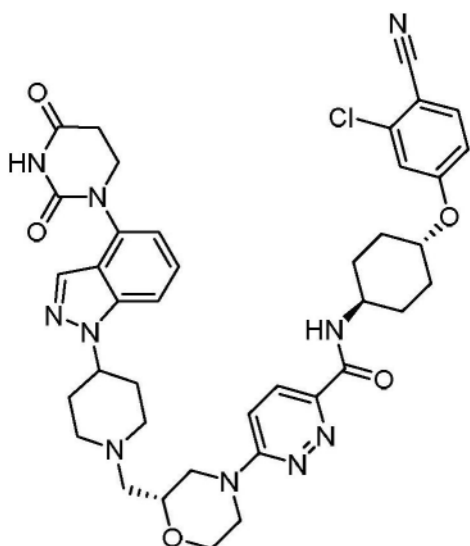


[3092] 向在室温悬浮于DCM(20ml)中的1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4-(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB1中所述制备;40mg,0.128mmol)和N-((1r,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((R)-2-甲酰基吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述193中所述制备;50mg,0.117mmol)添加三乙酰氧基硼氢化钠(54.3mg,0.256mmol),并将混合物搅拌过夜。添加碳酸氢钠溶液(20ml),搅拌混合物20min,分离各相,干燥有机层并在真空中蒸发,得到淡黄色胶状物,其通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((S)-2-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(27.7mg,0.036mmol,收率28.2%)。LCMS(高pH A): $R_t = 1.18\text{min}$, $MH^+ = 766$ 。

[3093] 实施例AR127

[3094] N-((1r,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((R)-2-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(EAR127)

[3095]

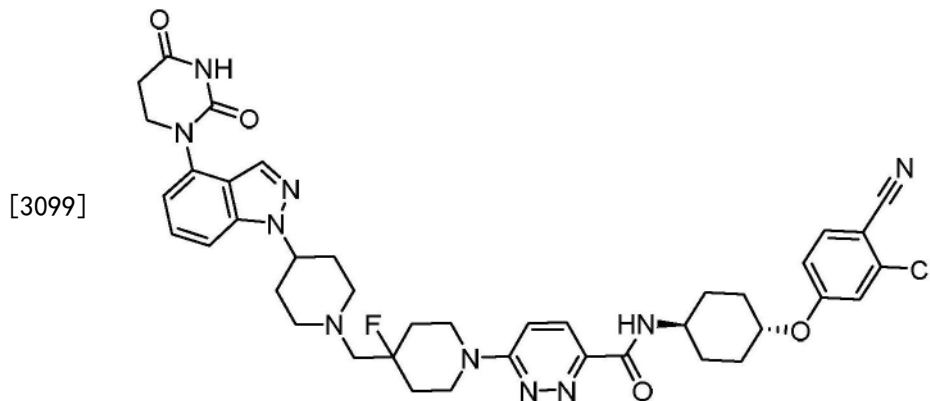


[3096] 向在室温悬浮于DCM(20ml)中的1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4-(1H,3H)-二酮三氟乙酸盐(可按照实施例ECB4中所述制备;50mg,0.117mmol)和N-((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((S)-2-甲酰基吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描

述191中所述制备;50mg,0.106mmol)添加DIPEA(0.020mL,0.117mmol)。1h后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(49.6mg,0.234mmol),并将混合物搅拌2h。添加碳酸氢钠溶液(20ml),并将混合物搅拌20min。分离各相,将有机层干燥并在真空中蒸发,得到淡黄色胶状物,其通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((R)-2-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺(37.1mg,0.048mmol,收率41.3%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.14\text{min}$, $MH^+=767.2$

[3097] 实施例AR128

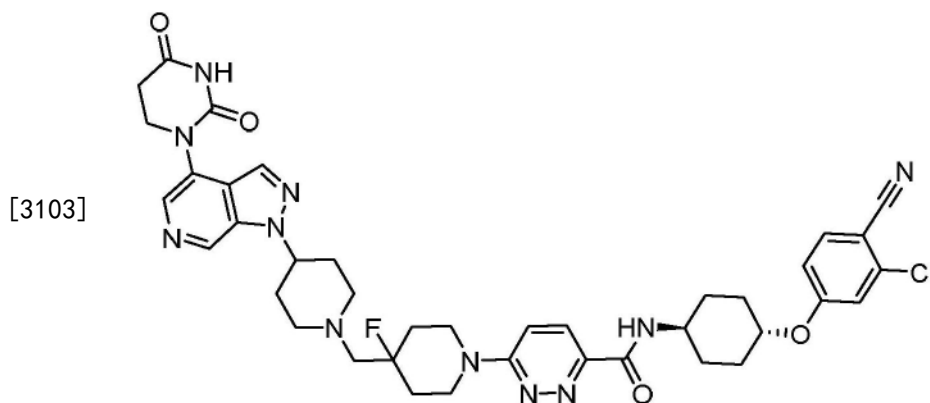
[3098] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR128)



[3100] 将1-(1-(1-((4-氟哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4-(1H,3H)-二酮盐酸盐(可按照实施例ECBL6中所述制备;85mg,0.183mmol)、6-氯-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述90中所述制备;48mg,0.123mmol)和二异丙基乙胺(48mg,0.065mL,0.371mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(2mL)中的混合物在110℃加热16小时。添加碳酸钾(60mg,0.434mmol),并将反应混合物在120℃搅拌30小时。将反应冷却至室温并在乙酸乙酯(10mL)和水(15mL)之间分配。分离有机相。水相用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,干燥并蒸发。将残余物进行色谱分离[50-100%乙酸乙酯的环己烷溶液,0-30%乙醇的乙酸乙酯溶液],得到部分纯的物质,将其通过MDAP(甲酸)再纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(13mg,0.017mmol,收率13.53%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.81\text{min}$, $MH^+=783.4$

[3101] 实施例AR129

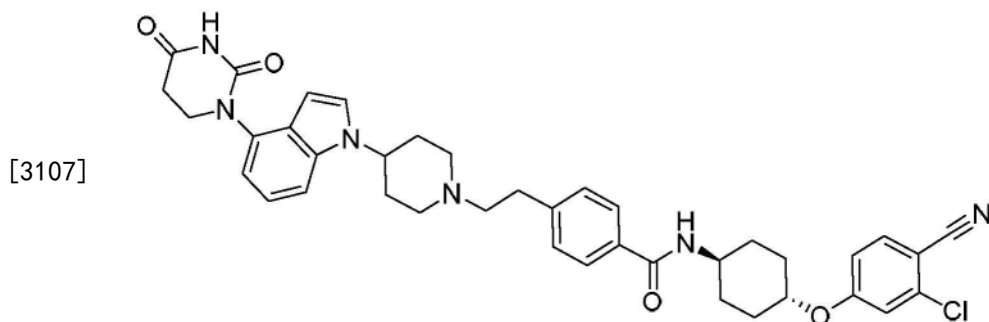
[3102] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR129)



[3104] 将1-(1-(1-((4-氟哌啶-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(可按照实施例ECBL7中所述制备;90mg,0.194mmol)、6-氯-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述90中所述制备;50mg,0.129mmol)和二异丙基乙胺(50mg,0.068mL,0.387mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(2mL)中的混合物在110℃加热16小时。添加碳酸钾(60mg,0.434mmol),并将反应混合物在120℃搅拌30小时。将反应冷却至室温并在乙酸乙酯(10mL)和水(15mL)之间分配。分离有机相。水相用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,干燥并蒸发。将残余物进行色谱分离[50-100%乙酸乙酯的环己烷溶液,0-30%乙醇的乙酸乙酯溶液],得到部分纯的物质,将其通过MDAP(甲酸)再纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(38mg,0.048mmol,收率37.6%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.78\text{min}$, $MH^+=782.4$

[3105] 实施例AR130

[3106] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙基)苯甲酰胺(EAR130)

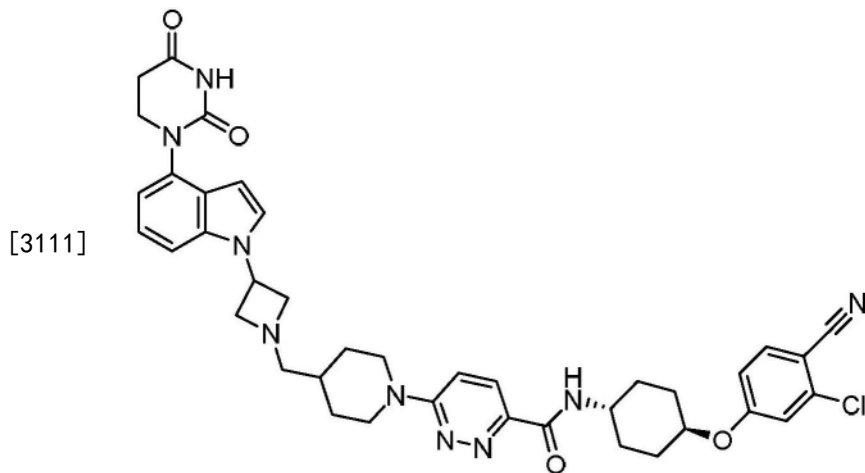


[3108] 向4-甲基苯磺酸4-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)苯乙基酯(可按照描述195中所述制备;135mg,0.244mmol)和碳酸氢钠(61.5mg,0.732mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(0.8mL)中的搅拌溶液添加1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;76mg,0.244mmol),然后搅拌同时加热至60℃持续24h。将溶液冷却至rt,用EtOAc(10mL)和水(10mL)稀释,并分离各层。水层用DCM(2x5mL)萃取,并将合并的有机层在真空中浓缩,得到黄色固体,将其通过MDAP(甲酸)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙基)苯甲酰胺(11.9mg,0.017mmol,收率

7.03%)。LCMS(甲酸A): $R_t=1.21\text{min}$, $MH^+=693.2$

[3109] 实施例AR131

[3110] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (EAR131)

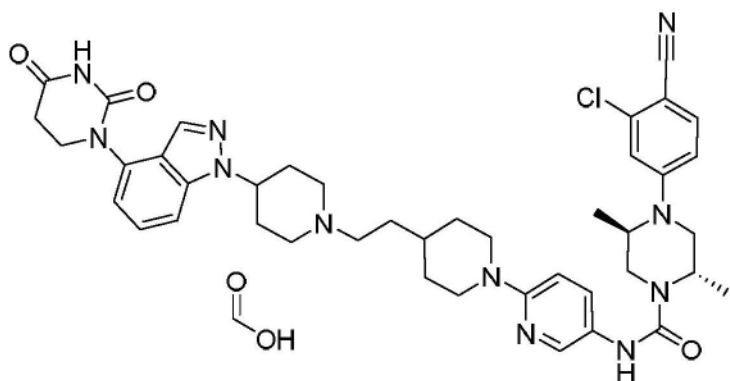


[3112] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;104mg,0.222mmol)和1-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB20中所述制备;52.7mg,0.185mmol)悬浮于二氯甲烷(DCM)(2.6mL)中,并将混合物在氮气下在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(118mg,0.556mmol),并将反应混合物在室温搅拌17hr。反应混合物用DCM(20mL)、 NaHCO_3 (15mL)和盐水(5mL)稀释并剧烈摇晃。分离各层并用DCM(10mL)萃取水层。合并有机物,通过穿过疏水玻璃料干燥,并在真空中除去溶剂,得到粗品物质,将其溶解在DMSO:甲醇1:1(1.5mL)中并通过MDAP(高pH)纯化。将所得白色固体溶解在最少的DCM中,转移到称重小瓶中,并在吹除装置中在氮气流下除去溶剂,得到白色固体。向在室温搅拌的该物质在1,4-二噁烷(400 μL)中的溶液添加HCl(4M于二噁烷中)(0.060mL,0.238mmol)。所得悬浮液在室温搅拌2h。在氮气流下除去溶剂,然后在真空烘箱中进一步干燥。将该物质溶解于DMSO:甲醇3:1(1mL)中并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(21.8mg,0.030mmol,收率15.97%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.19\text{min}$, $MH^+=736.5, 738.4$

[3113] 实施例AR132

[3114] (2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺,甲酸盐(EAR132)

[3115]

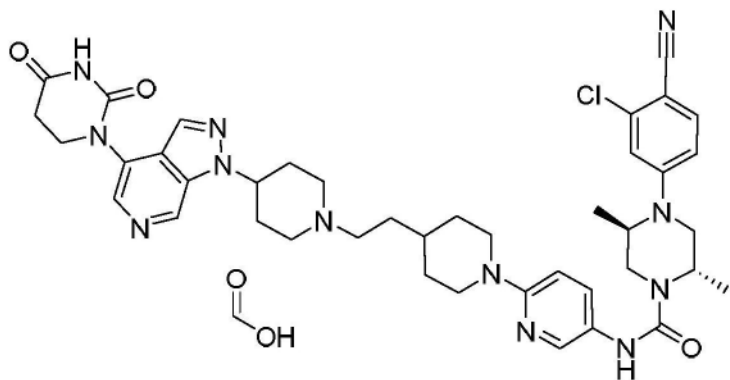


[3116] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,三氟乙酸盐(可按照实施例ECB4中所述制备;41mg,0.096mmol)和(2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基-N-(6-(4-(2-氧代乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述15中所述制备;68mg,0.137mmol)的混合物在DCM(6mL)中在室温搅拌0.75h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(86mg,0.406mmol),并将混合物在室温搅拌2.5h。将反应在DCM(25mL)和饱和碳酸氢钠(25mL)之间分配。分离有机相。用DCM(10mLx2)萃取水相。用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤合并的有机相,然后干燥并蒸发。残余物通过MDAP(甲酸)纯化,得到(2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺,甲酸盐(22mg,0.026mmol,收率27.4%)。LCMS(高pH A):Rt=1.17min,MH⁺=790.4,792.5

[3117] 实施例AR133

[3118] (2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺,甲酸盐(EAR133)

[3119]



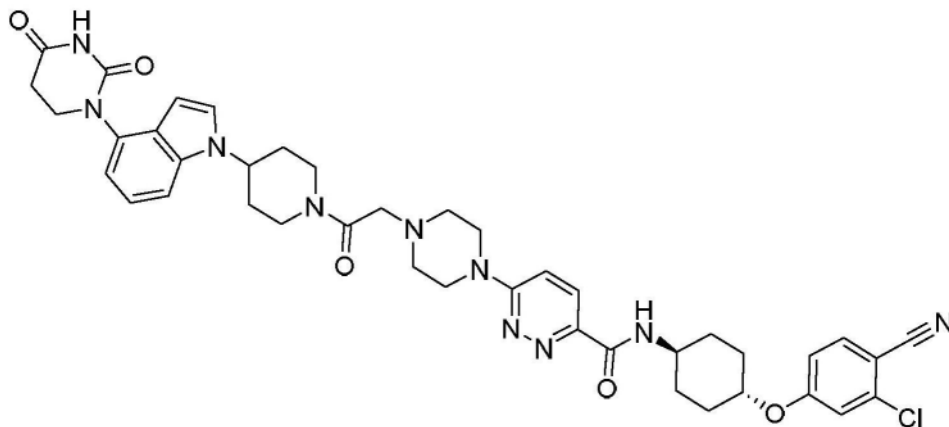
[3120] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB8中所述制备;46mg,0.146mmol)和(2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-2,5-二甲基-N-(6-(4-(2-氧代乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述D15中所述制备;95mg,0.192mmol)的混合物在DCM(6mL)中在室温搅拌0.75h。将三乙酰氧基硼氢化钠(451mg,2.128mmol)添加到混合物中并在室温搅拌2.5h。将反应在DCM(25mL)和饱和碳酸氢钠(25mL)之间分配。分离有机相。用DCM(10mLx2)萃取水相。合并的有机相用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥并蒸发。残余物通过MDAP(甲酸)纯化,得到(2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-(2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-

1-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺,甲酸盐(28mg, 0.033mmol,收率22.80%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.08\text{min}$, $MH^+=791.4, 793.5$

[3121] 实施例AR134

[3122] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (EAR134)

[3123]

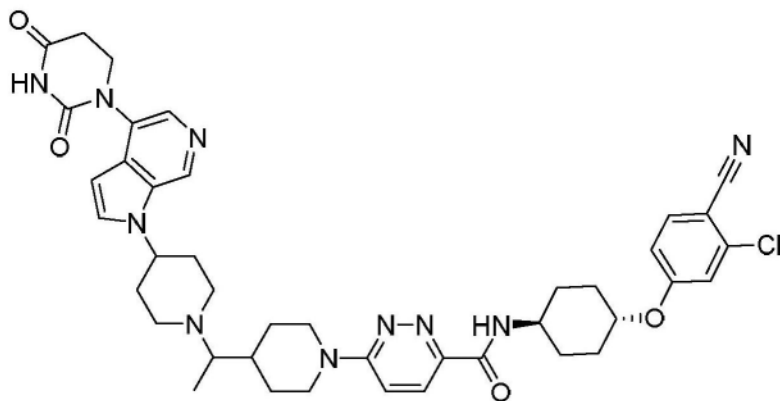


[3124] 向2-(4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙酸(可按照描述204中所述制备;218mg,0.437mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB1中所述制备;96mg,0.306mmol;按亚化学计量使用,因为起始酸为约50%纯)和HATU(199mg,0.524mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3mL)中的搅拌溶液添加DIPEA(0.229mL,1.311mmol),然后搅拌2h。使用氮气流部分除去溶剂,直到剩下1mL黄色溶液,将其直接通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(42mg,0.053mmol,收率12.12%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.10\text{min}$, $MH^+=793.2$

[3125] 实施例AR135

[3126] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(1-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (AR135)

[3127]



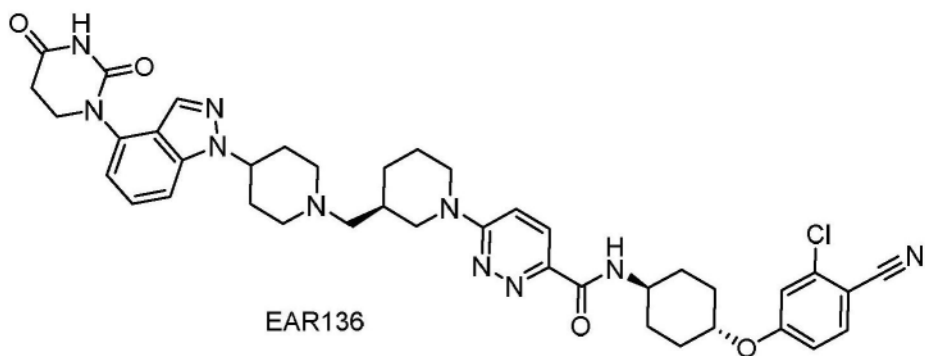
[3128] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB6中所述制备;42.9mg,0.137mmol)、6-(4-乙酰基哌啶-1-基)-N-((1r,

4r) -4- (3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基) 哒嗪-3-甲酰胺 (可按照描述206中所述制备; 60mg, 0.124mmol) 和四异丙氧基钛 (0.048mL, 0.162mmol) 在室温于DCM (2mL) 中搅拌1h。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (52.8mg, 0.249mmol), 并搅拌混合物16h。添加另一部分的四异丙氧基钛 (0.048mL, 0.162mmol), 并搅拌混合物4h, 然后加热至50℃持续21h。添加另一部分的四异丙氧基钛 (0.111mL, 0.373mmol), 并搅拌反应6h。将混合物冷却至室温并放置过夜。用DCM (3mL) 和水 (5mL) 稀释反应, 然后添加饱和碳酸氢钠 (10mL) 和另一部分的DCM (10mL)。混合物用HCl (10mL) 进一步稀释, 并分离各层。用DCM (3x15mL) 萃取水层, 并通过添加饱和碳酸氢钠将合并的有机层的pH调节至pH 9。分离各层, 并用DCM (3x15mL) 萃取水层, 并将合并的有机层在真空中浓缩。粗品产物通过MDAP (高pH) 纯化, 得到N-((1r, 4r) -4- (3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基) -6- (4- (1- (4- (4- (2, 4-二氧代四氢嘧啶-1 (2H) -基) -1H-吡咯并[2, 3-c]吡啶-1-基) 哌啶-1-基) 乙基) 哌啶-1-基) 哒嗪-3-甲酰胺 (5.2mg, 6.67μmol, 收率5.36%)。LCMS (高pH A): Rt=1.23min, MH⁺=779.2

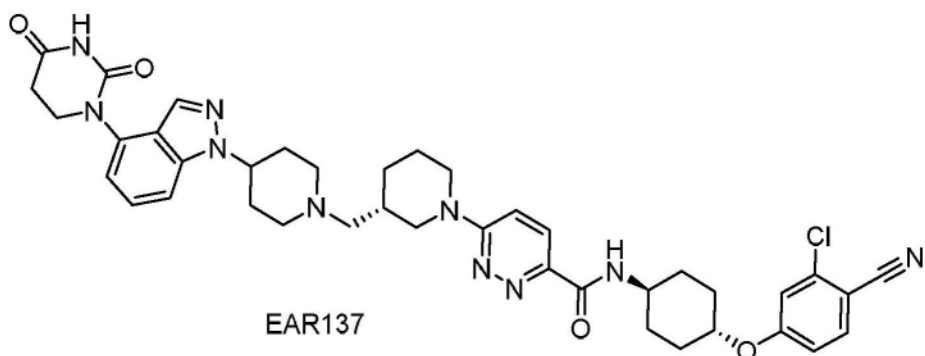
[3129] 实施例AR136和AR137

[3130] N-((1r, 4R) -4- (3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基) -6- ((R) -3- ((4- (4- (2, 4-二氧代四氢嘧啶-1 (2H) -基) -1H-吡唑-1-基) 哌啶-1-基) 甲基) 哌啶-1-基) 哒嗪-3-甲酰胺 (AR136)

[3131] N-((1r, 4R) -4- (3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基) -6- ((S) -3- ((4- (4- (2, 4-二氧代四氢嘧啶-1 (2H) -基) -1H-吡唑-1-基) 哌啶-1-基) 甲基) 哌啶-1-基) 哒嗪-3-甲酰胺 (AR137)



[3132]

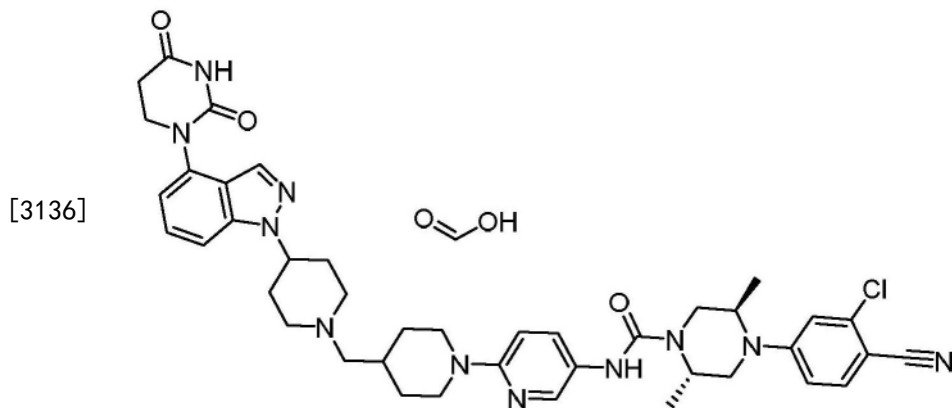


[3133] 将1- (1- (哌啶-4-基) -1H-吡唑-4-基) 二氢嘧啶-2, 4 (1H, 3H) -二酮, 三氟乙酸盐 (可按照实施例ECB4中所述制备; 90mg, 0.211mmol) 在室温悬浮于DCM (20mL) 中。添加DIPEA (0.037mL, 0.211mmol), 然后添加N-((1r, 4r) -4- (3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基) -6- (3-甲酰基哌啶-1-基) 哒嗪-3-甲酰胺 (可按照实施例102中所述制备; 90mg, 0.192mmol), 并将混合物搅拌1h。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (89mg, 0.421mmol), 并将混合物搅拌2h, 添加碳酸氢钠

溶液(20ml),并将混合物搅拌20min,分离各相,并干燥有机层,并在真空中蒸发,得到无色固体。将粗品化合物溶解于DCM中并装载到24g二氧化硅柱上,然后用0-20%2M甲醇氨的DCM溶液洗脱,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(108mg, 0.141mmol,收率67.0%)。将该物质通过Chiralpak IE柱(250X 35mm,5 μ m)手性分离,用3:1MeOH:MeCN(0.2%异丙胺)洗脱,得到第一洗脱异构体N-((1r,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((R)-3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(32.3mg,0.042mmol)LCMS(高pH A):Rt=1.26min,MH⁺=765.2;以及第二洗脱异构体N-((1r,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((S)-3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(26.4mg,0.034mmol)LCMS(高pH A):Rt=1.26min,MH⁺=763.4,765.3

[3134] 实施例AR138

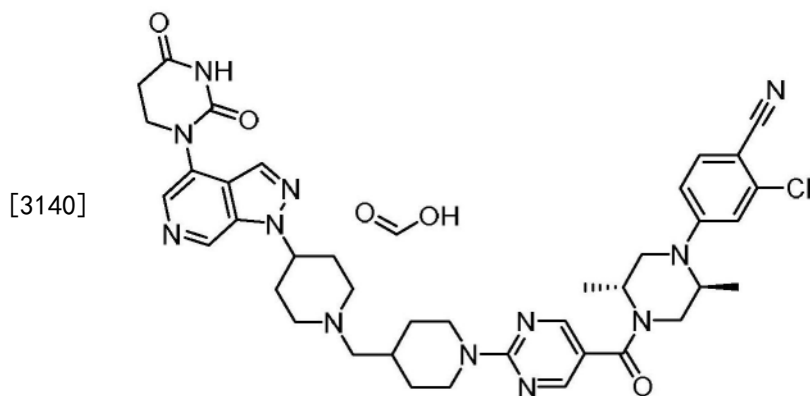
[3135] (2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺,甲酸盐(EAR138)



[3137] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,三氟乙酸盐(可按照实施例ECB4中所述制备;41mg,0.096mmol)和(2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述209中所述制备;85mg,0.177mmol)的混合物在DCM(6mL)中在室温搅拌0.5h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(83mg,0.392mmol)。2.5h后,将反应在DCM(25mL)和饱和碳酸氢钠(25mL)之间分配。分离有机相。用DCM(10mLx2)萃取水相。合并的有机相用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥并蒸发。残余物通过甲酸MDAP(甲酸)纯化,得到(2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺,甲酸盐(24.2mg,0.029mmol,收率30.6%)。LCMS(高pH A):Rt=1.16min,MH⁺=778.2

[3138] 实施例AR139

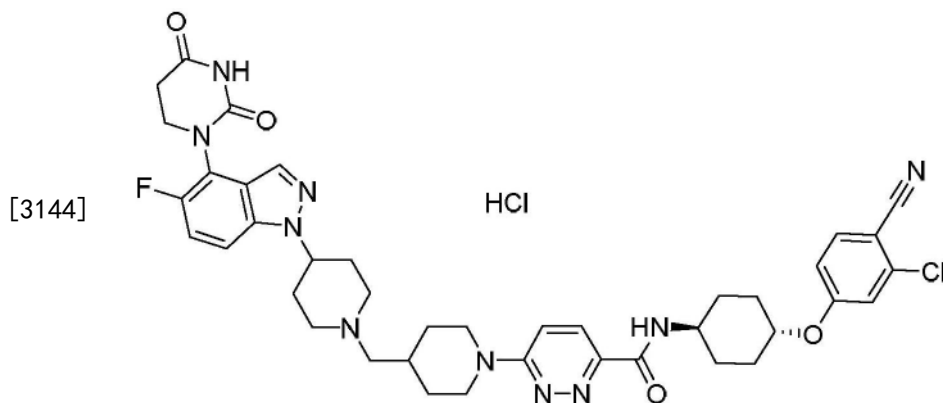
[3139] 2-氯-4-((2S,5R)-4-(2-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈,甲酸盐(AR139)



[3141] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB8中所述制备;38mg,0.121mmol)和2-氯-4-((2S,5R)-4-(2-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-5-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述212中所述制备;56mg,0.120mmol)的混合物在室温在DCM(3mL)中搅拌0.5h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(76mg,0.360mmol)。16h后,将反应在DCM(10mL)和饱和碳酸氢钠(10mL)之间分配。分离有机相。水相用DCM(10mL×2)萃取。合并的有机相用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥,蒸发并通过MDAP(甲酸)纯化,得到2-氯-4-((2S,5R)-4-(2-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈,甲酸盐(17.4mg,0.021mmol,收率17.88%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.11\text{min}$, $MH^+=763.4,765.3$

[3142] 实施例AR140

[3143] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-5-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺,盐酸盐(AR140)

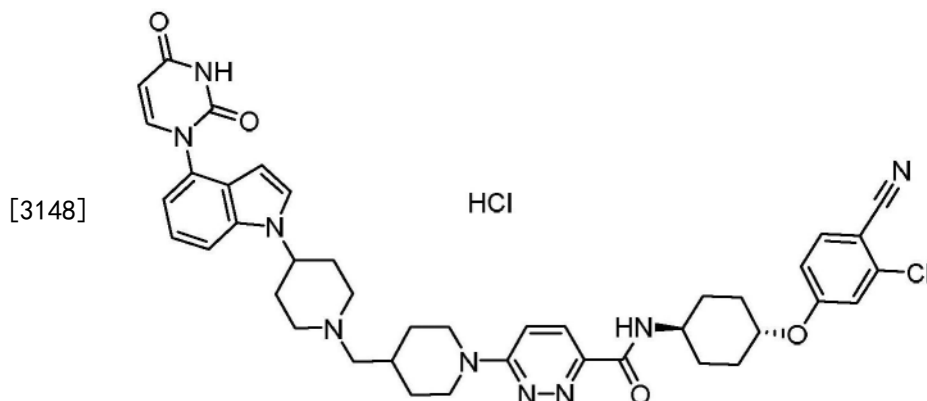


[3145] 将1-(5-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB21中所述制备;70mg,0.211mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;99mg,0.211mmol)在DCM(1.5mL)中的混合物在带塞容器中在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(67mg,0.316mmol),并将反应搅拌3h。混合物依次用饱和 NaHCO_3 (aq)(2.0mL)和盐水(2.0mL)洗涤,并将有机层穿过疏水玻璃料。滤液在真空中蒸发,并将残余物通过Xselect CSH Prep C18(150x30mm,5 μm)用45-100% MeCN于10mM NH_4HCO_3 的水溶液(用 NH_3 水溶液调节至pH 10)中洗脱纯化,得到随后溶解在1,4-二噁烷(0.5mL)和DCM(2.0mL)中的物质,并用

4M HCl的二噁烷溶液(0.050mL,0.201mmol)处理。将混合物在室温搅拌2h。将溶剂在氮气流下蒸发,并将固体在真空烘箱中干燥,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-5-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺,盐酸盐(109mg,0.133mmol,收率62.9%)。LCMS(高pH A):Rt=1.26min,MH⁺=783

[3146] 实施例AR141

[3147] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺,盐酸盐(EAR141)

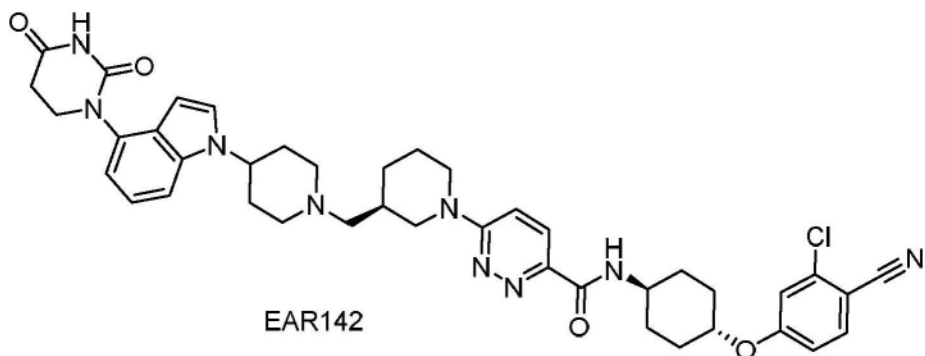


[3149] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB22中所述制备;53mg,0.171mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;80mg,0.171mmol)在DCM(2.0mL)中的混合物在带塞容器在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(109mg,0.513mmol),并将反应在带塞容器在rt搅拌1h。混合物依次用饱和NaHCO₃(aq)(2.0mL)和盐水(2.0mL)洗涤,并将有机层穿过疏水玻璃料。在真空中蒸发滤液,并将残余物通过在Xselect CSH C18柱上的质谱定向自动制备用10mM碳酸铵的水溶液(用氨水调节至pH10)在乙腈中的溶剂梯度洗脱纯化,得到白色固体,其为游离碱(25mg)。将固体溶解在1,4-二噁烷(0.5mL)和DCM(2.0mL)中,并用4M HCl的二噁烷溶液(0.012mL,0.049mmol)处理。将混合物在带塞容器在室温搅拌2h。将溶剂在氮气流下蒸发并在真空烘箱中干燥,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(22mg,0.028mmol,收率16.11%)。LCMS(高pH A):Rt=1.26min,MH⁺=762,763,764

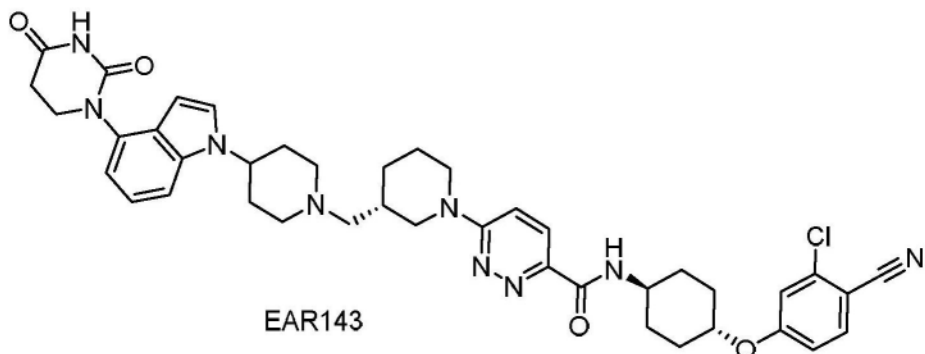
[3150] 实施例AR142和AR143

[3151] N-((1r,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((R)-3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR142)

[3152] N-((1r,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((S)-3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR143)



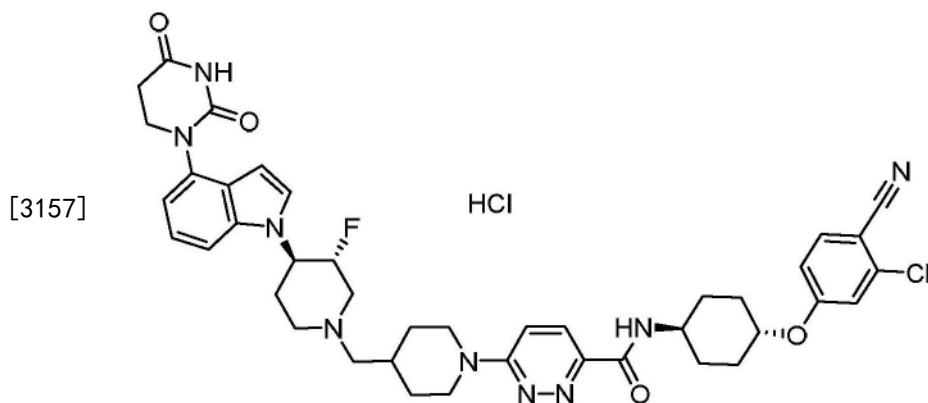
[3153]



[3154] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB1中所述制备;80mg,0.256mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(3-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述102中所述制备;90mg,0.192mmol)在室温悬浮于DCM(20ml)中。添加三乙酰氧基硼氢化钠(109mg,0.512mmol),并将混合物搅拌1h。添加更多的三乙酰氧基硼氢化钠(109mg,0.512mmol),并将混合物搅拌2h。添加碳酸氢钠溶液(20ml),并将混合物搅拌20min。分离各相,并干燥有机层,在真空中蒸发,溶解于DCM中并装载到24g二氧化硅柱上,用0-20%2M甲醇氨的DCM溶液洗脱,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(110mg,0.144mmol,收率56.2%)。将该物质通过Regis Whelk-O 1R,R柱(250x30mm,5 μ m)手性分离,用MeCN(0.2%异丙胺)洗脱,得到第一洗脱异构体N-((1r,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((R)-3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(12.2mg,0.016mmol),LCMS(高pH A):Rt=1.33min,MH⁺=762.5,764.3;以及第二洗脱异构体N-((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((S)-3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(19.7mg,0.026mmol),LCMS(高pH A):Rt=1.33min,MH⁺=764.3

[3155] 实施例AR144

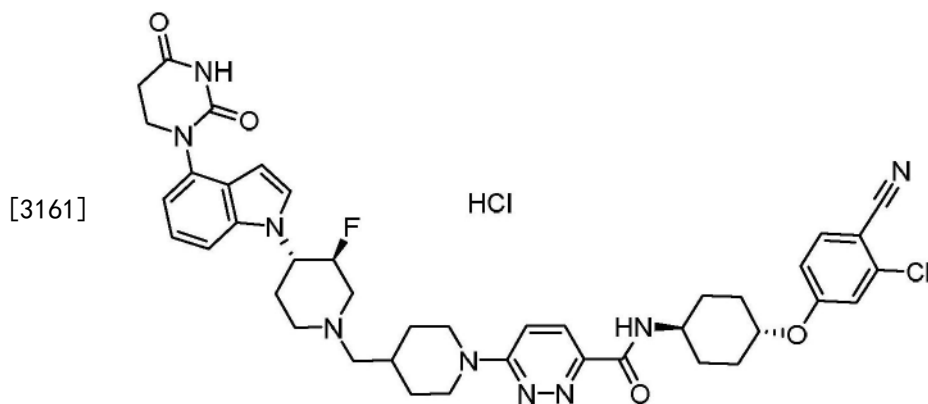
[3156] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((3R,4R)-4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺,盐酸盐(EAR144)



[3158] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;74mg,0.158mmol)和1-(1-((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB23中所述制备;43mg,0.130mmol)悬浮于DCM(1.9mL)中,并将混合物在氮气下在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(83mg,0.390mmol),并将反应在RT搅拌15hr。将混合物用DCM(20mL)、NaHCO₃(15mL)和盐水(5mL)稀释,并剧烈摇晃。分离各层,用DCM(10mL)萃取水层。合并有机物,通过穿过疏水玻璃料干燥,浓缩,溶于DMSO:甲醇1:1(2mL)中,并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((3R,4R)-4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺(64.2mg,0.082mmol)。向在二噁烷(400μL)中的该物质添加HCl(4M于二噁烷中)(0.051mL,0.205mmol),并将所得悬浮液在室温搅拌2h。在氮气流下除去溶剂,然后在真空烘箱中进一步干燥,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((3R,4R)-4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺盐酸盐(67.4mg,0.082mmol,收率63.2%)。LCMS(高pH A):R_t=1.29min,MH⁺=782.3,784.3

[3159] 实施例AR145

[3160] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((3S,4S)-4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺,盐酸盐(AR145)

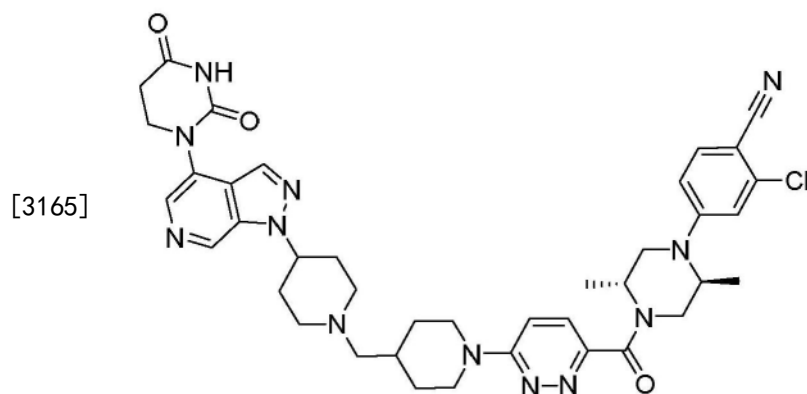


[3162] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;100mg,0.214mmol)和1-(1-((3S,4S)-3-氟哌啶-4-

基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB24中所述制备;59mg, 0.179mmol)悬浮于DCM(2.5mL)中,并将混合物在氮气下在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(114mg,0.536mmol),并将反应在室温搅拌16h。将混合物用DCM(20mL)、NaHCO₃(15mL)和盐水(5mL)稀释,并剧烈摇晃。分离各层,并用DCM(10mL)萃取水层。合并有机物,通过穿过疏水玻璃料干燥,浓缩,溶于DMSO:甲醇3:1(2mL)中,并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((3S,4S)-4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(72.4mg, 0.093mmol)。向在二噁烷(500μL)中的该物质添加HCl(4M于二噁烷中)(0.058mL, 0.233mmol),并将所得悬浮液在室温搅拌1h。在氮气流下除去溶剂,然后在真空烘箱中进一步干燥,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((3S,4S)-4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(71.4mg,0.087mmol,收率48.8%)。LCMS(高pH A):Rt=1.29min,MH⁺=782.3, 784.2

[3163] 实施例AR146

[3164] 2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(AR146)

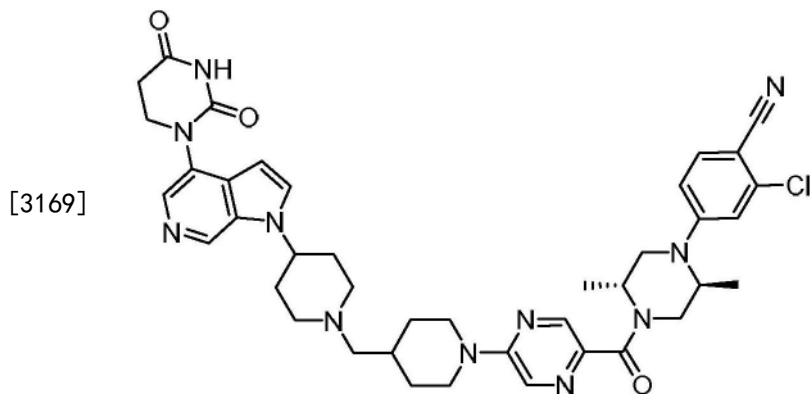


[3166] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB8中所述制备;63mg,0.200mmol)和2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述227中所述制备;78mg, 0.168mmol)的混合物在DCM(6mL)中在室温搅拌0.5h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(114mg, 0.538mmol),并将反应在0℃搅拌2.5h。将混合物在DCM(25mL)和饱和碳酸氢钠(25mL)之间分配。分离有机相。用DCM(10mLx2)萃取水相。将合并的有机相用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。干燥并蒸发有机相,并通过MDAP(高pH)纯化残余物,得到2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(43.6mg,0.057mmol,收率33.9%)。LCMS(高pH A):Rt=1.05min,MH⁺=763.3,765.2

[3167] 实施例AR147

[3168] 2-氯-4-((2S,5R)-4-(5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)

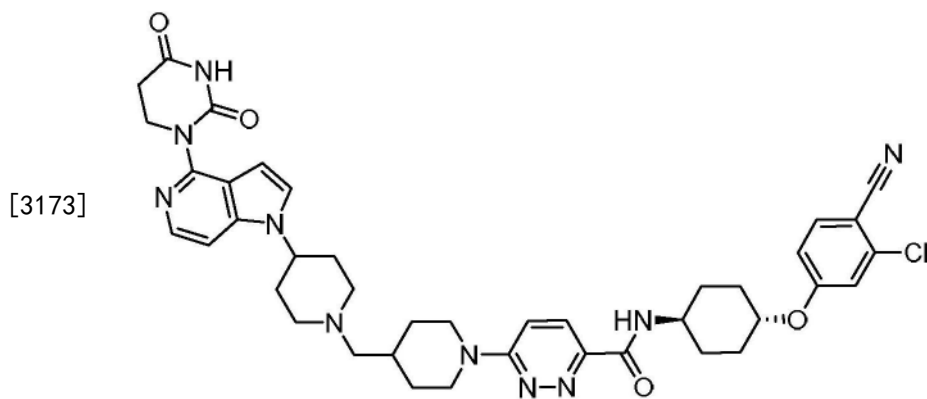
苯甲腈 (AR147)



[3170] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB6中所述制备;104mg,0.332mmol)和2-氯-4-((2S,5R)-4-(5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-2-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述230中所述制备;128mg,0.274mmol)的混合物在DCM(6mL)中搅拌0.5h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(186mg,0.878mmol),并在3.5h后,将混合物在DCM(25mL)和饱和碳酸氢钠(25mL)之间分配。分离有机相,并用DCM(15mLx2)萃取水相。将合并的有机相用水(25mL)和盐水(25mLx2)洗涤,浓缩并通过MDAP(高pH)纯化,得到2-氯-4-((2S,5R)-4-(5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(26mg,0.034mmol,收率12.41%)。LCMS(高pH A):Rt=1.11min, MH⁺=764.3

[3171] 实施例AR148

[3172] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺(AR148)

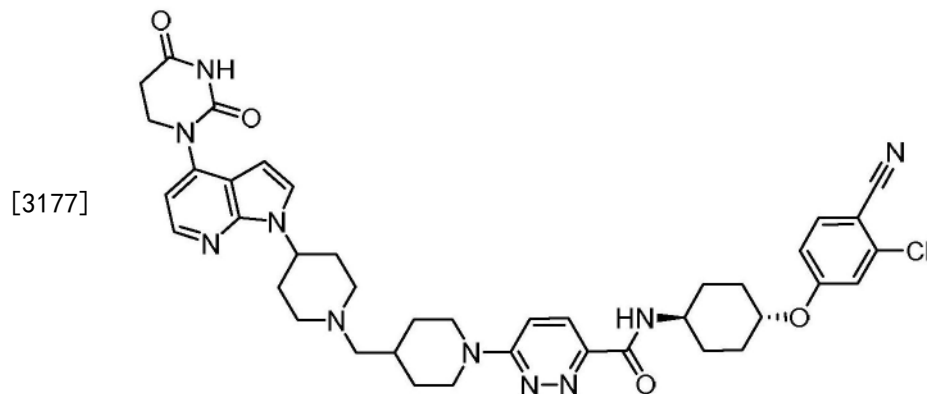


[3174] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;71.7mg,0.153mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB25中所述制备;40.0mg,0.128mmol)在DCM(2mL)中搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(81mg,0.383mmol),并将反应搅拌过夜(ca 24h)。混合物用DCM稀释,并添加NaHCO₃和盐水,同时摇动。使反应穿过疏水玻璃料并吹干。通过MDAP(高pH)纯化该物质,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌

啉-1-基)甲基)哌啉-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (46mg, 0.057mmol, 收率44.7%)。LCMS (高pH A): $R_t = 1.19\text{min}$, $MH^+ = 765.3$

[3175] 实施例AR149

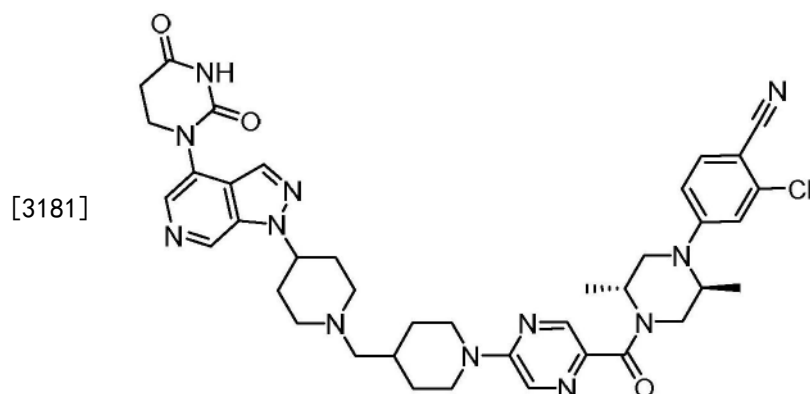
[3176] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啉-1-基)甲基)哌啉-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (AR149)



[3178] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啉-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;71.7mg, 0.153mmol)和1-(1-(哌啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB26中所述制备;40.0mg, 0.128mmol)在DCM(2mL)中搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(81mg, 0.383mmol),并将反应搅拌过夜(ca 24h)。用DCM稀释混合物,添加NaHCO₃和盐水,同时摇动。将反应穿过疏水玻璃料并吹干。通过MDAP(高pH)纯化该物质,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啉-1-基)甲基)哌啉-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(35mg, 0.043mmol, 收率34.0%)。LCMS (高pH A): $R_t = 1.21\text{min}$, $MH^+ = 765.3$

[3179] 实施例AR150

[3180] 2-氯-4-((2S,5R)-4-(5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啉-1-基)甲基)哌啉-1-基)吡嗪-2-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈 (AR150)



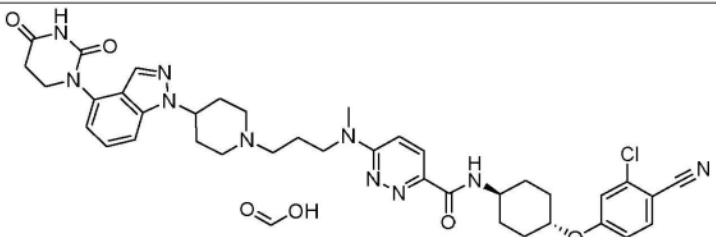
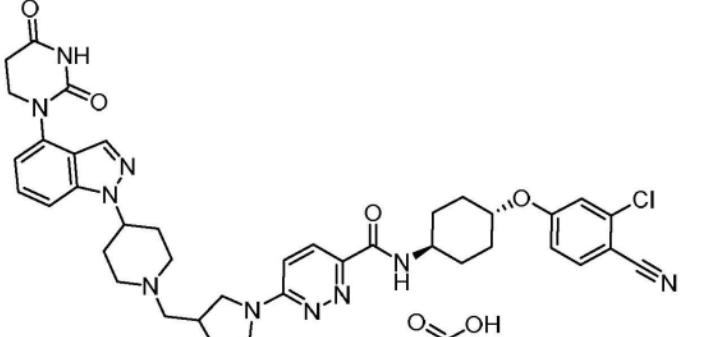
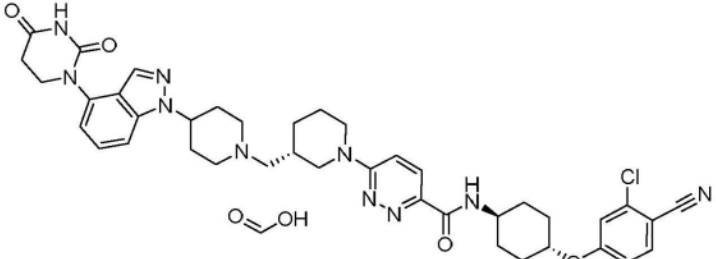
[3182] 将1-(1-(哌啉-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB8中所述制备;105mg, 0.334mmol)和2-氯-4-((2S,5R)-4-(5-(4-甲酰基哌啉-1-基)吡嗪-2-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述230中所述制备;

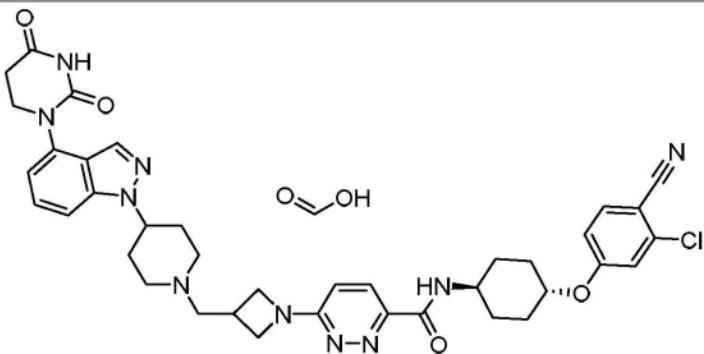
128mg, 0.274mmol) 的混合物在DCM (6mL) 中搅拌0.5h。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (194mg, 0.915mmol), 并在3.5h后将反应在DCM (25mL) 和饱和碳酸氢钠 (25mL) 之间分配, 分离有机相, 并将水相用DCM (15mLx2) 萃取。将合并的有机相用水 (25mL) 和盐水 (25mLx2) 洗涤, 干燥, 蒸发并通过MDAP (高pH) 纯化, 得到2-氯-4-((2S, 5R)-4-(5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈 (46mg, 0.060mmol, 收率21.93%)。LCMS (高pH A): Rt = 1.11min, MH⁺ = 765.2

[3183] 实施例AR151-AR154

[3184] 在四个单独的反应中, 向下表中所列的胺 (0.155mmol) 中添加溶解在DMSO (2mL) 中的6-氯-N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺 (可按照描述90中所述制备; 0.061g, 0.155mmol) 和DIPEA (0.135mL, 0.775mmol)。将反应在60℃搅拌18hr, 原样注入并通过MDAP (甲酸) 纯化, 得到以下化合物:

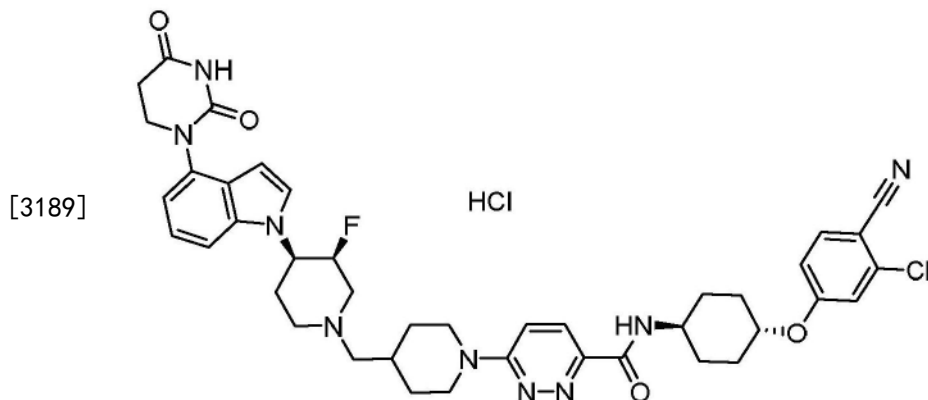
[3185]

实施例	产品结构及名称 分析	胺	质量， 收率
EAR151	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((3-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-1-基)丙基)(甲基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺，甲酸盐 LCMS(甲酸 A): Rt=0.78 min, MH^+=739.59	ECBL 8	44 mg, 32.5 %
EAR152	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3-甲酰胺，甲酸盐 LCMS(甲酸 A): Rt=0.77 min, MH^+=751.63	ECBL 9	89.8 mg, 65.4 %
EAR153	 N-((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((S)-3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)吡啶-1-基)甲基)吡啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 甲酸盐 LCMS(甲酸 A): Rt=0.81 min, MH^+=765.61	ECBL 10	78.1 mg, 55.9 %

[3186]	EAR154  N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)哒嗪-3-甲酰胺, 甲酸盐 LCMS(甲酸 A): Rt=0.76 min, MH⁺=737.6

[3187] 实施例AR155

[3188] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((3S,4R)-4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺, 盐酸盐 (EAR155)

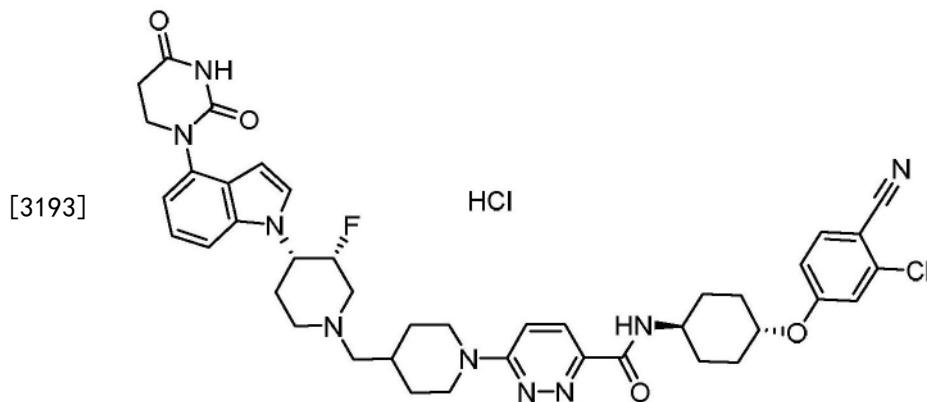


[3190] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;93mg,0.200mmol)和1-(1-((3S,4R)-3-氟哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB27中所述制备;55mg,0.156mmol)悬浮于DCM(2.4mL)中,并将混合物在氮气下在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(106mg,0.499mmol),并将反应在室温搅拌19hr。将混合物用DCM(20mL)、NaHCO₃(15mL)和盐水(5mL)稀释,并剧烈振摇。分离各层,并用DCM(10mL)萃取水层。将有机物合并,通过穿过疏水玻璃料干燥,浓缩,溶于DMSO:甲醇1:1(2mL)中,并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((3S,4R)-4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(72.4mg,0.093mmol)。向在二噁烷(300μL)中的该物质添加HCl(4M于二噁烷中)(0.022mL,0.0875mmol),并将所得悬浮液在室温搅拌1.5h。将溶剂在氮气流下除去,然后在真空烘箱中进一步干燥,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((3S,4R)-4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)-3-氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒

嗪-3-甲酰胺盐酸盐 (15.8mg, 0.019mmol, 收率11.59%)。LCMS (高pH A): $R_t = 1.26\text{min}$, $MH^+ = 782.2, 784.2$

[3191] 实施例AR156

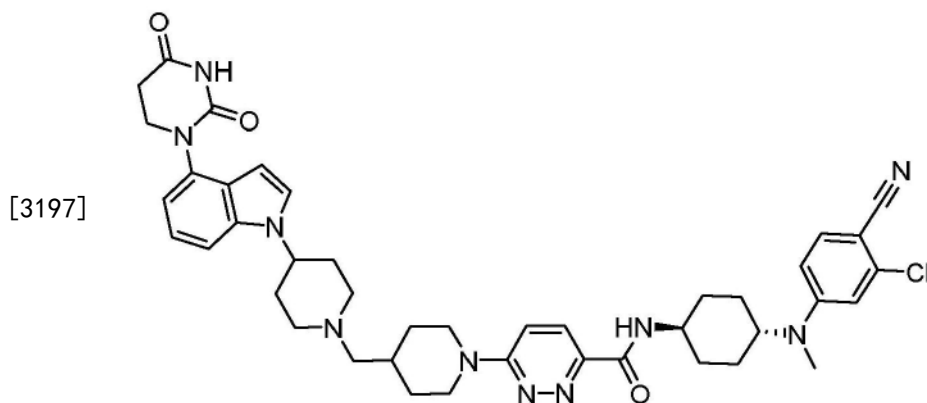
[3192] N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((3R, 4S)-4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺, 盐酸盐 (EAR156)



[3194] 将N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备; 93mg, 0.200mmol)和1-(1-((3R, 4S)-3-氟哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮(可按照实施例ECB28中所述制备; 55mg, 0.166mmol)悬浮于DCM(2.4mL)中, 并将混合物在氮气下在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(106mg, 0.499mmol), 并将反应在室温搅拌19hr, 在此期间将溶剂蒸发。添加DCM(2.4mL), 并将反应搅拌2hr。混合物用DCM(20mL)、 NaHCO_3 (15mL)和盐水(5mL)稀释, 并剧烈摇晃。分离各层, 用DCM(10mL)萃取水层。合并有机物, 通过穿过疏水玻璃料干燥, 浓缩, 溶于DMSO: 甲醇1:1(1.5mL)中, 并在室温放置过夜。溶液在底部有一些浑浊的固体, 因此添加甲醇(1mL), 将混合物进行超声处理, 形成悬浮液, 并通过过滤收集固体, 用甲醇洗涤, 得到粗品产物。将该物质溶解于DMSO(10mL)中, 并通过MDAP(高pH)纯化, 得到N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((3R, 4S)-4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(72.4mg, 0.093mmol)。向在二噁烷(1.2mL)中的该物质添加HCl(4M于二噁烷中)(0.058mL, 0.233mmol), 并将所得悬浮液在室温搅拌2h。在氮气流下除去溶剂, 然后在真空烘箱中进一步干燥, 得到N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((3R, 4S)-4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(76.5mg, 0.093mmol, 收率56.1%)。LCMS (高pH A): $R_t = 1.26\text{min}$, $MH^+ = 782.2, 784.2$

[3195] 实施例AR157

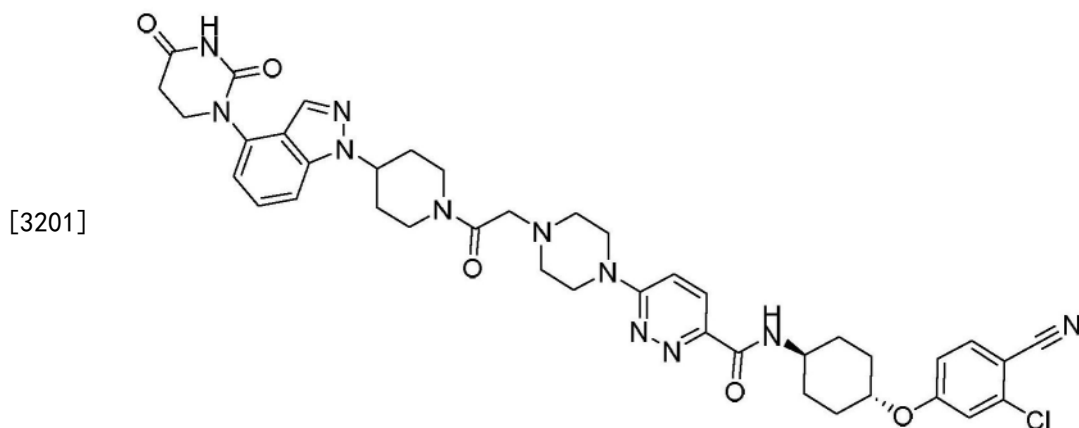
[3196] N-((1r, 4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)氨基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (EAR157)



[3198] 向1-(1-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮盐酸盐(可按照实施例ECBL12中所述制备;55mg,0.114mmol)中添加6-氯-N-((1r,4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)氨基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述243中所述制备;50mg,0.124mmol)并添加DMSO(0.5mL)。密封容器并在70℃搅拌22h。使反应冷却至室温并在氮气流下蒸发。将残余物通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)氨基)环己基)-6-(4-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(21mg,0.027mmol)。LCMS(高pH A):Rt=1.31min,MH⁺=777

[3199] 实施例AR158

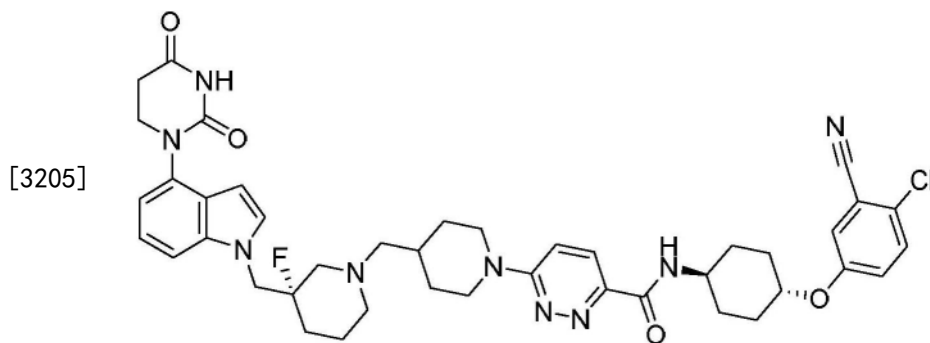
[3200] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲唑-1-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR158)



[3202] 向2-(4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙酸(可按照描述204中所述制备;218mg,0.437mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB1中所述制备;96mg,0.306mmol;按亚化学计量使用,因为起始酸为约50%纯)和HATU(199mg,0.524mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3mL)中的搅拌溶液添加DIPEA(0.229mL,1.311mmol),然后搅拌2h。使用氮气流部分地除去溶剂,直到剩下1mL的黄色溶液,其直接通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲唑-1-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(79mg,0.099mmol,收率22.76%)。LCMS(高pH A):Rt=1.07min,MH⁺=794.2

[3203] 实施例AR159

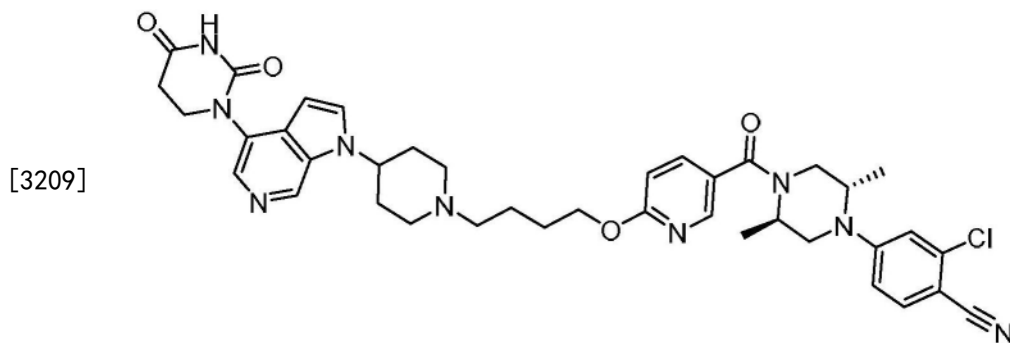
[3204] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((S)-3-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (EAR159)



[3206] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;50mg,0.107mmol)和(S)-1-(1-((3-氟哌啶-3-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB29中所述制备;36.8mg,0.107mmol)溶解于DCM(5mL)中并搅拌30分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠(67.9mg,0.321mmol),并将混合物搅拌1h,用饱和碳酸氢钠溶液淬灭并搅拌20分钟。将有机层装载到24g二氧化硅柱上,并用0-20%2M甲醇氨的DCM溶液洗脱,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((S)-3-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-3-氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(78mg,0.098mmol,收率92%)。LCMS(高pH A):Rt=1.34min,MH⁺=796.2,798.2

[3207] 实施例AR160

[3208] 2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-(4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)丁氧基)烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈 (EAR160)

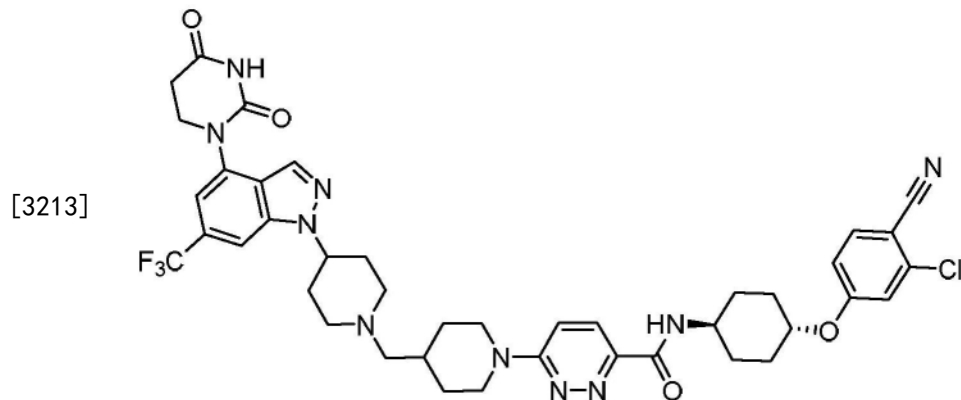


[3210] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB6中所述制备;30mg,0.096mmol)和2-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(6-(4-氧代丁氧基)烟酰基)哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述249中所述制备;65mg,0.147mmol)的混合物在DCM(3mL)中在室温搅拌0.5h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(65mg,0.307mmol),并将反应在室温搅拌16h。将混合物在DCM(10mL)和饱和碳酸氢钠(10mL)之间分配,并分离有机相。用DCM(5mLx2)萃取水相。合并的有机相用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤,干燥,蒸发并通过MDAP(高pH)纯化,得到2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-(4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)丁氧基)烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-

基) 苯甲腈 (23mg, 0.031mmol, 收率32.5%)。LCMS (高pH A): $R_t = 1.07\text{min}$, $MH^+ = 738.3$, 740.2

[3211] 实施例AR161

[3212] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (EAR161)

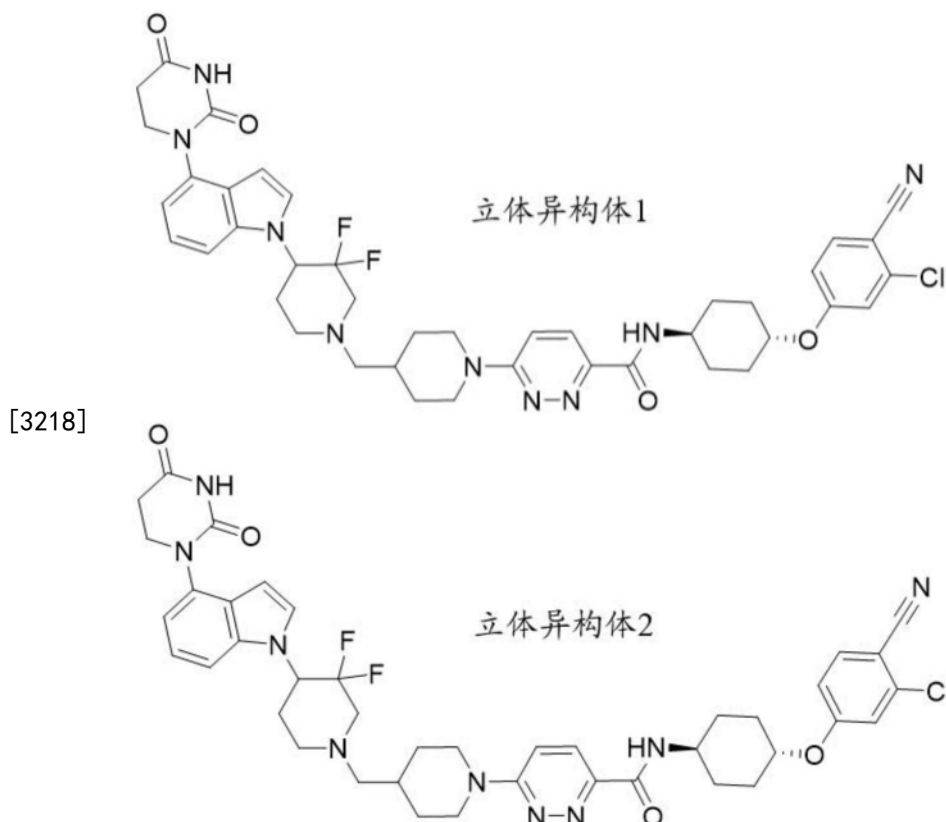


[3214] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;58.9mg,0.126mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB30中所述制备;40mg,0.105mmol)溶解于DCM(2ml)中并搅拌10分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠(66.7mg,0.315mmol),并将混合物搅拌1h,用饱和碳酸氢钠溶液淬灭,并搅拌过夜(约16h)。将反应用DCM稀释,用 NaHCO_3 和盐水洗涤,穿过疏水玻璃料,浓缩并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(60mg,0.068mmol,收率65.2%)。LCMS(高pH A): $R_t = 1.35\text{min}$, $MH^+ = 833.2$, 835.2

[3215] 实施例AR162和AR163

[3216] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)-3,3-二氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺,立体异构体1(EAR162)和

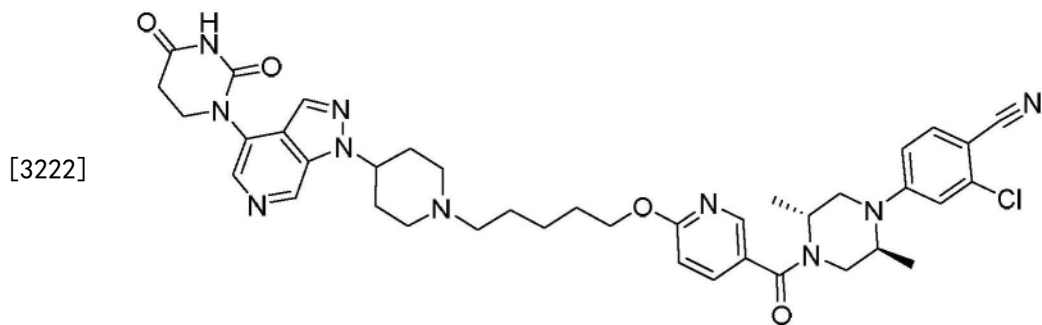
[3217] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)-3,3-二氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺,立体异构体2(EAR163)



[3219] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3,3-二氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺的对映体混合物(可按照实施例EAR30中所述制备;52mg,0.065mmol)通过Chiralpak IB (250x30mm,5 μ m)柱进行手性纯化,用75:25%MeOH:MeCN(具有0.2%异丙胺)洗脱,得到两种单独的立体异构体。将第一洗脱异构体进一步通过Xbridge Prep C18(150x30mm,5 μ m)柱用50-100%MeOH(0.1%甲酸于水中)洗脱纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3,3-二氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺,立体异构体1(18.5mg,0.023mmol,收率35.3%)。LCMS(高pH A):Rt=1.30min,MH⁺=800.2,802.2。将第二洗脱异构体进一步通过Xbridge Prep C18(150x30mm,5 μ m)柱用50-100%甲醇/(0.1%甲酸于水中)洗脱纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-3,3-二氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺,立体异构体2(22mg,0.028mmol,收率42.3%)。LCMS(高pH A):Rt=1.30min,MH⁺=800.2,802.2

[3220] 实施例AR164

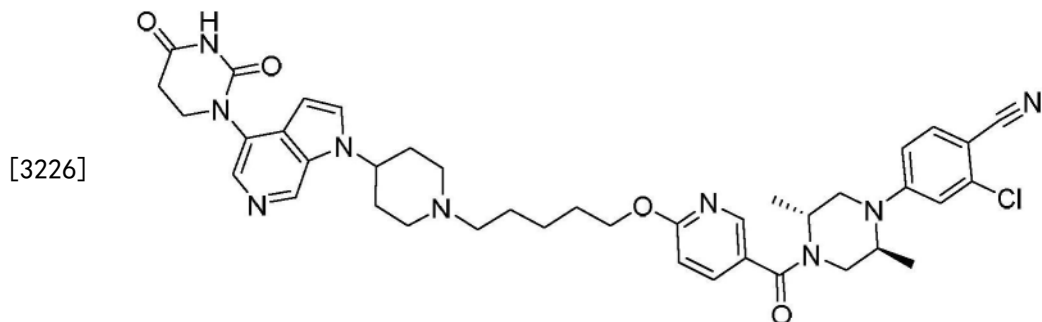
[3221] 2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-((5-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)戊基)氧基)烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(EAR164)



[3223] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB8中所述制备;40mg,0.127mmol)和2-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(6-((5-氧代戊基)氧基)烟酰基)哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述253中所述制备;80mg,0.176mmol)的混合物在DCM(3mL)中在室温搅拌0.5h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(83mg,0.392mmol),并将反应在室温搅拌16h。将混合物在DCM(10mL)和饱和碳酸氢钠(10mL)之间分配,并分离有机相。用DCM(5mL×2)萃取水相。合并的有机相用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤,干燥,蒸发并通过MDAP(甲酸)纯化,得到2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-((5-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)戊基)氧基)烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈47.8mg,0.063mmol,收率49.9%)。LCMS(高pH A):Rt=1.10min,MH⁺=753.3

[3224] 实施例AR165

[3225] 2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-((5-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)戊基)氧基)烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(AR165)

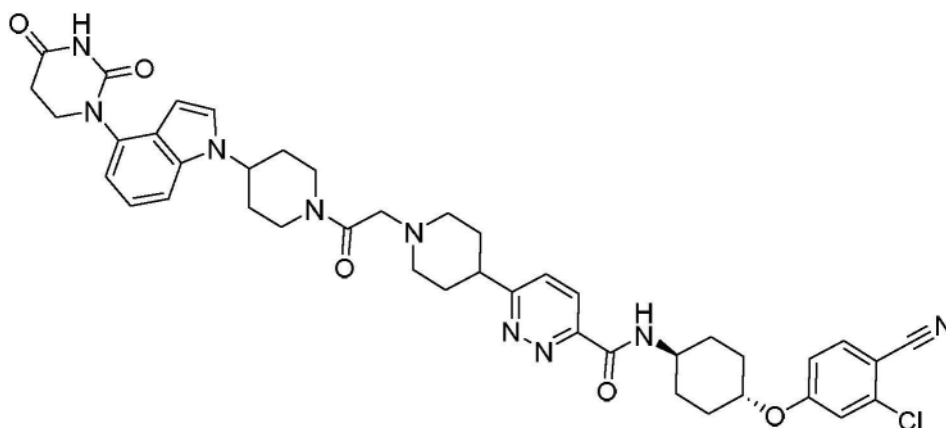


[3227] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB6中所述制备;40mg,0.128mmol)和2-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(6-((5-氧代戊基)氧基)烟酰基)哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述253中所述制备;80mg,0.176mmol)的混合物在DCM(3mL)中在室温搅拌0.5h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(81mg,0.383mmol),并将反应在室温搅拌16h。将混合物在DCM(10mL)和饱和碳酸氢钠(10mL)之间分配,并分离有机相。用DCM(5mL×2)萃取水相。合并的有机相用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤,干燥,蒸发并通过MDAP(高pH)纯化,得到2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-((5-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)戊基)氧基)烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(32.4mg,0.043mmol,收率33.7%)。LCMS(高pH A):Rt=1.11min,MH⁺=752.2,754.2

[3228] 实施例AR166

[3229] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(1-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)哒嗪-3-甲酰胺 (EAR166)

[3230]

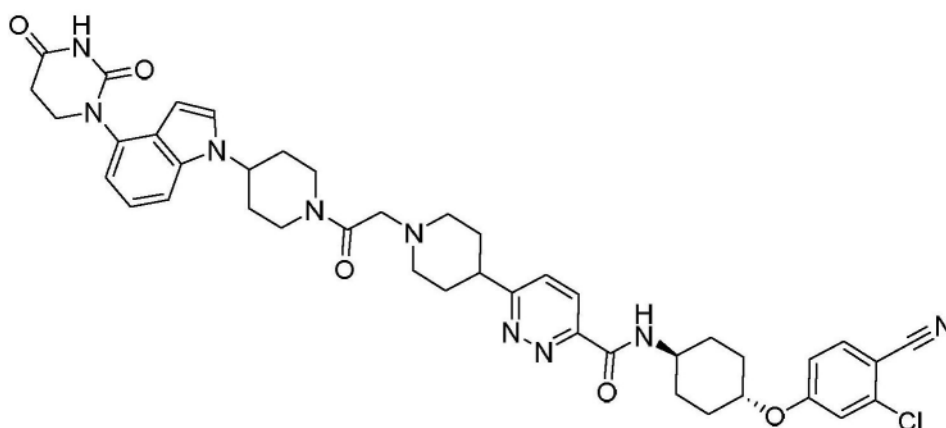


[3231] 向在DMF (3mL) 中的2-(4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌啶-1-基)乙酸,三氟乙酸盐(可按照描述260中所述制备;255mg, 0.237mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB1中所述制备;74.2mg,0.237mmol;按亚化学计量使用,因为起始酸为约50%纯)和HATU(108mg,0.285mmol)添加DIPEA(0.166mL,0.950mmol)。18h后,添加另外部分的HATU(108mg,0.285mmol)和DIPEA(0.166mL,0.950mmol)。1h后,溶液直接通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(1-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)哒嗪-3-甲酰胺(45.6mg,0.058mmol,收率24.23%)。LCMS(高pH A):Rt=1.13min,MH⁺=792.2

[3232] 实施例AR167

[3233] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(1-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)哒嗪-3-甲酰胺 (EAR167)

[3234]

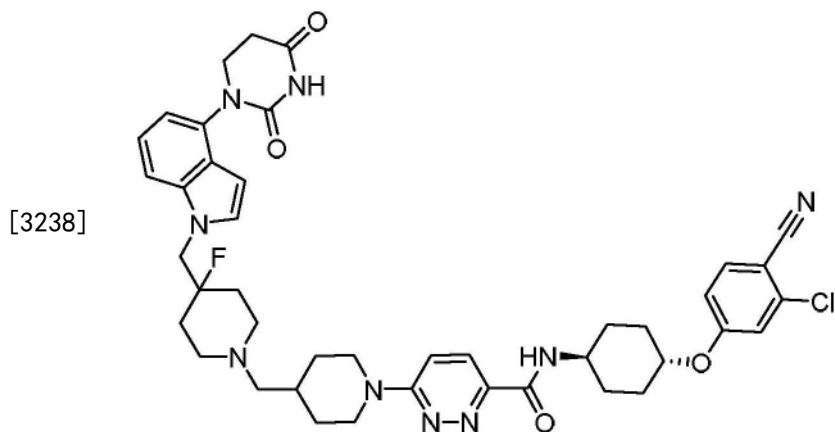


[3235] 向在DMF (3mL) 中的2-(4-(6-(((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)氨基甲酰基)哒嗪-3-基)哌啶-1-基)乙酸,三氟乙酸盐(可按照描述260中所述制备;255mg, 0.237mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,三氟乙酸盐(可按照实施例ECB4中所述制备;102mg,0.237mmol)和HATU(108mg,0.285mmol)添加DIPEA

(0.166mL, 0.950mmol)。1h后,溶液直接通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(1-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-4-基)哒嗪-3-甲酰胺(80.7mg, 0.102mmol, 收率42.8%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.09\text{min}$, $MH^+=793.2$

[3236] 实施例AR168

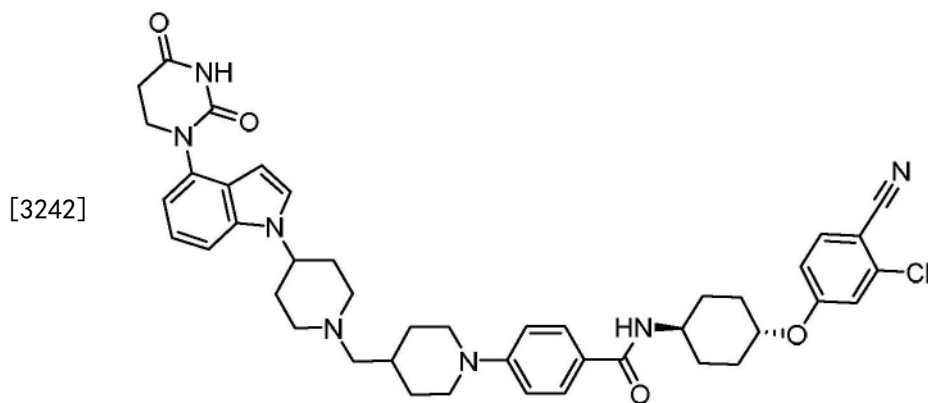
[3237] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR168)



[3239] 将三乙酰氧基硼氢化钠(68mg, 0.321mmol)添加到在二氯甲烷(5mL)中的1-(1-((4-氟哌啶-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB31中所述制备;44mg, 0.128mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;50mg, 0.107mmol)。18小时后,添加饱和碳酸氢钠溶液(5mL),并将混合物搅拌15min。分离有机相,用二氯甲烷(2x5mL)萃取水相。将合并的有机物干燥、蒸发并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(16mg, 0.020mmol, 收率18.80%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.27\text{min}$, $MH^+=796.2$

[3240] 实施例AR169

[3241] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(EAR169)

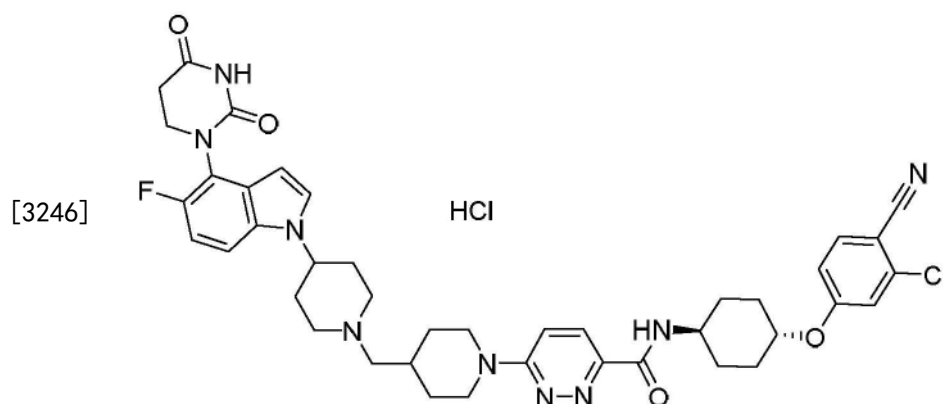


[3243] 将三乙酰氧基硼氢化钠(94mg, 0.444mmol)添加到在二氯甲烷(3mL)中的N-((1r,

4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-甲酰基哌啶-1-基)苯甲酰胺(可按照描述266中所述制备;69mg,0.148mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB1中所述制备;51mg,0.163mmol)。18小时后,添加饱和碳酸氢钠溶液(5mL),并将混合物搅拌15min。分离有机相。用二氯甲烷(2×5mL)萃取水相,并将合并的有机物干燥、蒸发,并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(37mg,0.049mmol,收率32.8%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.31\text{min}$, $MH^+=762.2$

[3244] 实施例AR170

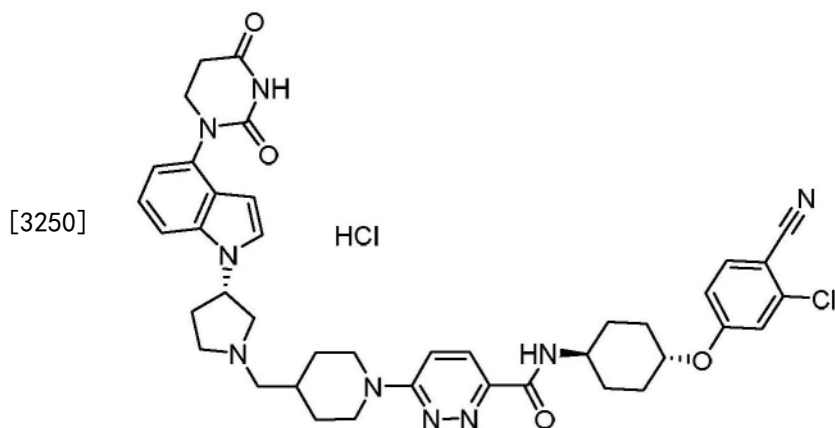
[3245] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-5-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-甲酰胺,盐酸盐(EAR170)



[3247] 将1-(5-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB32中所述制备;30mg,0.091mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;42mg,0.090mmol)在DCM(1.0mL)中的混合物在带塞容器中在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(57mg,0.269mmol),并在3h后,将反应依次用饱和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ (2.0mL)和盐水(2.0mL)洗涤。有机层穿过疏水玻璃料,浓缩,并通过MDAP(高pH)纯化。将该物质溶解在二噁烷(0.5mL)中,并用4M HCl的二噁烷溶液(0.016mL,0.065mmol)处理。2h后,将溶剂在氮气流下蒸发,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-5-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-甲酰胺,盐酸盐(37mg,0.045mmol)。LCMS(高pH A): $R_t=1.31\text{min}$, $MH^+=782$

[3248] 实施例AR171

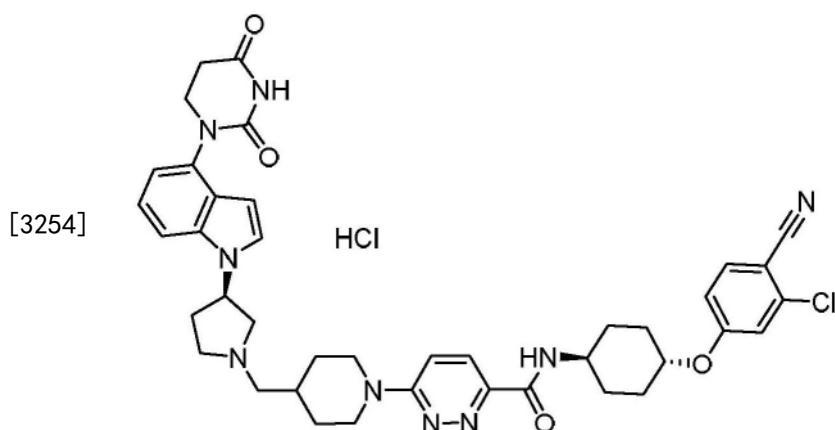
[3249] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((R)-3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-甲酰胺,盐酸盐(EAR171)



[3251] 将(R)-1-(1-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB33中所述制备;43mg,0.144mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;82mg,0.174mmol)在DCM(2.06mL)中的混合物在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(100mg,0.472mmol),并在16h后用DCM(20mL)稀释反应,依次用饱和NaHCO₃(水溶液)(15mL)和盐水(5mL)洗涤。用DCM(10mL)萃取水层。合并有机层,穿过疏水玻璃料,浓缩,并通过MDAP(高pH)纯化。将该物质溶解在二噁烷(0.5mL)中,并用4M HCl的二噁烷溶液(0.358mL,0.143mmol)处理。100min后,将溶剂在氮气流下蒸发,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((R)-3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺,盐酸盐(48.6mg,0.062mmol,收率42.9%)。LCMS(高pH A): Rt=1.31min, MH⁺=750.3, 752.2

[3252] 实施例AR172

[3253] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((S)-3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺,盐酸盐(EAR172)

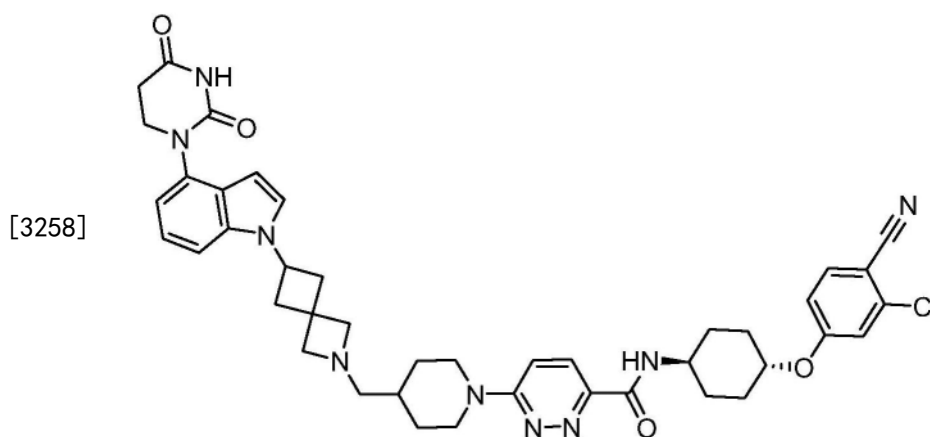


[3255] 将(S)-1-(1-(吡咯烷-3-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB34中所述制备;43mg,0.144mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;82mg,0.174mmol)在DCM(2.06mL)中的混合物在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(100mg,0.472mmol),并在16h后用DCM(20mL)稀释反应,依次用饱和NaHCO₃(水溶液)(15mL)和盐水

(5mL) 洗涤。用DCM(10mL) 萃取水层。合并有机层, 穿过疏水玻璃料, 浓缩, 并通过MDAP (高pH) 纯化。将该物质溶解在二噁烷 (0.5mL) 中, 并用4M HCl的二噁烷溶液 (0.375mL, 0.15mmol) 处理。100min后, 在氮气流下蒸发溶剂, 得到N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基)-6-(4-(((S)-3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基) 吡咯烷-1-基) 甲基) 哌啶-1-基) 哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐 (50.2mg, 0.064mmol, 收率44.3%)。LCMS (高pH A): Rt = 1.31min, $MH^+ = 750.2, 752.2$

[3256] 实施例AR173

[3257] N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基)-6-(4-((6-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基) 甲基) 哌啶-1-基) 哒嗪-3-甲酰胺 (EAR173)

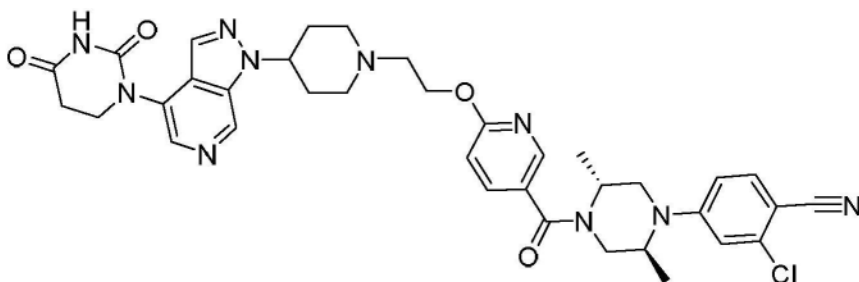


[3259] 将1-(1-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (可按照实施例ECB35中所述制备; 80.6mg, 0.124mmol) 和N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基) 哒嗪-3-甲酰胺 (可按照描述95中所述制备; 70.3mg, 0.150mmol) 在DCM(2.5mL) 中的混合物在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (79mg, 0.373mmol), 并在16h后用DCM(20mL) 稀释反应, 依次用饱和 $NaHCO_3$ (水溶液) (15mL) 和盐水 (5mL) 洗涤。用DCM(10mL) 萃取水层。合并有机层, 穿过疏水玻璃料, 浓缩并通过MDAP (高pH) 纯化。将该物质溶解在二噁烷 (0.5mL) 中, 并用4M HCl的二噁烷溶液 (0.023mL, 0.09mmol) 处理。在100min后, 在氮气流下蒸发溶剂, 得到被杂质污染的产物。将该物质溶解于DMSO: 甲醇 3:1 (1mL) 中并通过MDAP (高pH) 纯化, 得到N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基)-6-(4-((6-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基) 甲基) 哌啶-1-基) 哒嗪-3-甲酰胺 (21mg, 0.027mmol, 收率21.77%)。LCMS (高pH A): Rt = 1.25min, $MH^+ = 776.3, 778.2$

[3260] 实施例AR174

[3261] 2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-基) 哌啶-1-基) 乙氧基) 烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基) 苯甲腈 (EAR174)

[3262]

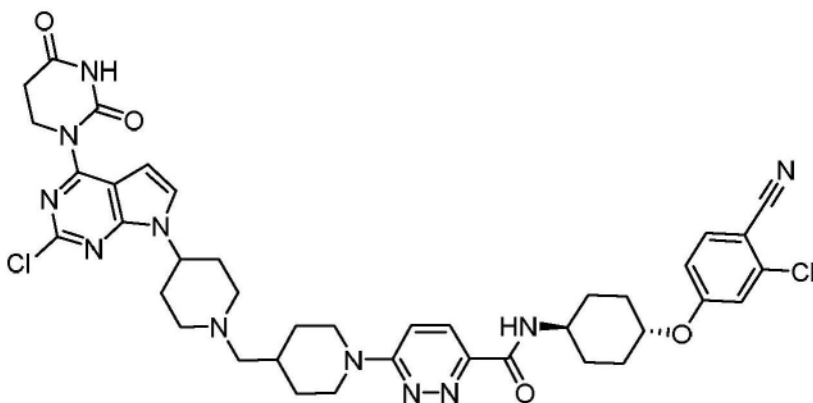


[3263] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB8中所述制备;28mg,0.089mmol)和2-氯-4-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(6-(2-氧代乙氧基)烟酰基)哌嗪-1-基)苯甲腈(可按照描述276中所述制备;37mg,0.090mmol)的混合物在DCM(3mL)中在室温搅拌0.5h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(57mg,0.269mmol),并将反应在室温搅拌19h。将混合物在DCM(10mL)和饱和碳酸氢钠(10mL)之间分配,并分离有机相。用DCM(5mLx2)萃取水相。合并的有机相用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤,干燥,蒸发并通过MDAP(甲酸)纯化,得到2-氯-4-((2S,5R)-4-(6-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙氧基)烟酰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲腈(11.3mg,0.016mmol,收率17.84%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.02\text{min}$, $MH^+=711.2$

[3264] 实施例AR175

[3265] 6-(4-((4-(2-氯-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR175)

[3266]

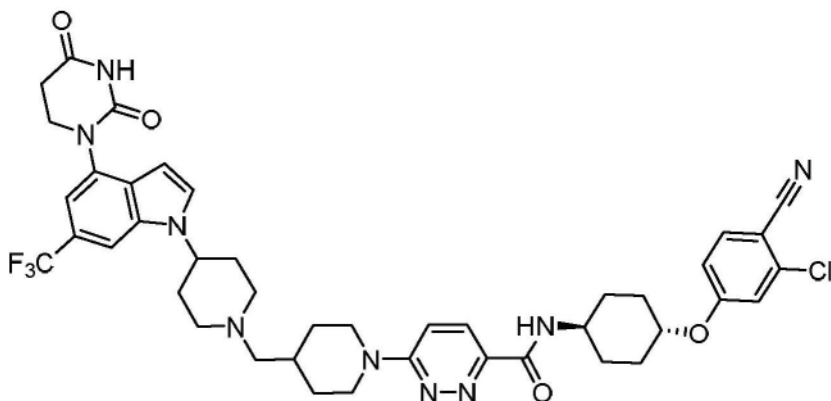


[3267] 将1-(2-氯-7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB36中所述制备;40mg,0.115mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;64.4mg,0.138mmol)在DCM(2.0mL)中的混合物在带塞容器中在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(72.9mg,0.344mmol),并在64h后将反应用DCM稀释,并依次用饱和 NaHCO_3 (水溶液)和盐水洗涤。将有机层穿过疏水玻璃料,浓缩,在1:1DMSO:甲醇(1mL)中稀释,并通过MDAP(高pH)纯化,得到6-(4-((4-(2-氯-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(40mg,0.047mmol,收率41.4%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.35\text{min}$, $MH^+=800.2$

[3268] 实施例AR176

[3269] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (EAR176)

[3270]

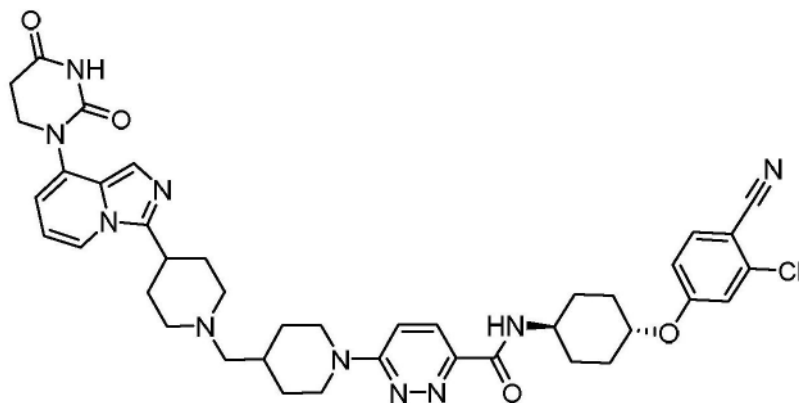


[3271] 将1-(1-(哌啶-4-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB37中所述制备;43.6mg,0.115mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;64.4mg,0.138mmol)在DCM(2.0mL)中的混合物在带塞容器中在室温搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(72.9mg,0.344mmol),并在64h后将反应用DCM稀释,并依次用饱和NaHCO₃(水溶液)和盐水洗涤。有机层穿过疏水玻璃料,浓缩,在1:1DMSO:甲醇(1mL)中稀释,并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(40mg,0.046mmol,收率39.8%)。LCMS(高pH A):Rt=1.38min,MH⁺=832.2

[3272] 实施例AR177

[3273] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(8-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (EAR177)

[3274]

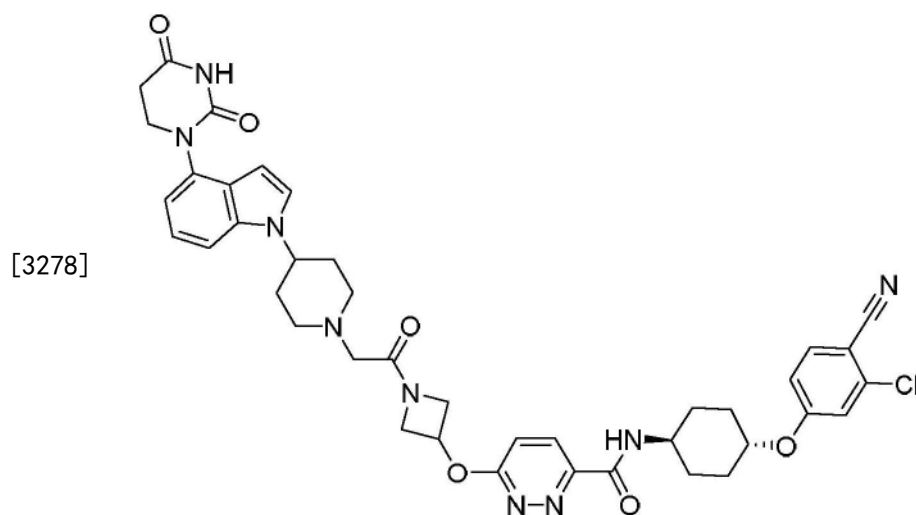


[3275] 将1-(3-(哌啶-4-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB38中所述制备;50mg,0.16mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;70mg,0.15mmol)在DCM(2.0mL)中的混合物搅拌30min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(95mg,0.449mmol),并在18h后,将反应用DCM(5mL)稀释,并用饱和NaHCO₃(水溶液)(5mL)洗涤。水

相用DCM(2X 5mL)萃取。将合并的有机层干燥、浓缩,并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(8-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(17mg, 0.022mmol, 收率14.85%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.14\text{min}$, $MH^+=765.3$

[3276] 实施例AR178

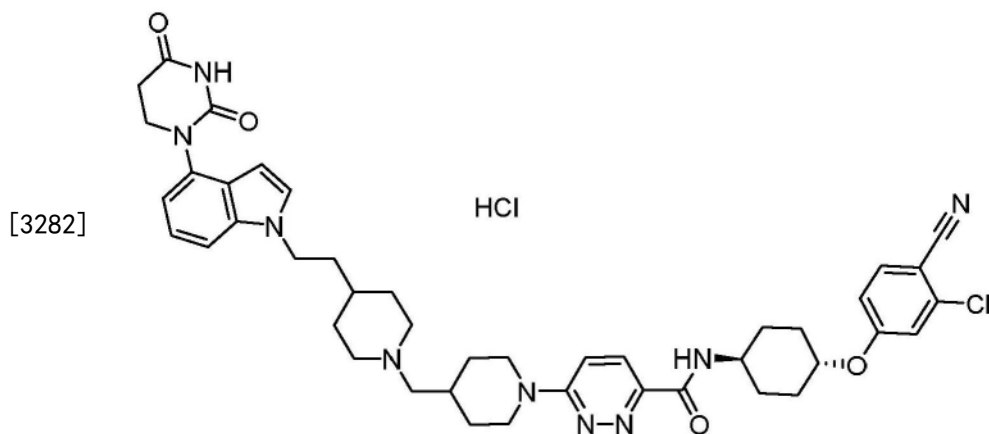
[3277] N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((1-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR178)



[3279] 向在DMF(3mL)中的2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酸,三氟乙酸盐(可按照实施例ECBL4中所述制备;71mg, 0.088mmol)和6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述289中所述制备;38mg, 0.089mmol)和HATU(40.5mg, 0.107mmol)添加DIPEA(0.078mL, 0.444mmol)。18h后,反应直接通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((1-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)哒嗪-3-甲酰胺(15.3mg, 0.020mmol, 收率22.08%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.11\text{min}$, $MH^+=780.2$

[3280] 实施例AR179

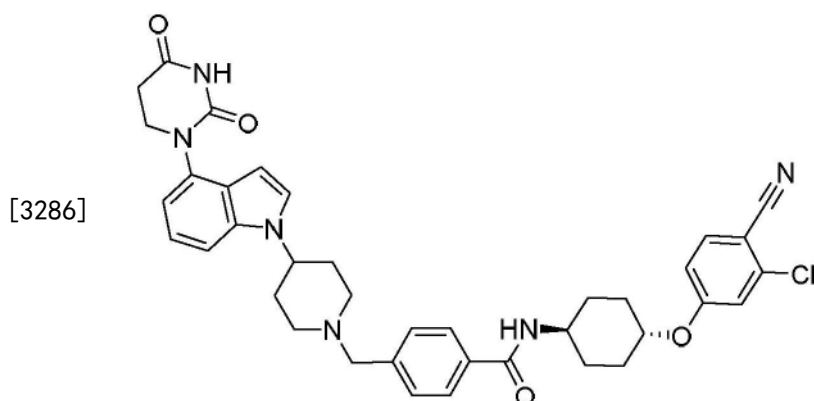
[3281] N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(AR179)



[3283] 将1-(1-(2-(哌啶-4-基)乙基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB39中所述制备;37.8mg,0.111mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;62.4mg,0.133mmol)在DCM(1.5mL)中的混合物搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(70.6mg,0.333mmol),并在16h后将反应用DCM(20mL)稀释,并依次用饱和NaHCO₃(水溶液)(15mL)和盐水(5mL)洗涤。用DCM(10mL)萃取水相。将合并的有机层干燥、浓缩,并通过MDAP(高pH)纯化,得到物质,将其溶于二噁烷(0.5mL)中,并用HCl(4M于二噁烷中)(0.011mL,0.045mmol)处理。2h后,将反应浓缩,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(14.3mg,0.017mmol,收率15.54%)。LCMS(高pH A):Rt=1.34min,MH⁺=792.28

[3284] 实施例AR180

[3285] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(AR180)

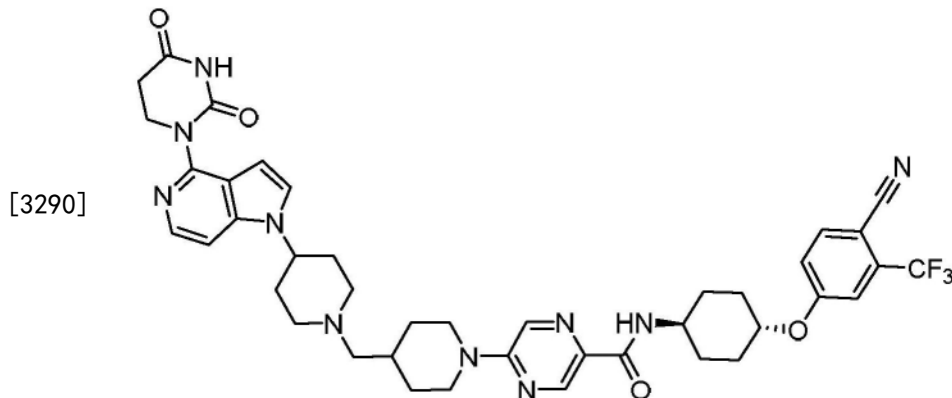


[3287] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB1中所述制备;50mg,0.16mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-甲酰基苯甲酰胺(可按照描述105中所述制备;60mg,0.157mmol)在DCM(5mL)中的混合物搅拌2h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(91mg,0.427mmol),并在2h后将反应用饱和碳酸氢钠溶液(10ml)淬灭,搅拌20分钟,然后分离有机层,在真空中蒸发,并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吲哚-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(23mg,0.034mmol,收率23.77%)。LCMS(高pH A):Rt=

1.22min, $MH^+ = 679.2$

[3288] 实施例AR181

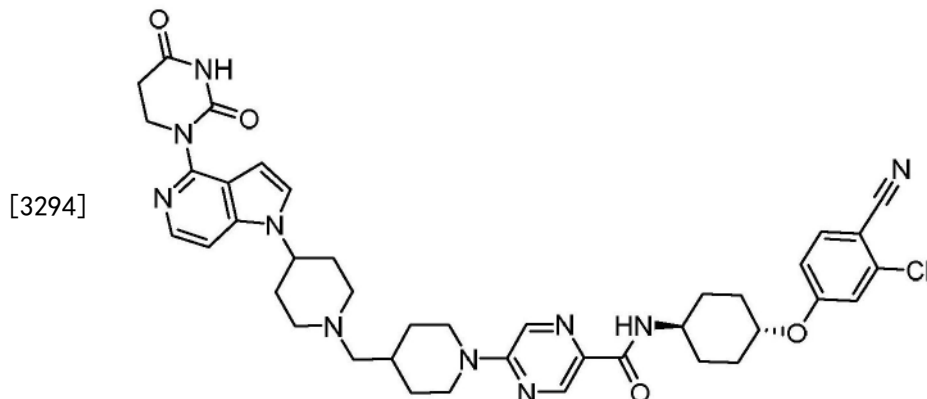
[3289] N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (EAR181)



[3291] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB25中所述制备;52mg,0.166mmol)和N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(可按照描述98中所述制备;92mg,0.183mmol)的混合物在DCM(3mL)中搅拌。45分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(106mg,0.498mmol),并将混合物搅拌2h,然后在DCM(10mL)和水(10mL)之间分配。分离有机相。用DCM(5mLx2)萃取水相,并将合并的有机相用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤。干燥有机相,浓缩并溶解在1:1甲醇:DMSO中。沉淀物缓慢结晶并用二乙醚研磨。将物质溶解在DCM中,并蒸发溶剂,得到N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(62mg,0.078mmol,收率46.8%)。LCMS(高pH A): $R_t = 1.22\text{min}$, $MH^+ = 799.3$

[3292] 实施例AR182

[3293] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (EAR182)

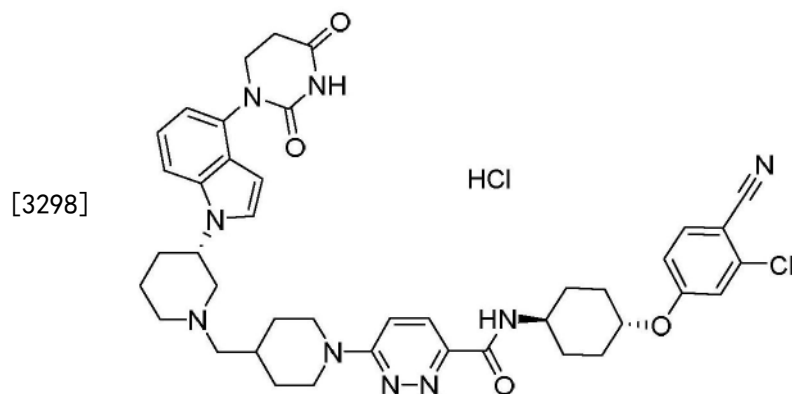


[3295] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

(可按照实施例ECB25中所述制备;49.5mg,0.158mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(可按照描述99中所述制备;81mg,0.174mmol)的混合物在DCM(3mL)中搅拌。30分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(100mg,0.474mmol),并将混合物搅拌2.25h,然后在DCM(10mL)和水(10mL)之间分配。分离有机相。并用DCM(5mLx2)萃取水相,并用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤合并的有机相。干燥有机相,浓缩并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(56.5mg,0.074mmol,收率46.7%)。LCMS(高pH A):Rt=1.20min, MH⁺=765.3

[3296] 实施例AR183

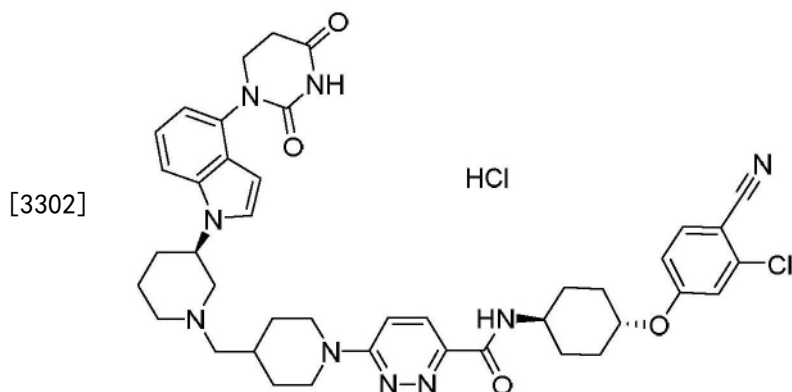
[3297] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((R)-3-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(AR183)



[3299] 将(R)-1-(1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB40中所述制备;37.8mg,0.111mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;97mg,0.208mmol)在DCM(2.5mL)中的混合物搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(120mg,0.567mmol),并在2h后用DCM(20mL)稀释反应,并依次用饱和NaHCO₃(水溶液)(15mL)和盐水(5mL)洗涤。用DCM(10mL)萃取水相。将合并的有机层干燥、浓缩,溶于DMSO:甲醇3:1(2mL)中,并通过MDAP(高pH)纯化,得到物质,将其溶于二噁烷(0.5mL)中,并用HCl(4M于二噁烷中)(0.060mL,0.238mmol)处理。2h后,将反应浓缩,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((R)-3-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(77.1mg,0.096mmol,收率56.0%)。LCMS(高pH A):Rt=1.33min, MH⁺=764.2,766.1

[3300] 实施例AR184

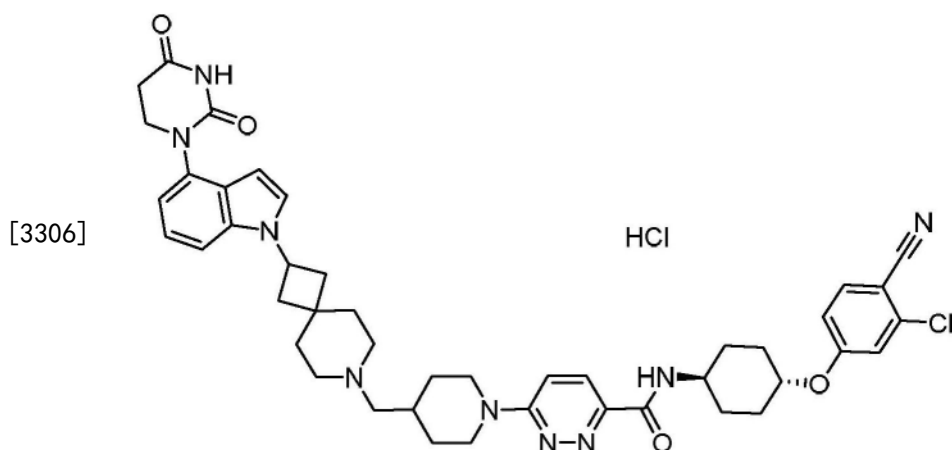
[3301] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((S)-3-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(EAR184)



[3303] 将(S)-1-(1-(哌啶-3-基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB41中所述制备;61.7mg,0.198mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;112mg,0.239mmol)在DCM(2.8mL)中的混合物搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(138mg,0.652mmol),并在2h后用DCM(20mL)稀释反应,并依次用饱和NaHCO₃(水溶液)(15mL)和盐水(5mL)洗涤。用DCM(10mL)萃取水相。将合并的有机层干燥、浓缩,溶于DMSO:甲醇3:1(2mL)中,并通过MDAP(高pH)纯化,得到物质,将其溶于二噁烷(0.5mL)中,并用HCl(4M于二噁烷中)(0.056mL,0.223mmol)处理。2h后,将反应浓缩,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((S)-3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(72.6mg,0.091mmol,收率45.9%)。LCMS(高pH A):Rt=1.33min,MH⁺=764.2,766.1

[3304] 实施例AR185

[3305] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(EAR185)

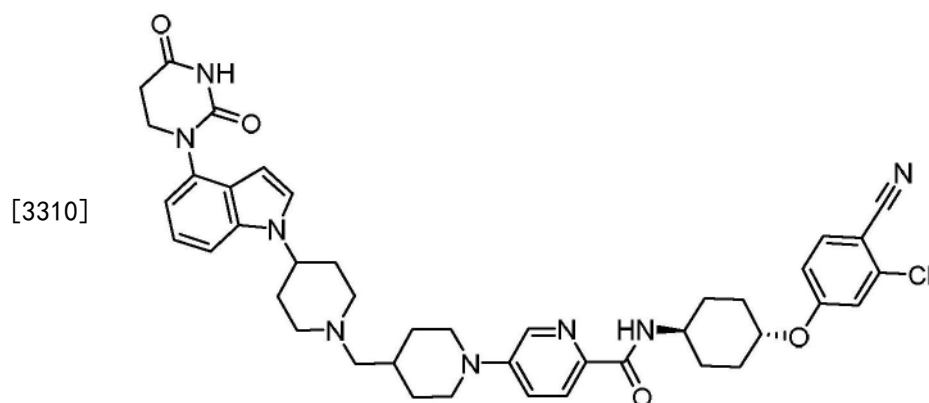


[3307] 将1-(1-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB42中所述制备;57mg,0.137mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;78mg,0.166mmol)在DCM(2mL)中的混合物搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(87mg,0.412mmol),并在1.5h后用DCM(20mL)稀释反应,并依次用饱和NaHCO₃(水溶液)(15mL)和盐水(5mL)洗涤。用DCM(10mL)萃取水相。将合并的有机层干燥、浓缩并溶解在DMSO:甲醇3:1

(2mL)中。固体开始沉淀,在超声处理和温和加热后沉淀物增加。通过过滤收集该固体,并用甲醇研磨两次,溶于二噁烷(1mL)和HCl(4M于二噁烷中,0.085mL,0.34mmol),浓缩,溶解于DMSO(1mL)中,并通过MDAP(高pH)纯化,得到物质,将其溶于二噁烷(0.5mL)中,并用HCl(4M于二噁烷中,0.044mL,0.176mmol)处理。1h后,将反应浓缩,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(29.2mg,0.035mmol,收率25.3%)。LCMS(高pH A):Rt=1.35min,MH⁺=804.2,806.1

[3308] 实施例AR186

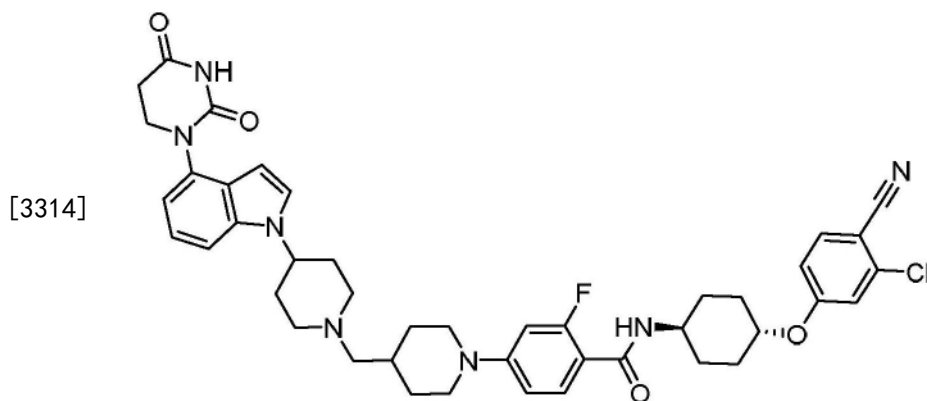
[3309] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺(AR186)



[3311] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB1中所述制备;53mg,0.170mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶甲酰胺(可按照描述301中所述制备;80mg,0.171mmol)的混合物在DCM(5mL)中搅拌。30分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(109mg,0.514mmol),并将混合物搅拌18h。添加饱和碳酸氢钠溶液(5mL),并在15分钟后,分离有机相。用二氯甲烷(5mL)萃取水相。将合并的有机物干燥、浓缩并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺(31mg,0.041mmol,收率23.70%)。LCMS(高pH A):Rt=1.34min,MH⁺=763.3

[3312] 实施例AR187

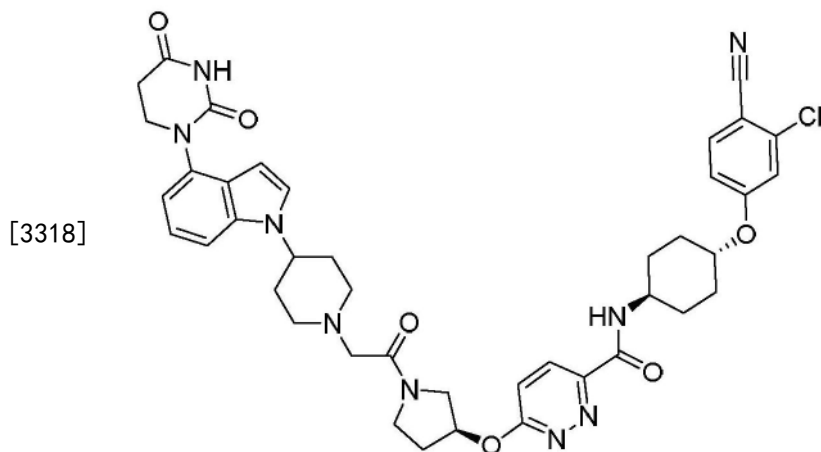
[3313] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-氟苯甲酰胺(EAR187)



[3315] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB1中所述制备;42mg,0.134mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-氟-4-(4-甲酰基哌啶-1-基)苯甲酰胺(可按照描述304中所述制备;80mg,0.171mmol)的混合物在DCM(5mL)中搅拌。30分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(84mg,0.397mmol),并将混合物搅拌18h。添加饱和碳酸氢钠溶液(5mL),并在15分钟后,分离有机相。水相用二氯甲烷(5mL)萃取。将合并的有机物干燥、浓缩并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-氟苯甲酰胺(28mg,0.036mmol,收率27.1%)。LCMS(高pH A):Rt=1.38min,MH⁺=780.3

[3316] 实施例AR188

[3317] N-((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(((S)-1-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)乙酰基)吡咯烷-3-基)氧基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR188)

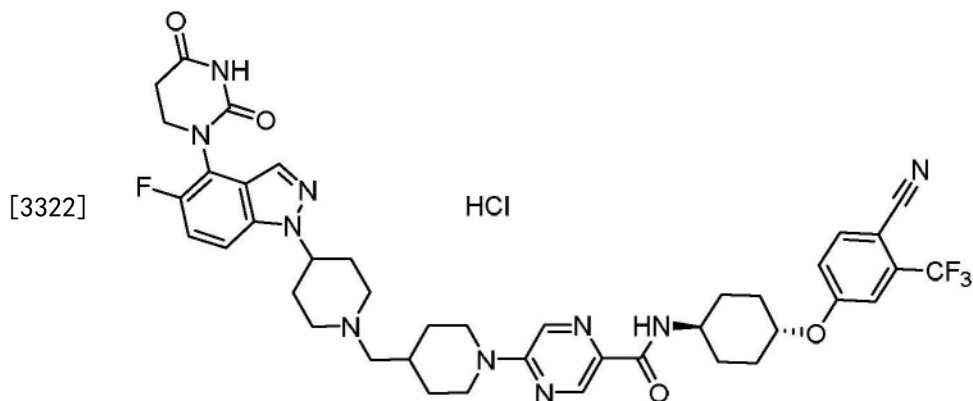


[3319] 向在DMF(1mL)中的2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)乙酸三氟乙酸盐(可按照实施例ECBL4中所述制备;116mg,0.144mmol)、N-((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(((S)-吡咯烷-3-基)氧基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述306中所述制备;63.6mg,0.144mmol)和HATU(65.7mg,0.173mmol)添加DIPEA(0.126mL,0.720mmol)。1h后,反应直接通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4S)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(((S)-1-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)乙酰基)吡咯烷-3-基)氧基)哒嗪-3-甲酰胺(18.4mg,0.023mmol,收率

16.09%)。LCMS (高pH A): $R_t=1.13\text{min}$, $MH^+=794.2$

[3320] 实施例AR189

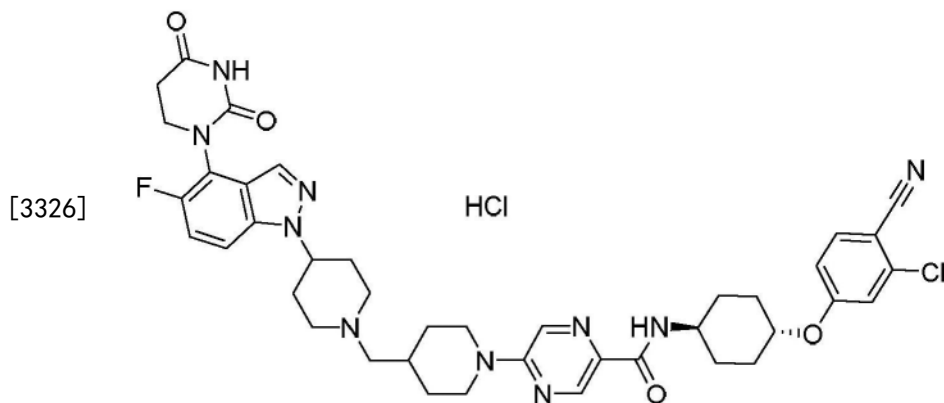
[3321] N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-5-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐 (EAR189)



[3323] 将1-(5-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB21中所述制备;70mg,0.211mmol)和N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(可按照描述98中所述制备;106mg,0.211mmol)的混合物在DCM(1.5mL)中搅拌。10分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(67mg,0.316mmol),并将混合物搅拌5h,依次用饱和NaHCO₃(aq)(2.0mL)和盐水(2.0mL)洗涤,穿过疏水玻璃料并通过Xselect CSH Prep C18(150x30mm,5μm)柱用50-100% MeCN在10mM NH₄HCO₃的水溶液中(用NH₃水溶液调节至pH 10)洗脱纯化,得到溶于DCM(0.25mL)和1,4-二噁烷(0.25mL)中的物质。添加4M HCl在1,4-二噁烷(25μL,0.100mmol)中的溶液,并将悬浮液在带塞容器在室温搅拌1h。在氮气流下蒸发溶剂,得到N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(2,4-二氧化代四氢嘧啶-1(2H)-基)-5-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(52mg,0.061mmol,收率28.8%)。LCMS(高pH A):Rt=1.31min,MH⁺=817.2

[3324] 实施例AR190

[3325] N-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*))-基)-5-氟-1*H*-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐 (EAR190)

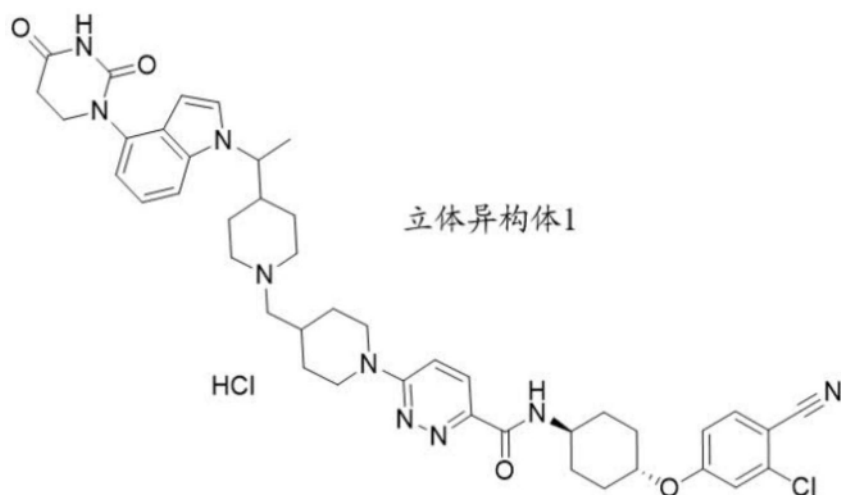


[3327] 将1-(5-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB21中所述制备;70mg,0.211mmol)和N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(可按照描述98中所述制备;99mg,0.211mmol)的混合物在DCM(1.5mL)中搅拌。10分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(67mg,0.316mmol),并将混合物搅拌5h,依次用饱和NaHCO₃(水溶液)(2.0mL)和盐水(2.0mL)洗涤,穿过疏水玻璃料,并通过Xselect CSH Prep C18(150x30mm,5μm)柱用50-100% MeCN在10mM NH₄HCO₃的水溶液中(用NH₃水溶液调节至pH10)洗脱纯化,得到溶解在DCM(0.25mL)和1,4-二噁烷(0.25mL)中的物质。添加4M HCl的1,4-二噁烷溶液(14μL,0.056mmol),并将悬浮液在室温在带塞容器中搅拌1h。在氮气流下蒸发溶剂,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-5-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(27mg,0.033mmol,收率15.59%)。LCMS (高pH A):Rt=1.30min,MH⁺=783

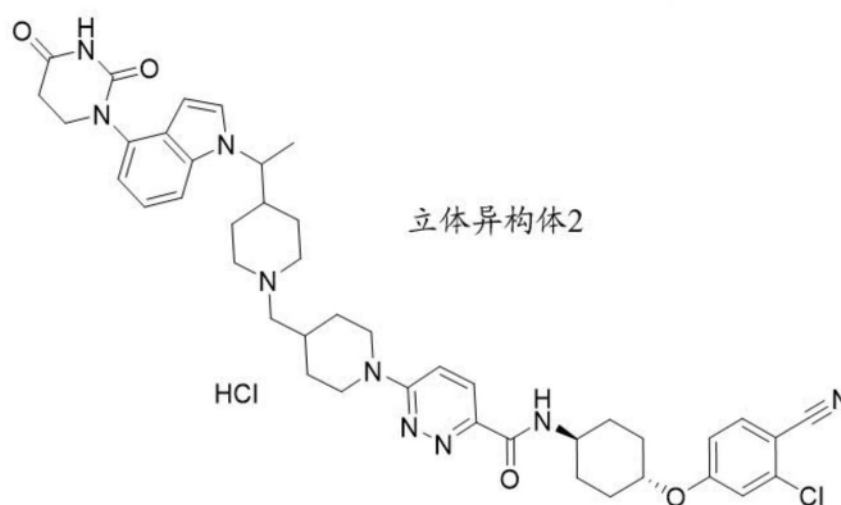
[3328] 实施例AR191和AR191

[3329] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(1-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺盐酸盐,立体异构体1(EAR191)和

[3330] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(1-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺盐酸盐,立体异构体2(EAR192)



[3331]



[3332] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺(可按照描述95中所述制备;100mg,0.213mmol)和1-(1-(1-(哌啶-4-基)乙基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB43中所述制备;60mg,0.176mmol)悬浮于DCM(2.5mL)中。10min后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(122mg,0.576mmol)。17h后,用DCM(20mL)稀释混合物,用NaHCO₃(15mL)和盐水(5mL)洗涤,并用DCM(10mL)萃取水层。合并有机物,通过穿过疏水玻璃料干燥,并通过Xbridge Prep Shield C18(150x30mm,5 μm)用40-100% MeCN在10mM NH₄HCO₃的水溶液中(用NH₃水调节至pH10)洗脱纯化。该物质通过30mmx25cm Chiralpak ID(5um)柱进行手性分离,用50% MeCN(+0.2%异丙胺):50% MeOH(+0.2%异丙胺)洗脱,得到立体异构体1和2。

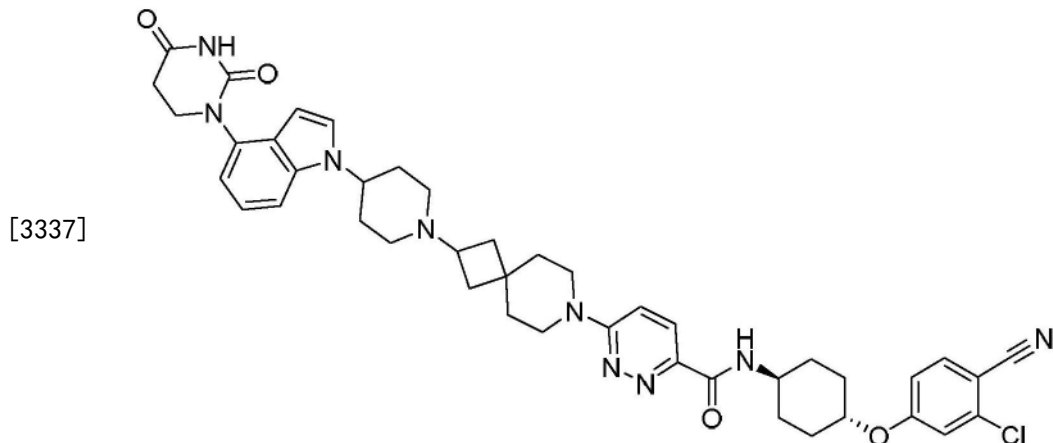
[3333] 向在二噁烷(0.5mL)中的第一洗脱异构体添加HCl(4M于二噁烷中)(0.032mL,0.126mmol)。将所得悬浮液在室温搅拌90min并浓缩,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(1-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺盐酸盐,立体异构体1(37mg,0.045mmol,收率26.5%)。LCMS(高pH A):Rt=1.34min,MH⁺=792.2,794.2。

[3334] 向在二噁烷(0.5mL)中的第二洗脱异构体添加HCl(4M于二噁烷中)(0.037mL,0.148mmol)。将所得悬浮液在室温搅拌90min并浓缩,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(1-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)

哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐,立体异构体2(40.8mg,0.049mmol,收率29.1%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.35\text{min}$, $MH^+=792.2,794.1$

[3335] 实施例AR193

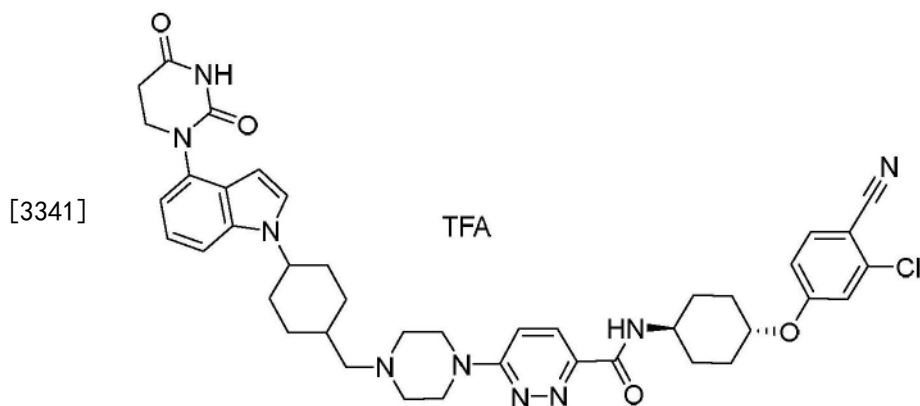
[3336] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR193)



[3338] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB1中所述制备;50mg,0.160mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述310中所述制备;100mg,0.202mmol)的混合物在DCM(1mL)中搅拌。2h后,添加三乙氧基硼氢化钠(70mg,0.330mmol),并将混合物搅拌39h。添加饱和碳酸氢钠溶液(2mL),并在5分钟后,分离有机相。水相用二氯甲烷(2×2mL)萃取。将合并的有机物干燥、浓缩并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-2-氟苯甲酰胺(28mg,0.036mmol,收率27.1%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.28\text{min}$, $MH^+=790.3$

[3339] 实施例AR194

[3340] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺,三氟乙酸盐(EAR194)

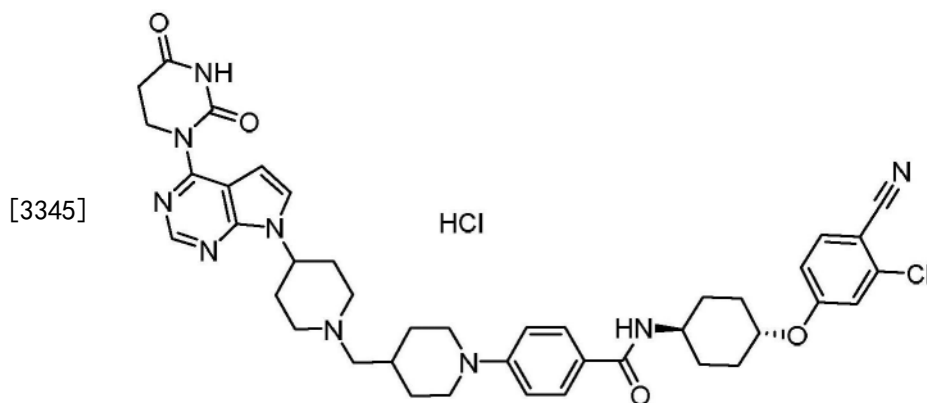


[3342] 向在DCM(5mL)中的(1r,4r)-4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基

基) 甲基) 四氢嘧啶-1 (2H) -基) -1H-吡啶-1-基) 环己烷-1-甲醛 (可按照描述315中所述制备; 98mg, 0.209mmol)、N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基)-6-(哌嗪-1-基) 哒嗪-3-甲酰胺三氟乙酸盐 (可按照描述121中所述制备; 116mg, 0.209mmol) 添加乙酸 (0.036mL, 0.626mmol)。15分钟后, 添加三乙酰氧基硼氢化钠 (111mg, 0.522mmol), 随后搅拌6h, 然后添加三氟乙酸 (0.322mL, 4.17mmol)。2h后, 添加另一部分的三氟乙酸 (0.322mL, 4.17mmol), 搅拌过夜, 在冰水浴中冷却, 并缓慢用氨 (7M于甲醇中) (2.98mL, 20.87mmol) 处理。10min后, 将反应温热至室温, 搅拌2h, 浓缩, 溶于EtOAc (10mL), 并用饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL) 稀释。分离各层, 并用EtOAc (10mL) 萃取水层。将合并的有机层通过疏水填料过滤, 浓缩, 并经 Zorbax SB-苯基 (150x30mm, 5 μ m) 柱用40-100% MeCN (0.1% TFA) 于水 (0.1% TFA) 中洗脱纯化, 得到N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1 (2H) -基) -1H-吡啶-1-基) 环己基) 甲基) 哌嗪-1-基) 哒嗪-3-甲酰胺, 三氟乙酸盐 (57mg, 0.065mmol, 收率31%)。LCMS (高pH A): Rt=1.33min, MH⁺=764.3, 766.2

[3343] 实施例AR195

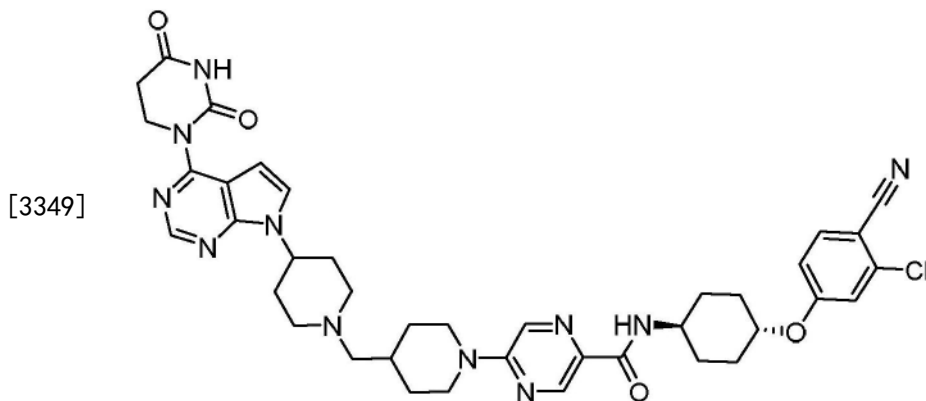
[3344] N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基)-4-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1 (2H) -基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基) 哌啶-1-基) 甲基) 哌啶-1-基) 苯甲酰胺盐酸盐 (EAR195)



[3346] 将N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基)-4-(4-甲酰基哌啶-1-基) 苯甲酰胺 (可按照描述266中所述制备; 77mg, 0.165mmol) 和1-(7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 二氢嘧啶-2,4 (1H, 3H) -二酮 (可按照实施例ECB17中所述制备; 50mg, 0.159mmol) 在DCM (3mL) 中搅拌。20min后, 添加三乙酰氧基硼氢化钠 (172mg, 0.812mmol)。6h后, 将反应在DCM (10mL) 和水 (10mL) 之间分配, 并分离有机相。水相用DCM (5mLx2) 萃取, 并将合并的有机相用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 干燥, 蒸发, 并通过MDAP (高pH) 纯化, 得到残余物, 将其溶解在2:1乙腈和水溶剂中, 并用乙酸乙酯中的HCl处理, 得到N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基)-4-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1 (2H) -基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基) 哌啶-1-基) 甲基) 哌啶-1-基) 苯甲酰胺盐酸盐 (40mg, 0.050mmol, 收率31.4%)。LCMS (高pH A): Rt=1.22min, MH⁺=764.3

[3347] 实施例AR196

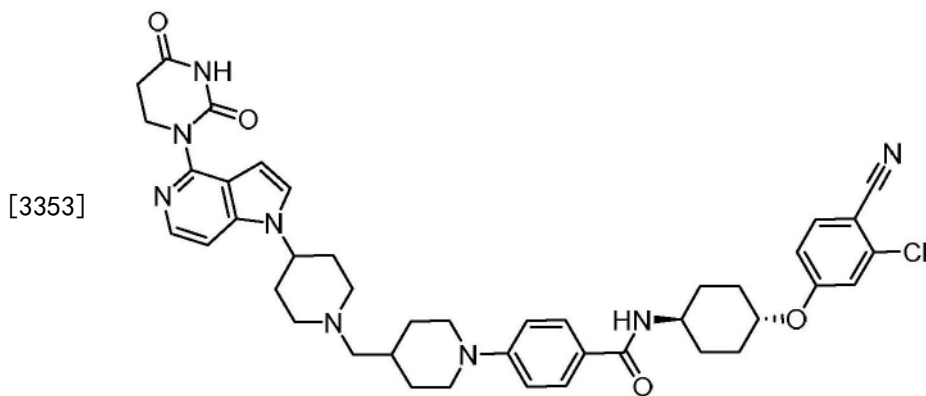
[3348] N-((1r, 4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基) 环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1 (2H) -基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基) 哌啶-1-基) 甲基) 哌啶-1-基) 吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐 (EAR196)



[3350] 将1-(7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB17中所述制备;67.4mg,0.214mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(可按照描述D99中所述制备;100mg,0.214mmol)的混合物在DCM(2.14mL)中搅拌。35分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(91mg,0.427mmol),并将混合物搅拌16.5h,然后在DCM(6mL)、盐水(1mL)和水(8mL)之间分配。分离有机相。用DCM(9mL)萃取水相,并浓缩合并的有机相,并通过MDAP(高pH)纯化,得到残余物,将其溶解在2:1乙腈和水(2mL)中,在冰水浴中冷却,并用HCl(4M于1,4-二噁烷中,27.9uL,1.5eq)处理。35分钟后,将反应浓缩,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(43.9mg,0.055mmol,收率25.6%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.23\text{min}$, $MH^+=766.3$

[3351] 实施例AR197

[3352] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(EAR197)

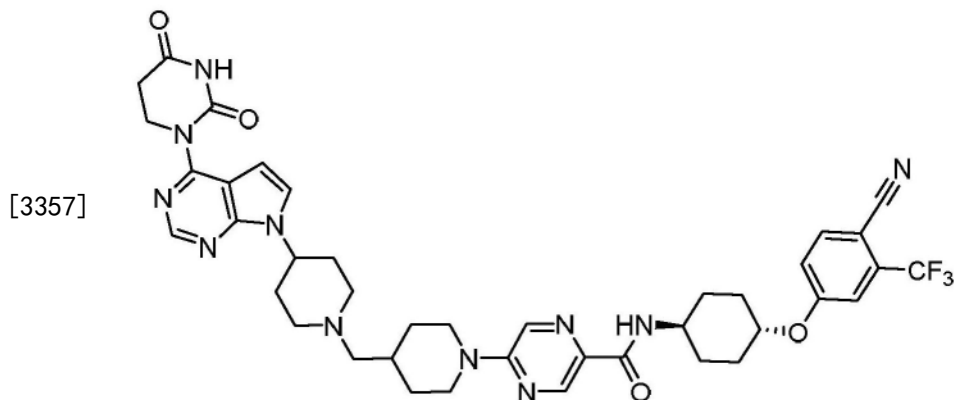


[3354] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-甲酰基哌啶-1-基)苯甲酰胺(可按照描述266中所述制备;52mg,0.112mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB25中所述制备;35mg,0.112mmol)在DCM(3mL)中搅拌2h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(71mg,0.335mmol),并将反应搅拌1h。添加饱和碳酸氢钠溶液(5mL),并将混合物搅拌10分钟。分离有机相。用二氯甲烷(5mL)萃取水相,并将合并的有机物干燥、蒸发并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯

并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(35mg,0.046mmol,收率41.1%)。LCMS(高pH A):Rt=1.21min,MH⁺=763.3

[3355] 实施例AR198

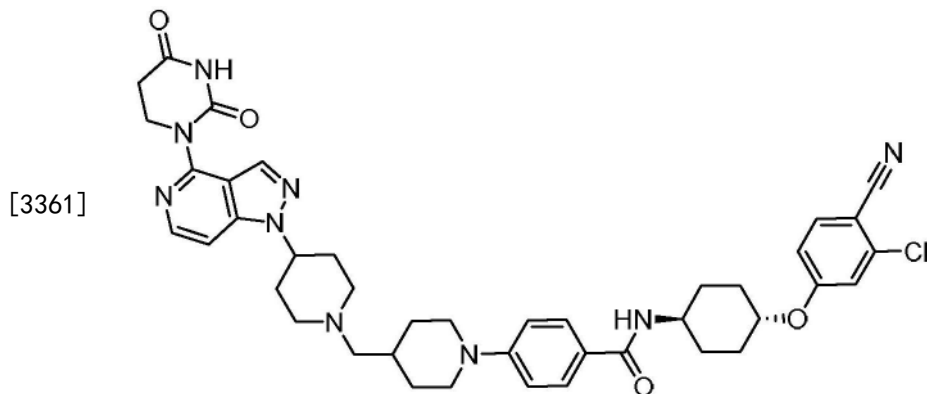
[3356] N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(EAR198)



[3358] 将1-(7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB17中所述制备;55mg,0.175mmol)和N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(可按照描述98中所述制备;92mg,0.183mmol)的混合物在DCM(3mL)中搅拌。20分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(185mg,0.875mmol),并将混合物搅拌6h,然后在DCM(10mL)和水(10mL)之间分配。分离有机相。用DCM(2x5mL)萃取水相,并将合并的有机相用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,浓缩并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(6.3mg,7.88 μ mol,收率4.50%)。LCMS(高pH A):Rt=1.24min,MH⁺=800.3

[3359] 实施例AR199

[3360] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺 (EAR199)

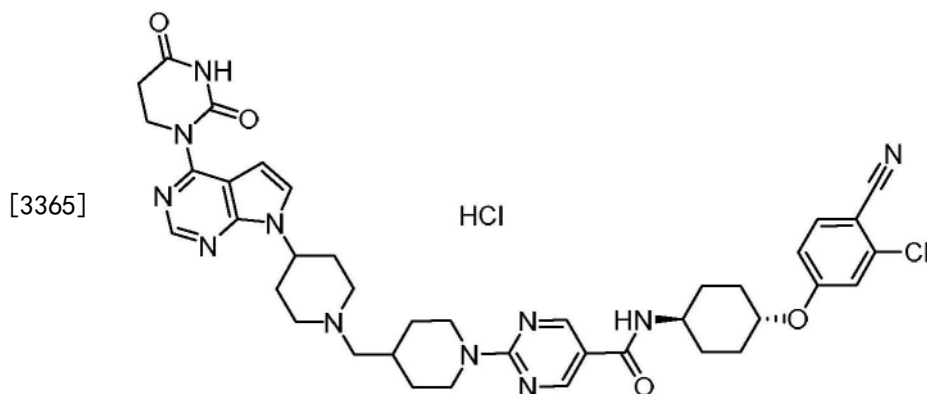


[3362] N-((1*r*,4*r*)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-甲酰基哌啶-1-基)苯甲酰胺 (可按照描述266中所述制备;79mg,0.170mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡

啉-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB7中所述制备;50mg,0.159mmol)在DCM(3mL)中搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(130mg,0.613mmol),并将反应搅拌2h。将反应混合物在DCM(10mL)和水(10mL)之间分配。分离有机相。用DCM(5mLx1)萃取水相,并用水(15mL)和盐水(15mL)洗涤合并的有机相。干燥并蒸发有机相。残余物通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺(51mg,0.064mmol,收率40.0%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.24\text{min}$, $MH^+=764.2$

[3363] 实施例AR200

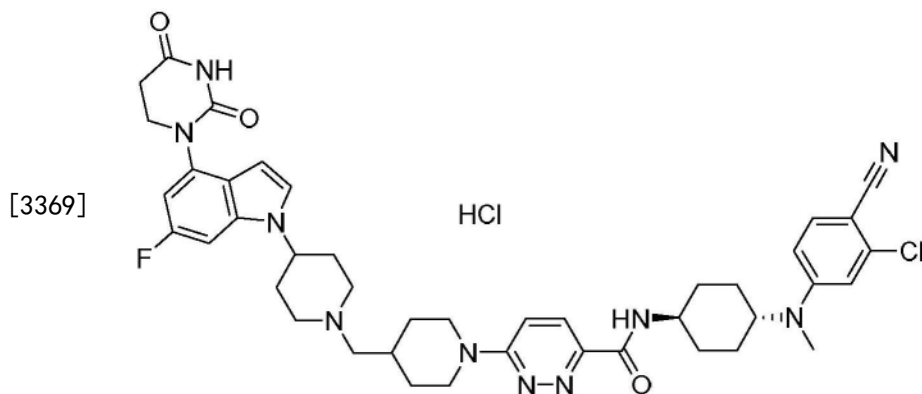
[3364] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐(EAR200)



[3366] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(可按照描述103中所述制备;84mg,0.180mmol)和1-(7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB17中所述制备;50mg,0.159mmol)在DCM(3mL)中搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(169mg,0.797mmol),并将反应搅拌21.5h。将反应混合物在DCM(10mL)和水(10mL)之间分配。分离有机相。用DCM(5mL)萃取水相,并用水(15mL)和盐水(15mL)洗涤合并的有机相。干燥并蒸发有机相。残余物通过MDAP(高pH)纯化,得到溶解在DCM中的物质,用2M HCl处理并浓缩,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐(7.4mg,9.22 μmol ,收率5.80%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.18\text{min}$, $MH^+=766.2$

[3367] 实施例AR201

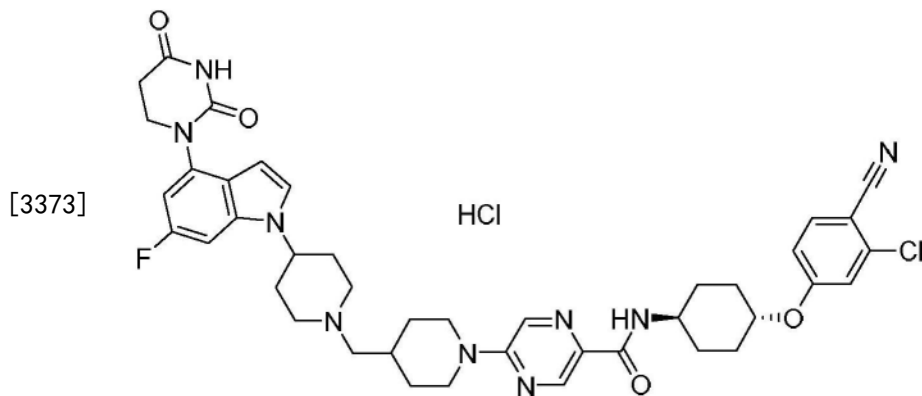
[3368] N-((1r,4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基氨基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(EAR201)



[3370] 向在DCM(2ml)中的N-((1r,4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基氨基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺(可按照描述317中所述制备;100mg,0.208mmol)添加1-(6-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB44中所述制备;68.2mg,0.206mmol)。30分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(88mg,0.415mmol)。1.5h后,混合物用DCM(8mL)和水(10mL)稀释,并分离各层。水层用DCM(2x10mL)萃取,并将合并的有机层穿过疏水玻璃料,浓缩并通过MDAP(高pH)纯化,得到溶解在DCM(3mL)中的物质,在冰水浴中冷却并用HCl(4M于1,4-二噁烷中,23.6uL,1.5eq)处理。40分钟后,将反应浓缩,得到N-((1r,4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基氨基)环己基)-6-(4-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺盐酸盐(33.4mg,0.040mmol,收率19.45%)。LCMS(高pH A):Rt=1.32min,MH⁺=795.1

[3371] 实施例AR202

[3372] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(EAR202)

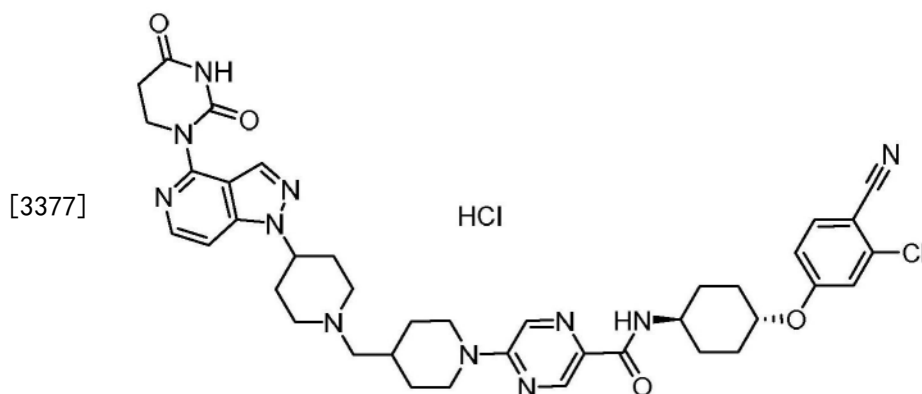


[3374] 向在DCM(2ml)中的N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(可按照描述99中所述制备;102mg,0.218mmol)添加1-(6-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB44中所述制备;72mg,0.218mmol)。30分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(92mg,0.436mmol)。2h后,混合物用DCM(8mL)和水(10mL)稀释,并分离各层。水层用DCM(10mL)萃取,并将合并的有机层穿过疏水玻璃料,浓缩并通过MDAP(甲酸)纯化,得到溶解在DCM(2.5mL)中的物质,将其在冰水浴中冷却并用HCl(4M于1,4-二噁烷中,40.5uL,1.5eq)处理。45分钟后,将反应浓缩,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-

基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(46.5mg, 0.057mmol, 收率26.1%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.32\text{min}$, $MH^+=782.2$

[3375] 实施例AR203

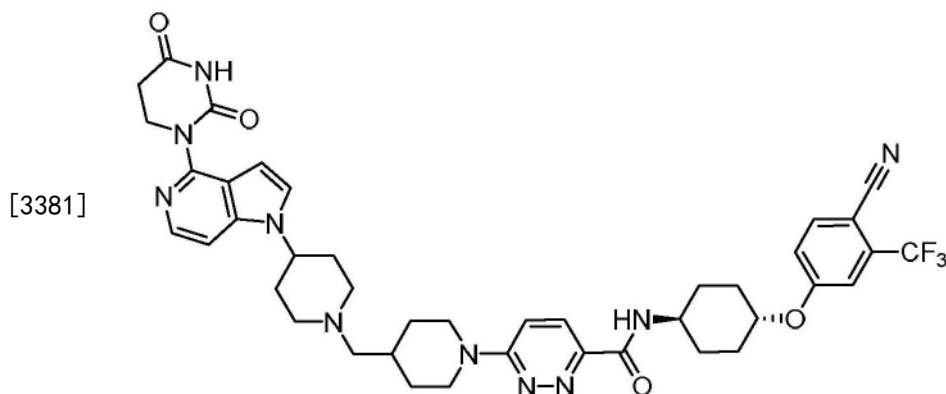
[3376] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(EAR203)



[3378] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(可按照描述99中所述制备;77mg,0.165mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB7中所述制备;50mg,0.159mmol)在DCM(3mL)中搅拌10min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(158mg,0.745mmol),并将反应搅拌4h。将混合物在DCM(10mL)和水(10mL)之间分配,并分离有机相。用DCM(5mLx1)萃取水相。将合并的有机相用水(15mL)和盐水(15mL)洗涤,干燥、蒸发并通过MDAP(高pH)纯化,得到溶解在氯仿-D和甲醇中的物质。向该悬浮液中添加2M氯化氢,然后除去溶剂,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(7.2mg,8.97 μmol ,收率5.64%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.24\text{min}$, $MH^+=766.2, 768.2$

[3379] 实施例AR204

[3380] N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR204)

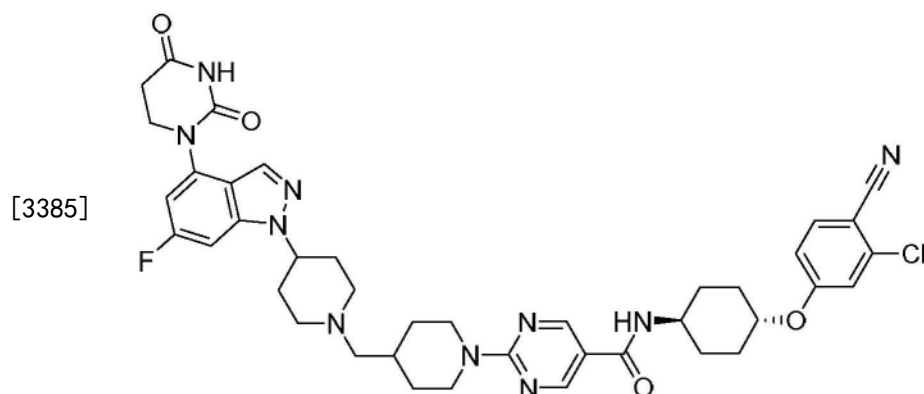


[3382] 将N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述97;52mg,0.112mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[3,

2-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB25中所述制备;35mg,0.112mmol)在DCM(3mL)中搅拌2h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(71mg,0.335mmol),并将反应搅拌17h。添加饱和碳酸氢钠溶液(5mL),并将混合物搅拌10分钟。分离有机相。用二氯甲烷(5mL)萃取水相,并将合并的有机物干燥、蒸发并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(24mg,0.030mmol,收率26.9%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.23\text{min}$, $MH^+=799.2$

[3383] 实施例AR205

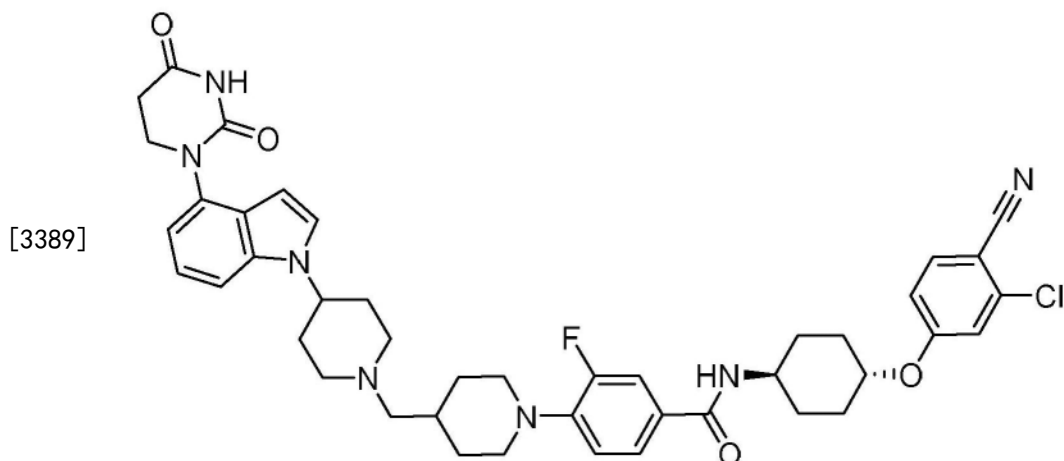
[3384] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(AR205)



[3386] 将在二氯甲烷(3mL)中的1-(6-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB10中所述制备;40mg,0.121mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(可按照描述103中所述制备;60mg,0.128mmol)在室温搅拌2h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(77mg,0.362mmol),并将反应混合物在室温搅拌17h。添加饱和碳酸氢钠溶液(5mL),并将混合物搅拌10分钟。分离有机相,并用二氯甲烷(5mL)萃取水相。干燥并蒸发合并的有机物。将残余物悬浮在热甲醇(3mL)中并过滤。用甲醇洗涤沉淀物并干燥,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(67mg,0.086mmol,收率70.9%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.25\text{min}$, $MH^+=783.2$

[3387] 实施例AR206

[3388] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲酰胺(EAR206)

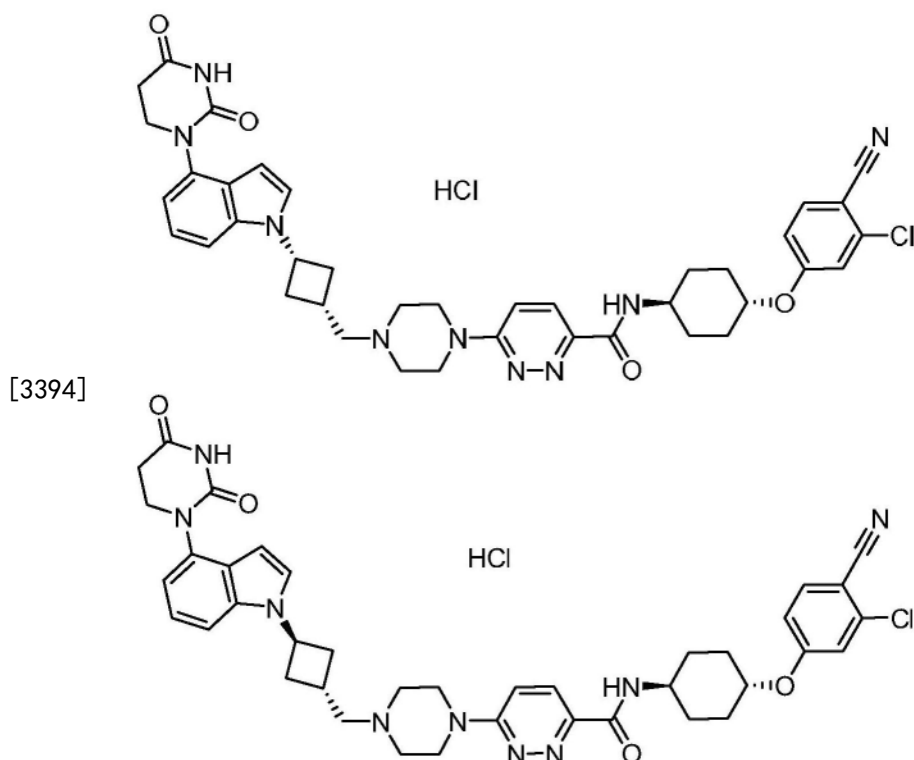


[3390] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-3-氟-4-(4-甲酰基哌啶-1-基)苯甲酰胺(可按照描述321中所述制备;55mg,0.114mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB1中所述制备;42mg,0.134mmol)在DCM(3mL)中搅拌。1h 40min后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(72.3mg,0.341mmol)。1h后,将反应在DCM(10mL)和饱和碳酸氢盐(10mL)之间分配,并分离有机相。水相用DCM(5mLx2)萃取。合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤,干燥,蒸发并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-4-(4-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)-3-氟苯甲酰胺(15.6mg,0.020mmol,收率17.59%)。LCMS(高pH A):Rt=1.36min,MH⁺=780.2

[3391] 实施例AR207和AR208

[3392] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((1s,3s)-3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)环丁基)甲基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐 (EAR207) 和

[3393] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((1r,3r)-3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)环丁基)甲基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐 (EAR208)

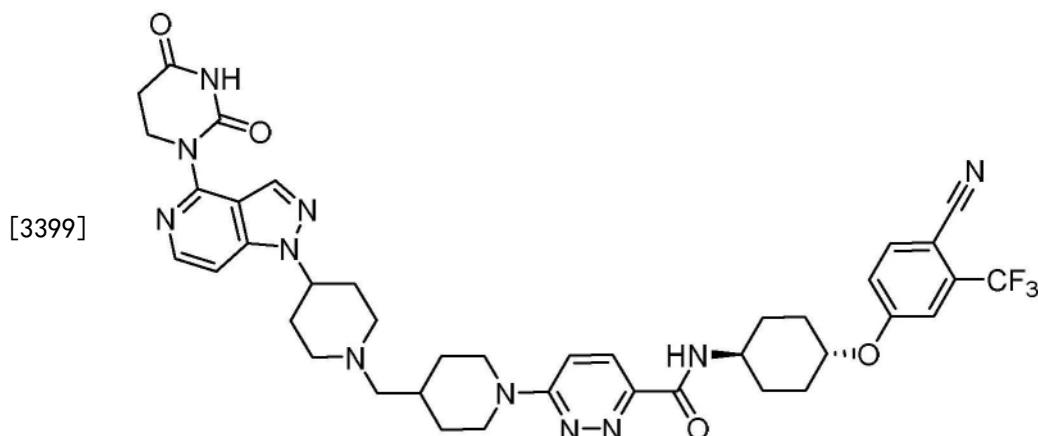


[3395] 向3-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)环丁烷-1-甲醛(可按照描述325中所述制备;81mg,0.183mmol)和N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺,三氟乙酸盐(可按照描述121中所述制备;102mg,0.183mmol)在DCM(5mL)中的溶液添加乙酸(0.032mL,0.550mmol)。15分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(97mg,0.459mmol)。6h后,添加三氟乙酸(0.283mL,3.67mmol),2h后添加另外的三氟乙酸(0.283mL,3.67mmol)。将反应静置过夜,然后在冰水浴中冷却,并缓慢添加氨(7M于甲醇中)(2.98mL,20.87mmol)。10min后,将反应温热至rt并搅拌2h。浓缩混合物,溶于EtOAc(10mL)中,并用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)稀释。分离各层,并用EtOAc(10mL)萃取水层。将合并的有机层穿过疏水玻璃料过滤,浓缩并通过Zorbax SB-苯基(150x30mm,5 μ m)柱用40-100% MeCN(0.1%三氟乙酸)于水(0.1% TFA)中洗脱纯化,得到物质,该物质通过4.6mm id x25cm Chiral ART Cellulose SJ(5 μ m)柱用1:1MeCN(0.2%异丙胺):水(0.2%异丙胺)洗脱进一步纯化,得到第一洗脱(46mg,0.062mmol,收率34%)和第二洗脱(20mg,0.027mmol,收率15%)异构体。将第一洗脱异构体悬浮于1:1MeCN:H₂O(2mL)中,并用HCl(4M于1,4-二噁烷中,28 μ L,1.8eq)处理。30min后,浓缩反应,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((1s,3s)-3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)环丁基)甲基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(37mg,0.048mmol)。LCMS(高pH A):Rt=1.18min,MH⁺=736.3。

[3396] 将第二洗脱异构体悬浮于1:1MeCN:H₂O(2mL)中,并用HCl(4M于1,4-二噁烷中,15 μ L,2.3eq)处理。30min后,浓缩反应,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((1r,3r)-3-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)环丁基)甲基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(15mg,0.019mmol)。LCMS(高pH A):Rt=1.20min,MH⁺=736.2

[3397] 实施例AR209

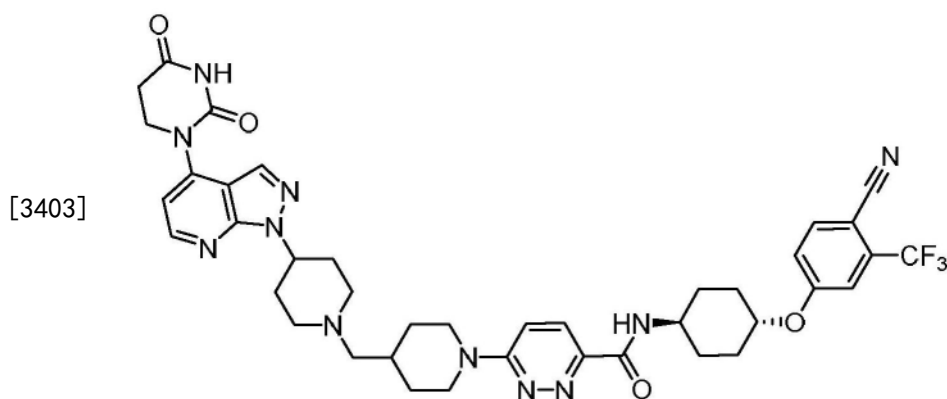
[3398] N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (EAR209)



[3400] 将在DCM(5mL)中的N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述97中所述制备;98mg,0.195mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB7中所述制备;35mg,0.111mmol)搅拌1h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(72mg,0.340mmol),步骤1.5h后,将混合物在DCM(10mL)和饱和碳酸氢盐(10mL)之间分配。分离有机相,并用DCM(5mLx2)萃取水相。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤,干燥,浓缩并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(41mg,0.051mmol,收率46.0%)。LCMS(高pH A):Rt=1.20min,MH⁺=800.3

[3401] 实施例AR210

[3402] N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (EAR210)

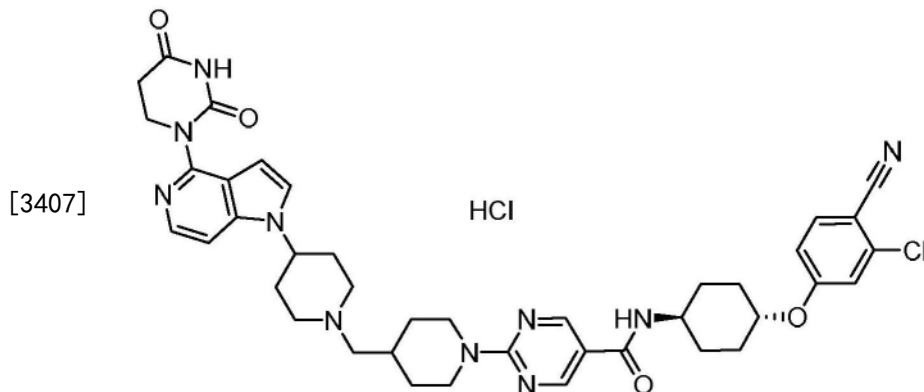


[3404] 将在DCM(3mL)中的N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述97中所述制备;54mg,0.108mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB19中所述制备;34mg,0.108mmol)搅拌1h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(84mg,0.396mmol),步骤16.5h后,将混合物在DCM(10mL)和饱和碳酸氢盐(10mL)之间分配。分离有机相,并用

DCM (5mLx2) 萃取水相。将合并的有机相用水 (5mL) 和盐水 (5mL) 洗涤, 干燥, 浓缩并通过MDAP (高pH) 纯化, 得到N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (24mg, 0.030mmol, 收率27.9%)。LCMS (高pH A): Rt=1.20min, MH⁺=800.3

[3405] 实施例AR211

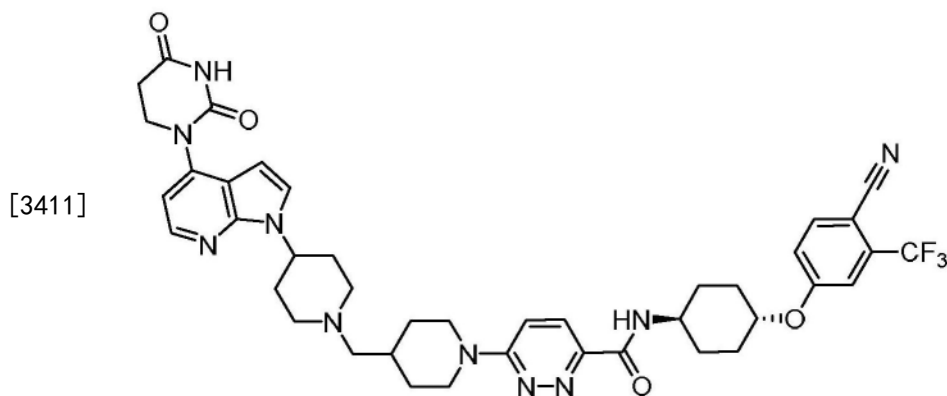
[3406] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐 (EAR211)



[3408] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(可按照描述103中所述制备;100mg,0.214mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB25中所述制备;67mg,0.214mmol)在DCM(2mL)中搅拌35min。添加三乙酰氧基硼氢化钠(97mg,0.458mmol),步骤1.5h后,将混合物在DCM(8mL)、盐水(1mL)和水(10mL)之间分配。分离有机相,并用DCM(10mLx2)萃取水相。将合并的有机相穿过疏水玻璃料,干燥、浓缩并通过MDAP(甲酸)纯化,得到物质,将其用MeCN:水(1:1,2ml)稀释,在冰水浴中冷却,并用HCl(4M于1,4-二噁烷中,27.8uL,1.5eq)处理。45分钟后,将反应浓缩,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐(65.3mg,0.081mmol,收率38.1%)。LCMS (甲酸A): Rt=0.70min, MH⁺=765.3, 767.2

[3409] 实施例AR212

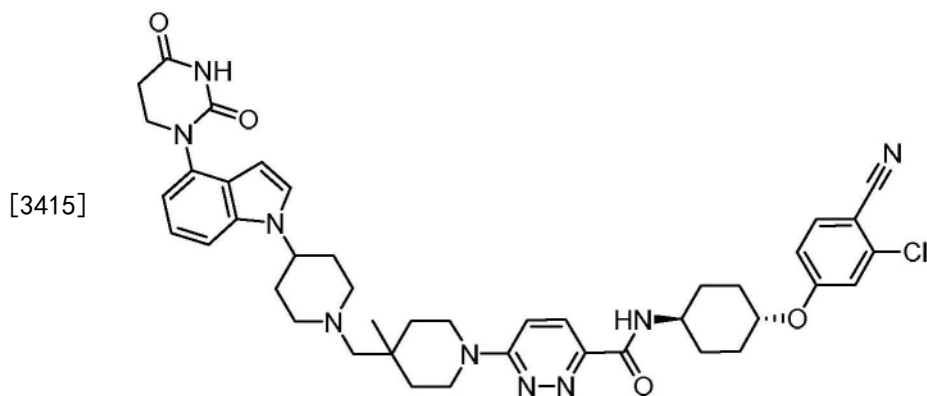
[3410] N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (EAR212)



[3412] 将N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺(可按照描述97中所述制备;54mg,0.108mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB26中所述制备;34mg,0.109mmol)在DCM(3mL)中搅拌。2h后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(84mg,0.396mmol)。1h 50min后,将混合物在DCM(10mL)和饱和碳酸氢钠(10mL)之间分配。分离有机相,并将水相用DCM(5mLx2)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)洗涤,干燥,浓缩并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺(14.5mg,0.018mmol,收率16.86%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.22\text{min}$, $MH^+=799.2$

[3413] 实施例AR213

[3414] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺(EAR213)

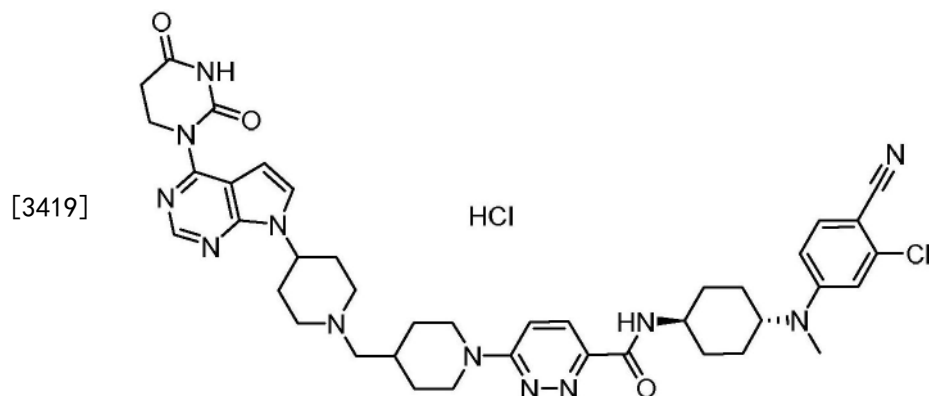


[3416] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-甲酰基-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-3-甲酰胺(可按照描述327中所述制备;45mg,0.093mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB1中所述制备;30mg,0.096mmol)在DCM(3mL)中搅拌。在2小时35分钟后,添加2-甲基吡啶硼烷复合物(甲基吡啶硼烷)(21mg,0.196mmol)。1.5h后,将乙醇(3mL)添加到反应中,并蒸发溶剂DCM。添加另外的2-甲基吡啶硼烷复合物(甲基吡啶硼烷)(23mg,0.215mmol),并将反应加热至60℃。17h后,添加另一部分的2-甲基吡啶硼烷复合物(甲基吡啶硼烷)(46mg,0.430mmol)。2h后,浓缩反应并通过MDAP(高pH)纯化,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-

(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(5.2mg, 6.68 μ mol, 收率7.16%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.38\text{min}$, $MH^+=778.3$

[3417] 实施例AR214

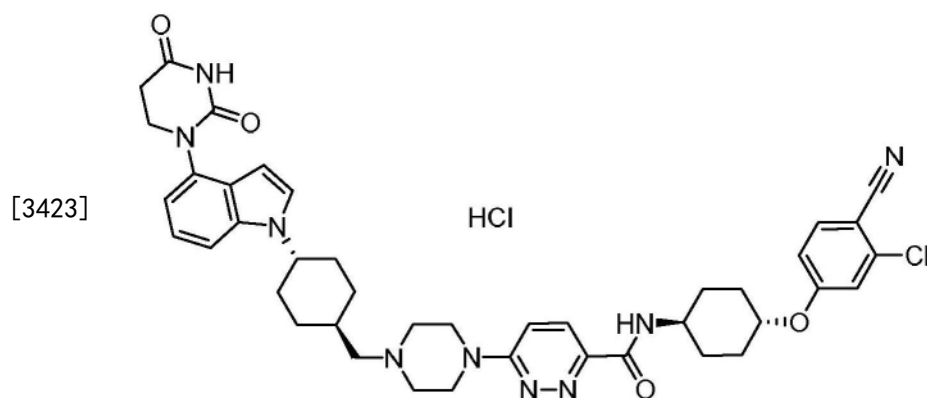
[3418] N-((1r,4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)氨基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(EAR214)



[3420] 将1-(7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB17中所述制备; 66.1mg, 0.210mmol)和N-((1r,4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)氨基)环己基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述317中所述制备; 100mg, 0.208mmol)在DCM(2mL)中搅拌。15分钟后, 添加三乙酰氧基硼氢化钠(88mg, 0.416mmol)。1.5h后, 混合物用DCM(10mL)和水(12mL)稀释, 并分离各层。用DCM(2 $\times$ 12ML)萃取水层, 并将合并的有机层穿过疏水玻璃料, 浓缩并通过MDAP(甲酸)纯化, 得到物质, 将其溶于DCM(0.9mL)并用HCl(4M于1,4-二噁烷中, 19.2 μ L, 1.5eq)处理。35分钟后, 将反应浓缩, 得到N-((1r,4r)-4-((3-氯-4-氰基苯基)(甲基)氨基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(38.2mg, 0.047mmol, 收率22.52%)。LCMS(甲酸A): $R_t=0.77\text{min}$, $MH^+=779.3$

[3421] 实施例AR215

[3422] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((1r,4r)-4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯-1-基)环己基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐(AR215)

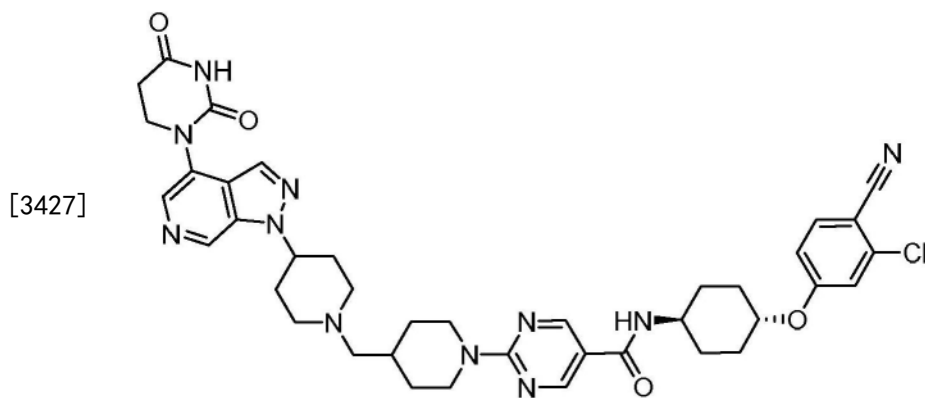


[3424] 向在DMF(3mL)中的4-甲基苯磺酸((1r,4r)-4-(4-(2,4-二氧代-3-((2-(三甲基甲

硅烷基)乙氧基)甲基)四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)环己基)甲基酯(可按照描述328中所述制备;269mg,0.430mmol)和碳酸氢钠(108mg,1.289mmol)添加N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺三氟乙酸盐(可按照描述121中所述制备;190mg,0.430mmol)。将反应加热至80℃持续24h,然后加热至90℃持续4h。添加另一部分的碳酸氢钠(108mg,1.289mmol),并将小瓶密封并在80℃再搅拌65h。将混合物冷却至室温并用DCM(10mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)和水(5mL)稀释,然后分离各层。将水层用DCM(6mL)萃取,并将合并的有机层穿过疏水玻璃料过滤,浓缩,溶解在DCM(3mL)中,并用TFA(0.993mL,12.89mmol)处理。2h后,将反应浓缩并重新溶解在MeOH(3mL)和DCM(3mL)中,然后添加氨(7N于甲醇中)(1.842mL,12.89mmol)。1h后,将反应进一步用DCM(8mL)和饱和氨基甲酸氢钠水溶液(8mL)和水(2mL)稀释。分离各层,并用DCM(6mL)萃取水层。将合并的有机层穿过疏水玻璃料过滤,浓缩,溶解在DMSO(1mL)中,并使用Xselect C18 OBD柱用50-100% MeCN于10mM碳酸氢铵溶液中洗脱纯化,得到物质,将其溶于DCM(1mL)中并用HCl(4M于1,4-二噁烷中,15uL,1.5eq)处理。1h后,将反应浓缩,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(((1r,4r)-4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)环己基)甲基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-甲酰胺,盐酸盐(31.7mg,0.040mmol,收率9.21%)。LCMS(高pH A):Rt=1.30min,MH⁺=764.3

[3425] 实施例AR216

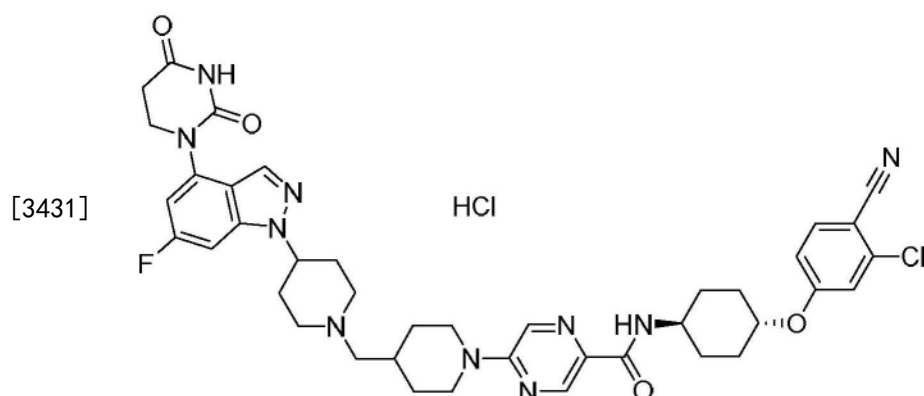
[3426] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(AR216)



[3428] 将在二氯甲烷(3mL)中的N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(可按照描述103中所述制备;50mg,0.107mmol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB8中所述制备;41mg,0.130mmol)搅拌2小时。添加三乙氧基硼氢化钠(68mg,0.3221mmol),并将反应搅拌2小时,并用二氯甲烷(5mL)和饱和碳酸氢钠溶液(5mL)稀释。5分钟后,分离有机相。用二氯甲烷(2x5mL)萃取水相,并干燥合并的有机物,浓缩并悬浮于甲醇(3mL)中,并加热至40℃。30分钟后,将固体通过过滤收集,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-2-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(61mg,0.080mmol,收率74.5%)。LCMS(高pH A):Rt=1.12min,MH⁺=766.3

[3429] 实施例AR217

[3430] N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐 (EAR217)

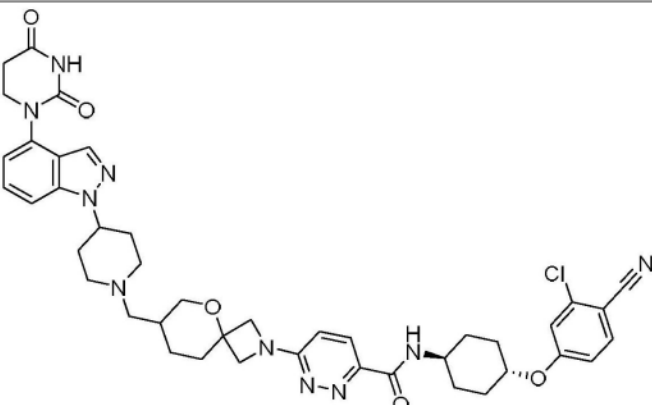
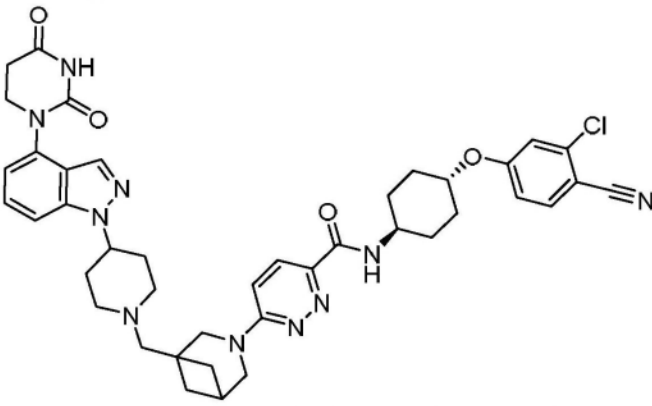


[3432] 将N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(可按照描述99中所述制备;93mg,0.199mmol)和1-(6-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB10中所述制备;60mg,0.181mmol)悬浮于DCM(2.5mL)中。10min后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(115mg,0.543mmol)。16h后,将混合物用DCM(20mL)、NaHCO₃(15mL)和盐水(5mL)稀释并剧烈摇晃。分离各层,并用DCM(10mL)萃取水层。将有机物合并,通过穿过疏水玻璃料干燥,浓缩并纯化,得到物质,将其溶于1,4-二噁烷(500μL)中并用HCl(4M于二噁烷中)(0.072mL,0.288mmol)处理。2h后,浓缩反应,得到N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-6-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(67.8mg,0.083mmol,收率45.7%)。LCMS(高pH A):Rt=1.31min,MH⁺=781.5,783.2

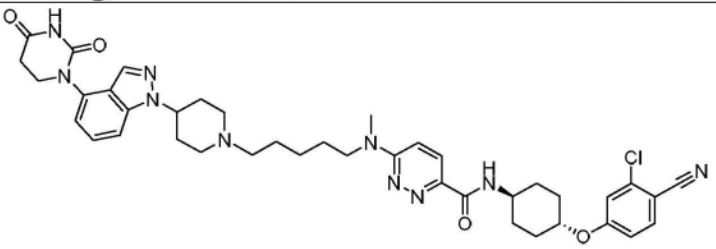
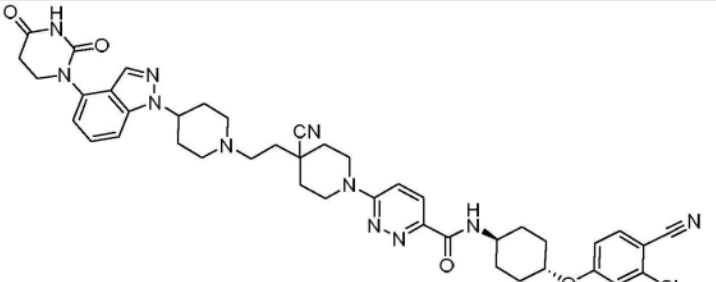
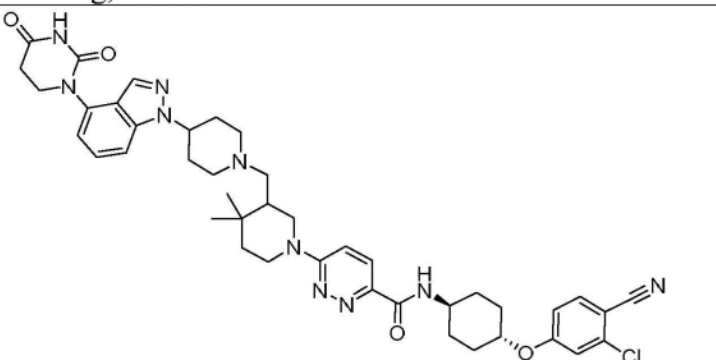
[3433] 实施例EAR218-EAR228

[3434] 在十一个单独的反应中,向下表所列的胺(0.155mmol)中添加溶解在DMSO(1.15mL)中的6-氯-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)吡嗪-3-甲酰胺(可按照描述90中所述制备;0.031g,0.08mmol)和DIPEA(0.135mL,0.775mmol)。将反应在60℃搅拌20h,然后在80℃搅拌18h。添加另外5eq的DIPEA(70μL),并将反应加热至80℃持续34h,然后在40℃在氮气流下浓缩。将反应通过MDAP(高pH或甲酸,如下所示)纯化,得到以下化合物:

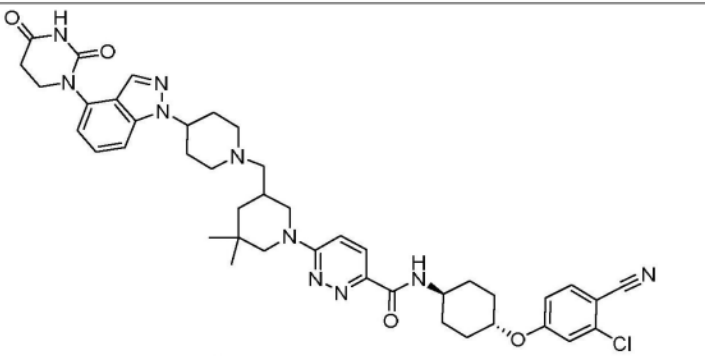
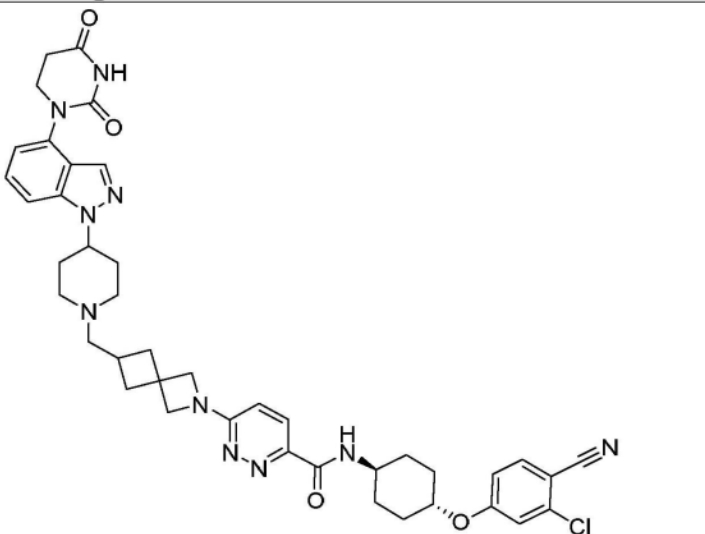
[3435]

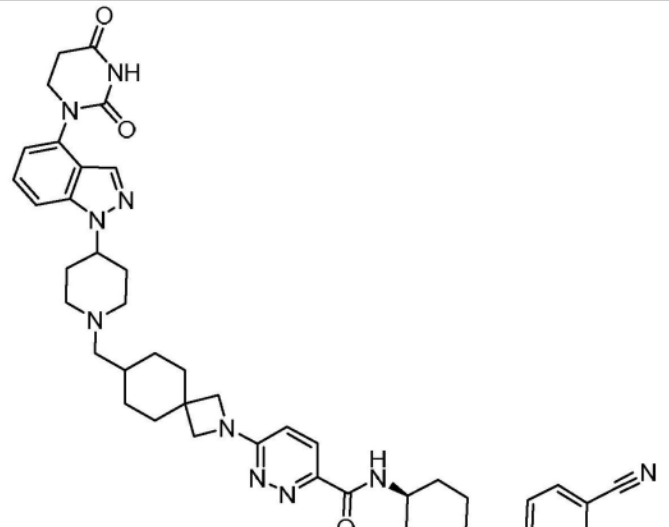
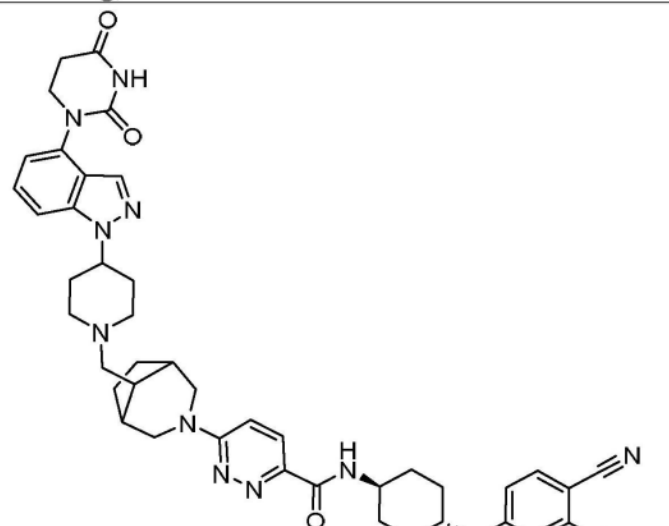
实 施 例	产品结构及名称 质量, 收率	胺	纯 化 和 分析
EAR2 18	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(7-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-5-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)哒嗪-3-甲酰胺 14.8 mg, 21.77%	实 施 例 CBL 13	MDAP: 甲酸 LCMS(甲 酸 A) : Rt=1.17 min , MH ⁺ =80 7
EAR2 19	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(1-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)哒嗪-3-甲酰胺	实 施 例 CBL 14	MDAP : 高 pH LCMS(高 pH A) : Rt=1.26 min , MH ⁺ =77 7

[3436]

	15.5 mg, 23.68%		
EAR2 20	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((5-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)戊基)(甲基氨基)哒嗪-3-甲酰胺 12.9 mg, 19.96%	实施 例 CBL 15	MDAP : 甲酸 LCMS(甲 酸 A) : Rt=1.2 min , MH ⁺ =76 7
EAR2 21	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-氰基-4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)乙基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 33.1 mg, 48.9%	实施 例 CBL 16	MDAP : 甲酸 LCMS(甲 酸 A) : Rt=1.15 min , MH ⁺ =80 4
EAR2 22	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-4,4-二甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 15.9 mg, 23.80%	实施 例 CBL 17	MDAP : 高 pH LCMS(高 pH A) : Rt=1.35 min , MH ⁺ =79 3

[3437]

EAR2 23	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(5-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-3,3-二甲基哌啶-1-基)噻嗪-3-甲酰胺 19.4 mg, 29.0%	实施 例 CBL 18	MDAP : 高 pH LCMS(高 pH A) : Rt=1.33 min , MH⁺=79 3
EAR2 24	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(6-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)噻嗪-3-甲酰胺 13.4 mg, 20.47%	实施 例 CBL 19	MDAP : 甲酸 LCMS(甲 酸 A) : Rt=1.17 min , MH⁺=77 7

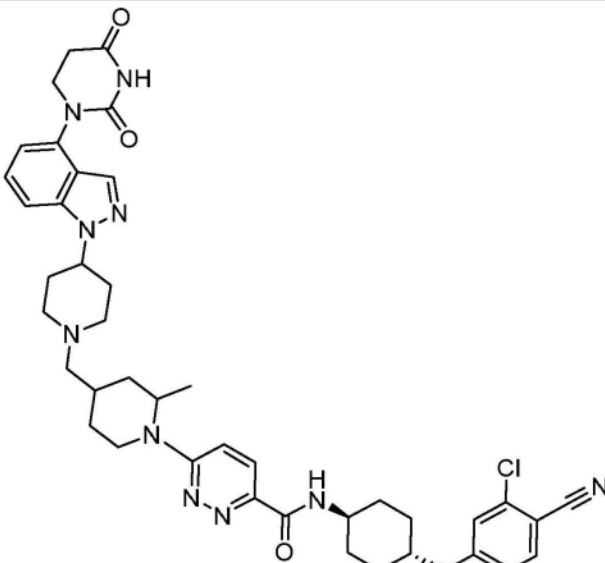
[3438]	EAR2 25  N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(7-((4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)哒嗪-3-甲酰胺 21.4 mg, 31.6%	实施 例 CBL 20 MDAP : 高 pH LCMS(高 pH A) : Rt=1.27 min , MH⁺=80 5
	EAR2 26  N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(8-((4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哒嗪-3-甲酰胺 22.2 mg, 33.3%	实施 例 CBL 21 MDAP : 高 pH LCMS(高 pH A) : Rt=1.25 min , MH⁺=79 1

[3439]	EAR2 27	 N-((1r,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6- ((3R,4R)-4-((4-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)- 1H-咪唑-1-基)吡啶-1-基)甲基)-3-甲基吡啶-1-基) 哒嗪-3-甲酰胺 21.6 mg, 32.9%	实施 例 CBL 22	MDAP : 高 pH LCMS(高 pH A) : Rt=1.25 min , MH ⁺ =77 9
	EAR2 28	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-6-((4- (4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基) 吡啶-1-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)哒嗪-3- 甲酰胺 28.3 mg, 43.2%	实施 例 CBL 23	MDAP : 甲酸 LCMS(甲 酸 A) : Rt=1.16 min , MH ⁺ =77 7

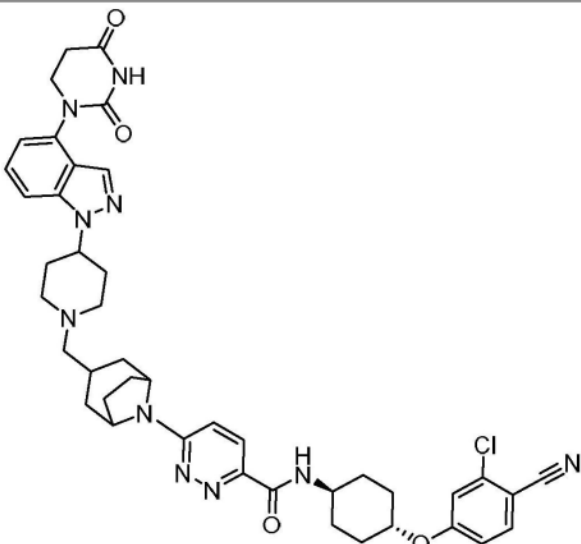
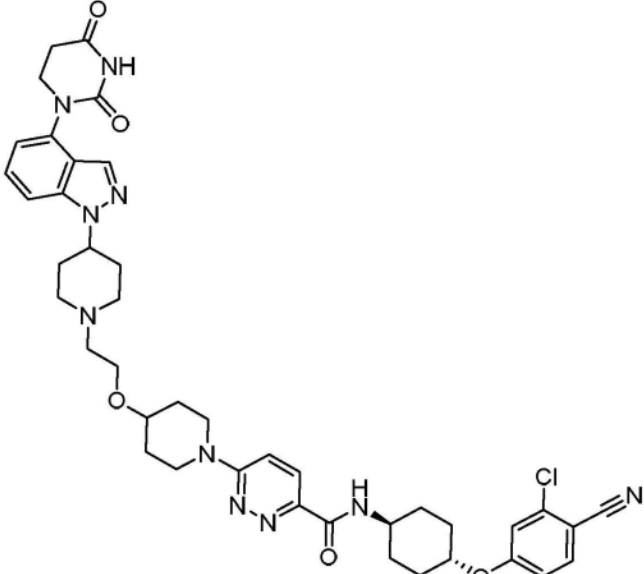
[3440] 实施例AR229-AR244

[3441] 在十六个单独的反应中,向下表所列的胺(0.155mmol)中添加溶解在DMSO(1.25mL)中的6-氯-N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述90中所述制备;0.039g,0.1mmol)和DIPEA(0.122mL,0.7mmol)。将反应在65℃搅拌18h,然后在80℃搅拌30min。将未完成的那些反应加热至100℃持续1h,然后在140℃持续45min。反应通过MDAP(高pH)纯化(那些纯度不够的反应通过MDAP[甲酸]重新纯化),得到以下化合物:

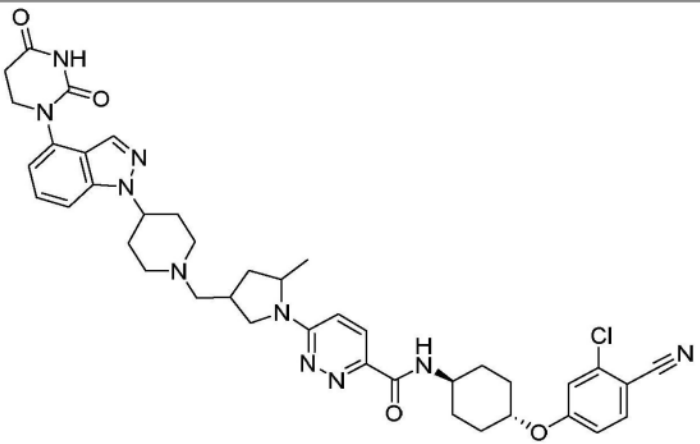
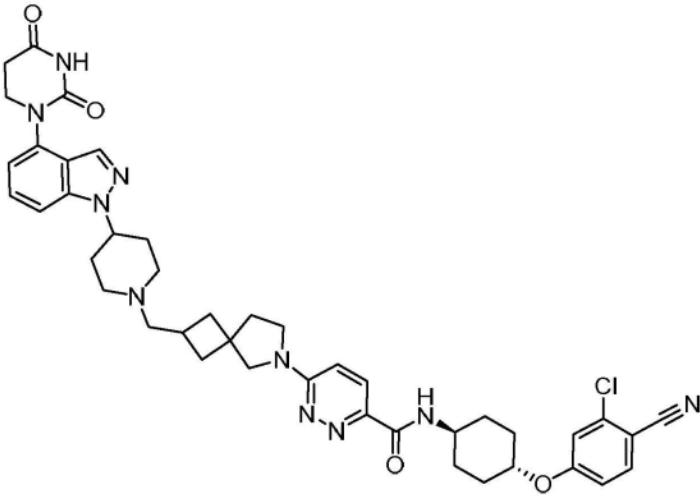
[3442]

实施例	产品结构及名称 分析	胺	质量, 收率
EAR22 9	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-2-甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.84 min, MH⁺=779	实施例 CBL24	7.3 mg, 8.43 %

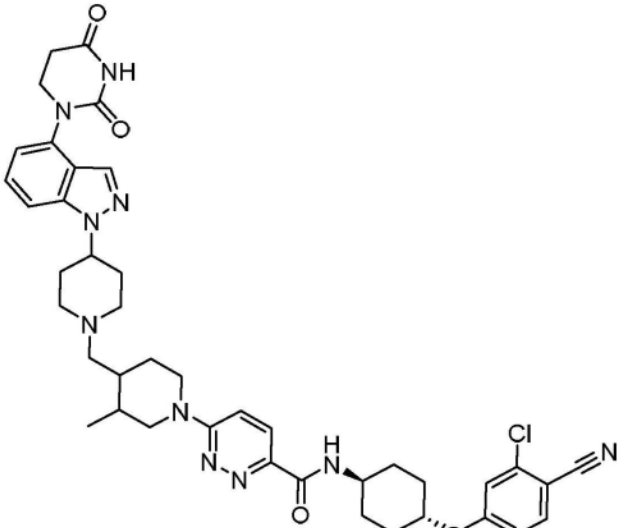
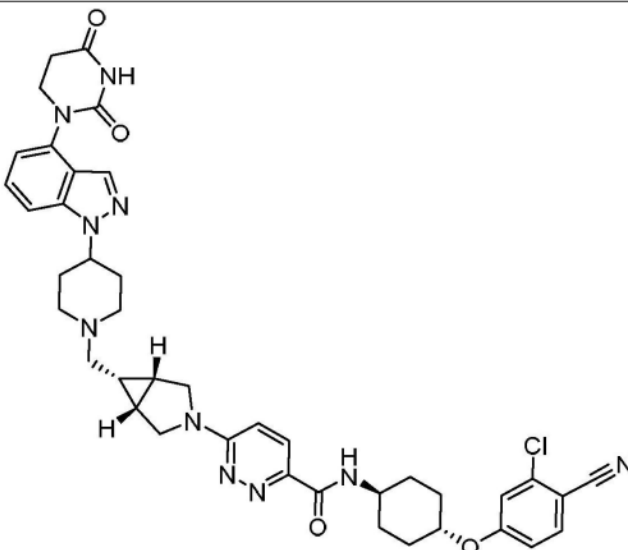
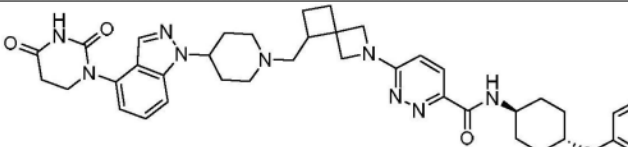
[3443]

EAR23 0	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)哒嗪-3-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.79 min, $MH^+=791$	实施例 CBL25	19.2 mg, 21.84 %
EAR23 1	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.83 min, $MH^+=795$	实施例 CBL26	35 mg, 39.6 %

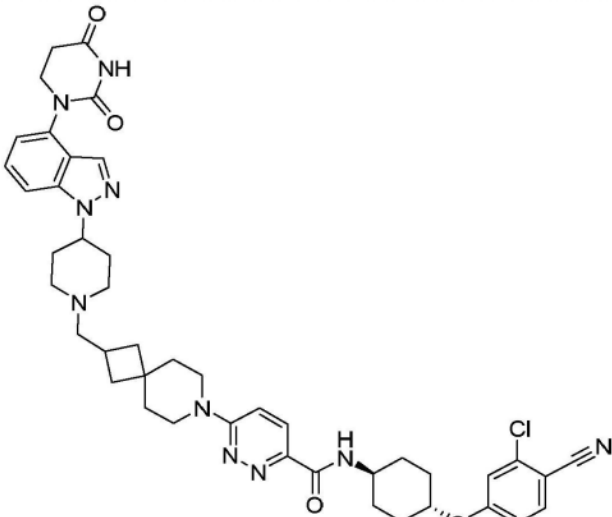
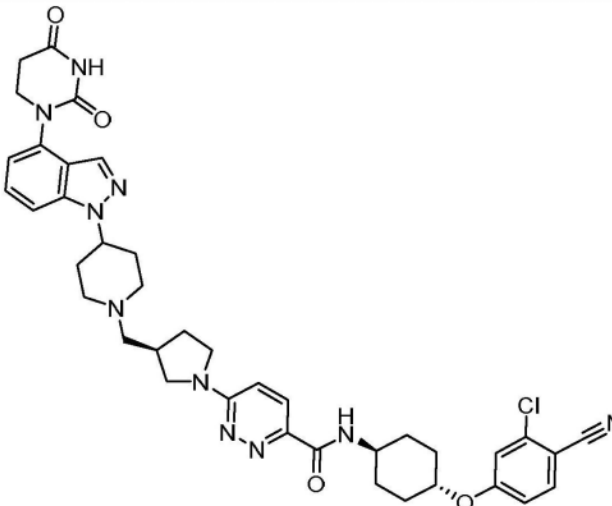
[3444]

EAR23 2	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)-2-甲基吡咯烷-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): $R_t=0.81$ min, $MH^+=765$	实施例 CBL27	35.7 mg, 42%
EAR23 3	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(2-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)哒嗪-3-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): $R_t=0.80$ min, $MH^+=791$	实施例 CBL28	20 mg, 22.75 %

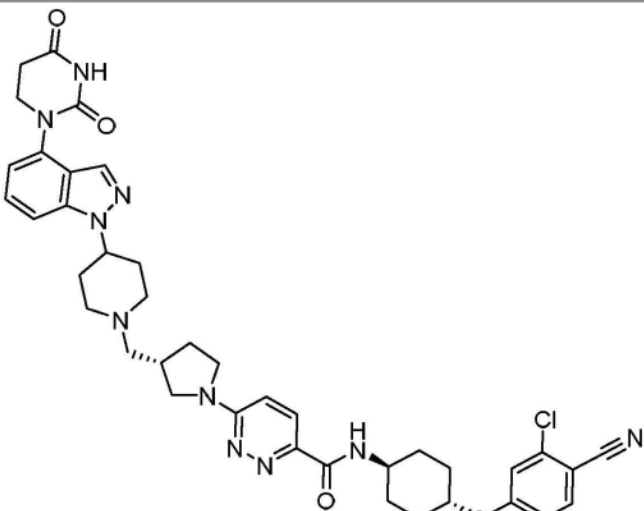
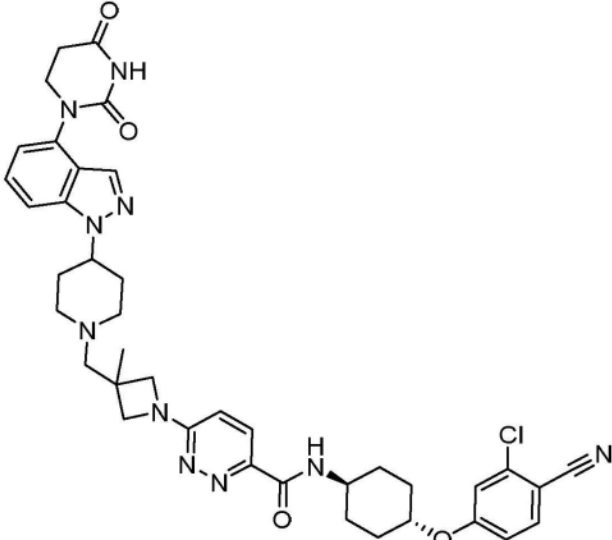
[3445]

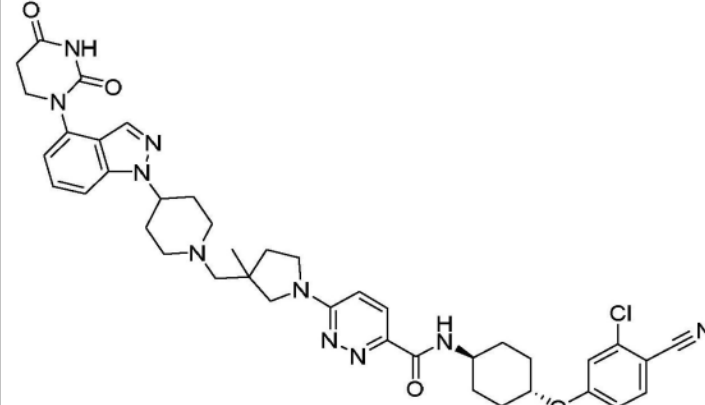
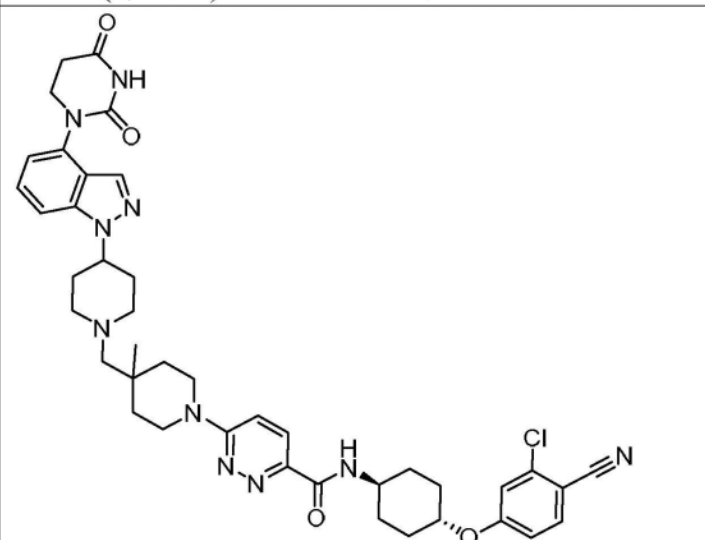
EAR23 4	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): $R_t=0.79$ min, $MH^+=779$	实施例 CBL29	36.4 mg, 42.0 %
EAR23 5	 N-((1r,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((1R,5S,6R)-6-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)哒嗪-3-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): $R_t=0.80$ min, $MH^+=763$	实施例 CBL30	30 mg, 35.4 %
EAR23 6		实施例 CBL31	13.9 mg, 16.09 %

[3446]

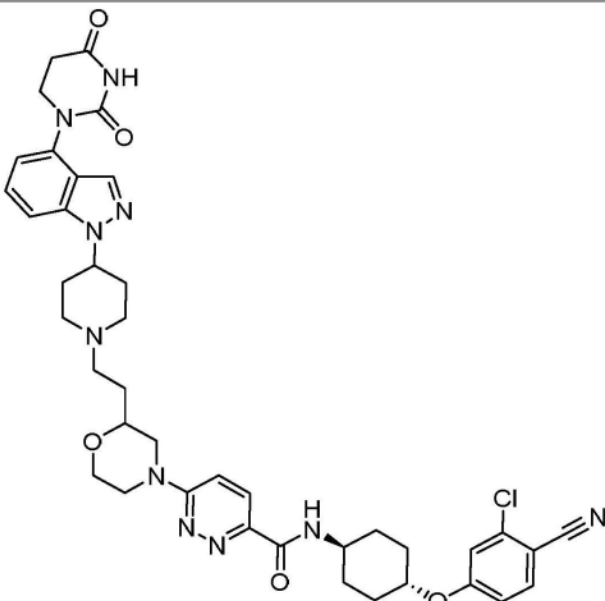
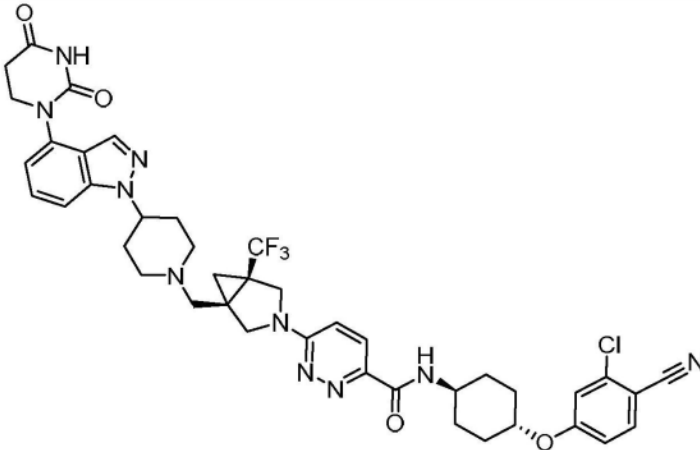
	N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(5-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)哒嗪-3-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.83 min, $MH^+=777$		
EAR23 7	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(2-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)哒嗪-3-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.81 min, $MH^+=805$	实施例 CBL32	4.9 mg, 5.48 %
EAR23 8	 N-((1r,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((R)-3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.73 min, $MH^+=751$	实施例 CBL33	37 mg, 44.3 %

[3447]

EAR23 9	 N-((1r,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((S)-3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.73 min, MH⁺=751	实施例 CBL34	39 mg, 46.7 %
EAR24 0	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.74 min, MH⁺=751	实施例 CBL35	26.9 mg, 32.2 %

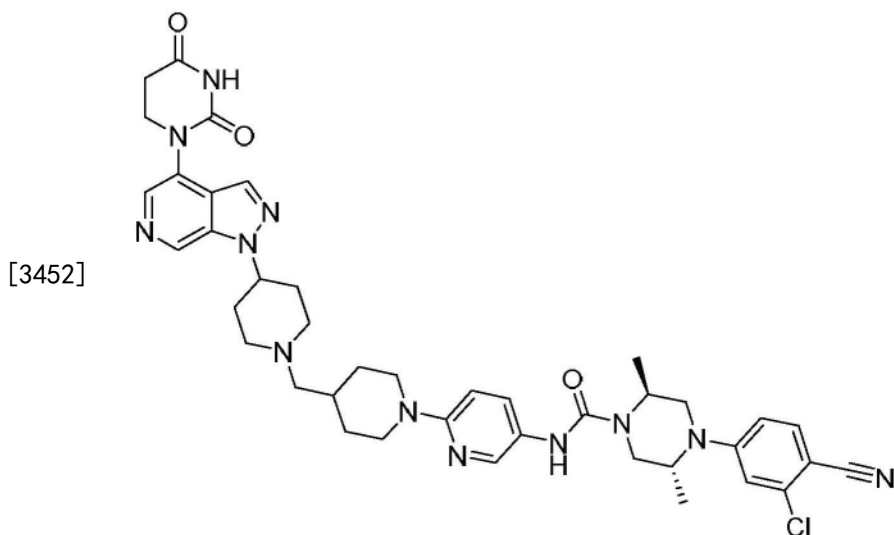
EAR24 1	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(3-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-3-甲基吡咯烷-1-基)噻嗪-3-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.75 min, MH⁺=765	实施例 CBL36	17.6 mg, 20.70 %
[3448] EAR24 2	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-4-甲基哌啶-1-基)噻嗪-3-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.78 min, MH⁺=779	实施例 CBL37	6.7 mg, 7.74 %

[3449]

EAR24 3	 N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(2-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)乙基)吗啉代)哒嗪-3-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.77 min, MH⁺=781	实施例 CBL38	38.7 mg, 44.6 %
EAR24 4	 N-((1r,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-((1R,5R)-1-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)哒嗪-3-甲酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.83 min, MH⁺=831	实施例 CBL39	13.3 mg, 14.40 %

[3450] 实施例245

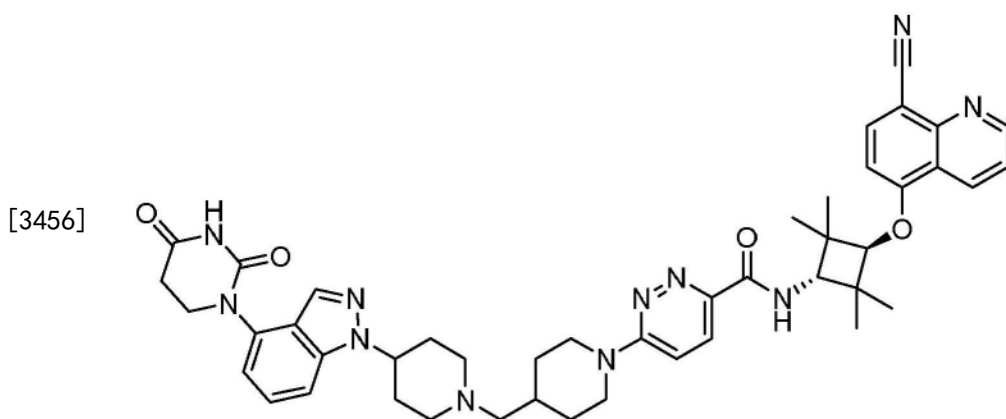
[3451] (2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 (EAR245)



[3453] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB8中所述制备;35mg,0.111mmol)和(2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(可按照描述209中所述制备;78mg,0.162mmol)在室温于DCM(6mL)中搅拌0.5h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(451mg,2.128mmol),步骤2.5h后将反应在DCM(25mL)和饱和碳酸氢钠(25mL)之间分配。分离有机相,并用DCM(10mL×2)萃取水相。将合并的有机相用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥,浓缩并通过MDAP(高pH)纯化,得到(2S,5R)-4-(3-氯-4-氰基苯基)-N-(6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(15.3mg,0.020mmol,收率17.63%)。LCMS(高pH A): $R_t=1.07\text{min}$, $MH^+=779.5$

[3454] 实施例AR246

[3455] N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR246)



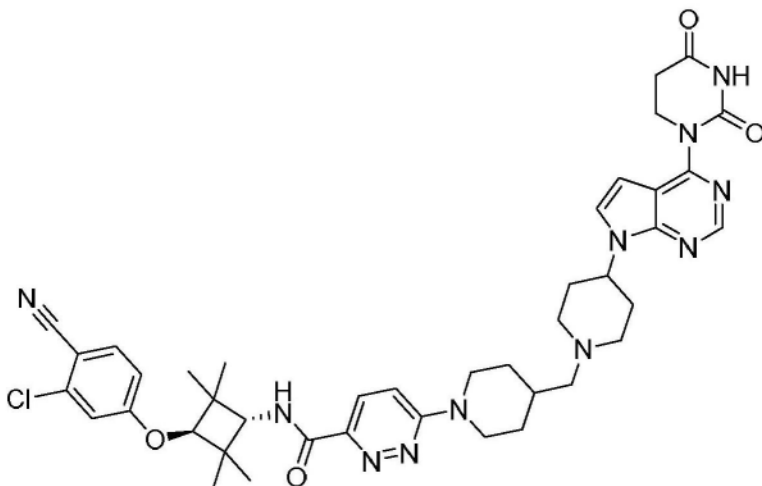
[3457] 将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB4中所述制备,76.4mg,1当量,244 μmol) and N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述345中所述制备;125mg,244 μmol)在DCM(6mL)和甲醇(1mL)中的溶液在室温搅拌30min。添加三乙酰氧基

硼氢化钠(155mg, 732 μ mol), 并将混合物在室温搅拌16h。混合物用DCM稀释, 并依次用水和盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩。样品用甲醇研磨, 然后将所得固体干燥, 得到期望的产物(145mg, 收率70%), 其为白色固体。LCMS(甲酸A): Rt=0.92min, MH⁺=810。

[3458] 实施例AR247

[3459] N-((1r, 3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR247)

[3460]

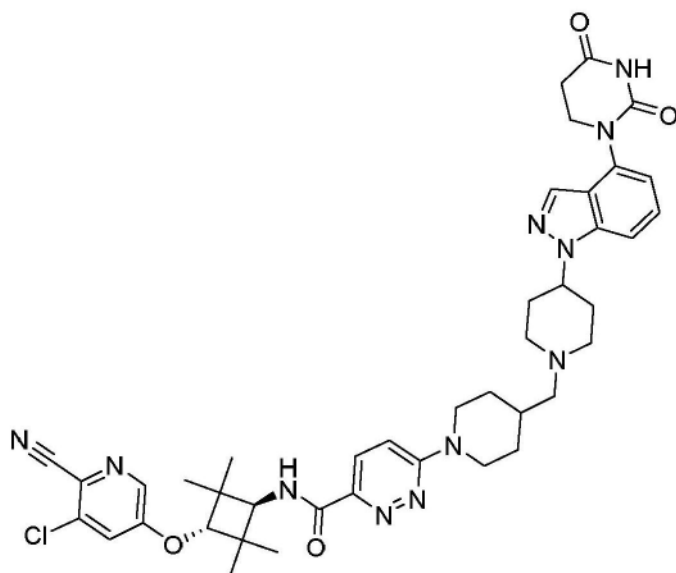


[3461] 向N-((1r, 3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述347中所述制备; 226mg, 456 μ mol)在THF(5.00mL)和甲醇(1.00mL)中的搅拌溶液添加1-(7-(哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮(143mg, 1当量, 456 μ mol)和三乙酰氧基硼氢化钠(290mg, 3当量, 1.37mmol), 然后将混合物在rt搅拌16h。并添加另外的THF(5.00mL)和三乙酰氧基硼氢化钠(290mg, 3当量, 1.37mmol), 然后将混合物在室温搅拌24h。将混合物用乙酸乙酯(25mL)和水(50mL)稀释, 然后分离各相。将水层用乙酸乙酯(2x25mL)反萃取, 然后将有机层合并, 使用疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发。样品通过MDAP(高pH)纯化, 然后合并适当的级分并在氮气流下干燥, 得到期望的产物(68.1mg, 收率19%), 其为白色固体。LCMS(高pH A): Rt=1.40min, MH⁺=794。

[3462] 实施例AR248

[3463] N-((1r, 3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR248)

[3464]

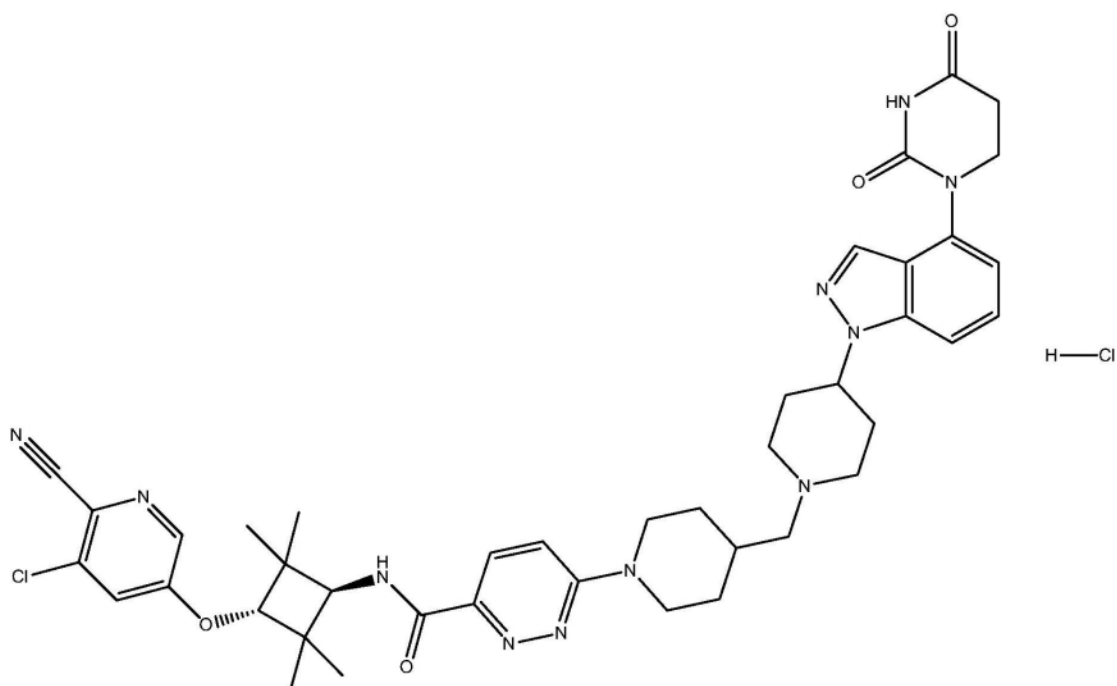


[3465] 将PCC (77.8mg, 361 μ mol) 和二氧化硅 (工业级, 孔径 $60\text{\AA}$, 230-400目颗粒大小, 40-63 μ m颗粒大小86.7mg, 1.44mmol) 在氮气下悬浮于DCM (5.0mL) 中。将N-((1r, 3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺 (可按照描述350中所述制备; 90.0mg, 180 μ mol) 一次性添加, 然后将混合物在室温搅拌2h。将混合物通过硅藻土垫过滤并在减压下浓缩。将混合物溶解于DCM (5.0mL) 中, 然后添加1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮 (可按照实施例CB18中所述制备; 56.5mg, 180 μ mol)。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (76.5mg, 361 μ mol), 然后将混合物在室温搅拌18小时。将反应用饱和 NaHCO_3 (饱和水溶液) 处理并用DCM萃取。合并有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。将样品溶解在甲醇:DMSO 3:1中, 并通过制备型HPLC (Xbridge 30mm x100mm) 使用40-100%乙腈-水 (+0.1%碳酸氢铵改性剂) 梯度在15min内 (流速40mL/min) 纯化。将适当的级分合并, 并在真空中蒸发, 得到期望的产物 (32.4mg, 收率21%), 其为白色固体。LCMS (甲酸A) $R_t = 0.98\text{min}$, $\text{MH}^+ = 794$ 。

[3466] 实施例AR249

[3467] N-((1r, 3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺盐酸盐 (EAR249)

[3468]

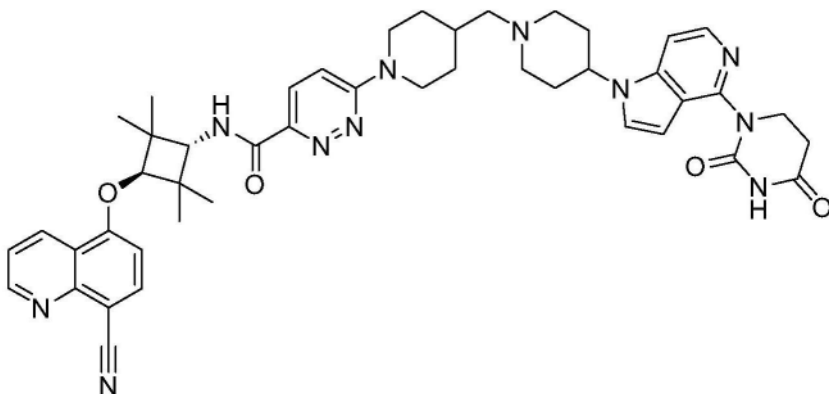


[3469] 向N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照实施例AR248中所述制备;31.0mg,39.0 μ mol)在DCM(1.00mL)和甲醇(0.50mL)中的溶液添加HCl(3M于CPME中,13.0 μ L,39.0 μ mol),然后将混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物在氮气流下浓缩,得到期望的产物(32mg,收率94%),其为白色固体。LCMS(甲酸A)Rt=0.98min,MH⁺=794。

[3470] 实施例AR250

[3471] N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR250)

[3472]

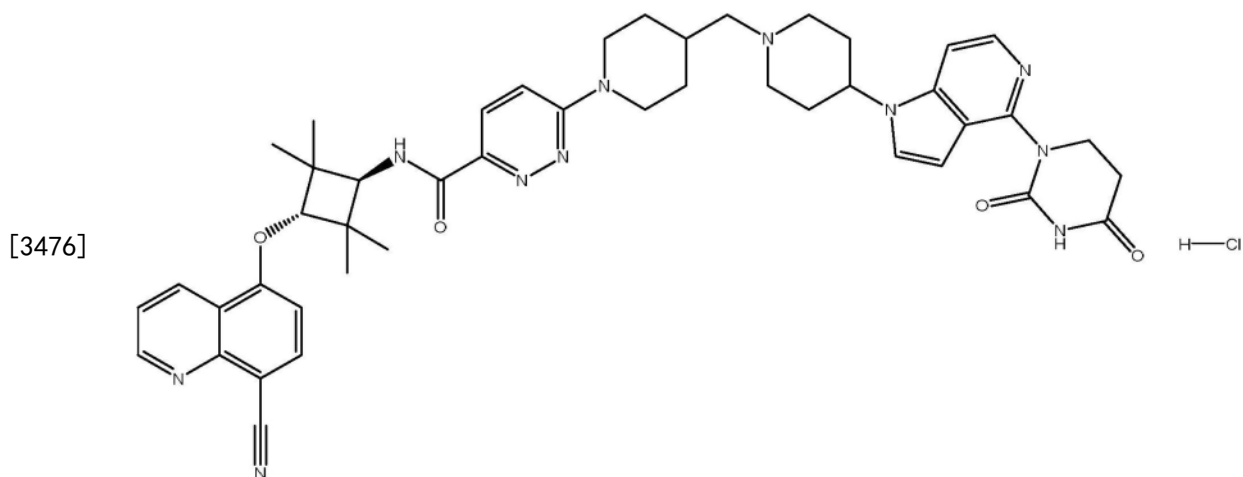


[3473] 向N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述345中所述制备,93.0mg,181 μ mol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB25中所述制备,56.9mg,181 μ mol)在DCM(4.00mL)和甲醇(1.0mL)中的悬浮液添加三乙酰氧基硼氢化钠(115mg,544 μ mol),并将混合物在室温搅拌1.5h。将反应混合物用DCM稀释,并依次

用水和盐水洗涤有机层。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。样品通过制备型HPLC(Xbridge 30mmx100mm)使用40-100%乙腈-水(+0.05%碳酸氢铵改性剂)梯度在15min内(流速40mL/min)纯化。合并适当的级分并在真空中蒸发,得到期望的产物(58mg,收率38%),其为白色固体。LCMS(甲酸A) $R_t=0.86\text{min}$, $\text{MH}^+=810$ 。

[3474] 实施例AR251

[3475] N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)呋嗪-3-甲酰胺盐酸盐(EAR251)

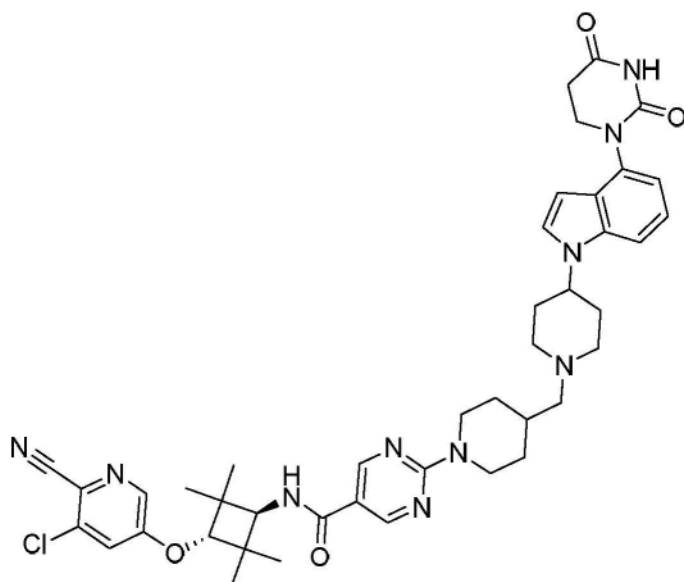


[3477] 向N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照实施例AR250中所述制备;56.0mg,69.1 μ mol)在DCM(1.00mL)和甲醇(0.50mL)中的溶液添加HCl(3M在CPME中,23.0 μ L,69.1 μ mol),并将其在室温搅拌1h。将反应混合物在氮气流下浓缩,得到期望的产物(58mg,收率94%),其为白色固体。LCMS(甲酸A) Rt=0.86min, MH⁺=810。

[3478] 实施例AR252

[3479] N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺 (EAR252)

[3480]

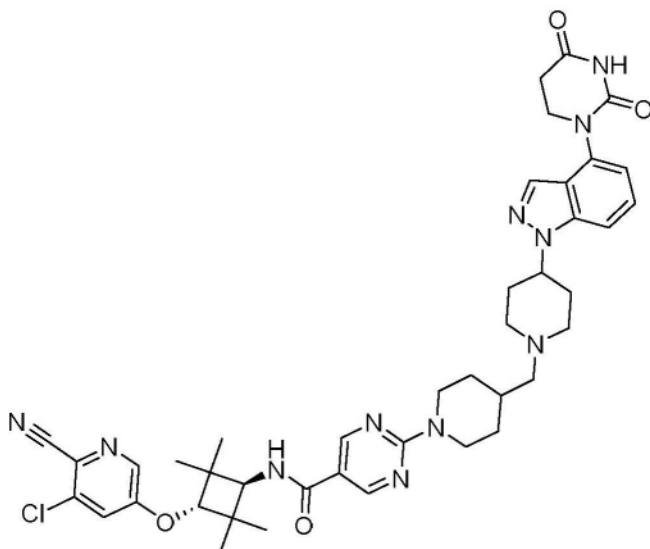


[3481] 将PCC (17.3mg, 80.2 μ mol) 和二氧化硅(工业级, 20.0mg, 333 μ mol) 悬浮于DCM (1.0mL) 中, 然后添加N-((1r, 3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(可按照描述351中所述制备; 20.0mg, 40.1 μ mol) 中, 然后将混合物在室温搅拌90min。将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 用DCM洗涤, 然后将所得溶液在真空中浓缩。将样品溶解于MeCN (1.0mL) 中, 然后添加1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备, 12.5mg, 40.1 μ mol), 然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(17.0mg, 80.2 μ mol), 然后将混合物在室温搅拌2h。将混合物用NaHCO₃ (5% aq, 5mL) 处理并用9:1DCM: 甲醇 (2x20mL) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩。样品通过制备型HPLC (Xbridge 19mmx150mm) 使用50-80% 乙腈-水 (+0.05% 碳酸氢铵改性剂) 梯度在15min内 (流速20mL/min) 纯化。合并适当的级分, 并在真空中蒸发, 得到期望的产物 (12mg, 收率36%), 其为白色固体。LCMS (甲酸A): Rt=0.98min, MH⁺=794。

[3482] 实施例AR253

[3483] N-((1r, 3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐 (EAR253)

[3484]



[3485] N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺(可按照描述351中所述制备,114mg,0.228mmol)溶解于DCM(5mL)中。添加PCC(98.5mg,457 μ mol)和SiO₂(100mg,1.66mmol),并将混合物在室温搅拌4h。将混合物用DCM(5mL)稀释,并通过Si(10g)色谱法95:5DCM:甲醇直接纯化。合并适当的级分,并在真空中浓缩,然后将样品直接溶解于MeCN(2mL)中。添加1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,三氟乙酸盐(可按照实施例CB4中所述制备,57.7mg,0.1350mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(96.8mg,457 μ mol),然后将混合物在室温搅拌4h。混合物用Na₂CO₃(5%aq,5mL)处理,并将所得混合物用DCM:甲醇9:1(3x20mL)萃取。合并有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。样品通过制备型HPLC(Xbridge 30mmx100mm)使用50-80%乙腈-水(用0.05%碳酸氢铵改性并用氨水调节至pH10)梯度在15min内(流速40mL/min)纯化。将适当的级分合并并在真空中蒸发,然后将样品溶解在DCM:甲醇(9:1,15mL)中,用在异丙醇中的HCl(0.6M,126 μ L,0.0756mmol)处理并搅拌1h。将溶液在真空中浓缩,得到期望的产物(52.5mg,收率26%),其为白色固体。LCMS(甲酸A):Rt=0.98min,MH⁺=794。

[3486] 实施例AR254-AR259

[3487] 一般程序

[3488] 将N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)烟酰胺(可按照描述353中所述制备,99.2mg,0.200mmol)、适当的胺(200 μ mol)在DCM(3mL)和甲醇(0.5mL)中的混合物在室温搅拌1h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(600 μ mol),并将混合物在室温搅拌16h。混合物用DCM稀释,并依次用水和盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。样品通过制备型HPLC(乙腈-水(+0.05%碳酸氢铵,用氨水调节至pH 10))纯化,然后合并适当的级分并在真空中蒸发,得到期望的产物。

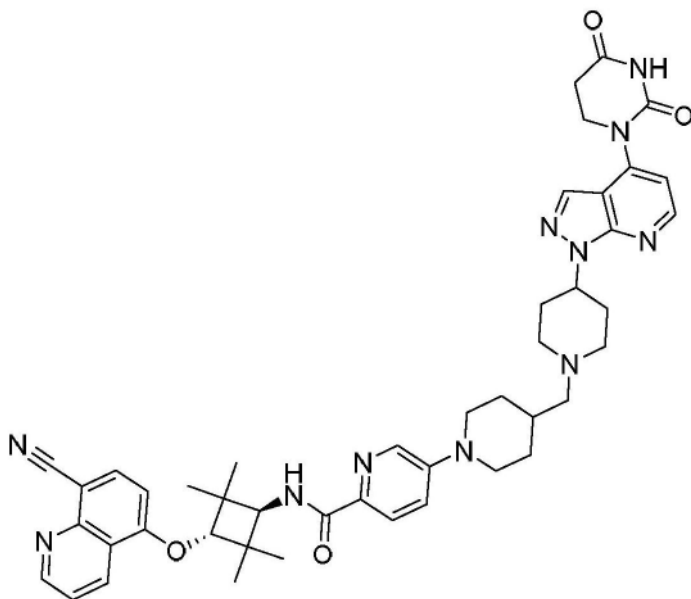
[3489]

实施例	名称 分析	胺	质量, 收率

EAR25 4	 <i>N</i> -((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2 <i>H</i>))-基)-1 <i>H</i> -咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.94 min, MH ⁺ =793。	CB4	94 mg, 收率 70%
EAR25 5	 <i>N</i> -((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2 <i>H</i>))-基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.93 min, MH ⁺ =793	CB26	59.5 mg, 收率 71%
EAR25 6	 <i>N</i> -((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2 <i>H</i>))-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>b</i>]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺 LCMS(甲酸 A): Rt=0.93 min, MH ⁺ =794。	CB19	6.8 mg, 收率 5%

啉-1-基)吡啶甲酰胺盐酸盐 (EAR260)

[3494]

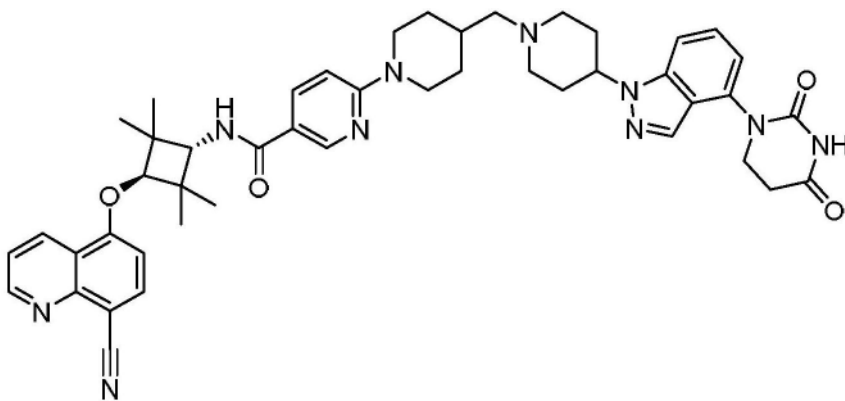


[3495] 向N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺(可按照描述365中所述制备;104mg,202 μ mol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液添加DMP(111mg,263 μ mol),然后将混合物在室温搅拌3h。混合物用Na₂S₂O₃(10%水溶液,5mL)处理,然后将溶液用DCM:甲醇(9:1,2x25mL)萃取。合并有机层,用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。样品通过Si(10g)色谱法用95:5DCM:甲醇洗脱纯化。将适当的级分合并并在真空中蒸发,然后将样品溶解于DCM(4mL)、1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB19中所述制备,48.7mg,0.155mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(85.7mg,404 μ mol)中,并将所得混合物在室温搅拌14h。混合物用水(5mL)稀释,并用DCM:甲醇(9:1,2x25mL)萃取。将有机层合并,用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。样品通过制备型HPLC(Xbridge 30mm x100mm)使用40-100%乙腈-水(用0.1%碳酸氢铵改性并用氨水调节至pH10)梯度在15min内(流速40mL/min)纯化。将适当的级分合并并在真空中蒸发,然后将样品溶解在DCM:甲醇(3:1,1mL)中,用异丙醇中的HCl(0.6M,100 μ L,0.06mmol)处理并搅拌1h。将溶液在真空中浓缩,得到期望的产物(46.2mg,收率26%),其为白色固体。LCMS(甲酸A):Rt=0.93min, MH⁺=810。

[3496] 实施例AR261

[3497] N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺盐酸盐 (EAR261)

[3498]

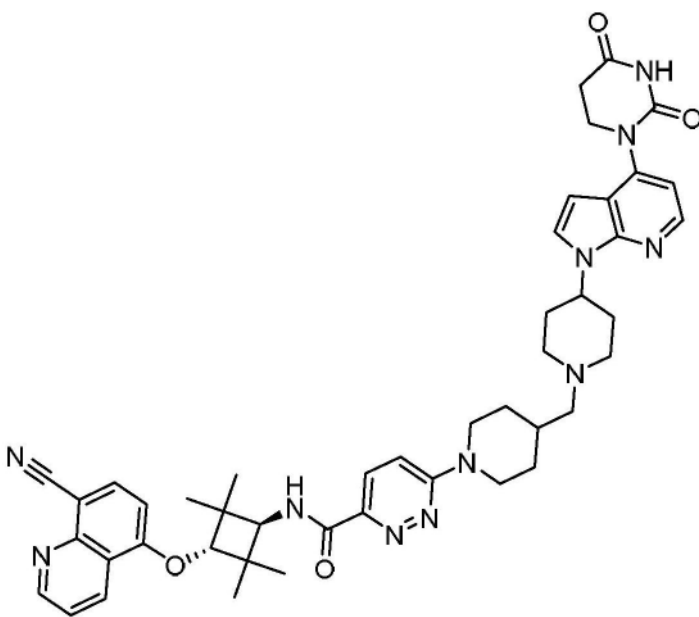


[3499] 向N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)烟酰胺(可按照描述355中所述制备;100mg,195 μ mol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液添加DMP(99.1mg,234 μ mol),然后将混合物在室温搅拌3h。将混合物用NaHCO₃(饱和水溶液)和Na₂CO₃(10%水溶液)的1:1混合物和DCM稀释,然后分离各相。水层用DCM反萃取两次,然后将有机层合并,经无水Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将样品溶解于DCE(3mL)中,然后添加1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮三氟乙酸盐(可按照实施例CB4中所述制备,83.5mg,195 μ mol)和TEA(81.6 μ L,586 μ mol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(57.9mg,273 μ mol),然后将混合物在室温搅拌16h。混合物用NaHCO₃(饱和水溶液)和乙酸乙酯稀释,然后分离各相。水层用乙酸乙酯反萃取两次,然后合并有机层,经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。残余物用乙醇研磨,然后将所得固体通过过滤分离,并用另外的乙醇洗涤。将固体悬浮于DCM(2mL)中,并用HCl(0.6M于异丙醇中,234 μ mol)处理,并搅拌4h。在真空中浓缩样品,得到期望的产物(78mg,收率46%),其为白色固体。LCMS(甲酸A):Rt=0.89min,MH⁺=809。

[3500] 实施例AR262

[3501] N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR262)

[3502]

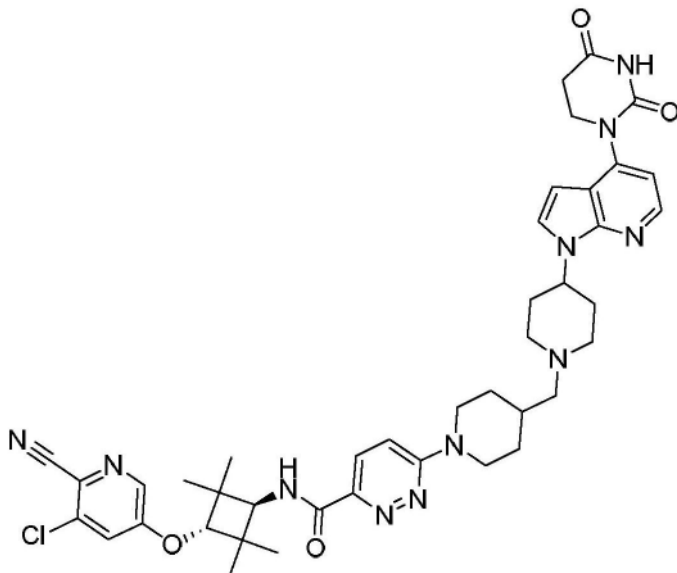


[3503] 向N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(可按照描述345中所述制备,75.0mg,146 μ mol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB26中所述制备,45.8mg,146 μ mol)在DCM(4mL)和甲醇(1mL)中的悬浮液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(93.0mg,439 μ mol),并将该混合物在室温搅拌18h。用DCM稀释混合物,并依次用水和盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。样品通过制备型HPLC(Xbridge 30mmx100mm)使用40-100%乙腈-水(用0.05%碳酸氢铵改性并用氨水调节至pH10)梯度在15min内(流速40mL/min)纯化。合并适当的级分并在真空中蒸发,得到期望的产物(79.3mg,收率64%),其为白色固体。LCMS(甲酸A):Rt=0.91min,MH⁺=810。

[3504] 实施例AR263

[3505] N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(EAR263)

[3506]

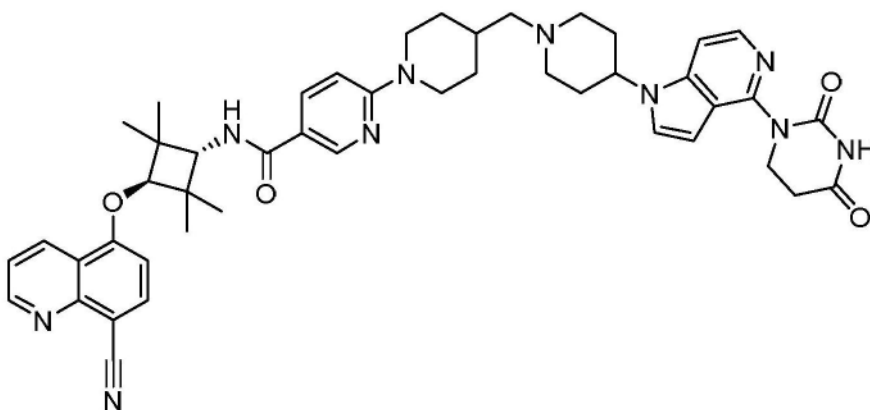


[3507] 向N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺(在实施例EAR248中作为中间体(未分离)制备;125mg,252 μ mol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB26中所述制备,87.6mg,252 μ mol)在DCM(4mL)和甲醇(1mL)中的悬浮液添加三乙酰氧基硼氢化钠(160mg,755 μ mol)并将该混合物在室温搅拌18h。混合物用DCM稀释,并将其依次用水和盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。样品通过制备型HPLC(XBridge 30mmx100mm)使用40-100%乙腈-水(用0.05%碳酸氢铵改性并用氨水调节至pH10)梯度在15min内(流速40mL/min)纯化。合并适当的级分并在真空中蒸发,得到期望的产物(77mg,收率37%),其为白色固体。LCMS(甲酸A):Rt=0.97min,MH⁺=794。

[3508] 实施例AR264

[3509] N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺盐酸盐(EAR264)

[3510]

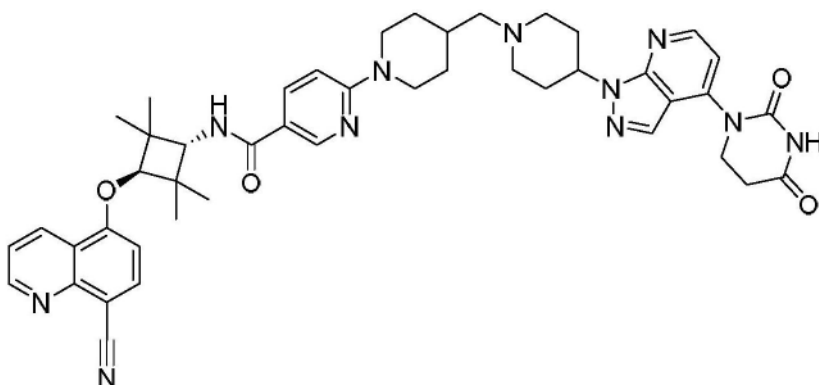


[3511] 将三乙酰氧基硼氢化钠 (58.7mg, 277 μ mol) 添加到 N-((1r, 3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)烟酰胺 (可按照描述362中所述制备, 101mg, 198 μ mol) 和 1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮 (可按照实施例 ECB25 中所述制备, 62.0mg, 198 μ mol) 在 DCE (2mL) 和 DMA (0.5mL) 中的搅拌溶液, 然后将混合物在室温搅拌 16h。混合物用乙酸乙酯和 NaHCO₃ (饱和水溶液) 稀释, 然后分离各相。水层用 EtOAc 萃取两次, 然后合并有机层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中蒸发。将所得样品用水洗涤, 得到白色固体。将固体悬浮在 DCM (2mL) 中并用 HCl (0.5M 于 MeOH 中, 435 μ L, 218 μ mol) 处理, 然后将混合物在室温搅拌 4h。将混合物在真空中浓缩, 得到期望的产物 (76.6mg, 收率 44%), 其为白色固体。LCMS (甲酸 A): Rt = 0.82min, MH⁺ = 809。

[3512] 实施例 AR265

[3513] N-((1r, 3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺盐酸盐 (EAR265)

[3514]



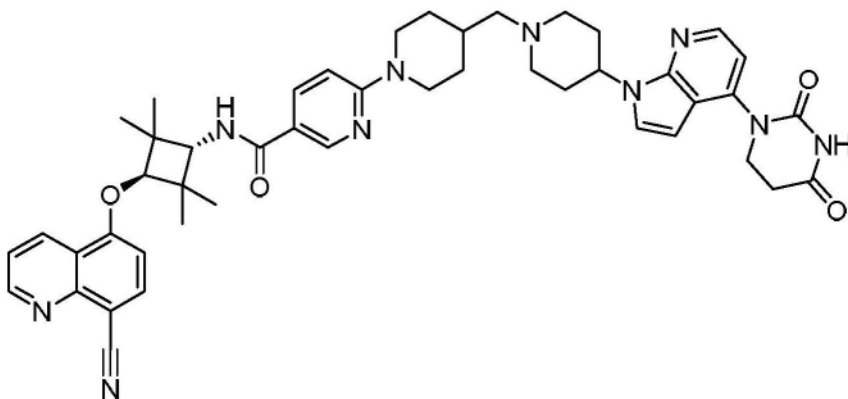
[3515] 将三乙酰氧基硼氢化钠 (49.0mg, 231 μ mol) 添加到 N-((1r, 3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)烟酰胺 (可按照描述362中所述制备, 84.5mg, 165 μ mol) 和 1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮 (可按照实施例 ECB19 中所述制备, 51.9mg, 165 μ mol) 在 DCE (2mL) 和 DMA (0.5mL) 中的搅拌溶液, 然后将混合物在室温搅拌 16h。混合物用乙酸乙酯和 NaHCO₃ (饱和水溶液) 稀释, 然后分离各相。水层用乙酸乙酯萃取两次, 然后合并有机层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中蒸发。将残余物依次用乙醚和乙醇研磨, 得到白色固体。将固体悬浮在 DCM (2mL) 中, 并用 HCl (0.5M 于异丙醇中, 363 182 μ mol) 处理, 然后搅拌 4h。混合物在真空中

浓缩,得到期望的产物(103mg,收率73%),其为白色固体。LCMS(甲酸A): $R_t=0.87\text{min}$, $MH^+=810$ 。

[3516] 实施例AR266

[3517] N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺盐酸盐(EAR266)

[3518]

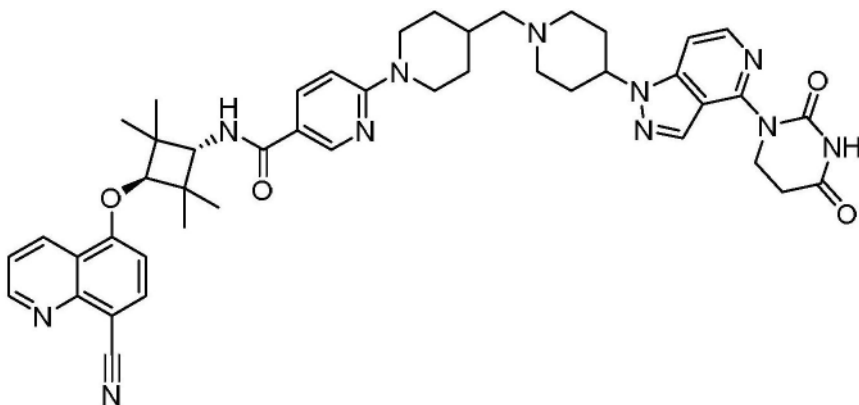


[3519] 将三乙酰氧基硼氢化钠(56.2mg,265 μmol)添加到N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)烟酰胺(可按照描述362中所述制备,97.0mg,190 μmol)、1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮三氟乙酸盐(可按照实施例ECB26中所述制备,90.0mg,90%w/w,190 μmol)和TEA(79.2 μL ,569 μmol)在DCE(2mL)和DMA中的搅拌溶液(0.5mL),然后将混合物在室温搅拌16h。混合物用乙酸乙酯和 NaHCO_3 (饱和水溶液)稀释,然后分离各相。水层用乙酸乙酯萃取两次,然后合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中蒸发。残余物用乙醇研磨,然后将所得固体通过过滤分离并收集。将滤液单独在真空中浓缩并与研磨的固体合并。用水研磨合并的样品得到白色固体,将其悬浮在DCM(2mL)中并用HCl(0.5M于甲醇中,417 μL ,208 μmol)处理然后搅拌混合物4h。混合物在真空中浓缩,得到期望的产物(114mg,收率69%),其为白色固体。LCMS(甲酸A): $R_t=0.87\text{min}$, $MH^+=809$ 。

[3520] 实施例AR267

[3521] N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-((4-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)烟酰胺盐酸盐(EAR267)

[3522]

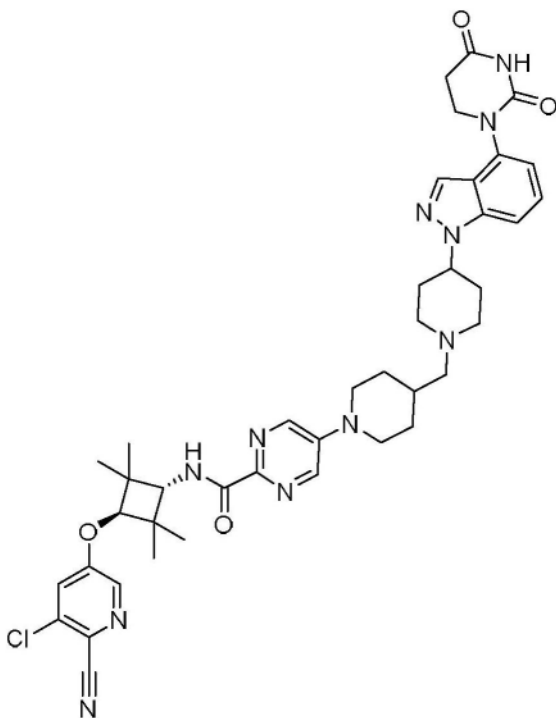


[3523] 将三乙酰氧基硼氢化钠(51.9mg, 245 μ mol)添加到N-((1r,3r)-3-((8-氰基喹啉-5-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-6-(4-甲酰基哌啶-1-基)烟酰胺(可按照描述362中所述制备,89.5mg,175 μ mol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB7中所述制备,55.0mg,175 μ mol)在DCE(2.0mL)和DMA(0.5mL)中的搅拌溶液,然后将混合物在室温搅拌16h。混合物用乙酸乙酯和NaHCO₃(饱和水溶液)稀释,然后分离各相。水层用乙酸乙酯萃取两次,然后合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中蒸发。将残余物依次用二乙醚和乙醇研磨,得到白色固体。将固体悬浮在DCM(2mL)中,并用HCl(0.5M于异丙醇中,385 μ L,192 μ mol)处理,然后将混合物搅拌4h。将混合物在真空中浓缩,得到期望的产物(104mg,收率70%),其为白色固体。LCMS(甲酸A): Rt=0.86min, MH⁺=810。

[3524] 实施例AR268

[3525] N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧化代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(EAR268)

[3526]

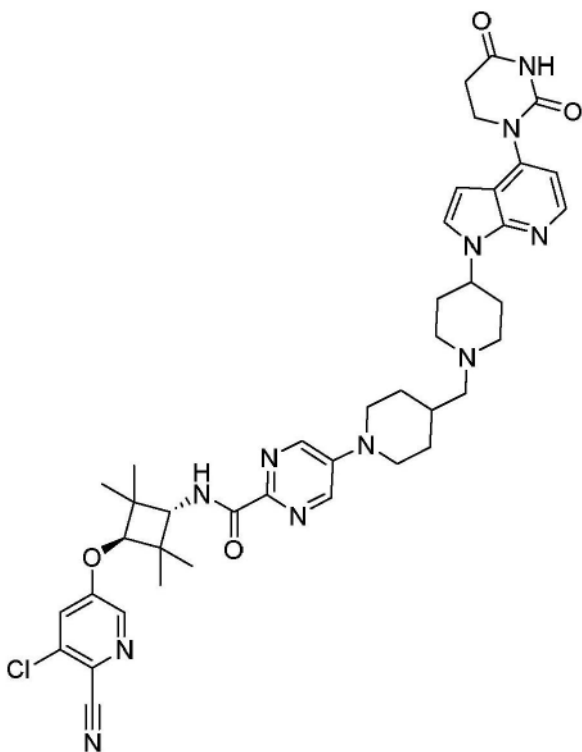


[3527] 向N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(可按照描述369中所述制备;74.5mg,150 μ mol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB4中所述制备,47mg,150 μ mol)在DCE(2.4mL)和DMA(0.6mL)中的悬浮液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(95.4mg,450 μ mol),然后将所得混合物在室温搅拌18h。混合物用DCM和水稀释,然后分离各相。水层用DCM反萃取两次,然后合并有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下除去溶剂。样品通过制备型HPLC(XBridge 30mmx100mm)使用40-100%乙腈-水(+0.05%碳酸氢铵改性剂)梯度在15min内(流速40mL/min)纯化。合并适当的级分并在真空中蒸发,得到期望的产物(77mg,收率61%),其为白色固体。LCMS(甲酸A): Rt=0.94min, MH⁺=794。

[3528] 实施例AR269

[3529] N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(EAR269)

[3530]

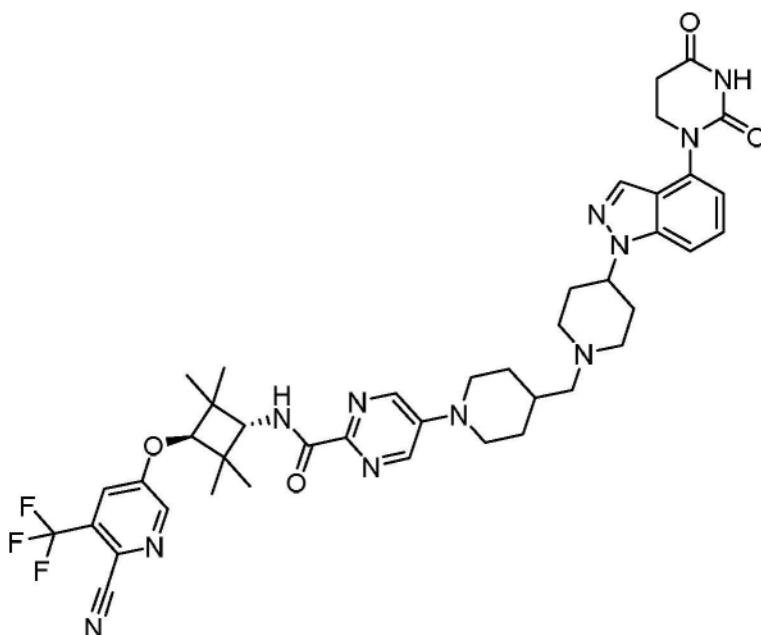


[3531] 向N-((1r,3r)-3-((5-氯-6-氰基吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(可按照描述369中所述制备;74.5mg,150 μ mol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB26中所述制备,47mg,150 μ mol)在DCE(2.4mL)和DMA(0.6mL)中的悬浮液添加三乙酰氧基硼氢化钠(95.4mg,450 μ mol),然后将所得混合物在室温搅拌18h。混合物用DCM和水稀释,然后分离各相。水层用DCM反萃取两次,然后合并有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下除去溶剂。样品通过制备型HPLC(XBridge 30mmx100mm)使用40-100%乙腈-水(+0.05%碳酸氢铵改性剂)梯度在15min内(流速40mL/min)纯化,然后合并适当的级分并在真空中蒸发,得到期望的产物(65.3mg,收率52%),其为白色固体。LCMS(甲酸A):Rt=0.94min,MH⁺=794。

[3532] 实施例AR270

[3533] N-((1r,3r)-3-((6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(EAR270)

[3534]

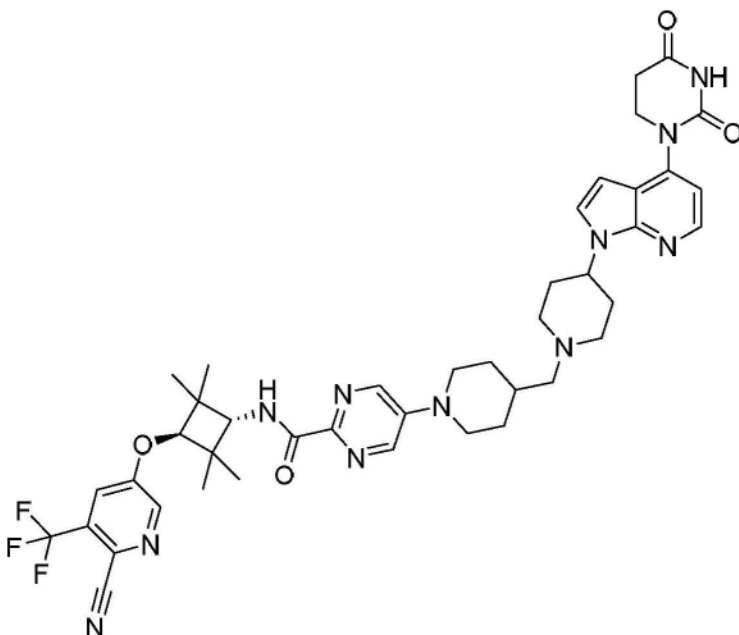


[3535] 将N-((1r,3r)-3-((6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(可按照描述373中所述制备;102mg,191 μ mol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB4中所述制备,60mg,191 μ mol)在DCE(2.5mL)和DMA(0.625mL)中的悬浮液添加三乙酰氧基硼氢化钠(122mg,574 μ mol),然后将得到的混合物在室温搅拌18h。混合物用DCM和水稀释,然后分离各相。水层用DCM反萃取两次,然后合并有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下除去溶剂。样品通过制备型HPLC(XBridge 30mmx100mm)使用40-100%乙腈-水(+0.05%碳酸氢铵改性剂)梯度在15min内(流速40mL/min)纯化,然后合并适当的级分并在真空中蒸发,得到期望的产物(85mg,收率51%),其为白色固体。LCMS(甲酸A):Rt=0.98min,MH⁺=828。

[3536] 实施例AR271

[3537] N-((1r,3r)-3-((6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(EAR271)

[3538]

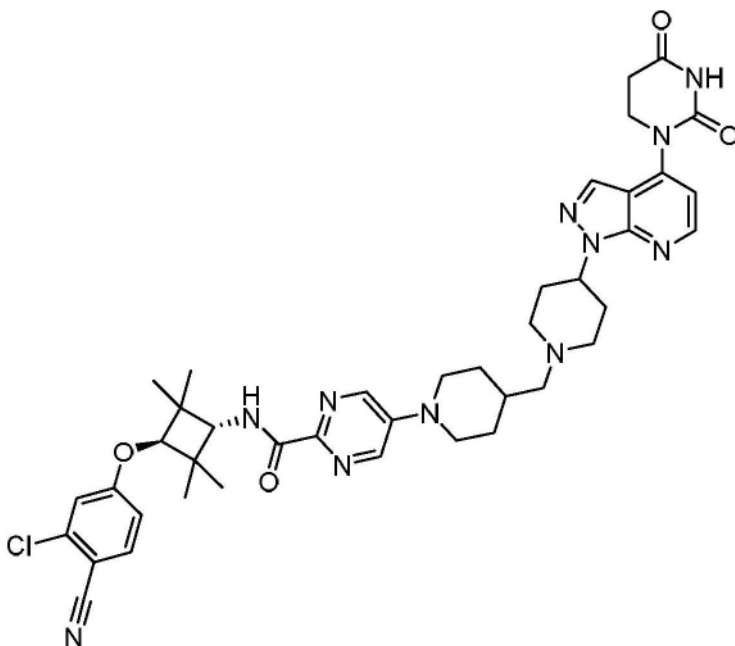


[3539] 向N-((1r,3r)-3-((6-氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(可按照描述373中所述制备;102mg,191 μ mol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB26中所述制备,60mg,191 μ mol)在DCE(3mL)和DMA(0.75mL)中的悬浮液添加三乙酰氧基硼氢化钠(122mg,574 μ mol),然后将所得混合物在室温搅拌18h。混合物用DCM和水稀释,然后分离各相。水层用DCM反萃取两次,然后合并有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下除去溶剂。样品通过制备型HPLC(XBridge 30mmx100mm)使用40-100%乙腈-水(+0.1%碳酸氢铵改性剂,用氨水调节至pH10)梯度在15min内(流速40mL/min)纯化,然后合并适当的级分并在真空中蒸发,得到期望的产物(106mg,收率64%),其为白色固体。LCMS(甲酸A): Rt=0.97min, MH⁺=828。

[3540] 实施例AR272

[3541] N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(EAR272)

[3542]

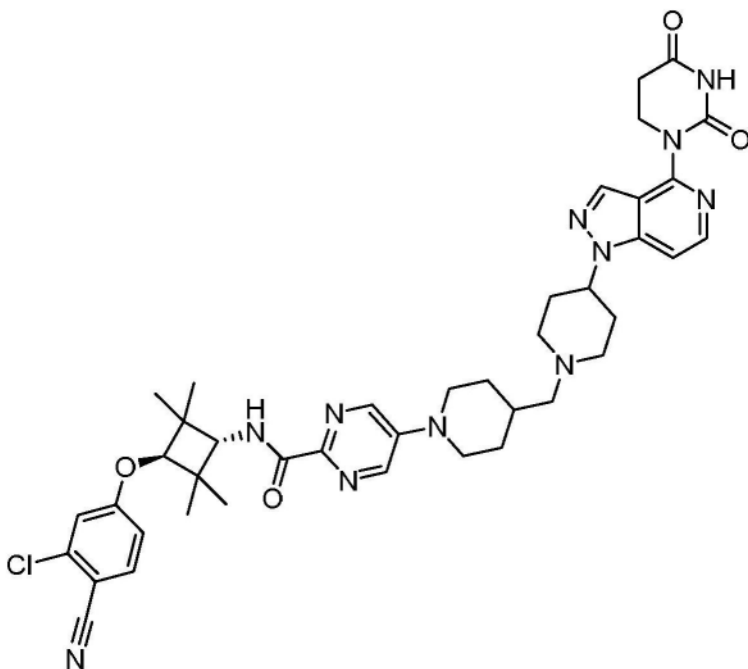


[3543] 向N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(可按照描述375中所述制备;63.1mg,127 μ mol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB19中所述制备;40mg,127 μ mol)在DCE(2mL)和DMA(0.5mL)中的悬浮液添加三乙酰氧基硼氢化钠(80.9mg,381 μ mol),然后将所得混合物在室温搅拌18h。混合物用DCM和水稀释,然后分离各相。水层用DCM反萃取两次,然后合并有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下除去溶剂。样品通过制备型HPLC(XBridge 30mmx100mm)使用40-100%乙腈-水(+0.05%碳酸氢铵改性剂)梯度在15min内(流速40mL/min)纯化,然后合并适当的级分并在真空中蒸发,得到期望的产物(54.1mg,收率51%),其为白色固体。LCMS(甲酸A):R_t=0.98min,MH⁺=794。

[3544] 实施例AR273

[3545] N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-((4-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(EAR273)

[3546]



[3547] 向N-((1r,3r)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)-2,2,4,4-四甲基环丁基)-5-(4-甲酰基哌啶-1-基)嘧啶-2-甲酰胺(可按照描述375中所述制备;63.1mg,127 μ mol)和1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例ECB7中所述制备;40.0mg,127 μ mol)在DCE(2mL)和DMA(0.5mL)中的悬浮液添加三乙酰氧基硼氢化钠(80.9mg,382 μ mol),然后将所得混合物在室温搅拌18h。混合物用DCM和水稀释,然后分离各相。水层用DCM反萃取两次,然后合并有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下除去溶剂。样品通过制备型HPLC(XBridge 30mmx100mm)使用40-100%乙腈-水(+0.1%碳酸氢铵调节剂,用氨水调节至pH10)梯度在15min内(流速40mL/min)纯化,然后合并适当的级分并在真空中蒸发,得到期望的产物(56.8mg,收率53%),其为白色固体。LCMS(甲酸A):R_t=0.97min,MH⁺=794。

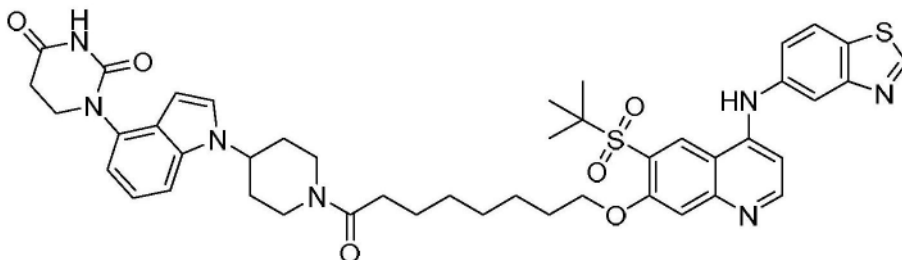
[3548] RIPK2 PROTAC实施例

[3549] 以下化合物是式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物,其中p和q均为1,并且TBM是RIPK2结合部分。

[3550] 实施例R1

[3551] 1-(1-(1-(8-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(叔丁基磺酰基)喹啉-7-基)氧基)辛酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(ER1)

[3552]

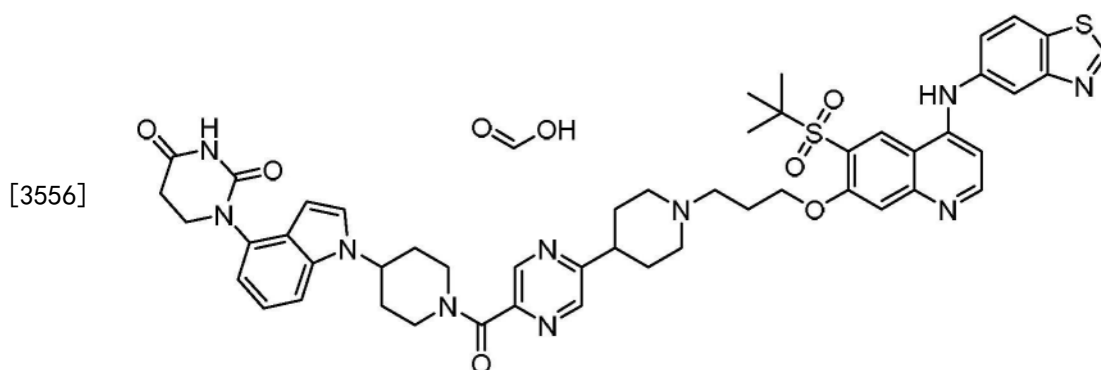


[3553] 将8-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(叔丁基磺酰基)喹啉-7-基)氧基)辛酸(可按照描述175中所述制备;34mg,0.061mmol)和HATU(46mg,0.121mmol)在无水DMF(0.6mL)中的混合物用DIPEA(0.053mL,0.304mmol)处理并将该溶液在带塞容器中在室温搅拌20min。

将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;19mg,0.061mmol)添加到该反应混合物中,并将其在带塞容器中在室温搅拌64h。溶液用DMSO(1.5mL)稀释,并通过MDAP(高pH)纯化。将适当的级分在真空中蒸发。将残余物溶解在1:1乙腈:甲醇(4mL)中,转移至小瓶并将溶剂在氮气流下蒸发。固体在真空烘箱中干燥,得到标题化合物,其为黄色固体(25mg,0.029mmol,收率48%)。LCMS(高pH):Rt=1.15min,MH+=850

[3554] 实施例R2

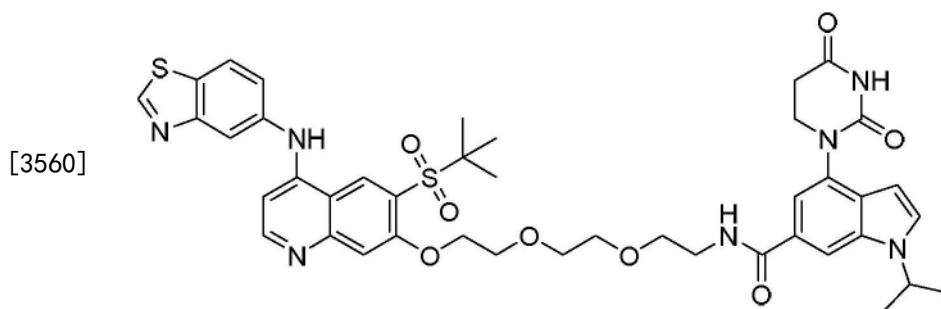
[3555] 1-(1-(1-(5-(1-(3-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(叔丁基磺酰基)喹啉-7-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)吡啶-2-羧基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮甲酸盐(ER2)



[3557] 将5-(1-(3-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(叔丁基磺酰基)喹啉-7-基)氧基)丙基)哌啶-4-基)吡啶-2-甲酸二盐酸盐(可按照描述179中所述制备;47.0mg,0.064mmol)和HATU(32mg,0.084mmol)在无水DMF(0.6mL)中的混合物用DIPEA(0.045mL,0.256mmol)处理,并将溶液在带塞容器中在室温静置20min。将1-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(可按照实施例CB1中所述制备;20mg,0.064mmol)添加到反应混合物中,将其在室温在带塞容器中静置2h。添加另外的HATU(16mg),并将混合物在室温在带塞容器中静置22h。溶液用DMSO(0.2mL)稀释,并通过MDAP(甲酸)纯化。合并适当的级分,并在氮气流下蒸发溶剂,得到标题化合物,其为黄色固体(34mg,0.034mmol,收率53%)。LCMS(甲酸A):Rt=0.56min,MH+=378

[3558] 实施例R3

[3559] N-(2-(2-(2-((4-(苯并[d]噻唑-5-基氨基)-6-(叔丁基磺酰基)喹啉-7-基)氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺(ER3)



[3561] 将N-(7-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-6-(叔丁基磺酰基)喹啉-4-基)

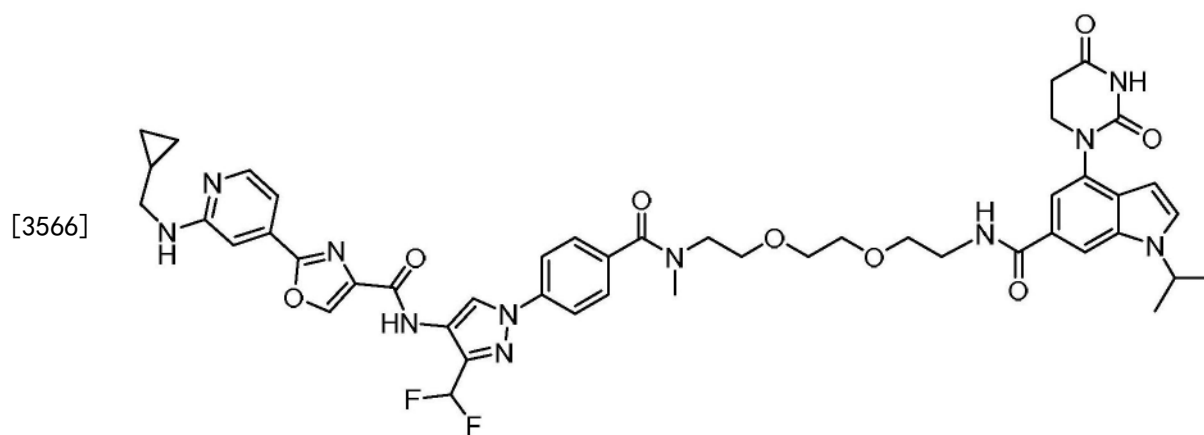
苯并[d]噻唑-5-胺(可按照描述181中所述制备;34.5mg,0.063mmol)、4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酸(可按照描述35中所述制备;20mg,0.063mmol)和三乙胺(0.035mL,0.254mmol)在DMF(0.8mL)中的溶液用HATU(33.8mg,0.089mmol)处理并在环境温度搅拌30min。混合物通过MDAP(高pH)纯化,得到标题化合物(38mg,0.045mmol,收率71%)。LCMS(高pH A):Rt=1.02min,MH+=842

[3562] IRAK4 PROTAC实施例

[3563] 以下化合物是式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物,其中p和q均为1,并且TBM是IRAK4结合部分。

[3564] 实施例I1

[3565] 2-(2-((环丙基甲基)氨基)吡啶-4-基)-N-(3-(二氟甲基)-1-(4-((2-(2-(2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)苯基)-1H-吡啶-4-基)噻唑-4-甲酰胺(EI1)



[3567] 将(环丙基甲基)(4-(4-((3-(二氟甲基)-1-(4-((2-(2-(2-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-1-异丙基-1H-吡啶-6-甲酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)(甲基)氨基甲酰基)苯基)-1H-吡啶-4-基)氨基甲酰基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(可按照描述187中所述制备;20mg,0.019mmol)和在二噁烷中的4.0M HCl(241μL,0.965mmol)混合,并搅拌4h。将混合物吹干,并通过MDAP(高pH)纯化,并冷冻干燥过夜(约20h),得到标题化合物(10mg,10.15μmol,收率53%)。LCMS(高pH A):Rt=1.15min,MH+=936

[3568] 生物学数据

[3569] Cereblon结合测定方案

[3570] 全长Cereblon蛋白(6His tev Cereblon/6His tev DDB1 ΔBPB)从大肠杆菌中表达和纯化,以监测化合物结合。AlexaFluor 647标记的化合物(用Alexa647荧光染料标记的来那度胺)是使用AlexaFluor 647琥珀酰亚胺酯作为标记试剂通过溶液合成在内部合成的。使用Labcyte Echo 555将来自10mM在100%DMSO中的化合物以1:3滴定,并将100nL转移至低容量黑色384孔微量滴定板中。在100nM荧光配体的存在下使用Thermo Scientific Multidrop Combi将5μL的10nM蛋白质分配至50mM HEPES、150mM NaCl、5%甘油、1mM DTT和1mM CHAPS(pH7.4)的测定缓冲液中(最终测定浓度为5nM蛋白质和50nM配体)。在室温在黑暗中平衡15min后,在测定缓冲液(1nM FAC)中添加5μL 2nM钨螯合物标记的抗6His抗体(Perkin Elmer,W1024,AD0111)。然后在室温在黑暗中孵育另外的30min后,在配备TRF激光器的Perkin Elmer Envision多模式平板读数器上检测时间分辨荧光(TRF)(激发=337nm;

发射1=615nm;发射2=665nm;双波长偏向二向色=400nm,630nm)。使用以下公式计算TR-FRET比率:比率=((在665nm处的受体荧光)/(在615nm处的供体荧光))。TR-FRET比率数据被标准化为高(DMSO)和低(无蛋白质反应)对照,并且通过将荧光比率数据拟合到四参数模型来确定每个测试化合物的pIC₅₀值:

$$[3571] \quad y = A + \frac{B - A}{1 + \left(\frac{10^c}{x}\right)^d}$$

[3572] 其中'a'为最小值,'b'为最大值,'c'为pIC₅₀, 'd'为Hill斜率。

[3573] 结果

[3574] 在Cereblon结合测定中测试了ECB1、ECB6、ECB7、ECB8、ECB9、ECB10、ECB11、ECB15、ECB16、ECB17、ECB18、ECB19、ECB25、ECB29、ECB30、ECB37、ECB44、ECB45、ECB46、ECB47、ECB48、ECB49、ECB50、ECB51。这些化合物中的每一个的平均pIC₅₀≥6.0。单独的化合物的数据如下所示:

[3575] 实施例 平均pIC₅₀

[3576] ECB1 8.0

[3577] ECB6 7.6

[3578] ECB7 7.1

[3579] ECB8 6.6

[3580] ECB9 8.1

[3581] ECB10 6.7

[3582] ECB11 8.6

[3583] ECB15 7.6

[3584] ECB16 7.5

[3585] ECB17 6.5

[3586] ECB18 8.0

[3587] ECB19 6.42

[3588] ECB25 6.64

[3589] ECB29 6.92

[3590] ECB30 6.61

[3591] ECB37 7.26

[3592] ECB44 7.48

[3593] ECB45 7.00

[3594] ECB46 6.51

[3595] ECB47 6.24

[3596] ECB48 7.45

[3597] ECB49 7.70

[3598] ECB50 7.62

[3599] ECB51 7.60

[3600] 在Cereblon结合测定中测试了实施例EAR2-3、EAR5-12、EAR14-20、EAR22-29、

EAR31-46、EAR48-65、EAR67-70、EAR73、EAR75-98、EAR100-104、EAR106-125、EAR127-138、EAR140-160、EAR162、EAR164-175 and EAR177-247、EAR249、EAR2521-273。这些化合物中的每一个的平均 $pIC_{50} \geq 6.0$ 。

[3601] 雄激素受体降解测定方案

[3602] 使用**Nano-Glo®HiBiT**裂解检测系统(Promega)在384孔测定板格式中对在用PROTAC处理的人LnCaP细胞中雄激素受体蛋白的降解进行量化。首先建立了克隆的LnCaP衍生细胞系,其中使用CRISPR/Cas9编辑对AR基因进行了修饰,因此表达的AR蛋白在其氨基末端包含11个氨基酸的HiBiT标签。制备10mM DMSO PROTAC储备溶液,并将其稀释到11个浓度、3倍增量范围内,并使用声学ECHO分配器(Labcyte)将25nL分配到白色不透明底部的384孔测定板(Thermofisher)中。细胞在细胞培养基中生长(RPMI 1640补充15% FBS、青霉素50U/mL和链霉素50ug/mL(Thermofisher))。为了进行测定,将细胞从烧瓶中分离出来,并用测定培养基(FluoroBrite™ DMEM,补充有10%热灭活FBS、青霉素50U/mL和链霉素50ug/mL(Thermofisher))将细胞重新悬浮。将细胞悬浮液在400g离心5min,并将沉淀物重新悬浮在测定培养基中。将含有10,000个细胞的25μL的细胞悬浮液分配到含有测试化合物的测定板的每个孔中,然后将其在37℃/5% CO₂孵育18h。每个测定板上都包含对照孔,其中不含细胞的测定培养基为无AR残留100%效果对照,并且仅用DMSO媒介物(不含PROTAC)处理的细胞为0%效果对照。将25μL的补充有LgBiT蛋白和**Nano-Glo®**底物(Promega)的**Nano-Glo®HiBiT**裂解缓冲液添加到每个孔中,然后在室温以500rpm振摇板10min。使用PHERAstar微孔板读数仪(BMG Labtech)测量发光强度,并通过将原始发光值标准化为上述对照孔来计算每个孔中剩余的AR蛋白%。使用软件(IDBS ActivityBase)从这些标准化发光值中获得对应于PROTAC效力和功效估计值的参数。这些包括DC50和Dmax估计值。通常会生成两个版本的DC50,称为相对DC50和绝对DC50。它们分别是拟合的4参数S形响应曲线的拐点和对应于50%蛋白质降解的PROTAC的插值浓度。Dmax参数是实验观察到的最大降解,并且渐近线最大值参数是拟合的响应曲线渐近线最大值。

[3603] 通过使用**CellTiter-Glo®**发光细胞活力测定法(Promega)测量细胞ATP水平来评估PROTAC对细胞活力的影响。ATP测定与AR HiBiT测定在同一天在单独的测定板上同时进行,遵循上面详述的相同的一般程序。

[3604] 结果

[3605] 在雄激素受体降解测定中测试了实施例EAR1-3、EAR5-20、EAR22-46、EAR48、EAR50-51、EAR53-125、EAR127-138、EAR140-247、EAR249、EAR251-254、EAR257、EAR259-260、EAR268-270、EAR272-273。

[3606] 实施例EAR1-3、EAR5-20、EAR22-46、EAR48、EAR50-51、EAR53-117、EAR119-125、EAR127-132、EAR134-138、EAR140-247、EAR249、EAR251-254、EAR257、EAR259-260、EAR269-270和EAR272的平均相对 pDC_{50} 为 ≥ 6.0 。

[3607] EAR 118表现出平均 pDC_{50} 为5.72,EAR133表现出平均相对 pDC_{50} 为5.94,EAR268表现出平均相对 pDC_{50} 为5.54并且EAR273表现出平均相对 pDC_{50} 为5.67。

[3608] 实施例EAR1-3、EAR5-20、EAR22-27、EAR29-46、EAR48、EAR50-51、EAR53-67、EAR70-74、EAR76、EAR78、EAR82-83、EAR86、EAR89、EAR91、EAR93-106、EAR108-117、EAR119-125、EAR127-131、EAR134-137、EAR140-145、EAR147-159、EAR161-163、EAR166-173、EAR175-179、

EAR181-221、EAR223-243、EAR246-247、EAR249、EAR251-254、EAR257和EAR259-260表现出平均相对 $pDC_{50} \geq 7.0$ 。

[3609] 实施例EAR9、EAR11、EAR13、EAR15-16、EAR18、EAR20、EAR22-23、EAR25-27、EAR29-36、EAR38-39、EAR41-44、EAR46、EAR48、EAR50-51、EAR53、EAR56-58、EAR61-62、EAR64-67、EAR70-72、EAR83、EAR97-98、EAR104-106、EAR108-111、EAR114-117、EAR119-120、EAR122-125、EAR127-131、EAR135-136、EAR140-142、EAR144-145、EAR147-149、EAR152、EAR154-157、EAR161-163、EAR166、EAR168、EAR170-173、EAR175、EAR177、EAR179、EAR181-182、EAR185、EAR190-193、EAR196、EAR201、EAR203-205、EAR208-209、EAR211、EAR213-214、EAR216-221、EAR224-227、EAR229-234、EAR236-243、EAR251、EAR253和EAR259表现出平均相对 $pDC_{50} \geq 8.0$ 。

[3610] 实施例EAR1-3、EAR5-20、EAR22-29、EAR31-46、EAR48、EAR50-51、EAR53-57、EAR59、EAR61-62、EAR64-69、EAR72-78、EAR80-81、EAR83-89、EAR91-104、EAR106-111、EAR114-125、EAR127、EAR130-138、EAR140-159、EAR161-182、EAR184-244、EAR246-247、EAR249、EAR251-253、EAR257、EAR259-260、EAR268-269和EAR272-273表现出平均渐近线最大值 $\geq 50\%$ 。

[3611] 实施例EAR1-3、EAR5-16、EAR18、EAR20、EAR22-26、EAR29、EAR31-35、EAR37、EAR39、EAR43-46、EAR48、EAR50-51、EAR53-57、EAR61-62、EAR65-69、EAR72、EAR75、EAR81、EAR84-87、EAR95、EAR98-102、EAR104、EAR109-111、EAR117-120、EAR122-123、EAR125、EAR127、EAR134-135、EAR140、EAR142、EAR148-149、EAR151-159、EAR161、EAR166-168、EAR170-173、EAR175-176、EAR178-179、EAR181-182、EAR184-191、EAR 193-194、EAR196、EAR198、EAR200-207、EAR209-210、EAR212-217、EAR220-221、EAR225-227、EAR229-231、EAR233-234、EAR237-238、EAR240、EAR242、EAR252-253、EAR268-269和EAR273表现出平均渐近线最大值 $>70\%$ 。

[3612] 双重突变(T878A/L702H)雄激素受体降解测定方案

[3613] 使用HTRF人雄激素受体检测试剂盒(PerkinElmer, #64ANDRPEH)在384孔测定板格式中对在用PROTAC处理的人MDA Pca 2b(ATCC, #CRL-2422)细胞中雄激素受体双重T878A/L702H突变蛋白的降解进行量化。制备PROTAC的10mM DMSO(Sigma-Aldrich, #472301)储备溶液并将其稀释到11个浓度、3倍增量范围内,然后使用声学ECHO分配器(Labcyte)将25nL分配到白色不透明底部的384孔测定板(Thermofisher, #164610)中。将细胞在补充有20% FBS(Gibco, #10099-141)、青霉素50U/mL和链霉素50ug/mL(Gibco, #15140-122))的生长培养基(BRFF-HPC-1(AthenaES, #0403)中在胶原蛋白I或聚-D-赖氨酸涂层的T175烧瓶(Corning, 分别为#356487或#356539)中培养。为了进行测定,从烧瓶中收获细胞,以200g离心5min,然后重新悬浮在生长培养基中。将含有10,000个细胞的25 μ L细胞悬浮液分配到含有测试化合物的测定板的每个孔中,然后将其在37°C/5% CO₂孵育18h。每个测定板上均包含对照孔,其中不含细胞的测定培养基为无AR残留100%效果对照,并且仅用DMSO媒介物(不含PROTAC)处理的细胞为0%效果对照。孵育18h后,向每个孔中添加8 μ L的来自HTRF试剂盒的补充裂解缓冲液,并在室温以500rpm摇动检测板1h。向每个孔中添加8 μ L的来自HTRF试剂盒的检测缓冲液中的抗体混合物,并将板在室温在黑暗中孵育2h。使用337nm的激发波长用PHERAstar微孔板读数仪(BMG Labtech)测量620nm和665nm处的荧光,并通过将HTRF比率(665nm信号/620nm信号)值标准化为上面提到对照孔来计算每个孔中残留的AR蛋白%。使用曲线拟合软件(IDBS ActivityBase)从这些标准化值中获得对应于PROTAC效力和功效估

计值的参数。这些包括DC50和Dmax估计值。通常会生成两个版本的DC50,称为相对DC50和绝对DC50。它们分别是拟合的4参数S形响应曲线的拐点和对应于50%蛋白质降解的PROTAC插值浓度。Dmax参数是实验观察到的最大降解,并且渐近线最大值参数是拟合的响应曲线渐近线最大值。

[3614] 通过使用**CellTiter-Glo®**发光细胞活力测定法(Promega, #G7573)测量细胞ATP水平来评估PROTAC对细胞活力的影响。ATP测定与AR HTRF测定在同一天在单独的测定板上同时进行,遵循制造商的说明和上面详述的相同的一般程序。

[3615] 结果

[3616] 在双重突变(T878A/L702H)雄激素受体降解测定中测试了实施例AR14、AR18、AR29、AR37、AR41、AR67、AR75、AR246-247、AR249、AR251-253和AR261。

[3617] 实施例AR14、AR18、AR29、AR37、AR41、AR67、AR75、AR246、AR251、AR253和AR261表现出平均相对pDC50 ≥ 6.5 。实施例AR18、AR29、AR41、AR67和AR261表现出平均相对pDC₅₀ ≥ 7.0 。

[3618] 实施例AR14、AR18、AR29、AR37、AR41、AR67、AR75、AR246-AR247、AR251-253和AR261表现出平均渐近线最大值 $\geq 55\%$ 。实施例AR18、AR29、AR37、AR41、AR75和AR252-253表现出平均渐近线最大值 $\geq 70\%$ 。

[3619] RIPK2降解测定方案

[3620] 使用**Nano-Glo®HiBiT**裂解检测系统(Promega)在384孔测定板格式中对在用PROTAC处理的人胚胎肾(HEK293)细胞中RIPK2蛋白的降解进行量化。首先建立了克隆的HEK293衍生细胞系,其中使用CRISPR/Cas9编辑对RIPK2基因进行了修饰,因此表达的RIPK2蛋白在其氨基末端包含11个氨基酸的HiBiT标签。这些细胞系是HiBiT修饰的杂合子。将细胞在90%胎牛血清(FBS)、10%DMSO中以等分试样冷冻保存,并储存在-150°C。制备PROTAC的10mM DMSO储备溶液,并将其稀释到11个浓度、3倍增量范围内,然后使用声学ECHO分配器(Labcyte)将25nL分配到白色不透明底部的384孔测定板(Thermofisher)中。为了进行分析,将冷冻保存的细胞小瓶快速解冻并悬浮在30mL的测定培养基中(FluoroBrite™ DMEM, 补充有10%热灭活的FBS、青霉素50U/mL和链霉素50ug/mL(Thermofisher))。将细胞悬浮液在400g离心5min,并将沉淀物重新悬浮在测定培养基中。将25uL的含有10,000个细胞的细胞悬浮液分配到含有测试化合物的测定板的每个孔中,然后将其在37°C/5% CO₂孵育18h。每个测定板上都包含对照孔,其中不含细胞的测定培养基为无RIPK2残留的100%效果对照,并且仅用DMSO媒介物(不含PROTAC)处理的细胞为0%效果对照。将25uL的补充有LgBiT蛋白和**Nano-Glo®**底物(Promega)的**Nano-Glo®HiBiT**裂解缓冲液添加到每个孔中,然后将板在室温以500rpm振摇10min。使用PHERAstar微孔板读数仪(BMG Labtech)测量发光强度,并通过将原始发光值标准化为上述对照孔来计算每个孔中剩余的RIPK2蛋白%。使用软件(IDBS ActivityBase)从这些标准化发光值中获得了对应于PROTAC效力和功效估计值的参数。这些包括DC50和Dmax估计值。通常生成两个版本的DC50,称为相对DC50和绝对DC50。它们分别是拟合的4参数S形响应曲线的拐点和对应于50%蛋白质降解的PROTAC插值浓度。Dmax参数是实验观察到的最大降解,并且渐近线最大值参数是拟合的响应曲线渐近线最大值。

[3621] 结果

[3622] 实施例R1-3在RIPK2降解测定中进行了测试。单独化合物的数据如下所示:

[3623]	实施例	平均渐近 线最大值 (%)	平均相对 pDC ₅₀
	R1	96	8.5
	R2	88	8.5
	R3	92	8.3

[3624] IRAK4降解测定方案

[3625] 使用 **Nano-Glo®** HiBiT裂解检测系统 (Promega) 在384孔测定板格式中对在用 PROTAC处理的HeLa细胞中 IRAK4 (白细胞介素1受体相关激酶4) 蛋白的降解进行量化。首先建立了克隆HeLa细胞系, 其中使用CRISPR/Cas9编辑对 IRAK4基因进行了修饰, 因此表达的 IRAK4蛋白在其氨基末端包含11个氨基酸的HiBiT标签。这些细胞系是HiBiT修饰的杂合子。将细胞在90%胎牛血清 (FBS)、10% DMSO中以等分试样冷冻保存, 并储存在-150℃。制备 PROTAC的10mM DMSO储备溶液, 并将其稀释到11个浓度、3倍增量范围内, 然后使用声学ECHO分配器 (Labcyte) 将25nL分配到白色不透明底部的384孔测定板 (Thermofisher) 中。为了进行测定, 将冷冻保存的细胞小瓶快速解冻并悬浮在30mL的测定培养基 (FluoroBrite™ DMEM, 补充有10%热灭活的FBS、青霉素50U/mL和链霉素50ug/mL (Thermofisher)) 中。将细胞悬浮液在400g下离心5min, 并将沉淀物重新悬浮在测定培养基中。将含有10,000个细胞的25uL细胞悬浮液分配到含有测试化合物的测定板的每个孔中, 然后将其在37℃/5% CO₂ 孵育18h。每个测定板上都包含对照孔, 其中不含细胞的测定培养基为无IRAK4残留100%效果对照, 并且仅用DMSO媒介物 (不含PROTAC) 处理的细胞为0%效果对照。将25uL的补充有 LgBiT蛋白和 **Nano-Glo®** 底物 (Promega) 的 **Nano-Glo®** HiBiT裂解缓冲液添加到每个孔中, 并将板在室温以500rpm摇动10min。使用PHERAstar微孔板读数仪 (BMG Labtech) 测量发光强度, 并通过将原始发光值标准化为上述对照孔来计算每个孔中剩余的IRAK4蛋白%。使用软件 (IDBS ActivityBase) 从这些归一化的发光值中获得了对应于PROTAC效力和功效估计值的参数。这些包括DC50和Dmax估计值。通常生成两个版本的DC50, 称为相对DC50和绝对DC50。它们分别是拟合的4参数S形响应曲线的拐点和对应于50%蛋白质降解的PROTAC插值浓度。Dmax参数是实验观察到的最大降解, 并且渐近线最大值参数是拟合的响应曲线渐近线最大值。

[3626] 结果

[3627] 实施例I1在IRAK4降解测定中进行了测试。其表现出平均相对pDC50为8.1, 并且平均渐近线最大值为96%。